

抗体阴性的自身免疫性脑炎的研究进展

戚嘉立¹, 王黎萍^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院神经内科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月2日

摘要

随着自身免疫性脑炎(AE)相关抗体不断发现和诊断的完善下, AE发病率和患病率呈现逐年提高趋势, 抗体阴性的自身免疫性脑炎(AbNAE)发病率和患病率也出现逐年提高的趋势。但在缺乏抗体这一重要诊断依据的情况下, 如何早期诊断AbNAE, 早期进行免疫治疗, 改善AbNAE患者预后是现在亟待解决的问题。本文通过结合现有研究, 从AbNAE的诊断、临床表现、辅助检查和治疗方案等方面综述。由于缺少相关抗体, AbNAE的诊断主要依赖于临床表现和辅助检查, MRI和动脉自选标记等技术对AbNAE有着重要诊断价值。AbNAE的治疗方案与抗体阳性AE一致, 但AbNAE的预后较抗体阳性AE差。如何进一步完善诊断标准、发现特异性抗体、提高辅助检查手段、降低AbNAE误诊率和改善AbNAE患者预后是今后相关研究的主要方向。

关键词

自身免疫性脑炎, 诊断标准, 抗体阴性, 误诊

Research Progress of Autoantibody-Negative Autoimmune Encephalitis

Jiali Qi¹, Liping Wang^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Neurology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

With the continuous discovery and improvement of autoimmune encephalitis (AE) related antibodies, the incidence and prevalence of AE have shown an increasing trend year by year, and the incidence and prevalence of antibody-negative autoimmune encephalitis (AbNAE) have also shown an

*通讯作者。

文章引用: 戚嘉立, 王黎萍. 抗体阴性的自身免疫性脑炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 563-570.
DOI: 10.12677/acm.2025.154968

increasing trend year by year. However, in the absence of antibodies, an important diagnostic basis, how to diagnose AbNAE early, conduct early immunotherapy, and improve the prognosis of AbNAE patients is now an urgent problem to be solved. This article reviews the diagnosis, clinical manifestations, auxiliary examinations and treatment plans of AbNAE by combining existing research. Due to the lack of relevant antibodies, the diagnosis of AbNAE mainly depends on clinical manifestations and auxiliary examinations. MRI and arterial self-selected markers have important diagnostic value for AbNAE. The treatment plan of AbNAE is consistent with that of antibody-positive AE, but the prognosis of AbNAE is worse than that of antibody-positive AE. How to further improve the diagnostic criteria, discover specific antibodies, improve auxiliary examination methods, reduce the misdiagnosis rate of AbNAE and improve the prognosis of AbNAE patients is the main direction of future related research.

Keywords

Autoimmune Encephalitis, Diagnostic Criteria, Antibody Negative, Misdiagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性脑炎(Autoimmune Encephalitis, AE)是由于自身免疫反应产生针对神经元细胞表面或突触蛋白的抗体从而导致认知障碍及精神症状的中枢神经系统疾病。其临床症状可与感染性脑炎相似,但部分AE临床症状存在特异性,诸如快速进展性痴呆、低钠血症及睡眠障碍等症状[1][2]。美国的一项回顾性研究[3]发现AE在美国社区发病率为0.8/100,000,患病率为13.7/100,000,同时在AE抗体不断发现和诊断的完善下,美国社区AE发病率和患病率呈现逐年提高趋势。此外,Julia Granerod[4]等人的一项前瞻性研究认为英国脑炎患者中由免疫介导的脑炎比例约占20%。中国的AE抗体检测人数也出现逐年增长,十分之一的临床疑似脑炎患者的AE抗体检测结果呈阳性[5]。AE发病率和患病率的提高与神经免疫的进一步发展、脑脊液抗体检测的普及和对AE的认识提高息息相关。自身免疫性脑部疾病主要针对两大类抗原:神经元抗原(Hu、Yo、Ri、Ma2、CRMP5、GAD等)和细胞表面抗原(NMDA受体、VGKC受体、GABA受体、LGII蛋白等)[6]。针对神经元抗原的自身抗体检测在神经系统免疫性疾病的诊断中的作用逐渐彰显,是明确诊断必备条件与疾病监测定量指标,相关致病抗体的检测逐渐成为AE患者早期诊断的决定性因素。但部分AE存在抗体检测阴性的情况,即抗体阴性的自身免疫性脑炎(Autoantibody-negative autoimmune encephalitis, AbNAE)。对于AE抗体检测的依赖极有可能造成误诊和治疗时间的延误。Woo-Jin Lee等人[7]的一项队列研究发现血清阴性AE队列2年预后良好的比例(56.5%)较NMDAR抗体脑炎(NMDAR脑炎)队列(74.4%)更低,这种情况的发生很可能与抗体阴性AE长期顽固性癫痫发作或高频率的癫痫持续状态导致神经元能量衰竭引起不可逆性的细胞毒性水肿有关。此外,该项研究中AbNAE患者的年龄较高也存在一定影响。但不能否认的是因漏诊误诊导致对AbNAE患者免疫治疗的延误也是预后较差的重要原因之一。过于依赖AE的抗体检测很有可能造成对这类抗体阴性AE的漏诊乃至误诊,影响对该类疾病患者的早期免疫治疗干预,甚至严重影响患者的预后。同时相关研究表明抗体阴性的AE是AE的主要亚型[6][7]。因而在无法通过AE抗体检测进行确诊的情况下,如何早期诊断AE并进行免疫治疗成为现在亟待解决的问题。本文结合现有研究通过对AbNAE的临床特征、治疗与预后,临床误诊与诊断标准缺陷综

述,旨在探讨 AbNAE 早期诊断标准的进一步完善,相关检查检验发展。

2. AbNAE 的诊断标准

2.1. AbNAE 的定义

血清阴性自身免疫性脑炎是指无任何可识别的致病抗体的 AE,本文旨在探讨脑脊液和血清中神经抗体均为阴性的 AE,即抗体阴性的自身免疫性脑炎(Autoantibody-negative autoimmune encephalitis, AbNAE) AbNAE,根据 Francesc Graus [8]等人提出的诊断标准,血清阴性 AE 可分为自身免疫性边缘脑炎(LE)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)和抗体阴性疑似 AE (ANPRA) 3 种亚型。

2.2. AE 诊断的最低要求

目前 AE 诊断方法较多,但以 Francesc Graus [8]等人提出的诊断标准最广为接受。其诊断标准侧重于迅速诊断自身免疫性脑炎,早期发现及诊断 AE。该诊断标准提出了怀疑患者患有自身免疫性脑炎的三个最低要求,如果满足这三个要求,则应使用基于常规临床、放射学和脑脊液研究的诊断标准对患者进行自身免疫性脑炎不同亚型的临床评估:亚急性发作(<3 个月)的记忆缺陷,精神状态改变或精神症状;一种或多种新的局灶性中枢神经系统缺陷、不明原因的癫痫发作、脑脊液多细胞症或提示脑炎的 MRI 表现;合理排除其他疾病。

2.3. AbNAE 的诊断标准

以 Francesc Graus [8]等人提出的诊断标准需满足以下四个要求:1) 快速进展(小于 3 个月)的工作记忆缺陷(短期记忆丧失)、精神状态改变或精神症状;2) 排除明确的自身免疫性脑炎综合征(例如典型的边缘脑炎、急性播散性脑脊髓炎等);3) 血清和脑脊液中缺乏明确的自身抗体,且至少符合以下标准中的两项:1)MRI 异常提示自身免疫性脑炎;2) 脑脊液多细胞症:脑脊液特异性低克隆带或脑脊液 IgG 指数升高,或两者兼有;3) 脑活检显示炎症性浸润,排除其他疾病(如肿瘤);4) 合理排除其他原因:感染性疾病、代谢性与中毒性脑病、桥本脑病、CNS 肿瘤、遗传性疾病、神经系统变性病(路易体痴呆、额颞叶痴呆、多系统萎缩和遗传性小脑变性等)。当满足以上四项要求时,可做出诊断。

2.4. AbNAE 的误诊

AE 与 AbNAE 的诊断标准仅存在血清和脑脊液中是否缺乏明确的自身抗体的区别。因而在无法通过抗体检测来诊断 AE 时,如何早期发现及时诊断 AbNAE 是改善 AbNAE 预后的关键,这对如何早期确诊 AbNAE 提出了挑战。Francesc Graus 等人提出的诊断标准[8]侧重于迅速诊断 AE,其诊断标准相对宽泛,在实际应用中,部分医生未完善 AE 抗体检测或鉴别相关疾病,造成 AE 的高误诊率和 AbNAE 诊断标准的不当使用。在一项多中心回顾性研究[9]中,误诊原因主要包括:对非特异性阳性抗体结果的过度解释(50%);将非特异性症状误解为神经系统症状(18%);影像学发现被认为符合自身免疫性脑炎(14%);将功能性神经系统特征误认为是真正的神经系统症状(13%);脑脊液检查发现异常(8%);认为精神表现来自自身免疫性脑炎(7%);未能接受精神病诊断(5%);亚急性发病或波动性病程(4%)。部分 AbNAE 患者在诊断时甚至并未满足 AE 诊断的最低要求,在该项对 107 例被误诊为自身免疫性脑炎的患者进行的回顾性、多中心、观察性研究[9]中,如果前两个要求得到实施,77 例(72%)诊断错误可以避免,如果严格遵守三个要求,则研究中的全部误诊均可以避免,严格遵守诊断标准,对减少误诊有着重要意义。由于 AE 与常见脑部炎症性疾病症状相似及对抗体检测的依赖,抗体检测已成为诊断 AE 的重要标准[10][11]。这对抗体阳性的 AE 无疑具有重要价值,对抗体阳性 AE 的早期诊断帮助巨大,但另一方面对抗体检测的依赖很

有可能延误 AbNAE 的诊断甚至漏诊 AbNAE。13% 的人群和 20% 的 60 岁以上的人群会出现甲状腺过氧化物酶抗体[12][13], 这大大降低了它们在自身免疫性脑炎或桥本脑病中的诊断效用, 仅因抗体阳性很有可能误诊漏诊, 这种对非特异性抗体的过度解读是导致 AE 误诊的最大潜在因素。另一方面, 部分医院条件有限, 仅能选择诊断试剂盒中的包含神经抗体较少的试剂盒, 甚至部分医院仅完善脑脊液或单血清的神经抗体, 从而使部分抗体阳性 AE 未检出, 导致误诊为 AbNAE [9]。此外, 部分疾病影像学表现与 AE 表现相似, 诸如胶质瘤[14]、早期原发性中枢神经系统淋巴瘤[15]癫痫引发的脑损伤[16], 仅通过影像学表现诊断很有可能造成误诊, 结合脑脊液炎症表现是鉴别这些疾病的重要手段。不严格遵守诊断标准极易导致 AE 的误诊, 而对于无抗体作为标志物的 AbNAE, 误诊率无疑更高, 通过严格遵守诊断标准, 结合临床表现、脑脊液检验、影像学检查和广泛的鉴别诊断, 能有效的降低误诊率。国内 AE 诊断标准在抗体检测呈阴性时, 需满足临床表现、实验室检验、影像表现及排除可能疾病才能将患者诊断为可能的 AE, 这一流程可以避免抗体阴性 AE 临床诊断的扩大化, 但其也存在一定的缺陷。在整个流程中, 完善检测检查所需时间长成本高, 需要鉴别疾病较多。对于部分无基础设施医院、经济条件不佳或者症状严重患者可能会造成诊断及治疗的延误。

在充分满足诊断标准, 全面完善血清与脑脊液的神经抗体检测, 同时在症状隐匿性发作和缺乏暗示神经炎症的 MRI 或 CSF 检查结果后仍严密排查 AE 可能的条件下, 能最大程度上避免 AbNAE 的误诊漏诊。

3. AbNAE 的临床表现

AbNAE 无明显的发病年龄及性别分布, 所有年龄均可发病。虽然 AbNAE 无法通过抗体检测明确诊断, 但 AbNAE 与抗体阳性 AE 的临床表现无明显的区别, 均可有前驱症状, 包括轻度流感样症状、恶心呕吐或腹泻, 起病方式多为急性或亚急性, 临床常表现为边缘脑炎或脑炎综合征[17]。

AbNAE 临床症状以癫痫(81.0%)、记忆减退(93.2%)、精神症状(76.2%)、意识障碍(80.3%)、步态不稳及共济失调(79.6%)和言语障碍(71.4%)等较常见[7]。部分 AE 临床症状存在特异性, 诸如低钠血症及睡眠障碍等[1][2]。AbNAE 也可能出现运动及肌张力障碍、脑干功能损伤、自主神经功能障碍。Griffith SP [18]等人发现相较抗体阳性 AE, AbNAE 的言语功能障碍更多见。自身免疫性脑炎的自身免疫机制和大脑结构的病变诱发癫痫[19], 而抗体阳性的 AE 患者中癫痫发作可能更为常见, 嗜睡、癫痫发作和严重的行为改变在 AbNAE 较抗体阳性 AE 少见。例如, 在抗体阳性边缘脑炎(Limbic encephalitis, LE)中, 癫痫发作的频率>50%, 在 Francesc Graus [17]等人的研究中抗体阴性的 LE 仅有 8%出现癫痫发作, 不过该项研究病例数较少, 结果可能存在一定误差。在 Naoki Yamada [20]的回顾性研究中, 在儿童 AbNAE 患者中癫痫发作的发生率高于抗体阳性的儿童 AE 患者, 研究者还发现儿童 AbNAE 脑干受累较多, 这与儿童 AbNAE 患者中癫痫发作的发生率较高密切相关。两个研究相反的结果可能与此两项回顾性研究病例数量相对较少有关, 另外 Francesc Graus [17]等人的研究中成人 AbNAE 患者主要为边缘叶系统受累, 而在 Naoki Yamada [20]的回研究中儿童 AbNAE 患者脑干受累更为常见, 这种儿童与成年人生理病理差异是两项研究结果不同的重要原因。AbNAE 与抗体阳性 AE 癫痫发作频率的不同目前未有明确定论与相关具体研究。通过进一步深入研究 AbNAE 与抗体阳性 AE 患者的临床表现及背后的具体机制, 有助于进一步改善 AbNAE 的诊断流程, 实现 AbNAE 的早期诊断。

4. AbNAE 的辅助检查

诊断 AbNAE 的辅助检查主要有脑脊液分析, 神经影像学 and 脑电图[8]。

Mojžišová H 等人的多中心回顾性研究[21]中 AbNAE 患者均存在脑脊液异常, 患者脑脊液中的白细

胞均有不同程度的升高,中位数为每立方毫米 29 个细胞,2/3 患者出现脑脊液 IgG 异常升高,2/5 患者脑脊液寡克隆区带结果为阳性。而在另一项回顾性研究中[7],90.5%的患者出现脑脊液炎症,8.2%的患者寡克隆区带结果呈阳性。这种差距可能与研究地区及人种人群不同导致的差异,但不难发现,脑脊液炎症指标的异常是支持 AbNAE 诊断的重要依据。AbNAE 的头颅 MRI 可表现为 FLAIR/T2 异常异常信号,常局限于一侧或双侧颞叶,以内侧颞叶受累为主。目前头颅 MRI 仍是诊断 AbNAE 重要早期生物标志物,但通过相关实验研究[22]发现 56.5% (13/23) 18F-FDG PET/CT 结果异常的患者在 MRI 上没有异常发现,这表明 MRI 在 AE 中的敏感性有限,使用 PET/CT 检测潜在异常的灵敏度远高于使用 MRI, PET/CT 可能更适合作为 AbNAE 的重要早期生物标志物。还有研究[23] [24]发现动脉自旋标记技术(ASL)在 AE 及 AbNAE 的早期诊断中具有重要价值。脑电图提示颞叶癫痫或慢波活动也是 AbNAE 的重要诊断依据。在无法通过脑脊液抗体来明确诊断的前提下,充分完善脑脊液分析,神经影像学 and 脑电图对降低 AbNAE 的误诊有着重要意义。

5. AbNAE 的治疗与预后

由于 AbNAE 患者病例数量相对较少与国内外暂时缺乏 AbNAE 治疗方案的专家共识,对 AbNAE 患者的治疗暂时参考抗体阳性 AE 的治疗方案,治疗主要包括免疫治疗、支持治疗、康复治疗及对合并肿瘤患者的抗肿瘤治疗。AbNAE 的免疫治疗选择众多,但仍缺乏明确指南。最新的治疗方案是采用两种免疫疗法:一线治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换,二线包括利妥昔单抗和环磷酰胺[25]-[27]。糖皮质激素和环磷酰胺会减少炎症浸润和炎症细胞因子的产生。静注糖皮质激素是首选的一线治疗方案[28]。静脉注射免疫球蛋白和血浆置换都会消除血液系统中的循环抗体。这两者机制类似,但血浆置换起效迅速,经济成本较低,但需要置管,存在创伤性,而静注免疫球蛋白在血液中维持时间长,但相对来说起效较慢。利妥昔单抗会通过降低 B 淋巴细胞作为抗原呈递细胞的功能并阻止随后的浆细胞发展来消除 B 淋巴细胞。在糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换治疗效果不明显时,可以启动二线治疗。接受免疫治疗的患者比未接受治疗的患者预后更好,复发率更低;其次,接受越早接受免疫治疗的患者预后更好;当患者一线治疗失败时,二线治疗可改善疗效并减少复发[27]。长程免疫治疗一般在强化一线免疫治疗后,或者二线免疫治疗后,患者病情无明显好转时启动,吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和重复利妥昔单抗等是目前长程(维持)免疫治疗方案常用药物[29]。

早期接受免疫治疗和非重症的 AE 患者往往预后更佳。在一项大型回顾性研究[30]中 97%的 AE 患者在接受免疫治疗 2 年后的随访中预后更佳,但 AbNAE 患者的住院时间较长,且 AbNAE 出院后良好预后的比例也较抗体阳性 AE 患者低。Lee WJ [7]等人的一项回顾性研究也证实了与 NMDAR 抗体脑炎(NMDAR 脑炎)患者相比,AbNAE 2 年预后良好的频率较低(56.5%对 74.4%),这可能是因为 AbNAE 具有更不可逆和细胞毒性的发病机制,而抗体介导的 NMDAR 脑炎功能破坏在很大程度上是可逆的。另一项研究[31]同样证实抗体阳性 AE 患者的治疗时间(中位数 4 周)比 AbNAE 患者的治疗时间(中位数 13 周)短,同时 118 名 AE 患者中有 36 名(31.6%)预后不良,其中 AbNAE 患者的预后稍差(P 值不显著),118 名 AE 患者中有 19 名(16.1%)出现复发,抗体阳性 AE 组和 AbNAE 组之间无明显差异。但是 Yang JH 等人的研究中[32]抗体阳性的 AE 患者复发很常见,儿童复发率为 31%,成人复发率为 40%,相比之下,AbNAE 患者中,只有 20%的复发率。复发多发生在 2~3 年内,儿童抗体阳性 AE 患者首次复发的平均时间为 10.6 个月,成人抗体阳性患者首次复发的平均时间为 13.1 个月,AbNAE 患者首次复发的平均时间为 6.9 个月。使用利妥昔单抗可能有效降低复发风险,接受利妥昔单抗、环磷酰胺或两者兼有治疗的患者比继续接受一线免疫疗法或未接受进一步免疫疗法的患者预后更好[30]。

早期进行免疫治疗,在一线治疗失败后及时进行二线治疗是改善预后的关键,早诊断、早治疗意味

着相对较佳的预后。进一步加强神经免疫抗体的发现, 完善诊断标准, 优化诊断流程, 降低误诊与延误, 在 AbNAE 起病早期实现识别与诊断, 有助于改善 AbNAE 患者的预后。

6. 总结与展望

随着 AE 相关抗体不断发现和诊断的完善下, AE 发病率和患病率呈现逐年提高趋势, AbNAE 发病率和患病率也出现逐年提高趋势。但在缺乏抗体这一重要诊断依据的情况下, 如何早期诊断 AbNAE, 早期进行免疫治疗, 改善 AbNAE 患者预后是现在亟待解决的问题。在临床实践中, 存在着诸多 AbNAE 误诊的情况。在扩大化的诊断标准下将部分非 AbNAE 疾病误诊为 AbNAE 并不少见, AbNAE 漏诊比例也较高, 严格遵守诊断标准, 及时进行免疫治疗是降低 AbNAE 误诊率, 改善 AbNAE 患者预后的关键。目前针对 AE 的研究较多, 而针对 AbNAE 的研究相对来说较少, 这与 AbNAE 较难诊断、明确诊断 AbNAE 患者数量较少、对 AbNAE 的关注度不足相关, 甚至部分研究中入组 AbNAE 患者也存在误诊漏诊情况。因而在对 AbNAE 的研究需要严格遵守诊断标准和入组标准。同时需要提高对 AbNAE 患者的关注度, 加强对 AbNAE 疾病机制、临床表现及治疗方案的研究。此外部分 AbNAE 并非“真正”AbNAE, 可以进一步明确特异性抗体, 通过研究新的特异性抗体, 增加 AE 的诊断率, 将这部分 AbNAE 归类至抗体阳性 AE 的亚型。另一方面, 进一步提高辅助检查手段, 加强对辅助检查手段的研究, 诸如 ASL、PET 等技术进一步提高 AbNAE 的检出率。AE 与 AbNAE 的治疗手段虽然相同, 但对 AbNAE 的针对性治疗方案仍需进一步研究和达成共识。目前 AbNAE 的早期诊断仍有一定困难, 如何进一步完善诊断标准、发现特异性抗体、提高辅助检查手段、降低 AbNAE 误诊率和改善 AbNAE 患者预后是今后相关研究的主要方向。

参考文献

- [1] Li, X., Yuan, J., Liu, L. and Hu, W. (2019) Antibody-LGI 1 Autoimmune Encephalitis Manifesting as Rapidly Progressive Dementia and Hyponatremia: A Case Report and Literature Review. *BMC Neurology*, **19**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1251-4>
- [2] Muñoz-Lopetegui, A., Graus, F., Dalmau, J. and Santamaria, J. (2020) Sleep Disorders in Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **19**, 1010-1022. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30341-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30341-0)
- [3] Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., *et al.* (2018) Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a Comparison to Infectious Encephalitis. *Annals of Neurology*, **83**, 166-177. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>
- [4] Granerod, J., Ambrose, H.E., Davies, N.W., Clewley, J.P., Walsh, A.L., Morgan, D., *et al.* (2010) Causes of Encephalitis and Differences in Their Clinical Presentations in England: A Multicentre, Population-Based Prospective Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **10**, 835-844. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70222-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70222-x)
- [5] Ren, H., Fan, S., Zhao, Y. and Guan, H. (2021) The Changing Spectrum of Antibody-Mediated Encephalitis in China. *Journal of Neuroimmunology*, **361**, Article ID: 577753. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577753>
- [6] Lancaster, E. and Dalmau, J. (2012) Neuronal Autoantigens—Pathogenesis, Associated Disorders and Antibody Testing. *Nature Reviews Neurology*, **8**, 380-390. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>
- [7] Lee, W., Lee, H., Kim, D., Lee, H., Moon, J., Park, K., *et al.* (2022) Seronegative Autoimmune Encephalitis: Clinical Characteristics and Factors Associated with Outcomes. *Brain*, **145**, 3509-3521. <https://doi.org/10.1093/brain/awac166>
- [8] Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., *et al.* (2016) A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **15**, 391-404. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00401-9)
- [9] Flanagan, E.P., Geschwind, M.D., Lopez-Chiriboga, A.S., Blackburn, K.M., Turaga, S., Binks, S., *et al.* (2023) Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurology*, **80**, 30-39. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4251>
- [10] Galardi, M.M., Sowa, G.M., Crockett, C.D., Rudock, R., Smith, A.E., Shwe, E.E., *et al.* (2022) Pathogen and Antibody Identification in Children with Encephalitis in Myanmar. *Annals of Neurology*, **93**, 615-628. <https://doi.org/10.1002/ana.26560>
- [11] Venkatesan, A., Michael, B.D., Probasco, J.C., Geocadin, R.G. and Solomon, T. (2019) Acute Encephalitis in Immunocompetent Adults. *The Lancet*, **393**, 702-716. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32526-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32526-1)
- [12] Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A., *et al.* (2002) Serum TSH,

- T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 489-499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- [13] Valencia-Sanchez, C., Pittock, S.J., Mead-Harvey, C., Dubey, D., Flanagan, E.P., Lopez-Chiriboga, S., *et al.* (2021) Brain Dysfunction and Thyroid Antibodies: Autoimmune Diagnosis and Misdiagnosis. *Brain Communications*, **3**, fcaa233. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa233>
- [14] Vogrig, A., Joubert, B., Ducray, F., Thomas, L., Izquierdo, C., Decaestecker, K., *et al.* (2018) Glioblastoma as Differential Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Neurology*, **265**, 669-677. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8767-1>
- [15] Thomas, C., Leirich, C., Gross, C.C., Wiendl, H., Meuth, S.G. and Melzer, N. (2018) Primary B Cell Lymphoma of the CNS Mimicking Anti-LGI1 Limbic Encephalitis. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 658. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00658>
- [16] Cianfoni, A., Caulo, M., Cerase, A., Della Marca, G., Falcone, C., Di Lella, G.M., *et al.* (2013) Seizure-Induced Brain Lesions: A Wide Spectrum of Variably Reversible MRI Abnormalities. *European Journal of Radiology*, **82**, 1964-1972. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.05.020>
- [17] Graus, F., Escudero, D., Oleaga, L., Bruna, J., Villarejo-Galende, A., Ballabriga, J., Barceló, M.I., Gilo, F., Popkirov, S., Stourac, P. and Dalmau, J. (2018) Syndrome and Outcome of Antibody-Negative Limbic Encephalitis. *European Journal of Neurology*, **25**, 1011-1016.
- [18] Griffith, S.P., Wesselingh, R., D'Aprano, F., Seery, N., Rushen, T., Kyndt, C., *et al.* (2024) Language Impairments in Seropositive and Seronegative Autoimmune Encephalitis. *Neurological Sciences*, **45**, 3389-3398. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07382-2>
- [19] Flammer, J., Neziraj, T., Rüegg, S. and Pröbstel, A. (2023) Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes. *Drugs*, **83**, 135-158. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01826-9>
- [20] Yamada, N., Inoue, T., Kuki, I., Yamamoto, N., Fukuoka, M., Nukui, M., *et al.* (2024) Higher Incidence of Acute Symptomatic Seizures in Probable Antibody-Negative Pediatric Autoimmune Encephalitis than in Major Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1418083. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1418083>
- [21] Mojžišová, H., Krýsl, D., Hanzalová, J., Dargvainiene, J., Wandinger, K., Leypoldt, F., *et al.* (2023) Antibody-Negative Autoimmune Encephalitis. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **10**, e200170. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000200170>
- [22] Morbelli, S., Djekidel, M., Hesse, S., Pagani, M. and Barthel, H. (2016) Role of 18F-FDG-PET Imaging in the Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **15**, 1009-1010. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30140-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30140-5)
- [23] Dinoto, A., Cheli, M., Ajčević, M., Dore, F., Crisafulli, C., Ukmar, M., *et al.* (2021) ASL MRI and 18F-FDG-PET in Autoimmune Limbic Encephalitis: Clues from Two Paradigmatic Cases. *Neurological Sciences*, **42**, 3423-3425. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05207-0>
- [24] Rebella, G., Cerne, D., Benedetti, L., Morbelli, S., Resaz, M., Uccelli, A., *et al.* (2024) FDG-PET and ASL MRI Identify Largely Overlapping Hypermetabolic and Hyperperfusion Changes in Limbic Autoimmune Encephalitis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **68**, 194-199. <https://doi.org/10.23736/s1824-4785.24.03583-0>
- [25] Deng, B., Yu, H., Liu, X., Yu, X., Zhang, X., Li, X., *et al.* (2019) Reduced Dosage Rituximab in the Treatment of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: An Observation Study in Chinese Patients. *Journal of Neuroimmunology*, **330**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.02.008>
- [26] Lee, W., Lee, S., Byun, J., Sunwoo, J., Kim, T., Lim, J., *et al.* (2016) Rituximab Treatment for Autoimmune Limbic Encephalitis in an Institutional Cohort. *Neurology*, **86**, 1683-1691. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002635>
- [27] Nosadini, M., Mohammad, S.S., Ramanathan, S., Brilot, F. and Dale, R.C. (2015) Immune Therapy in Autoimmune Encephalitis: A Systematic Review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **15**, 1391-1419. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1115720>
- [28] Rodriguez, A., Klein, C.J., Sechi, E., Alden, E., Basso, M.R., Pudumjee, S., *et al.* (2021) LGI1 Antibody Encephalitis: Acute Treatment Comparisons and Outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 309-315. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327302>
- [29] Nosadini, M., Eyre, M., Molteni, E., Thomas, T., Irani, S.R., Dalmau, J., *et al.* (2021) Use and Safety of Immunotherapeutic Management of n-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis. *JAMA Neurology*, **78**, 1333-1344. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3188>
- [30] Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., *et al.* (2013) Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **12**, 157-165. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70310-1)

- [31] Gastaldi, M., Mariotto, S., Giannoccaro, M.P., Iorio, R., Zoccarato, M., Nosadini, M., *et al.* (2020) Subgroup Comparison According to Clinical Phenotype and Serostatus in Autoimmune Encephalitis: A Multicenter Retrospective Study. *European Journal of Neurology*, **27**, 633-643. <https://doi.org/10.1111/ene.14139>
- [32] Yang, J.H., Liu, E.N., Nguyen, L., Dunn-Pirio, A. and Graves, J.S. (2023) Survival Analysis of Immunotherapy Effects on Relapse Rate in Pediatric and Adult Autoimmune Encephalitis. *Neurology*, **101**, e2300-e2313.