



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga**

**TESIS DOCTORAL**

**EPILEPSIA ASOCIADA A AUTOINMUNIDAD: PREVALENCIA Y  
CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA  
FARMACORRESISTENTE DEL LÓBULO TEMPORAL DE  
ETIOLOGÍA DESCONOCIDA E INICIO NO RECIENTE**

**D. Pablo Cabezudo García. Mayo 2023**

**Directores:**

**D. Pedro Jesús Serrano Castro**

**D. Guillermo Estivill Torrús**

**Tutor/a**

**D<sup>a</sup>. María Inmaculada García Fernández**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Pablo Cabezudo García

 <http://orcid.org/0000-0002-6421-5348>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña PABLO CABEZUDO GARCÍA

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: EPILEPSIA ASOCIADA A AUTOINMUNIDAD: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE DEL LÓBULO TEMPORAL DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA E INICIO NO RECIENTE

Realizada bajo la tutorización de MARÍA INMACULADA GARCÍA FERNÁNDEZ y dirección de PEDRO JESÚS SERRANO CASTRO Y GUILLERMO ESTIVILL TORRÚS (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 13 de ABRIL de 2023

<p>Fdo.: PABLO CABEZUDO GARCÍA Doctorando/a</p>	<p>Fdo.: MARÍA INMACULADA GARCÍA FERNÁNDEZ Tutor/a</p>

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071

Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10

E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: PEDRO JESÚS SERRANO CASTRO  
Director/es de tesis

GUILLERMO ESTIVILL TORRÚS

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071  
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10  
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

D. PEDRO J. SERRANO CASTRO, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Regional Universitario de Málaga, e Investigador Responsable del Grupo de Investigación consolidado *Neuroinmunología y Neuroinflamación* del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND).

D. GUILLERMO ESTIVILL TORRÚS, Doctor en Biología, Investigador de la citada Unidad de Gestión Clínica, y Coinvestigador Responsable del mencionado Grupo de Investigación *Neuroinmunología y Neuroinflamación* en el IBIMA Plataforma BIONAND.

D<sup>a</sup> MARÍA INMACULADA GARCÍA FERNÁNDEZ, Doctora en Farmacia y Catedrática del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Física y Deportiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

## **CERTIFICAN**

Que D. PABLO CABEZUDO GARCÍA, ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “EPILEPSIA ASOCIADA A AUTOINMUNIDAD: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE DEL LÓBULO TEMPORAL DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA E INICIO NO RECIENTE”, que consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

- Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Ortega-Pinazo J, Postigo-Pozo MJ, García-Martín G, Antolí-Martínez H, Sánchez-Sánchez V, Quiroga-Subirana P, Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G. Prevalence of Neural

Autoantibodies in Paired Serum and Cerebrospinal Fluid in Adult Patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy of Unknown Etiology. J Clin Med. 2021 Oct 21;10(21):4843. doi: 10.3390/jcm10214843. PMID: 34768363; PMCID: PMC8584597.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, se expide el presente certificado en Málaga 21 de mayo de 2023:

Director: D. Pedro Jesús Serrano Castro

Co-Director: D. Guillermo Estivill Torrús

Tutora: D<sup>a</sup>. María Inmaculada García Fernández



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Yo, PABLO CABEZUDO GARCÍA, DECLARO que soy autor del presente trabajo de investigación y que lo he realizado en Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), en las dependencias que a tal efecto se localizan en el Hospital Regional Universitario de Málaga, siendo estas la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias y el Laboratorio de Investigación del Hospital Civil, bajo la dirección del Dr. Pedro Jesús Serrano Castro y el Dr. Guillermo Estivill Torrús.

Y para que así conste, firmo la presente declaración en Málaga, a 21 de mayo de 2023.

Fdo. D. Pablo Cabezudo García



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Este trabajo se ha realizado al amparo del grupo de investigación consolidado C-01 Neuroinmunología y Neuroinflamación del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), dirigido por el Dr. Pedro Jesús Serrano Castro, y del Grupo de Investigación Neuropsicofarmacología Aplicada a Enfermedades Neurológicas y Neuropsiquiátricas CTS643 del Plan Andaluz de Investigación, Desarrollo e Innovación (PAIDI, Consejería de Universidad, Investigación e Innovación de la Junta de Andalucía), dirigido por el Dr. Guillermo Estivill Torrús, y establecido en el citado Instituto de Investigación Biomédica.

El trabajo ha sido financiado por la beca de ayuda a la investigación de la Sociedad Andaluza de Neurología 2019 (Nicolás Lundahl Ciano Petersen.) de 6000€

El trabajo ha sido financiado por la Consejería de Salud y Consumo, Junta de Andalucía, a través de las siguientes acciones:

- Título del proyecto: Caracterización Clínico-Electroencefalográfica e Inmunológica de la Epilepsia Asociada a Autoinmunidad. (Exp.: NEURORECA- 0003-2022). Ayudas Neuro-RECA a la Investigación Científica en Neurología. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía 2022. Investigadores Principales: Pablo Cabezudo García, Nicolás Lundahl Ciano Petersen.

- Título del proyecto: Neuro-RECA (Red Andaluza de Investigación Clínica y Traslacional en Andalucía) (Exp.: RIC-0111.2019). Proyectos investigación clínica en red con fortalecimiento del capital humano investigador. Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía. 2019. Investigador principal: Pedro Jesús Serrano Castro



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Dedicada a mi familia



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE GENERAL

I. RESUMEN .....	28
II. INTRODUCCIÓN .....	34
1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA EPILEPSIA....	35
1.1 Epilepsia de etiología desconocida.....	37
1.2 Epilepsia farmacorresistente y neuroinflamación.....	39
2. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.....	50
2.1 Epilepsia del lóbulo temporal mesial y esclerosis de hipocampo.....	51
2.1.1 Etiología.....	51
2.1.2 Semiología .....	55
2.1.3 Electroencefalografía de superficie.....	59
2.2 Epilepsia del lóbulo temporal lateral (neocortical).....	63
2.3 Epilepsia temporal plus, perisilviana y la ínsula .....	64
2.4 Comorbilidades neuropsiquiátricas.....	67
2.4.1 Comorbilidad psiquiátrica .....	69
2.4.2 Afectación cognitiva .....	71
3. CRISIS EPILÉPTICAS DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE.....	74
3.1 Conceptos de crisis sintomáticas en encefalitis autoinmunes y epilepsia asociada a autoinmunidad.....	74
3.2 Crisis sintomáticas agudas en encefalitis autoinmunes .....	79
3.2.1 Epidemiología y características clínico-EEG .....	79
3.2.1.1 Encefalitis anti-NMDAR .....	82
3.2.1.2 Encefalitis anti-LGI1 .....	85
3.2.1.3 Otras encefalitis mediada por anticuerpos de superficie .....	87
3.2.2 Anticuerpos antineuronales e ictogenesis .....	90
3.2.3 Tratamiento .....	94
3.3 Epilepsia asociada a autoinmunidad.....	97
3.3.1 Epilepsia postencefalítica.....	97
3.3.2 Encefalitis crónicas .....	98
3.3.2.1 Encefalitis de Rasmussen.....	99
3.3.2.2 Encefalitis límbicas asociadas a anticuerpos onconeuronales y seronegativas .....	102
3.3.2.3 Encefalitis límbica asociada a anti-GAD65 .....	103





3.3.3 Epilepsia sine encefalitis manifiesta con presencia de anticuerpos antineuronales .....	106
3.3.3.1 Prevalencia y escalas predictivas de anticuerpos antineuronales .....	106
3.3.3.2 Rol patogénico de los anticuerpos antineuronales.....	116
3.3.3.3 Características clínicas, EEG, neuroimagen y pronóstico.....	118
III. JUSTIFICACIÓN .....	125
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	131
1. HIPÓTESIS.....	131
2. OBJETIVOS .....	131
2.1 Objetivo general: .....	131
2.2 Objetivos operativos: .....	132
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	136
1. DISEÑO:.....	136
2. MARCO DEL ESTUDIO: .....	136
3. PACIENTES: .....	137
3.1 Muestreo y reclutamiento: .....	137
3.2 Criterios de selección.....	137
3.2.1 Criterios de inclusión: .....	137
3.2.2 Criterios de exclusión:.....	138
4. PROTOCOLO DE ESTUDIO: .....	138
4.1 Evaluación al corte transversal y seguimiento.....	138
4.2 Determinación de autoanticuerpos neuronales .....	139
4.3 Evaluación de escalas predictivas de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida.....	141
5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO: .....	141
5.1 Variable de desenlace principal:.....	141
5.2 Otras Variables: .....	142
5.2.1 Datos identificativos, epidemiológicos y antropométricos: .....	142
5.2.2 Datos sobre las enfermedades concomitantes .....	142
5.2.3 Características clínico-EEG .....	142
5.2.4 Variables analíticas .....	144
5.2.5 Variables de neuroimagen.....	145
5.2.6 Datos sobre el tratamiento y seguimiento .....	146

5.2.7 Puntaciones en escalas predictivas positividad de autoanticuerpos .....	147
6. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD .....	147
7. SESGOS.....	148
8. MÉTODOS ESTADÍSTICOS:.....	148
8.1 Calculo del tamaño muestral: .....	148
8.2 Análisis estadístico: .....	148
VI. RESULTADOS .....	153
1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN CRUDA.....	153
1.1 Características epidemiológicas.....	153
1.2 Comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos .....	153
1.3 Características clínico-EEG.....	154
1.4 Características LCR y neuroimagen .....	156
1.5 Número y tipos de MAC .....	156
1.6 Prevalencia de anticuerpos antineuronales .....	157
2. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN DE FORMA ESTRATIFICADA.....	162
2.1 Diferencias basales entre los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos.....	162
2.2 Diferencias en comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos .....	162
2.3 Diferencias características epilepsia, tipos de crisis, EEG y pronóstico entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos.....	163
2.4 Diferencias en el LCR y neuroimagen entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos .....	165
2.5 Diferencias en los MAC entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos.....	166
2.6 Uso de inmunoterapia en pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y desenlace.....	167
3. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS ESCALAS PREDICTIVAS DE ANTICUERPOS ANTINEURONALES EN EPILEPSIA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA .....	169
3.1 Escala APE2 .....	169
3.2 Escala APES.....	170
3.3 Escala ACES .....	172
3.4 Escala ARTE .....	174

VII. DISCUSION.....	181
1. Prevalencia de EAA en pacientes con DRTLE.....	181
2. Diferencias entre pacientes con EAA y pacientes seronegativo .....	183
3. Tratamiento y pronóstico en pacientes con EAEE .....	186
4. Aplicación de escalas predictivas de positividad de anticuerpos antineuronales y proposición de nueva escala.....	189
5. Fortalezas .....	192
6. Dificultades y limitaciones.....	193
7. Alternativas y aspectos de mejora.....	194
VIII. CONCLUSIONES .....	198
IX. ABREVIATURAS .....	202
X. AGRADECIMIENTOS .....	209
XI. BIBLIOGRAFÍA .....	213
XII. ANEXOS.....	261

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Escala “Prevalencia de anticuerpos en Epilepsia y encefalopatía” (APE2).

Tabla 2: Escala “Anticuerpos contribuyentes a signos y síntomas de epilepsia focal” (ACES)

Tabla 3: Escala “Prevalencia de anticuerpos en epilepsia previo a cirugía” (APES).

Tabla 4: Características epidemiológicas en la fecha de corte de 27 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

Tabla 5: Comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos.

Tabla 6: Características de la epilepsia, tipos de crisis y hallazgos EEG.

Tabla 7: Características LCR, RM Cerebral y PET-FDG cerebral.

Tabla 8: Número y tipo de medicamentos anticrisis en la fecha de corte.

Tabla 9: Anticuerpos antineuronales en la fecha de corte.

Tabla 10: Perfil de anticuerpo antineuronales en pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad.

Tabla 11: Diferencias en las características epidemiológicas entre los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y seronegativos

Tabla 12: Diferencias en las comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

Tabla 13: Diferencias en las características de la epilepsia, tipos de crisis y hallazgos EEG entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

Tabla 14: Diferencias en las características del líquido cefalorraquídeo y PET-FDG cerebral entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

Tabla 15: Diferencias en el número y tipos de fármacos anticrisis en la fecha de corte entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

Tabla 16: Uso, tipo y respuesta a la IT en pacientes con EAA

Tabla 17: Pacientes que han recibido IT y desenlace

Tabla 18: Puntuación obtenida escala APE2 por cada paciente con anticuerpos positivos.

Tabla 19: Puntuación obtenida escala APES por cada paciente con anticuerpos positivos

Tabla 20: Puntuación obtenida escala ACES por cada paciente con anticuerpos positivos.

Tabla 21: Escala ARTE

Tabla 22: Capacidad predictiva de ARTE utilizando diferentes puntos de corte

Tabla 23 : Puntuación obtenida escala ARTE por cada paciente con anticuerpos positivos

.

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación de las epilepsias

Figura 2: Proporción de pacientes con epilepsia de etiología desconocida

Figura 3: Mecanismos implicados en la farmacorresistencia

Figura 4: Polarización M1/M2 de la microglía y sus funciones inmunorreguladoras

Figura 5: Cascada de eventos neuro inflamatorios en la epileptogénesis

Figura 6: Vías neuroinflamatorias en epilepsia y dianas terapéuticas

Figura 7: Potenciales mecanismos acción de las IVIg

Figura 8: Subtipos de epilepsia de lóbulo temporal

Figura 9: Subtipos histopatológicos de EH según ILAE

Figura 10: La inflamación, el daño de la BHE y las crisis pueden formar un círculo vicioso que conduce a la progresión de la HS

Figura 11: Zonas corticales relevantes para el estudio prequirúrgico de la epilepsia

Figura 12: Localización proporcional de auras en relación zona de inicio ictal

Figura 13: Descargas epileptiformes interictales temporales anteriores izquierda en paciente con ELTm-EH

Figura 14: Actividad delta rítmica intermitente temporal (TIRDA)

Figura 15: Crisis eléctrica subclínica en paciente con ELTm-EH izquierda

Figura 16: Enlentecimiento lateralizado postictal en paciente con ELT-EH izquierda

Figura 17: Porcentaje de pacientes con epilepsia temporal y temporal plus en la que cada zona participa en la red epileptogénica

Figura 18: La ínsula y las posibles redes de propagación de la actividad epiléptica

Figura 19: Resumen de las características semiológicas de las crisis perisilvianas e insulares

Figura 20: Mecanismos de asociación entre epilepsia y sus comorbilidades

Figura 21: El papel de la disfunción sistémica en la producción de comorbilidades y el aumento de la epileptogénesis.

Figura 22: Hipótesis de psicosis mediada por anticuerpos antineuronales circulantes y daño de la BHE

Figura 23: Factores asociados a la afectación cognitiva en epilepsia

Figura 24: Definiciones de crisis epiléptica y epilepsia según la ILAE

Figura 25: Diferencias entre crisis sintomáticas agudas en EA y epilepsia asociada a autoinmunidad

Figura 26: Epilepsia asociada a autoinmunidad

Figura 27: Terminología propuesta para diferentes situaciones clínicas en base a manifestaciones clínicas sugestivas de encefalitis y respuesta a la inmunoterapia.

Figura 28: Encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos antineuronales de superficie y frecuencia de crisis sintomáticas agudas.

Figura 29: Extreme delta brush

Figura 30: RM cerebral de dos pacientes con encefalitis anti-GABA<sub>A</sub>R. Afectación de giros cingulados.

Figura 31: Importancia de la neuroinflamación en diferentes entidades que cursa con crisis epilépticas. Encefalitis autoinmunes en un extremo del espectro

Figura 32: Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antineuronales de superficie

Figura 33: Disfunción sináptica e hiperexcitabilidad como resultado de las crisis epilépticas, la inflamación y anticuerpos antineuronales de superficie.

Figura 34: Interacción y relación de las células de la inmunidad adaptativa con las diferentes citoquinas.

Figura 35: Algoritmo de tratamiento propuesto para la fase aguda de las EA

Figura 36: Criterios diagnósticos para Encefalitis de Rasmussen

Figura 37: Historia natural de la Encefalitis de Rasmussen y el efecto esperado de la IT

Figura 38: Porcentaje de pacientes con reducción de crisis (respondedores) por tipo de IT en encefalitis de Rasmussen

Figura 39: Flujo PRISMA revisión sistemática prevalencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida

Figura 40: Prevalencia de positividad de anticuerpos antineuronales total y por cada estudio

Figura 41: Imágenes de IFI en CBA

Figura 42: Resultados de Inmunoblots

Figura 43: Curva ROC con AUC escala APE2

Figura 44: Curva ROC con AUC escala APES

Figura 45: Curva ROC con AUC escala ACES

Figura 46: Curva ROC con AUC escala ARTE

*Se ha obtenido permiso de las figuras obtenidas de la literatura para su uso en esta tesis doctoral. Este permiso se ha obtenido tanto por parte de los autores como de cada editorial.*





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## RESUMEN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## I. RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de la epilepsia asociada a autoinmunidad (EAA) en un grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal de etiología desconocida (EFLTED) de inicio no reciente, mediante la detección de anticuerpos antineuronales en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR); así como estudiar las características epidemiológicas, clínicas, electroencefalográficas (EEG), neuroimagen y asociadas a la presencia de autoanticuerpos; y las diferencias en el pronóstico. Por último, evaluar y mejorar la validez de las escalas publicadas predictivas de la presencia de anticuerpos publicadas en la literatura a través de la propuesta de una nueva escala.

### **Material y métodos:**

Diseño: Estudio observacional prospectivo con evaluación transversal de las características clínico-EEG y de la prevalencia de anticuerpos antineuronales en una serie de pacientes con EFLTED, realizado en un único centro.

Pacientes: Pacientes  $\geq 18$  años en seguimiento en la Unidad de Epilepsia del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) con EFLTED de inicio no reciente ( $\geq 12$  meses de evolución) que cumpliesen criterios de inclusión y de exclusión.

Protocolo: Se realizó un reclutamiento consecutivo en consultas externas de la Unidad de Epilepsia del HRUM de pacientes que cumpliesen criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Las variables a estudio fueron recogidas en una base de datos y se realizó la extracción de muestras sanguíneas, así como LCR mediante punción lumbar (fecha índice) para la determinación de anticuerpos antineuronales específicos y bien caracterizados que hayan sido asociados a crisis autoinmunes. Los anticuerpos antineuronales de superficie se determinaron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en ensayos celulares sobre células transfectadas (CBA, del inglés, *cell-based assay*). Para la determinación de anticuerpos contra antígenos intracelulares primero se realizó determinación mediante inmunotinción de antígeno transferido a membrana (*immunoblot*) y posterior confirmación mediante IFI (en tejido o mediante CBA).

Variables de desenlace: La variable principal fue determinar la prevalencia de EAA definida como el número de pacientes (%) con presencia de anticuerpos antineuronales en sangre y/o LCR. Se estudiaron los factores asociados a EAA mediante la comparación

de las características epidemiológicas, clínicas, EEG, neuroimagen, así como el pronóstico entre pacientes con EEA y pacientes negativos para anticuerpos antineuronales. También se revisó la respuesta al tratamiento con inmunoterapia (IT) de los pacientes con EAA que lo hubiesen recibido. Se aplicaron varias escalas predictivas para positividad de anticuerpos en pacientes con epilepsia de etiología desconocida para determinar su sensibilidad y especificidad en nuestra muestra. Además, se propuso una nueva escala predictiva (*Antibodies in drug-Resistant Temporal lobe Epilepsy*, ARTE) para la detección de anticuerpos antineuronales en paciente con EFLTED, en base a las variables que se asociaron con presencia de anticuerpos antineuronales en nuestro trabajo.

Análisis estadístico: Para comparar las características entre pacientes con EAA y pacientes sin autoanticuerpos se realizó X<sup>2</sup> y prueba t de Student o prueba t de Mann–Whitney t-test. Se construyó una curva de características operativas del receptor (ROC) para las escalas predictivas de autoanticuerpos. Para todos los análisis, se consideró que un valor de  $p < 0,05$  como significativo y se utilizó el programar estadístico SPSS 22.0 para MAC OS X (IBM Corp.).

### **Resultados:**

Se incluyeron un total de 27 pacientes con EFLTED. La media ( $\pm$ DE) de edad en años en la fecha índice fue 52 ( $\pm$ 14,2) y del debut de la epilepsia fue 32 ( $\pm$ 17,1). La media de duración de la epilepsia fue de 19 ( $\pm$ 12,5) años. La prevalencia de EAA fue del 51,8% (14/27). Los anticuerpos antineuronales detectados con mayor frecuencia fue anti-NMDAR (4/14) seguido de anti-LGI1 (3/14) en suero. En pacientes con EAA hubo una mayor frecuencia de descargas epileptiformes intercríticas bitemporales independientes (DEIBI) respecto a pacientes sin anticuerpos (57,1% vs. 15,4%;  $p = 0,025$ ) así como también antecedente de estado epiléptico (EE) (49,2% vs. 0,0%;  $p = 0,007$ ). Fueron tratados con inmunoterapia (IT) a criterio clínico el 42,8% (6/14) de los pacientes con EAA. De ellos el 66,6% (4/6) fue tratado con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) obteniéndose respuesta en la reducción de crisis en el 75% (3/4). La escala predictiva propuesta ARTE mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,854. Utilizando como punto de corte un valor  $\geq 1$ , la sensibilidad obtenida fue del 100% y la especificidad del 46,1%, y un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) del 66,6% y 100% respectivamente; mientras que con un punto de corte con valor  $\geq 3$ , los resultados

fueron de una sensibilidad de 35,7%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 66,6%.

**Conclusiones:**

En una cohorte específica de pacientes con EFLTED de inicio no reciente hemos detectado una alta prevalencia de anticuerpos antineuronales cumpliendo los criterios de EAA. La presencia de DEIBI o antecedente de EE en pacientes con EFLTED de inicio no reciente sugeriría una posible EAA. La IT con IVIg puede ser beneficiosa en pacientes con EAA farmacorresistente. La escala ARTE para la predicción de EAA en pacientes con EFLTED puede resultar de utilidad, si bien, requiere futuras validaciones.



**INTRODUCCIÓN**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## II. INTRODUCCIÓN

Diferentes enfermedades neurológicas con una fisiopatología autoinmune se manifiestan predominantemente con crisis epilépticas. Un ejemplo serían las encefalitis autoinmunes (EA) mediadas por anticuerpos antineuronales de superficie o asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares, donde además de crisis epilépticas presentan otros síntomas y signos floridos como alteración del nivel de conciencia, síntomas psiquiátricos, afectación cognitiva y conductual o trastornos del movimiento. A pesar de que estos pacientes presentan crisis epilépticas de repetición, no se consideraría que estos pacientes padecen epilepsia, ya que en la mayoría de los casos las crisis epilépticas remiten una vez resuelta la fase aguda. Por tanto, serían consideradas como crisis sintomáticas agudas (CSA).

Un concepto diferente es el de la epilepsia asociada a autoinmunidad (EAA) que engloba diferentes situaciones clínicas en las cuales existe una predisposición duradera en el tiempo a sufrir crisis epilépticas no provocadas, *i. e.* epilepsia (1), en el seno de una patología cerebral de etiología autoinmune (2). Una de estas situaciones es la presencia de una epilepsia de inicio reciente o “crónica”, a priori de etiología desconocida, en la cual se detectan en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) anticuerpos antineuronales patogénicos o asociados a EA, pero que carecen de otras manifestaciones típicas o bien son sutiles (3). El interés por esta patología en el campo de la epilepsia va en aumento (4) dada la posibilidad de que, en estos pacientes en muchas ocasiones resistentes a medicamentos anticrisis (MAC), al subyacer un potencial mecanismo inmunomediado, la inmunoterapia (IT) podría suponer una oportunidad terapéutica (5,6). Varios trabajos han tratado de determinar cuál sería la prevalencia de la EAA en grupos heterogéneos de pacientes con epilepsia, así como tratar de determinar cuáles serían las características de estos pacientes. Además de la farmacorresistencia, estos pacientes presentan en su mayoría una epilepsia del lóbulo temporal, algo que no es extraño dado la vulnerabilidad del lóbulo temporal y concretamente de las estructurales mesiales a la neuroinflamación (7–9), así como que los anticuerpos antineuronales van dirigidos contra antígenos que se expresan de manera predominante en dichas estructuras (10). Por tanto, es de especial interés conocer cuál es la prevalencia de EAA en pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal (EFLTED) de etiología desconocida de inicio no

reciente, así como determinar cuáles serían sus características clínicas, electroencefalográficas (EEG), neuroimagen y su pronóstico.

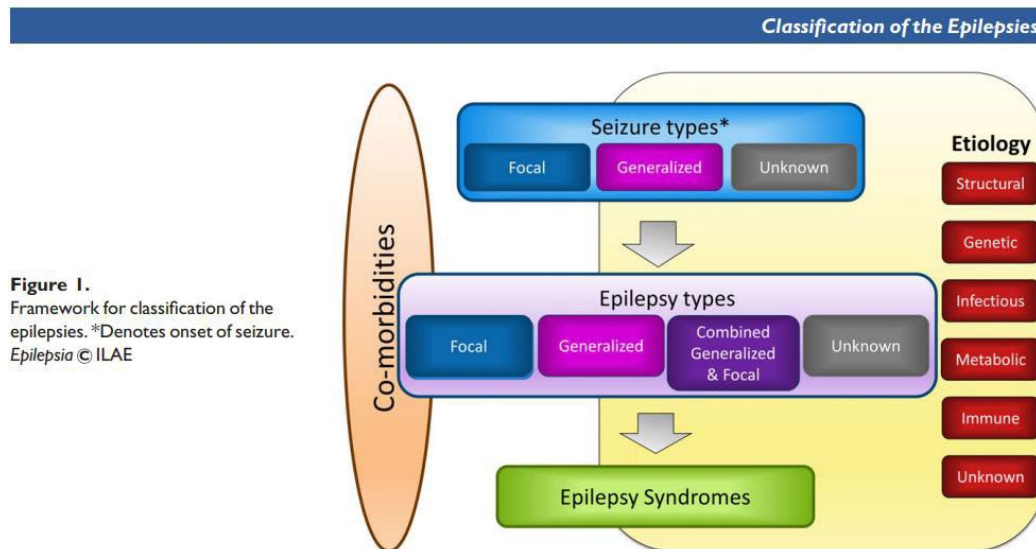
## **1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA EPILEPSIA.**

La epilepsia es una enfermedad neurológica que consiste en la predisposición duradera del cerebro a padecer crisis epilépticas no provocadas (1) y cuyo tratamiento suele ser “sintomático” mediante fármacos antiepilépticos (FAE) (11) o mejor dicho MAC (12). Los MAC consiguen la libertad de crisis en dos tercios de los pacientes, habiendo por tanto un gran número de pacientes con epilepsia considerados farmacorresistentes (13). Hasta un 10% de la población sufrirá una crisis epiléptica en algún momento de su vida pero tan solo un 1-2% desarrollará epilepsia (14). A nivel mundial se estima que la prevalencia de epilepsia activa (en tratamiento y/o con crisis en los últimos 5 años) es de 6,38 casos por 1.000 habitantes (15). A nivel Europeo, uno de los estudios epidemiológicos más relevantes fue realizado en España, que estimó una prevalencia en adultos de 5,79 casos de epilepsia activa por 1.000 habitantes (16), lo que se traduce que en Andalucía existirían alrededor de 40.000 pacientes con epilepsia activa teniendo en cuenta que la población andaluza  $\geq 18$  años según el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2020 fue de 6.880.292 habitantes. La epilepsia presenta una prevalencia bimodal con picos en la infancia y en la senectud, en relación a las distintas etiologías que pueden provocarla siendo más o menos frecuentes en determinadas franjas de edad (14). Los costes directos por paciente con epilepsia de reciente diagnóstico en nuestro país se estima de 2.584,17€ (17) siendo el 50% derivado del coste de los MAC. No obstante, este coste es del doble (4.964€) en pacientes con epilepsia farmacorresistente (18). El poder conseguir por tanto el control de las crisis en pacientes con epilepsia supondría un impacto económico relevante.

La epilepsia es una enfermedad de etiología compleja dado que las causas pueden ser varias y no excluyentes entre sí. El organismo internacional de referencia en epilepsia, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), en 2017 (19) consideró incluir en su clasificación etiológica las siguientes categorías: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmune y desconocida (figura 1). Este interés en poder clasificar las epilepsias según su etiología y no solo por el tipo de crisis, nace de la tendencia y

necesidad de cambiar el paradigma terapéutico hacia un tratamiento realmente “antiepiléptico”, dirigido hacia la causa de la enfermedad y la medicina personalizada (20).

Figura 1: Clasificación de las epilepsias



*Obtenida de Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017*

Entre estas categorías la más “novedosa” es la de etiología “inmunitaria”, incluida como una categoría independiente debido al auge en la investigación de procesos inmunomediados en el sistema nervioso central que cursan con crisis epilépticas (4), y el potencial tratamiento dirigido mediante inmunoterapia (IT).

La ILAE acuña el concepto de “*epilepsia autoinmune al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno, y que puede conceptualizarse una etiología inmunitaria en los casos en que hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos*” (19).

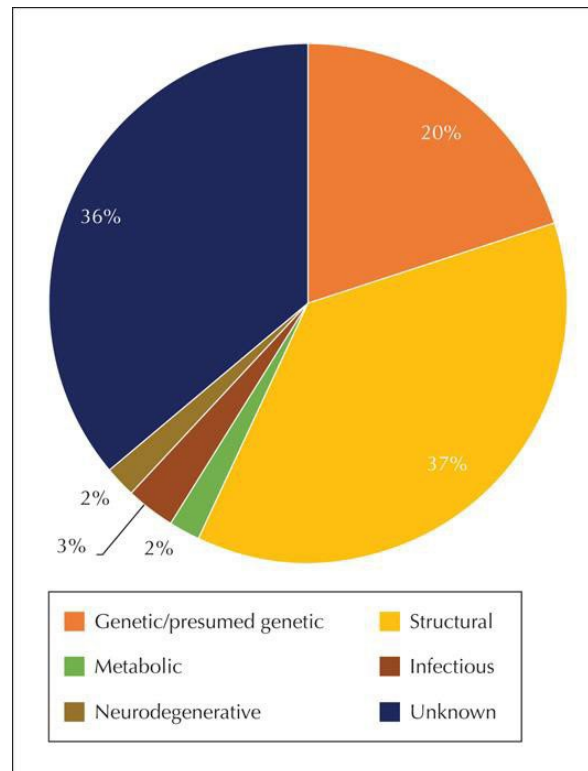
La idea de que algunas epilepsias pudieran tener un origen autoinmune no es nueva y ya fue sugerida en el año 1900 (21). En el año 1958 el Dr. Theodore Rasmussen describió 3 casos de niños con crisis continuadas farmacorresistentes y hemiparesia progresiva a los cuales se les sometió a una hemisferectomía (22). En el estudio anatomopatológico se

describió un importante sustrato inflamatorio subyacente lo que condujo a la teoría de que el origen del síndrome era una encefalitis focal. En la actualidad, si bien la etiología de la encefalitis de Rasmussen es aún desconocida, la evidencia actual señala a que es una enfermedad autoinmune mediada principalmente por linfocitos T (23–25). En 1968 Corsellis (26) asoció con la presencia de cáncer sistémico un síndrome neurológico denominado encefalitis límbica (EL), de curso subagudo consistente en confusión, cambios de comportamiento, afectación de memoria y crisis epilépticas. El mecanismo inmunomediado de este síndrome se vio reforzado con el descubrimiento de anticuerpos antineuronales contra antígenos intracelulares en la década de los 80 como los anti-Hu (ANNA-1), y su presencia en pacientes con clínica neurológica y cáncer (27). Hasta el año 2000 se creía que las EL eran paraneoplásicas prácticamente en su totalidad (28), pero entonces comenzaron a detectarse y caracterizarse anticuerpos antineuronales en pacientes con EL de origen no paraneoplásico contra antígenos de superficie como los anticuerpos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (anti-LGI1) (29,30). De hecho, actualmente se conoce que la mayoría de las EL no tendrían un origen paraneoplásico. Otro hito relevante fue la detección y caracterización de los anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR) como la causa de una encefalitis con un cuadro clínico distinto a las EL, pero siendo las crisis epilépticas uno de sus síntomas principales (31–33). Además, a finales del siglo pasado, previo al descubrimiento de los anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie neuronales, el anticuerpo antineuronal intracitoplasmático no paraneoplásico dirigido contra la isoforma de 65kd de la enzima glutamato descarboxilasa (anti-GAD65) asociado a síndromes neurológicos como el síndrome de persona rígida o ataxia cerebelosa, también se asoció a epilepsia del lóbulo temporal (ELT) farmacorresistente y a EL (34,35).

### **1.1 Epilepsia de etiología desconocida**

Se clasifican como epilepsias de etiología desconocida las epilepsias en las cuáles no se ha podido identificar la causa. En países desarrollados se estima que hasta en un tercio del total de pacientes con epilepsia no es posible encontrar una causa (36–38) (figura 2); y esto se traduciría en unos 12.000 pacientes con epilepsia de etiología desconocida en Andalucía.

Figura 2: Proporción de pacientes con epilepsia de etiología desconocida



*Obtenido de Balestrini S et al. The aetiologies of epilepsy. Epileptic Disord. 2021*

Debe tenerse en cuenta que el porcentaje de pacientes con epilepsia de etiología desconocida varía en la medida de la disponibilidad de herramientas diagnósticas y por tanto será diferente entre los diferentes sistemas de salud y países (19). Un ejemplo sería la accesibilidad a resonancia magnética (RM) de 3 Teslas que ha demostrado, desde hace más de una década, su superioridad en la detección de lesiones epileptogénicas respecto a la RM 1.5 Teslas sobre todo en lesiones como las displasias corticales (39). En cualquier caso, la sensibilidad de la RM de 3 Teslas no es absoluta. En epilepsias consideradas inicialmente como “RM-negativas” es posible detectar una lesión en el tejido cerebral obtenido durante cirugía de la epilepsia (40,41). Otro ejemplo habitual como diferencia entre diferentes sistemas de salud a la hora de determinar la etiología de una epilepsia, es la dificultad de disponer de estudios genéticos de secuenciación de nueva generación (NGS). Estas técnicas han mostrado un buen rendimiento diagnóstico, consiguiendo detectar mutaciones genéticas patogénicas en el 17-24 % en pacientes con epilepsia sin

causa definida (42,43), obteniéndose los resultados más altos en casos de encefalopatías epilépticas y epilepsias asociadas a trastorno del neurodesarrollo (43). En estudios únicamente realizados en adultos se obtendría una rentabilidad diagnóstica más baja pero no por ello irrelevante. En el estudio de McKnight et al. (44) se detectaron mutaciones patogénicas en el 10,9% de una cohorte de 218 pacientes adultos con epilepsia. Este rendimiento fue mayor en aquellos pacientes con debut en edad temprana de la vida, discapacidad intelectual y farmacorresistencia.

Estas epilepsias de etiología desconocida suponen una incertidumbre en el manejo y pronóstico tanto para el profesional de salud como para el paciente, y además no tendrían la oportunidad de beneficiarse de una terapia dirigida. No obstante, en los últimos años se han llevado a cabo varios trabajos con el objetivo de estudiar la presencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida. En todos estos estudios se detectaron dichos anticuerpos en un porcentaje variable de pacientes. Los pacientes con anticuerpos positivos podrían considerarse pacientes con EAA y por tanto podrían beneficiarse de IT. Sin embargo, los resultados entre los diferentes estudios son muy heterogéneos. Por este motivo y como parte de la introducción de esta tesis doctoral, hemos realizado un estudio de revisión sistemática y meta-análisis (45) para obtener la prevalencia de anticuerpos antineuronales en epilepsia de etiología desconocida y determinar cuál sería la prevalencia de EAA. Este trabajo se desarrollará más adelante en las siguientes secciones.

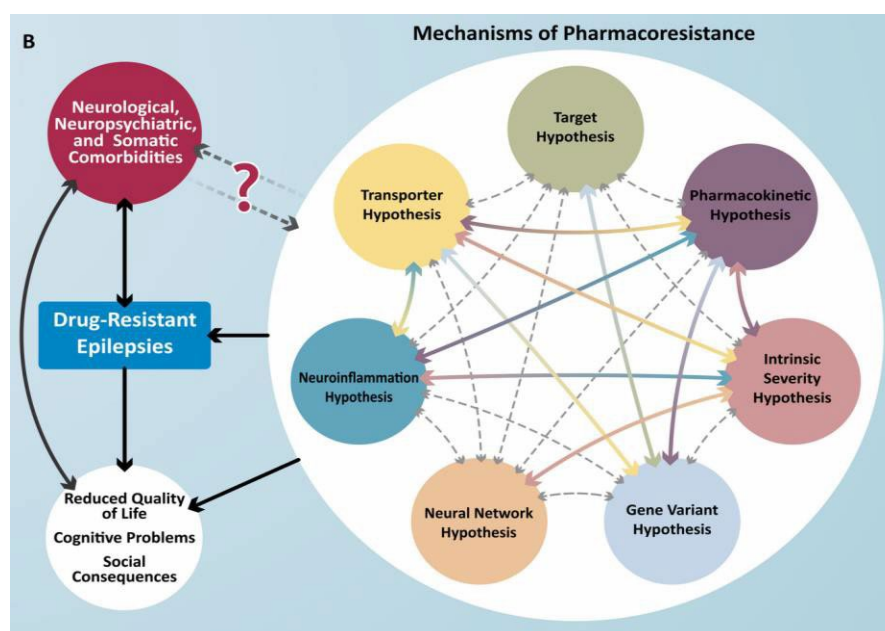
## **1.2 Epilepsia farmacorresistente y neuroinflamación**

Se define como epilepsia farmacorresistente aquella en la que tras al menos dos ensayos terapéuticos adecuados con MAC bien tolerados y elegidos apropiadamente, ya sea en monoterapia o en combinación, ha habido un fracaso en lograr la ausencia sostenida de crisis (46,47). Esto es debido a que los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado que la probabilidad de lograr libertad de crisis tras dos ensayos terapéuticos es baja y se va reduciendo aún más con cada tratamiento probado (13). Sin embargo, esta definición podría ser objeto de debate, ya que pacientes que cumplen en un principio con ella pueden quedar libre de crisis con posteriores ensayos terapéuticos y por tanto no ser farmacorresistentes conceptualmente. Por ejemplo, en los últimos meses se han aprobado

para su uso y comercialización moléculas como el cenobamato, un MAC con indicación para epilepsia farmacorresistente que logra en los ensayos clínicos una tasa de libertad de crisis de un 20% (48). Para no entrar en contradicción, podría cambiarse el término de farmacorresistencia por el de difícil control cuando un paciente no logra libertad de crisis tras dos ensayos terapéuticos.

Dicho lo anterior y asumiendo la definición actual de farmacorresistencia, un tercio de los pacientes con epilepsia son farmacorresistente (49,50) y de ellos tan solo el 50% en el mejor de los casos podría beneficiarse de tratamiento quirúrgico (51), quedando por tanto huérfanos de tratamiento hasta un 15% del total de pacientes con epilepsia. Los pacientes con epilepsia farmacorresistente tienen un alto impacto el coste sanitario de la epilepsia (52,53) y su calidad de vida se ve gravemente mermada. Además, el riesgo de la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP) se ve multiplicado por cinco en caso de farmacorresistencia (54). Por todo ello existe la necesidad de nuevos abordajes terapéuticos que supongan un impacto en la salud de estos pacientes. Los avances en este sentido se traducen en una mayor investigación en terapias dirigidas hacia la etiología y mecanismos subyacentes de la epileptogénesis, así como incidir en los mecanismos que contribuyen a la farmacorresistencia (20,55,56). Estos mecanismos serían múltiples y no excluyentes entre sí (figura 3) (57).

Figura 3: Mecanismos implicados en la farmacorresistencia





*Obtenido de Servilha-Menezes G, Garcia-Cairasco N. A complex systems view on the current hypotheses of epilepsy pharmacoresistance. Epilepsia Open. 2022*

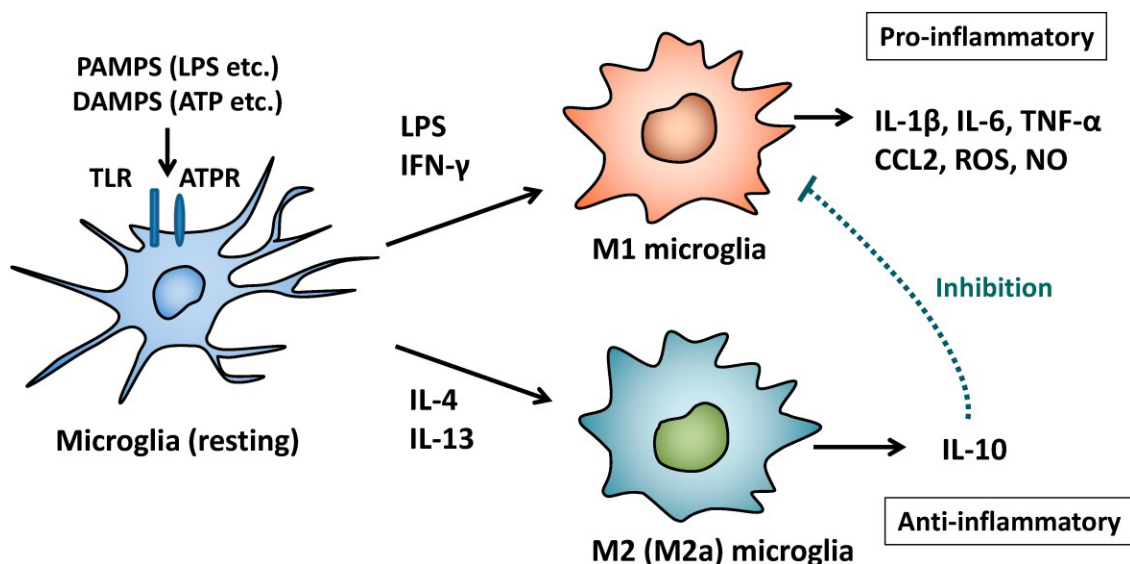
Dentro de las hipótesis o mecanismos posibles que participan en el fenómeno de farmacoresistencia, uno de lo más relevantes sería el de la neuroinflamación (58–62). La inflamación consiste en la producción de una cascada de mediadores inflamatorios, así como de moléculas antiinflamatorias para reducir dicha inflamación, como respuesta a estímulos nocivos (como infecciones o lesiones) o a una estimulación inmunológica, con el objetivo de defender al huésped contra amenazas patógenas. La inflamación se caracteriza por la producción de una serie de mediadores inflamatorios en el propio tejido donde tiene lugar (en este caso el SNC, neuroinflamación) o de células inmunocompetentes que circulan en la sangre, que implica la activación tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa (63).

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra los patógenos invasores y son componentes de la misma moléculas como los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los receptores tipo toll (TLR), los receptores “NOD-like” y receptores “scavenger” (SR). También forman parte de ella las células fagocíticas (macrófagos, microglía) y presentadoras de antígenos que reconocen moléculas de patrón molecular asociado al patógeno exógeno (PAMP) y también moléculas endógenas modificadas denominadas patrón molecular asociado al daño (DAMP). El sistema inmunitario innato lanza respuestas inflamatorias y reguladoras a través de PRR, fagocitos (macrófagos), sistema del complemento, citocinas y quimiocinas para contrarrestar infecciones, lesiones y mantener la homeostasis tisular (64).

Estudios experimentales así como estudios anatomopatológicos de pacientes farmacoresistentes han demostrado la activación de varias vías neuroinflamatorias (65), siendo la activación microglial una de las más relevantes (59). La microglía es uno de los elementos fundamentales de la inmunidad innata en el sistema nervioso central (SNC). Son células de linaje mieloide estratégicamente localizadas por el parénquima cerebral y las regiones barrera (espacio perivascular, meninges y plexo coroideo). La microglía juega un papel vital tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, estando involucrada en varios procesos reguladores en el cerebro que son cruciales para el

desarrollo de tejidos, el mantenimiento del entorno neuronal, así como en la respuesta a las lesiones y la promoción de la reparación. La microglía “en reposo” se activa al reconocer a través de los PRR a PAMP y DAMP (66). Además, la función microglial puede verse alterada por interacciones con neuronas, astrocitos, células T migratorias y la propia barrera. Hay varios subgrupos de PRR. Se clasifican según su especificidad de ligando, función, localización y/o relaciones evolutivas. Los cuatro grupos principales son los receptores de tipo Toll (TLR), receptores de tipo NOD (NLR) como el NLRP3 (inflamósoma), receptores de tipo RIG-I (RLR) y receptores de lectina tipo C (CLR) (67). La microglía puede activarse de dos maneras diferentes, en forma de M1 (vía clásica) o M2 (vía alternativa). En presencia de LPS e IFN- $\gamma$ , las células microgliales se polarizan al fenotipo M1 y producen citoquinas/mediadores proinflamatorios que incluyen IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , ligando de quimiocinas (CCL) 2, especies de oxígeno reactivo (ROS) y óxido nítrico (NO). Por el contrario, IL-4 e IL-13 inducen una activación alternativa de la microglía al fenotipo M2 que regula a la baja las funciones de M1 por la citoquina antiinflamatoria IL-10 (68) (figura 4).

Figura 4: Polarización M1/M2 de la microglía y sus funciones inmunorreguladoras



Obtenido de Nakagawa Y et al. Chiba K. Role of Microglial M1/M2 Polarization in Relapse and Remission of Psychiatric Disorders and Diseases. *Pharmaceuticals*. 2014.

Otro tipo de célula glial que interviene de forma relevante en la neuroinflamación son los astrocitos. Las prolongaciones de los astrocitos forman la capa exterior de la barrera hematoencefálica y envuelven estrechamente las sinapsis. Las funciones fisiológicas de los astrocitos incluyen la regulación del flujo sanguíneo cerebral, el mantenimiento de la homeostasis sináptica y el apoyo neurotrófico. Los astrocitos cuando se produce un daño cerebral se vuelven “reactivos”, presentando prolongaciones hipertróficas y aumento de la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Dependiendo del tipo de daño se induce a un determinado tipo de astrocito. Se ha propuesto que un daño inflamatorio induce el fenotipo de astrocito A1 a través de la vía Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), mientras que la isquemia induce el fenotipo A2 a través de la vía de los transductores de señal y activadores de la transcripción 3 (STAT3), siendo las células A1 "dañinas" caracterizado por la expresión de mediadores inflamatorios y las células A2 'protectoras' están marcadas por la expresión de factores neurotróficos. Los astrocitos A1 pierden su función homeostática de la BHE y son capaces de inducir la apoptosis de neuronas y oligodendrocitos (69). También comentar que los astrocitos y microglía son células con una importante interrelación cuando existe alguna lesión a nivel del SNC, modulándose entre sí a través de moléculas de señalización y una retroalimentación autocrina (70).

La inmunidad adaptativa llevaría a cabo de una respuesta más específica y a su vez proporciona una protección duradera contra los patógenos. Dado que sus componentes se originan en la periferia, para poder realizar su efecto en el SNC requiere de algún tipo de disrupción inicial en la BHE (59). Las células que llevan a cabo respuestas inmunitarias adaptativas se denominan linfocitos y se clasifican en linfocitos B y linfocitos T. Llevaría a cabo la respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, respectivamente (71). En la respuesta inmune humoral, un receptor de células B reacciona con un antígeno específico estimulando a la célula a sintetizar y secretar anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas. Estos anticuerpos juegan un papel crucial en la neutralización de patógenos. Los anticuerpos reconocen epítopos en una sola molécula específica (p. ej., proteína o carbohidrato) llamada antígeno. Cuando un antígeno se une a un anticuerpo, ya no puede unirse a los receptores de las células huésped y, por lo tanto, se neutraliza. Los linfocitos T (células T) surgen en la médula ósea y maduran en el timo. Se clasifican en dos categorías principales: células CD8 + y CD4 + en función de sus funciones efectoras y el reconocimiento de diferentes clases de moléculas MHC. Las células CD8 + defienden al huésped contra patógenos intracelulares como virus y cáncer, ya que

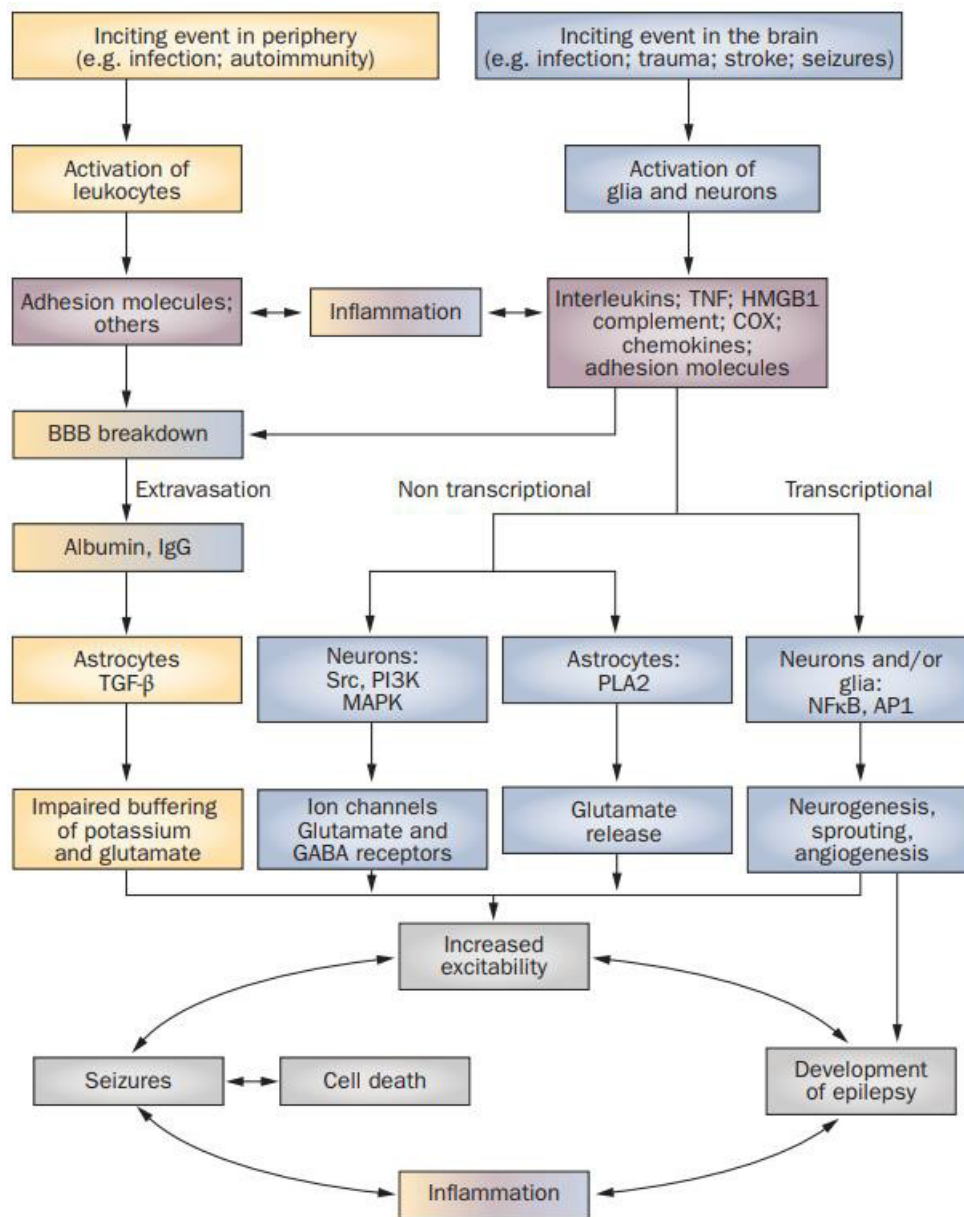
pueden detectar antígenos de superficie que muestran las células infectadas. Las células T CD4<sup>+</sup> pueden a su vez dividirse en dos grupos en función de sus funciones efectoras: células Th1 y Th2. Estas células Th1 y Th2 son antagónicas y mantienen un equilibrio en condiciones fisiológicas. Las células Th1, generalmente, secretan moléculas proinflamatorias como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  e IL-1 $\beta$ ; mientras que las células Th2 contrarrestan la inflamación con IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Por último existiría un tercer tipo de células T CD4<sup>+</sup> que serían las células T reguladoras cuya función principal es la de suprimir las células autorreactivas a nivel periférico.

La neuroinflamación, que sería variable según la etiología de la epilepsia y otros factores, tendría lugar durante la epileptogénesis. La epileptogénesis consiste en la cascada de eventos celulares por el cual un cerebro desarrolla la capacidad de producir crisis epilépticas espontáneas (72–74) o la progresión de la epilepsia una vez ha sido establecida (75). Si la neuroinflamación es principalmente causa o bien consecuencia de las crisis epilépticas es aún motivo de discusión, sin embargo, lo más aceptado es que existe un mecanismo bidireccional (21,59,63). A continuación, se realizará un resumen de los diferentes mecanismos y vías neuroinflamatorias que juegan un papel en la epileptogénesis y la farmacorresistencia (Figura 5).

Tras producirse el daño cerebral que inicia el proceso de epileptogénesis habría un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias e interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), activación de astrocitos y microglía, así como un aumento de la expresión de receptores de citoquinas en estas células, y también en las neuronas. Seguidamente se produce la inducción de la COX-2 y prostaglandinas que provoca regulación al alza de los componentes del sistema del complemento. Además, existe activación de la microglía perivascular, así como regulación al alza de IL-1R1/IL-1 $\beta$  y moléculas de adhesión. Estos procesos provocan daño y aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) que resulta en la extravasación de la albúmina sérica en el tejido cerebral perivascular. Este fenómeno conduce a la activación del receptor del Factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ) en los astrocitos perivasculares. Esto provoca cambios transcripcionales en una serie de genes que alteran drásticamente las funciones de homeóstasis de los astrocitos, que resulta en un aumento del potasio (K<sup>+</sup>) extracelular y el glutamato promoviendo la hiperexcitabilidad de la red neuronal y disminuyendo el umbral convulsivo. Otra vía proinflamatoria relevante sobreactivada en epilepsia es la proteínas de alta movilidad del grupo 1/receptor tipo Toll 4 (HMGB1/TLR4). Esta vía se

activa tanto por el insulto epileptogénico como también por las propias crisis epilépticas. Esto ocurre porque las células cerebrales sometidas a daño o estrés liberan HMGB1. Las vías IL-1 $\beta$ /IL-1R1 y HMGB1/TLR4 convergen con las vías del TNF en el factor de transcripción factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF $\kappa$ B) que regula la síntesis de citocinas y modula la expresión de genes implicados en la muerte y supervivencia celular, la neurogénesis y la plasticidad sináptica. Existen otras vías proinflamatorias no transcripcionales relacionadas con la activación de IL-1 $\beta$ /IL-1R1 y HMGB1/TLR4 que consiste en la modificación de canales iónicos neuronales o receptores de neurotransmisores a través de sistemas quinasas, resultando en modificaciones de la hiperexcitabilidad neuronal (21,58–60,63,65,76).

Figura 5: Cascada de eventos neuro inflamatorios en la epileptogénesis

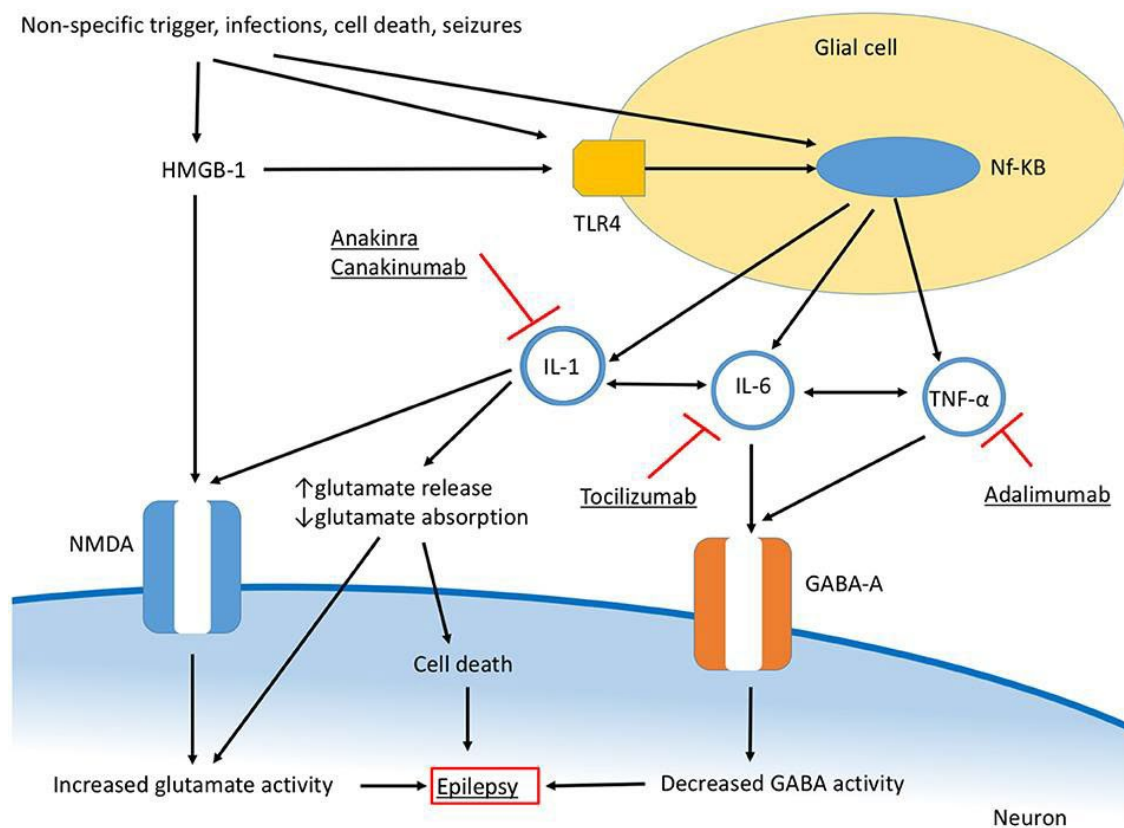


Obtenido de Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. *The role of inflammation in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2011.*

La neuroinflamación no afecta o se da por igual en todas las regiones cerebrales. El hipocampo es una de las estructuras cerebrales más epileptogénicas junto con otras estructuras del sistema límbico a nivel temporal mesial (77,78), y esto en parte sería debido a presentar una mayor vulnerabilidad regional a la inflamación (8,79–81).

Dado que la neuroinflamación contribuye al desarrollo y progresión de la epilepsia, la IT o fármacos antiinflamatorios son potenciales terapias dirigidas/modificadores de la enfermedad, independientemente de la etiología ya que como se ha comentado las vías neuroinflamatorias serían comunes (figura 6) (65,82).

Figura 6: Vías neuroinflamatorias en epilepsia y dianas terapéuticas

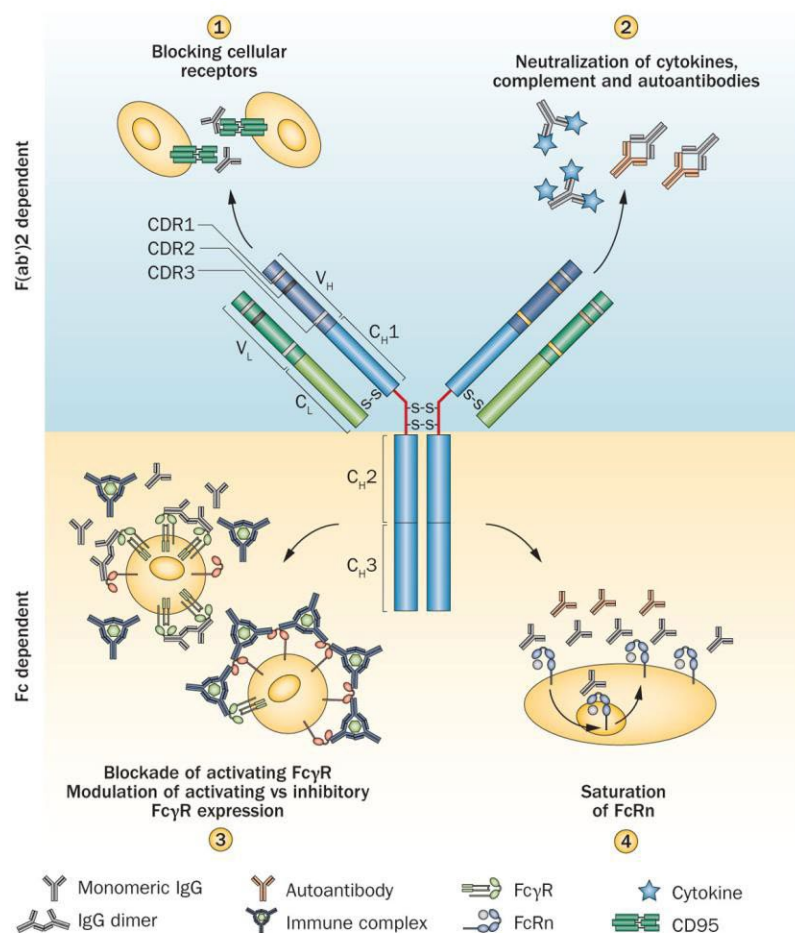


Obtenido de Costagliola G et al. Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications. Front Neurol. 2022

Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) son un tratamiento inmunoterápico utilizado en numerosas enfermedades neurológicas con base inmunológica. Han demostrado su eficacia en ensayos clínicos sobre todo en patologías del sistema nervioso periférico (83) y recientemente para el control de crisis epilépticas en EA (84). Además, se recomienda su uso por expertos como tratamiento de primera línea en EA dada la evidencia obtenida de numerosos estudios observacionales (85). El componente mayoritario de las IVIg es

la IgG que tiene capacidad para atravesar la BHE y actuar a nivel cerebral (86). Llevan a cabo un efecto inmunomodulador a través de su fracción F(ab')<sub>2</sub> (variable) al bloquear interacciones intercelulares proinflamatorias (ej.- CD95) y neutralizar citoquinas, factores del complemento y autoanticuerpos; así como a través de su fracción Fc (constante) al saturar los receptores neonatales para el Fc (FcRn) lo que reduce la vida media de los autoanticuerpos patogénicos, bloquear los FcR (receptores fracción constante) de alta afinidad activadores y modificar la expresión de FcR activadores/inhibidores (83,87,88). Todos estos mecanismo (figura 7) hacen que las IVIg actúen tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa (89).

Figura 7: Potenciales mecanismos acción de las IVIg



Nature Reviews | Neurology

Obtenido de Lünemann, J. D. et al. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat. Rev. Neurol.* 2014



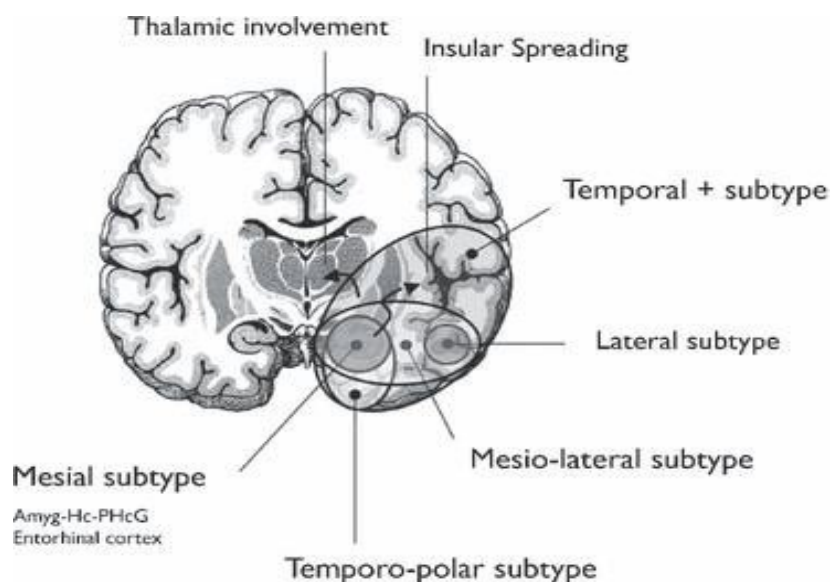
Las IVIg comenzaron a utilizarse como tratamiento de epilepsias de diferentes etiologías a raíz de que en estudios del pasado siglo encontraron alteraciones inmunológicas como el déficit de IgA e IgG en pacientes con epilepsia. Posteriormente su uso se extendió al descubrir anticuerpos antineuronales específicos con rol patogénicos en las EA y crisis epilépticas asociadas (90). El mecanismo por el cual la IVIg podría actuar en epilepsias farmacorresistentes de etiología diferente a la autoinmune sería reduciendo la activación de las células gliales, del sistema del complemento y el daño de la BHE (87), así como reduciendo en plasma diferentes citoquinas proinflamatorias como la IL-6 (86). El único ensayo clínico aleatorizado con IVIg en pacientes con epilepsia farmacorresistente (n=61) realizado hasta el momento (año 1994) (91) no mostró diferencias significativas en la reducción de crisis frente a placebo, siendo una posible explicación la falta de potencia por escaso número de pacientes incluidos (86). No obstante, si ha demostrado su eficacia en la reducción de crisis en más de la mitad de los pacientes tratados en estudios observacionales más recientes y con mayor número de pacientes (92).

Las EA son enfermedades inmunomediadas por el sistema inmune adquirido, en donde uno de sus síntomas principales son las crisis epilépticas que de manera características son resistentes a fármacos anticrisis y sin embargo si responde al tratamiento dirigido con IT (59,93,94). En un estudio realizado por nuestro grupo a través de una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, los resultados obtenidos mostraron que tan solo un 10% de pacientes con EA respondieron a MAC (45,95). Además, la prevalencia de EAA es mayor en estudios realizados en grupos de epilepsia de etiología desconocida farmacorresistente (45). Debido a esto, la presencia de farmacorresistencia se considera un factor de riesgo para presencia de crisis o epilepsia de etiología inmune (94). Los mecanismos intrínsecos de la generación de crisis epilépticas e inflamación en las encefalitis autoinmunes se discutirán en otros apartados.

## 2. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la epilepsia focal más frecuente en el adulto (96), siendo dos tercios del total de los casos intervenidos en las unidades de cirugía de la epilepsia (97). Esto es debido a que el lóbulo temporal, y en concreto la región mesial donde se encuentra el complejo amigdal-hipocampal y la corteza entorrinal, es la región más epileptogénica del cerebro (96). Siguiendo criterios clínico eléctricos puede dividirse en epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTm) y en epilepsia temporal neocortical (98). No obstante debido a la proximidad y las abundantes interconexiones entre el hipocampo y el neocórtex del lóbulo temporal en ocasiones es difícil determinar el origen de las crisis basándose en la semiología o el electroencefalograma (EEG) de superficie (98). Otro concepto que pone de manifiesto esta dificultad de poder localizar adecuadamente la zona epileptogénica es el de epilepsia del lóbulo temporal plus, en donde esta se extiende a regiones vecinas, como la ínsula, la corteza opercular suprasilviana, la corteza orbitofrontal y la unión temporo-parieto-occipital (99,100) (figura 8).

Figura 8: Subtipos de epilepsia de lóbulo temporal



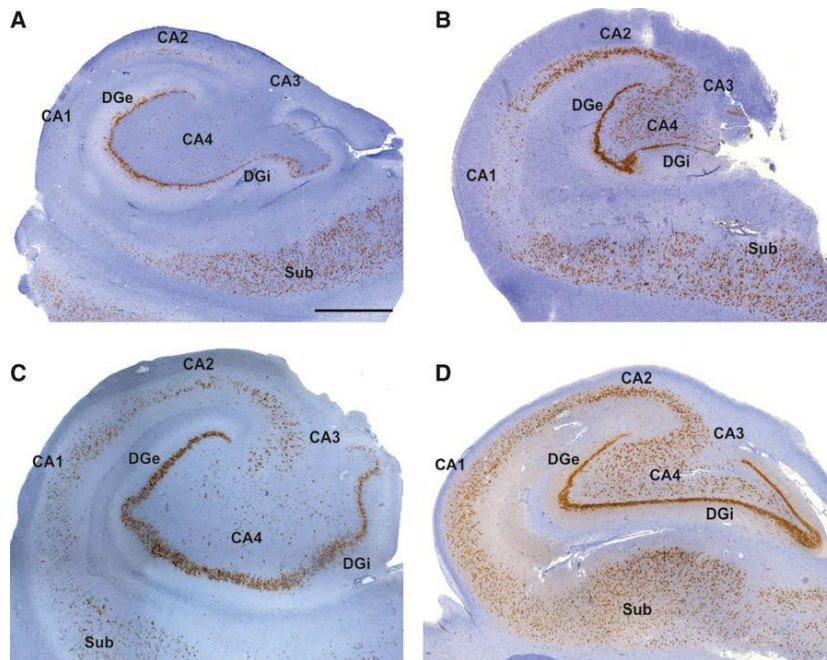
Obtenido Kahane P, Bartolomei F. *Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings*. *Epilepsia*. 2010

## 2.1. Epilepsia del lóbulo temporal mesial y esclerosis de hipocampo

### 2.1.1 Etiología

El 80% de los casos de ELT corresponderían a ELTm (96), siendo el sustrato patológico más común en la epilepsia del lóbulo temporal (54.4%) la esclerosis de hipocampo (EH) (101). La ELTm con EH (ELTm-EH) se trata de un síndrome epiléptico en sí mismo (102,103). A su vez la EH es la causa más frecuente de ELTm farmacorresistente (104). La EH se define como la pérdida de las neuronas piramidales y presencia gliosis (microgliosis y astrocitosis) a nivel del hipocampo con respecto relativo del sector 2 del *cornu ammonis* (CA) (74,105–107), y desde un punto de vista radiológico se asocia con una pérdida de volumen y un aumento señal T2/FLAIR en RM (108). La ILAE en 2013 (105) publicó el documento de consenso internacional para la clasificación de la EH. Según el patrón de pérdida neuronal y gliosis en las diferentes regiones del hipocampo la EH se clasifica en típica (tipo 1; afectación predominante CA1 y CA4) y atípica (tipos 2, afectación predominante CA1; y 3, afectación predominante CA4) (figura 9).

Figura 9: Subtipos histopatológicos de EH según ILAE



A) Tipo 1. B) Tipo 2. C) Tipo 3. D) No EH, gliosis

*Obtenido de Blümcke I et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epilepsia. 2013*

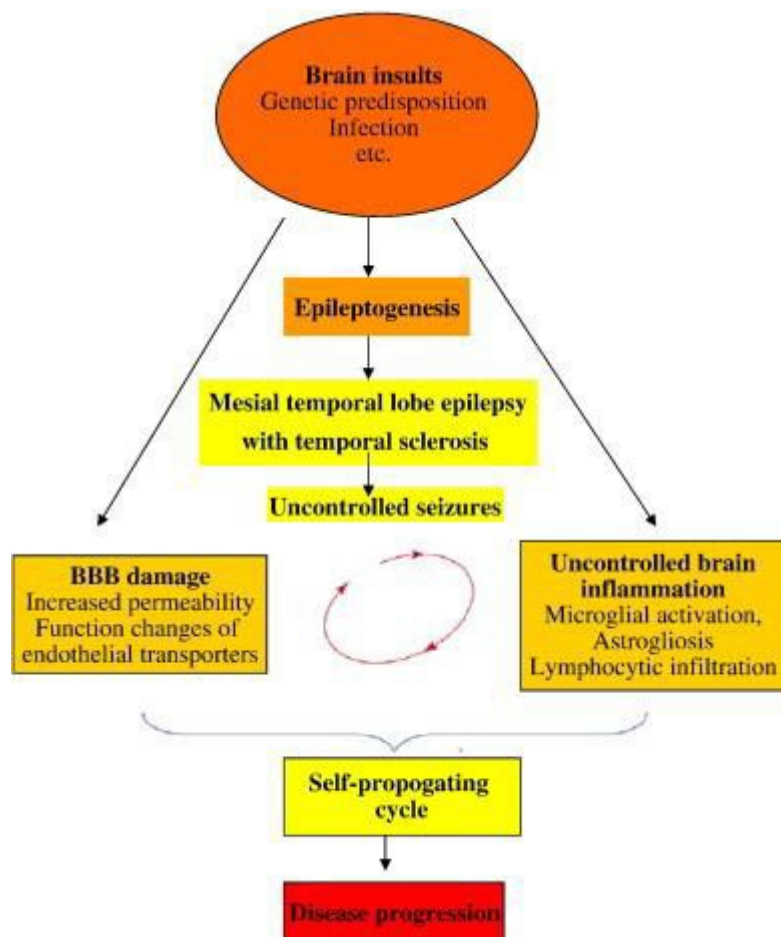
El tipo histopatológico de EH podría estar condicionado por la etiología y en ocasiones se asocia con otro tipo de lesiones (107). La etiología de la EH es variable y probablemente multifactorial (74), habiendo una relación compleja entre factores ambientales y susceptibilidad genética.

Existen varios factores de riesgo “clásicos” asociados al desarrollo de la EH. En primer lugar habría que señalar que la relación del daño hipocampal con las crisis epilépticas es bidireccional (59) (figura 10). La EH favorece la aparición de crisis pero a su vez es vulnerable a las crisis epilépticas (107), sobre todo cuando son prologadas y ocurren en etapas tempranas de la vida (antes de los 4-7 años). Un antecedente de estado epiléptico (EE) (109) o de crisis febriles (98) está presente entre un 30 y un 80% según las series (107). En especial el estado epiléptico febril desemboca en esclerosis hipocampal en el 10% de los casos y en el resto existe una reducción del crecimiento del hipocampo (110). La actividad epiléptica provoca muerte neuronal a través de la excitotoxicidad glutamatergica, aumento de corrientes intracelulares de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  y producción de radicales libres (74,111). El motivo de porque células concretas de una región del hipocampo son las mayormente afectadas podría tener relación con diferencias en la expresión de factores postranscripcionales que participan en las vías de muerte de celular como serían los microRNAs (74,112).

La neuroinflamación crónica es otro mecanismo que parece jugar un papel relevante en el desarrollo de EH (113). Esta neuroinflamación crónica estaría favorecida por crisis epilépticas repetidas (114) en relación al mecanismo bidireccional al que previamente nos referimos (59). Un porcentaje elevado de pacientes con EH (41%) presenta infiltrados de linfocitos predominio CD4 perivasculares (115). También en ocasiones se detecta neuronofagia o infiltrados focales de microglía (74). No obstante, debe considerarse una etiología primaria autoinmune como la EA en caso de detectar inflamación prominente (74,108). Por último, señalar que se ha objetivado un aumento de receptores de IL-1 $\beta$  e IL-1 en células gliales y neuronas así como de la molécula de adhesión intercelular 1

(ICAM-1) y calicreína (116,117) en EH. Las crisis febriles conllevan una respuesta inflamatoria sistémica con un aumento de la liberación de citoquinas a nivel periférico y cerebral. Esto se traduce en que las crisis febriles pueden tener un origen inflamatorio y a su vez son pro-neuroinflamatorias (21,118). Es interesante señalar que en pacientes con crisis febriles se ha detectado una mayor frecuencia de un alelo determinado proinflamatorio que codifica la IL-1 $\beta$  (119), y existen numerosos trabajos donde se ha demostrado la relación entre una predisposición a una respuesta inflamatoria excesiva y la presencia de crisis febriles (120).

Figura 10: La inflamación, el daño de la BHE y las crisis pueden formar un círculo vicioso que conduce a la progresión de la HS



Obtenido de Yang T, Zhou D, Stefan H. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression? *J Neurol Sci.* 2010

No obstante, las crisis febriles, crisis prolongadas o el estado epiléptico (EE) no conllevan irremediablemente a la aparición de una EH por lo que deben existir otros factores asociados como la susceptibilidad genética. Mutaciones en el gen SCN1A confieren un aumento de riesgo de desarrollo de EH y crisis febriles (121). También el antecedente de un traumatismo craneoencefálico, hipoxia perinatal o procesos infecciosos a nivel cerebral como son la cisticercosis o encefalitis virales (herpes virus) son factores de riesgo para el desarrollo de EH (107). Cabe destacar que en estudios que tratan de identificar la causa de ELT-EH de debut en edad adulta ( $\geq 20$  años) en más de la mitad de los pacientes la causa fue una EA definitiva o posible (108), siendo los antecedentes de factores precipitantes “clásicos” mucho menos frecuentes.

No es infrecuente la EH bilateral. La EH bilateral tendría ciertas particularidades tal y como se describe en el trabajo publicado por Sen et al.(122). Estaría asociado a crisis febriles (25%) pero en menor proporción que la EH unilateral (44%) y en cambio tendría una mayor asociación con antecedente de EE (27% vs 11,4%). En la mayoría de los pacientes con EH bilateral no podría describirse una etiología concreta (63,5%) siendo la etiología definida más frecuente la meningoencefalitis infecciosa (10,4%). En este trabajo destaca el bajo porcentaje de pacientes con EH bilateral en donde se identificó EA como la causa (3,1%) a pesar que en esta entidad suele haber afectación bilateral (108,123–126). Los autores discuten que esto probablemente sea debido al bajo porcentaje de pacientes en los que hubo determinación de anticuerpos anti-neuronales, al ser la mayoría de casos previos al auge de la epilepsia inmunología o al descubrimiento de anticuerpos antineuronales específicos (122). Además hubo un 4,2% con *New Onset Refractory Status Epilepticus* (NORSE) y un 1% con *Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome* (FIRES) que son una patologías en las que subyace como causas identificadas más frecuentes las de origen inmunológico (127,128). Con todo esto debe considerarse una etiología inmunomediada subyacente en pacientes con daño bitemporal.

Además de la EH existen otras causas de epilepsia del ELTm. Como otras causas lesionales podemos encontrar (104): infecciones del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico (TCE), malformaciones del desarrollo cortical como las displasias, malformaciones vasculares o tumores; existiendo en ocasiones una patología dual (96,98). Destacar las EA como causa frecuente de ELTm lesional en edad adulta (129), siendo el grupo etiológico mayoritario (25% de los pacientes) en algunos trabajos. Otra entidad para señalar es la ELTm asociada a hipertrofia amigdalal que suele debutar

también en la edad adulta. En esta hipertrofia amigdalal puede subyacer una malformación del desarrollo cortical, tumores o una EA (129,130). También existen las ELTm no lesionales de etiología genética y hereditaria, que se englobarían dentro del síndrome epilepsia familiar del lóbulo temporal. Las mutaciones en el gen DEPDC5 sería una de las posibles causas. El tipo de herencia en estos casos es complejo siendo la herencia mendeliana en estos casos rara (103).

Hasta en un 30% de las ELT la RM cerebral no objetiva lesión (41). Estas epilepsias RM negativas se asocian con menor frecuencia a antecedente de crisis febriles y debuta en una edad mayor si se compara con ELTm-EH. No obstante, que no se identifique lesión en RM no quiere decir que no exista, dado que se detectan las mismas finalmente en estudios anatomopatológicos postquirúrgicos como EH, displasia cortical focal (FCD) o tumores. Algunas de estas ELTm no lesionales tienen una etiología genética hereditaria, las denominadas ELTm familiares. Su herencia es compleja y normalmente son autosómicas dominantes con penetrancia incompleta aunque también hay familias con herencia autosómica recesiva (131). Por último, destacar que en un porcentaje variable de las EA la RM cerebral también es normal (124,132), sobre todo en la EA mediadas por anticuerpos contra antígenos de superficie como la encefalitis anti-NMDAR (125) donde es más frecuente que la RM no muestre alteraciones (66%) (133).

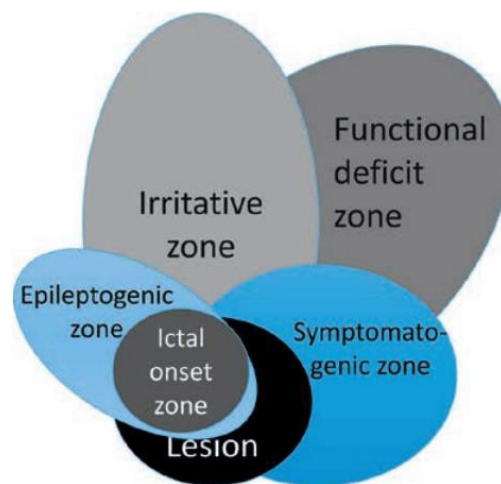
### **2.1.2 Semiología de la epilepsia del lóbulo temporal mesial**

La ELTm es uno de los síndromes electro-clínicos mejor caracterizados (96). Su manifestación clínica principal son las crisis focales con afectación de conciencia que se preceden frecuentemente de auras características (104,134). También en aproximadamente un tercio de los casos se presenta con crisis focales con progresión a bilateral tónico clónica (98) que suelen controlarse con MAC (96).

Las auras epilépticas consisten en síntomas (subjetivos) que aparecen al inicio de la crisis (135), antes de producirse la afectación de conciencia y por tanto suelo haber recuerdo de las mismas. Tienen una duración corta (5-30 segundos). De hecho, las auras se tratan de crisis epilépticas focales sin afectación de conciencia (136). La relevancia de las auras es su capacidad para localizar el área epileptogénica (figura 11). Las auras provienen de la zona sintomatogénica más próxima a la zona de inicio ictal (137). Esto quiere decir que

las auras proporcionan una información clínica relevante para poder determinar la zona de inicio ictal y realizar una hipótesis de la localización y extensión de la zona epileptogénica. Estas auras por tanto variarán en su semiología según en que zona cerebral (valor localizador) y hemisferio (valor lateralizador) asienta la zona sintomatogénica (135,138,139). No obstante, las auras tienen varias limitaciones a la hora de localizar la zona de inicio ictal. En ocasiones la zona de inicio ictal se encuentra en una zona cerebral clínicamente silente, y en estos casos cuando existe aura, esta no es más que la manifestación de la difusión de la actividad eléctrica áreas próximas (139). Otra limitación de las auras como elemento localizador es la rápida difusión que puede existir dentro de redes epilépticas establecidas (139). Estas redes pueden comprender áreas muy distantes del córtex cerebral (137). No obstante cuando ocurren solo auras (sin progresión a crisis con afectación de conciencia) es más probable que se traten de crisis en una zona localizada y no de una difusión a distancia (139). Las auras deben diferenciarse de los síntomas prodrómicos como cefalea, cambios de humor, irritabilidad o nerviosismo que ocurren y duran incluso días antes de las crisis y en los cuales no subyace un mecanismo epiléptico (140).

Figura 11: Zonas corticales relevantes para el estudio prequirúrgico de la epilepsia

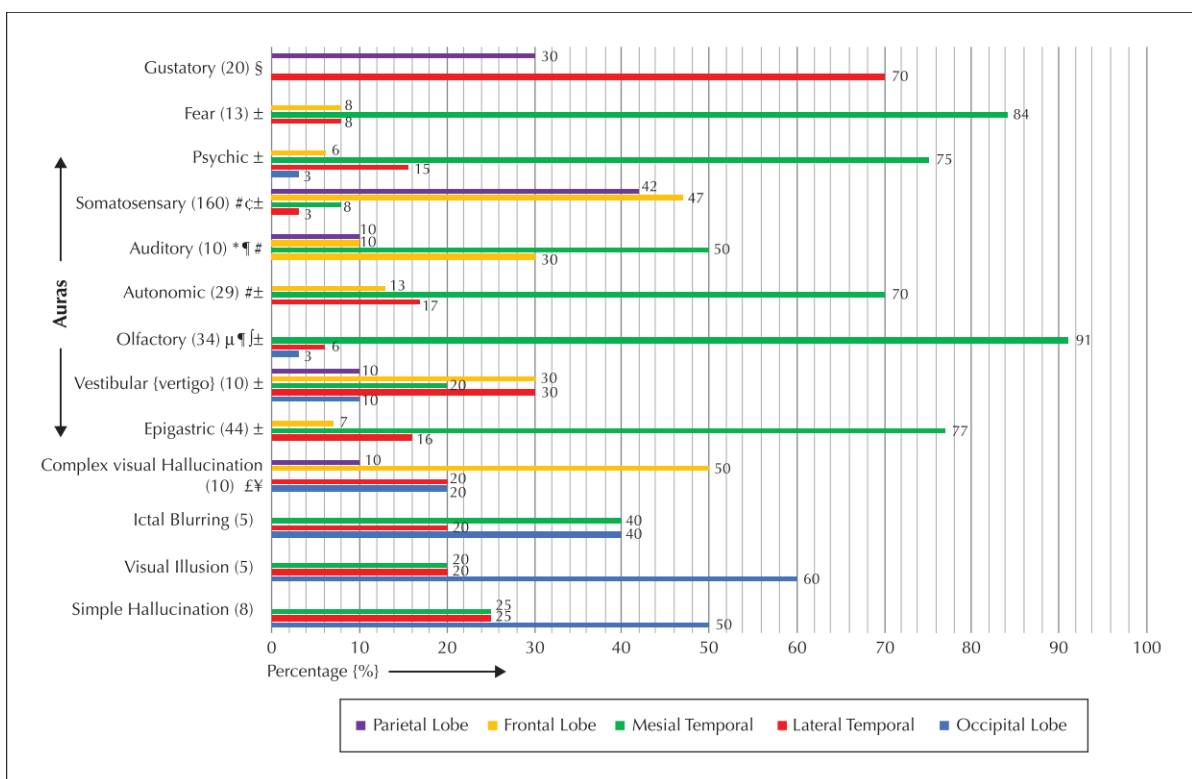


Obtenido de Jehi L. *The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. Epilepsy Curr.* 2018



Las auras “clásicas” que ocurren en la ELTm son las auras abdominales epigástricas (clasificadas como un tipo de aura disautonómica), afectivas con componente de miedo y cognitivas en forma de *déjà (jamais)-vu*. También son frecuentes las auras olfatorias y disautonómicas diferentes a las abdominales (urgencia miccional, escalofríos, disnea, sensación de palpitaciones o calor generalizado) (98,104,135,139,141) (figura 12). No es infrecuente que los pacientes puedan tener múltiples auras (142).

Figura 12: Localización proporcional de auras en relación zona de inicio ictal



Obtenido de Russo A, Arbune AA, Bansal L, Mindruta I, Gobbi G, Duchowny M. *The localizing value of epileptic auras: pitfalls in semiology and involved networks. Epileptic Disord.* 2019.

En las crisis focales con afectación de conciencia (las anteriormente denominadas como crisis parciales complejas) el paciente pierde la noción de sí mismo y del entorno lo que conlleva a amnesia de lo que ocurre durante este período (135). Los pacientes con ELTm tras el aura o bien sin síntomas previos, queda con parada de actividad, mirada pérdida y se acompaña frecuentemente de automatismos (60% de los casos aproximadamente) (98). Los automatismos entrarían dentro del grupo de comportamiento motor complejo según

la última clasificación terminológica de la ILAE. Consisten en una actividad motora “incontenible”, discreta o excesiva y repetitiva que a menudo se parece a un comportamiento voluntario (135). Los automatismos clásicos de la ELTm son los manuales/gestuales distales y los oro-alimentarios (98,104). Estos automatismos manuales tienen valor localizador ipsilateral en el caso de que haya un componente distónico contralateral. También pueden ocurrir los denominados automatismos verbales que consisten en emisión de lenguaje inteligible repetitivo (aunque incoherente) que lateraliza al hemisferio no dominante, o las vocalizaciones que serían cuando hay sonidos y ruidos ininteligibles que orientan al hemisferio dominante. También puede ocurrir una desviación cefálica. Esta desviación cefálica cuando es al inicio de la crisis suele indicar foco ipsilateral y cuando ocurre tardíamente, de manera forzada seguido de progresión a bilateral tónico-clónica indica foco contralateral. También pueden ocurrir automatismos con componente afectivo (gelásticos) o hipermotores (96,98,104,135,140).

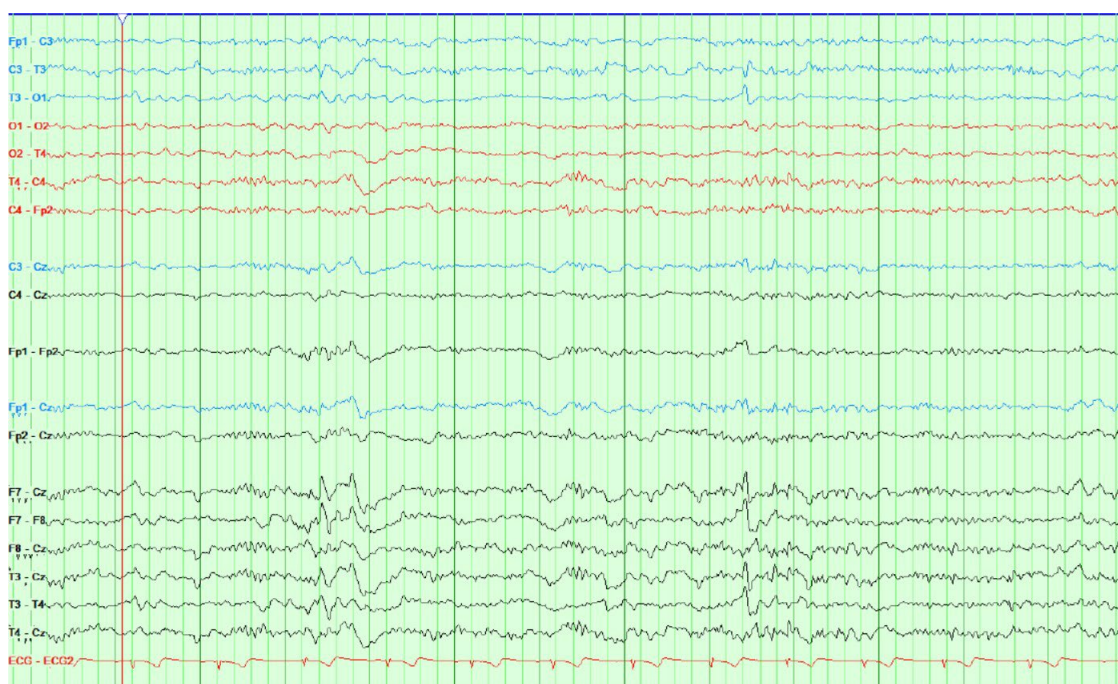
Hay que destacar como relevantes los fenómenos autonómicos que pueden ocurrir durante las crisis mesiales. Algunos fenómenos autonómicos como son la piloerección, serían infrecuentes en global de series de monitorización video-EEG (135); sin embargo, si son frecuentes las crisis pilomotoras en entidades concretas como las EA (143–147). Como fenómeno disautonómico específico se ha publicado el fenómeno de sudoración ictal unilateral ipsilateral en un caso de EA asociado a anti-Ma2 (148). Si son más frecuentes las manifestaciones disautonómicas a nivel cardiaco siendo la más frecuente la taquicardia ictal (149). Aunque es más frecuente en epilepsias temporales también ocurre en la mayoría de las crisis extra temporales (135,150). Por otro lado, la bradicardia y asistolia ictal son infrecuentes (<2%), y su presencia localiza al lóbulo temporal con una activación bilateral (151).

Al período que ocurre una vez cede la actividad epiléptica se denomina período postictal. Durante este período aparece la confusión postictal que generalmente se resuelve en minutos. Además, puede haber diferente sintomatología. Puede aparecer una psicosis postictal, suele durar días o semanas y, a menudo, no comienza inmediatamente después de la crisis epiléptica. La hemiparesia postictal puede ocurrir contralateral al foco ictal, y la afasia postictal puede ocurrir con una crisis que emana del hemisferio dominante. Limpiarse la nariz, realizado con la mano ipsilateral al foco de inicio de la crisis, es un evento postictal común en la ELTm. La deambulación postictal no es específica de ELT, pero se observa con más frecuencia en las crisis temporales que en las extras temporales.

### 2.1.3 Electroencefalografía de superficie en ELTm

El EEG interictal, cuando es anormal, típicamente muestra ondas agudas epileptiformes sobre la región temporal anterior o medio (F7/F8, T1/T2, T3/T4) (figura 13) (96,98,104,152). El primer EEG realizado en pacientes con ELTm muestra descargas epileptiformes en un 29-55%. El porcentaje de pacientes en los cuales se detectan anomalías epileptiformes aumenta conforme se realizan nuevos EEG, obteniéndose un rendimiento para detectar anomalías en el EEG interictal en el ELTm del 80-90% (152–154).

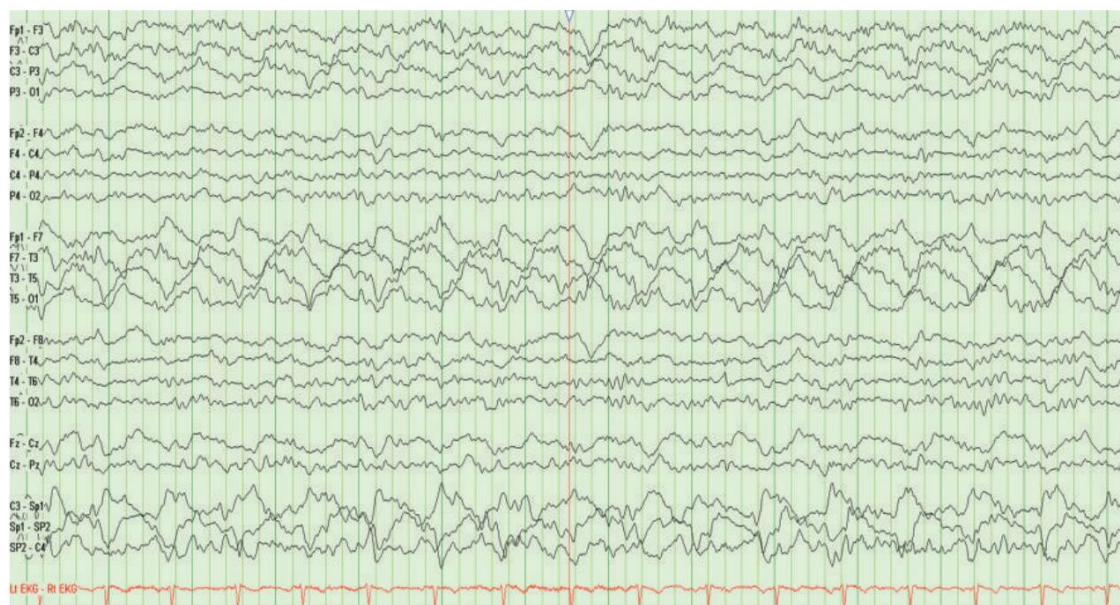
Figura 13: Descargas epileptiformes interictales temporales anteriores izquierda en paciente con ELTm-EH



Se observan descargas epileptiformes interictales bitemporales independientes (DEIBI) en el 30-61% de los pacientes, sobre todo cuando se realizan estudios de monitorización prolongados (155–157). El hecho de que en las EA se considere que existe una afectación cerebral bilateral (123), la presencia de DEIBI podría ser más frecuente en las EA respecto a ELTm de otras etiologías. Un estudio retrospectivo reciente (157) mostró que las DEIBI eran más frecuentes en las EA (32%) respecto a EH (23%) y tumores (13%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Otro estudio si mostró diferencias

de forma significativa en los porcentajes de pacientes con DEIBI al comparar crisis de inicio tardío de etiología desconocida (20%) vs CSA en EA (42,9%;  $p= 0,009$ ) (158). Debido a que es posible que las diferencias de algunos estudios no fueran significativas por el escaso tamaño muestral, así como otros han mostrado una alta frecuencia de DEIBI (143,159), las mismas deben ser objeto de análisis en estudios de pacientes con crisis de etiología inmunológica. Otra anomalía intercrítica detectada en EEG de pacientes con ELT es la actividad delta rítmica intermitente temporal (TIRDA) (figura 14), que se observa en hasta un 25-40% de los pacientes evaluados para cirugía de la epilepsia (98,152,160).

Figura 14: Actividad delta rítmica intermitente temporal (TIRDA)



*Obtenido de Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. Epilepsy Res Treat. 2012*

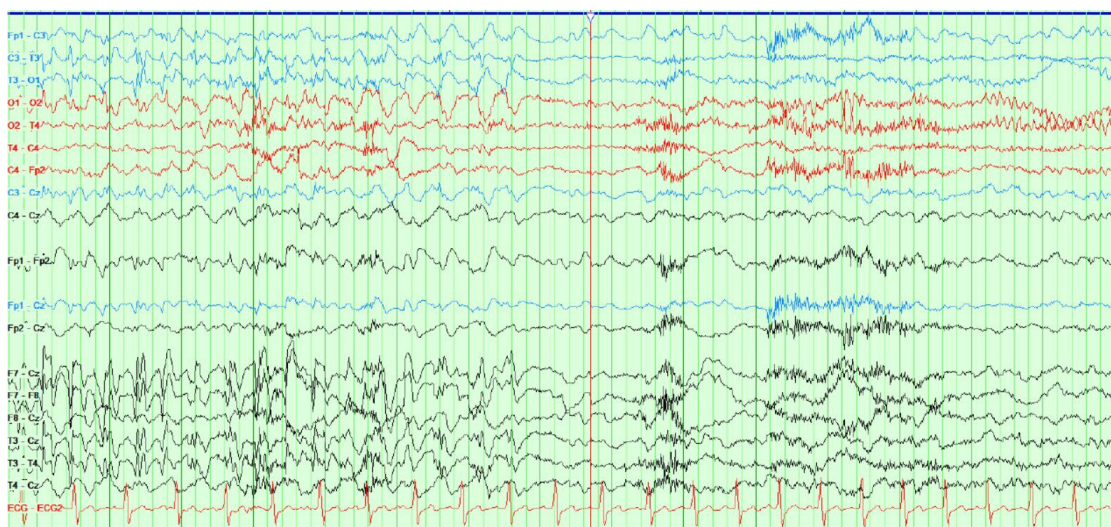
El EEG ictal muestra descargas rítmicas con una evolución relativamente bien definida y una acumulación característica, con una frecuencia habitual en el rango theta (figura 15). A menudo se observa un enlentecimiento postictal lateralizado (figura 16) (96,98,104,152).

Figura 15: Crisis eléctrica subclínica en paciente con ELTm-EH izquierda





Figura 16: Enlentecimiento lateralizado postictal en paciente con ELT-EH izquierda



Si bien el típico patrón theta ictal rítmico bien formado comentado es relativamente específico de la ELTm, también se puede observar en la epilepsia neocortical y extra temporal; por lo tanto, los patrones de EEG deben interpretarse dentro del contexto clínico (161).

## 2.2 Epilepsia del lóbulo temporal neocortical (lateral)

Las crisis que se originan en el neocórtex temporal son comparativamente menos frecuentes que las que se originan a nivel del hipocampo (100) y se caracterizan por su heterogeneidad en la etiología, semiología y características EEG (162).

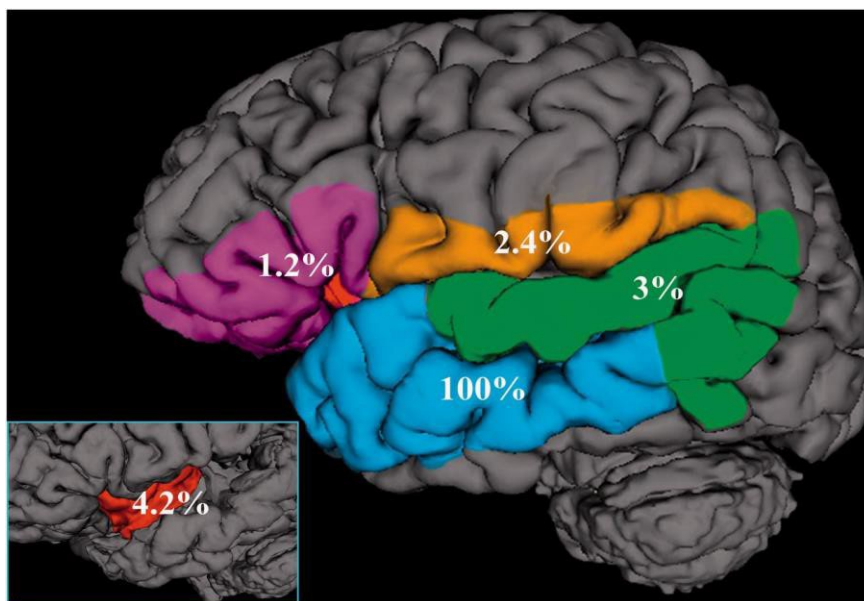
Las lesiones más comunes que causan epilepsias neocorticales son los tumores de bajo grado, las malformaciones del desarrollo cortical, las cicatrices postraumáticas, isquémicas, inflamatorio-infecciosas y el angioma cavernoso. Dentro de las no lesionales destaca un síndrome infrecuente pero bien definido de etiología genética hereditario denominado epilepsia autosómica dominante del lóbulo temporal lateral o Epilepsia focal autosómica dominante con características auditivas. Las mutaciones patogénicas son detectadas en alrededor del 50% de las familias y la más frecuentemente detectadas en este síndrome son en el gen que codifica la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1) (163). Como se discutirá más adelante una de las EA más frecuentes y que cursa frecuentemente con crisis epilépticas es la encefalitis mediada por anticuerpos anti-LGI1 (164). También se han detectado mutaciones en otros genes como en RELN (165,166), DEPDC5 y SCN1A (167).

Dada las interconexiones y proximidad entre el neocórtex y el hipocampo es difícil poder diferenciar en muchas ocasiones el origen de las crisis, siendo en muchas ocasiones la localización de la lesión en RM lo que va a tener mayor relevancia en la práctica clínica. Diferenciar el origen mesial vs neocortical en pacientes sin lesión en RM es difícil si no se utiliza registros EEG invasivos (168). En cualquier caso, la presencia de auras con síntomas auditivos, del lenguaje, visuales, sensaciones cefálicas o vertiginosas mal definidas sin sensación epigástrica ascendente sugieren un origen neocortical (98). También los automatismos y la postura distónica serían menos frecuentes en la epilepsia neocortical (169), y es más frecuente la progresión a bilateral tónico-clónica (170). Las características del EEG interictal e ictal no distinguen de manera fiable entre ELTm y neocortical, aunque en la última, se pueden ver descargas más predominantes en los electrodos temporales laterales o posteriores (98).

### 2.3. Epilepsia temporal plus, epilepsia perisilviana y la ínsula

La epilepsia temporal plus es aquella en la que la zona epileptogénica primaria, el área de la corteza que es necesaria y suficiente para iniciar las crisis epilépticas y cuya extirpación (o desconexión) es necesaria para la abolición completa de las crisis (137), asienta en una red epileptogénica que comprende al lóbulo temporal y otras zonas próximas de la corteza como pueden ser: la ínsula y el opérculo suprasilviano (grupo temporo-perisilviano, rojo y amarillo figura 17), el córtex orbitofrontal (subgrupo temporo-frontal, morado figura 17), y la unión temporo-parieto-occipital (grupo temporo-parieto-occipital, verde figura 17) (171). La epilepsia temporal plus supone hasta un 30% de los fracasos en la cirugía de la epilepsia (99,172).

Figura 17: Porcentaje de pacientes con epilepsia temporal y temporal plus en la que cada zona participa en la red epileptogénica.



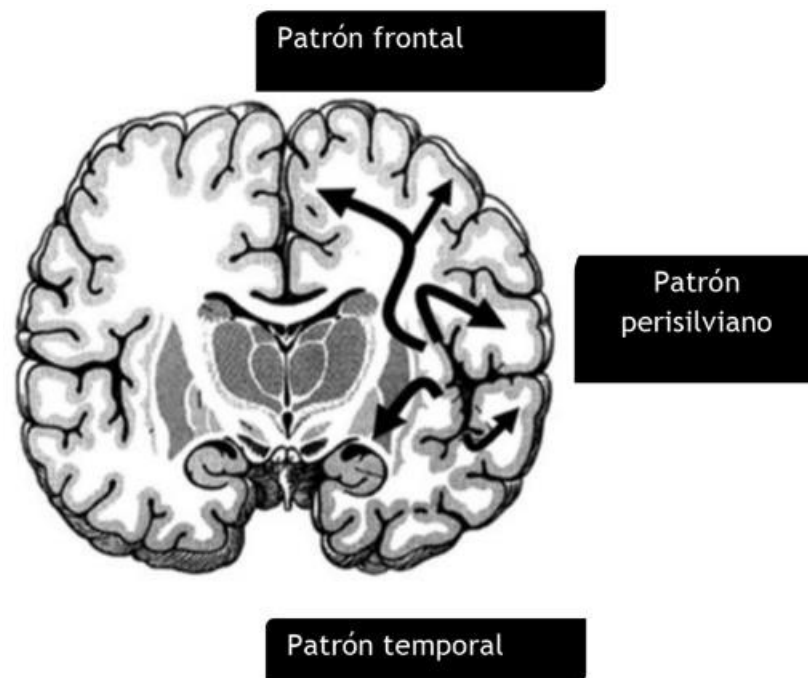
*Obtenido de Barba C et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. Brain. 2016*

La epilepsia temporo-perisilviana es la más frecuente de las epilepsias temporales plus (171), siendo la hipótesis más aceptada que la ínsula jugaría un papel principal. La ínsula



es una de las zonas del córtex cerebral con mayor número de interconexiones, considerándose como un “hub” de redes neuronales (figura 18) (173), destacando aquellas con las estructuras límbicas y participando en funciones viscerales, autonómicas y afectivas. Existe dificultad para poder evaluar esta zona del córtex, que está “enterrada” en el surco lateral, mediante técnicas EEG no invasivas (174).

Figura 18: La ínsula y las posibles redes de propagación de la actividad epiléptica



*Obtenida de Toro-Pérez J et al. Epilepsia del lóbulo temporal plus: revisión [Temporal plus epilepsy: a review]. Rev Neurol. 2020*

La epilepsia primaria perisilviana y de la ínsula se ha descrito escasamente en la literatura (175). Debido a las conexiones con el lóbulo temporal, las crisis que inician en la ínsula imitan semiológicamente y en EEG de superficie a aquellas que se originan en el lóbulo temporal (171). Sin embargo, si hay ciertos aspectos semiológicos (figura 19), que si bien pueden ser sutiles, el identificarlos orienta a que la ínsula estaría involucrada en la generación o propagación de las crisis epilépticas (175). Por ejemplo, varios autores señalan la ínsula como actor relevante en la generación de la piloerección ictal (171).

Señalar de nuevo que aunque estas manifestaciones sugieren que la ínsula participa en las crisis, no asegura que sea donde se generan las mismas, dado que las crisis que se originan exclusivamente en el lóbulo temporal pueden difundir rápidamente al córtex insular (171,174).

Figura 19: Resumen de las características semiológicas de las crisis perisilvianas e insulares

Somatosensorial	Viscero-sensitiva	Auditiva	Lenguaje	Disautonómicas
Parestesias	Discomfort Faringe/larínge	Alucinaciones auditivas	Disartria	Taqui/bradicardia
Dolor	Discomfort abdominal	Palinoacusia	Disfasia	Sudoración
Calor	Sensaciones torácicas	Tinnitus		Hiper/hipoventilación
	Gustativas	Vértigo		Salivación
	Tenesmo			Piloerección
				Flushing

*Modificado de Gillinder L et al. Refractory chronic epilepsy associated with neuronal auto-antibodies: could perisylvian semiology be a clue? Epileptic Disord. 2017*

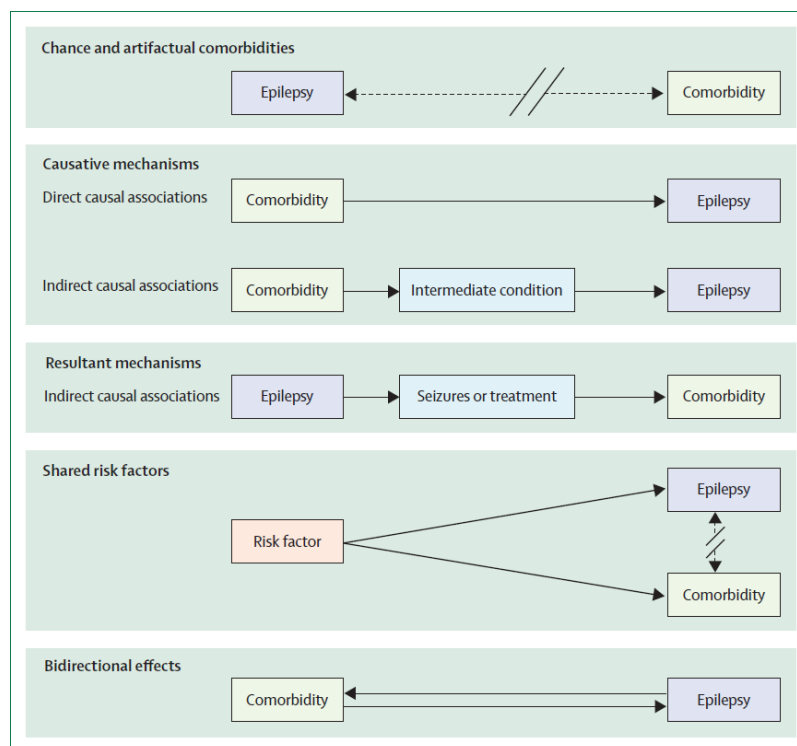
Siendo el EEG de superficie limitado, pueden detectarse descargas interictales a nivel frontal, temporal y central. Los pacientes con un foco insular más anterior tendrían con mayor frecuencia descargas sobre FP1 (FP2) y/o F7 (F8), y a veces en C4 (C3) y T3/T5 (T4/T6); los pacientes con un foco insular más posterior tendrían descargas en T3 (T4) con proyección regional ipsilateral limitada a F7/T5 (F8/T6) (174). Un hallazgo que puede sugerir crisis con participación perisilviana son las descargas ictales o interictales con rápida propagación al hemisferio contralateral (171). Debido a la profundidad de la ínsula no es infrecuente que no se detecten descargas interictales, incluso tampoco actividad ictal durante crisis focales sin afectación de conciencia (174). La ausencia de descargas interictales o bien descargas ictales/interictales en zonas temporales medias con baja amplitud sería raro en la ELTm (175).

La presencia de crisis perisilvianas podrían indicar que existe una etiología autoinmune subyacente (175–179), dado que son varios los trabajos que han mostrado frecuentes crisis sugestivas de afectación perisilviana en pacientes con crisis de etiología autoinmune. En el trabajo de Falip et al. (177) donde compararon la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fludesoxiglucosa (FDG) cerebral entre pacientes con epilepsia asociada a anticuerpos anti-GAD y controles con ELTm-EH, solo detectaron hipometabolismo insular en pacientes anti-GAD. La relación entre la ínsula y el sistema inmune ha sido objeto de estudio desde el siglo pasado, con trabajos sobre el papel de la ínsula en la evocación de una respuesta inmune (175). El motivo de porqué el córtex insular puede ser especialmente vulnerable a disregulaciones inmunes (176) no está claro. La vulnerabilidad regional por encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos de superficie es difícil de explicar, dado la ubicuidad de la expresión de los antígenos diana por la totalidad del cerebro (179) aunque hay zonas concretas donde existe una mayor expresión (10). Una explicación podría obedecer al papel determinante de la ínsula en la regulación del sistema inmune a nivel del sistema nervioso central y su relación con la inmunidad periférica o a una mayor fragilidad de la BHE en esta zona (180–182).

## **2.4 Comorbilidades neuropsiquiátricas de la epilepsia del lóbulo temporal**

La comorbilidad se define como la concurrencia de dos patologías diferentes por encima de la probabilidad esperada en un individuo (183). El 50% de los pacientes con epilepsia tiene al menos una comorbilidad asociada, pudiendo ser físicas, neurológicas o psiquiátricas (184). Los mecanismos por los cuales las comorbilidades se asocian a la epilepsia son múltiples (ver figura 20).

Figura 20: Mecanismos de asociación entre epilepsia y sus comorbilidades

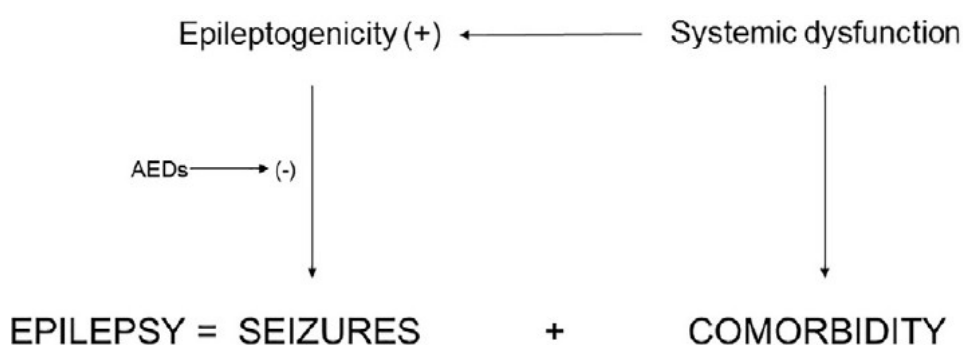


*Obtenido de Keezer MR et al. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. Lancet Neurol. 2016*

De hecho existen corrientes que consideran a la epilepsia como una enfermedad sistémica en la cual existe un factor/es común predisponente/s para la epilepsia y las comorbilidades (figura 21) (185). Esto se vería reforzado por el hecho de que comorbilidades psiquiátricas como la depresión estaría asociado a un mal control de crisis (184), siendo los pacientes farmacorresistentes los que mayor tasas de comorbilidad psiquiátrica presentan (186). También sugiere mecanismos patogénicos compartidos como la disfunción del sistema inmune, ya que pacientes con enfermedades

autoinmunes sistémicas tiene un mayor riesgo de padecer epilepsia (21) y los pacientes con epilepsia tienen mayor frecuencia de sufrir enfermedades autoinmunes sistémicas (187).

Figura 21: El papel de la disfunción sistémica en la producción de comorbilidades y el aumento de la epileptogénesis.



*Obtenido de Yuen AWC et al. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. Epilepsy Behav. 2018*

#### 2.4.1 Comorbilidad psiquiátrica

La comorbilidad psiquiátrica es frecuente en pacientes con epilepsia. Se estima que la prevalencia a lo largo de la vida de patología psiquiátrica en pacientes con epilepsia es del 35,5% frente al 20,7% de la población general. Esto se traduce que uno de cada tres pacientes con epilepsia a lo largo de la vida presentarán algún trastorno psiquiátrico (188). Este porcentaje es aún mayor si solo se tiene en cuenta a pacientes con ELT, donde la comorbilidad psiquiátrica afecta a más de la mitad de los casos (189) y siendo aún mayor (70%) en pacientes con ELTm-EH farmacorresistente (190).

La depresión y la ansiedad son las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en pacientes con epilepsia (188,191). En un meta-análisis se estimó una prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia del 21,9% (192). Los mecanismos por los cuales existe esta asociación depresión-epilepsia son múltiples. Se postula que subyacen factores etiológicos comunes o la presencia de una relación bidireccional donde la depresión

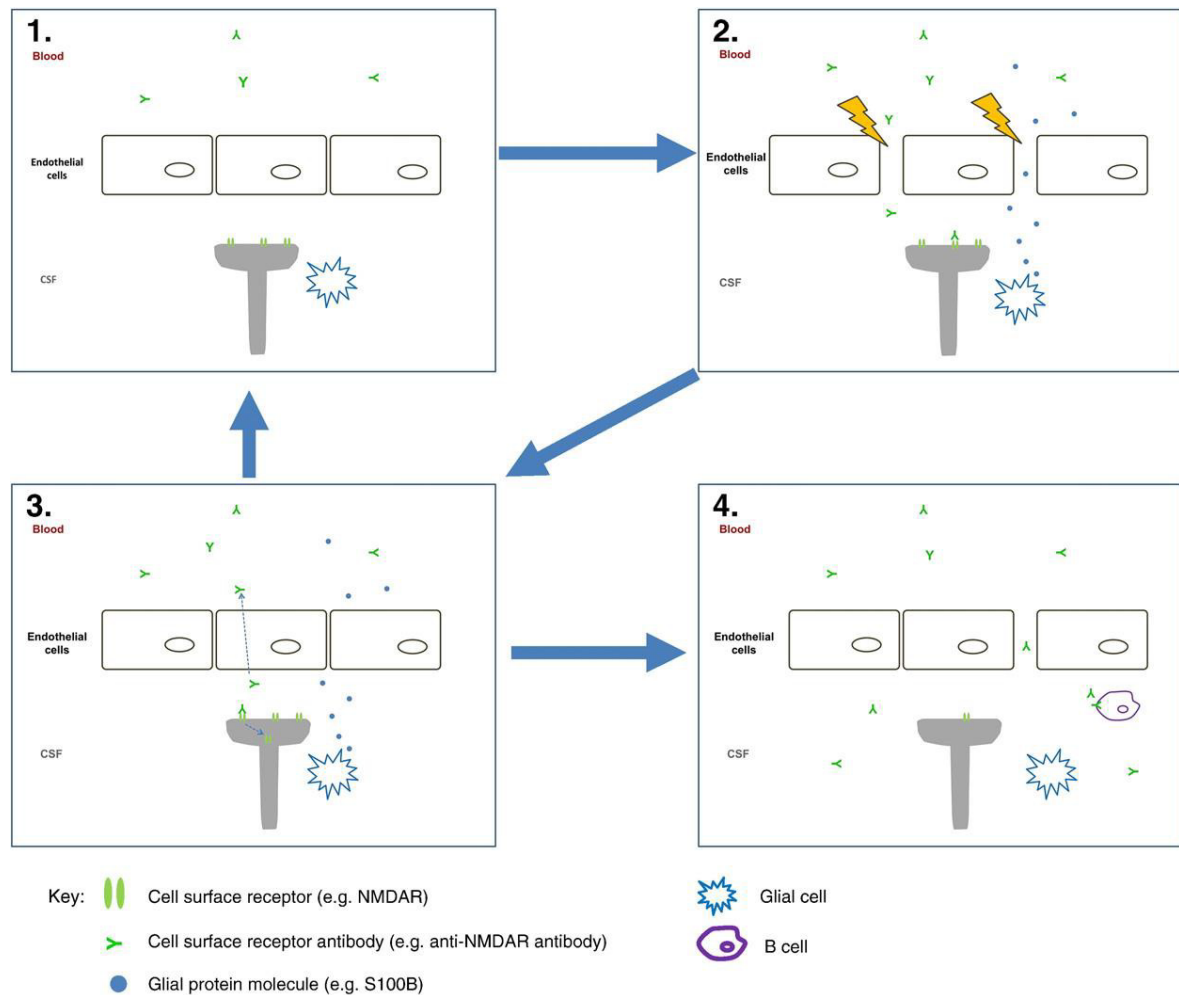
también predispone a mayor riesgo de sufrir epilepsia (188,193,194). Por ejemplo, tanto en pacientes con depresión como en pacientes con ELT se ha objetivado una disminución de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> (195). La depresión sería más frecuente en ELT respecto a las focales extra temporales (196), y concretamente a la ELTm-EH (186). Está ampliamente aceptado la importancia del sistema límbico en la regulación de las emociones y su conexión con el córtex prefrontal (186).

Debe señalarse la relación temporal que tienen los trastornos psiquiátricos con las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia. Según el momento en el que se presentan los síntomas y trastorno psiquiátricos en relación a una crisis epiléptica, de manera tradicional se han clasificado como interictales, peri-ictales (pre-ictales, ictales y post-ictales), para-ictales (normalización forzada) e yatrogénicos (188). Esto sobre todo es relevante a la hora del manejo y abordaje de los síntomas psicóticos, dado que será diferente según en el momento que acontezcan. La patología psicótica se estima que ocurre del 7 al 10% de los pacientes con epilepsia frente al 0,4-1% de la población general (188). La yatrogénica debida a MAC es una de las más importantes en la práctica clínica habitual, y la presencia de una ELT es factor de riesgo para desarrollar psicosis inducida por MAC (197). La afectación de las estructuras límbicas en la ELT tanto por causa como por las propias crisis tendría relación con la alta prevalencia de clínica psicótica en este tipo de epilepsia (198–201).

Una nueva visión sobre posibles mecanismos en la asociación de clínica psicótica y crisis epilépticas la ha aportado la caracterización e investigación en la fisiopatología de las EA. La EA más frecuente y mejor caracterizada es la encefalitis mediada por anticuerpos anti-NMDAR. En ella, además de las crisis epilépticas predominan los síntomas psiquiátricos de tipo alteración de conducta, agresividad y psicóticos (202). Todo esto abre la puerta a un mecanismo común de disfunción glutamatérgica en la generación de crisis epiléptica y síntomas psicóticos. Por tanto, en pacientes con epilepsia donde exista síntomas psicóticos debe hacernos sospechar la posibilidad de una etiología autoinmune, dado que son varios los estudios que han asociado estos síntomas a la presencia de anticuerpos antineuronales (175,203). Destacar un trabajo que propone un mecanismo inmunomediado como el origen de la psicosis postictal (204). Los autores proponen que tras una crisis epiléptica puede producirse una brecha en la BHE y anticuerpos antineuronales circulantes en suero pueden acceder entonces al cerebro (figura 22). Esto

puede explicar el típico intervalo de lucidez observado entre la crisis epiléptica y la psicosis, así como la naturaleza autolimitada de la afección.

Figura 22: Hipótesis de psicosis mediada por anticuerpos antineuronales circulantes y daño de la BHE.



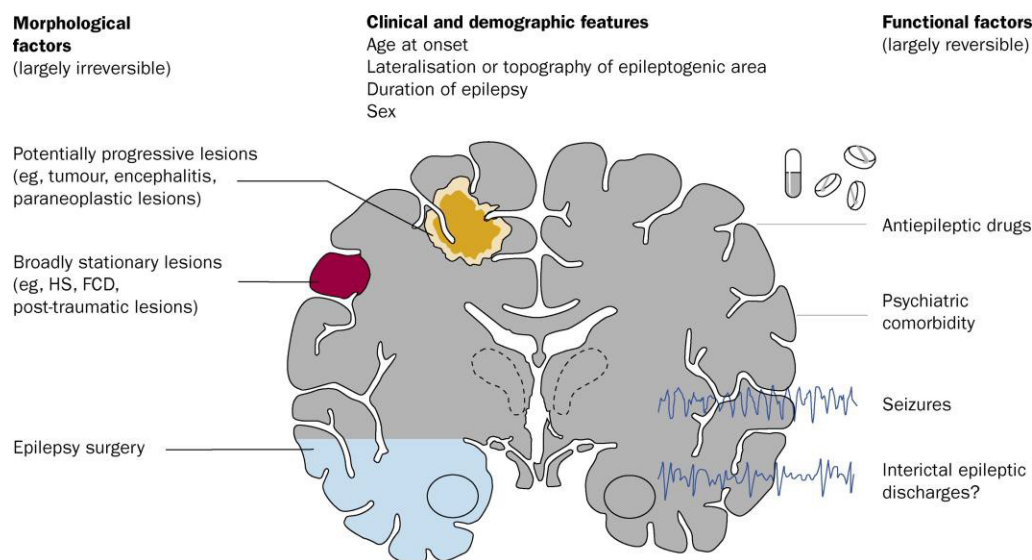
1) Fase pre-ictal; 2) Fase postcrítica inmediata (intervalo lúcido); 3) psicosis post-ictal; 4) psicosis interictal.

Obtenido de Pollak TA et al. *Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity?* *Epilepsy Behav.* 2014.

## 2.4.2 Afectación cognitiva

Las quejas cognitivas son frecuentes en los pacientes con epilepsia, siendo reportadas por la mayoría de los pacientes (205). En muchos casos se tratan de quejas subjetivas de memoria que luego no se correlaciona con un deterioro objetivo y se relaciona con la presencia de depresión y ansiedad (206–209). En algunos estudios se observó que estas quejas subjetivas de memoria eran más frecuente reportadas por pacientes con ELT aunque en otros no se encontraron diferencias (210,211). Debemos enfatizar que las quejas subjetivas de memoria son un factor de riesgo para un posterior deterioro cognitivo objetivo y en ocasiones hay dominios que no pueden evaluarse en una primera exploración neuropsicológica, como el denominado olvido a largo plazo, que está “acelerado” objetivamente en pacientes con ELT con quejas subjetivas de memoria (205). Además, concretamente en pacientes con ELTm, las quejas subjetivas de memoria si tendrían una correlación posterior con afectación objetiva de la misma (210). La afectación cognitiva en muchas ocasiones ya está presente en el momento del diagnóstico (212) y puede empeorar a lo largo del tiempo (213). Estudios han mostrado que puede haber afectación objetiva en casi la mitad de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia (212,214,215). La afectación cognitiva en epilepsia es compleja y puede ser debido a varios factores (figura 23) (216).

Figura 23: Factores asociados a la afectación cognitiva en epilepsia



Obtenido de Elger CE et al. *Chronic epilepsy and cognition. Lancet Neurol.* 2004



La ELT, dada su alta frecuencia dentro de las epilepsias focales, han constituido y constituyen el eje central sobre el que se han venido desarrollando la mayoría de los estudios neuropsicológicos vinculados con el ámbito de las epilepsias. La afectación de la memoria es la característica más distintiva y definitoria de la afectación cognitiva de la ELT (217). En concreto, se trataría de un déficit de la memoria a largo plazo y, específicamente, de la memoria declarativa, ya sea en su expresión episódica o semántica. No obstante también se afectan otros dominios (218) más allá de las estructuras límbicas debido a propagación difusa o multifocal de la actividad epileptiforme ictal e interictal, disfunción post-ictal o afectación de redes neuronales a larga distancia (219).

La afectación cognitiva es una de las manifestaciones cardinales de las EA (123,220,221) en especial de las encefalitis límbicas (EL) (222), suponiendo un biomarcador de gran relevancia en el diagnóstico, progresión y respuesta a la IT. Además de la memoria, sobre todo aquella a largo plazo, existe afectación de las funciones ejecutivas. Esto indicaría que en las EA, incluido las EL, habría una afectación de redes extra temporales (223), concretamente una disfunción fronto-límbica en las EL (224). Si bien la afectación de la memoria obedecería a afectación estructural y funcional de las estructuras mesiales, algunos estudios han correlacionado la afectación de las funciones ejecutivas con el grado de inflamación intratecal a través de la identificación de una pleocitosis (225). En este contexto parece que existirían algunos perfiles de afectación cognitiva que permitirían diferenciar la ELT de origen inmunológico respecto a las de otra etiología. En el trabajo de Conradi et al. (223) los pacientes con ELT en relación a una encefalitis límbica, además de presentar déficit en memoria, también mostraron diferencias en la afectación de las funciones ejecutivas respecto ELT de otras etiologías incluidas ELTm-EH.

### 3. CRISIS EPILÉPTICAS DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE

#### 3.1 Los conceptos de CSA en encefalitis autoinmunes y de epilepsia asociada autoinmunidad.

Presentar crisis epilépticas no es equivalente a sufrir epilepsia. Hasta un 10% de la población general puede sufrir una crisis epiléptica (sintomática aguda o no provocada) a lo largo de su vida. Si tenemos en cuenta solo las crisis no provocadas esto ocurre en hasta un 4% de la población general pero solo un tercio de ellos desarrollará epilepsia (14,226,227).

Una crisis epiléptica se define como la aparición de síntomas y/o signos transitorios debidos a una actividad neuronal excesiva o sincrónica a nivel cerebral (1). Las crisis epilépticas a su vez pueden diferenciarse en las no provocadas y en sintomáticas agudas (228). Las crisis no provocadas son aquellas que ocurren en ausencia (no evidencia) de una condición clínica responsable temporal o reversible, o cuando ocurren más allá del intervalo estimado para la aparición de crisis sintomáticas agudas (1,228). Las crisis sintomáticas se definen como una crisis epiléptica que ocurre en el momento de un insulto sistémico o en estrecha relación temporal con una lesión cerebral documentada. El consenso alcanzado para cuando considerar que existe una “estrecha relación temporal” es diferente según el insulto. Se consideran aquellas que ocurren dentro de la semana posterior al ataque cerebrovascular, lesión cerebral traumática, encefalopatía anóxica o cirugía intracraneal; en la primera identificación de hematoma subdural; en presencia de una infección activa del sistema nervioso central (SNC); o durante una fase activa de esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes. También se consideran CSA aquellas que acontecen en presencia de trastornos metabólicos graves (documentados dentro de las 24h por anomalías bioquímicas o hematológicas específicas), intoxicación por drogas o alcohol y abstinencia, o exposición a fármacos epileptógenos bien definidos (228).

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas no provocadas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. La definición de epilepsia por tanto requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica no provocada

(1). Si bien esta predisposición a tener crisis epilépticas no provocadas queda demostrada tras haber padecido dos eventos de este tipo, también existen situaciones en las cuales se conoce que existe esa predisposición tras una única crisis. Por lo tanto, se alcanza la definición clínica operativa de epilepsia cuando se cumplen las condiciones que pueden verse en la siguiente figura (figura 24). No obstante, a pesar de considerarse la epilepsia una enfermedad crónica, en algunos casos puede resolverse.

Figura 24: Definiciones de crisis epiléptica y epilepsia según la ILAE

**Tabla 2. Definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia**

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación
2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia

Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años.

*Obtenido de Fisher RS et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014*

La ILAE en 2017 (19) incluyó la categoría inmunológica como etiología de la epilepsia en 2017. Según este documento la epilepsia autoinmune “refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno”. No obstante, para justificar su inclusión se basó en la alta frecuencia de crisis que ocurren en el seno de la fase aguda de las EA. Esto entraría en contradicción con las definiciones de epilepsia y CSA (21) dado que como veremos en siguientes secciones de esta tesis, las crisis epilépticas en el seno de las EA, sobre todo en aquellas mediadas por anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie, se autolimitan tras resolverse la fase aguda (229). Teniendo esto en cuenta, en los últimos años se ha alcanzado el consenso de no considerar como epilepsia autoinmune las crisis epilépticas en contexto de EA mediadas por anticuerpos antineuronales dirigidos contra antígenos de superficie, si no como CSA (2,5,21,229). Algunos autores han propuesto la presencia de crisis más allá de los 12 meses del debut como el límite entre CSA y epilepsia autoinmune (21). Sin

embargo, en ocasiones algunos pacientes con EA asociadas a anticuerpos contra antígenos de superficie consiguen una la libertad de crisis incluso más allá de 12 meses del debut con consecutivas tandas de IT durante el seguimiento a largo plazo (229).

Sin embargo, existen situaciones en las cuales si existe una predisposición continuada a padecer crisis epilépticas y por tanto epilepsia de etiología inmune. En estos casos que veremos a continuación, la contribución del mecanismo autoinmune como causa exclusiva de la epilepsia no está claro y por lo tanto se ha optado por acuñar el término de EAA (*autoimmune-associated epilepsy* en inglés) (figura 25) (2).

Figura 25: Diferencias entre CSA en EA y epilepsia asociada a autoinmunidad

	<b>Crisis sintomáticas agudas secundarias a Encefalitis Autoinmune</b>	<b>Epilepsia asociada a autoinmunidad</b>
<b>Tipos de anticuerpos y enfermedades</b>	Anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie y anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares	Anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares  Encefalitis de Rasmussen  Persistencia de crisis tras fase aguda encefalitis
<b>Hipótesis fisiopatológica</b>	Ictogénesis mediada por anticuerpos	Epileptogénesis debido a daño estructural postencefalítico y/o inflamación mantenida mediada por células T
<b>Tratamiento</b>	Inmunoterapia  MAC (normalmente ineficaces si se usan aisladamente)	MAC (normalmente ineficaces)  Cirugía (respuesta incompleta frecuentemente)  Inmunoterapia (normalmente escasa respuesta)

<b>Pronóstico</b>	Las crisis suelen ceder una vez resuelta la encefalitis	Epilepsia farmacorresistente
		Afectación cognitiva
	Puede suspender normalmente MAC	Secuelas cognitivas
	Secuelas cognitivas	

*Obtenido y modificado de Steriade C et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. Epilepsia. 2020*

Una de estas situaciones o supuestos clínicos de EAA se da en EA “crónicas” con escasa respuesta a la IT y donde predomina la autoinmunidad mediada por células T (5). Estas EA crónicas serían aquellas que se presentan en forma de EL asociadas a anticuerpos antineuronales intracelulares, como los anticuerpos onconeuronales (230) (paraneoplásicas) (231) o anti-GAD65 (34,35), o bien sin estar asociadas a autoanticuerpos como la encefalitis de Rasmussen (23). La segunda situación sería en los casos que tras haberse resuelto la fase aguda de la EA persisten crisis epilépticas. Esto se denominaría como epilepsia postencefalítica (2,5,21). Sin embargo, en estos casos es complicado determinar si la persistencia, o reaparición, de las crisis epilépticas obedece a persistencia de inflamación en una EA refractaria al tratamiento, o una fase secuelar con daño estructural o a veces una recaída tras haberse resuelto durante un tiempo la inflamación (85,232). En estos dos supuestos se presupone que en el proceso de epileptogénesis tendría un papel relevante el daño estructural secuelar secundario al proceso inflamatorio como puede ser la aparición de una EH (2). Como último supuesto estarían aquellos pacientes con epilepsia, a priori de etiología desconocida, en los cuales se detectan en suero o LCR anticuerpos antineuronales caracterizados patogénicos en EA, pero que carecen de otras manifestaciones típicas de las mismas o bien son sutiles (sin signos de encefalitis *prima facie*) (3,233). Ver figura 26.

Figura 26: Epilepsia asociada a autoinmunidad

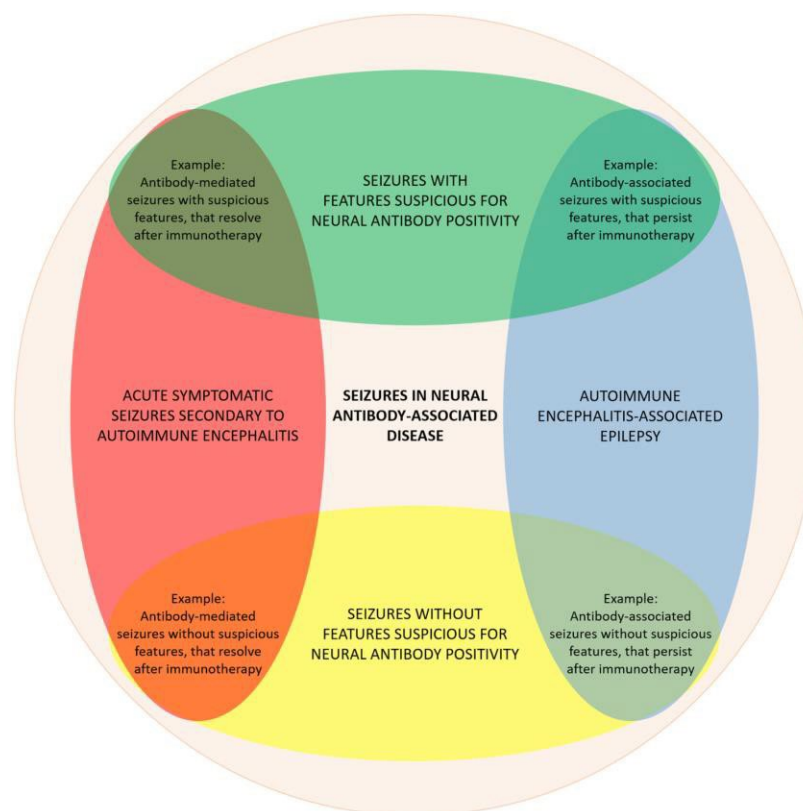
**EPILEPSIA asociada a autoinmunidad (Crisis Crónicas):**

- Persistencia (o aparición) de crisis tras fase aguda “resuelta” en EA (epilepsia postencefalítica) en la que se pueda demostrar persistencia de inflamación (por ejemplo, infiltrados inflamatorios en tejido obtenido tras cirugía de epilepsia) **≠ Recurrencia**
- Encefalitis crónicas respuesta subóptima/incompleta a IT (ej. Rasmussen, anti-GAD65)
- Epilepsia de inicio reciente (<12 meses) o no reciente sin encefalitis

Este último supuesto será en el que se centre el objetivo esta tesis doctoral, pero para poder poner en contexto el trabajo de investigación en los siguientes apartados también se desarrollarán aspectos de las CSA en EA, de la EAA postencefalítica y las EA crónicas con respuesta subóptima a IT.

Sin embargo, otros expertos recientemente han propuesto que el término de epilepsia asociada autoinmunidad debería cambiarse por el de epilepsia asociada a *encefalitis* autoinmune para enfatizar en que un proceso inflamatorio a nivel cerebral ha desencadenado de forma directa o bien indirecta (daño estructural secundario) al desarrollo de la epilepsia (234). Para ello recomiendan clasificar las situaciones clínicas según dos variables en pacientes con crisis epilépticas y anticuerpos antineuronales: que haya manifestaciones sugestivas de encefalitis autoinmune/presencia de anticuerpos antineuronales; y la respuesta a IT (figura 27). Estos expertos proponen que estos procesos son dinámicos y pueden ser modificables en un mismo paciente, alegando por ejemplo la posibilidad de que en un futuro existan terapias eficaces para encefalitis mediadas por células T. No obstante, nuestra opinión es que en casos con epilepsia y anticuerpos antineuronales en los cuales no hay manifestaciones de encefalitis manifiesta ni tampoco otros datos de inflamación en resto de pruebas complementarias, debe avanzarse en la investigación para valorar el papel patogénico de los mismos.

Figura 27: Terminología propuesta para diferentes situaciones clínicas en base a manifestaciones clínicas sugestivas de encefalitis y respuesta a la inmunoterapia.



*Obtenido de Budhram A, Burneo JG. Acute symptomatic seizures, epilepsy, and autoimmune encephalitis: Clarifying terminology in neural antibody-associated disease. Epilepsia. 2022*

### 3.2 Crisis sintomáticas agudas en encefalitis autoinmunes

#### 3.2.1 Epidemiología y características clínico-EEG

Las EA tienen una incidencia de 1,2 casos al año por 100.000 habitantes y una prevalencia 13,7 casos por 100.000 habitantes. La incidencia y prevalencia de la EA ha aumentado a lo largo de los años debido a un aumento de la determinación y detección de autoanticuerpos neurogliales (235). La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR sería la EA mediada por anticuerpos antineuronales de superficie más frecuente (236), y la segunda más frecuente de las EA en general tan solo por detrás de la encefalomielitis aguda diseminada, con una incidencia de 1,5 casos por millón de habitantes año. La segunda EA mediada por anticuerpos de superficie más frecuente es la encefalitis

mediada por anti-LGI1 con incidencia destinada de 0.83 casos por millón de habitantes año (237). Otras encefalitis mediada por anticuerpos antineuronales de superficie serían las asociadas a anticuerpos contra proteína símil 2 asociada a contactina (anti-CASPR2) (238), anticuerpos contra el receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico-B (anti-GABA<sub>B</sub>) (239), anticuerpos contra el receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico-A (anti-GABA<sub>A</sub>) (240), contra el receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (anti-AMPA) (241) y contra la proteína 6 similar a la dipeptidil aminopeptidasa (anti-DPPX) (242).

Las crisis epilépticas son una de las manifestaciones principales en las EA y es uno de los criterios tenidos en cuenta para su diagnóstico (123). De manera global, las EA cursan con crisis epilépticas en aproximadamente un 70% de los casos (243,244). Frecuentemente son la forma de presentación de la enfermedad, siendo el síntoma principal en hasta un 50%. Esto, así como la frecuencia y las características de las crisis será variable según el tipo de autoanticuerpo. (21,245–248). Ver figura 28.

Figura 28: Encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos antineuronales de superficie y frecuencia de CSA.

Anticuerpo antineuronal contra antígeno de superficie	Prevalencia de crisis sintomáticas agudas	Tipos de crisis epiléptica más frecuente	Otros manifestaciones frecuentes
Anti-NDMAR	70-80%	Tónico-clónica generalizada (53%) Focal (17%) Epilepsia parcial continua	Cambios conductuales y psiquiátricos Discinesias
Anti-LGI1	80-90%	Crisis Facio-braquío distónicas (40-50%) Focal (66%) Tónico-Clónica generalizada (63%)	Afectación cognitiva Hiponatremia
Anti-GABA <sub>B</sub> R	90-100%	Focales con afectación de conciencia (40%) Tónico-clónica generalizada (93%)	Alteraciones conductuales Afectación cognitiva
Anti-GABA <sub>A</sub> R	80-90%	Focal (81%) Tónico-Clónica generalizada (69%) Epilepsia parcial continua Estatus epiléptico (48%)	Alteración conductual Afectación de memoria Discinesias
Anti-CASPR2	40-54%	Focal con afectación de conciencia	Síndrome de Morvan Afectación cognitiva
Anti-AMPA	30-40%	Focales con afectación de conciencia (10%) Generalizadas (30%)	Afectación cognitiva Opsoclonos
Anti-DPPX	10-22%		Confusión, psicosis Hiperplexia, temblor, ataxia Gastrointestinales, pérdida de peso



Las crisis epilépticas en las EA tienen como origen más frecuente el lóbulo temporal, aunque en mayor o menor medida también según del tipo de autoanticuerpo (176,249,250). Son varios los estudios que han tratado de caracterizar la semiología y los datos EEG de las CSA en las EA. Los datos obtenidos sugieren que no solo hay una afectación del lóbulo temporal sino también afectación de las estructuras vecinas, sobre todo la región perisilviana (176). Esto se infiere a raíz de la alta frecuencia de crisis sin foco localizable (38%) (176) o bien con localización a nivel temporal medio pero con baja amplitud (175) lo que indicaría inicio a nivel profundo. También es relevante la semiología muy variada de las auras o crisis focales sin afectación de conciencia que también son tipos de crisis frecuentes en las EA. En el artículo de Steriade et al. 2018 (176) no solo eran frecuentes las auras que orientaría a un origen temporal mesial como son las psíquicas, olfatorias o sensación epigástrica ascendente; si no también aquellas que orienta a un origen perisilviano como son las gustativas o somatosensoriales (175). Destacar que la mayoría de los pacientes (82%) presentaban auras multimodales. Además, también existía un importante componente disautonómico en las crisis en un porcentaje importante de los pacientes con EA (26%).

En el estudio de Lv et al. (251) compara las CSA en EA respecto a las crisis en pacientes con ELTm-EH. Las crisis focales en EA tenían una frecuencia mayor siendo diarias en la mayoría de los pacientes, una menor duración (segundos) e infrecuente confusión postcrítica comparado con pacientes con ELTm-EH. También fue más frecuente en EA las crisis generalizadas durante el sueño.

Son frecuentes a su vez las crisis denominadas eléctricas o subclínicas (58%), las crisis epilépticas sin un foco localizable como ocurre en las crisis distónicas facio braquiales (CDFB) en las encefalitis anti-LGI1 (38%) y las crisis con inicio en dos regiones o hemisferios independientes (44%) (176). Llama la atención que casi la mitad de los pacientes, a pesar de presentar crisis epilépticas frecuentes, no se detectan anomalías epileptiformes intercríticas. Además, tanto la semiología como los hallazgos EEG evolucionan y cambian a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Es frecuente que las EA debuten en forma de estado epiléptico refractario de inicio reciente (NORSE) (176). El NORSE, se trata de una forma de presentación clínica y no de una enfermedad en concreto, pudiendo tener diversas etiologías (252). En 2018 se publicó un documento de consenso (127) en el cual se definió NORSE como aquel estado

epiléptico refractario que aparece en un paciente sin epilepsia activa o enfermedad neurológica previa, y en el que no es posible identificar una causa mediante la «batería inicial» de pruebas diagnósticas realizadas durante las primeras 72 horas. Cuáles son las pruebas complementarias consideradas como «iniciales» es motivo de debate (253). En agosto de 2022 se ha publicado otro documento de consenso donde se recogen las pruebas complementarias recomendadas a realizar a todo paciente con NORSE en las primeras 48 hora de su ingreso, no obstante las pruebas iniciales quedaría a criterio de los protocolos locales (254). Tras una batería de pruebas diagnósticas más extensa en hasta en un 50% de los casos de NORSE puede finalmente alcanzarse un diagnóstico etiológico, siendo las causas más frecuentes las de origen autoinmune como las EA y paraneoplásicas (255). Los casos en los que no puede encontrarse una causa son los denominados NORSE criptogénicos (C-NORSE) (256).

### 3.2.1.1 Encefalitis anti-NMDAR

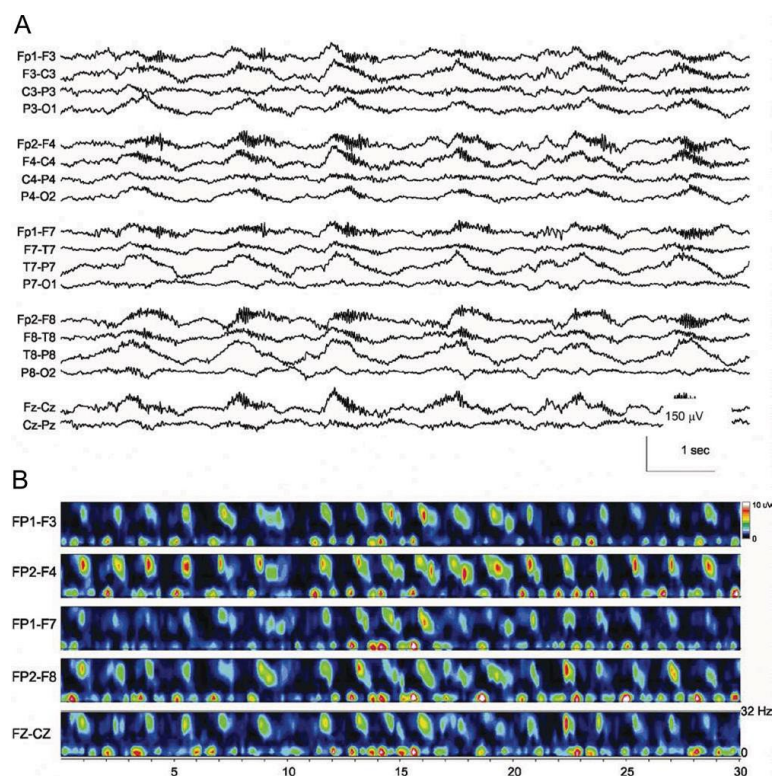
La encefalitis anti-NMDAR puede afectar a cualquier edad, pero sobre todo a mujeres jóvenes en edad fértil, asociándose en la mitad de estos casos a teratoma ovárico, y a niños de ambos sexos (257). Las crisis epilépticas en la encefalitis anti-NMDAR como puede verse en la figura 26 son frecuentes, siendo la forma de presentación habitual en niños pero no en los adultos, que suelen debutar con síntomas psiquiátricos y alteraciones conductuales (247,257). La presencia de crisis epilépticas es uno de los principales factores que indican gravedad en esta encefalitis, sobre todo si se desarrolla un estado epiléptico (248).

Las CSA en la encefalitis por anti-NMDAR tienen una semiología y localización con mayor variabilidad respecto otras EA (248). Aparecen crisis focales sin afectación de conciencia, con afectación de conciencia y crisis generalizadas tónico clónicas (5). La semiología y el inicio de las crisis puede ser temporal, extratemporal o multifocal, lo que indica una disfunción cortical más difusa en la encefalitis anti-NMDAR en comparación con otras EA que cursan normalmente en forma de encefalitis límbica (247,258). Comparadas con el resto de EA, las crisis focales motoras clónicas o tónicas indicando afectación de regiones frontocentrales, son frecuentes en la encefalitis anti-NMDAR apareciendo en más del 50% de los pacientes (249,259) siendo infrecuentes en el resto de

EA, así como también son frecuentes las crisis focales sin afectación de conciencia. Si bien las sintomatología disautonómica intercrítica en las encefalitis por anti-NMDAR es muy frecuente, no lo son tanto las crisis con semiología autonómica ni tampoco las crisis con semiología somatosensorial (249,259). En comparación con otras EA el estado epiléptico es frecuente afectando hasta 1 de cada 4 pacientes (248,260) durante el transcurso de la fase aguda.

El papel del EEG en la encefalitis anti-NMDAR ha sido relevante desde los primeros años de caracterización de la enfermedad y se ha convertido en parte de los criterios diagnósticos (123). En el trabajo publicado en 2010, Irani et al. (261) demostraron que las alteraciones del EEG son frecuentes en la encefalitis por anti-NMDAR y que varían según el estadio de la enfermedad, con descargas epileptiformes en fases tempranas y predominando el enlentecimiento generalizado en estadios tardíos. Estas alteraciones EEG serían consecuencia directa de la interrupción de la función sináptica mediada por NMDAR por anticuerpos anti-NMDAR (262). En 2012 Schmitt et al. (263) describieron un patrón característico, el cepillo delta extremo (EDB) (figura 29), una actividad delta rítmica generalizada con una actividad beta rítmica superpuesta que se asoció con una enfermedad más prolongada y un peor desenlace.

Figura 29: *Extreme delta brush*



*Obtenido Schmitt SE et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology. 2012*

Estos hallazgos llevaron a la investigación de los hallazgos del EEG como biomarcadores de diagnóstico, progresión de la enfermedad y pronóstico en encefalitis anti-NMDAR con varias publicaciones a lo largo de la última década (264).

Una revisión sistemática de los hallazgos de EEG en encefalitis anti-NMDAR publicada en 2019 por Gillinder et al. (258), el 83,6% de los pacientes presentaron un EEG anormal, siendo los marcadores de encefalopatía (enlentecimiento, incluyendo enlentecimiento en rango delta y EDB) la anomalía más frecuente encontrada (60,31%). Se detectaron descargas epileptiformes y crisis eléctricas en 15% y 10,45% respectivamente. Jeannin-Mayer et al. (265) describieron tres patrones de EEG encontrados en pacientes con encefalitis anti-NMDAR con aparición cronológica: Excesivo rango de actividad beta 14-20 Hz (EBA) en el 71% de los pacientes, EDB en el 58% y, por último un patrón de actividad delta rítmica generalizada (GRDA) en el 50%. Sin embargo, la frecuencia de estos patrones en la revisión sistemática de Gillinder et al. (258) fue de 2,91%, 6,72% y 4,48% respectivamente. Esta alta variabilidad en la frecuencia entre los estudios podría explicarse debido a las diferencias en la gravedad de los pacientes, incluida la duración de la monitorización del EEG y la interpretación interindividual. Sin embargo, incluso en estudios con seguimiento prolongado, solo el 5% de los pacientes presentaron EDB, lo que respalda la baja sensibilidad como biomarcador diagnóstico mostrada por otros estudios recientes (266,267). Debe remarcar que aunque el EDB es característico de la EA por anti-NMDAR no es específico y puede objetivarse en encefalitis autoinmunes mediadas por otros anticuerpos como anti-DPPX así como en procesos de etiología diferente a la inmunológica (268).

Varios estudios abordaron varios biomarcadores de pronóstico en encefalitis anti-NMDAR, incluidas anomalías en el EEG. En la publicación de Steriade et. al en 2018 (269) observaron en un pequeño grupo de pacientes con encefalitis anti-NMDAR que la presencia de GRDA aumentaba a medida que avanzaba la enfermedad y que la disminución de esta actividad precedía a la mejora clínica tras el uso de IT de segunda

línea. Se ha descrito como factor de buen pronóstico la presencia de ritmo posterior normal en el primer EEG realizado (266). En la revisión sistemática de Gillinder et al. (258) la presencia de un EEG anormal y de manera concreta anomalías del rango delta, incluida la EDB, se asoció con una estancia más prolongada en la UCI y con una recuperación incompleta. En un estudio reciente de Nathoo et al. (270) la presencia de EDB se asoció con ingreso en UCI, peor resultado funcional a los 6 meses y muerte. Pero otros estudios no encontraron esta asociación. En el estudio de Balu et al. 2019 (271) la presencia de un EEG anómalo no se asoció de forma independiente a una mala evolución y esto probablemente se deba a que el 89% de los pacientes presentaban anomalías EEG y no realizaron un subanálisis de pronóstico con una anomalía EEG específica. Tampoco se ha encontrado una posible asociación entre la presencia de características EEG específicas y la presencia de crisis epilépticas persistentes (definido como crisis continuas después de 1 mes de presentación) o estado epiléptico (272).

### **3.2.1.2 Encefalitis anti-LGI1**

La EA mediada por anticuerpos anti-LGI1 es la segunda en frecuencia de las encefalitis autoinmunes mediadas por autoanticuerpos (236) y también una de las mejor caracterizadas (273,274). Afecta preferentemente a pacientes mayores (mediana de edad 60 años) con un ligero predominio masculino, y el 60 % de los pacientes tienen hiponatremia en la presentación de los síntomas (275). Esta encefalitis suele presentarse como una EL y por tanto, junto con la afectación cognitiva, las crisis epilépticas son las manifestaciones más frecuentes y con las que habitualmente debuta en la enfermedad. Son por tanto frecuentes las crisis epilépticas focales temporales mesiales con afectación de conciencia. No obstante, tiene algunas características clínicas, incluido crisis epilépticas con hallazgos en EEG característicos.

Las crisis más características, pero no por ello las más frecuentes, son las crisis distónicas faciobraquiales (CDFB). Estas crisis se consideran patognomónicas de la encefalitis anti-LGI1 y están presentes en más del 50% de los pacientes, y suelen aparecer antes de la afectación cognitiva (273,276,277). Se tratan de episodios súbitos de corta duración (1-3 segundos), que provocan una contracción tónica distal del brazo y casi siempre junto a la cara ipsilateral. Al finalizar el movimiento se acompaña de una postura distónica de la

mano. Si afecta a la pierna puede provocar caídas. Suele haber afectación hemicorporal alternante y en algunas ocasiones pueden coincidir dos episodios muy próximos en el tiempo contralaterales impresionando de que se tratase de un fenómeno bilateral. A veces pueden precederse de vocalización y la conciencia se encuentra preservada casi siempre. En caso contrario indicaría propagación a lóbulo temporal o bien que coincida próximo en el tiempo con una crisis temporal independiente, y puede haber en estos casos automatismos orales. Cuando un paciente las padece tienen una frecuencia muy elevada, incluso pueden ocurrir más de 100 veces al día. Pueden ser desencadenados por estímulos auditivos y emociones, y pueden ocurrir durante el sueño (278). A pesar de que las auras auditivas son frecuentes en pacientes con epilepsia temporal familiar por mutaciones en el gen de LGI1 (279), este tipo de auras no suelen ocurrir en las encefalitis por anti-LGI1(280). Es importante destacar que solo en un tercio de los episodios de CDFB existe un correlato EEG (278), normalmente solo objetivándose en aquellas crisis clínicas más duraderas (281). Los cambios en EEG consisten en primero en una actividad subdelta de gran amplitud denominada como “infraslow Activity “ (ISA) (también denominada como DC shift) con expresión máxima en electrodos anteriores y contralateral a la crisis clínica, precediéndola un segundo aproximadamente. Además, después de comenzar el ISA y unos 500ms ante del inicio clínico se puede objetivar un patrón electrodecremental (atenuación de la actividad) generalizado (282). Existe un debate en el origen de estos episodios con argumentos a favor que se tratan de crisis epilépticas con un origen cortical fronto-temporal o bien si se trata de un trastorno del movimiento paroxístico por afectación de los ganglios de la base (283). Probablemente ambas opciones son correctas y no excluyentes entre sí, resultando esta manifestación de una alteración en una red cortico-subcortical (284).

El hipocampo, y también la corteza motora, son las regiones corticales que se afectan preferentemente en la encefalitis anti-LGI1 (285), por lo que no es extraño que las crisis del lóbulo temporal con afectación de conciencia de características mesiales sean las crisis más frecuentes en pacientes con encefalitis anti-LGI1 (66-89%) (247). Frecuentemente se acompañan de sintomatología disautonómica como la piloerección (247,249,273) que como hemos comentado en apartados anteriores de esta tesis, son poco frecuentes en crisis temporales mesiales de otras etiologías (158). Incluso fenómenos disautonómicos como la propia piloerección (286) o episodios de bradicardia (287) sin otra semiología crítica evidente acompañante que ocurren en la encefalitis anti-LGI1 podrían tratarse de crisis

focales sin afectación conciencia. Debe tenerse en cuenta que incluso en crisis focales diferentes a las CFBD a veces no hay correlato EEG, lo que indicaría junto a la prominente semiología disautonómica, que las crisis ocurren en estructuras profundas como la ínsula (5,175,176). A su vez, en la encefalitis anti-LGI1 es frecuente la situación contraria, con la presencia de crisis temporales subclínicas con escasas (o ausentes) anomalías interictales (288,289). Estas crisis temporales subclínicas serían unilaterales, aunque la mayoría de los pacientes tienen eventos independientes en ambos hemisferios. Tendrían una alta frecuencia, docenas de veces al día, con una duración de 30-60 segundos, pudiendo ocurrir tanto en vigilia como en sueño. Pueden ser desencadenadas por la hiperventilación, preceder a una CDFB u ocurrir cuando esta termina. Suelen comenzar o termina con series de descargas periódicas en formas de ondas agudas (u ondas lentas agudas). Puede ser un marcador precoz de la enfermedad detectándose en algunos pacientes antes de aparición de CDFB. También comentar que pueden producirse crisis con semiología sensorial en forma de sensación de cambios de temperatura “termales” o escalofríos, así como también crisis gelásticas (289). Por último señalar que en hasta el 63% de los casos aparecen crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC) (273,289) normalmente ya en fases avanzadas (247).

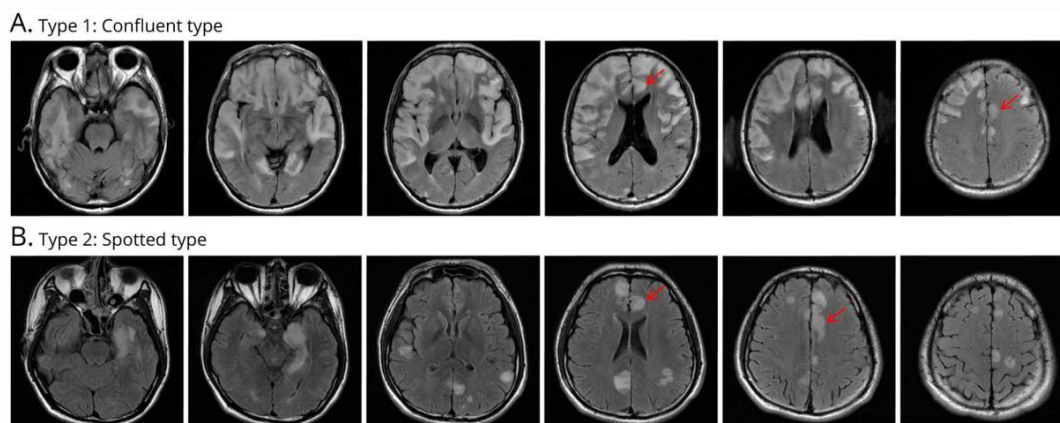
### **3.2.1.3 Otras encefalitis mediadas por anticuerpos de superficie**

La encefalitis mediada por anticuerpos anti-AMPA suele manifestarse como una EL asociado a importantes síntomas psiquiátricos (241,290) y frecuentemente cursa con recaídas (291). Sin embargo, las crisis epilépticas no son el síntoma predominante ni tampoco suelen ser la forma de presentación. Afecta mayoritariamente a mujeres entre los 50 y 60 años de edad. Podría considerarse una EL paraneoplásica dado que, a pesar de ser un anticuerpo dirigido contra un antígeno de superficie, en dos tercios de los casos se asociaría a neoplasia sobre todo pulmón, timo y mama. En la RM cerebral suele haber alteración de señal hipocampal bilateral (292). Un tercio de los pacientes asociaría otro anticuerpo antineuronal añadido que podría influir en la presentación y manifestaciones de la encefalitis (293). El EEG está alterado en menos de la mitad de los pacientes con hallazgos inespecíficos en forma de lentificación difusa (292).

La encefalitis mediada por anticuerpos anti-GABA<sub>B</sub> se presenta como una EL con frecuentes crisis epilépticas focales o generalizadas tónico-clónicas (259) siendo la mayoría de las veces la forma de presentación de la enfermedad, antes de que aparezca la fase encefalopática y la disautonomía (294,295). Tampoco es infrecuente que debuten con EE y la mayoría de los pacientes lo padece en algún momento de la enfermedad (5,259,294). Aproximadamente un 50% de los casos tiene un origen paraneoplásico, en su mayoría relacionada con cáncer de pulmón de células pequeñas (296). La posibilidad de un origen paraneoplásico aumenta si además se asocia con los anticuerpos KCTD16 (297). Afecta sobre todo a varones con una mediana de edad de 65 años (55-85 años). Existirían alteraciones en RM Cerebral en la mitad de los casos (296).

La encefalitis mediada por anticuerpos anti-GABA<sub>A</sub>R puede afectar a cualquier grupo etario, pero siendo aproximadamente la mitad de los casos descritos en niños (298). Las crisis epilépticas son la manifestación más frecuente, sobre todo en niños, y puede cursar en forma de epilepsia parcial continua y frecuentemente EE (240,299) Al contrario que otras EA donde la RM cerebral suele ser normal o bien afectar selectivamente a las estructuras mesiales de los lóbulos temporales, en la encefalitis anti-GABA<sub>A</sub>R existe una llamativa afectación cortical y subcortical (298) en forma de lesiones que no restringen en difusión y no captan contraste, con afectación especial de los giros cingulados (figura 30) (300). Puede tener un origen paraneoplásico en adultos relacionado con timoma (240).

Figura 30: RM cerebral de dos pacientes con encefalitis anti-GABA<sub>A</sub>R. Afectación de giros cingulados.



Type 1: confluent type (A); type 2: spotted type (B). Note that patients with both types had bilateral but asymmetric lesion involvement in cingulate gyri (red arrow). GABA<sub>A</sub>R =  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor.



*Obtenido de Deng B et al. MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis With Autoantibodies to GABAA Receptor: A Case Series. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022*

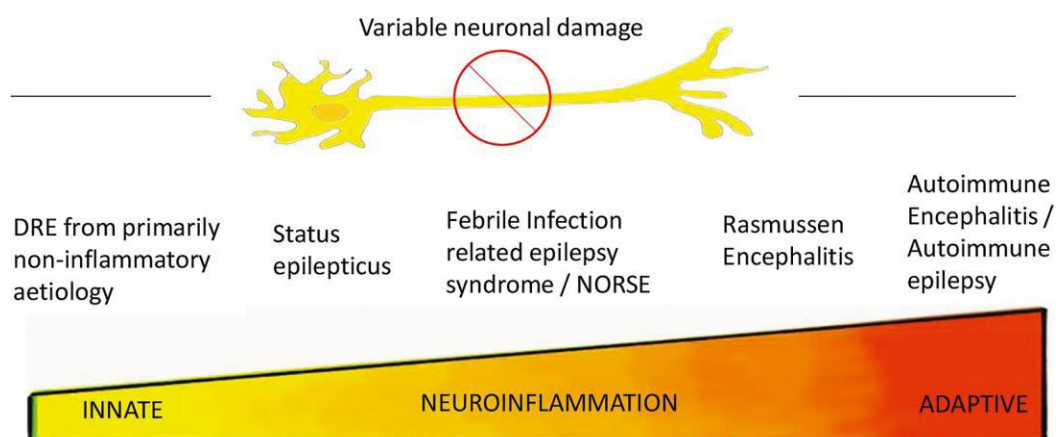
La encefalitis anti-DPPX es poco frecuente en comparación con el resto de EA comentadas previamente. Además, tiene una presentación clínica peculiar, en forma de cuadro constitucional y pérdida de peso debido a la alta expresión de este antígeno a nivel intestinal. Es en fases posteriores cuando puede presentarse con síntomas neurológicos en forma de EL e hiperexcitabilidad central en forma de crisis epilépticas focales (301). También se han reportado casos de crisis generalizadas tónico clónicas y EE (242). No obstante, las crisis epilépticas no son unas de las manifestaciones principales y que junto con la poca frecuencia de esta encefalitis hace complicado poder realizar una caracterización de las crisis o del EEG.

Por último, describir las crisis epilépticas asociadas a encefalitis por anti-CASPR2. La encefalitis anti-CASPR2 pueden presentarse bien como EL o síndrome de Morvan (neuromiotonía, pérdida de memoria y confusión, trastornos del sueño e inestabilidad autonómica) (30). También algunos pacientes con positividad para anti-CASPR2 presentan neuromiotonía aislada. La presencia de estos anticuerpos solo en el suero o bien en suero y LCR podría ser una explicación de las diferencias clínicas (302). Afecta principalmente a varones mayores con una media de 65 años. En un estudio reciente (238) en más de un tercio del total de pacientes identificados con anti-CASPR2 se describen la presencia de crisis epilépticas. Si se tienen en cuenta tan solo los pacientes con EL otras series describen una frecuencia mayor, de hasta el 89% (302). En los pacientes que padecen crisis epilépticas, en la mayoría (90%) sería la presentación de la enfermedad (238). También existen casos que se presentan solo con crisis epilépticas (238,303). Las crisis epilépticas más frecuentes (70%) son focales con afectación de conciencia y parada de actividad, de semiología mesial y frecuentemente ocurren en racimos (*cluster*) (238,247). También son frecuentes la presencia de CGTC (55%) (238).

### 3.2.2 Anticuerpos antineuronales de superficie e ictogénesis

Como se he comentado en apartado anteriores, la neuroinflamación tendría lugar prácticamente en enfermedades y síndromes epilépticos de todas las etiologías, no obstante, la importancia de la neuroinflamación en la epileptogénesis si tendría mayor peso en unas entidades respecto a otras (figura 31). Al final de este espectro, es donde la epilepsia y las crisis epilépticas serían consecuencia directa de un mecanismo autoinmune, como ocurre en las EA. Los anticuerpos antineuronales de superficie han demostrado en modelos in vitro e in vivo que tienen un rol directo y fundamental en los síntomas y signos que aparecen en las EA, incluyendo las crisis epilépticas (304,305).

Figura 31: Importancia de la neuroinflamación en diferentes entidades que cursa con crisis epilépticas. Encefalitis autoinmunes en un extremo del espectro



*Obtenido de Tan TH et al. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. Epilepsia. 2021*

Los mecanismos por los cuales los anticuerpos antineuronales de superficie podrían afectar a la función neuronal son múltiples (21,306–309), pero podrían agruparse en dos mecanismos generales. Primero estarían los mecanismos directos no inflamatorios que incluyen: la internalización y la regulación a la baja de la expresión del antígeno de superficie hacia el que va dirigido el anticuerpo; la interrupción de la función del antígeno

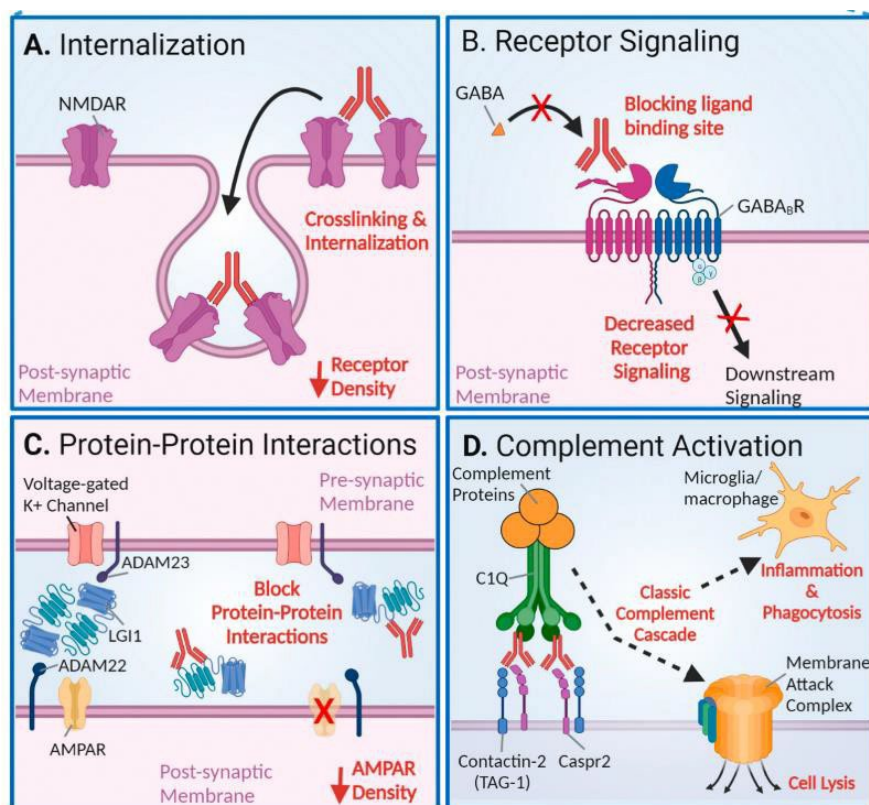
diana objetivo; o el bloqueo de la interacción del antígeno diana con otras proteínas. Por otro lado, estarían los mecanismos indirectos inflamatorios que incluyen la activación de la inmunidad adaptativa e innata y depósito de complemento. La contribución relativa de cada uno de estos mecanismos aún no está clara, siendo variable según el tipo de autoanticuerpo y no serían mutuamente excluyentes. Además, la contribución relativa de estos mecanismos inflamatorios y no inflamatorios a la patogénesis cambian a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad (308). A continuación, se describirán los mecanismos postulados (figura 32):

- Provocar el entrecruzamiento (*cross link*) de las proteínas de superficie y producir la internalización del receptor. Este mecanismo se ha confirmado con los anticuerpos anti-NMDAR (310) y también existe evidencia relevante con los anticuerpos anti-LGI1 y el receptor ADAM22 (311).
- Los anticuerpos antineuronales pueden provocar inhibición o estimulación directa de los receptores. Los anti-GABA<sub>B</sub>R han mostrado que no modifican la expresión de los receptores, pero sí bloquean su función (312). Muestras de pacientes con anti-DPPX han provocado en estudios un aumento en la frecuencia de disparo de los potenciales de acción en preparaciones de plexo nervioso intestinal (313).
- Los anticuerpos antineuronales pueden interferir en las interacciones proteína-proteína. Existen varios estudios con modelos animales que apoyan este mecanismo. Se ha demostrado que los anti-LGI1 pueden unirse a LGI1 soluble y evitar su interacción con el receptor ADAM22 postsináptico, lo que reduce los grupos de receptores AMPA en las neuronas del hipocampo de rata (279). Además, otra evidencia indirecta de este mecanismo es que se ha objetivado que la regulación genética negativa de LGI1 indujo una reducción en las corrientes presinápticas de los canales de potasio voltaje dependientes (VGKC), y quizás los anticuerpos contra LGI1 mediarán efectos similares (314).
- Los anticuerpos antineuronales unidos a su antígeno pueden fijar el complemento y depositar el complejo de ataque a la membrana (MAC). Esto se ha demostrado en biopsias o tejido post mortem de pacientes con anticuerpos LGI1 y CASPR2 (315). La importancia de este mecanismo en su traducción clínica se ha puesto de

manifiesto en forma que se ha relacionado un mayor nivel de anticuerpos anti-LGI1 subclase IgG1 con capacidad para fijar el complemento con una mayor afectación cognitiva en paciente con encefalitis anti-LGI1 (311). Sin embargo, este mecanismo sería poco relevante en otras EA como la encefalitis anti-NMDAR dado que no se han identificado depósitos de complementos en pacientes afectados por esta encefalitis (316). De todas formas, otra explicación podría ser las regiones cerebrales en las cuales se ha intentado objetivar dicho depósito.

- Otro mecanismo hipotético sería el mediado por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos que resulta de la unión de la fracción constante de las IgG (IgG-Fc) a los receptores gamma para el Fc (FcγRs) en fagocitos y células natural killers (NK), lo que conduce a la desgranulación y destrucción de la estructura diana a la que está unida la IgG en su porción variable. Si bien existe evidencia de este mecanismo en enfermedades asociadas a anticuerpos contra proteínas de células gliales (306), no ha sido probado con anticuerpos antineuronales de superficie.

Figura 32: Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antineuronales de superficie

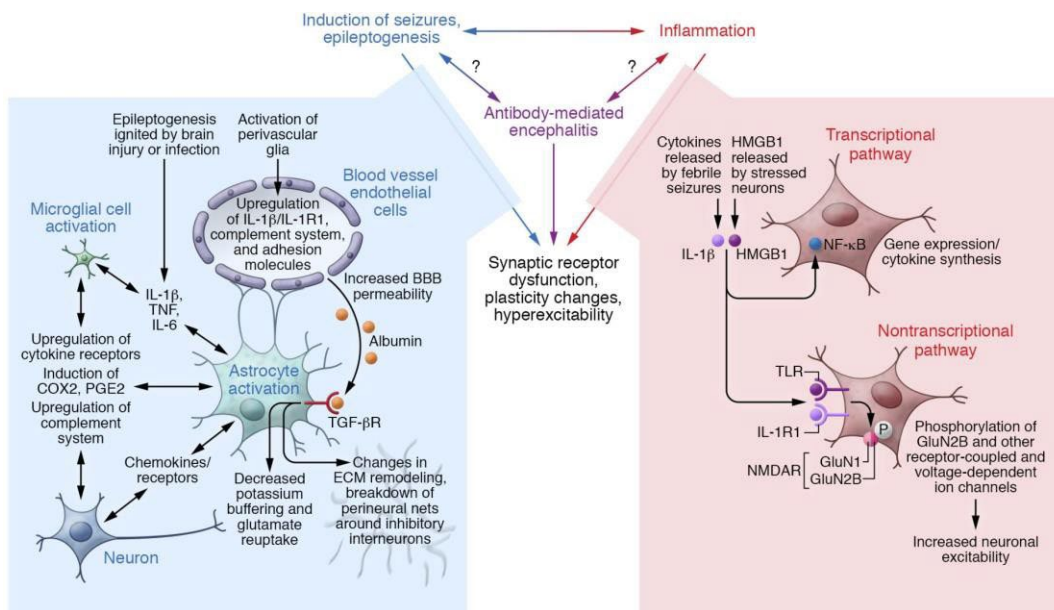


Obtenido de Gill AJ, Venkatesan A. Pathogenic mechanisms in neuronal surface autoantibody-mediated encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2022

Todos estos mecanismos confluyen finalmente en una disfunción neuronal y sináptica que desemboca en hiperexcitabilidad neuronal y crisis epilépticas (317). En la encefalitis anti-NMDAR se produciría una hiperexcitabilidad cortical al provocar la internalización de los receptores a una disminución de la salida (“output”) sináptica de las interneuronas inhibitorias a nivel cortical (318). Se ha objetivado que los anticuerpos anti-LGI1, anti-CASPR2 y anti-GABA<sub>B</sub>R en LCR aumenta la probabilidad de secreción de glutamato por parte de las neuronas CA3 del hipocampo, además que los anti-LGI1 y anti-CASPR2 son capaces de aumentar la excitabilidad de las neuronas CA1 hipocampales, facilitando la actividad epileptiforme (317).

Además de la capacidad icnogénica directa de los anticuerpos antineuronales contra antígenos de superficie, la respuesta inmune mediada por células T, la neuroinflamación y los mediadores de la respuesta inmune innata jugarían también un papel en la generación de crisis epilépticas en el seno de las encefalitis autoinmunes (figura 33) (21,304).

Figura 33: Disfunción sináptica e hiperexcitabilidad como resultado de las crisis epilépticas, la inflamación y anticuerpos antineuronales de superficie.



*Obtenido de Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. J Clin Invest. 2019.*

En las encefalitis se produce un aumento de numerosas citoquinas (319). La implicación de las citoquinas en las EA es importante, existiendo numerosas interacciones de las mismas con las diferentes células de la inmunidad adaptativa (figura 34). Esto se ha objetivado especialmente en la EA mediada por anti-NMDAR (320).

Figura 34: Interacción y relación de las células de la inmunidad adaptativa con las diferentes citoquinas.

Immune cells	Function	Attracted by	Induced by	Produce
<b>Th1-cells</b>	Regulate cellular immunity, orchestrating expansion of cytotoxic T cells and ASC	CXCL-9-11, CCL3	IFN- $\gamma$ , IL-12	IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , CXCL9-11
<b>Th2-cells</b>	Regulate humoral immunity, relevant in allergy	CCL1,8,17, 22	IL-4	IL4-6, 13, 25, 31, 33; CCL21
<b>Th17-cells</b>	Major role in neuroinflammatory disorders, can further shift towards Th1 or Th2 phenotype	CXCL-13, CCL22	TGF- $\beta$ , IL-6, IL-23	IL-1 $\beta$ , 6, 8, 17A, 21-23,
<b>Treg-cells</b>	Regulate immune responses and immune tolerance	CCL1, CCL22	TGF- $\beta$ , IL-2	IL-10, IL-35, TGF- $\beta$
<b>B-cells</b>	Regulate humoral immunity effectors	CXCL-10, CXCL-13	IL-1 $\beta$ , IL-6	IL-5, 10, 12, 14; TNF- $\beta$

ASC, antibody-secreting cells; CCL, CC chemokine ligand; CXCL, C-X-C motif chemokine; IFN, interferon; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; Th, T-helper cell; TNF, tumour necrosis factor; Treg, regulatory T cells.

*Obtenido de Ciano-Petersen NL et al. Cytokine dynamics and targeted immunotherapies in autoimmune encephalitis. Brain Commun. 2022*

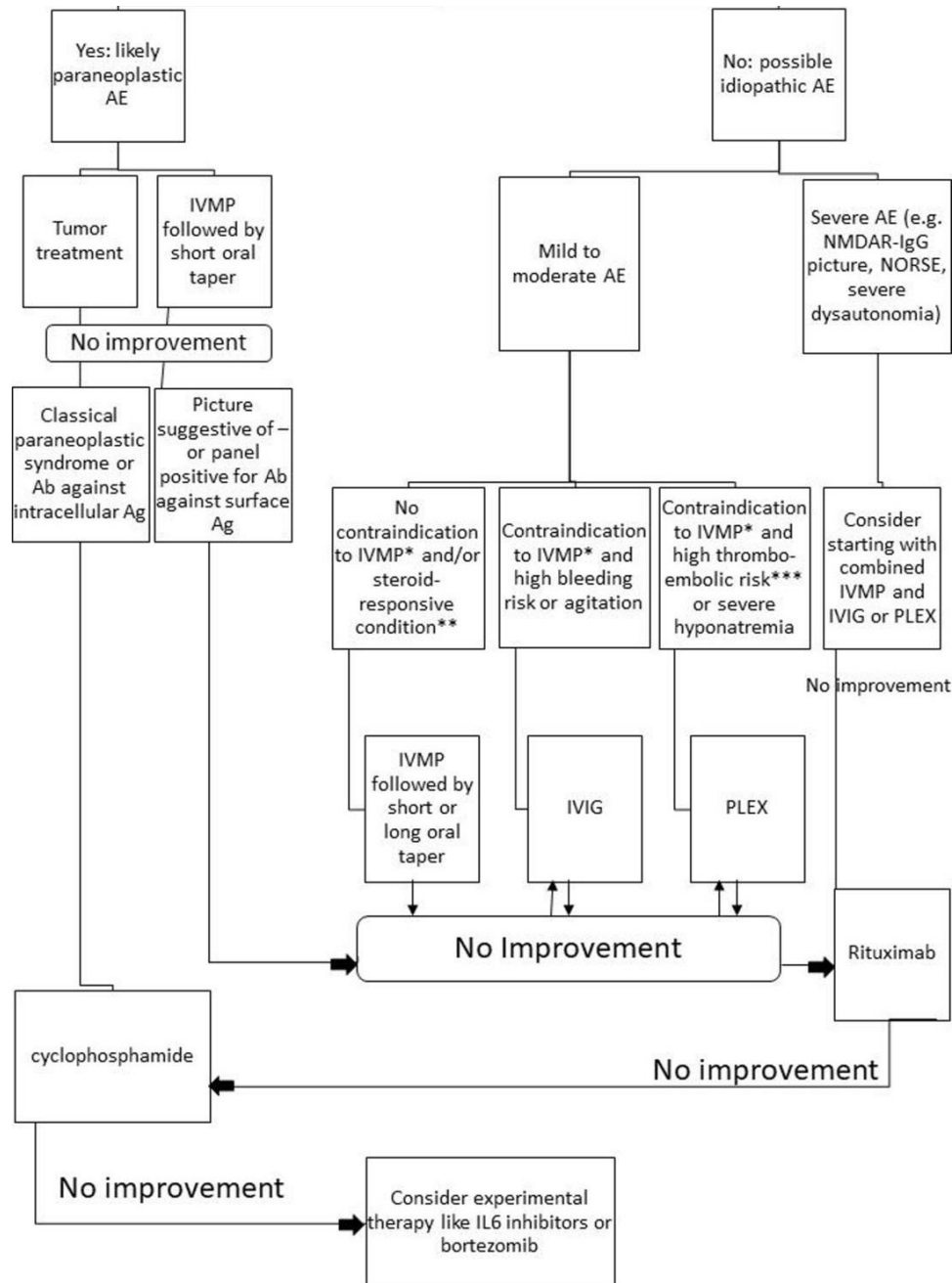
### 3.2.3 Tratamiento

Como en el resto de crisis sintomáticas de diferentes etiologías, el tratamiento de las CSA en las EA debe ser un tratamiento dirigido a la etiología, siendo el adecuado en este caso la IT. Esto es debido a que las EA mediadas por anticuerpos de superficie, y por tanto las CSA, suelen tener una buena respuesta a este tipo de tratamiento, sin embargo, no suelen responder a MAC. En una revisión sistemática de la literatura realizada por nuestro grupo obtuvimos que el tratamiento exclusivamente con MAC era eficaz para el control de las crisis (se consideró eficaz cuando se obtenía reducción del  $\geq 50\%$  de las crisis) en un 10% de los pacientes, mientras que el uso de IT (+/-MAC) conseguía una respuesta en aproximadamente el 60% de los casos (95). Resultados similares a los obtenidos por

nuestra revisión se han objetivado en estudios originales más recientes (259,311) pero puntualizar que en estos trabajos también llevan a cabo un seguimiento a largo plazo y en dicho seguimiento el porcentaje de pacientes que obtienen respuesta a IT tras el uso de varias líneas es aún mayor. De todas formas, el tratamiento con MAC como tratamiento sintomático es recomendable durante la fase aguda de las EA, y dentro de los MAC parece que los fármacos bloqueantes de Na<sup>+</sup> pudieran tener la mayor eficacia postulándose un posible mecanismo antiinflamatorio de este tipo de moléculas (95,321).

En relación al esquema de tratamiento a seguir en las diferentes EA se ha publicado recientemente un documento de consenso (85) (figura 35). Estas recomendaciones están asentadas en opiniones de expertos basadas en estudios con un grado de evidencia intermedio, dado que en la actualidad no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados, salvo alguna excepción (84). De todas formas, a pesar de no tratarse de ensayos clínicos, los diferentes estudios han mostrado algunas evidencias robustas y reproducibles. Lo primero, es que en caso de ser paraneoplásico, para poder alcanzar un buen pronóstico, es fundamental la extirpación del tumor. Esto es sobre todo cierto en las EA asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares (322) aunque también en las EA asociadas a antígenos de superficie como las EA anti-NMDAR asociadas a teratoma (32). También cuanto más precoz sea el inicio del tratamiento con IT mejor será el pronóstico de la enfermedad (257,311,323). Esto se comentará más detalladamente en la sección sobre epilepsia post-encefálica. Otras conclusiones que se han llevado a cabo a raíz de los estudios disponibles es que existen algunas EA como la mediada por anti-LGI1 que particularmente son respondedoras a corticoides (324). No obstante, la eficacia de la IT y el pronóstico de las EA es muy variable debido a la heterogeneidad en los anticuerpos, tipo y estadio del tumor subyacente, así como la gravedad del cuadro neurológico.

Figura 35: Algoritmo de tratamiento propuesto para la fase aguda de las EA



Obtenido de Hesham Abboud et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:757-768; Gillinder L, Britton J. *Autoimmune-Associated Seizures. Continuum (Minneapolis)*. 2022



### 3.3 Epilepsia asociada a autoinmunidad

#### 3.3.1 Epilepsia postencefalítica en encefalitis mediadas por anticuerpos de superficie

Son varios los trabajos que han mostrado que en la mayoría de las ocasiones, las crisis epilépticas en el seno de una EA mediada por anticuerpos antineuronales de superficie, se autolimitan en el tiempo tras la resolución y tratamiento de la fase aguda (229,245,250,325–329). Los resultados de estos estudios en relación con el porcentaje de pacientes que desarrolla una epilepsia postencefalítica varía entre un 3% y un 40% aproximadamente, reapareciendo las crisis 3-6 meses después de la fase aguda (5). El motivo de estas grandes diferencias en el porcentaje podría deberse a razones étnicas de la población, así como la heterogeneidad de los grupos a estudio en relación a tipo de anticuerpo, así como el manejo de la fase aguda de las encefalitis. Por ejemplo, en nuestra experiencia, las encefalitis seronegativas son un factor de riesgo para el desarrollo de una epilepsia postencefalítica (330). El tipo de anticuerpo sería uno de los principales determinantes a la hora de predecir un pronóstico. El riesgo de recurrencia de crisis en pacientes con anti-GABA<sub>B</sub> es mayor si lo comparamos con anti-NMDAR y anti-LGI1 (325), y a su vez las anti-NMDAR tendrían un menor riesgo si lo comparamos con anti-LGI1 (250).

En una revisión sistemática reciente de la literatura (331) donde se incluyeron un total de 10 estudios se analizó los factores de riesgo para el desarrollo de una epilepsia postencefalítica. Debe tenerse en cuenta que la gran mayoría de los casos en el conjunto de los estudios se trataban de EA mediadas por anti-NMDAR, que como se ha comentado previamente son el que menor riesgo de desarrollo de crisis a largo plazo presenta. Los factores asociados a una mayor probabilidad de desarrollo de epilepsia fueron: debutar con crisis epilépticas (OR = 2.106, 95% IC = 1.262-3.514, p = 0.004), padecer EE (OR = 3.017, 95% IC = 1.995-4.563, p < 0.001), alteraciones en el EEG (ej. descargas epileptiformes intercríticas durante la fase aguda) (OR = 1.581, 95% IC = 1.016-2.46, p = 0.042), alteraciones en RM (ej. alteraciones a nivel cortical y atrofia hipocampo) (OR = 1.554, 95% IC = 1.044-2.283, p = 0.03), y un mayor tiempo desde el debut al inicio de la IT. Estudios incluidos en esta revisión también mostraron que la presencia de crisis focales, niveles altos de proteínas en el LCR (250) o el sexo femenino en la encefalitis anti-NMDAR (325) aumenta la probabilidad de recurrencia de crisis y el desarrollo de epilepsia crónica.

En la mayoría de los casos las CSA se resuelven antes de los 12 meses del debut de la enfermedad y el suspender el tratamiento con MAC antes de 3 meses desde su inicio cuando las crisis están controladas no supone un mayor riesgo de epilepsia postencefalítica. Sería por tanto razonable retirar MAC a corto plazo una vez controladas las crisis (325). Sin embargo, algunos pacientes pueden alcanzar la libertad de crisis más allá de los 12 meses del debut mediante inmunoterapias adicionales y esto parece que se correlacionaría con los niveles de anticuerpos antineuronales de superficie (229). Es importante señalar que la reaparición de crisis tras la fase aguda no implica necesariamente una epilepsia postencefalítica, si no que se trate de una recaída de la enfermedad. En el estudio prospectivo de Liu et al. (325) casi el 10% de los pacientes sufrió recurrencia de crisis en el seguimiento, pero solo un 3% desarrolló epilepsia postencefalítica tras 24 meses. Es difícil en ocasiones poder diferenciar entre recaída y epilepsia postencefalítica pero la presencia de otras manifestaciones como alteraciones de conducta, afectación cognitiva etc. así como detectar de nuevo la presencia de anticuerpos en pacientes que previamente hubiesen negativizado o bien nuevas lesiones en RM, orientaría a una recaída. Al contrario, si en un paciente a pesar de la bajada de títulos de anticuerpos persiste con crisis más allá de los 12 meses y a su vez existe daño cerebral (atrofia o esclerosis hipocampal) podría asegurarse prácticamente que ha desarrollado una epilepsia postencefalítica (229).

### 3.3.2 Encefalitis crónicas

En este apartado se describirán aquellas encefalitis que de manera general no responden o tan solo tienen una respuesta parcial a IT. Esta refractariedad a la IT estaría explicada porque, a pesar de la presencia de anticuerpos en alguna de estas entidades, estos no tendrían un rol patogénico directo y la respuesta autoinmune vendría mediada principalmente por células T, lo que provocaría un daño irreversible a nivel neuronal (2,236,315,332,333). Por ejemplo, en el caso de las EL asociadas a anticuerpos intracelulares onconeuronales, se produciría una respuesta inmune dirigida a un antígeno común que presenta tanto el tumor como el sistema nervioso, no obstante los anticuerpos no tendrían un rol patogénico dado que el antígeno en cuestión no estaría “al alcance” del anticuerpo (315). En el caso de las encefalitis asociadas a anti-GAD65, a pesar de tratarse de un anticuerpo dirigido a un antígeno intracelular, es posible que si tenga cierto papel patogénico directo, dado que puede haber exposición de este antígeno transitoriamente a

nivel sináptico (334). A continuación, se describirán en detalle los diferentes tipos de encefalitis crónicas.

### 3.3.2.1 Encefalitis de Rasmussen

La encefalitis de Rasmussen fue por primera vez descrita en 1958 por Theodore Rasmussen como una epilepsia consistente en crisis focales debido a una encefalitis localizada en un hemisferio (22). Se trata una enfermedad poco frecuente pero grave, de etiología autoinmune donde la evidencia actual apunta a que principalmente está mediada por linfocitos T (23). En esta entidad se produce una atrofia hemisférica unilateral progresiva que se asocia a déficits neurológicos también progresivos y crisis epilépticas altamente farmacorresistentes (335). Es típica la presentación en forma de epilepsia parcial continua (25). En 2005 se publicaron los criterios para establecer un diagnóstico en base a parámetros clínicos, electroencefalográficos y neuroimagen mediante RM cerebral (criterios A) o bien clínicos, radiológicos y anatomopatológicos (criterios B) (figura 36) (335). En 2013 fue publicado un estudio (336) para determinar la sensibilidad y especificidad de estos criterios obteniéndose unos buenos resultados, pero recomendaron incluir criterios también criterios histopatológicos en pacientes que cumpliesen dos criterios A para mejorar la sensibilidad.

Figura 36: Criterios diagnósticos para Encefalitis de Rasmussen

#### Criterios clínicos para encefalitis de Rasmussen

Parte A	Necesidad 3/3
Clínicos	Convulsiones focales clínicas ( $\pm$ epilepsia parcial continua) Y déficit(s) cortical(es) unilateral(es)
EEG	Enlentecimiento unihemisférico $\pm$ actividad epileptiforme Y comienzo de convulsión focal unilateral
RNM	Señal hiperintensa en T2/Flair de la sustancia gris o blanca, señal hiperintensa o atrofia de la cabeza del caudado ipsilateral
Parte B	Necesita 2/3
Clínicos	Epilepsia parcial continua o déficit(s) cortical(es) unilateral(es) progresivo(s) <sup>a</sup>
RNM	Atrofia cortical focal unihemisférica progresiva <sup>a</sup>
Histopatología	Encefalitis dominada por células T con células microgliales activadas (biopsia cerebral)

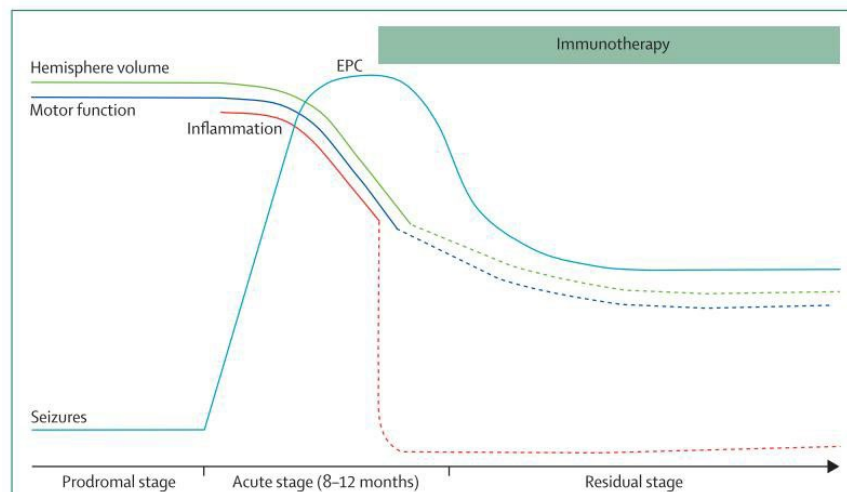
El paciente debe cumplir con los criterios A o B. <sup>a</sup> Progresivo significa que son necesarios al menos dos exámenes clínicos secuenciales y estudios de resonancia magnética para concluir.

*Obtenido y modificado de Bien CG et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. Brain. 2005*

Como se ha mencionado anteriormente, la hipótesis establecida es que en la Encefalitis de Rasmussen el mecanismo inflamatorio patogénico estaría mediado por células T, al detectarse células CD8+ en los cerebros de los pacientes y que se trataría de una respuesta antigénica específica (337,338), pero cuál sería el antígeno responsable y la etiología de esta enfermedad es aún desconocida. Se ha postulado la posibilidad de tener un origen infeccioso viral como el citomegalovirus (CMV) y el virus herpes simple (HSV) pero aún no ha habido datos lo suficientemente robustos como para poder atribuir un papel relevante, aunque una respuesta inmune innata deficitaria a dichas infecciones con una consecuente hiper respuesta de linfocitos T podría ser un posible mecanismo (339). Un posible mecanismo humoral fue postulado a finales de los años 90, dado algunos estudios mostraron la presencia de anticuerpos antineuronales contra el receptor metabotrópico de glutamato 3 (mGluR3) en pacientes con encefalitis de Rasmussen, así como que ratones inmunizados contra dicho antígeno desarrollaban un cuadro clínico similar (340). No obstante, en otros estudios realizados posteriormente por diferentes grupos estos anticuerpos no fueron identificados (341) y además podían ser encontrados en patologías muy diferentes, como en epilepsias focales de diferentes etiologías (40-60%), por lo que tampoco serían específicos (342).

La Encefalitis de Rasmussen es una enfermedad eminentemente infantil, presentándose entre el primer año de vida y los 14 años, con una edad media de presentación a los 6 años (343). Un 10% de los casos debutarían en edad adulta (335). La enfermedad cursaría en 3 fases diferenciadas basándose en los cambios en las manifestaciones clínicas y los hallazgos en RM a lo largo del tiempo (23) (figura 37).

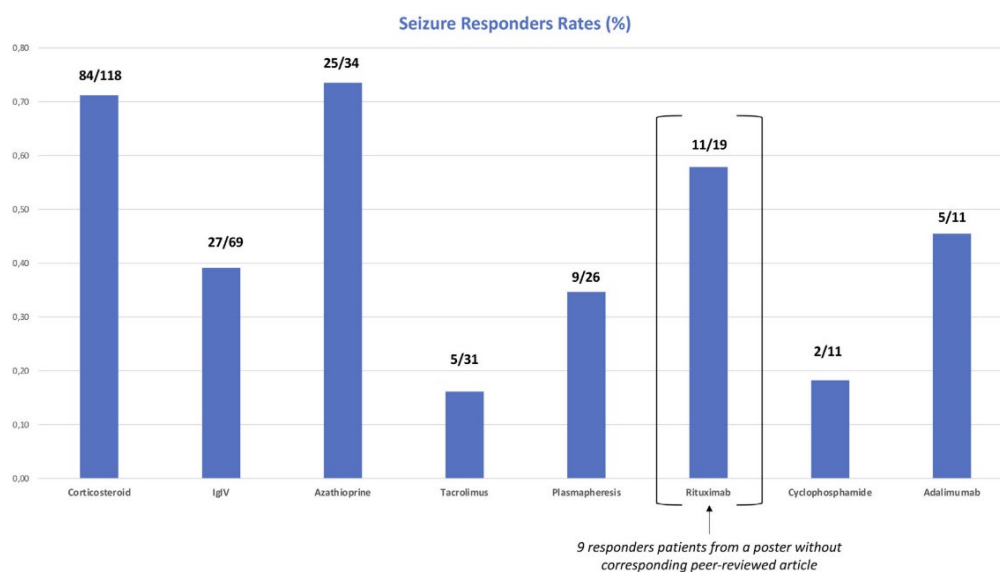
Figura 37: Historia natural de la Encefalitis de Rasmussen y el efecto esperado de la IT



Obtenido de Varadkar S et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. Lancet Neurol. 2014

El tratamiento de la Encefalitis de Rasmussen tiene como objetivo el control de las crisis epilépticas, así como conseguir el menor deterioro funcional a largo plazo. Las crisis epilépticas son característicamente resistentes a los MAC (23), sobre todo la epilepsia parcial continua. Debido a esta refractariedad a los MAC y subyacer un mecanismo inmunomediado no es infrecuente el uso de diferentes IT. Sin embargo, la evidencia disponible se sustenta en reportes de casos o pequeña series de pacientes, habiendo tan solo un ensayo aleatorizado, con resultados de eficacia muy heterogéneos (24,344). Un resumen de la evidencia de la IT en encefalitis de Rasmussen puede observarse en la siguiente figura (figura 38).

Figura 38: Porcentaje de pacientes con reducción de crisis (respondedores) por tipo de IT



Obtenido de Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. Rev Neurol (Paris). 2022

Sin embargo, el tratamiento quirúrgico en forma de hemisferectomía, actualmente la hemisferectomía funcional, si ha demostrado ser eficaz, logrando el control total de las crisis en hasta el 80% de los pacientes en algunas series (345,346). Este tratamiento sería

el de elección en el caso en niños con una enfermedad de rápida evolución. La hemisferectomía en niños de mayor edad, adolescentes o adultos es más controvertido dado a la menor plasticidad cerebral subyacente que podría compensar un déficit relevante como afasia o hemianopsia secundario a la cirugía.

### **3.3.2.2 Encefalitis límbicas asociadas a anticuerpos intracelulares y seronegativas**

Uno de los síndromes paraneoplásicos neurológicos mejor caracterizados es la EL asociada a anticuerpos intracelulares onconeuronales. Son denominados onconeuronales porque estos anticuerpos (ej. anti-Hu, anti-Ma2 y anti-CV2/CRMP5) tienen un origen paraneoplásico prácticamente en el 100% de los casos (347), aunque ha sido reportado algún caso en niños sin detectarse un tumor subyacente (348). No obstante, una EL paraneoplásica no implica necesariamente que esté en relación con un anticuerpo intracelular onconeuronal, ya que anticuerpos antineuronales dirigidos contra antígenos de superficie (ej AMPAR, GABA<sub>B</sub>) pueden tener origen paraneoplásico (347) y existe un 10% de EL paraneoplásicas seronegativas (349). Para poder determinar un origen paraneoplásico “definitivo” de una EL se requiere la detección de un anticuerpo antineuronal y de un tumor histológicamente relacionado con el anticuerpo detectado (ej. anti-Hu y microcítico de pulmón). En el caso de que el tumor no sea típico para dicho anticuerpo, debe demostrarse en el tumor la expresión del antígeno hacia el que el anticuerpo detectado va dirigido (347).

Las crisis epilépticas en las EL asociadas a anticuerpos intracelulares onconeuronales, son unas de las manifestaciones principales, siendo frecuentemente la forma de presentación y característicamente resistentes a MAC (123). La eficacia de la IT en las EL paraneoplásicas asociadas a anticuerpos intracelulares es difícil de interpretar a partir de la literatura porque muchos pacientes recibieron tratamiento antitumoral al mismo tiempo que la terapia IT (28). Como regla general, los pacientes con anticuerpos contra antígenos intracelulares onconeuronales a pesar del tratamiento con IT y antitumoral rara vez mejoran (350) y tan solo un pequeño porcentaje de pacientes (7%) logra conseguir la libertad de crisis (229). Esta mejoría dependería sobre todo del tratamiento exitoso del tumor, ya que es lo que se ha correlacionado con una mayor probabilidad de lograr una

estabilización o una mejoría parcial del síndrome (28,351). En raras ocasiones, los pacientes tienen mejoría neurológica con la IT independiente de la terapia tumoral.

También existen casos de EL seronegativas, paraneoplásicas o no, estimándose que se tratan de un 7% del total (349). Con los criterios diagnósticos actuales (123) puede alcanzarse el diagnóstico de EL “definida/definitiva” con resultados de anticuerpos pendientes o negativos. Estas encefalitis tendrían ciertas características clínicas diferentes al resto, donde predomina la afectación mnésica y pocos pacientes (8%) presentarían crisis epilépticas (349). En una revisión sistemática realizada por nuestro grupo, los pacientes con encefalitis seronegativas tenían un mayor porcentaje de pacientes que respondían solo a MAC respecto encefalitis seropositivas (95). Esto podría deberse a que los resultados serológicos negativos pueden retrasar el diagnóstico de EA y, por lo tanto, el inicio del tratamiento con IT o incluso no usarse, lo que implica un tratamiento más prolongado con solo MAC. Esto aumenta la posibilidad de encontrar un MAC eficaz o una combinación de MAC. Otra posibilidad para tener en cuenta es que algunos pacientes diagnosticados de EA seronegativos podrían estar sufriendo epilepsia de diferente etiología. Por último, mencionar las encefalitis provocadas por el tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors, ICI*). Estas encefalitis pueden manifestarse de maneras diferentes incluido como EL (352). A su vez pueden ser seronegativas o asociarse a anticuerpos antineuronales tanto onconeuronales como de superficie (353,354).

### **3.3.2.3 Encefalitis límbica asociada a anti-GAD65**

Existen varios síndromes neurológicos asociados a la presencia de anti-GAD65. Serían el síndrome de persona rígida, la ataxia cerebelosa y la ELT farmacorresistente (35,355,356). También, aunque menos frecuente, puede presentarse como EL “definida” (34,356–358) cumpliendo los criterios clínico radiológicos para esta entidad (123). La ELT farmacorresistente asociada a anti-GAD65 entraría dentro del siguiente apartado de “Epilepsia sine encefalitis manifesta” (34,356). En este apartado se hablará específicamente sobre la EL asociada a anti-GAD65, así como los posibles mecanismos patogénicos subyacentes de las enfermedades neurológicas asociadas a estos autoanticuerpos. Las características de la epilepsia sin encefalitis asociada a anti-GAD65

se comentarán en el apartado posterior “*Epilepsia sine encefalitis manifesta con presencia de anticuerpos antineuronales*”, aunque habrá algunos aspectos solapables.

La enzima glutamato descarboxilasa (GAD) es la enzima que cataliza la descarboxilación del l-glutamato a ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Existen 2 isoformas de GAD, GAD65 y GAD67, ambas con expresión a nivel del SNC en las neuronas presinápticas GABAérgicas (359). La isoforma GAD67 se localiza predominantemente en el citoplasma y produce los niveles basales de GABA, mientras que GAD65 se localiza predominantemente en terminales nerviosas, ancladas a la cara citoplasmática de las vesículas sinápticas, y se cree que sintetiza GABA utilizado principalmente para una neurotransmisión suplementaria cuando se requiere una liberación inmediata (360).

Existen anticuerpos dirigidos contra la isoforma GAD65 y también contra GAD67. Los anti-GAD65 serían los de mayor relevancia clínica debido a su mayor auto antigenicidad. Además la presencia de anti-GAD67 está asociada a la presencia simultánea de anti-GAD65 prácticamente en la totalidad de los casos (359). A pesar de su descubrimiento hace más de 30 años, el papel de los anti-GAD en ciertas enfermedades del sistema nervioso central es incierto (5), al tratarse de un anticuerpo dirigido contra un antígeno intracelular y no se ha objetivado que se produzca una internalización del anticuerpo en estudios de cultivos neuronales (361). Existe la hipótesis de que el antígeno sea transitoriamente accesible a nivel sináptico durante la fusión y recaptación de vesículas sinápticas (334), pero esto aún no ha sido demostrado. Sin embargo existen estudios en animales y cultivos celulares que han mostrado alteraciones en las corrientes GABAérgicas (362) y estudios realizados en roedores han objetivado que la transferencia de anti-GAD provocan sintomatología similar a la del stiff-person (363). Pero otros estudios, a pesar de haberse objetivado unión de los anticuerpos a las neuronas, no produjeron sintomatología (364) ni tampoco alteración en las sinapsis GABAérgicas (365). Un estudio ha mostrado que en pacientes con síndromes neurológicos a anti-GAD65 existen células B reactivas a GAD circulantes y que estas células pueden transformarse en células productoras de anticuerpos en sangre periférica y la médula ósea (366). Estos hallazgos tendrían implicaciones clínicas importantes, dado que con terapias anti-CD20 si habría una reducción de las células B de memoria periféricas, pero no de las células plasmáticas. A pesar de todo lo anterior, al igual que en otras encefalitis asociada a anticuerpos intracelulares, se piensa que la respuesta mediada por células T tiene un



papel de mayor relevancia también en la encefalitis y epilepsia asociada anti-GAD65. Se han encontrado linfocitos T citotóxicos en preparaciones histológicas de tejido temporo-mesial de pacientes con epilepsia farmacorresistente asociada a anticuerpos GAD que se sometieron a lobectomía temporal (367) y estudios sugieren que la epilepsia asociada a GAD puede ser causada por células CD8+ potencialmente neurotóxicas contra las interneuronas GABAérgicas (368).

Una de las posibles explicaciones a la variabilidad de presentación clínica de los síndromes neurológicos asociados a anti-GAD65, sería una posible diferencia a la hora de reconocer diferentes epítomos o bien la coexistencia de otros autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de las sinapsis inhibitorias (361). Existen estudios donde se ha objetivado que los anti-GAD65 de pacientes con EL o DM-1 son diferentes en comparación con aquellos con síndrome de persona rígida o ataxia cerebelosa (369), así como diferencias entre pacientes con co-ocurrencia de DM-1 y epilepsia en comparación con aquellos solo con epilepsia (370). Sin embargo, otros estudios no han encontrado estas diferencias (371). En consecuencia, los datos actuales no pueden explicar la diversa presentación clínica basada en diferentes patrones de unión al epítomo.

Es de especial relevancia en la práctica clínica el tener en cuenta los títulos de anti-GAD65 para poder atribuir su asociación con un cuadro neurológico. La presencia de anticuerpos anti-GAD65 a títulos bajos son inespecíficos y pueden detectarse frecuentemente en la población general hasta en un 8% de la misma, y típicamente en pacientes con DM-1 o incluso en pacientes que ha recibido tratamiento con IVIg (35,372,373). Por ello, para poder considerarse que existe un síndrome neurológico en el cual estos anticuerpos juegan algún papel, los títulos de anticuerpos deben estar altos o “muy altos”. Los títulos de anti-GAD65 en suero tienen relevancia neurológica cuando (177,374,375) son  $>2,000$  U/ml o  $20$  nmol/L medidos por radioinmunoensayo (RIA) o  $> 10.000$  UI/ml medidos por ELISA. A su vez, también se considerarían títulos altos en caso de resultar positivo en métodos de detección cualitativos como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre tejido o CBA, así como mediante inmunoblots (355). También es clínicamente relevante que pueda demostrarse una síntesis intratecal (247,372,374,376). De forma general, en práctica clínica, si se detectan títulos altos de GAD65 suero estos también se detectan en LCR (35). En caso de pacientes con títulos no considerados altos en suero y sospecha de que el cuadro neurológico estaría asociado a anti-GAD65, se requeriría realizar una punción lumbar para demostrar la síntesis

intratecal. Esta síntesis intratecal de autoanticuerpos podría considerarse como una de las pruebas más robustas que pueden relacionar un cuadro neurológico con autoinmunidad (355).

Los síndromes neurológicos asociados a anti-GAD65, incluido la EL, se consideran no paraneoplásicos (247), aunque existen algunos trabajos que si han objetivado asociaciones con neoplasias (377). Incluso existen casos relacionados con el uso de ICI (358).

Las EL asociadas a anti-GAD tendría las características clínicas típicas de esta entidad en forma de afectación de la memoria, crisis epilépticas, alteración de conducta y del nivel de conciencia. Las crisis epilépticas en encefalitis anti-GAD son típicamente del lóbulo temporal, siendo frecuente las auras tipo deja-vú (248). También serían frecuente las CGTC (70%) pero es raro la aparición de EE. Pueden detectarse en estos pacientes la presencia de bandas oligoclonales (BOC) específicas en el LCR y la síntesis intratecal de anticuerpos anti-GAD65 (34). Al igual que otras EL asociadas a anticuerpos intracelulares, las encefalitis asociadas a anti-GAD65 suele tener un desenlace pobre a pesar de una IT agresiva (34,357).

### **3.3.3 Epilepsia sine encefalitis manifiesta con presencia de anticuerpos antineuronales**

#### **3.3.3.1 Prevalencia y escala predictiva de anticuerpos antineuronales**

El estudio de presencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia se remonta al siglo pasado, sobre todo a raíz de las observaciones de aumento de frecuencia de epilepsia en pacientes con lupus eritematoso sistémico, la presencia de anticuerpos mGluR3 en pacientes con encefalitis de Rasmussen y de anti-GAD65 en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (378). Al inicio de la segunda década del siglo XXI, varios trabajos trataron de determinar cuál sería la prevalencia de títulos altos de anti-GAD65 en pacientes con epilepsia (379) y epilepsia del lóbulo temporal (376). Sin embargo, como se ha comentado a lo largo de la introducción de esta tesis doctoral, a raíz de la caracterización de anticuerpos específicos contra antígenos de superficie con un demostrado rol patogénico, se ha producido un incremento significativo en la

investigación e interés en poder determinar la proporción de pacientes con epilepsia que podría tener un mecanismo inmunológico, es decir epilepsia asociada a autoinmunidad (EAA), al detectarse en ellos estos autoanticuerpos.

Uno de los primeros estudios con mayor relevancia que trató de determinar la prevalencia de varios autoanticuerpos en suero en cohortes no preseleccionadas de pacientes con epilepsia fue llevado a cabo por Brenner et al. en 2013 (380). En este estudio que reclutó a más de 400 pacientes y más de 100 controles, se detectó que en un 11% de los pacientes con epilepsia existían anticuerpos antineuronales en suero. Este porcentaje era aún mayor, de casi el 15%, cuando se trataban de pacientes con epilepsia de etiología desconocida. Sin embargo, estos datos en la actualidad no serían del todo válidos, dado que debido a la época en la que se realizó el estudio, el número de diferentes tipos anticuerpos a determinar era limitado y algunos de ellos han demostrado en el tiempo ser inespecíficos como los anti-VGKC (381) o anti-GAD65 sin especificar títulos. Cabe destacar que ningún control sano presentó positividad para anticuerpos antineuronales y tan solo uno de los controles con otra enfermedad neurológica resultó positivo (VGCK).

Desde entonces, han sido varios los trabajos que han tratado de determinar la frecuencia de anticuerpos en pacientes con epilepsia, así como de caracterizar este tipo de epilepsia y realizar escalas de probabilidad de presencia de autoanticuerpos según características clínicas, analíticas y de neuroimagen (94,382,383). Sin embargo, los pacientes a estudio y la metodología empleada en cada uno de ellos ha sido heterogénea y por tanto también las escalas obtenidas.

Uno de los estudios más relevantes en este sentido fue el publicado por Dubey et al. en 2017 (203), en el cual realizó un estudio con más de 100 pacientes con epilepsia de “etiología desconocida” bien de inicio reciente o “establecida” y determinó de manera sistemática la presencia de anticuerpos antineuronales en suero. Este estudio obtuvo un resultado de positividad para anticuerpos antineuronales en suero en un 20,5% de los pacientes. Sin embargo, la principal limitación de este estudio para poder extrapolar este resultado como prevalencia de EAA es que muchos de los pacientes incluidos cumplían criterios para EA y también muchos de los pacientes considerados como positivos lo fueron a anti-VGCK, pero sin que luego se especificase el subtipo de anticuerpos (anti-LGI1 o anti-CASPR2). Además, hay que señalar que los pacientes podían presentar positividad a varios anticuerpos antineuronales como también ocurrió en el estudio de

Brenner et al. (380). Varios trabajos apoyarían que la presencia de varios anticuerpos antineuronales en el mismo paciente sería probablemente debido a un fenómeno de *epitope spreading* intermolecular (304). El fenómeno de *epitope spreading* (propagación del epítipo) consiste en la diversificación de las respuestas de las células B y/o las células T a lo largo del tiempo, desde el epítipo dominante inicial de un antígeno hacia otros epítipos secundarios de un mismo antígeno (propagación intramolecular), o bien hacia otros antígenos de un mismo complejo macromolecular o co-localizados en una misma región anatómica (propagación intermolecular) (384,385).

La segunda parte de este trabajo fue la de desarrollar una escala predictiva, *antibody prevalence in epilepsy* (APE) score, para la detección de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida, tanto de inicio reciente como establecida. Esta escala fue posteriormente validada en otro trabajo (94) y más tarde modificada para aumentar su especificidad con el nombre de *Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy* (APE2), score (382) (tabla 1).

Tabla 1: *Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy* (APE2) score

<b>Antibody Prevalence in Epilepsy and encephalopathy (APE2 score)</b>	<b>Valor:</b>
Cambios en el estado mental de inicio reciente, rápidamente progresivos desarrollados durante 1-6 semanas o actividad convulsiva de inicio reciente (dentro del primer año de la evaluación)	(+1)
Cambios neuropsiquiátricos; agitación, agresividad, labilidad emocional	(+1)
Disfunción autonómica [taquicardia auricular sostenida o bradicardia, hipotensión ortostática ( $\geq 20$ mmHg de caída en la presión sistólica o $\geq 10$ mmHg de caída en la presión diastólica dentro de los tres minutos de reposo), hiperhidrosis, presión arterial persistentemente lábil, taquicardia ventricular, asistolia cardíaca o dismotilidad gastrointestinal]	(+1)
Pródromo viral (rinorrea, dolor de garganta, febrícula) que se calificará en ausencia de una neoplasia maligna sistémica subyacente dentro de los 5 años posteriores al inicio de los síntomas neurológicos	(+2)
Crisis facio braquio distónicas	(+3)
Discinesias faciales, se puntúan en el caso de ausencia de crisis Facio braquio distónicas	(+2)

Crisis epilépticas refractarias al menos a dos fármacos anticrisis	(+2)
Hallazgos en el LCR consistentes con inflamación (proteína del LCR elevada > 50 mg/dL y/o pleocitosis linfocítica >5 células/mcL, si el número total de glóbulos rojos en el LCR es <1000 células/mcL)	(+2)
RM cerebral sugestiva de encefalitis (T2/FLAIR con hiperintensidad restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales, o multifocal en sustancia gris, sustancia blanca, o ambas compatibles con desmielinización o inflamación)	(+2)
Cáncer sistémico diagnosticado dentro de los 5 años del inicio de los síntomas neurológicos (excluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas, carcinoma de células basales, tumor cerebral, cáncer con metástasis cerebral)	(+2)
	Total (máx. 18)

Una puntuación de  $\geq 4$  en esta escala presentó una sensibilidad del 98% y una especificidad del 85% para la detección de anticuerpos antineuronales. Una puntuación de  $\geq 7$  presentó una especificidad del 100%. Debe tenerse en cuenta que no en todos los pacientes de la cohorte de validación se disponía de suero y LCR pareados. Además, en esta escala, como puede objetivarse, la mayoría de los ítems estaría en relación con manifestaciones típicas de EA, por lo que su uso en un ámbito de consulta externas de pacientes con epilepsia establecida probablemente no obtenga este rendimiento. Esto fue así en el trabajo realizado por de Bruijn et. al (386), donde se realizó un estudio para determinar que pacientes con epilepsia focal de etiología desconocida sin sospecha de EA debían someterse a una determinación de anticuerpos antineuronales. Ellos aplicaron la escala APE2 en su cohorte y objetivaron que no tenía un buen rendimiento en aquellos pacientes con epilepsia de más de 12 meses de evolución, obteniendo un APE2 < 4 en un 70% de estos pacientes con anticuerpos positivos. Por este motivo, el grupo de expertos de la ILAE recomienda utilizar no solo como herramientas de detección de candidatos subsidiarios para determinación de autoanticuerpos, sino como método de clasificación de las crisis epilépticas de etiología inmune dos escalas diferentes en dos pasos. El primer paso sería administrar la APE2 score y si se obtiene una puntuación de  $\geq 4$  se considera que el paciente padece clínicamente una EA; y en caso de una puntuación < 4 y anticuerpos

positivos entonces se consideran que se trata de una EAA (3). Sin embargo, esta escala no estaría diseñada para establecer el diagnóstico de encefalitis, y es probable que algunos pacientes con un APE2 < 4 cumplan criterios diagnósticos para ella (123).

La segunda escala mencionada fue propuesta en el trabajo de de Bruijn et. al (383), donde trataron de estimar la prevalencia de anticuerpos antineuronales en suero (y en LCR si estaba disponible) y desarrollar una escala predictiva para la presencia de los mismos en pacientes con epilepsia focal de etiología desconocida sin sospecha de encefalitis. Ellos detectaron tan solo un 3,4% de seroprevalencia. Este bajo porcentaje en parte se debe a que solo contaron para el análisis aquellos pacientes en los cuales hubo un resultado positivo para un anticuerpo caracterizado en dos técnicas diferentes. Esto excluyó por ejemplo a pacientes positivos para GlyR (no es posible detectarlo en tejido) y pacientes con patrón en tejido altamente sugestivo de anti-LGI1 o neuropilo en general no confirmado mediante CBA comercial. Es posible que algunos de estos últimos se trataran de falsos negativos (387). Desarrollaron la *antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms (ACES) score* (ver tabla 2), en una cohorte propia y posteriormente validada en una cohorte externa. Con una puntuación en esta escala  $\geq 2$  obtuvieron una sensibilidad para la detección de anticuerpos antineuronales del 100% y una especificidad del 84,9%. Esta escala demostró que era útil tanto para epilepsias de inicio reciente como aquellas con más de 12 meses de evolución. Por este motivo, los expertos del grupo de autoinmunidad de la ILAE, han propuesto que en pacientes con crisis epilépticas de etiología desconocida, si se obtiene una APE2 < 4, posteriormente se administre esta escala con un punto de corte  $\geq 2$  para guiar a que pacientes deben solicitarse o no anticuerpos antineuronales (3). Sin embargo, los propios autores del artículo refieren que todos los pacientes con resultados positivos tenían signos de encefalitis que habían pasado desapercibidos inicialmente.

Tabla 2: Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms (ACES) score

<b>Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms (ACES) score</b>	<b>Valor:</b>
Síntomas cognitivos	(+1)
Cambios en el comportamiento	(+1)

Síntomas disautonómicos (ej., hipotensión ortostática)	(+1)
Alteraciones del habla	(+1)
Enfermedad autoinmune	(+1)
Hiperintensidades lóbulo temporal en RM	(+1)
	Total (máx.: 6)

En otro trabajo realizado para determinar la prevalencia de anticuerpos antineuronales en suero de pacientes con epilepsia focal farmacorresistente de etiología desconocida (incluidos pacientes con esclerosis de hipocampo) subsidiarios de cirugía de la epilepsia (388), el porcentaje de pacientes donde hubo presencia de anticuerpos antineuronales específicos considerando dos cohortes diferentes (una prospectiva y otra retrospectiva de la que ya se disponían muestras) fue del 8,1%. Teniendo en cuenta tan solo la cohorte prospectiva, la prevalencia ascendía a un 14,2%. Los anticuerpos detectados en estos casos fueron anti-LGI1 en pacientes con epilepsia de inicio reciente y GAD-65 en pacientes con epilepsia establecida. Estos pacientes con epilepsia de debut reciente positivos para LGI1 cabe la duda si realmente cumplían criterios para encefalitis autoinmune, a pesar de que uno de los criterios de exclusión fuese “definitive immune-mediated (autoimmune or paraneoplastic) epilepsy”. Esta duda surge de que esto último no lo definen, y la escala predictiva para la identificación de anticuerpos que proponen, *Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) score* (tabla 3), es una modificación de la APE2 y presenta muchos ítems que estaría relacionado con manifestaciones y pruebas propias de las EA. Esta escala, con un punto de corte de  $\geq 4$ , mostró una sensibilidad mayor para detección de autoanticuerpos en este tipo de pacientes respecto a APE2 (100% vs 71,4%) pero con una especificidad menor (44,4% vs 49,4%).

Tabla 3: Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) score

<b>Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) score</b>	<b>Valor:</b>
NORSE o “ráfaga” de crisis O alteración progresiva del estado mental ( $\leq 3$ meses)	(+1)

Triada: Inicio “explosivo”+ cambios neuropsiquiátricos “inusuales”+ “cambios” en RM/PET	(+1)
Pródromo viral, meningitis/encefalitis de etiología “incierto”	(+1)
Crisis facio braquio distónicas o Discinesias faciales	(+2)
Signos focales neurológicos de nueva aparición	(+1)
Cambios en el habla, signos cerebelosos, mioclonía, Hiperplexia, mutismo, catatonía	(+1)
Crisis epilépticas refractarias al menos a dos fármacos anticrisis +/- refractario a antipsicóticos	(+2)
Hipo/hipermetabolismo lobar en PET cerebral	(+1)
RM cerebral: Esclerosis de hipocampo uni/bilateral, cambios inflamatorios (T2/FLAIR con hiperintensidad temporales mediales)	(+2)
Neoplasia subyacente	(+2)
Antecedente personal o familiar de autoinmunidad: SAF, lupus, DM tipo 1, miastenia gravis, enfermedad de Sjögren, AR, AR materna, enfermedad de Crohn, celiaquía, Colitis Ulcerosa, enfermedad de Hashimoto, Graves, psoriasis	(+1)
Sistémico: pérdida de peso $\geq 10$ libras ( $\geq 4,5$ kg), hiponatremia $< 130$ mmol/L, trastorno del sueño excluyendo apnea obstructiva del sueño, neuromiotonía, hiperexcitabilidad de nervios periféricos	(+1)
	Total (máx.: 16)

Otros muchos estudios en los últimos años han tratado de determinar la prevalencia de anticuerpos antineuronales en grupos de pacientes con epilepsia con ciertas características. Además de haberse realizado preferentemente en pacientes con epilepsia de etiología desconocida, como los comentados arriba, también se han centrado en pacientes con epilepsia de inicio reciente (389), pacientes con esclerosis de hipocampo (390,391) e incluso en pacientes pediátricos (392). Los resultados de estos estudios han



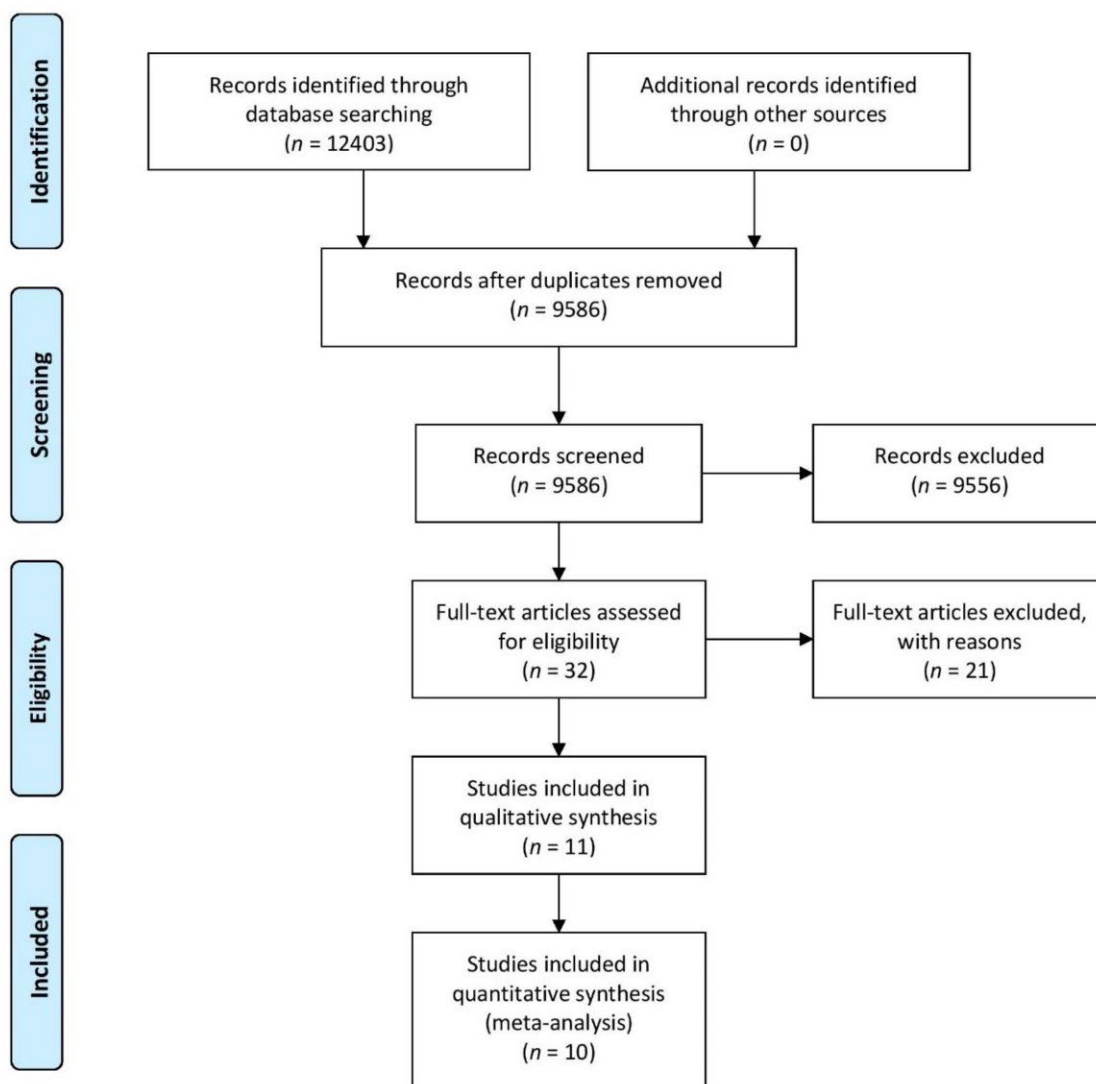
sido muy variables, aunque parece que la mayor frecuencia de positividad de anticuerpos se obtiene en estudios de pacientes con epilepsia de etiología desconocida. La horquilla de seroprevalencia va desde el 0% (393) hasta incluso un 50% (394). En referencia a este último estudio hay que comentar que este alto porcentaje probablemente se explique porque se trataban de pacientes con alta sospecha de EA, habiéndose extraído LCR en los pacientes en la práctica clínica habitual. No obstante, no se puede descartar el poder alcanzar porcentajes de prevalencia tan altos también en cohortes muy bien seleccionadas de epilepsia de etiología desconocida sin sospecha de encefalitis, sobre todo si se realiza la determinación sistemática en suero y LCR.

Esta alta variabilidad entre estudios llevó a nuestro grupo a realizar recientemente una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis (45) para determinar la prevalencia de EAA en pacientes mayores de 16 años de edad, entendida como aquella epilepsia de etiología desconocida en la cual se detectara la presencia de anticuerpos antineuronales caracterizados asociados a EA que cursan con crisis epilépticas. Los pacientes con EH no fueron excluidos si no tenían factores de riesgo clásicos para la misma (crisis febriles, antecedente de infección del sistema nervioso central, y traumatismo al nacimiento). Se excluyeron los estudios realizados en subgrupos de epilepsia preseleccionados (excepto solo adultos, epilepsia de inicio reciente, epilepsia focal, EH y epilepsia farmacorresistente); estudios que incluyeron pacientes con diagnóstico previo de encefalitis; estudios que incluyeran exclusivamente pacientes con sospecha de encefalitis antes de la determinación de anticuerpos; o estudios retrospectivos que partiesen de pacientes a los cuales se le hubiera realizado determinación de anticuerpos en práctica clínica habitual. El flujo PRISMA de búsqueda e inclusión de estudios puede verse en la figura 39.

Figura 39: Flujo PRISMA revisión sistemática prevalencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida



### PRISMA 2009 Flow Diagram

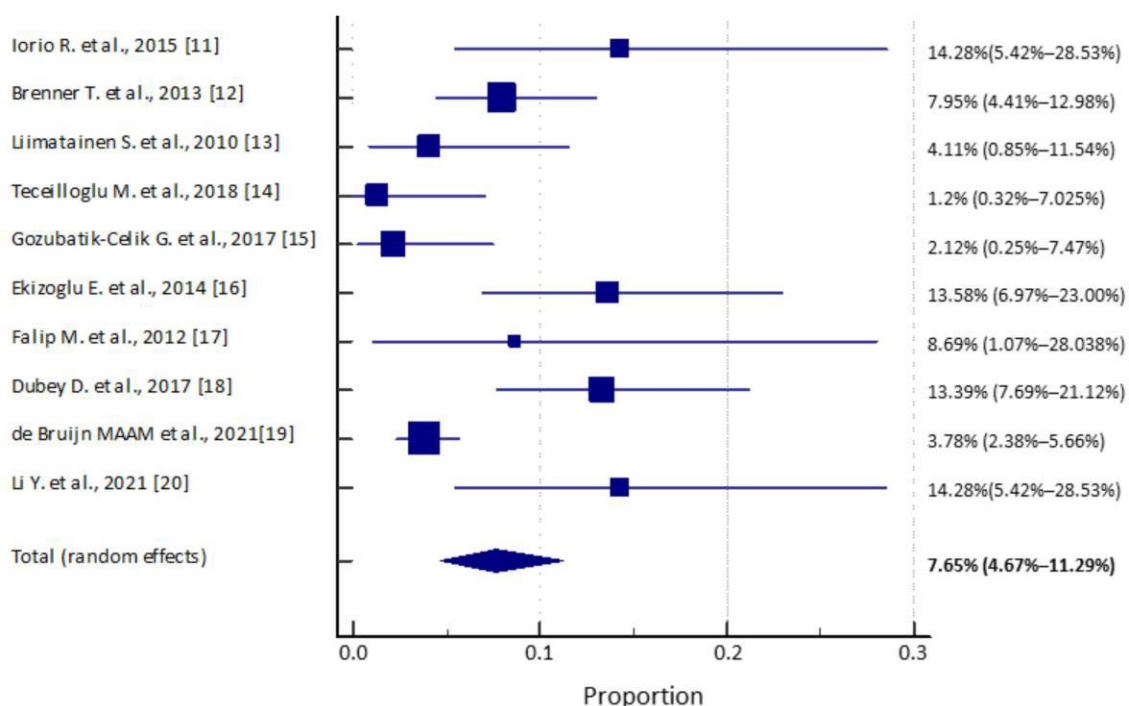


*Obtenido de Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Ciano-Petersen NL, García-Martín G, Estivill-Torrús G, Serrano-Castro PJ. Prevalence of Neural Autoantibodies in Epilepsy of Unknown Etiology: Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Sci. 2021*

De los 11 estudios seleccionados, 10 de ellos con un total de 1302 pacientes fueron incluidos para el metaanálisis. El resultado fue de una prevalencia estimada de EAA del 7,6% (IC95% 4,6–11,2) (figura 39), teniendo en cuenta que resultados positivos inespecíficos como títulos bajos de GAD65 o positividad para VGKC, pero no para LGI1/CASPR2, fueron considerados negativos. Si tenemos en cuenta la prevalencia en

estudios realizados en pacientes con epilepsia farmacorresistente la prevalencia ascendía hasta un 14,2%. Los anticuerpos más frecuentemente detectados en orden descendente fueron: contra el receptor de glicina (GlyR) (3,2%), GAD (1,9%), NMDAR (1,8%), LGI1 (1,0%), CASPR2 (0,6%), y onconeuronales (0,2%).

Figura 40: Prevalencia de positividad de anticuerpos antineuronales total y por cada estudio



*Obtenido de Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Ciano-Petersen NL, García-Martín G, Estivill-Torrús G, Serrano-Castro PJ. Prevalence of Neural Autoantibodies in Epilepsy of Unknown Etiology: Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Sci. 2021*

La variabilidad entre los diferentes estudios fue debida a la heterogeneidad en definir epilepsia de etiología desconocida, el porcentaje de pacientes con sospecha de etiología autoinmune antes de la determinación de anticuerpos, así como en la metodología de detección de los anticuerpos (tipo, técnica y muestra biológica). En ninguno de los estudios se realizó una determinación de anticuerpos en LCR de manera sistemática. Destaca que el anticuerpo detectado con mayor frecuencia en proporción fueron los anti-

GlyR, por lo que serían conveniente su determinación en estudios de EAA. Estos anticuerpos se han asociado exclusivamente con epilepsias crónicas sin ningún otro síntoma neurológico (395), con una mejor respuesta a los MAC en comparación con otras epilepsias de base inmunológica, y con una respuesta a la IT en casos resistentes a los fármacos. Sin embargo, la alta heterogeneidad de su prevalencia entre estudios aconseja confirmar los resultados en futuros estudios, con el inconveniente de que la determinación de estos anticuerpos solo puede ser realizada por unos pocos laboratorios mediante técnicas “*in-house*”.

### 3.3.3.2 Rol patogénico de los anticuerpos antineuronales

Si bien el papel patogénico de los anticuerpos antineuronales en EA ha sido demostrado a través de numerosos trabajos de investigación de alta calidad, su papel en la epilepsia de pacientes sin otras manifestaciones de encefalitis es aún controvertido y existe escasa investigación al respecto.

En los estudios incluidos en la revisión sistemática llevada a cabo por nuestro grupo que disponían de grupo control (controles sanos o pacientes con otras enfermedades neurológicas), ninguno de los controles obtuvo un resultado positivo, lo que apoyaría la patogenicidad de estos anticuerpos o al menos la existencia de un trasfondo autoinmune. La presencia de anticuerpos antineuronales en suero en la población sana es muy infrecuente. En una revisión reciente de la literatura estimó que la probabilidad de detectar la presencia de algún anticuerpo antineuronal en el suero de controles sanos fue del 0,2%; mientras que en controles enfermos con enfermedades neurológicas y no neurológicas fue del 1,5% (396). Existe la posibilidad de que la presencia de anticuerpos antineuronales se trate de un epifenómeno, dado que pueden encontrarse en pacientes con epilepsia con otras etiologías definidas, así como la existencia de pacientes con positividad para múltiples anticuerpos. Sin embargo, el hecho que esta proporción sea mayor en pacientes con epilepsia de etiología desconocida y que también estén presentes en pacientes con epilepsia de inicio reciente apoyaría un mecanismo inmunológico (380).

Si bien existe una mayor frecuencia de presencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida respecto a otras enfermedades neurológicas y controles sanos, y también se ha demostrado la patogenicidad de algunos de estos anticuerpos en el seno de las EA, aún se requiere una mayor evidencia

experimental de su papel en pacientes con epilepsia sin encefalitis manifiesta. Esto aún es más controvertido cuando el anticuerpo tan solo se detecta en el suero y no en el LCR, (aunque esto puede ocurrir también en ciertas EA como las encefalitis anti-LG1), bien cuando el anticuerpo solo ha sido detectado mediante una sola técnica o cuando el anticuerpo es detectado tan solo a título bajos, lo que podría tratarse de falsos positivos (397,398).

Un biomarcador que podría ayudar al diagnóstico de la epilepsia asociada a la autoinmunidad sería la determinación del perfil inflamatorio a partir de citoquinas. Como se ha comentado anteriormente en esta tesis doctoral, en epilepsia de diferentes etiologías existe un trasfondo inflamatorio donde las citoquinas están implicadas, y es posible que la EAA tenga un perfil determinado referente a estas moléculas, dado que se postula que nace de un proceso inflamatorio primario. Antes de poder determinar este perfil, sería conveniente definir el patrón inflamatorio en varios subtipos de epilepsia (399), dado que un determinado patrón de activación inmune podría identificar que vías inflamatorias que se activan según diferentes etiologías (400). Con este objetivo se publicó un trabajo en 2021 (399) donde se estudió y comparó el perfil inflamatorio a través de la medición de citoquinas y quimiocinas en suero y LCR, entre pacientes con EAA (anticuerpos antineuronales positivos) y otras epilepsias (antineuronales negativos y sin respuesta a IT). Las pruebas de autoanticuerpos y LCR se habían obtenido previamente como parte del estudio diagnóstico previo a la cirugía de la epilepsia (casos en los que no hubo concordancia electro clínica o sin lesión en RM). De esta forma reclutaron 25 sujetos (8 casos y 17 controles) y se objetivó que los pacientes con anticuerpos positivos (anti-GAD65, anti-NMDAR y anti-GlyR) tenían un aumento significativo respecto a los controles de los niveles de IL-13 y RANTES medidas en LCR. La IL-13 mejora la diferenciación y proliferación de células B, aumentando posteriormente la producción de anticuerpos, lo que hace plausible que esta molécula esté aumentada en pacientes con EAA. El RANTES también conocido como CCL5 que es producido por las células gliales como respuesta a un proceso inflamatorio, ha mostrado ser una molécula esencial para la migración de linfocitos a través de la BHE en enfermedades como la esclerosis múltiple. En sujetos sanos esta molécula es indetectable en el suero. Por lo que su elevación en el LCR de los pacientes con EAA indicaría un posible rol patogénico, y además esta molécula tendría capacidad para aumentar la liberación del glutamato y por tanto también podría participar directamente en la generación de las crisis epilépticas. En cambio, el

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) estaba disminuido en LCR comparativamente en pacientes con EAA. Los autores no pueden llegar a una explicación de esto. También, se obtuvo un resultado considerado inesperado por los autores en forma de que el resto de las citoquinas medidas en suero eran más altas en los controles con epilepsia que en pacientes con EAA. Esto lo explican alegando que la correlación entre las citoquinas en suero y LCR es muy variable, y sugieren que la determinación de estas moléculas en suero no sería útil para el diagnóstico de EAA. Finalmente, abogan que son necesario más estudios con un mayor número de pacientes para poder llegar a esta conclusión. Es interesante destacar que los 8 pacientes con EAA recibieron IT, todos ellos IVIg y algunos también con PLEX y/o RTX; y se obtuvo respuesta en el 87,5% (7/8).

En el caso de la epilepsia asociada a anti-GAD65, como se ha comentado en el apartado anterior, existe evidencia sobre un sustrato autoinmune, aunque probablemente los anticuerpos no tengan un rol patogénico directo. En un trabajo reciente se ha descrito los resultados anatomopatológicos obtenidos de cirugía de la epilepsia de 15 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal asociado a anti-GAD65 (401). Hay que comentar que tan solo dos de estos pacientes obtuvo libertad de crisis tras la cirugía. Los autores objetivaron que, en pacientes operados en los primeros años del debut de la enfermedad (6 años), existía un abundante infiltrado de células plasmáticas en el tejido cerebral pero no había hallazgos que apoyasen un daño mediado por anticuerpos. Sobre todo, existía un infiltrado de células T CD8+ y algunas de ellas con gránulos granzime positivos sugiriendo un daño citotóxico mediado. No obstante, estos hallazgos eran mucho menos marcados en pacientes con enfermedades de mayor evolución lo que sugiere que estos pacientes sufren una etapa encefalítica con pérdida neuronal mediada por una respuesta T antígeno mediada y por células plasmáticas productoras de anticuerpos, pero sin signos de muerte células mediada por complemento. Posteriormente los pacientes pasarían a una etapa secuelar probablemente causada por daño estructural en el lóbulo temporal.

### **3.3.3.3 Características clínicas, EEG, neuroimagen y pronóstico.**

Dentro de las EAA en forma de epilepsia sin manifestaciones floridas de encefalitis, es la LTE asociada a anti-GAD65 de la cual tenemos mayores conocimientos. Los anticuerpos GAD se asociaron por primera vez con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a finales del pasado siglo (402). Aproximadamente del 70 a 80 % de los pacientes con esta afección son mujeres, más jóvenes que aquellos con SPS o ataxia cerebelosa (mediana de edad de

26 años al inicio de las crisis) y es frecuente (40%) otras comorbilidades autoinmunes como la afectación tiroidea y la DM-1 (5,247,355). Estos diferentes síndromes neurológicos autoinmunes tendrían una base de susceptibilidad genética común en varios genes relacionados con la inmunidad de células T y la corteza cerebral (403). La RM en estos pacientes es normal en la mayoría de los casos, pero puede sufrir alteraciones a lo largo del curso de la enfermedad presentado durante la fase temprana aumento de tamaño y/o hiperintensidad T2 de la zona mesial del lóbulo temporal y posteriormente desarrollar una EH (401). También puede asociarse a hipertrofia amigdalina (130). A pesar de que estas alteraciones en RM cerebral pudieran ser compatibles con una EA, expertos abogan a que el diagnóstico de EA asociada a anti-GAD65 se reserve tan solo para aquellos casos que cumplan criterios clínicos de EA (123,355) e incluso abogan por siempre clasificar a las crisis epilépticas asociadas a GAD65 como epilepsia asociada a autoinmunidad (401), dado que tras una fase encefalítica (a nivel neuropatológico) quedaría un daño residual irreversible una epilepsia crónica. El PET-FDG muestra hipometabolismo mesial temporal en la mayoría de los casos (90%) siendo bilateral en más de la mitad de los pacientes (63%) y también con frecuencia hipometabolismo a nivel insular (45%)(177).

El pronóstico es pobre a pesar del uso de diferentes IT, tanto en relación con el control de crisis, así como empeoramiento cognitivo progresivo. Esto se refleja en un estudio realizado en un centro de referencia para este tipo de patología (404) en el cual el 80% de los pacientes presentaba deterioro cognitivo en el seguimiento y persistencia de crisis epilépticas tras un seguimiento de 68 meses, a pesar de haber recibido la mayoría de ellos (94%) algún tipo de IT, e incluso varias líneas (79%). Además, el pronóstico de la cirugía de la epilepsia en estos pacientes es peor que en que en epilepsias de otras del lóbulo temporal de otras etiologías dado que es raramente se alcanza una libertad de crisis (367). No obstante, en algunos pacientes si puede haber una reducción significativa de las mismas (405), por lo que en fase “residual” con esclerosis hipocampal la cirugía es una opción terapéutica (406). En cuanto a las características clínicas de la epilepsia, hay un tipo de crisis muy específica en este tipo de epilepsia que son las crisis musicogénicas (407,408) aunque aparecen tan solo en una minoría de los pacientes (9-15%) (406). Son frecuentes (30%) también las crisis focales sin afectación de conciencia multimodales (visuales, motoras y somatosensoriales) comparado con ELT-EH de otras etiologías y además, las crisis pueden variar su semiología a lo largo del transcurso de la enfermedad sugiriendo un proceso dinámico que va más allá del lóbulo temporal (177). Esto también

lo apoya el hecho de que son frecuentes la aparición de anomalías epileptiformes interictales fuera de electrodos temporales. También a diferencias de las ELT-EH clásicas, en anti-GAD65 las crisis predominantes pueden ser las CGTC, de predominio durante el sueño y respecto al EEG con menos frecuentes los TIRDA.

En cuanto a las características clínico-EEG específicas, así como el pronóstico de otras epilepsias autoinmune-asociadas *sine encefalitis manifesta* diferentes a anti-GAD65 existe escasa información. Un estudio a destacar es el de de Bruijn et al. publicado en 2021 (383). En este estudio se reclutó de manera prospectiva y multicéntrica a 582 pacientes con epilepsia de etiología desconocida “sin sospecha clínica” de EA y se realizaba de manera sistemática la determinación de anticuerpos antineuronales en suero. En 20 pacientes se detectaron anticuerpos antineuronales caracterizados mediante dos métodos diferentes de laboratorio y fueron los tenidos en cuenta para el análisis, siendo los más frecuentes anti-GAD65, pero también hubo pacientes con anti-LGI1, CASPR-2 y anti-NMDAR. Los factores asociados a la presencia de estos anticuerpos fueron la presencia de hiperintensidades en RM cerebral, cambios conductuales, síntomas disautonómicos, síntomas cognitivos y afectación del lenguaje. En el análisis univariante la farmacorresistencia también se asoció de manera significativa a la presencia de anticuerpos antineuronales, pero no se analizaron otras características en relación con la epilepsia. Habría que destacar que, al revisar retrospectivamente los casos positivos, 19 de los 20 pacientes habían tenido manifestaciones “sutiles” de encefalitis autoinmune propias (ej. insomnio o hiponatremia en anti-LGI1) que habían sido pasado por alto, propias del anticuerpo detectado. El paciente positivo para anti-NMDAR desarrolló durante el seguimiento el cuadro clínico completo. Esto hace pensar que realmente, aunque sea de forma sutil, siempre hay alguna manifestación adicional a las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia y anticuerpos positivos compatible con el cuadro clínico de encefalitis autoinmune. Sin embargo, también es cierto que estas manifestaciones que se dan en las EA también son comunes en epilepsias de otra etiología sobre todo la afectación cognitiva y psiquiátrica o trastornos del sueño, y en muchas ocasiones dependen de la opinión subjetiva del clínico, por lo que es complicado decidir en base a la presencia dicotómica de alguna de estas características si solicitar anticuerpos o no (409). Para no pasar por alto estas manifestaciones y dirigir el estudio de anticuerpos antineuronales en pacientes con crisis o epilepsias de etiología desconocida, algunos autores han propuesto realizar un *checklist* de manera sistemática a aquellos pacientes



con crisis o epilépticas de etiología desconocida centrándose en identificar manifestaciones “típicas” EA concretas (409). Sin embargo, el inconveniente, que los propios autores abordan y justifican con la reducción de falsos positivos, es que limita el realizar la detección de anticuerpos en presentaciones clínicas concretas. Estos autores por ejemplo solo conciben la posibilidad de positividad para anti-GAD65 en pacientes con epilepsia farmacorresistente de inicio no reciente ( $>12$ meses) y no de otros anticuerpos antineuronales si no se acompaña de otras manifestaciones “típicas” para determinadas EA.

Actualmente no se dispone de evidencia suficiente sobre cómo manejar a pacientes con epilepsia y anticuerpos positivos, así como tampoco se conoce mucho sobre el pronóstico. En relación a esto último destacamos el trabajo de McGinty et al. (389) donde realizaron un estudio prospectivo para determinar la presencia en suero de anticuerpos antineuronales en paciente con crisis epilépticas de inicio reciente y su respuesta a IT. Detectaron 23 pacientes con anticuerpos, de los cuales 14 no cumplían criterios diagnósticos ni tampoco “clínicos” de EA. Ninguno de estos 14 pacientes recibió IT y a pesar de ello 9/14 estaban asintomáticos (sin crisis; Rankin = 0) tratados con MAC, manteniéndose así en el seguimiento a 3 años. Esto sugiere que la IT no sería necesaria en pacientes con anticuerpos positivos y sin diagnóstico de EA. No obstante, los propios autores refieren como limitación que no han recogido el estado de los pacientes con Rankin  $> 0$  en cuanto a frecuencia y libertad de crisis por lo que es posible que a pesar de un Rankin bajo, los pacientes continuaran presentando crisis epilépticas refractarias a los MAC y que estos podrían haberse beneficiado de IT (410). En este trabajo identificaron como factores predictores de la presencia de anticuerpos: la edad  $\geq 54$  años, piloerección ictal, referir ánimo bajo, déficit atencional, alteraciones en RM cerebral y ausencia de factores de riesgo de epilepsia convencionales.

Por tanto, son necesarios más trabajos que aborden específicamente el estudio de epilepsias crónicas con anticuerpos positivos y sin encefalitis clínica.



## JUSTIFICACIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### III. JUSTIFICACIÓN

La investigación sobre las crisis epilépticas de causa inmunológica está en auge. Esto es debido en gran medida a la posibilidad de utilizar en estos casos una terapia dirigida y no limitar el tratamiento a los medicamentos anticrisis (MAC). A pesar de las publicaciones e investigación de alto nivel realizada sobre este tema en los últimos años, sigue habiendo muchas incógnitas, sobre todo lo relacionado con el concepto de epilepsia asociada a autoinmunidad (EAA).

Como es de frecuente la EAA es desconocido. Nuestro grupo trató de estimar la prevalencia de la EAA en pacientes con epilepsia de etiología desconocida a través de una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. Para ello intentamos seleccionar estudios realizados en pacientes sin una alta probabilidad de padecer CSA secundarias a EA y por tanto que el resultado obtenido reflejara de la manera más feaciente la prevalencia de EAA. Obtuvimos un porcentaje no irrelevante cercano al 8%, siendo este mayor en casos de epilepsias farmacorresistentes. Sin embargo, tal y como ya se ha comentado en el apartado de introducción, los estudios destacan por su heterogeneidad tanto en resultados como en metodología, por lo que esta prevalencia obtenida debe ser tenida en cuenta según el contexto. Los diferentes estudios presentaron diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, como por ejemplo que se consideraba epilepsia de etiología desconocida, porcentaje variable de pacientes que cumplían criterios de encefalitis autoinmune, la proporción de pacientes con crisis de inicio reciente o el tipo de epilepsia del paciente. A su vez, la heterogeneidad en relación a la metodología de determinación de anticuerpos también era evidente y en prácticamente la totalidad de los estudios se realizó la determinación solo en suero. Es probable que el rendimiento a la hora de detectar anticuerpos sea mayor en poblaciones con ciertas características de riesgo para un sustrato inmunomediado como la epilepsia del lóbulo temporal de etiología desconocida farmacorresistente, y que la determinación sistemática en LCR aumente también este porcentaje.

Varios estudios han tratado de determinar las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes con crisis epilépticas y positividad para anticuerpos antineuronales. Además, basándose en las características asociadas en sus muestras, han elaborado escalas predictivas para la detección de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida. En general, estas

escalas (“scores”) presentaron un alta precisión pero, cuando se aplicaron a una población con características de epilepsia diferentes a las originales, la sensibilidad se vió afectada. Esto es otro motivo por el cual es importante realizar estudios con muestras de pacientes homogéneos para que las conclusiones obtenidas puedan ser extrapolables a un grupo concreto de pacientes.

La evidencia sobre el manejo y pronóstico de pacientes con epilepsia con anticuerpos positivos que no cumplen criterios de encefalitis autoinmune es aún más escasa. Algunos estudios refieren que la mayoría de estos pacientes queda libre de crisis con tratamiento convencional con MAC pero es posible que pacientes farmacorresistentes pudieran beneficiarse de inmunoterapia (IT) pero la evidencia actual como hemos mencionado es prácticamente inexistente.

Los expertos teniendo todo estos aspectos en cuenta han propuesto unas directrices para futuros estudios en relación con la EAA (3). Entre ellas está la de realizar estudios enfocados a pacientes con EAA excluyendo pacientes con CSA o sospecha de EA; centrarse en características específicas de las crisis epilépticas y no en manifestaciones “encefalíticas”; utilizar grupos control con epilepsia de diferentes etiologías o daño cerebral para determinar la posibilidad de que los anticuerpos antineuronales se traten de un epifenómeno; método estandarizado en la detección de autoanticuerpos usando determinación en tejido y CBA, así como realizar determinación en suero y LCR, y también incluir nuevos anticuerpos caracterizados asociados con crisis epilépticas (ej. anti-MOG) y descartar anticuerpos inespecíficos (ej. anti-GAD65 a títulos bajos); seguimiento a largo plazo de estos pacientes y determinar beneficio de IT o cirugía de la epilepsia; y la determinación de otros biomarcadores de neuroinflamación diferentes a los anticuerpos.

Nosotros, habiéndonos adelantado a la publicación de estas directrices, hemos llevado a cabo un trabajo de investigación en el cual se cumplen muchas de ellas, sobre una población con una necesidad terapéutica frecuente en las unidades de epilepsia y con una alta probabilidad (“enriquecimiento de la muestra”), por sus características y la evidencia hasta el momento, de presentar positividad para anticuerpos antineuronales. Esta población es la de pacientes con una epilepsia de inicio no reciente del lóbulo temporal de etiología desconocida farmacorresistente. Hemos seleccionado estos pacientes por

varios motivos. El primero, por que estos pacientes son relativamente frecuentes en unidades especializadas de epilepsia y muchos de ellos no son subsidiarios a un tratamiento quirúrgico por lo que detectar en estos pacientes que subyace una etiología asociada a la inmunidad supone una oportunidad terapéutica. El segundo es que este grupo obedecería al concepto reciente de epilepsia asociada autoinmunidad, al incluir pacientes con epilepsia de inicio no reciente ya que gran parte de pacientes con epilepsia de inicio reciente (< 12 meses) cumplen o cumplirán criterios para EA. El último es que tanto la farmacorresistencia así como que la localización de la epilepsia sea en el lóbulo temporal aumentaría la probabilidad de un mecanismo inmunológico en pacientes con etiología desconocida.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **1. HIPÓTESIS:**

En la presente tesis doctoral se examinaron las siguientes hipótesis:

H1: Existe una prevalencia relevante en la práctica clínica de epilepsia asociada a autoinmunidad en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente, determinada por la presencia autoanticuerpos antineuronales en sangre y/o líquido cefalorraquídeo.

H2: Determinados factores clínico-electroencefalográficos se asocian a la epilepsia asociada a autoinmunidad en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente.

H3: Las escalas predictivas de autoanticuerpos en epilepsia de etiología desconocida publicadas hasta la fecha pueden no ser igual de útiles en una muestra de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente.

H4: Los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad pueden obtener mejoría en forma de reducción de la frecuencia de crisis si son tratados con IT y el pronóstico de los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad podría ser diferente a los pacientes seronegativos.

### **2. OBJETIVOS:**

#### **2.1 Objetivo general:**

Estudiar la prevalencia de epilepsia asociada a autoinmunidad en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente seguidos en una unidad específica de epilepsia.

## 2.2 Objetivos operativos:

- Describir las características clínicas, electroencefalográfica, analíticas e imagen de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente.
- Determinar el tipo y frecuencia de autoanticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente.
- Comparar y analizar la características clínicas, electroencefalográficas, analíticas e imagen entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente asociada a autoinmunidad y seronegativas.
- Describir el pronóstico de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente asociada a autoinmunidad y seronegativas; así como la respuesta a IT de aquellos que la hubieran recibido.
- Estudiar la capacidad discriminativa de las diferentes escalas predictivas de presencia de autoanticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente; y proponer una nueva.



## MATERIAL Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. DISEÑO:

Estudio observacional prospectivo con evaluación transversal de las características clínicas, EEG y neuroimagen, así como la prevalencia de anticuerpos antineuronales en una serie de pacientes con EFLTED, realizado en un único centro.

### 2. MARCO DEL ESTUDIO:

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Epilepsia del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM). La Unidad de Neurociencias del HRUM, cuenta con una Unidad de Epilepsia desde hace más de 10 años con actividad progresivamente creciente. Cuenta con un equipamiento tecnológico que incluye sistema de monitorización Video-EEG ubicado en la planta de hospitalización de Neurología, con sala de registro (habitación de paciente) con cámaras y equipamiento completo de adquisición y sala de revisión, con estación de trabajo para revisión, análisis y gestión del registro, con posibilidad de trabajo en red, generación de informes y visualización de Video EEG sincronizado.

El plan experimental se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación del Hospital Civil, perteneciente a la Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma de Nanomedicina (IBIMA- Plataforma BIONAND). Las actividades de investigación del IBIMA Plataforma BIONAND son gestionadas por FIMABIS (Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud) que cuentan con personal cualificado y gestores de proyectos experimentados. El equipo de investigación tuvo a su disposición el laboratorio de investigación y las instalaciones comunes necesarias para desarrollar el proyecto. El laboratorio general de investigación es un espacio de 300 m<sup>2</sup> equipado con los últimos avances científicos.

El Servicio de Neurología del HRUM atiende un área poblacional de 571.572 habitantes. Además, la Unidad de Epilepsia del HRUM recibe pacientes con epilepsia farmacorresistente de otras zonas de Andalucía para valoración de cirugía de la epilepsia. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva de la consulta de Epilepsia de nuestro servicio entre el 15 de marzo de 2019 hasta el 17 de agosto de 2020. La consulta de Epilepsia es atendida por epileptólogos y cuenta con seis consultas externas semanales, donde se atiende a los pacientes con frecuencia variable entre 1-12 meses según el control



de la enfermedad y sus comorbilidades. También cuenta con una consulta de primera crisis donde se atiende de manera precoz a pacientes que han tenido una primera crisis epiléptica; así como con 2 camas de hospitalización con monitorización video-EEG continua. La Unidad de Epilepsia está constituida por epileptólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos, neuropsicólogos, neurorradiólogos y médicos de Medicina Nuclear, y cada dos semanas se realiza un comité multidisciplinar de cirugía de la epilepsia donde se realiza abordaje de los pacientes más complejos.

### 3. PACIENTES:

#### 3.1 Muestreo y reclutamiento:

- **Población diana:** Pacientes de ambos sexos con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente ( $\geq 12$  meses).
- **Población de estudio:** Pacientes de la consulta de Epilepsia de nuestra Unidad que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.
- **Muestra de estudio:** Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente y que cumplieran los criterios de selección. Se reclutó un total de 27 pacientes.

#### 3.2 Criterios de selección

Se consideraron elegibles todos aquellos pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

##### 3.2.1 Criterios de inclusión:

- Capaz y dispuesto a cumplir los requerimientos de este estudio, con consentimiento para realización de técnica de punción lumbar.
- Edad  $\geq 18$  años.
- Diagnóstico de epilepsia según los criterios de la ILAE 2014 (1).

- Debut de la epilepsia después de los 24 meses de edad.
- Duración de la epilepsia  $\geq 12$  meses en la fecha de inclusión.
- Epilepsia del lóbulo temporal caracterizada clínicamente y por electroencefalograma (al menos un electroencefalograma con descargas epileptiformes en el lóbulo temporal).
- Resonancia cerebral  $\geq 1.5$  Teslas con protocolo de epilepsia (411), en la que no exista lesiones epileptogénicas excepto esclerosis hipocampal o hiperintensidad T2 en lóbulo temporal.
- Farmacorresistencia según la definición de la ILAE de 2010 (46).

### 3.2.2 Criterios de exclusión:

- Tener familiares de primer grado con antecedentes de epilepsia.
- Antecedentes personales de: crisis febriles, traumatismo craneoencefálico moderado o grave, trastorno del neurodesarrollo o meningoencefalitis infecciosa antes de la fecha de debut de las crisis.
- Tratamiento inmunosupresor en el momento de la toma de muestra.
- Presencia de trastorno paroxístico no epiléptico de origen psicógeno.
- Resultados en estudio anatomopatológico de pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia diferentes a esclerosis de hipocampo (ej. displasias, tumores). Se acepta también gliosis inespecífica o infiltrados inflamatorios.
- Esclerosis de hipocampo con debut de la epilepsia  $\leq 20$  años de edad (108).

## 4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

### 4.1 Evaluación al corte transversal y seguimiento

A todos los pacientes se les realizó anamnesis y examen físico en la fecha de inclusión, que también fue la fecha índice. En la fecha índice se revisaron de las historias clínicas electrónicas los resultados de EEG y Video-EEG, así como las pruebas de neuroimagen disponibles hasta dicha fecha. En aquellos pacientes que cumplieron criterios de inclusión, y después de firmar el consentimiento informado de participación en el estudio y punción lumbar, el neurólogo recogió los datos epidemiológicos, clínicos, EEG y neuroimagen, se extrajo sangre y se obtuvo LCR mediante punción lumbar. La extracción de sangre incluyó plasma y suero. Las muestras se almacenaron a 4 °C y se enviaron inmediatamente al laboratorio de IBIMA- Plataforma BIONAND para su procesamiento. Para obtener los datos de seguimiento de los pacientes se revisaron las historias clínicas electrónicas a fecha de 30 de noviembre de 2022.

#### 4.2 Determinación de autoanticuerpos neuronales

Los autoanticuerpos neuronales se determinaron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en ensayos celulares sobre células transfectadas (CBA) utilizando mosaicos BIOCHIP (IIFT *Autoimmune Encephalitis Mosaic6*; EUROIMMUN, Lübeck, Alemania) para la detección de anticuerpos antineuronales contra los siguientes antígenos de superficie: contactina asociada a proteína tipo 2 (CASPR2), proteína 6 similar a la dipeptidil-peptidasa (DPPX), glioma inactivado 1 rico en leucina (LG11), receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR1/R2), receptor B del ácido anti- $\gamma$ -aminobutírico (GABABR), y receptor de ácido propiónico  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA). El método usa portaobjetos BIOCHIP (EUROIMMUN) que contienen en pocillos individuales y como sustrato células transfectadas con los antígenos citados de manera individual de tal manera que cada campo de reacción o pocillo corresponda a un antígeno. De acuerdo a las instrucciones del fabricante y usando las soluciones correspondientes, las muestras de suero se usaron a diluciones 1:10 y las de LCR se usaron sin diluir. La prueba utiliza la técnica TITERPLANE desarrollada por EUROIMMUN para estandarizar los análisis inmunológicos. Las muestras o los anticuerpos marcados se aplican sobre pocillos de reacción de un soporte de reactivos. A continuación, se colocan desde arriba los portaobjetos BIOCHIP en las posiciones correspondientes del soporte de reactivos a objeto de que de manera que todos los BIOCHIP entren en contacto con las soluciones y las muestras y se inicien las reacciones individuales en cada pocillo según muestra y antígeno. Se trata de un espacio cerrado por

lo que no es necesario utilizar cámara de humedad. Se siguieron las instrucciones del fabricante que especificaban una incubación del complejo formado por las muestras con el soporte de reacción y el sistema BIOCHIP de 30 min a temperatura ambiente. Tras lavado, se añadió una solución de un anticuerpo conjugado antiIgG humana marcado con fluoresceína, que precisó de otros 30 min de incubación y lavado posterior. La visualización de la muestra se realizó tras añadir medio de montaje y cubreobjetos. En nuestro caso, se utilizó para ello un microscopio Leica DM3000 LED con Cámara Leica DMC2900 (Leica Microsistemas S.L.U; Hospitalet de Llobregat, España).

Para la determinación de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos intracelulares se realizó inmunotinción de antígeno sobre tiras de membrana (inmunotransferencia, *immunoblotting*) (EUROLINE *test kit, Paraneoplastic Neurologic Syndromes 12 Ag*, EUROIMMUN) que incluyó anfifisina, recoverina, titina, Zic4, SOX1, CV2, *paraneoplastic ma antigen 2* (PNMA2, Ma2/Ta), Ri, Hu, Yo, la isoforma de 65 kD de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) y Tr (DNER). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las muestras de los pacientes se diluyeron 1:101 con tampón de muestra. Brevemente, las tiras reactivas compuestas de líneas paralelas recubiertas con los antígenos altamente purificados y fragmentos de los mismos, se incubaron durante 30 min con las muestras. Tras el lavado, la detección de anticuerpos unidos requirió un segundo paso de incubación con una solución de IgG antihumana marcada con fosfatasa alcalina. La reacción de color se obtuvo utilizando cloruro de nitroazul tetrazolio/5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato (NBT/BCIP) como sustrato. Las tiras reactivas se secaron al aire y las bandas se escanearon y evaluaron con EUROLinScan (EUROIMMUN). Según las directrices del fabricante, las muestras se consideraron positivas cuando presentaban intensidades de señal >10 (intensidad de señal del escáner EUROLinScan 0, negativa: 0-5; (+), límite: 6-10; +, positiva: 11-25; ++, positiva: 26-50; +++, fuertemente positiva: >50). Las muestras positivas se aleatorizaron y anonimizaron y se enviaron a EUROIMMUN para su análisis ciego con dos pruebas de confirmación mediante inmunofluorescencia indirecta (IIF) en secciones sagitales congeladas de cerebro de rata, bien mediante un ensayo basado en células (CBA) utilizando un ensayo estándar de inmunofluorescencia con células transfectadas con el plásmido de interés. Se consideró válida la positividad fuerte en suero (título > 1:3000).

De todos los anticuerpos anteriormente mencionados y con resultado detectable, solo aquellos relacionados con la epilepsia autoinmune (93) se consideraron como un resultado positivo. La detección de anti-GAD65 ya sea por inmunotransferencia o IFI se consideró significativa ya que se corresponden con títulos altos significativos medidos por radioinmunoensayo ( $\geq 1.400-1.800$  U/ml) (355). Todas las determinaciones se realizaron tanto en suero como en LCR.

#### 4.3 Evaluación de escalas predictivas de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida

También investigamos la utilidad de las escalas predictivas (*scores*) para positividad de anticuerpos publicadas en nuestros pacientes (usando los puntos de corte recomendados): prevalencia de anticuerpos en epilepsia y encefalopatía (APE2) (382), prevalencia de anticuerpos en epilepsia antes de la cirugía (APES) (388), y anticuerpos que contribuyen a signos y síntomas de epilepsia focal (ACES) (383). El valor de estas puntuaciones se calculó para cada paciente.

Además, se propuso una nueva escala predictiva para la determinación de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente. La escala que proponemos y venimos a denominar ARTE (anticuerpos en epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente), se construyó a partir de las variables asociadas a la presencia de autoanticuerpos neurales en nuestro estudio, así como las más relevantes de otras escalas. Se calculó el área bajo la curva (AUC) y las propiedades predictivas de la nueva escala ARTE para la determinación de en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a los medicamentos.

## 5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

### 5.1 Variable de desenlace principal

Se consideraron pacientes que tenían epilepsia asociada a autoinmunidad (EEA) a aquellos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología

desconocida e inicio no reciente, con positividad para autoanticuerpos antineuronales caracterizados y asociados a crisis de etiología autoinmune en suero y/o LCR.

La variable principal fue determinar el número de pacientes (%) con EEA dentro de un grupo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente.

## **5.2 Otras Variables:**

### *5.2.1 Datos identificativos, epidemiológicos y antropométricos*

1. Sexo: mujer u hombre
2. Raza: caucásica o no caucásica
3. Fecha de nacimiento

### *5.2.2 Datos sobre las enfermedades concomitantes*

4. Cáncer sistémico diagnosticado en los 5 años del inicio de los síntomas neurológicos.
5. Antecedentes de meningoencefalitis aséptica de predominio linfocitario previo al inicio de la epilepsia.
6. Antecedentes personales de enfermedad inmunomediada (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, Diabetes Mellitus tipo I, miastenia gravis, Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, celiaquía, colitis ulcerosa, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de graves y psoriasis).

### *5.2.3 Características clínico-EEG de la enfermedad*

7. Fecha de debut de la epilepsia: fecha de la primera crisis
8. Tiempo de evolución de la enfermedad: tiempo entre el inicio de los síntomas y la fecha de corte en meses
9. Fecha índice o fecha de corte: fecha en la que los pacientes fueron entrevistados y se incluyeron en el estudio

10. Frecuencia de crisis diarias en los 3 meses previos a la fecha de corte: (si/no)
11. Frecuencia de crisis semanales en los 3 meses previos a la fecha de corte (Al menos 4 crisis al mes, pero frecuencia menor que “diarias”): (si/no)
12. Frecuencia de crisis mensuales (al menos una crisis al mes pero frecuencia menor que “semanales”) o trimestrales (al menos una crisis cada 3 meses, pero menor que “mensual”) en los 3 meses previos a la fecha de corte: (si/no)
13. Frecuencia de crisis anuales en los 3 meses previos a la fecha de corte (Al menos una crisis en 12 meses, pero menor que “trimestrales”): (si/no)
14. Presencia de racimos (*cluster*) de crisis ( $\geq 2$  crisis en 24h fuera del patrón habitual de crisis del paciente (412)
15. Presencia de crisis focales sin afectación de consciencia: (si/no)
16. Presencia de crisis focales con afectación de consciencia: (si/no)
17. Presencia de crisis tónico-clónico generalizadas: (si/no)
18. Presencia de crisis con aura epigástrica: (si/no)
19. Presencia de semiología disautonómica diferente a aura epigástrica (ej. piloerección): (si/no)
20. Presencia de crisis durante el sueño: (si/no)
21. Presencia de crisis reflejas (ej. musicogénicas, al comer,): (si/no)
22. Presencia de descargas epileptiformes bitemporales independientes: (si/no)
23. Realización de video-electroencefalografía: (si/no)
24. Presencia de quejas cognitivas: descripción de fallos de memoria, enlentecimiento del pensamiento o del lenguaje (si/no)
25. Cambios neuropsiquiátricos: presencia de agitación, agresividad o labilidad emocional (si/no)

26. Disautonomía intercrítica: taquicardia o bradicardia auricular sostenida, hipotensión ortostática (descenso de  $\geq 20$  mmHg en la presión arterial sistólica o  $\geq 10$  mmHg en la presión arterial diastólica, en los tres primeros minutos de mantenerse en pie); hiperhidrosis; tensión arterial persistentemente lábil, taquicardia ventricular, asistolia cardiaca o dismotilidad gastrointestinal después del inicio de la epilepsia y que no pueda ser atribuible a otras causas; (si/no)
27. Presencia de signos neurológicos focales: alteración del lenguaje, paresia, ataxia, rigidez, temblor, alteraciones oculomotoras; (si/no)
28. Antecedente de cirugía de la epilepsia: (si/no)
29. Antecedente de estado epiléptico: (si/no)
30. Antecedentes de NORSE: (si/no)

#### 5.2.4 Variables analíticas

31. Presencia de los siguientes autoanticuerpos antineuronales dirigidos contra antígenos de superficie o sinápticos en sangre o LCR:
  - a. Proteína asociada a contactina 2 (CASPR2)
  - b. Proteína 6 tipo dipeptidil peptidasa (DPPX)
  - c. Proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LG11)
  - d. Receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR1/R2)
  - e. Receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo B (GABABR)
  - f. receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA).
32. Presencia de los siguientes autoanticuerpos antineuronales dirigidos contra antígenos intracelulares en sangre o LCR:
  - a. Anfifisina
  - b. SOX1



- c. CV2/CRMP-5
- d. Antígeno paraneoplásico Ma2 (PNMA2, Ma2/Ta)
- e. Ri
- f. Hu
- g. La isoforma 65 KD de la ácido glutámico descarboxilasa (GAD65)

33. parámetros en LCR:

- a. Inflamación de LCR: proteínas elevadas (>50 mg/dl) y/o pleocitosis linfocitaria (>5 células/ microL de predominio mononuclear si el número total de hematíes es menos a 1000 células por microL)
- b. Presencia de bandas oligoclonales específicas (síntesis intratecal: patrones tipo II y tipo III)

5.2.5 Neuroimagen:

- 34. Esclerosis de hipocampo: (si/no)
- 35. Hiperintensidad del lóbulo temporal: hiperintensidad en T2/FLAIR en región mesial de uno o ambos lóbulos temporales compatible con desmielinización o inflamación
- 36. PET-FDG cerebral: (si/no)
- 37. Alteración en PET-FDG cerebral: hipometabolismo o hipermetabolismo: (si/no)
- 38. Alteración bihemisférica en PET-FDG cerebral: (si/no)
- 39. Alteración PET-FDG a nivel insular: (si/no)

### 5.2.6 Datos sobre el tratamiento y seguimiento

40. Número y tipos de fármacos anticrisis: brivaracetam (BRV), perampanel (PER), acetato de eslicarbazepina (ESL), lamotrigina (LTG), clobazam (CLB), lacosamida (LCM), ácido valproico (VPA), fenitoína (PHT), topiramato (TPM), oxcarbazepina (OXC), carbamazepina (CBZ), zonisamida (ZNS), clonazepam (CZP), levetiracetam (LEV), Lorazepam (LZP), acetazolamida, gabapentina (GBP), pregabalina (PGB), fenobarbital (PB)
41. Toma de MAC bloqueantes de canales de Na<sup>+</sup> en la fecha de corte: (si/no)
42. Tratamiento con IT: (si/no)
43. Respuesta a IT (reducción de  $\geq 50\%$  de frecuencia de crisis en fecha de última revisión tras tratamiento con IT): (si/no)
44. Continúa con IT en fecha de última revisión: (si/no)
45. Tratamiento con IVIg: (si/no)
46. Respuesta a IVIg (reducción de  $\geq 50\%$  de frecuencia de crisis en fecha de última revisión tras tratamiento con IVIg): (si/no)
47. Continúa con IVIg en fecha de última revisión: (si/no)
48. Tratamiento con corticoides: (si/no)
49. Respuesta a corticoides (reducción de  $\geq 50\%$  de frecuencia de crisis en fecha de última revisión tras tratamiento con corticoides): (si/no)
50. Continúa con corticoides en fecha de última revisión: (si/no)
51. Libertad de crisis en fecha de última revisión (no ha habido crisis entre la penúltima y última fecha de revisión): (si/no)
52. Tiempo de seguimiento como el tiempo que transcurre entre la fecha de corte y la última visita de revisión, en meses.

### 5.2.7 Puntaciones en escalas predictivas de presencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida

53. Escala APE2

54. Escala APES

55. Escala ACES

56. Escala ARTE

## 6. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD:

A todos los pacientes se les propuso en la propia unidad de epilepsia su participación voluntaria en el estudio, entregándole la hoja de información y firmando el consentimiento informado para el estudio y para punción lumbar (ver anexo 1). Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Torrecárdenas de Almería (ver anexo 2) y fue remitido dicho dictamen al Comité de Ética del Hospital Regional Universitario de Málaga (código interno 0672-N-18).

Los datos han sido tratados de forma confidencial en todo momento dentro del entorno hospitalario por personal médico del propio hospital. La base de datos construida con los datos de los pacientes se mantuvo en todo momento en el hospital con carácter confidencial, para lo cual se estableció una contraseña de acceso al mismo y se disociaron los datos clínicos de los identificativos. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión. Asimismo se siguieron las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991*; puede bajarse desde <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente.

## 7. SESGOS:

Para evitar un posible sesgo de selección de los pacientes, se recogieron a todos los pacientes que acudieron a la consulta de epilepsia de forma consecutiva durante el periodo de reclutamiento sin tener en cuenta ninguna otra característica.

## 8. MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

### 8.1 Cálculo del tamaño muestral

Se reclutó una muestra definitiva de 27 pacientes. El tamaño muestral se calculó aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior al 0,2 en un contraste bilateral, eran necesarios 4 sujetos con anticuerpos positivos y 20 pacientes con anticuerpos negativos para detectar diferencias en sus características clínicas y electroencefalográficas. Con esto, se esperaba que la proporción de pacientes con anticuerpos positivos fuera del 14% y de anticuerpos negativos de 86% basándonos en resultados previos de estudios de pacientes con epilepsia farmacorresistente (388,413).

Hemos estimado la capacidad de la Unidad de Epilepsia del HRUM en un reclutamiento para este estudio de 30 pacientes anuales.

### 8.2 Análisis estadístico:

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables en el conjunto de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente. Se realizó un análisis descriptivo de los autoanticuerpos neurales en cuanto a presencia, tipo y medio detectados, así como de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos.

Las frecuencias de las variables cualitativas se expresaron como número de observaciones y su porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como una media  $\pm$  desviación estándar (DE) si su distribución era normal y como la mediana  $\pm$  amplitud intercuartílica (IQR) si su distribución no se ajustaba a la normalidad. El ajuste de la normalidad de la distribución de las variables continuas se confirmó con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*.

Se compararon las principales características entre los pacientes con y sin autoanticuerpos. Para el contraste de hipótesis de variables cualitativas se utilizó la  $\chi^2$  de *Pearson* y el test exacto de Fisher si era necesario. Para la comparación entre grupos de variables cuantitativas normales se utilizó la prueba T de Student o el test de ANOVA de 1 factor según procediera. Para las variables cualitativas no normales se utilizó el test de la *U de Mann-Whitney* o prueba de Kruskal-Wallis según procediera.

Finalmente, para estudiar la asociación de los posibles factores asociados con la variable dependiente (presencia de autoanticuerpos) se utilizó análisis de regresión logística múltiple por pasos adelante (Wald). Los factores que se incluyeron en el modelo fueron los que resultaron significativos en el análisis univariante antes mencionado o que tuvieran interés clínico. La multicolinealidad de las variables independientes se comprobó usando el coeficiente de correlación de Pearson. Si el coeficiente r entre 2 variables era  $>0,4$ , fueron incluidas separadamente en los modelos y elegimos la que mejor comportamiento tuviera para explicar la variable dependiente.

Para evaluar la capacidad predictiva de las diferentes escalas propuestas para la prevalencia de anticuerpos construimos una curva característica operativa del receptor (ROC). Posteriormente con las principales variables se elaboró una nueva escala y se construyó una tabla de 2x2, calculándose la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos positivo y negativo de cada puntuación (IC95%).

En todos los análisis se utilizó un test de 2 colas y un 5% de nivel de significación. Los análisis se realizaron utilizando un software SPSS 22.0 para MAC OS X (IBM Corp.) propiedad de la Universidad de Málaga.



## RESULTADOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## VI. RESULTADOS

Desde el 15 de marzo de 2019 hasta el 17 de agosto de 2020 se reclutaron consecutivamente 27 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente (ELTFR) de etiología desconocida de inicio no reciente.

### 1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN DE FORMA CRUDA

#### 1.1 Características epidemiológicas

En la tabla 4 se describen las características epidemiológicas en la fecha de corte de los participantes en el estudio. La población de estudio estuvo compuesta por 27 pacientes con ELTFR de etiología desconocida de inicio no reciente. La mayoría de los participantes eran mujeres (63 %) con una edad media (DE) en la fecha corte de 52 (14,2) años. La edad media (DE) de aparición de la epilepsia fue de 32 (17,1) años y la duración media de la epilepsia fue de 19 (12,5) años.

Tabla 4: Características epidemiológicas en la fecha de corte de 27 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente

VARIABLE	Valor
Sexo, mujer, n (%)	17 (63,0)
Edad en años, media (DE)	52,1 (14,2)
Raza caucásica, n (%)	26 (96,3)
Edad en años debut epilepsia, media (DE)	32,7 (17,1)
Duración en años de la epilepsia, media (DE)	19,2 (12,5)

*Abreviatura; DE: Desviación estándar.*

#### 1.2 Comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos

Como puede verse en la tabla 5, la mitad de los pacientes presentaban síntomas cognitivos y alrededor de un tercio comorbilidad psiquiátrica, así como enfermedad autoinmune. La comorbilidad autoinmune más frecuente fue la tiroiditis de Hashimoto en 4/8 pacientes (50%), los otros cuatro pacientes presentaban psoriasis, enfermedad de Crohn, diabetes

mellitus tipo I y lupus eritematoso sistémico. Ningún paciente tenía antecedente de cáncer o focalidad neurológica al debut.

Tabla 5: Comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos

VARIABLE	Valor
Afectación psiquiátrica, n (%)	11 (40,7)
Síntomas cognitivos, n (%)	14 (51,9)
Disautonomía, n (%)	1 (3,7)
Cáncer, n (%)	0 (0)
Enfermedad autoinmune, n (%)	8 (29,6)
Focalidad neurológica al debut, n (%)	0 (0)
Alteración del habla, n (%)	3 (11,1)
Antecedente Meningoencefalitis aséptica, n (%)	1 (3,7)

### 1.3 Características de la epilepsia, tipos de crisis y hallazgos EEG

En orden de frecuencia, el 92,6% de los pacientes presentaron crisis focales con afectación de conciencia, seguido de CGTC (70,4%) y crisis focales sin afectación de conciencia (48,1%). Las crisis durante el sueño también fueron relativamente frecuentes en casi la mitad de los pacientes (44,4%). A pesar de que un tercio de los pacientes presentaron auras epigástricas, otro tipo de semiología disautonómica fue infrecuente (7,4%), así como las crisis reflejas (7,4%).

En relación con la frecuencia de las crisis, la mayoría de los pacientes tuvo una frecuencia mensual o trimestral (48,1%), seguido de semanal (33,3%), anual (11,1%) y diaria (7,4%). Uno de cada 5 pacientes presentaba *cluster* de crisis.

Seis pacientes (22,2%) sufrieron estado epiléptico en algún momento de la enfermedad, y 2 (7,4%) debutaron como NORSE. Otros dos pacientes presentaban estado epiléptico focal disfásico recurrente.

Respecto a las variables relacionadas con EEG, la mitad de los pacientes (48,1%) disponían de Video-EEG y en 10/27 pacientes (37%) se objetivaron DEIBI en algún registro EEG.

Tan solo dos pacientes incluidos sufrían de EH, y dos pacientes fueron sometido a cirugía de la epilepsia antes de la fecha de inclusión.

Un total de 8/27 pacientes (29,6) alcanzó la libertad de crisis en la última revisión con un seguimiento medio de más de dos años desde la fecha de corte. Ninguno de los pacientes que alcanzaron la libertad de crisis tenía una frecuencia basal de crisis diaria o semanal.

Tabla 6: Características de la epilepsia, tipos de crisis y hallazgos EEG

VARIABLE	Valor
Crisis focales sin afectación de conciencia, n (%)	13 (48,1)
Crisis focales con afectación de conciencia, n (%)	25 (92,6)
Crisis generalizadas tónico-clónicas, n (%)	19 (70,4)
Aura epigástrica, n (%)	8 (29,6)
Otros síntomas/signos disautonómicos, n (%)	2 (7,4)
Crisis durante del sueño, n (%)	12 (44,4)
Crisis reflejas, n (%)	2 (7,4)
Frecuencia de crisis, n (%)	
Diarias	2 (7,4)
Semanales	9 (33,3)
Mensuales o trimestrales	13 (48,1)
Anuales	3 (11,1)
Cluster de crisis, n (%)	6 (22,2)
Estado epiléptico, n (%)	6 (22,2)
NORSE, n (%)	2 (7,4)
DEIBI, n (%)	10 (37,0)
Video-EEG disponible, n (%)	13 (48,1)
Cirugía de la epilepsia, n (%)	2 (7,4)
Libre de crisis última revisión, n (%)	8 (29,6)
Tiempo de seguimiento en meses, media (DE)	28,8 (6,4)

*Abreviaturas; NORSE: New Onset Refractory Status Epilepticus; DEIBI: descargas epileptiformes interictales bitemporales independientes; Video-EEG: Video electroencefalografía.*

#### 1.4 Características del líquido cefalorraquídeo, RM Cerebral y PET-FDG cerebral

El LCR fue analizado en todos los pacientes, 5/27 pacientes (18,5%) presentaron un LCR inflamatorio, todos a expensas de hiperproteíorraquia. Dos pacientes presentaron BOC específicas en LCR, uno con LCR inflamatorio mientras que el otro con LCR normal.

Dos pacientes tenían ELT-EH y ninguno tenía hiperintensidades en el lóbulo temporal aisladas (sin EH) ni tampoco hipertrofia amigdalina.

En un total de 7/27 pacientes se realizó PET-FDG Cerebral, objetivándose hipometabolismo temporal en todos ellos. Además 3/7 pacientes presentaban hipometabolismo bihemisférico, pero ninguno con afectación insular.

Tabla 7: Características LCR, RM Cerebral y PET-FDG cerebral

VARIABLE	Valor
LCR inflamatorio, n (%)	5 (18,5)
Pacientes con pleocitosis, n (%)	0 (0)
Pacientes con hiperproteíorraquia, n (%)	5 (18,5)
Proteínas en toda la muestra mg/dl, media (DE)	44,8 (19,7)
Bandas oligoclonales, n (%)	2 (7,4)
Esclerosis de Hipocampo, n (%)	2 (7,4)
Pacientes con PET-FDG cerebral realizado, n (%)	7 (25,9)
Pacientes con PET-FDG cerebral alterado, n (%)	7 (25,9)
Pacientes con PET-FDG cerebral alteración bilateral, n (%)	3 (11,1)
Pacientes con PET-FDG cerebral afectación ínsula, n (%)	0 (0,0)

*Abreviaturas; DE: Desviación estándar. LCR: Líquido cefalorraquídeo. PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa.*

#### 1.5 Número y tipos de medicamentos anticrisis

En la tabla 8 se describen todos los tratamientos que tomaban los pacientes incluidos. La media (DE) de MAC que tomaban los pacientes en la fecha de corte fue de 2,4 (0,9), siendo los bloqueantes de canales de Na<sup>+</sup> el más frecuente como grupo en 24/27 pacientes

(88,9%) y el brivaracetam el más frecuente de manera individual en 12/27 pacientes (44,4%).

Tabla 8: Número y tipo de medicamentos anticrisis en la fecha de corte

VARIABLE	Valor
Medicamentos anticrisis, media (DE)	2,4 (0,9)
Brivaracetam, n (%)	12 (44,4)
Perampanel, n (%)	8 (29,6)
Acetato de eslicarbazepina, n (%)	10 (37,0)
Lamotrigina, n (%)	3 (11,1)
Clobazam, n (%)	8 (29,6)
Lacosamida, n (%)	8 (29,6)
Ácido Valproico, n (%)	3 (11,1)
Fenitoína, n (%)	2 (7,4)
Topiramato, n (%)	1 (3,7)
Carbamazepina, n (%)	3 (11,1)
Zonisamida, n (%)	1 (3,7)
Clonazepam, n (%)	2 (7,4)
Levetiracetam, n (%)	1 (3,7)
Lorazepam, n (%)	1 (3,7)
Acetazolamida, n (%)	1 (3,7)
Gabapentina, n (%)	1 (3,7)
Fenobarbital, n (%)	1 (3,7)
Bloqueante canal de sodio, n (%)	24 (88,9)

*Abreviatura; DE: Desviación estándar.*

### 1.6 Prevalencia de autoanticuerpos antineuronales

Un total de 14/27 pacientes (51,8%) presentaron resultado positivo para anticuerpos antineuronales (tabla 9). Los autoanticuerpos se detectaron con mayor frecuencia en suero en 12/14 pacientes (85,7%) que en LCR en 4/14 pacientes (28,5%). Solo dos pacientes

(14%) tuvieron un resultado positivo exclusivamente en LCR (ambos DPPX). En otros dos pacientes se encontró positividad para  $\geq 2$  anticuerpos en suero. El autoanticuerpo más frecuente detectado fue el NMDAR sérico en 4/14 pacientes (35,71%) seguido por suero LGI1 en 3/14 pacientes (21,4%).

En la tabla 10 se describen los perfiles de autoanticuerpos de forma individualizada para cada paciente y en las figuras 41 y 42 se muestran las imágenes representativas tomadas en laboratorio de los ensayos positivos.

Tabla 9: Anticuerpos antineuronales en la fecha de corte

VARIABLE	Valor
Pacientes con anticuerpos antineuronales positivos, n (%)	14 (51,9)
Anti-GAD65, n (%)	2 (7,4)
Anti-GAD65 suero, n (%)	2 (7,4)
Anti-GAD65 LCR, n (%)	0 (0)
Anti-NMDAR, n (%)	4 (14,8)
Anti-NMDAR suero n (%)	4 (14,8)
Anti-NMDAR LCR n (%)	0 (0)
Anti-LGI1, n (%)	3 (11,1)
Anti-LGI1, suero n (%)	3 (11,1)
Anti-LGI1, LCR n (%)	0 (0)
Anti-GABAbR, n (%)	2 (7,4)
Anti-GABAbR suero, n (%)	2 (7,4)
Anti-GABAbR LCR, n (%)	0 (0)
Anti-AMPAR, n (%)	2 (7,4)
Anti-AMPAR suero, n (%)	2 (7,4)
Anti-AMPAR LCR, n (%)	2 (7,4)
Anti-DPPX, n (%)	3 (11,1)
Anti-DPPX suero n (%)	1 (3,7)
Anti-DPPX LCR n (%)	2 (7,4)
Onconeuronales, n (%)	1 (3,7)
Anti-CV2 suero, n (%)	1 (3,7)
Anti-CV2 LCR, n (%)	1 (3,7)
Pacientes con resultado positivo mismo ac. suero y LCR, n (%)	2 (11,1)

Pacientes con resultado positivo solo LCR, n (%)	2 (11,1)
Pacientes con resultado positivo solo en suero, n (%)	10 (37)
Pacientes con positividad múltiple en suero, n (%)	2 (11,1)

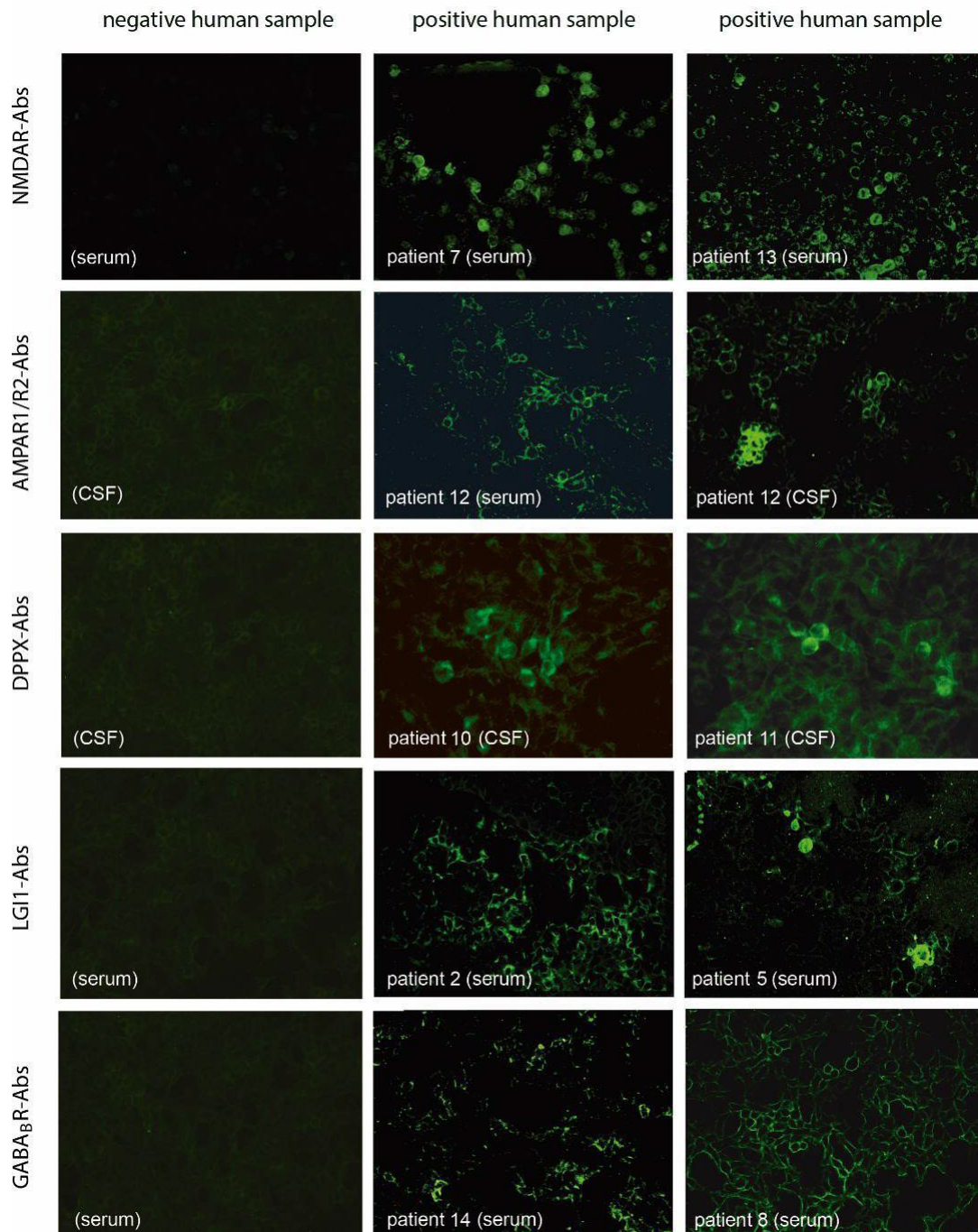
*Abreviatura; LCR: Líquido Cefalorraquídeo.*

Tabla 10: Perfil de anticuerpos antineuronales detectados en pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad

Pacientes con resultado positivo	Suero	LCR
Paciente 1	GAD65+NMDAR	-
Paciente 2	LGI1	-
Paciente 3	AMPAR	AMPAR
Paciente 4	CV2	-
Paciente 5	LGI1	-
Paciente 6	GAD65	-
Paciente 7	NMDAR	-
Paciente 8	GABABR	-
Paciente 9	NMDAR	-
Paciente 10	-	DPPX
Paciente 11	-	DPPX
Paciente 12	AMPAR	AMPAR
Paciente 13	NMDAR	-
Paciente 14	LGI1+DPPX+GABABR	

*Abreviatura; LCR: Líquido cefalorraquídeo.*

Figura 41: Imágenes de IFI en CBA



*Imágenes representativas de los mosaicos BIOCHIP CBA utilizando IFI en los Kits “Encephalitis Mosaic 6” (EUROIMMUN, Lübeck, Germany). El Suero y LCR fueron procesados siguiendo las instrucciones del fabricante. El número identificativo de cada paciente en las imágenes se corresponde con el número en el texto. Las muestras negativas son muestras humanas donde no se han detectado los anticuerpos*



correspondientes mediante IFI. Las imágenes fueron tomadas con un microscopio Olympus BX51 equipado con una cámara digital DP70 (Olympus Europa SE & Co. KG, Hamburg, Germany).

Figura 42: Resultados de Inmunoblots

PNS12/ 169-105			
Antígeno	Intensidad	Clase	o (+) + ++ +++
Amphiphysin (Amp)	2	o	
CV2 (CV2)	2	o	
PNMA2/Ta (Ma2/Ta)	1	o	
Ri (Ri)	1	o	
Yo (Yo)	2	o	
Hu (Hu)	2	o	
Recoverin (Rec)	2	o	
SOX1 (SOX1)	1	o	
Titin (Titin)	2	o	
Zic4 (Zic4)	5	o	
GAD65 (GAD65)	132	+++	
Tr (DNER) (Tr)	1	o	
Control (Co)	205	+++	
Etiqueta (Et)	-1		

PNS12/ 218-28			
Antígeno	Intensidad	Clase	o (+) + ++ +++
Amphiphysin (Amp)	1	o	
CV2 (CV2)	19	+	
PNMA2/Ta (Ma2/Ta)	2	o	
Ri (Ri)	1	o	
Yo (Yo)	2	o	
Hu (Hu)	1	o	
Recoverin (Rec)	1	o	
SOX1 (SOX1)	2	o	
Titin (Titin)	2	o	
Zic4 (Zic4)	2	o	
GAD65 (GAD65)	2	o	
Tr (DNER) (Tr)	1	o	
Control (Co)	195	+++	
Etiqueta (Et)	-1		

Tiras de inmunoblot representativas e inmunodetección utilizando el kit EUROLINE Paraneoplastic Neurologic Syndromes 12Ag, y el sistema EuroLineScan (EUROIMMUN, Lübeck, Germany). La imagen corresponde a las muestras de suero de los pacientes 6 (GAD65 +) y paciente 4 (CV2 +).

## 2. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN DE FORMA ESTRATIFICADA

### 2.1 Diferencias en las características epidemiológicas entre los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y seronegativos

No hubo diferencias entre ambos grupos en las características epidemiológicas ni tampoco en el tiempo de debut y evolución de la epilepsia (tabla 11).

Tabla 11: Diferencias en las características epidemiológicas entre los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y seronegativos

VARIABLE	EAA (n=14)	seronegativos (n=13)	P valor
Sexo, mujer, n (%)	9 (64,3)	8 (61,5)	0,883
Edad en años, media (DE)	51,5 (15,3)	52,7 (13,5)	0,829
Raza caucásica, n (%)	14 (100)	12 (92,3)	0,290
Edad en años debut epilepsia, media (DE)	34,1 (17,1)	31,2 (17,7)	0,672
Duración en años de la epilepsia, media (DE)	17,2 (11,2)	21,3 (14,0)	0,410

*Abreviatura; DE: Desviación estándar.*

### 2.2 Diferencias en las comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

Aunque hubo un mayor porcentaje de pacientes con síntomas cognitivos y enfermedad autoinmune en los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad frente a pacientes seronegativos, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (tabla 12). Tan solo un paciente en el grupo de EAA presentó clínica disautonómica en forma de hipotensión ortostática (paciente 9).

Tabla 12: Diferencias en las comorbilidades, antecedentes y otros síntomas neurológicos entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

VARIABLE	EAA (n=14)	seronegativos (n=13)	P valor
Afectación psiquiátrica, n (%)	7 (50,0)	4 (30,8)	0,310
Síntomas cognitivos, n (%)	9 (64,3)	5 (38,5)	0,180
Disautonomía, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	0,326
Enfermedad autoinmune, n (%)	6 (42,9)	2 (15,4)	0,118
Alteración del habla, n (%)	2 (14,3)	1 (7,7)	0,586
Antecedente Meningoencefalitis aséptica, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	0,326

*Abreviatura, EAA: epilepsia asociada a autoinmunidad.*

### 2.3 Diferencias en las características de la epilepsia, tipos de crisis, hallazgos EEG y pronóstico entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación con los tipos y frecuencia de crisis (tabla 13). Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en relación con la presencia de semiología disautonómicas. Sin embargo, se objetivó de forma significativa una mayor frecuencia de DEIBI en pacientes con anticuerpos positivos frente a pacientes seronegativos (57,1% vs 15,4%;  $p = 0,025$ ), así como antecedente de SE (49,2% vs 0,0%;  $p = 0,007$ ). En cuanto al SE, dos de los pacientes (pacientes 2 y 5) debutaron con NORSE que requirieron ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos (UCI), dos presentaron estado epiléptico afásico recurrente (pacientes 4 y 13), uno presentó SE no convulsivo “ambulatorio” recurrente (paciente 11) y uno presentó un único episodio de SE convulsivo tras el diagnóstico de epilepsia que no requirió ingreso en UCI (paciente 7). En cuanto al pronóstico, no hubo diferencias significativas en pacientes que alcanzaron la libertad de crisis a largo plazo. Uno de los pacientes seronegativos que alcanzó la libertad de crisis fue tras cirugía de la epilepsia (EH).

Tabla 13: Diferencias en las características de la epilepsia, tipos de crisis, hallazgos EEG y pronóstico entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

<b>VARIABLE</b>	<b>EAA (n=14)</b>	<b>seronegativos (n=13)</b>	<b>P valor</b>
Crisis focales sin afectación de conciencia, n (%)	8 (57,1)	5 (38,5)	0,332
Crisis focales con afectación de conciencia, n (%)	12 (85,7)	13 (100)	0,157
Crisis generalizadas tónico-clónicas, n (%)	11 (78,6)	8 (68,5)	0,333
Aura epigástrica, n (%)	5 (35,7)	3 (23,1)	0,472
Otros síntomas/signos disautonómicos, n (%)	0 (0,0)	2 (15,4)	0,127
Crisis durante del sueño, n (%)	8 (57,1)	4 (30,8)	0,168
Crisis reflejas, n (%)	1 (7,1)	1 (7,7)	0,957
Frecuencia de crisis, n (%)			
Diarias	2 (14,3)	0 (0)	0,157
Semanales	5 (35,7)	4 (30,8)	0,785
Mensuales o trimestrales	6 (42,9)	7 (53,8)	0,568
Anuales	1 (7,1)	2 (15,4)	0,496
Cluster de crisis, n (%)	4 (28,6)	2 (15,4)	0,410
Estado epiléptico, n (%)	6 (42,9)	0 (0)	0,007
NORSE, n (%)	2 (14,3)	0 (0)	0,157
DEIBI, n (%)	8 (57,1)	2 (15,4)	0,025
Video-EEG disponible, n (%)	6 (42,9)	7 (53,8)	0,568
Cirugía de la epilepsia, n (%)	1 (7,1)	1 (7,7)	0,957

Libre de crisis en última revisión, n (%)	3 (21,4)	5 (38,5)	0,333
Tiempo de seguimiento en meses, media (DE)	30,0 (7,1)	27,5 (5,5)	0,320

*Abreviatura; NORSE: New Onset Refractory Status Epilepticus; DEIBI: Descargas epileptiformes interictales bitemporales independientes; Video-EEG: Video electroencefalografía.*

#### **2.4 Diferencias en las características del líquido cefalorraquídeo, RM Cerebral y PET-FDG cerebral entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos**

No se encontraron diferencias significativas en relación con las características del LCR entre pacientes con autoanticuerpos positivos y negativos. Los dos pacientes con EH fueron seronegativos. Hubo diferencias significativas a la hora de disponibilidad de PET-FDG cerebral habiéndose realizado la prueba en mayor frecuencia en pacientes con anticuerpos positivos. La mitad de los pacientes positivos presentaba afectación bilateral en el PET-FDG mientras que el paciente seronegativo tuvo afectación exclusivamente unilateral (tabla 14).

Tabla 14: Diferencias en las características del líquido cefalorraquídeo y PET-FDG cerebral entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

<b>VARIABLE</b>	<b>EAA (n=14)</b>	<b>seronegativos (n=13)</b>	<b>P valor</b>
LCR inflamatorio, n (%)	4 (28,6)	1 (7,7)	0,163
Proteínas en LCR mg/dl, media (DE)	46,9 (25,7)	42,4 (10,5)	0,564
Bandas oligoclonales, n (%)	1 (7,7)	1 (8,3)	0,953
Esclerosis de Hipocampo, n (%)	0 (0,0)	2 (15,4)	0,127
Pacientes con PET-FDG realizado, n (%)	6 (42,9)	1 (7,7)	0,037
Pacientes con PET-FDG alterado, n (%)	6 (100)	1 (100)	

Pacientes con PET-FDG alteración bilateral, n (%)	3 (50)	0 (0)	0,350
---	--------	-------	-------

*Abreviaturas; DE: Desviación estándar. LCR: Líquido cefalorraquídeo. PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa.*

## 2.5 Diferencias en el número y tipos de medicamentos anticrisis en la fecha de corte entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

No se encontraron diferencias en el uso de tipo de MAC individual ni tampoco en el uso de los MAC bloqueantes de canales de Na<sup>+</sup> como grupo (tabla 15).

Tabla 15: Diferencias en el número y tipos de fármacos anticrisis en la fecha de corte entre pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad y pacientes seronegativos

VARIABLE	EAA (n=14)	seronegativos (n=13)	P valor
Número fármacos anticrisis, media (DE)	2,4 (1,0)	2,4 (0,9)	0,932
Brivaracetam, n (%)	6 (42,9)	6 (46,2)	0,863
Perampanel, n (%)	4 (28,6)	4 (30,8)	0,901
Acetato de eslicarbazepina, n (%)	6 (42,9)	4 (30,8)	0,516
Lamotrigina, n (%)	1 (7,1)	2 (15,4)	0,496
Clobazam, n (%)	5 (35,7)	3 (23,1)	0,472
Lacosamida, n (%)	5 (35,7)	3 (23,1)	0,472
Ácido Valproico, n (%)	0 (0,0)	3 (23,1)	0,057
Fenitoína, n (%)	1 (7,1)	1 (7,7)	0,957
Topiramato, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,290
Carbamazepina, n (%)	1 (7,1)	2 (15,4)	0,496
Zonisamida, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,290
Clonazepam, n (%)	2 (14,3)	0 (0)	0,157
Levetiracetam, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,290

Lorazepam, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,290
Acetazolamida, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	0,326
Gabapentina, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	0,326
Fenobarbital, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	0,326
Bloqueante de canal de sodio	12 (85,7)	12 (92,3)	0,586

*Abreviatura; EAA: epilepsia asociada a autoinmunidad.*

## 2.6 Uso de inmunoterapia en pacientes con anticuerpos positivos y desenlace

A criterio clínico 6/14 pacientes (42%) recibieron cualquier tipo IT en algún momento tras el resultado de anticuerpos positivos. Estos pacientes corresponden a los pacientes 1, 2, 3, 7, 11 y 12 de la tabla 10. De estos pacientes 3/6 (50%) respondieron al tratamiento (pacientes 2, 7 y 11), aunque uno de ellos lo ha abandonó por intolerancia (paciente 2). Ninguno de los pacientes obtuvo libertad de crisis.

Por tipo de IT, los pacientes 1 y 3 recibieron tratamiento con corticoides y ninguno obtuvo reducción significativa de frecuencia de crisis. La paciente 1 recibió tratamiento con prednisona oral 60mg/24horas durante 7 días y posterior reducción de 10mg cada 5 días hasta suspender. Durante el tratamiento mejoró discretamente la frecuencia, pero alcanzó una mejoría del 50%. El paciente 3 recibió un único ciclo de 1000mg/24h por 3 días de metilprednisolona i.v. Los otros 4 pacientes recibieron tratamiento con IVIg a razón de un ciclo mensual de 2g por kg de peso a repartir en 2-5días. Tres de los cuatro (75%) respondieron al tratamiento.

Tabla 16: Uso, tipo y respuesta a la IT en pacientes con EAA

VARIABLE	Valor
Pacientes que han recibido IT del total positivos, n (%)	6 (42,0)
Pacientes con respuesta a IT, n (%)	3 (50)
Pacientes que continúan con IT, n (%)	2 (33,3)
Pacientes que han recibido corticoides, n (%)	2 (33,3)

Pacientes con respuesta a corticoides, n (%)	0 (0)
Pacientes que continúan con corticoides, n (%)	0 (0)
Pacientes que han recibido IVIg, n (%)	4 (66,6)
Pacientes con respuesta a IVIg, n (%)	3 (50)
Pacientes que continúan con IVIg, n (%)	2 (33,3)

*Abreviaturas; EAA: Epilepsia asociada a autoinmunidad; IT: inmunoterapia; IVIg: inmunoglobulinas intravenosas*

Tabla 17: Pacientes que han recibido IT y desenlace

Pacientes tratados con IT	Anticuerpo	Frecuencia basal de crisis	Tipo IT	Respuesta a IT	Continúa IT	APE2
Paciente 1	GAD65+NMDAR	semanal	CC	NO	NO	2
Paciente 2	LGII	semanal	IVIg	SI	NO	3
Paciente 3	AMPAR	semanal	CC	NO	NO	2
Paciente 7	NMDAR	mensual	IVIg	SI	SI	4
Paciente 11	DPPX	diaria	IVIg	SI	SI	4
Paciente 12	AMPAR	mensual	IVIg	NO	NO	3

*Abreviaturas; CC: corticoides; IT: inmunoterapia; IVIg: inmunoglobulinas intravenosas; APE2: puntuación obtenida APE2 score.*



### 3 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PUNTUACIONES PREDICTIVAS DE ANTICUERPOS

#### 3.1 Escala APE2 SCORE

El área bajo la curva (AUC) obtenida por la escala APE2 para la predicción de positividad de autoanticuerpos en nuestra muestra fue de 0,640 (IC 95%, 0,430–0,851;  $p = 0,216$ ) (Figura 43). La aplicación de la puntuación APE2 (punto de corte de  $\geq 4$ ) tuvo una sensibilidad del 21,4 % (IC95 %, 5,7–51,1) y una especificidad del 100 % (IC del 95%, 71,6–99,2). La puntuación obtenida de cada paciente con positividad para autoanticuerpos mediante escala APE2 se muestra en la tabla 18.

Figura 43: Curva ROC con AUC escala APE2

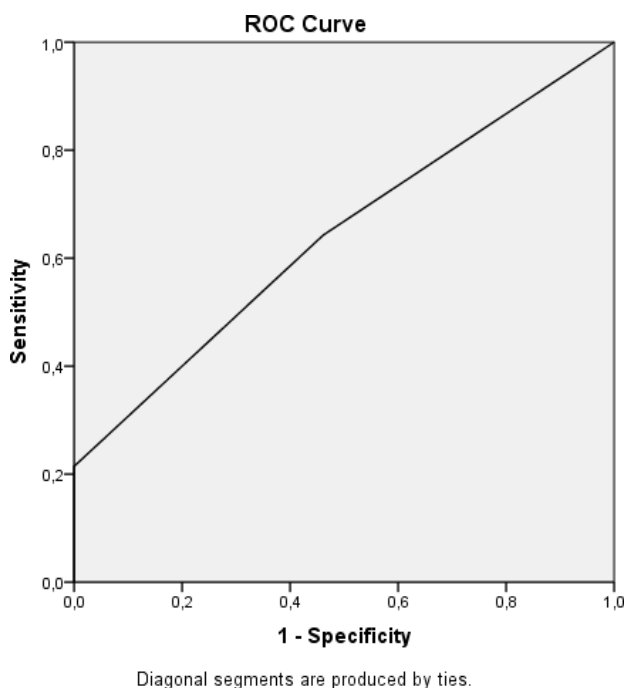


Tabla 18: Puntuación obtenida escala APE2 por cada paciente con anticuerpos positivos

Pacientes con anticuerpos positivos	Suero	LCR	APE2 score
Paciente 1	GAD65+NMDAR	-	2
Paciente 2	LGI1	-	3
Paciente 3	AMPAR	AMPAR	2
Paciente 4	CV2	-	2
Paciente 5	LGI1	-	2
Paciente 6	GAD65	-	4
Paciente 7	NMDAR	-	3
Paciente 8	GABA <sub>B</sub> R	-	3
Paciente 9	NMDAR	-	4
Paciente 10	-	DPPX	2
Paciente 11	-	DPPX	4
Paciente 12	AMPAR	AMPAR	3
Paciente 13	NMDAR	-	3
Paciente 14	LGI1+DPPX+GABA <sub>B</sub> R		3

*Abreviatura; LCR: Líquido cefalorraquídeo.*

### 3.2 Escala APES SCORE

El área bajo la curva (AUC) obtenida por la escala APES para la predicción de positividad de autoanticuerpos en nuestra muestra fue de 0,736 (IC95 %, 0,545–0,928;  $p = 0,037$ ) (Figura 44). La aplicación de la puntuación APES (punto de corte de  $\geq 4$ ) tuvo una sensibilidad del 42,8% (IC 95%, 18,6-70,3) y una especificidad del 84,6% (IC 95%, 53,6-

97,2). La puntuación obtenida de cada paciente con positividad para autoanticuerpos mediante escala APES se muestra en la tabla 19.

Figura 44: Curva ROC con AUC escala APES

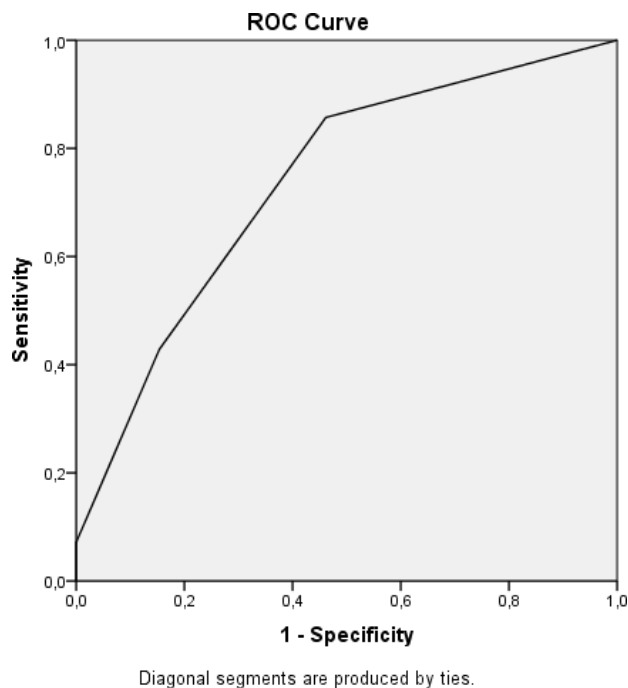


Tabla 19: Puntuación obtenida escala APES por cada paciente con anticuerpos positivos

Pacientes con anticuerpos positivos	Suero	LCR	APES score
Paciente 1	GAD65+NMDAR	-	4
Paciente 2	LGI1	-	5
Paciente 3	AMPAR	AMPAR	3
Paciente 4	CV2	-	4
Paciente 5	LGI1	-	3
Paciente 6	GAD65	-	3
Paciente 7	NMDAR	-	3

Paciente 8	GABA <sub>B</sub> R	-	2
Paciente 9	NMDAR	-	4
Paciente 10	-	DPPX	3
Paciente 11	-	DPPX	4
Paciente 12	AMPAR	AMPAR	3
Paciente 13	NMDAR	-	3
Paciente 14	LGI1+DPPX+GABA <sub>B</sub> R		2

*Abreviaturas; LCR: Líquido cefalorraquídeo.*

### 3.3 Escala ACES SCORE

El área bajo la curva (AUC) obtenida por la escala ACES para la predicción de positividad de autoanticuerpos en nuestra muestra fue de 0,758 (IC 95%, 0,576–0,940;  $p = 0,023$ ) (Figura 45). Determinamos la sensibilidad y especificidad para la puntuación ACES usando un punto de corte de  $\geq 2$  con resultados del 64,2% (IC 95% 35,6-86,0) y 76,9% (IC 95% 45,9-93,8), respectivamente. Usando la puntuación ACES con un punto de corte  $\geq 1$ , la sensibilidad fue del 92,8% y la especificidad fue del 30,7%. La puntuación obtenida de cada paciente con positividad para autoanticuerpos mediante escala APES se muestra en la tabla 20.

Figura 45: Curva ROC con AUC escala ACES

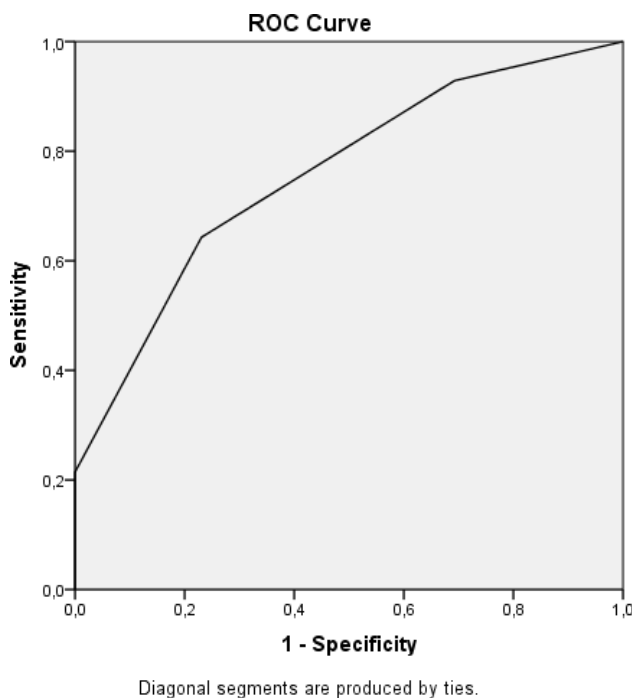


Tabla 20: Puntuación obtenida escala ACES por cada paciente con anticuerpos positivos

Pacientes con anticuerpos positivos	Suero	LCR	ACES score
Paciente 1	GAD65+NMDAR	-	1
Paciente 2	LGI1	-	2
Paciente 3	AMPAR	AMPAR	1
Paciente 4	CV2	-	1
Paciente 5	LGI1	-	1
Paciente 6	GAD65	-	2
Paciente 7	NMDAR	-	2
Paciente 8	GABA <sub>B</sub> R	-	3
Paciente 9	NMDAR	-	3

Paciente 10	-	DPPX	2
Paciente 11	-	DPPX	3
Paciente 12	AMPAR	AMPAR	0
Paciente 13	NMDAR	-	2
Paciente 14	LGI1+DPPX+GABA <sub>B</sub>		2
	R		

*Abreviatura; LCR: Líquido cefalorraquídeo.*

### 3.4 Escala ARTE

Se propuso la escala predictiva para positividad de autoanticuerpos denominada ARTE (*antibodies in drug-resistant temporal lobe epilepsy*) (Tabla 21). Esta escala fue construida a partir de las variables asociadas de forma significativa a la presencia de autoanticuerpos neuronales en nuestro estudio (presencia de DEIBI y antecedente de estado epiléptico). Tras probar diferentes modelos con distintas variables con el objetivo de obtener la mejor AUC y utilidad clínica, se añadieron también las variables de “síntomas cognitivos” y “enfermedad autoinmune”. El área calculada bajo la curva (AUC) en la puntuación ARTE fue de 0,854 (IC95%, 0,716-0,993;  $p = 0,002$ ) (Figura 46).

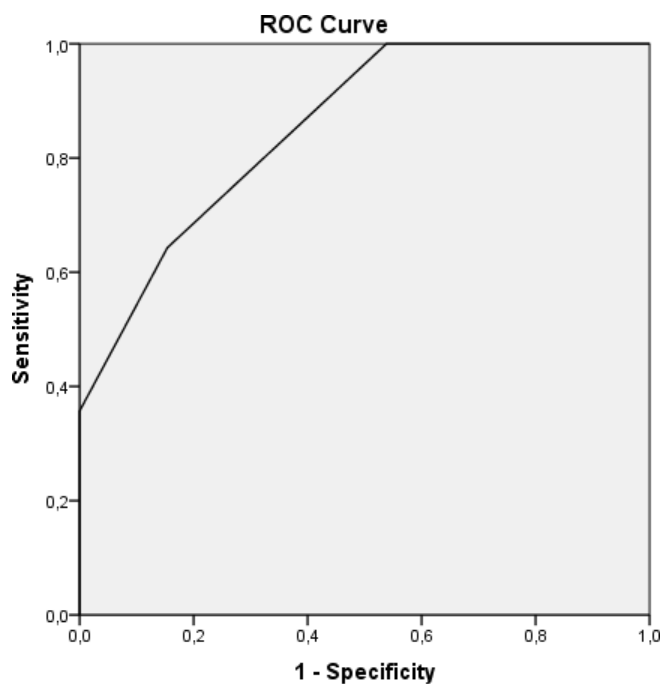
La presencia de cada variable en la escala ARTE sumaría un punto y la máxima puntuación sería de cuatro. Las propiedades de prueba de la puntuación ARTE utilizando diferentes puntos de corte se presentan en la tabla 22 y la puntuación obtenida por cada paciente con positividad para anticuerpos antineuronales en la tabla 23.

Tabla 21. Escala ARTE

VARIABLES	PUNTOS
Síntomas cognitivos	+1
Enfermedad autoinmune	+1
Descargas epileptiformes intercríticas bilaterales independientes	+1
Antecedente de estado epiléptico	+1

*Abreviatura; ARTE: antibodies in drug-resistant temporal lobe epilepsy.*

Figura 46: Curva ROC con AUC escala ARTE



Diagonal segments are produced by ties.

Tabla 22: Capacidad predictiva de ARTE utilizando diferentes puntos de corte

<b>Puntos</b>	<b>N (%)</b>	<b>Sensibilidad (IC 95%)</b>	<b>Especificidad (IC 95%)</b>	<b>VPP (IC 95%)</b>	<b>VPN (IC 95%)</b>
<b>≥1 punto</b>	21 (77,7)	100% (76,8-100)	46,1% (19,2-74,8)	66,6% (54,7-76,7)	100%
<b>≥2 puntos</b>	11 (40,7)	64,2% (35,1-87,2)	84,6% (54,5-98,0)	81,8% (54,2-94,4)	68,7% (51,2-82,1)
<b>≥3 puntos</b>	5 (18,5)	35,7% (12,7-64,8)	100% (75,2-100)	100%	66,6% (46,0-83,4)

*Abreviaturas; ARTE: antibodies in drug-resistant temporal lobe epilepsy, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.*

Tabla 23: Puntuación obtenida escala ARTE por cada paciente con anticuerpos positivos

<b>Pacientes con anticuerpos positivos</b>	<b>Suero</b>	<b>LCR</b>	<b>ARTE</b>
<b>Paciente 1</b>	GAD65+NMDAR	-	1
<b>Paciente 2</b>	LGI1	-	2
<b>Paciente 3</b>	AMPA	AMPA	1
<b>Paciente 4</b>	CV2	-	3
<b>Paciente 5</b>	LGI1	-	3
<b>Paciente 6</b>	GAD65	-	1
<b>Paciente 7</b>	NMDAR	-	3
<b>Paciente 8</b>	GABA <sub>B</sub> R	-	2
<b>Paciente 9</b>	NMDAR	-	2
<b>Paciente 10</b>	-	DPPX	3
<b>Paciente 11</b>	-	DPPX	4



<b>Paciente 12</b>	AMPA	AMPA	1
<b>Paciente 13</b>	NMDA	-	2
<b>Paciente 14</b>	LGI1+DPPX+GABA <sub>B</sub>		1
	R		

*Abreviatura; LCR: Líquido cefalorraquídeo; ARTE: antibodies in drug-resistant temporal lobe epilepsy.*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**DISCUSIÓN**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VII. DISCUSION

### 1. Prevalencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con EFLTED de inicio no reciente

En nuestro estudio la prevalencia de anticuerpos antineuronales en suero o LCR en pacientes con EFLTED de inicio no reciente fue alta. Más de la mitad de los sujetos presentaron un resultado positivo, siendo una proporción mayor en comparación con otros trabajos publicados anteriormente en la literatura (3,45). Esta alta prevalencia apoyaría nuestra hipótesis inicial sobre que existiría una mayor probabilidad de subyacer un proceso autoinmune en epilepsias de etiología desconocida e inicio tardío que ser originan en uno o los dos lóbulos temporales y que a su vez son farmacorresistentes. Tal y como se ha explicado de manera extensa en la introducción de esta tesis, las crisis epilépticas de etiología inmunológica son característicamente farmacorresistentes (95) y existe una predilección de los procesos autoinmunes cerebrales por las estructuras del lóbulo temporal y del sistema límbico (123,125). Otro motivo por el cual la prevalencia ha podido ser mayor es que hemos detectado en algunos pacientes la presencia de anticuerpos solo en LCR.

El anticuerpo más frecuentemente detectado en nuestros pacientes fue anti-NMDAR, pero solo se encontró en suero. Señalar que para obtener el diagnóstico definitivo de encefalitis anti-NMDAR, según los criterios vigentes es necesario detectar la presencia de la subclase IgG anti-NMDAR(GluN1) en el LCR, y en caso de detectarse solo en suero es necesaria su confirmación con un segundo método para evitar falsos positivos (123). La patogenicidad de los anti-NMDAR positivos en suero y negativos en LCR, así como de cualquier anticuerpo antineuronal en general en pacientes sin un cuadro clínico de EA está aún por determinar, aunque existen anticuerpos antineuronales como el anti-LGI1 donde en casos de EA francas solo es posible su detección en suero (397). En casos de epilepsia crónica la patogenicidad de estos anticuerpos, o al menos el hecho de que existe un mecanismo inmunomediado, estaría apoyado por varios trabajos donde estos anticuerpos no han sido detectados en sangre en varios grupos control. Otra posibilidad es que la detección de estos anticuerpos en pacientes con epilepsia de etiología desconocida sea un epifenómeno. En contra de esto último es que existe un porcentaje de pacientes en estudios de epilepsia de inicio reciente sin EA que presenta anticuerpos antineuronales, entendiéndose que para que se trate de un epifenómeno harían falta varios

años de evolución de la enfermedad (380). En estos trabajos (389), pacientes con epilepsia de inicio reciente y anticuerpos positivos finalmente desarrollan un cuadro clínico completo de EA, pero también otros persisten con un cuadro de epilepsia crónica a lo largo del seguimiento.

Por el tipo de pacientes seleccionados el anticuerpo que se esperaría haber detectado con una mayor frecuencia habría sido anti-GAD65 (409), sin embargo, como se ha mencionado anteriormente el más frecuentemente detectado fue anti-NMDAR seguido de anti-LGI1. Nuestro trabajo por tanto sugiere que en casos de epilepsia de etiología de inicio no reciente el estudio no solo debería limitarse a anti-GAD65 tal y como algunos expertos habrían propuesto. Varios de nuestros pacientes presentaron positividad a varios autoanticuerpos. Esto también ha sido objetivado en estudios previos (380) y la multipositividad también podría reforzar que existe un mecanismo inmunomediado en forma de *epitope spreading* intermolecular (304).

La contribución de realizar de manera sistemática la determinación en LCR de los anticuerpos fue discreta para el porcentaje total de pacientes, sin embargo, en dos paciente el anticuerpos anti-DPPX solo fue detectado en el LCR. La EA anti-DPPX es poco frecuente comparada con otras EA mediadas por anticuerpos de superficie y es las que menos presenta frecuentemente crisis epilépticas (301). No obstante, el hecho que dos de nuestros pacientes resultaran positivos para este anticuerpo anti-DPPX solo en LCR remarca la importancia de realizar también la determinación de anticuerpos en este medio.

Todo lo anterior apoyaría que, en casos de epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida, la determinación de anticuerpos antineuronales en sangre y LCR sea realizado de forma sistemática como parte del protocolo prequirúrgico (388) por dos motivos: la posibilidad de realizar un tratamiento con IT; y tener en cuenta que el resultado de una hipotética cirugía de la epilepsia podría ser peor respecto a otras etiologías (367).

## **2. Diferencias clínico-EEG, neuroimagen y analíticas entre pacientes con anticuerpos positivos y seronegativos**

Entre las diferentes variables analizadas y comparadas entre pacientes con anticuerpos y sin anticuerpos, encontramos diferencias significativas en la frecuencia de DEIBI y de antecedente de estado epilépticos siendo más frecuente en pacientes con anticuerpos positivos.

El hecho de encontrar una mayor proporción de DEIBI en pacientes con anticuerpos positivos apoyaría la presencia de que en estos pacientes subyace un mecanismo inmunomediado. Esto se infiere a raíz de que en las EL y EA ocurriría algo similar, ya que las anomalías temporales bilaterales tanto en RM como en EEG ocurren en la mayoría de los casos (143,414). De hecho otros trabajos similares publicados posteriormente al nuestro también han utilizado esta variable como predictora de positividad de autoanticuerpos en paciente con sospecha de crisis de origen autoinmune (415). Además, no encontramos diferencias en factores que podrían ser confusores para estas diferencias. Por ejemplo, no hubo diferencias en el número de pacientes con vEEG a largo plazo, que pudiera haber supuesto un mayor tiempo de monitorización en un grupo de pacientes y por tanto una mayor probabilidad de detectar DEIBI. Tampoco hubo diferencias en la duración de la epilepsia entre ambos grupos que pudieran haber atribuido una mayor duración de la enfermedad a una mayor probabilidad de DEIBI por un hipotético fenómeno de epileptogénesis secundaria (416).

Un antecedente de estado epiléptico se asoció de manera significativa a la presencia de anticuerpos antineuronales. El estado epiléptico en pacientes con anticuerpos positivos se presentó en nuestros pacientes en forma de NORSE o en forma de estado epiléptico focal disfásico recurrente.

Tal y como se ha hablado en la introducción, el NORSE es una manifestación frecuente en las EA (255,259) y la mayoría de los NORSE donde es posible identificar la etiología esta es autoinmune (417). Sin embargo, la mayoría de NORSE siguen siendo criptogénicos. Un motivo para ello es que hasta hace unos años no se realizaba de manera sistemática la determinación de anticuerpos en estos casos, sobre todo en casos como los de nuestro estudio en los cuales se pudo resolver tan solo con MAC.

El estado epiléptico puede ser recurrente en hasta un 37% de los pacientes (418), siendo la etiología sintomática remota era un factor de riesgo. Un proceso autoinmune crónico y no tratado podría tomarse como una causa sintomática remota, explicando el estado epiléptico focal recurrente en nuestros pacientes con anticuerpos positivos.

Aunque la hipótesis principal es que los anticuerpos antineuronales son contribuyentes en el mecanismo fisiopatológico de la epilepsia y por tanto también del estado epiléptico en nuestros pacientes, también puede pensarse que la presencia de autoanticuerpos neurales sobre todo en pacientes con estado epiléptico, es consecuencia de una exposición antigénica en el contexto de una lesión neuronal. Por ejemplo, el desarrollo de anticuerpos anti-NMDAR y un cuadro clínico compatible con una EA anti-NMDAR tras una encefalitis herpética se relaciona con el grado de daño neuronal. En este caso concreto es probable que el mecanismo sea más complejo que la simple exposición antigénica (419), pero también es posible detectar otros tipos de anticuerpos antineuronales en el LCR de estos pacientes y además existe evidencia de la presencia de anticuerpos antineuronales en otras patologías donde se produce daño cerebral. Por ejemplo, autoanticuerpos anti-NMDAR dirigidos a subunidades distintas de GluN1-ATD en el suero de pacientes que habían sufrido un ataque cerebrovascular (420). Sería interesante realizar un estudio sobre la detección de autoanticuerpos neuronales en estados epilépticos distintos a los de sospecha autoinmune.

No encontramos diferencias en el resto de características entre los pacientes positivos y negativos. Pensamos que el principal motivo es el tamaño de la muestra. Por ejemplo, los síntomas cognitivos y un antecedente de enfermedad autoinmune fueron más frecuentes en el grupo con anticuerpos positivos, y aunque no se alcanzó la significación estadística, si presentaron cierta tendencia a la misma ( $p=0,18$ ;  $p=0,11$ ). También otro motivo para no haber detectado diferencias en otras características clínicas como puede ser la afectación cognitiva o las manifestaciones psiquiátricas es que estas son muy frecuentes en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de cualquier etiología (189,421). Por tanto, la presencia de estas manifestaciones por si solas y tan solo de manera dicotómica (si o no) no sería suficiente para poder determinar la etiología de una epilepsia del lóbulo temporal, y por tanto se requería estudiar perfiles cognitivos y neuropsiquiátricos concretos y objetivos para que pudieran ser predictores de la presencia de una etiología autoinmune (223,409).



No encontramos tampoco diferencias significativas en las características de las crisis epilépticas. Fueron más frecuentes en el grupo con anticuerpos positivos pero de manera no significativa las crisis focales sin afectación de conciencia, las crisis durante el sueño y una frecuencia diaria de crisis, todas ellas características que en otros estudios se han relacionado con crisis de etiología autoinmune (248). Pensamos que el hecho de no haber obtenido la significación es debido al tamaño de la muestra.

Al contrario que en otros trabajos y a pesar de que la zona perisilviana sería una zona especialmente vulnerable y relevante en los procesos autoinmunes que cursan con crisis epilépticas como las EA (176), las epilepsias postencefalíticas (179) o como en los pacientes de nuestro estudio con epilepsia crónica farmacorresistente (175), en el grupo de pacientes con anticuerpos positivos ninguno refirió semiología disautonómica diferente a aura epigástrica. Pensamos que esto puede ser debido en parte a que datos concretos de la semiología de las crisis no estaban recogidos en historia clínica, dado que esta sintomatología no suele ser referida de manera espontánea por el paciente. Otro motivo es que en los trabajos referidos la mayoría de los pacientes incluidos eran anti-GAD65 o anti-GlyR (175). En nuestro estudio solo detectamos a dos pacientes con anti-GAD65, siendo uno de ellos también positivo a otros anticuerpos, y no disponíamos de métodos de análisis de CBA de fabricación propia (*"in-house"*) para la determinación de anti-GlyR. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que en epilepsias del lóbulo temporal farmacorresistentes de inicio no reciente con anticuerpos positivos diferentes a anti-GAD65, la semiología disautonómica no es frecuente.

En relación a pruebas de neuroimagen, el PET-FDG cerebral fue realizado con una mayor frecuencia estadísticamente significativa en pacientes con anticuerpos positivos. Esto podría ser un indicador de una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con anticuerpos positivos, a pesar de que todos los pacientes incluidos fueran farmacorresistentes, dado que se trata de una prueba que se realiza por protocolo en el estudio prequirúrgico de epilepsia refractaria no lesional en nuestro hospital. Detectamos hipometabolismo bitemporal en la mitad de los pacientes con anticuerpos positivos que se sometieron a dicha prueba y en ningún de los pacientes sin anticuerpos. Estos hallazgos pueden interpretarse del mismo modo que una mayor frecuencia de anomalías epileptiformes bitemporales, en forma que los procesos autoinmunes afectan frecuentemente a ambos hemisferios.

Ninguno de los pacientes incluidos en RM cerebral tuvo hiperintensidades en lóbulo temporal. Esto se debería a que los pacientes incluidos en nuestro estudio, son pacientes con epilepsia de inicio no reciente. En nuestro hospital, en el caso de un paciente con epilepsia de inicio reciente y con hiperintensidades en lóbulo temporal se realiza en práctica clínica habitual determinación de anticuerpos en suero y LCR y por lo tanto estos pacientes habrían quedado excluidos de nuestro estudio.

Por último, tampoco encontramos diferencias significativas en los parámetros LCR en cuenta a celularidad, proteínas y BOC. Estos resultados no serían inesperados, dado que el LCR en algunas EA como anti-LGI1 lo más frecuente es que sea normal (422) así como en fases crónicas de EA asociadas a otros anticuerpos (423). No obstante, a pesar de no haber alcanzado significación si hubo una proporción mayor de pacientes con anticuerpos que presentaba hiperproteínorraquia.

### **3. Tratamiento y pronóstico. Uso de IT en pacientes con anticuerpos positivos.**

En cuanto al tipo de MAC empleados no hubo diferencias entre ambos grupos. La gran mayoría de los pacientes estaba en tratamiento con algún bloqueante de canal de Na<sup>+</sup>, siendo lo esperado en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente (424). Tampoco hubo diferencias en la cantidad MAC concomitantes, por lo que este dato no parece útil para diferenciar la etiología entre pacientes con epilepsias farmacorresistentes.

En nuestro estudio no registramos el número de MAC previos usados, y esto podría haber indicado diferentes “grados” de farmacorresistencia (425). De hecho, aunque al inicio todos los pacientes cumplían criterio de farmacorresistencia un porcentaje relevante de los pacientes (29,6%) consiguió alcanzar la libertad de crisis en la última visita tan solo mediante la modificación del régimen de MACs. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzó la libertad de crisis entre el grupo con anticuerpos positivos y negativos. La posibilidad de que pacientes con crisis epilépticas de etiología autoinmune pueden alcanzar libertad de crisis tan solo con MAC (aproximadamente un 10%) fue publicado en una revisión sistemática por nuestro grupo en 2018 (95). Es cierto que los pacientes que alcanzaron la libertad de crisis de nuestro estudio podrían considerarse

dentro de los menos graves, ya que ninguno de ellos tenía una frecuencia semanal o diaria de crisis.

El tratamiento con IT en pacientes con epilepsia sin otras manifestaciones de EA, sobre todo aquellas de inicio no reciente, pero con anticuerpos positivos de momento carece de evidencia sólida. No existen ensayos clínicos y los estudios observacionales hasta la fecha son escasos y con pocos pacientes (389). Algunos trabajos de hace varios años recomendaba realizar un ensayo con IT en pacientes con crisis refractarias con sospecha de etiología autoinmune (basado en unos criterios concretos propuestos por estos autores) dado que consiguieron respuesta en dos tercios de los pacientes y libertad de crisis en un tercio (426). No obstante, probablemente la mayoría de estos pacientes cumplirían criterios para EA. En cuanto a las epilepsias anti-GAD65, como se habló en la introducción, los estudios actuales han mostrado una escasa respuesta a IT (383,404) aunque esto podría ser diferente en epilepsias asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie.

A criterio clínico 6 pacientes con anticuerpos antineuronales positivos fueron tratado en algún momento con IT con la intención de reducir la frecuencia de crisis epilépticas. Ninguno de los pacientes a pesar de IT quedó libre crisis, no obstante, tres de ellos con anticuerpos antineuronales de superficie obtuvieron una respuesta favorable en forma de una reducción de al menos el 50% de las crisis. Esta respuesta se obtuvo en los 3 casos con IVIg y dos de ellos han continuado con dosis de mantenimiento mensuales. El tercer caso tuvo que suspenderlo por efectos adversos no graves y posteriormente ha presentado un empeoramiento de la frecuencias de crisis. Enfatizando que no es un ensayo clínico y que el número de pacientes tratados es bajo, estos datos sugieren que la IT si puede tener beneficio en pacientes con epilepsia crónica del lóbulo temporal farmacorresistente con anticuerpos antineuronales de superficie. Estos resultados podrían ser una respuesta parcial a ciertas preguntas que dejó abierta (410) el trabajo de McGinty (389). En este trabajo la mayoría de los pacientes con crisis epilépticas de inicio reciente con anticuerpos positivos que cumplían criterios de EA recibieron IT, mientras que ninguno de los positivos, pero sin diagnóstico de EA recibió tratamiento. Los pacientes que no recibieron IT, y por tanto los pacientes sin EA, tuvieron un mejor desenlace a pesar de no utilizar IT. Esto sugiere, que, en pacientes con anticuerpos positivos, pero sin cumplir criterios de EA no es necesario el uso de IT. Sin embargo, los propios autores refieren que un tercio de estos pacientes si obtuvieron un desenlace desfavorable pudiendo ser debido a

la persistencia de crisis epilépticas y que la IT en estos pacientes podría haber sido beneficiosa en forma de evitar el desarrollo de una epilepsia farmacorresistente. Nuestros resultados muestran que algunos pacientes con epilepsia crónica farmacorresistente, con anticuerpos antineuronales contra antígenos de superficies, pero sin cumplir criterios de EA también pueden beneficiarse de la IT concretamente con IVIg. En nuestros pacientes tan solo dos pacientes recibieron tratamiento esteroideo. La ausencia de respuesta pudo haber sido debido a que no fueron utilizadas dosis apropiadas o que uno de estos pacientes era anti-GAD65.

Un APE2  $\geq 4$  ha sido propuesto por los expertos como herramienta y punto de corte para diferenciar las CSA secundarias a EA de la EAA (3). Nuestro grupo no estaría del todo de acuerdo con utilizar esta herramienta con dicho propósito (y así lo hicimos constar en un comentario de dicho artículo) ya que no fue concebida para el diagnóstico de EA. El diagnóstico de EA y los criterios diagnósticos vigentes (123) obedecen a una presentación clínica caracterizada por la rápida velocidad del desarrollo de los síntomas (<3 meses) y su gravedad. Ejemplo de ellos son que varios pacientes de nuestro estudio obtuvieron un APE2  $\geq 4$  y sin embargo no cumplen criterios diagnósticos de EA.

Cuál es el límite entre los conceptos de CSA secundarias a EA y el de EAA sigue siendo cuestión de debate. Recientemente varios expertos (234) abogan por considerar que los casos de EAA también son encefalitis, puesto que la inflamación a nivel cerebral (ie encefalitis) contribuye o ha contribuido al desarrollo de la epilepsia. Por ello proponen cambiar el término de EAA por el de “encefalitis autoinmune asociado a epilepsia”. Nosotros estaríamos de acuerdo con ello pero sin embargo no del todo con la segunda parte de su propuesta. Ellos considerando ambos procesos como encefalitis, supeditan la diferenciación entre CSA y EAA a la respuesta o no respuesta a IT. Nosotros discreparíamos en parte porque aquellos pacientes con epilepsia y anticuerpos positivos en los cuales no se utiliza IT (ej. libre de crisis con MAC) no podrían clasificarse. Por últimos, los expertos proponen incluir en un continuo con lo anterior, especificar si el paciente tiene crisis epilépticas con o sin características “sospechosas” para positividad de anticuerpos antineuronales. Poder concretar cuáles son las características sospechosas de presencia de anticuerpos positivos es una tarea complicada a pesar de haberse realizado varios trabajos en este aspecto, incluido el que hemos realizado en esta tesis, ya que características asociadas a la presencia de anticuerpos como la afectación cognitiva y síntomas psiquiátricos son frecuentes en epilepsias de diferentes etiologías. Algunas

características propias de una EA en cambios serían más fáciles de identificar. Por eso hemos propuesto a lo largo de esta tesis, en vez del término de crisis sin características sospechosas para positividad de anticuerpos antineuronales, el término de “epilepsia autoinmune-asociada sine encefalitis manifesta”. Este término no depende de la respuesta a IT, diferencia la presentación clínica de una EA de una epilepsia crónica, y no incluye a las epilepsias postencefalíticas que ocurren tras una EA florida.

Es interesante señalar que dos de estos seis pacientes obtuvo una APE2 score de 4 o más, y que estos dos pacientes se beneficiaron de la IT. Si bien habiendo expresado nuestra opinión sobre esta escala para diferenciar entre epilepsia asociada a autoinmunidad y CSA, si pensamos que una puntuación alta en esta escala podría indicar que la autoinmunidad podría tener una mayor relevancia en el mecanismo fisiopatológico de la epilepsia y por tanto tener una mayor susceptibilidad a beneficiarse de IT. Esto deberá ser confirmado en futuros estudios con un mayor número de pacientes.

#### **4. Aplicación de escalas predictivas de anticuerpos antineuronales y proposición de nueva escala.**

Uno de los objetivos de nuestro trabajo fue determinar el rendimiento de varias escalas (“scores”) predictivas de presencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida que han sido publicadas. Estas escalas presentan similitudes, pero también diferencias relevantes. Lo más destacable es que estas escalas son diferentes porque se han desarrollado en poblaciones de pacientes no homogéneas entre sí. De hecho, como se ha explicado en la introducción, en los trabajos en donde se han desarrollado alguna de las siguientes escalas también han aplicado en ellos la APE2 score obteniendo un peor rendimiento que en la publicación original.

Aplicamos de manera retrospectiva las escalas APE2, ACES y APES en nuestros pacientes utilizando los puntos de corte recomendados por los autores para la detección de autoanticuerpos neurales en nuestra muestra y sin resultar algo inesperado, ninguna de ellas alcanzó el rendimiento adecuado.

La puntuación APE2 (382) mostró una especificidad del 100% pero una baja sensibilidad. Esto puede ser debido a que esta escala se desarrolló en una cohorte de pacientes donde había una alta prevalencia de manifestaciones y resultados de pruebas complementarias compatibles con EA y no con epilepsia asociada autoinmunitad. Al haber utilizado estas variables para el desarrollo de la escala hace que no se adecuada para detectar anticuerpos en pacientes con epilepsia crónica asociada a autoinmunitad sine encefalitis manifesta. Esta baja sensibilidad también se obtuvo al aplicar esta escala al grupo de pacientes con el cual de Bruijn et al. (383) desarrolló la ACES score.

Ellos mostraron que si bien la APE2 podía ser útil en pacientes con epilepsia de inicio reciente no era tan útil en pacientes con epilepsia de más de 12 meses de evolución. Esto se explica porque a pesar de que uno de los criterios de inclusión en su estudio era que no debía haber sospecha de EA, retrospectivamente prácticamente el total de los pacientes con epilepsia de inicio reciente tenían claras manifestaciones asociadas con EA anti-LGI1 y anti-CASPR2, y uno de ellos desarrolló finalmente un cuadro anti-NMDAR. En cambio, prácticamente todos los pacientes con más de 12 meses de evolución de la epilepsia el anticuerpo detectado fue anti-GAD65 en forma de epilepsia farmacorresistente sin otros datos sugestivos de EA que no fueran afectación cognitiva. El hecho de que en nuestro grupo hubiera una baja proporción de pacientes con anti-GAD65 es uno de los motivos por los cuales ACES score, a pesar de haber mostrado buen rendimiento en pacientes con epilepsia de inicio reciente en el trabajo original, el rendimiento en nuestra muestra ha sido peor tanto en sensibilidad como en especificidad. Por ejemplo, uno de los ítems que son tenidos en cuenta en esta escala son los síntomas disautonómicos que apenas han sido reportados en los pacientes de nuestro estudio. Otro ítem que en nuestros pacientes no ha estado representado son las hiperintensidades T2 del lóbulo temporal como se ha comentado en un apartado anterior de la discusión. Además debe tenerse en cuenta que la resonancia magnética, incluso en las fases agudas de las EA mediadas por anticuerpos de superficie suele ser normal y, por lo general, las hiperintensidades del lóbulo temporal solo están presentes en la fase aguda de la enfermedad (125). En nuestro estudio solo incluimos pacientes con epilepsia de inicio reciente con duración media de la enfermedad de 19 años. Debido a esto, en la mayoría de los pacientes incluidos, la RM al inicio de la epilepsia no se realizó o no estuvo disponible para revisión. Tal vez podría haber sido posible detectar las hiperintensidades temporales en algunos casos si hubieran estado disponibles.

También aplicamos a nuestra muestra la escala APES score (388), una puntuación modificada de APE2 que fue propuesta a raíz de un trabajo realizado en un grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente de etiología desconocida previo a la cirugía de la epilepsia. Si bien parece que este tipo de pacientes podría ser bastante parecido al nuestro existen algunas diferencias por las cuales esta escala ha obtenido un rendimiento más bajo en nuestra muestra. Sus pacientes padecían epilepsia no exclusiva del lóbulo temporal, muchos pacientes presentaban esclerosis de hipocampo y no realizaron estudio en LCR. En nuestro trabajo tan solo dos pacientes presentaban EH. Probablemente debido a que nosotros solo hemos incluido aquellos pacientes con una EH atípica, evitando así incluir pacientes con EH clásica que podría atribuirse a diferentes etiologías. Sin embargo, el aspecto más importante por el cual la APES score no obtuvo buen rendimiento en nuestra muestra es que a pesar de que refieren descartar “pacientes con epilepsia autoinmune” no lo definen, así como el hecho que finalmente muchos de los pacientes con anticuerpos positivos son realmente EA con crisis de inicio reciente y puntuaciones en APE2 altas.

Por lo tanto, las escalas predictivas de anticuerpos actuales no son del todo útiles en pacientes con epilepsia farmacorresistente de inicio no reciente con anticuerpos positivos diferentes a anti-GAD65.

Por ello propusimos una nueva escala para epilepsias farmacorresistentes del lóbulo temporal, etiología desconocida e inicio no reciente, la ARTE score. Un punto de corte de  $\geq 1$  mostró una sensibilidad del 100% pero una baja especificidad, mientras que el uso de un punto de corte de  $\geq 3$  mostró una alta especificidad, pero una baja sensibilidad. Un punto de corte intermedio no obtuvo una sensibilidad o especificidad que resultase útil en la práctica clínica. Esta alta sensibilidad y especificidad lograda en nuestra población se debió presumiblemente a que el score se construyó en base a esta población y con un número reducido de pacientes.

Al tratarse de una escala con solo 4 ítems, es interesante su uso como método de screening dada su alta sensibilidad. Además, estos 4 ítems pueden obtenerse fácilmente sin necesidad de métodos invasivos. En contra, es que uno de estos ítems es la presencia de síntomas cognitivos, algo que como hemos comentado es muy frecuente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sobre todo farmacorresistentes. Nuestra opinión no obstante es que la determinación de anticuerpos se lleve a cabo en todos los pacientes con una

epilepsia farmacorresistente de etiología desconocida. También esta escala, debido a su alta especificidad con punto de corte mayor, hace que sea útil para detectar aquellos pacientes con una alta probabilidad de presentar una epilepsias autoinmune asociada.

No obstante, debe remarcarse que, para poder llegar a una conclusión, esta escala debe ser validada en una cohorte independiente de pacientes, idealmente con características similares y donde se analice sistemáticamente el LCR. No obstante, creemos que las AUC y las propiedades de prueba obtenidas en nuestra muestra son interesantes como para poder ser confirmados en estudios posteriores.

## **5. Fortalezas**

La fortaleza principal de este trabajo es su diseño, habiéndonos adelantado a varias de la recomendaciones metodológicas que los expertos han considerado como fundamentales para los futuros estudios relacionados con la epilepsia asociada a la autoinmunidad.

Se trata del primer trabajo publicado en el cual se realiza una determinación de manera sistemática tanto en suero como en LCR, y hemos sido muy estrictos los criterios de epilepsia de etiología desconocida pudiendo obtener una muestra muy homogénea de la cual poder extraer conclusiones. Estudios previos publicados aún con un mayor número de pacientes, el análisis del LCR solo se realizaba cuando había un resultado positivo en suero o bien cuando estaba disponible al haberse realizado en práctica clínica en pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune.

Hemos podido demostrar nuestras principales hipótesis, detectando una alta prevalencia de anticuerpos antineuronales en una grupo de paciente concretos que suponen un reto en la práctica clínica diaria. A pesar de ser una muestra sin un gran número de pacientes hemos logrado identificar varios factores que se asocian a la presencia de anticuerpos antineuronales y propuesto una herramienta clínica para la predicción de anticuerpos antineuronales. Por último, hemos aportado datos sobre un aspecto del cual prácticamente no hay nada descrito, y es la respuesta a IT en pacientes con epilepsia farmacorresistente de inicio no reciente con anticuerpos antineuronales diferentes a anti-GAD65.



## 6. Dificultades y limitaciones

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, nuestro estudio no obtuvo un gran número de pacientes. Esto se debió principalmente a la metodología de nuestro trabajo. Seleccionamos pacientes con características muy concretas de epilepsia y para poder ser incluidos debían someterse a una técnica invasiva como lo es una punción lumbar, rechazando por este motivo algunos pacientes su inclusión en el estudio. Sin embargo gracias al haber sido estrictos en los criterios de inclusión y realizar la determinación sistemática en LCR hemos obtenido una prevalencia alta y hemos cumplido con varias de las recomendaciones realizadas por los miembros del grupo de autoinmunidad de la ILAE (3). Una estrategia adecuada para aumentar el número de pacientes sería realizar un estudio multicéntrico y ese es el siguiente paso en nuestro grupo, avalado por los resultados presentados en este trabajo. Otra limitación fue que en el momento de la realización del estudio solo disponíamos del uso de kits comerciales para la detección de autoanticuerpos, con las limitaciones de los falsos positivos y negativos que estos conllevan. No obstante debe tenerse en cuenta que los CBA comerciales sobre anticuerpos de superficie, al contrario que ocurriría con los inmunoblot para anticuerpos intracelulares (230), suelen ser bastante específicos (427,428) y su problema vendría determinado por falta de sensibilidad (387). Además, para reducir estas posibilidades, se enviaron varias muestras a un laboratorio de referencia para su confirmación. Tampoco pudimos realizar la determinación de algunos anticuerpos con relevancia clínica. Ejemplos serían los anti-GlyR, de los cuales no existen kit comerciales para su determinación, o los anti-GABA-a ya que los kits de la casa comercial usados en nuestro estudio no disponían de dicha determinación.

Por último, la puntuación ARTE requiere la validación de una cohorte independiente para obtener una conclusión fiable; no obstante, en nuestros pacientes se obtuvo un buen AUC.

## 7. Alternativas y aspectos de mejora

Son varios los aspectos que podrían haber mejorado la calidad de esta tesis.

El primero hubiera sido aumentar el número de pacientes. Un mayor número de pacientes podría haber hecho que se alcanzase la significación estadística en algunas variables y también podría haber permitido realizar algún tipo de estratificación por tipo de autoanticuerpos.

También hubiera mejorado la calidad de los resultados obtenidos el haber dispuesto de un grupo control de pacientes sanos y un grupo control de pacientes con epilepsia de otras etiologías. A su vez, disponer de grupo control hubiera supuesto la posibilidad de reforzar el mecanismo patogénicos de los anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia.

En relación a esto último, también hubiera sido interesante haber realizado la determinación de otros biomarcadores en suero y LCR relacionados con la autoinmunidad.

En cuanto a la metodología de detección anticuerpos, hubiera mejorado la calidad de los resultados y del estudio la posibilidad de realizar la determinación de anticuerpos antineuronales mediante técnicas de inmunohistoquímica o IFI en tejido. También hubiera sido interesante poder tener disponible CBA “in-house” para anti-GlyR.



**CONCLUSIONES**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VIII. CONCLUSIONES

- En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de etiología desconocida siguiendo unos criterios estrictos, e inicio no reciente la prevalencia de anticuerpos antineuronales realizando una determinación sistemática en suero y LCR es alta.
- En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente de etiología desconocida e inicio no reciente, pueden detectarse anticuerpos antineuronales diferentes a anti-GAD65.
- Los pacientes con anticuerpos positivos tienen una mayor frecuencia de afectación bitemporal en forma de presencia de anomalías epileptiformes bitemporales independientes interictales, así como una mayor frecuencia de antecedentes de estado epiléptico en forma de NORSE y estado epiléptico focal afásico.
- Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de etiología desconocida e inicio no reciente pueden beneficiarse del tratamiento con IT con IVIg.
- Las escalas predictivas de presencia de anticuerpos antineuronales en pacientes con epilepsia de etiología desconocida no obtienen un buen rendimiento en epilepsia de inicio no reciente diferentes a anti-GAD65.
- La escala propuesta ARTE requiere de validación en cohortes externas.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ABREVIATURAS





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## IX. ABREVIATURAS

Por orden de aparición en el texto:

- Encefalitis autoinmune (EA)
- epilepsia asociada a autoinmunidad (EAA)
- epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal de etiología desconocida (EFLTED)
- líquido cefalorraquídeo (LCR)
- electroencefalogramas/electroencefalograma (EEG)
- Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM)
- inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- cultivos celulares de células transfectadas (*cell-based assay*, CBA).
- inmunoterapia (IT)
- *Antibodies in drug-Resistant Temporal lobe Epilepsy* (ARTE)
- curva de características operativas del receptor (ROC)
- Desviación estándar (DE)
- Crisis sintomáticas agudas (CSA)
- anticuerpos contra el *receptor N-metil-D-aspartato* /*Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptor* (anti-NMDAR)
- *anticuerpos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina* /*antibodies against leucine-rich glioma-inactivated 1* (anti-LGII)
- descargas epileptiformes intercríticas bitemporales independientes (DEIBI)
- estado epiléptico (EE)
- Inmunoglobulinas intravenosas (IVIg)
- área bajo la curva (AUC)
- fármacos antiepilépticos (FAE)
- medicamentos anticrisis (MAC)
- Instituto Nacional de Estadística (INE)
- Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE)
- encefalitis límbica (EL)
- epilepsia del lóbulo temporal (ELT)
- El *anticuerpo* dirigido *contra* la isoforma de 65 kd de la enzima glutamato descarboxilasa (anti-GAD65)
- resonancia magnética (RM)

- Teslas (T)
- secuenciación de nueva generación (NGS)
- riesgo de la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP)
- Sistema nervioso central (SNC)
- receptores de reconocimientos de patrones (PRR)
- patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)
- patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs)
- proteína ácida fibrilar glial (GFAP).
- transductores de señal y activadores de la transcripción 3 (STAT3)
- Receptores tipo Toll (TLR),
- receptores de tipo NOD (NLR)
- receptores de tipo RIG-I (RLR)
- receptores de lectina tipo C (CLR)
- Interleucina (IL)
- Factor de necrosis tumoral (TNF)
- Ligando de quimiocinas (CCL)
- especies de oxígeno reactivo (ROS)
- óxido nítrico (NO).
- Ciclooxygenasa 2 (COX-2)
- Barrera hematoencefálica (BHE)
- Factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ )
- Potasio (K<sup>+</sup>)
- proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1)
- receptor tipo Toll 4 (TLR4)
- factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF $\kappa$ B)
- Receptor neonatal para el Fc (FcRn)
- FcR (receptores fracción constante)
- epilepsia lóbulo temporal mesial (ELTm)
- esclerosis de hipocampo (EH)
- Sodio (Na<sup>+</sup>)
- Calcio (Ca<sup>2+</sup>)
- molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)

- *cornu ammonis* (CA)
- *New Onset Refractory Status Epilepticus* (NORSE)
- *Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome* (FIRES)
- traumatismo craneoencefálico (TCE)
- displasia cortical focal (FCD)
- actividad delta rítmica intermitente temporal (TIRDA)
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
- 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG)
- anticuerpos contra proteína símil 2 asociada a contactina (anti-CASPR2)
- anticuerpos contra el receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico-B (anti-GABA<sub>B</sub>)
- anticuerpos contra el receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico-A (anti-GABA<sub>A</sub>)
- anticuerpos contra el receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (anti-AMPA)
- anticuerpos contra la proteína 6 similar a la dipeptidil aminopeptidasa (anti-DPPX)
- crisis distónicas facio braquiales (CDFB)
- cepillo delta extremo (EDB)
- actividad beta 14-20 Hz (EBA)
- actividad delta rítmica generalizada (GRDA)
- “infraslow Activity “ (ISA)
- crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC)
- canales de potasio voltaje dependientes (VGKC)
- complejo de ataque a la membrana (MAC)
- fracción constante de las IgG (IgG-Fc)
- los receptores gamma para el Fc (Fc $\gamma$ Rs)
- células *natural killers* (NK)
- citomegalovirus (CMV)
- virus herpes simple (HSV)
- Receptor metabotrópico de glutamato 3 (mGluR3)
- inhibidores de punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors, ICI*).
- Enzima glutamato descarboxilasa (GAD)
- radioinmunoensayo (RIA)
- inmunofluorescencia indirecta (IFI)

- bandas oligoclonales (BOC)
- *antibody prevalence in epilepsy (APE) score*
- *Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE2) score*
- *antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms (ACES) score*
- *Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) score*
- receptor de glicina (GlyR)
- factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
- Plasmaféresis (PLEX)
- Rituximab (RTX)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **AGRADECIMIENTOS**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## X. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna u otra manera han hecho posible este trabajo.

A mis compañeros del servicio de Neurología del Hospital Regional de Málaga, pero también al servicio de Neurofisiología del hospital y a mis compañeros neurólogos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y del Campo de Gibraltar. Gracias a todos ellos me he convertido en el profesional que soy. Hago mención especial al neurólogo, investigador y sobre todo amigo Nicolás Lundahl Ciano Petersen, que sin su ayuda aun siendo residente no hubiera sido posible haber realizado este trabajo. A mis directores de tesis Guillermo Estivill Torrús y Pedro J. Serrano Castro. Este último también jefe de servicio y al que considero mi mentor en epilepsia, gracias por haberme ayudado a lograr tantos éxitos incluido esta tesis doctoral. También a Jesús Ortega Pinazo, técnico de laboratorio que ha sido esencial para el desarrollo de este trabajo. Por supuesto, a todos los pacientes con epilepsia de la unidad, que siempre están dispuestos a participar de forma altruista en los estudios.

A mis padres, por enseñarme desde pequeño la importancia de la ciencia, la investigación y el esfuerzo. A mis hijos Carmen y Pablo que me han proporcionado siempre ilusión en los momentos más bajos. Y por último a la persona más importante, a mi esposa Natalia. Ella no solo es la cuerda que me aferra a la realidad sino también el pilar de mi carrera investigadora. Sin tu ayuda tampoco hubiera sido posible haber realizado esta tesis doctoral.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
2. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1341–51.
3. Steriade C, Gillinder L, Rickett K, Hartel G, Higdon L, Britton J, et al. Discerning the Role of Autoimmunity and Autoantibodies in Epilepsy: A Review. *JAMA Neurol*. 2021.
4. Roberto KT, Jamora RDG, Moalong KMC, Espiritu AI. Infodemiology of autoimmune encephalitis, autoimmune seizures, and autoimmune epilepsy: An analysis of online search behavior using Google Trends. *Epilepsy Behav*. 2022;132:108730.
5. Gillinder L, Britton J. Autoimmune-Associated Seizures. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Apr 1;28(2):363-398.
6. Steriade C. The Search for Autoimmune-Associated Epilepsy Continues—Are We Getting Closer to Our Target? *Epilepsy Curr*. 2021;21(4):255–7.
7. Mukhtar I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target [Internet]. Vol. 82, *Seizure*. Elsevier Ltd; 2020. p. 65–79.
8. Jung H, Lee H, Kim D, Cheong E, Hyun YM, Yu JW, et al. Differential Regional Vulnerability of the Brain to Mild Neuroinflammation Induced by Systemic LPS Treatment in Mice. *J Inflamm Res*. 2022;15(May):3053–63.
9. Harrison NA, Doeller CF, Voon V, Burgess N, Critchley HD. Peripheral inflammation acutely impairs human spatial memory via actions on medial temporal lobe glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 2014;76(7):585–93.

10. Ramirez-Franco J, Debreux K, Extremet J, Maulet Y, Belghazi M, Villard C, et al. Patient-derived antibodies reveal the subcellular distribution and heterogeneous interactome of LGI1. *Brain*. 2022 Jun;
11. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord*. 2019;21(4):319–29.
12. French JA, Perucca E. Time to Start Calling Things by Their Own Names? The Case for Antiseizure Medicines. *Epilepsy Curr*. 2020;20(2):69–72.
13. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279–86.
14. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020 Dec;40(6):617–23.
15. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Dykeman J, Pringsheim T, et al. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and Incidence of Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies. *Neurology*. January 2017; 88(3): 296-303. *Neurology*. 2017;88(3):296–303.
16. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J*. 2015;2015.
17. Quintana M, Fonseca E, Sánchez-López J, Mazuela G, Santamarina E, Abraira L, et al. The economic burden of newly diagnosed epilepsy in Spain. *Epilepsy Behav*. 2021;125(2021)
18. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Impacto económico y en calidad de vida de la epilepsia resistente en España: Estudio ESPERA. *Neurologia*. 2013;28(4):195–204.
19. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21.

20. Sisodiya SM. Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia*. 2021 Mar 24;62(S2):S90–105.
21. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019 Mar;129(3):926–40.
22. RASMUSSEN T, OLSZEWSKI J, LLOYDSMITH D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958 Jun;8(6):435–45.
23. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):195–205.
24. Cay-Martinez KC, Hickman RA, McKhann GM, Provenzano FA, Sands TT, McKhann II GM, et al. Rasmussen Encephalitis: An Update. *Semin Neurol*. 2020 Apr;40(2):201–10.
25. Orsini A, Foadelli T, Carli N, Costagliola G, Masini B, Bonuccelli A, et al. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy. *Seizure*. 2020 Oct;81(July):76–83.
26. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968 Sep;91(3):481–96.
27. Graus F, Elkon KB, Lloberes P, Ribalta T, Torres A, Ussetti P, et al. Neuronal antinuclear antibody (anti-Hu) in paraneoplastic encephalomyelitis simulating acute polyneuritis. *Acta Neurol Scand*. 1987 Apr;75(4):249–52.
28. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(7):1481–94.
29. Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):776–85.
30. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, 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 Sep;133(9):2734–48.

31. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25–36.

32. 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(1):63–74.

33. Titulaer MJ, Kayser MS, Dalmau J. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis - Authors' reply. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):425–6.

34. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010;67(4):470–8.

35. Muñoz-Lopetegui A, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, Bastiaansen AEMM, Nagtzaam MMPP, Hulsenboom ESPP, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(3).

36. Keret O, Hoang TD, Xia F, Rosen HJ, Yaffe K. Association of Late-Onset Unprovoked Seizures of Unknown Etiology with the Risk of Developing Dementia in Older Veterans. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):710–5.

37. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021;23(1):1–16.

38. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county - A population based study. *Epilepsia*. 2015;56(5):699–706.

39. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, et al. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *Am J Roentgenol*. 2008;191(3):890–5.



40. Kogias E, Altenmüller DM, Klingler JH, Schmeiser B, Urbach H, Doostkam S. Histopathology of 3 Tesla MRI-negative temporal lobe epilepsies. *J Clin Neurosci*. 2018;47(2018):273–7.
41. Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, Knowlton R. MRI-negative temporal lobe epilepsy—What do we know? *Epilepsia*. 2017;58(5):727–42.
42. Stefanski A, Calle-López Y, Leu C, Pérez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2021;62(1):143–51.
43. Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, Mu W, et al. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*. 2022;63(2):375–87.
44. McKnight D, Bristow SL, Truty RM, Morales A, Stetler M, Westbrook MJ, et al. Multigene Panel Testing in a Large Cohort of Adults with Epilepsy: Diagnostic Yield and Clinically Actionable Genetic Findings. *Neurol Genet*. 2022;8(1).
45. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Ciano-Petersen NL, García-Martín G, Estivill-Torrús G, Serrano-Castro PJ. Prevalence of neural autoantibodies in epilepsy of unknown etiology: Systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*. 2021;11(3).
46. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
47. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015;30(7):439–46.
48. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*. 2020 Jan;19(1):38–48.

49. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179–93.
50. Yoo JY, Panov F. Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(2):362–80.
51. Engel J, Zentner J. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(2):192–7.
52. Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, et al. The economic impact of epilepsy: A systematic review. *BMC Neurol*. 2015;15(1).
53. Widjaja E, Demoe L, Yossofzai O, Guttmann A, Tomlinson G, Rutka J, et al. Health Care System Costs Associated With Surgery and Medical Therapy for Children With Drug-Resistant Epilepsy in Ontario. *Neurology*. 2022;98(12):e1204–15.
54. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1075–88.
55. Kearney H, Byrne S, Cavalleri GL, Delanty N. Tackling Epilepsy With High-definition Precision Medicine. *JAMA Neurol*. 2019 Sep 1;76(9):1109.
56. Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):674–88.
57. Servilha-Menezes G, Garcia-Cairasco N. A complex systems view on the current hypotheses of epilepsy pharmacoresistance. *Epilepsia Open*. 2022;7(July 2021):8–22.
58. Campos-Bedolla P, Feria-Romero I, Orozco-Suárez S. Factors not considered in the study of drug-resistant epilepsy: Drug-resistant epilepsy: Assessment of neuroinflammation. *Epilepsia Open*. 2022;7(June 2021):68–80.
59. Aguilar-castillo MJ, Cabezudo-garcía P, Ciano-petersen NL. Immune Mechanism of Epileptogenesis and Related Therapeutic Strategies. 2022;1–22.

60. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia*. 2017;58:27–38.
61. Toledo A, Orozco-Suárez S, Rosetti M, Maldonado L, Bautista SI, Flores X, et al. Temporal lobe epilepsy: Evaluation of central and systemic immune-inflammatory features associated with drug resistance. *Seizure*. 2021;91(July 2021):447–55.
62. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko A V. brain sciences Mechanisms of Drug Resistance in the Pathogenesis of Epilepsy : Role of Neuroinflammation . A Literature Review. 2021;
63. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(1):31–40.
64. Shastri A, Bonifati DM, Kishore U. Innate Immunity and Neuroinflammation. Bult H, editor. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:342931.
65. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–72.
66. Subramaniam SR, Federoff HJ. Targeting microglial activation states as a Therapeutic Avenue in Parkinson’s disease. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(JUN):1–18.
67. Kigerl KA, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Popovich PG, Keane RW. Pattern recognition receptors and central nervous system repair. *Exp Neurol*. 2014;258:5–16.
68. Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial M1/M2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. *Pharmaceuticals*. 2014;7(12):1028–48.
69. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2021;17(3):157–72.
70. Jha MK, Jo M, Kim J-H, Suk K. Microglia-Astrocyte Crosstalk: An Intimate Molecular Conversation. *Neurosci a Rev J bringing Neurobiol Neurol psychiatry*. 2019 Jun;25(3):227–40.

71. DeMaio A, Mehrotra S, Sambamurti K, Husain S. The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):251.
72. Ravizza T, Vezzani A. Pharmacological targeting of brain inflammation in epilepsy: Therapeutic perspectives from experimental and clinical studies. *Epilepsia Open*. 2018;3(S2):133–42.
73. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol*. 2021;12(June):1–15.
74. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: A neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(5):520–43.
75. Pitkänen A, Engel J. Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):231–41.
76. Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, Kumari Y, Aledo-Serrano Á, Aleksovskaja K, et al. HMGB1: A common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. *Front Neurosci*. 2018;12(SEP):1–19.
77. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: Emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(7):380–91.
78. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: A quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008;131(7):1818–30.
79. Komoltsev IG, Frankevich SO, Shirobokova NI, Volkova AA, Onufriev M V., Moiseeva J V., et al. Neuroinflammation and Neuronal Loss in the Hippocampus Are Associated with Immediate Posttraumatic Seizures and Corticosterone Elevation in Rats. *Int J Mol Sci*. 2021 May 30;22(11):5883.
80. Gulyaeva N V. Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochem*. 2019;84(11):1306–28.



81. Pohlentz MS, Müller P, Cases-Cunillera S, Opitz T, Surges R, Hamed M, et al. Characterisation of NLRP3 pathway-related neuroinflammation in temporal lobe epilepsy. *PLoS One*. 2022;17(8 August):1–20.
82. Costagliola G, Depietri G, Michev A, Riva A, Foadelli T, Savasta S, et al. Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications. *Front Neurol*. 2022;13(March).
83. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology-mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):80–9.
84. Dubey D, Britton J, McKeon A, Gadoth A, Zekeridou A, Lopez Chiriboga SA, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol*. 2020;87(2):313–23.
85. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757–68.
86. Geng JS, Dong JC, Li Y, Ni HJ, Jiang K, Shi LL, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(12).
87. Chen M, Arumugam T V, Leanage G, Tieng QM, Yadav A, Ullmann JFP, et al. Disease-modifying effect of intravenous immunoglobulin in an experimental model of epilepsy. *Sci Rep*. 2017 Jan;7:40528.
88. Nimmerjahn F, Ravetch J V. The antiinflammatory activity of IgG: The intravenous IgG paradox. *J Exp Med*. 2007;204(1):11–5.
89. Durandy A, Kaveri S V., Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch J V., et al. Intravenous immunoglobulins-understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(SUPPL. 1):2–13.
90. Ahmad Fauzi A, Patrick Engkasan J. What are the effects of intravenous immunoglobulins on seizures and quality of life of people with epilepsy? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(5):501–2.

91. van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(3):162–6.
92. González-Castillo Z, Solórzano Gómez E, Torres-Gómez A, Venta Sobero JA, Gutiérrez Moctezuma J. Intravenous immunoglobulin G as adjuvant treatment in drug-resistant childhood epilepsy. *Neurologia*. 2020;35(6):395–9.
93. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2019 Jul;16(3):685–702.
94. Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1181–9.
95. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018 Jul;59:72–6.
96. Tatum WO. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):356–65.
97. Wiebe S. Epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(SUPPL. 1):23–7.
98. Benbadis SR. Focal epilepsy: Causes and clinical features. *Up to Date*. 2022.
99. Toro-Pérez J, Suller-Martí A, Herrera M, Bottan J, Burneo JG. Temporal plus epilepsy: A review. *Rev Neurol*. 2020;71(6):225–33.
100. Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*. 2010;51(SUPPL. 1):59–62.
101. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1648–56.

102. Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12(1):31–6.
103. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1443–74.
104. Querol Pascual MR. Temporal Lobe Epilepsy: Clinical Semiology and Neurophysiological Studies. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2007;28(6):416–23.
105. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013;54(7):1315–29.
106. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging. *Epilepsia.* 2012;53(SUPPL. 4):19–33.
107. Walker MC. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention. *Semin Neurol.* 2015;35(3):193–200.
108. Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2007;69(12):1236–44.
109. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515–23.
110. Lewis D V., Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014;75(2):178–85.
111. Henshall DC. Apoptosis signalling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(2):421–3.

112. Sano T, Reynolds JP, Jimenez-Mateos EM, Matsushima S, Taki W, Henshall DC. MicroRNA-34a upregulation during seizure-induced neuronal death. *Cell Death Dis.* 2012;3(3):1–8.
113. Aulická S, Česká K, Šána J, Siegl F, Brichtová E, Ošlejšková H, et al. Cytokine-chemokine profiles in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2022;180(December 2021).
114. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res.* 2002;952(2):159–69.
115. Gales JM, Prayson RA. Chronic inflammation in refractory hippocampal sclerosis-related temporal lobe epilepsy. *Ann Diagn Pathol.* 2017;30:12–6.
116. Simões PSR, Perosa SR, Arganãraz GA, Yacubian EM, Carrete H, Centeno RS, et al. Kallikrein 1 is overexpressed by astrocytes in the hippocampus of patients with refractory temporal lobe epilepsy, associated with hippocampal sclerosis. *Neurochem Int.* 2011;58(4):477–82.
117. Nakahara H, Konishi Y, Beach TG, Yamada N, Makino S, Tooyama I. Infiltration of T lymphocytes and expression of ICAM-1 in the hippocampus of patients with hippocampal sclerosis. *Acta Histochem Cytochem.* 2010;43(6):157–62.
118. Sawires R, Buttery J, Fahey M. A Review of Febrile Seizures: Recent Advances in Understanding of Febrile Seizure Pathophysiology and Commonly Implicated Viral Triggers. *Front Pediatr.* 2022;9(January):1–8.
119. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased frequency of interleukin-1 $\beta$  (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2002;26(3):192–5.
120. Maniu I, Costea R, Maniu G, Neamtu BM. Inflammatory biomarkers in febrile seizure: A comprehensive bibliometric, review and visualization analysis. *Brain Sci.* 2021;11(8).



121. Kasperavičiute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013;136(10):3140–50.
122. Sen A, Dugan P, Perucca P, Costello D, Choi H, Bazil C, et al. The phenotype of bilateral hippocampal sclerosis and its management in “real life” clinical settings. *Epilepsia*. 2018;59(7):1410–20.
123. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404.
124. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, de Felipe A, Esteban L, López-Sendón JL, et al. Limbic encephalitis: A clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1566–70.
125. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: Pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1070–8.
126. Son DK, Cho SM, Ryu HU, Shin BS, Kang HG. Anti-NMDAR encephalitis with bilateral basal ganglia MRI lesions at a distance of time: a case report. *BMC Neurol*. 2022;22(1):1–4.
127. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):739–44.
128. Sculier C, Barcia Aguilar C, Gaspard N, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, et al. Clinical presentation of new onset refractory status epilepticus in children (the pSERG cohort). *Epilepsia*. 2021 Jul 6;62(7):1629–42.
129. Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, Clusmann H, Elger CE, Vincent A, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):894–9.

130. Malter MP, Widman G, Galldiks N, Stoecker W, Helmstaedter C, Elger CE, et al. Suspected new-onset autoimmune temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epilepsia*. 2016;57(9):1485–94.
131. Guzmán-Jiménez DE, Campos JB, Venegas-Vega CA, Sánchez MA, Velasco AL. Familial mesial temporal lobe epilepsy in Mexico: Inheritance pattern and clinical features. *Epilepsy Res*. 2020;167(August):1–7.
132. Ball C, Fisicaro R, Morris L, White A, Pacicco T, Raj K, et al. Brain on fire: an imaging-based review of autoimmune encephalitis. *Clin Imaging*. 2022;84(July 2021):1–30.
133. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66(1):11–8.
134. Serrano-Castro PJ, Sánchez-Alvarez JC, García-Gómez T. [Mesial temporal sclerosis (II): clinical features and complementary studies]. *Rev Neurol*. 1998 Apr;26(152):592–7.
135. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L, et al. Seizure semiology : ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord*. 2022;24(3):1–49.
136. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
137. Lara Jehi. The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Curr*. 2018;18(1):12–6.
138. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):160–6.

139. Russo A, Arbune AA, Bansal L, Mindruta I, Gobbi G, Duchowny M. The localizing value of epileptic auras: pitfalls in semiology and involved networks. *Epileptic Disord.* 2019;21(6):519–28.
140. Blair RDG. Temporal Lobe Epilepsy Semiology. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:1–10.
141. Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Auras in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *J Neurol Sci.* 2016;364:24–6.
142. Ferrari-Marinho T, Caboclo LOSF, Marinho MM, Centeno RS, Neves RSC, Santana MTCG, et al. Auras in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Relation to seizure focus laterality and post surgical outcome. *Epilepsy Behav.* 2012;24(1):120–5.
143. Morano A, Fanella M, Cerulli Irelli E, Barone FA, Fisco G, Orlando B, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. *Seizure.* 2020;83(July):160–8.
144. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Erdag E, Ulusoy C, Vanli-Yavuz EN, Ekizoglu E, et al. Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings. *J Neurol.* 2016;263(3):455–66.
145. Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, Gomez M, Vivanco-Hidalgo RM, Mauri JA, et al. Pilomotor seizures: An autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure.* 2014;23(8):670–3.
146. Yang J, Sun Q, Yang G. Pilomotor Seizures in a Patient With LGI1 Encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11(February):10–2.
147. Tényi D, Bóné B, Horváth R, Komoly S, Illés Z, Beier CP, et al. Ictal piloerection is associated with high-grade glioma and autoimmune encephalitis—Results from a systematic review. *Seizure.* 2019;64(July 2018):1–5.
148. Franco AC, Noachtar S, Rémi J. Ictal ipsilateral sweating in focal epilepsy. *Seizure.* 2017;50:4–5.

149. Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, et al. Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology*. 2014;83(15):1332–6.
150. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: The head-heart connection. *Seizure*. 2014;23(7):496–505.
151. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: Localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006;47(4):737–44.
152. Javidan M. Electroencephalography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Review. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:1–17.
153. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Neurol Pract*. 2005;76(2).
154. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(SUPPL. 1):14–22.
155. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34(6):781–7.
156. Ergene E, Shih JJ, Blum DE, So NK. Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(2):213–8.
157. Langenbruch L, Spalke J, Krähling H, Sundermann B, Brix T, Meuth S, et al. Bilaterality of temporal EEG findings in limbic encephalitis compared to other mesiotemporal epilepsies – A retrospective cohort study. *Seizure*. 2022;96(February):98–101.
158. Morano A, Cerulli Irelli E, Salamone EM, Orlando B, Fanella M, Tinelli E, et al. Late-onset seizures and epilepsy: Electroclinical features suggestive of autoimmune etiology. *Front Neurol*. 2022;13.

159. Wang YYY, Yu Y, Hu Y, Li Y, Song F, Wang YYY. Clinical and Electroencephalographic Features of the Seizures in Neuronal Surface Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11(May):1–12.
160. Di Gennaro G, Quarato PP, Onorati P, Colazza GB, Mari F, Grammaldo LG, et al. Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(1):70–8.
161. Elwan SA, So NK, Enatsu R, Bingaman WE. Pseudotemporal ictal patterns compared with mesial and neocortical temporal ictal patterns. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(3):238–46.
162. Kennedy JD, Schuele SU. Neocortical temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(5):366–70.
163. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia.* 2009;50(SUPPL. 5):52–4.
164. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, De Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology.* 2016;87(14):1449–56.
165. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2015 Jun;96(6):992–1000.
166. Dazzo E, Nobile C. Epilepsy-causing Reelin mutations result in impaired secretion and intracellular degradation of mutant proteins. *Hum Mol Genet.* 2022;31(5):665–73.
167. Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, Palombo F, Menghi V, D’Aurizio R, et al. Epilepsy with auditory features A heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet.* 2015;1(1).
168. Doležalová I, Brázdil M, Chrastina J, Hemza J, Hermanová M, Janoušová E, et al. Differences between mesial and neocortical magnetic-resonance-imaging-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;61(2016):21–6.

169. Maizuliana H, Usui N, Terada K, Kondo A, Inoue Y. Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of “pure” neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020;22(1):55–65.
170. Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia.* 2004;45(12):1590–9.
171. Barba C, Minotti L, Job AS, Kahane P. The Insula in Temporal Plus Epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(4):324–7.
172. Barba C, Rheims S, Minotti L, Guénot M, Hoffmann D, Chabardès S, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain.* 2016 Feb;139(Pt 2):444–51.
173. Almashaikhi T, Rheims S, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, Jung J, De Bellescize J, et al. Intra-insular functional connectivity in human. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(6):2779–88.
174. Obaid S, Zerouali Y, Nguyen DK. Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(4):315–23.
175. Gillinder L, Tjoa L, Mantzioris B, Blum S, Dionisio S. Refractory chronic epilepsy associated with neuronal auto-antibodies: could perisylvian semiology be a clue? *Epileptic Disord.* 2017;19(4):439–49.
176. Steriade C, Moosa ANV V, Hantus S, Prayson RA, Alexopoulos A, Rae-Grant A. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure.* 2018 Aug;60(June):198–204.
177. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Sala-Padró J, Miro J, Jaraba S, et al. Hippocampus and insula are targets in epileptic patients with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Front Neurol.* 2019;10(JAN):1143.
178. Husari KS, Ritzl EK. Lateralized Rhythmic Delta Activity in Patients With Infectious or Autoimmune Insular Lesions. *Clin EEG Neurosci.* 2021 Jan;52(1):61–5.

179. Steriade C, Jehi L, Krishnan B, Morita-Sherman M, Moosa ANV, Hantus S, et al. Perisylvian vulnerability to postencephalitic epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1702–10.
180. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry.* 2014;19(10):1143–9.
181. Tröscher AR, Klang A, French M, Quemada-Garrido L, Kneissl SM, Bien CG, et al. Selective Limbic Blood–Brain Barrier Breakdown in a Feline Model of Limbic Encephalitis with LGI1 Antibodies. *Front Immunol.* 2017 Oct 18;8(OCT):1–13.
182. Platt MP, Agalliu D, Cutforth T. Hello from the other side: How autoantibodies circumvent the blood-brain barrier in autoimmune encephalitis. *Front Immunol.* 2017;8(APR):1–15.
183. Sirven JI. Management of Epilepsy Comorbidities. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016 Feb;22(1 Epilepsy):191–203.
184. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):106–15.
185. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav.* 2018;78(2018):57–61.
186. Sanchez-Gistau V, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, Bargalló N, et al. Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia.* 2012;53(2):386–92.
187. Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, Sander JW, Thijs RD. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications. *Brain.* 2021;144(2):372–90.
188. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):106–16.

189. Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, Mencaroni E, Cara G Di, Striano P, et al. Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Comorbidity. *Front Neurol.* 2021;12(November):1–8.
190. de Barros Lourenço FH, Marques LHN, de Araujo Filho GM. Electroencephalogram alterations associated with psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy with mesial sclerosis: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2020;108:0–3.
191. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia.* 2007;48(12):2336–44.
192. Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2018;84(2018):56–69.
193. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol.* 2012;72(2):184–91.
194. Berg AT, Altalib HH, Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia.* 2017;58(7):1123–30.
195. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, et al. 5-HT1A Receptor Binding in Temporal Lobe Epilepsy Patients With and Without Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1258–64.
196. Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia.* 2010;51(7):1309–13.
197. Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain.* 2016;139(10):2668–78.
198. Butler T, Weisholtz D, Isenberg N, Harding E, Epstein J, Stern E, et al. Neuroimaging of frontal-limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: Toward a convergent neurobiology. *Epilepsy Behav.* 2012;23(2):113–22.



199. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res.* 2009;85(2–3):172–86.
200. Kanner AM. Peri-ictal psychiatric phenomena. In: Schmitz B, Trimble MR, editors. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 57–66.
201. Kanemoto K. Postictal psychoses: established facts and new clinical questions. In: *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge University Press; 2011 [cited 2022 Aug 19]. p. 67–79.
202. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res.* 2016;176(1):36–40.
203. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, Freeman M, Chen K, Ding K, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol.* 2017 Apr;74(4):397–402.
204. Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JDC, Vincent A, David AS. Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav.* 2014 Jul;36:33–8.
205. Lemesle B, Barbeau EJ, Milongo Rigal E, Denuelle M, Valton L, Pariente J, et al. Hidden Objective Memory Deficits behind Subjective Memory Complaints in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Neurology.* 2022;98(8):E818–28.
206. Feldman L, Lapin B, Busch RM, Bautista JF. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: Effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy Behav.* 2018;81(2018):18–24.
207. Salas-Puig J, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Sánchez-Álvarez JC, Elices E, Villanueva V, et al. Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2009;14(4):622–7.
208. Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):459–64.

209. Vermeulen J, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ. Memory complaints in epilepsy: correlations with cognitive performance and neuroticism. *Epilepsy Res.* 1993;15(2):157–70.
210. Rayner G, Wrench JM, Wilson SJ. Differential contributions of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):359–64.
211. Lineweaver TT, Naugle RI, Cafaro AM, Bingaman W, Lüders HO. Patients' perceptions of memory functioning before and after surgical intervention to treat medically refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45(12):1604–12.
212. Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG, Smith PEM, Aldenkamp AP, Baker GA. Patients with epilepsy: Cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia.* 2010;51(1):48–56.
213. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure.* 2017;49(2017):83–9.
214. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia.* 2015;56(5):674–81.
215. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol.* 2012;259(8):1727–31.
216. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.* 2004;3(11):663–72.
217. Ives-Deliperi V, Butler JT. Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: A systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy Behav.* 2021;115(2021):107686.
218. Allone C, Lo Buono V, Corallo F, Pisani LR, Pollicino P, Bramanti P, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci.* 2017;381(2017):7–15.



219. Yang H, Zhang C, Liu C, Yu T, Zhang G, Chen N, et al. Brain network alteration in patients with temporal lobe epilepsy with cognitive impairment. *Epilepsy Behav.* 2018;81:41–8.
220. Gibson LL, McKeever A, Coutinho E, Finke C, Pollak TA. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1).
221. Guevara-Silva E, Castro-Suarez S, Caparó-Zamalloa C, Cortez-Escalante J, Meza-Vega M. Cognitive impairment in adults with autoimmune encephalitis: experience from the Peruvian National Institute of Neurological Sciences. *Neurol Perspect.* 2022;2(2):61–6.
222. Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychological evaluations in limbic encephalitis. *Brain Sci.* 2021;11(5).
223. Conradi N, Behrens M, Schuster A, Schmitt S, Merkel N, Melzer N, et al. Executive deficits in neuropsychological testing differentiate between autoimmune temporal lobe epilepsy caused by limbic encephalitis and temporal lobe epilepsies with non-autoimmune etiologies. *Epilepsy Behav.* 2021 Nov;124(2021):108378.
224. Helmstaedter C, Winter B, Melzer N, Lohmann H, Witt J-AA. Accelerated long-term forgetting in focal epilepsies with special consideration given to patients with diagnosed and suspected limbic encephalitis. *Cortex.* 2019 Jan;110:58–68.
225. Mueller C, Langenbruch LM, Rau JMH, Brix T, Strippel C, Dik A, et al. Determinants of cognition in autoimmune limbic encephalitis—A retrospective cohort study. *Hippocampus.* 2021;31(10):1092–103.
226. Gavvala JR, Schuele SU, Review C. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA.* 2016 Dec;316(24):2657–68.
227. Herman ST. Single Unprovoked Seizures. *Curr Treat Options Neurol.* 2004 May;6(3):243–55.
228. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):671–5.

229. Rada A, Birnbacher R, Gobbi C, Kurthen M, Ludolph A, Naumann M, et al. Seizures associated with antibodies against cell surface antigens are acute symptomatic and not indicative of epilepsy: insights from long-term data. *J Neurol*. 2020 Oct;268(0123456789):1059–69.
230. Ruiz-garcía R, Martínez-hernández E, Saiz A, Dalmau J. The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested. 2020;11(July):1–6.
231. Serafini A, Lukas R V., VanHaerents S, Warnke P, Tao JX, Rose S, et al. Paraneoplastic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Aug;61:51–8.
232. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(8):897–907.
233. Borusiak P, Bettendorf U, Wiegand G, Bast T, Kluger G, Philippi H, et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with focal epilepsy and no prima facie signs of encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2016 Jul;20(4):573–9.
234. Budhram A, Burneo JG. Acute symptomatic seizures, epilepsy, and autoimmune encephalitis: Clarifying terminology in neural antibody-associated disease. *Epilepsia*. 2022 Dec;(November):1–5.
235. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166–77.
236. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840–51.
237. Van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(5):290–301.

238. Garrido Sanabria ER, Zahid A, Britton J, Kraus GJ, López-Chiriboga AS, Zekeridou A, et al. CASPR2-IgG-associated autoimmune seizures. *Epilepsia*. 2022;63(3):709–22.
239. Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang Q. Clinical Characteristics of Anti-GABA-B Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. 2020;11(May):1–14.
240. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276–86.
241. Höftberger R, Van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403–12.
242. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013;73(1):120–8.
243. Yeshokumar AK, Coughlin A, Fastman J, Psaila K, Harmon M, Randell T, et al. Seizures in autoimmune encephalitis—A systematic review and quantitative synthesis. *Epilepsia*. 2021;62(2):397–407.
244. Yang M, Lian Y. Clinical Features and Early Recognition of 242 Cases of Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2022;12(January):1–9.
245. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):345–53.
246. Chen B, Lopez Chiriboga AS, Sirven JI, Feyissa AM. Autoimmune Encephalitis–Related Seizures and Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(8):2029–39.
247. Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*. 2019 Aug;60(8):1508–25.

248. Kaaden T, Madlener M, Angstwurm K, Bien CG, Bogarin Y, Doppler K, et al. Seizure Semiology in Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022 Nov 1;9(6):e200034.
249. Cousyn L, Lambrecq V, Houot M, Shor N, Nguyen-Michel VH, Frazzini V, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: specific features based on a systematic comparative study. *Epileptic Disord*. 2021;23(6):879–92.
250. Zhang W, Wang X, Shao N, Ma R, Meng H. Seizure characteristics, treatment, and outcome in autoimmune synaptic encephalitis: A long-term study. *Epilepsy Behav*. 2019;94:198–203.
251. Lv RJR-JR-JR-J, Ren H-TH-TT, Guan HZH-ZH-Z, Cui T, Shao X-QX-QQ. Seizure semiology: an important clinical clue to the diagnosis of autoimmune epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Feb;5(2):208–15.
252. Wilder-Smith EP V, Lim ECH, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJH, Chan BPL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore*. 2005 Aug;34(7):417–20.
253. Neligan A, Kerin B, Walker MC, Rajakulendran S. New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): The Queen Square Neuro-ICU experience. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108387.
254. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*. 2022 Aug;
255. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 Nov;85(18):1604–13.
256. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739–44.

257. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):157–65.
258. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O’Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis – A systematic review. *Seizure.* 2019;65(December 2018):20–4.
259. De Bruijn MAAMMAAM, Van Sonderen A, Van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEMM, Schreurs MWJJ, Rouhl RPWW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology.* 2019;92(19):E2185–96.
260. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radošević M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1045–57.
261. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010;133(6):1655–67.
262. Rosch RE, Wright S, Cooray G, Papadopoulou M, Goyal S, Lim M, et al. NMDA-receptor antibodies alter cortical microcircuit dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct;115(42):E9916–25.
263. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ. Extreme delta brush. *Neurology.* 2012;79:1094–100.
264. Ciano-Petersen NL, Cabezudo-García P, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, Serrano-Castro PJ, Oliver-Martos B. Current Status of Biomarkers in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13127.
265. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(2):289–96.

266. Van Sonderen A, Arends S, Tavy DLJ, Bastiaansen AEM, De Bruijn MAAM, Schreurs MWJ, et al. Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1101–6.
267. Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, Baysal Kirac L, Gundogdu G, Bebek N, et al. Delta Brush Pattern Is Not Unique to NMDAR Encephalitis: Evaluation of Two Independent Long-Term EEG Cohorts. *Clin EEG Neurosci*. 2018 Jul;49(4):278–84.
268. Heuer C, Disse L, Ledergerber D, Jelcic I, Imbach LL. EEG-Delta brushes in DPPX encephalitis – Welcome to the club. *Clin Neurophysiol Pract*. 2023;8:12–5.
269. Steriade C, Hantus S, Moosa ANV V, Rae-Grant AD. Extreme delta – With or without brushes: A potential surrogate marker of disease activity in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2018 Oct;129(10):2197–204.
270. Nathoo N, Anderson D, Jirsch J. Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis Correlates With Poor Functional Outcome and Death. *Front Neurol*. 2021;12(July):1–5.
271. Balu R, Mcracken 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):E244–52.
272. Gofshteyn JS, Yeshokumar AK, Jette N, Thakur KT, Luche N, Yozawitz E, et al. Clinical and electrographic features of persistent seizures and status epilepticus associated with anti-NMDA receptor encephalitis (anti-NMDARE). *Epileptic Disord*. 2020 Dec;22(6):739–51.
273. van Sonderen A, Coenders EC, Sanchez E, De MAAM, Van MH, Wirtz PW, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016 Oct;84(14):1449–56.
274. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, Pittock SJ, Irani SR. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):526–34.



275. 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):839–87.
276. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: The influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain.* 2013;136(10):3151–62.
277. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011 May;69(5):892–900.
278. Muthusamy S, Foroush NC, Seneviratne U. Faciobrachial motor seizures: A more apt description? *Epilepsy Behav Reports.* 2021;16:100476.
279. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci.* 2013;33(46):18161–74.
280. Boyd M, Attarian H, Raizer J, Kumthekar P, Macken MP, Schuele SU, et al. Auditory hallucinations as ictal phenomena in a patient with voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Epileptic Disord.* 2013 Dec;15(4):433–6.
281. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC. Electroencephalographic findings in antileucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) autoimmune encephalitis: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107462.
282. Wennberg R, Steriade C, Chen R, Andrade D. Frontal infraslow activity marks the motor spasms of anti-LGI1 encephalitis. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(1):59–68.
283. Morano A, Fanella M, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Faciobrachial Dystonic Seizures: The Borderland Between Epilepsy and Movement Disorders. Vol. 7, *Movement Disorders Clinical Practice.* 2020. p. 228–9.

284. Iyer RS, Ramakrishnan TCR, Karunakaran, Shinto A, Kamaleshwaran KK. Faciobrachial dystonic seizures result from fronto-temporo-basal ganglial network involvement. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2017;8:47–50.
285. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain*. 2016 Apr;139(Pt 4):1079–93.
286. Dias L, Caldeiras C, Branco L, Pinto M. Orbitofrontal syndrome and “goosebumps”—A new manifestation of autoimmune epilepsy in anti-LGI1 encephalitis. *Seizure*. 2021;86(December 2020):68–9.
287. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, Geschwind MD, Gelfand JM. Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel Complex/Leucine-Rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1300–4.
288. Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, Wennberg R. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1-antibody-mediated encephalitis. *Epilepsia*. 2016;57(8):e155–60.
289. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*. 2017;50:14–7.
290. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois MO, et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: Case series and review of the literature. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1163–9.
291. Fang Y, Pan D, Huang H. Recurrent Anti-AMPA Receptor Limbic Encephalitis: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2021;12(December):1–6.
292. Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, McCullough A, Bucelli RC, Day GS. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol*. 2019;266(2):450–60.

293. Panzer JA, Dale RC. Anti-AMPA receptor encephalitis: The family of glutamatergic autoencephalitis further expands. Vol. 84, *Neurology*. 2015. p. 2390–1.
294. Maureille A, Fenouil T, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto A-LL, et al. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABA(B) receptor encephalitis. *J Neurol*. 2019 Jan;266(1):195–206.
295. Chen X, Liu F, Li JM, Xie X qi, Wang Q, Zhou D, et al. Encephalitis with antibodies against the GABAB receptor: seizures as the most common presentation at admission. *Neurol Res*. 2017;39(11):973–80.
296. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013;81(17):1500–6.
297. Van Coevorden-Hameete MH, De Bruijn MAAM, De Graaff E, Bastiaansen DAEM, Schreurs MWJ, Demmers JAA, et al. The expanded clinical spectrum of anti-GABABR encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. *Brain*. 2019;142(6):1631–43.
298. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Artigues MIB, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017;88(11):1012–20.
299. O'Connor K, Waters P, Komorowski L, Zekeridou A, Guo C-YC-YYC-Y, Mgbachi VC, et al. GABAA receptor autoimmunity: A multicenter experience. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2019 May;6(3):0–6.
300. Deng B, Cai M, Qiu Y, Liu X, Yu H, Zhang X, et al. MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis With Autoantibodies to GABAA Receptor. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022;9(3):e1158.
301. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Hernandez EM, et al. DPPX antibody-associated encephalitis Main syndrome and antibody effects. *Neurology*. 2017;88(14):1340–8.

302. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a subtype of autoimmune encephalitis with anti-Contactin-Associated protein-like 2 antibodies in the cerebrospinal fluid, prominent limbic symptoms, and seizures. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1115–24.
303. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016;87(5):521–8.
304. Levite M, Goldberg H. Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights. *Front Immunol.* 2022 Jan 12;12(January).
305. Tan TH-LL, Perucca P, O'Brien TJ, Kwan P, Monif M, O'Brien TJ, et al. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. *Epilepsia.* 2021 Feb;62(2):303–24.
306. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(12):798–813.
307. Ramanathan S, Al-Diwani A, Waters P, Irani SR. The autoantibody-mediated encephalitides: from clinical observations to molecular pathogenesis. Vol. 268, *Journal of Neurology.* Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 1689–707.
308. Gill AJ, Venkatesan A. Pathogenic mechanisms in neuronal surface autoantibody-mediated encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2022;368(March):577867.
309. Varley J, Vincent A, Irani SR. Clinical and experimental studies of potentially pathogenic brain-directed autoantibodies: current knowledge and future directions. *J Neurol.* 2015;262(4):1081–95.
310. Graus F, Saiz A, Lai M, Bruna J, Lopez F, Sabater L, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: Clinical–immunologic associations. *Neurology.* 2008;71(12):930–6.
311. Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain.* 2018;141(2):348–56.

312. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):67–76.
313. Piepgras J, Höltje M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, et al. Anti-DPPX encephalitis: Pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology.* 2015;85(10):890–7.
314. Seagar M, Russier M, Caillard O, Maulet Y, Fronzaroli-Molinieres L, De San Feliciano M, et al. LGI1 tunes intrinsic excitability by regulating the density of axonal Kv1 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(29):7719–24.
315. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. *Brain.* 2012;135(5):1622–38.
316. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2011;77(6):589–93.
317. Romoli M, Krashia P, Sen A, Franciotta D, Gastaldi M, Nobili A, et al. Hippocampal epileptogenesis in autoimmune encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(11):2261–9.
318. Andrzejak E, Rabinovitch E, Kreye J, Prüss H, Rosenmund C, Ziv NE, et al. Patient-Derived Anti-NMDAR Antibody Disinhibits Cortical Neuronal Networks through Dysfunction of Inhibitory Neuron Output. *J Neurosci.* 2022;42(15):3253–70.
319. Soltani A, Id K, Id MP, Soltani Khaboushan A, Pahlevan-Fallahy M-T, Shobeiri P, et al. Cytokines and chemokines profile in encephalitis patients: A meta-analysis. Peterson KE, editor. *PLoS One.* 2022 Sep 1;17(9):e0273920.
320. Ciano-Petersen NL, Muñoz-Castrillo S, Birzu C, Vogrig A, Farina A, Villagrán-García M, et al. Cytokine dynamics and targeted immunotherapies in autoimmune encephalitis. *Brain Commun.* 2022 Aug 1;4(4):fcac196.

321. Feyissa AM, Chiriboga ASL, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2017;4(4).
322. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22(1):19–31.
323. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021 Oct;21(5):412–23.
324. Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, Alden E, Basso MR, Pudumjee S, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(3):309–15.
325. Liu X, Guo K, Lin J, Gong X, Li A, Zhou D, et al. Long-term seizure outcomes in patients with autoimmune encephalitis: A prospective observational registry study update. *Epilepsia*. 2022 Apr 16;(March):1–10.
326. Ilyas-Feldmann M, Prüß H, Holtkamp M. Long-term seizure outcome and antiseizure medication use in autoimmune encephalitis. *Seizure*. 2021;86(February):138–43.
327. Falip M, Jaraba S, Rodríguez-Bel L, Castañer S, Mora J, Arroyo P, et al. Seizures and epilepsy of autoimmune origin: A long-term prospective study. *Seizure*. 2020 Oct;81(July):157–65.
328. Shen C-HCH, Fang GLG-L, Yang F, Cai MTM-T, Zheng Y, Fang W, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2020;7(8):1392–9.
329. Zhong R, Zhang X, Chen Q, Li M, Guo X, Lin W. Acute Symptomatic Seizures and Risk of Epilepsy in Autoimmune Encephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2022;13(February):1–10.
330. Antolí-Martínez H, López-Moreno Y, Cabezudo-García P, García-Martín G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ. Long-term seizure outcome in patients with acute symptomatic seizures secondary to Autoimmune Encephalitis. *Eur J Neurol*. 2022 Jul 1;29(S1):374–837.

331. Luo P, Zhong R, Chen Q, Lin W. Seizure outcome-related factors in autoimmune encephalitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2022 Nov 3;13.
332. Bernal F, Graus F, Pifarré À, Saiz A, Benyahia B, Ribalta T. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*. 2002;103(5):509–15.
333. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: A new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002;51(3):311–8.
334. Balint B, Bhatia KP, Dalmau J. “Antibody of Unknown Significance” (AUS): The Issue of Interpreting Antibody Test Results. *Mov Disord*. 2021 Jul 6;36(7):1543–7.
335. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain*. 2005;128(3):454–71.
336. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PDSC, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013;54(10):1753–60.
337. Schwab N, Bien CG, Waschbisch A, Becker A, Vince GH, Dornmair K, et al. CD8+ T-cell clones dominate brain infiltrates in Rasmussen encephalitis and persist in the periphery. *Brain*. 2009 May;132(5):1236–46.
338. Schneider-Hohendorf T, Mohan H, Bien CG, Breuer J, Becker A, Görlich D, et al. CD8 + T-cell pathogenicity in Rasmussen encephalitis elucidated by large-scale T-cell receptor sequencing. *Nat Commun*. 2016;7.
339. Wang YS, Liu D, Wang X, Luo QL, Ding L, Fan DY, et al. Rasmussen's encephalitis is characterized by relatively lower production of IFN- $\beta$  and activated cytotoxic T cell upon herpes viruses infection. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):1–15.
340. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* (80- ). 1994;265(5172):648–51.

341. Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, McKnight K, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 2004;63(1):43–50.
342. Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, Dichgans J, et al. GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001;57(8):1511–4.
343. Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002;125(8):1751–9.
344. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Feb 4.
345. Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res*. 2009;86(2–3):101–12.
346. Granata T, Matricardi S, Ragona F, Freri E, Casazza M, Villani F, et al. Hemispherotomy in Rasmussen encephalitis: Long-term outcome in an Italian series of 16 patients. *Epilepsy Res*. 2014;108(6):1106–19.
347. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021;8(4).
348. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 2013;80(24):2226–32.
349. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018 Aug;25(8):1011–6.
350. Shen K, Xu Y, Guan H, Zhong W, Chen M, Zhao J, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–8.



351. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127(8):1831–44.
352. Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilariño N, Alemany M, et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):864–73.
353. Sechi E, Markovic SN, McKeon A, Dubey D, Liewluck T, Lennon VA, et al. Neurologic autoimmunity and immune checkpoint inhibitors: Autoantibody profiles and outcomes. *Neurology*. 2020;95(17):e2442–52.
354. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2019;6(6).
355. Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders - insights and challenges. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jul;16(7):353–65.
356. Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, Dubey D, Zekeridou A, Shah SS, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(6):645–54.
357. Frisch C, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Neuropsychological course of voltage-gated potassium channel and glutamic acid decarboxylase antibody related limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1297–304.
358. Chung M, Jaffer M, Verma N, Mokhtari S, Ramsakal A, Peguero E. Immune checkpoint inhibitor induced anti-glutamic acid decarboxylase 65 (Anti-GAD 65) limbic encephalitis responsive to intravenous immunoglobulin and plasma exchange. *J Neurol*. 2020;267(4):1023–5.
359. McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle and Nerve*. 2017;56(1):15–27.
360. Fenalti G, Buckle AM. Structural biology of the GAD autoantigen. *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):148–52.

361. Gresa-Arribas N, Ariño H, Martínez-Hernández E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One*. 2015;10(3):1–14.
362. Vianello M, Bisson G, Maschio MD, Vassanelli S, Girardi S, Mucignat C, et al. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-gad antibodies. *Autoimmunity*. 2008;41(1):66–73.
363. Hansen N, Grünewald B, Weishaupt A, Colaço MN, Toyka K V., Sommer C, et al. Human Stiff person syndrome IgG-containing high-titer anti-GAD65 autoantibodies induce motor dysfunction in rats. *Exp Neurol*. 2013;239(1):202–9.
364. Chang T, Alexopoulos H, McMenamin M, Carvajal-González A, Alexander SK, Deacon R, et al. Neuronal surface and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in nonparaneoplastic stiff person syndrome. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1140–9.
365. Stemmler N, Rohleder K, Malter MP, Widman G, Elger CE, Beck H, et al. Serum from a patient with GAD65 antibody-associated limbic encephalitis did not alter GABAergic neurotransmission in cultured hippocampal networks. *Front Neurol*. 2015;6(Aug):1–7.
366. Thaler FS, Thaller AL, Biljecki M, Schuh E, Winklmeier S, Mahler CF, et al. Abundant glutamic acid decarboxylase (GAD)-reactive B cells in gad-antibody-associated neurological disorders. *Ann Neurol*. 2019;85(3):448–54.
367. Dalmau J, Boget T, Donaire A, Aparicio J, Graus F, Carreño M, et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res*. 2017 Jan 1;129:101–5.
368. Daif A, Lukas R V, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:331–6.
369. Manto M, Honnorat J, Hampe CS, Guerra-Narbona R, López-Ramos JC, Delgado-García JM, et al. Disease-specific monoclonal antibodies targeting glutamate

decarboxylase impair GABAergic neurotransmission and affect motor learning and behavioral functions. *Front Behav Neurosci.* 2015;9(March):1–14.

370. Liimatainen S, Honnorat J, Pittock SJ, McKeon A, Manto M, Radtke JR, et al. GAD65 autoantibody characteristics in patients with co-occurring type 1 diabetes and epilepsy may help identify underlying epilepsy etiologies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1–9.

371. Fouka P, Alexopoulos H, Akrivou S, Trohatou O, Politis PK, Dalakas MC. GAD65 epitope mapping and search for novel autoantibodies in GAD-associated neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 2015;281:73–7.

372. Nakajima H, Nakamura Y, Inaba Y, Tsutsumi C, Unoda K, Hosokawa T, et al. Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus. *J Neuroimmunol.* 2018;317(December 2017):84–9.

373. Dimitriadou MM, Alexopoulos H, Akrivou S, Gola E, Dalakas MC. Anti-Neuronal Antibodies Within the IVIg Preparations: Importance in Clinical Practice. *Neurotherapeutics.* 2020;17(1):235–42.

374. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain.* 2008;131(10):2553–63.

375. Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders — insights and challenges. *Nat Rev Neurol.* 2020 Jul;16(7):353–65.

376. Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol.* 2012 Jun;19(6):827–33.

377. Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurol.* 2015;72(8):874–81.

378. Palace J, Lang B. Epilepsy: An autoimmune disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(6):711–4.
379. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, Fallah M, Kharazmi E, Haapala A-MM, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):760–7.
380. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Jun;54(6):1028–35.
381. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol*. 2020 Oct;20(5):377–84.
382. Dubey D, Pittock SJ, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):367–9.
383. de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisoava H, van Sonderen A, Thijs RD, Majoie MJM, et al. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score. *Ann Neurol*. 2021;89(4):698–710.
384. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):85–95.
385. Didona D, Di Zenzo G. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:779.
386. de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEMM, Mojzisoava H, van Sonderen A, Thijs RD, Majoie MJMM, et al. The Antibodies Contributing to focal Epilepsy Signs and symptoms (ACES) score. *Ann Neurol*. 2021 Jan;5(color 1).
387. Ruiz-García R, Muñoz-Sánchez G, Naranjo L, Guasp M, Sabater L, Saiz A, et al. Limitations of a Commercial Assay as Diagnostic Test of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2021;12(June):1–8.

388. Li Y, Tymchuk S, Barry J, Muppidi S, Le S. Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Jan;62(3):720–8.
389. McGinty RN, Handel A, Moloney T, Ramesh A, Fower A, Torzillo E, et al. Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: Implications for immunotherapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Nov;92(3):291–4.
390. Nóbrega-Jr AW, Gregory CP, Schlindwein-Zanini R, Neves F de S, Wolf P, Walz R, et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies. *Epilepsia*. 2018 Sep;59(9):e152–6.
391. Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, Ekizoglu E, Baysal-Kirac L, Ulusoy C, et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):684–92.
392. Symonds JD, Moloney TC, Lang B, Mclellan A, Macleod S, Jollands A, et al. Neuronal antibody prevalence in children with seizures under 3 years. 2020;
393. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol*. 2009 Jun;211(1–2):120–3.
394. Zhang W, Bu H, Li Y, Han X, He J, Jia L, et al. Development and validation of a predictive model for the diagnosis of neural antibody-mediated epilepsy/ seizure in patients with new-onset seizure or established epilepsy. *Seizure*. 2020 Dec;83(February 2020):5–12.
395. Ekizoglu E, Baykan B, Sezgin M, Erdag E, Gundogdu-Unverengil G, Vanli-Yavuz EN, et al. Follow-up of patients with epilepsy harboring antiglycine receptor antibodies. *Epilepsy Behav*. 2019 Mar;92:103–7.
396. Lang K, Prüss H. Frequencies of neuronal autoantibodies in healthy controls. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2017;4(5).

397. Budhram A, Yang L, Bhayana V, Mills JR, Dubey D. Clinical Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of Neural Antibody Testing for Autoimmune Encephalitis. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):350–6.
398. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S, et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2022 Nov 28;55905:1–10.
399. Gillinder L, McCombe P, Powell T, Hartel G, Gillis D, Rojas IL, et al. Cytokines as a marker of central nervous system autoantibody associated epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021;176(June 2021):106708.
400. Kobylarek D, Iwanowski P, Lewandowska Z, Limphaibool N, Szafranek S, Labrzycka A, et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. Vol. 10, *Frontiers in Neurology*. 2019.
401. Tröscher AR, Mair KM, de Juan LV, Köck U, Steinmaurer A, Baier H, et al. Temporal lobe epilepsy with GAD antibodies: neurons killed by T cells not by complement membrane attack complex. *Brain*. 2022 Oct.
402. Giometto B, Nicolao P, Macucci M, Tavolato B, Foxon R, Bottazzo GF. Temporal-lobe epilepsy associated with glutamic-acid-decarboxylase autoantibodies. *Lancet (London, England)* England: Elsevier; Aug 8, 1998 p. 457.
403. Strippel C, Herrera-Rivero M, Wendorff M, Tietz AK, Degenhardt F, Witten A, et al. A genome-wide association study in autoimmune neurological syndromes with anti-GAD65 autoantibodies. *Brain*. 2022;22(Ci):11.
404. Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, Rheims S, Ducray F, Picard G, et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol [Internet]*. 2020;267(7):2083–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09807-2>
405. Malter MP, Frisch C, Zeitler H, Surges R, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*. 2015 Aug 1;30:57–63.

406. Li X, Guo Q, Zheng Z, Wang X, Liu S. Immune-mediated epilepsy with GAD65 antibodies. *J Neuroimmunol.* 2020;341.
407. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Miro J, Jaraba S, Mora J, et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand.* 2018 Feb 2;137(2):272–6.
408. Smith KM, Zalewski NL, Budhram A, Britton JW, So E, Cascino GD, et al. Musicogenic epilepsy: Expanding the spectrum of glutamic acid decarboxylase 65 neurological autoimmunity. *Epilepsia.* 2021;62(5):e76–81.
409. Chang YC, Nouri MN, Mirsattari S, Burneo JG, Budhram A. “Obvious” indications for Neural antibody testing in Epilepsy or Seizures: The ONES checklist. *Epilepsia.* 2022 Jul 18;63(7):1658–70.
410. Rüegg S. Antineuronal antibodies and epilepsy: Treat the patient, not the lab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jan 5;92(3):230.
411. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia.* 2019;60(6):1054–68.
412. Haut SR, Nabbout R. Recognizing seizure clusters in the community: The path to uniformity and individualization in nomenclature and definition. *Epilepsia.* 2022;63(S1):S6–13.
413. Iorio R, Assenza G, Tombini M, Colicchio G, Della Marca G, Benvenga A, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *Eur J Neurol.* 2015 Jan;22(1):70–8.
414. Casciato S, Morano A, Fattouch J, Fanella M, Avorio F, Albin M, et al. Factors underlying the development of chronic temporal lobe epilepsy in autoimmune encephalitis. *J Neurol Sci.* 2019;396(July 2018):102–7.

415. Sakamoto M, Matsumoto R, Shimotake A, Togawa J, Takeyama H, Kobayashi K, et al. Diagnostic value of an algorithm for autoimmune epilepsy in a retrospective cohort. *Front Neurol.* 2022;13.
416. Shen Y, Gong Y, Ruan Y, Chen Z, Xu C. Secondary Epileptogenesis: Common to See, but Possible to Treat? *Front Neurol.* 2021;12(December):1–14.
417. Tharmaraja T, Ho JSY, Rajakulendran S, Neligan A. The Aetiology and Mortality of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epilepsia.* 2023 Feb;
418. Sculier C, Gáinza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia.* 2018;59(June):155–69.
419. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760–72.
420. Javidi E, Magnus T. Autoimmunity after ischemic stroke and brain injury. Vol. 10, *Frontiers in Immunology.* 2019. p. 1–12.
421. Phuong TH, Houot M, Méré M, Denos M, Samson S, Dupont S. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: contributions of lesion, localization and lateralization. *J Neurol.* 2021;268(4):1443–52.
422. Dürr M, Nissen G, Sühs K-W, Schwenkenbecher P, Geis C, Ringelstein M, et al. CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2021 Nov;8(6).
423. Zrzavy T, Höftberger R, Wimmer I, Berger T, Rommer P, Macher S. Longitudinal CSF Findings in Autoimmune Encephalitis—A Monocentric Cohort Study. *Front Immunol.* 2021;12(March).
424. Brodie MJ. Sodium Channel Blockers in the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs.* 2017 Jul;31(7):527–34.



425. Hersi H, Saarinen JT, Raitanen J, Peltola J. Response to subsequent antiseizure medications after first antiseizure medication failure in newly diagnosed epilepsy. *Front Neurol.* 2022;13.
426. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AML, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology.* 2014 May;82(18):1578–86.
427. McCracken L, Zhang J, Greene M, Crivaro A, Gonzalez J, Kamoun M, et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2017;4(6):1–7.
428. Gastaldi M, Zardini E, Scaranzin S, Uccelli A, Andretta F, Baggi F, et al. Autoantibody Diagnostics in Neuroimmunology: Experience From the 2018 Italian Neuroimmunology Association External Quality Assessment Program. *Front Neurol.* 2020;10(January).



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ANEXOS

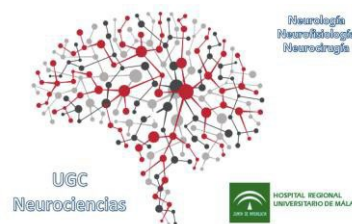


UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## XII. ANEXOS

### Anexo 1 : *Consentimiento informado y hoja de información*

Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD



#### Hoja de información para el paciente y consentimiento informado

”CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, INMUNOLÓGICA Y GENÉTICA DE LAS EPILEPSIAS FOCALES DEL ADULTO DE ORIGEN AUTOINMUNE”

El equipo médico que le está atendiendo, está participando en un estudio destinado a analizar la posible etiología autoinmune dentro de un subgrupo de pacientes con epilepsia que presentan determinados rasgos clínicos que hacen sospechar esta etiología.

El objetivo del estudio es la investigación de las bases autoinmunes de la epilepsia, los factores clínicos, genéticos y de marcadores neuroinflamatorios subyacentes, así como su caracterización y posterior clasificación.

Para conseguir este objetivo necesitamos que su doctor nos facilite información procedente de su historia clínica, en referencia a los datos que pudieran relacionarse con la epilepsia.

Por su participación en este estudio usted no recibirá ningún tratamiento diferente al que su médico le fuera a prescribir en función de su clínica.

Para la realización del estudio necesitaremos realizar unas determinaciones analíticas. Su aceptación para que sus datos se utilicen en el estudio no le aportará ningún beneficio directo, sin embargo, ayudará al mejor conocimiento de las características de su enfermedad

Su participación en el estudio es voluntaria, y podrá retirar su consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere su relación con su médico ni se produzca perjuicios en su tratamiento.

La información que se recoja de usted en este estudio es completamente confidencial. No se le identificará ni por su nombre ni por sus iniciales, tan solo se registrarán sus datos clínicos en registros anónimos, siguiendo la normativa vigente sobre Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos Personales). Los datos de su expediente clínico

serán estrictamente confidenciales.

Su doctor responsable del estudio, le informará sobre cualquier duda que tenga.

El doctor que le atiende se llama: Dr. ....

su teléfono de contacto es:                      Tf.  
.....

Le pedimos que acepte participar en el estudio voluntariamente.

Firma:

**MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN**

## Anexo 2: Solicitud y aprobación al CEIC



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

Hospital Universitario Torrecárdenas  
CEI/CEIm 7ª planta ( Biblioteca ) Tlf:950016531

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE ALMERÍA

Ref: JJVM/apg

D. JOSE JAVIER VAQUERO MARTÍNEZ, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Almería. CEI/CEIm, acreditado y constituido conforme a los requisitos establecidos en la legislación vigente.

### CERTIFICA

Que dicho Comité, en su reunión celebrada con fecha **24/04/2019**, con la asistencia de los miembros recogidos en el anexo, ha ponderado los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación cuyos datos identificativos se refieren a continuación, el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio, y evaluado la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador, así como la factibilidad del proyecto, conforme a lo dispuesto en el artículo 12 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica ( B.O.E núm 159, de 4/7/2007 ) ha **ACORDADO** la emisión de **INFORME FAVORABLE**, con las consideraciones que son expuestas y con los efectos derivados de los establecidos en el apartado e), del artículo 2, de la citada Ley, según consta todo recogido en el Acta de la reunión del Comité, número 4 de **24 de abril de 2019**

Título del estudio: Aplicación de la caracterización clínica e inmunológica para el diagnóstico de epilepsias focales del adulto de origen autoinmune.

Código del Estudio: PIINMU-EPI-19-CHT

Código interno del estudio: 51/2019

Investigadores principales: Pedro Serrano Castro ( Hospital Regional Universitario de Málaga ) y Pablo Quiroga Subirana ( Hospital Universitario Torrecárdenas )

Investigadores colaboradores: Guillermo Estivill Torrús; Pablo Cabezudo García; Mª Inmaculada García Fernández; Jesús Ortega Pinazo y Josefina Martínez Simón

Almería a 24 de abril de 2019



Fdo: Jose Javier Vaquero Martínez  
Secretario del CEI/CEIm

Hospital Universitario Torrecárdenas  
Calle Hermandad de Donantes de Sangre, s/n  
04009-ALMERIA

Red andaluza de  
servicios sanitarios y espacios  
LIBRES DE HUMO

ENSH  
GLOBAL NETWORK  
FOR TOBACCO FREE  
HEALTH CARE SERVICES



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

**ANEXO**

**RELACIÓN DE ASISTENTES**

Fecha de la reunión: 24 de abril de 2019

**Presidenta:**

Dña. Carmen Fernández Sánchez. Farmacóloga Clínica del H.U.T

**Vicepresidente:**

D. Emilio Molina Cuadrado-F.E.A Farmacia Hospitalaria del H.U.T

**Secretario:**

D. Jose Javier Vaquero Martínez- F.E.A de Medicina Familiar y Comunitaria del Dto de A.P Almería

**Vocales:**

- Dña. Celia Castillo Valverde- Técnico Función Administrativa del C.H.T
- Dña. Isabel Fernández Lao-D.U.E Distrito Almería
- D. Antonio González Ballesteros-F.E.A Medicina Preventiva de AGS Norte
- Dña. Evelyn A. Huber-F.E.A de Pediatría del H.U.T
- D. Francisco Javier Juan Pérez-D.U.E AGS-Norte
- Dña. Mª Angeles López Valverde-D.U.E Distrito Poniente
- D. Miguel Martínez Lirola-F.E.A Microbiología del H.U.T
- D. Jose Antonio Morales Molina-F.E.A Farmacia Hospitalaria del H.U.T
- Dña. Adoración R. Padilla Gris-Auxiliar Administrativo del H.U.T
- D. Javier Pastor Hurtado.-Farmacéutico de AGS Norte
- D. Joaquin Salas Coronas-F.E.A Medicina Interna del Hospital Poniente
- D. Jose Luis Soler Soler-F.E.A de Urología del H.U.T
- Dña. Mª del Mar Torres Navarro-D.U.E del Hospital de Poniente

Hospital Universitario Torrecárdenas  
Calle Hermandad de Donantes de Sangre, s/n  
04009-ALMERIA



Red andaluza de  
servicios sanitarios y espacios  
LIBRES DE HUMO



ENSH  
GLOBAL NETWORK  
FOR TOBACCO FREE  
HEALTH CARE SERVICES





**DOCUMENTO ESTADO DE PROYECTO**

Título completo: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, INMUNOLÓGICA Y GENÉTICA DE LAS EPILEPSIAS FOCALES DEL ADULTO DE ORIGEN AUTOINMUNE  
 Código del estudio: 022018  
 Promotor: (No hay promotor/a asociado/a)  
 Comité: CEI de Centro Provincial de Málaga  
 Protocolo: PROTOCOLO PROYECTO .docx.pdf  
 Versión Protocolo: 1  
 Fecha Protocolo: 23/02/2018  
 HIP: HI y Cl.doc.pdf  
 Versión HIP: 1  
 Fecha HIP: 23/02/2018  
 Solicitante: PABLO CABEZUDO GARCÍA  
 NIF solicitante: 44595970M  
 Fecha actual: 14/08/2022  
 Estado: ENVIADO

Centros del proyecto

Investigador/a principal	Centros participantes	Servicio
Pedro Jesus Serrano Castro	HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MALAGA	
PABLO CABEZUDO GARCÍA	HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MALAGA	Neurología

Documentos del proyecto

Nombre	Version	Fecha
PROTOCOLO PROYECTO .docx.pdf	1	
HI y Cl.doc.pdf	1	
HI y Cl.doc.pdf	1	

Estados del proyecto

Estado final	Fecha
PENDIENTE DE ENVÍO	21/04/2018
ENVIADO	21/04/2018



*Anexo 3: Artículo “Prevalence of Neural Autoantibodies in Paired Serum and Cerebrospinal Fluid in Adult Patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy of Unknown Etiology”*



Journal of  
*Clinical Medicine*



Article

---

## Prevalence of Neural Autoantibodies in Paired Serum and Cerebrospinal Fluid in Adult Patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy of Unknown Etiology

---

Pablo Cabezudo-García, Nicolás L. Ciano-Petersen, Natalia Mena-Vázquez, Jesús Ortega-Pinazo, María J. Postigo-Pozo, Guillermina García-Martín, Helena Antolí-Martínez, Violeta Sánchez-Sánchez, Pablo Quiroga-Subirana, Pedro J. Serrano-Castro et al.

Special Issue

Current Challenges and Advances in the Treatment of Epilepsy

Edited by

Prof. Dr. Sergiusz Jozwiak, Prof. Dr. Nicola Specchio and Prof. Dr. Martha Feucht



<https://doi.org/10.3390/jcm10214843>

