

# Encefalitis autoinmune: el renacer de una antigua enfermedad

María Pérez Costas<sup>1</sup>, Anamaria Cecilia Rojas  
Jiménez<sup>1</sup>, Carlos Manuel Rodríguez Paz<sup>1</sup>, Alba  
López Castelló<sup>1</sup>, Martín Cánibe Aliste<sup>1</sup>, Juan  
Manuel Vieito Fuentes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital, Población, -Hospital, Población.

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

# Objetivo docente:

- Describir los principales hallazgos radiológicos que se pueden encontrar en las encefalitis autoinmunes en las distintas pruebas de imagen en función del autoanticuerpo implicado en su fisiopatología.
- Conocer las principales patologías que entran en el diagnóstico diferencial de las encefalitis autoinmunes para poder establecer una adecuada aproximación diagnóstica.

# Revisión del tema:

## 1. Introducción

Las encefalitis autoinmunes (EA) representan un conjunto de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas y hallazgos de imagen comunes. Presentan una incidencia aproximada de 5-10 casos por cada 100000 habitantes por año y se caracterizan por una afectación del sistema límbico, con afectación en mayor o menor medida de los lóbulos temporales y el neocórtex.

Las encefalitis límbicas se describieron por primera vez en la década de los 60 de siglo XX como un cuadro paraneoplásico caracterizado por una clínica neurológica y psiquiátrica de evolución subaguda. Actualmente ha avanzado notablemente el conocimiento de las encefalitis límbicas autoinmunes, incluyendo además de las paraneoplásicas otras encefalitis no paraneoplásicas. De tal modo, se diferencian dos tipos de encefalitis límbicas autoinmunes en función del tipo de anticuerpo implicado en su fisiopatología, con diferente respuesta al tratamiento y distinto pronóstico.

## 2. Manifestaciones clínicas

Las EA se manifiestan con un amplio espectro de síntomas que incluyen alteraciones psiquiátricas y de comportamiento, convulsiones, alucinaciones y alteraciones cognitivas, si bien el anticuerpo implicado parece determinar la clínica de cada tipo de encefalitis autoinmune.

### 3. Diagnóstico

El diagnóstico temprano de las EA es de gran importancia ya que los pacientes con esta patología pueden responder satisfactoriamente a la inmunoterapia y suponer un cambio en el pronóstico de la enfermedad.

Una clínica compatible con encefalitis junto con hallazgos característico tanto en el electroencefalograma (EEG) como la resonancia magnética (RM) deben hacer sospechar esta patología.

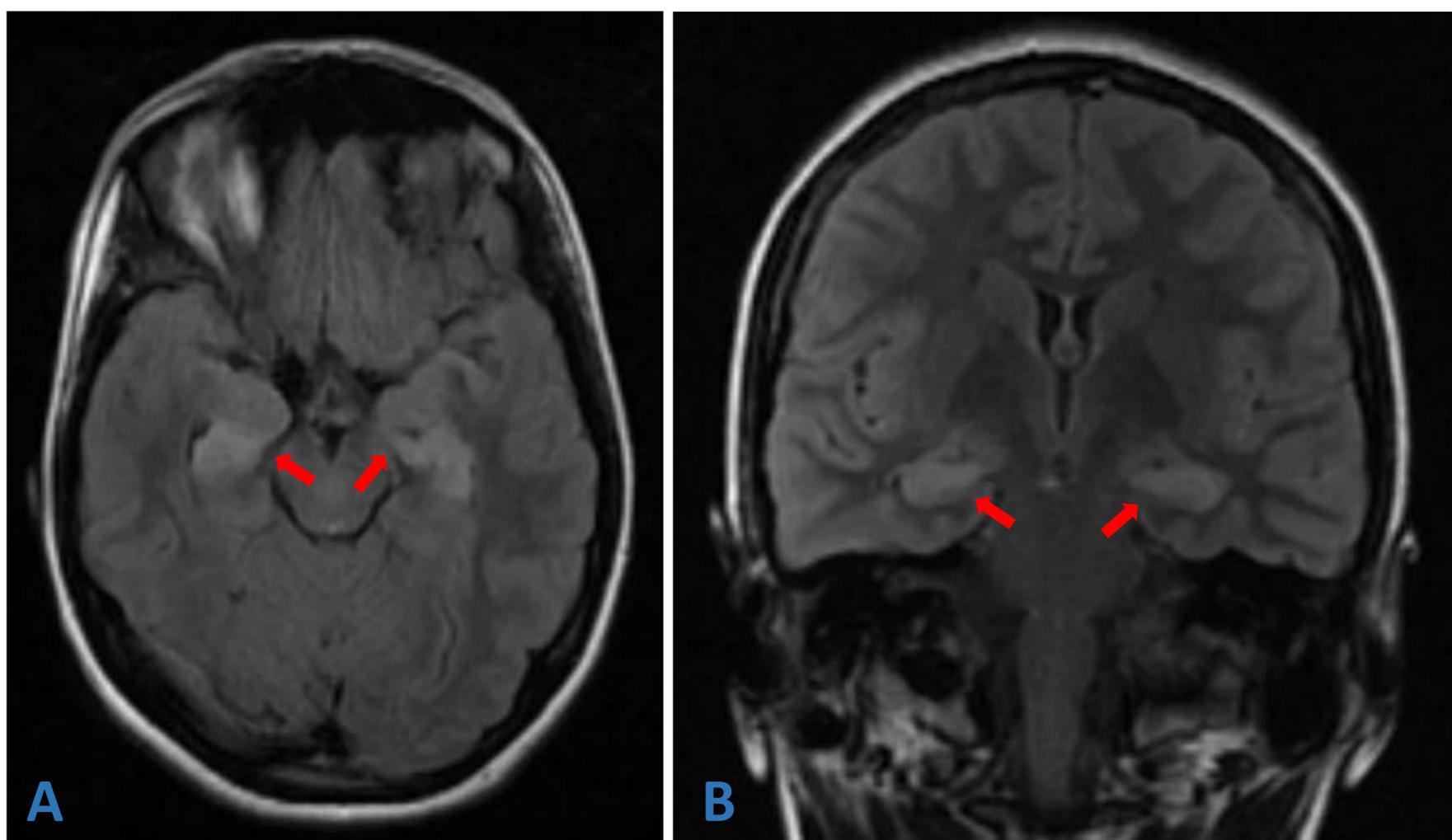
#### Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune:

- Inicio subagudo con rápida progresión (< 3 meses) de déficits de memoria, convulsiones o alteraciones psiquiátricas que sugieran afectación del sistema límbico
- Alteraciones de señal de RM bilaterales localizadas en ambos lóbulos temporales mediales en secuencias potenciadas en T2.
- Al menos una de las siguientes:
  - Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (recuento celular > 5 células/mm<sup>3</sup>)
  - Electroencefalograma con actividad epiléptica o actividad de onda lenta afectando a los lóbulos temporales
- Exclusión de otras causas alternativas incluidas en el diagnóstico diferencial

\*Si no se cumple uno de los tres primeros criterios, el diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune se puede realizar si se detecta el anticuerpo causante del cuadro (Fig. 1)

El diagnóstico de encefalitis autoinmune, por tanto, no requiere necesariamente de la detección del anticuerpo implicado ya que las encefalitis inmunomediadas pueden ocurrir sin demostrarse anticuerpos detectables (Fig. 1). No obstante, la determinación del anticuerpo es de gran utilidad ya que:

- Permite clasificar el tipo de encefalitis y por tanto aportar información sobre la posible asociación con un tumor, posible respuesta al tratamiento y sobre el pronóstico.
- En caso de no cumplir los criterios de imagen, electroencefalográficos y clínicos permite realizar el diagnóstico de EA.



**Fig. 1:** paciente que ingresa por alteración del comportamiento y dos episodios convulsivos. En secuencia FLAIR se visualiza hiperintensidad en ambos lóbulos temporales mediales afectando a ambas regiones hipocampales de manera bilateral y simétrica (flechas).

No se detecta ningún anticuerpo causante del cuadro. A pesar de ello, ya que cumple los criterios clínicos, de imagen, analíticos y electroencefalográficos y se descartar otras posibles patologías causantes del cuadro, se diagnostica de EA.

## 4. Hallazgos de imagen

La prueba de imagen indicada para el estudio de las EA es la RM. Los hallazgos de imagen son variables en función del anticuerpo implicado pero el patrón más frecuente es el de encefalitis límbica. Los hallazgos generales más frecuentes son:

- Aumento de señal de resonancia en secuencias T2/FLAIR en uno o ambos lóbulos temporales mediales.
- Generalmente no se observa restricción de la difusión de las áreas afectadas.
- En la secuencia ponderada en T1 tras la administración de contraste puede apreciarse realce en un 25% de los casos pero lo más frecuente es la ausencia de realce.
- La afectación de estructuras extralímbicas es variable, siendo más frecuente en algunos subtipos de encefalitis autoinmune que en otros

## 5. Clasificación

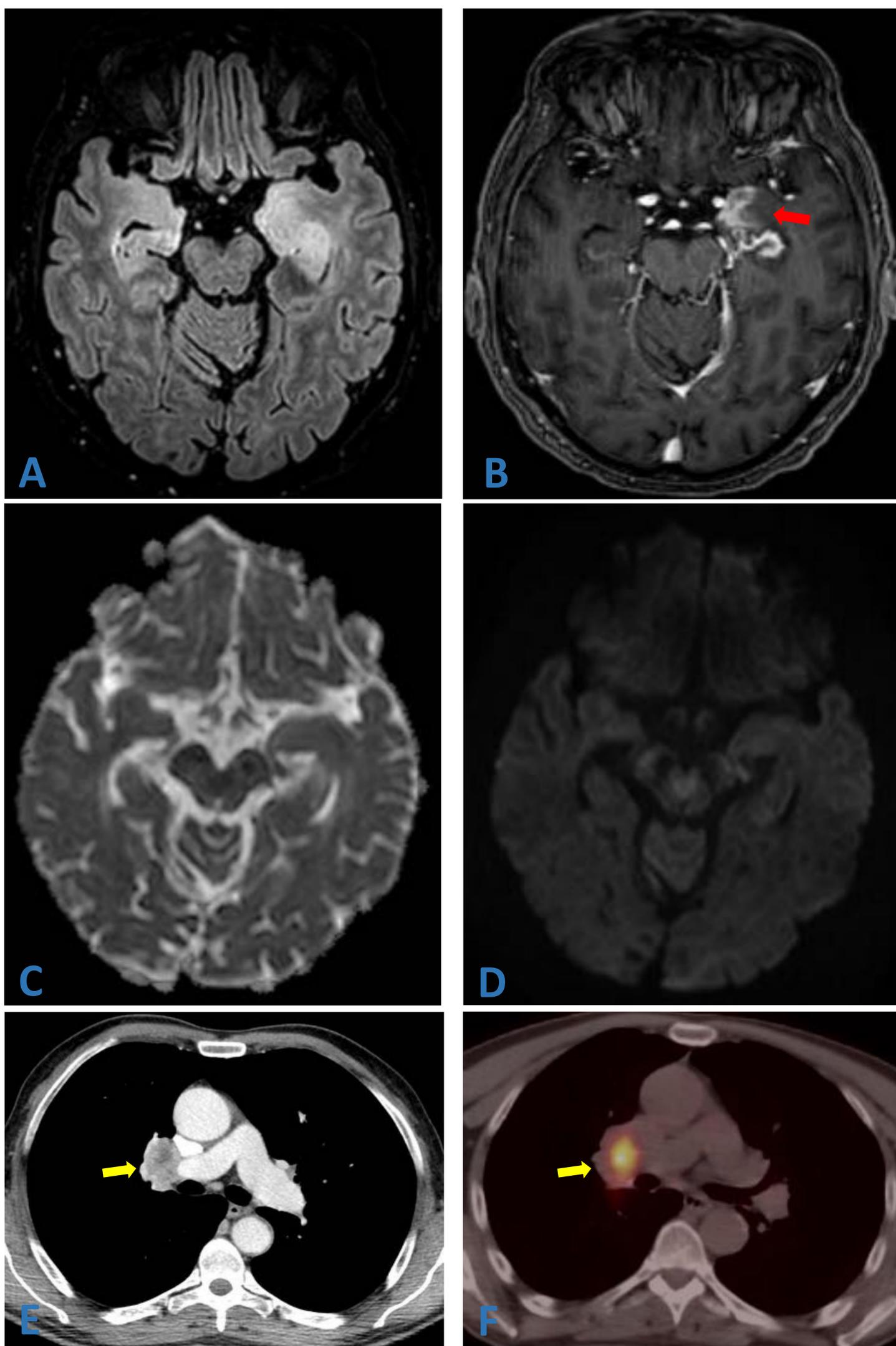
Las EA se pueden clasificar en paraneoplásicas y no paraneoplásicas en función de si están asociadas a un tumor o no respectivamente. Las paraneoplásicas se asocian con mayor frecuencia al tumor microcítico de pulmón pero también se puede asociar a otros tumores como el neuroblastoma, tumores germinales testiculares, al linfoma de Hodgkin, timoma o teratomas ováricos.

Además de en paraneoplásicas o no paraneoplásicas, las EA se clasifican en tipo I y tipo II en función de la localización del autoanticuerpo implicado. Esta distinción entre grupo I y grupo II es importante ya que en función del tipo variará la respuesta al tratamiento, la frecuencia de asociación con un tumor y el pronóstico.

Tipo I	Tipo II
Antígenos intracelulares/ antígenos onconeuronales (mecanismo citotóxico mediado por células T)	Antígenos de superficie celular(mecanismo de inmunidad humoral de neurotoxicidad)
Frecuentemente asociado a neoplasia	Raramente asociado a neoplasia
Anti-Hu, Anti-Ma/Ta, Anti- CV2, Anti-GAD	NMDRa, GABAr, VGKC (LGI1),VGCC, AMPAr
Mala respuesta al tratamiento inmunomodulador	Mejor respuesta al tratamiento inmunomodulador
Mal pronóstico: •Mala respuesta al tratamiento •Mayor prevalencia de daño neuronal irreversible	Mejor pronóstico

**Tipo I:** dentro del este grupo de EA el más frecuente es la EA anti-Hu

- Anti-Hu ([Fig. 2](#)):
  - El más común del grupo de las EA paraneoplásicas
  - 75% asociado a cáncer de pulmón de células pequeñas
  - Mal pronóstico en comparación con otros subtipos
  - Se asocia a encefalomielitis paraneoplásica y degeneración cerebelosa paraneoplásica
  - RM: además de los hallazgos comunes a las EA puede asociar aumento de señal en secuencias T2/FLAIR en el cerebelo y médula espinal



**Fig. 2:** paciente diagnosticado de EA tipo I (anti-Hu).

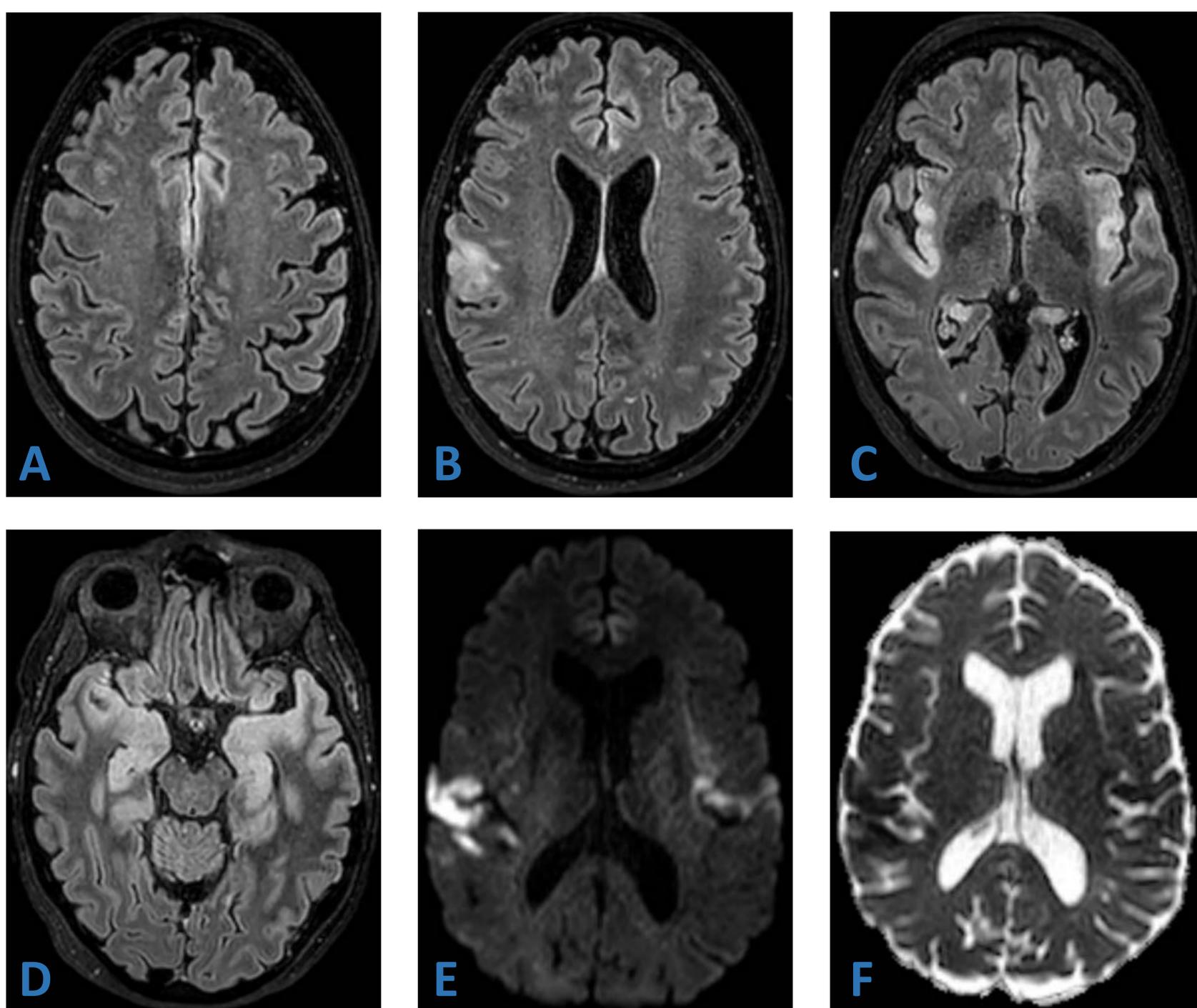
Hiperseñal en secuencia FLAIR (A) ambos lóbulos temporales mediales, de predominio en el derecho, con realce giriforme (flecha roja) tras la administración de contraste (B) y sin restricción de la difusión (C, D). El paciente presentaba una masa hiliar derecha (flechas amarillas), con hipermetabolismo en el estudio PET-TC (F) y con diagnóstico anatomopatológico de tumor microcítico de pulmón. El estudio de anticuerpos demostró anticuerpo anti-Hu

- Anti-Ma/Ta:
  - Se asocia a tumores testiculares en hombres jóvenes o a cáncer de mama o cáncer de pulmón de células pequeñas en paciente de mediana edad
  - Mejor pronóstico que las EA asociadas a anticuerpos anti-Hu
  - La mayoría de paciente (hasta un 60%) presenta síntomas de EA antes de detectarse el tumor
  - Clínicamente es poco frecuente que se manifieste con síntomas característicos de encefalitis límbica, siendo muy frecuente que se manifieste con oftalmoplejía
  - RM: hiperintensidad en secuencias T2/FLAIR de los lóbulos temporales mediales, tálamos y médula. También puede asociar captaciones nodulares de contraste que remedan un tumor o una infección.
  
- Anti-CV2:
  - Se asocia al tumor pulmonar de células pequeñas y al timoma maligno
  - Clínicamente puede cursar con movimientos coreiformes
  - RM: hallazgos atípicos, menor afectación en secuencias T2/FLAIR de los lóbulos temporales mediales y lesiones hiperintensas en el núcleo estriado
  
- Anti-GAD:
  - Anticuerpo tipo I no asociado en la mayoría de los casos con un tumor, se asocia a otras patologías autoinmunes no paraneoplásicas como la diabetes mellitus tipo I
  - Clínicamente se puede manifestar con síntomas de encefalitis límbica, síndrome de persona rígida y convulsiones
  - RM: afectación típica, aumento de señal en T2/FLAIR de los lóbulos temporales mediales

**Tipo II:** los anticuerpos de superficie celular causante de EA más frecuentes son los anticuerpos contra el receptor de N-metil D-aspartato (NMDAr) y los anticuerpos contra los receptores de potasio voltaje-dependientes (VGCK).

- NMDAr:
  - Del subgrupo de EA representa uno de los más comunes y mejor caracterizados
  - Más frecuente en mujeres jóvenes y niños. No asociado a cáncer en la gran mayoría de pacientes aunque se puede asociar a un tumor en paciente de edad avanzada
  - Mediado por una inmunoglobulina G contra la subunidad GluN1 de receptor neuronal N-metil D-aspartato
  - Disfunción neuronal inflamatoria reversible que puede evolucionar a disfunción neuronal permanente si no se trata
  - Clínicamente se caracteriza por un inicio con síntomas similares a una infección vírica seguido de síntomas psiquiátricos, progresando a disfunción del lóbulo temporal (amnesia y convulsiones) y terminando con déficits neurológicos severos (disfunción autonómica, distonía/discinesia, encefalopatía profunda)
  - Con un diagnóstico precoz y tratamiento este subtipo de EA tiene buen pronóstico y se puede conseguir una recuperación total
  - Se puede asociar a encefalitis herpética ([Fig. 3](#))

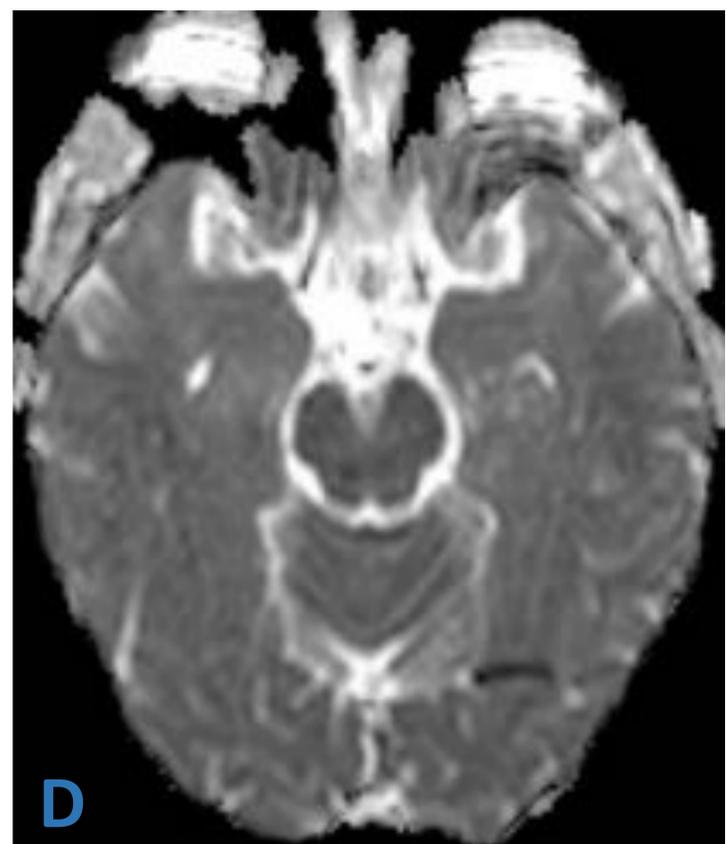
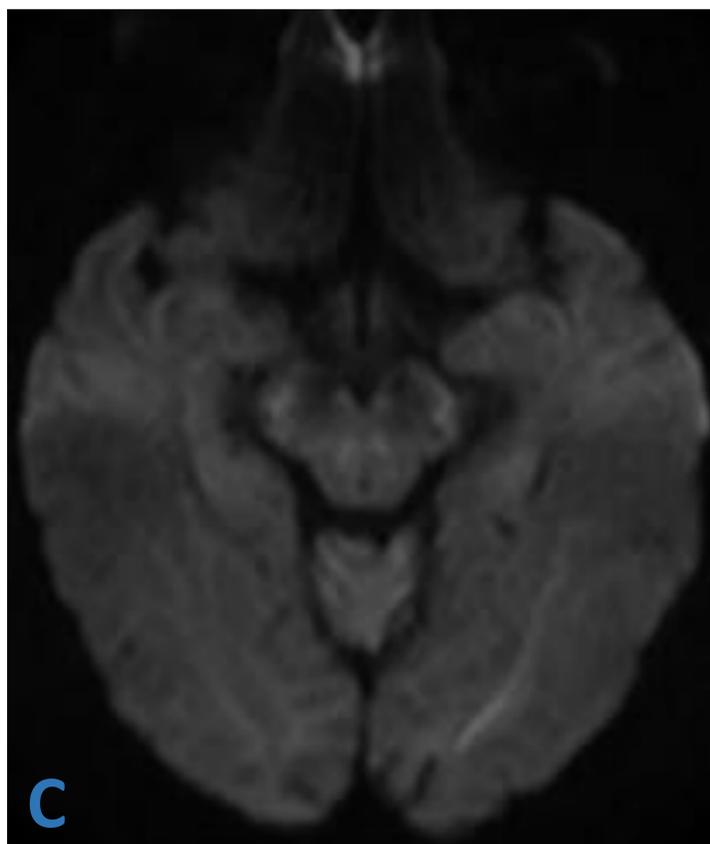
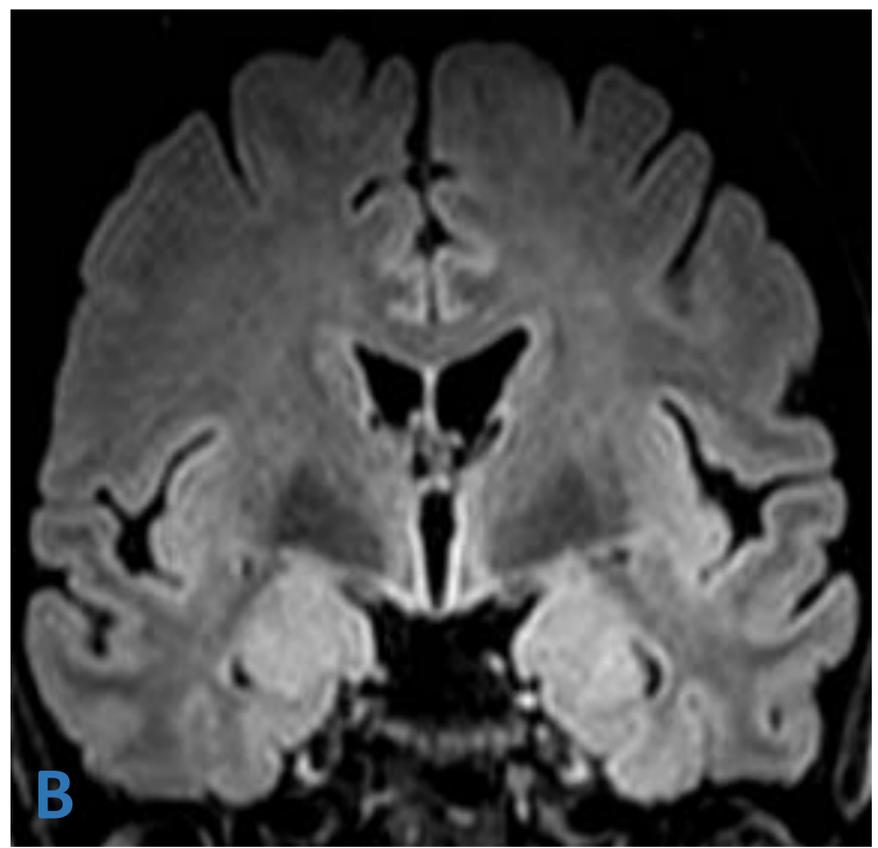
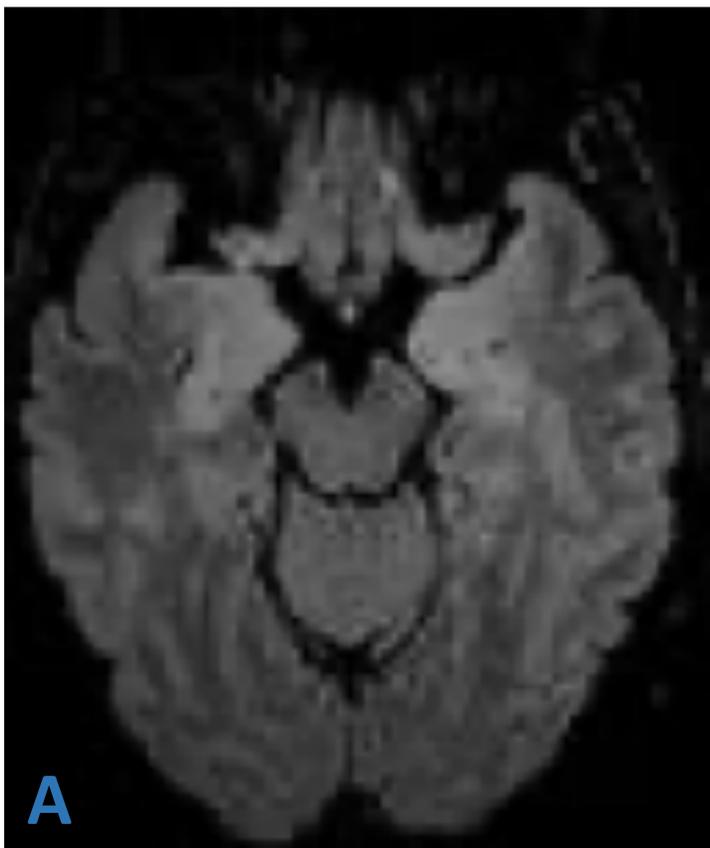
- RM: es poco frecuente que presente alteraciones al inicio o durante el seguimiento. Si se observan alteraciones estas presentan una alta variabilidad de distribución e hiperseñal por todo el cerebro, con realce cortical transitorio, sin restricción de la difusión ni hemorragia
- Si existe alta sospecha de este subtipo de EA y el estudio RM es normal, el PET-FDG puede ayudar a su diagnóstico ya que es más sensible para detectar anomalías en los lóbulos temporales que la RM



**Fig. 3:** paciente diagnosticado de EA tipo (NMDAr) y encefalitis herpética. Hiperseñal en secuencia FLAIR (A, B, C, D) afectando a hipocampos e ínsulas de forma bilateral asimétrica, de predominio derecho, así como del giro cingulado bilateral y del giro supramarginal derecho. Asocia marcada restricción de la difusión (E, F)

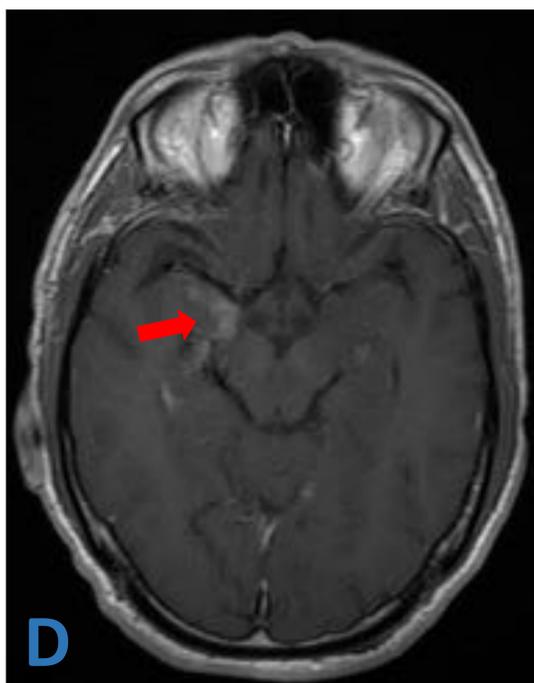
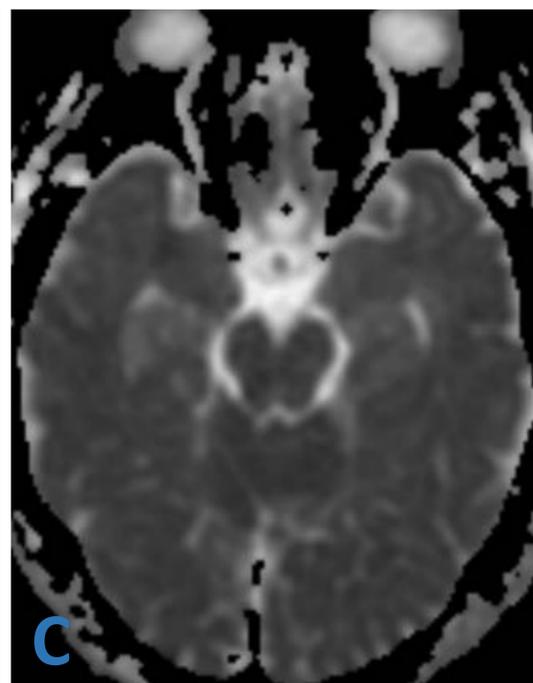
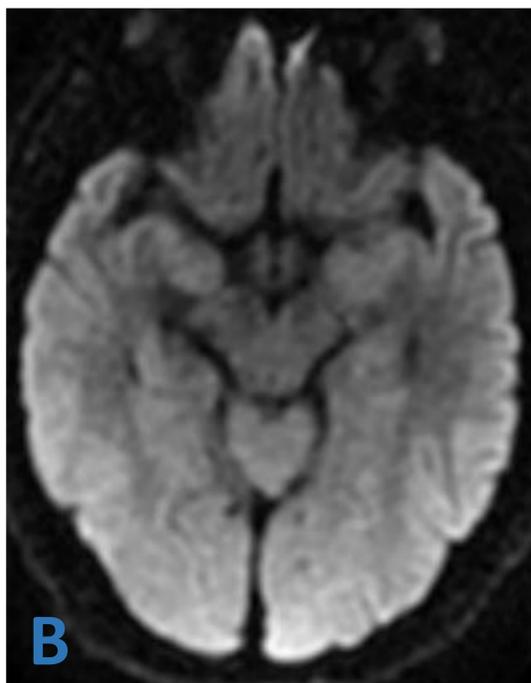
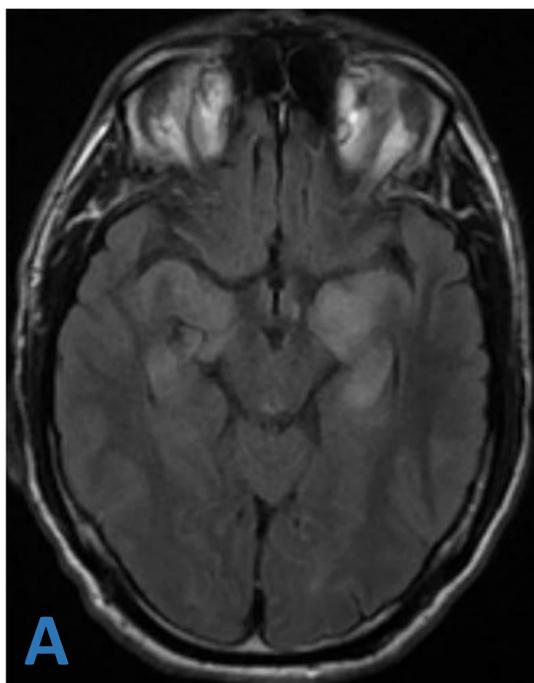
- GABA<sub>r</sub>:
  - Existen dos subtipos ya que puede afectar a la subunidad A o B del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico. Los pacientes con anticuerpos contra la subunidad B del receptor presentan una mayor asociación con tumores que el resto de anticuerpos del grupo II, asociándose con más frecuencia a tumor pulmonar de células pequeñas y tumores pulmonares neuroendocrinos. Los pacientes con anticuerpo contra la subunidad A no presentan asociación con un tumor
  - Clínicamente similar a EA por VGCK pero menos frecuente y con mejor pronóstico
  - RM: hiperseñal en secuencia T2/FLAIR de uno o ambos lóbulos temporales, en el caso de la afectación de la subunidad A del receptor se pueden observar lesiones hiperintensas fuera del sistema límbico.
  
- VGKC (LGI1, Caspr2) (Fig. 4, 5):
  - De las EA más frecuentes del grupo II
  - Causada por la disfunción inmunomediada de los canales de potasio voltaje dependientes que se encuentran en altas concentraciones en las estructuras límbicas. Agrupa una serie de anticuerpos entre los que destacan leucine rich glioma inactivated protein 1 (LGI1) y contactin-associated protein-like 2 (Caspr2)
  - Clínicamente se caracteriza por síntomas de encefalitis límbica pero es característico que se manifieste con epilepsia refractaria al tratamiento. Probablemente la predisposición genética a la autoinmunidad a VGCK sea un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia del lóbulo temporal

- RM: hiperseñal en secuencia T2/FLAIR de uno o ambos lóbulos temporales mediales. Durante el seguimiento se ha observado una propensión al desarrollo de hallazgos crónicos de esclerosis mesial temporal



**Fig. 4:** paciente con EA tipo II (anti-LGI1).

Hiperseñal en secuencia FLAIR (A, B) ambos lóbulos temporales mediales, sin restricción de la difusión (C, D). El estudio de anticuerpos demostró anticuerpo anti-LGI1.



**Fig. 5:** paciente con EA tipo II (anti-LGI1).

Hiperseñal en secuencia FLAIR (A) en ambos lóbulos temporales mediales, sin restricción de la difusión (B, C) y con captación de contraste (flecha) en la región anterior y medial de lóbulo temporal derecho (D). Se demostró la presencia de anticuerpos anti-LGI1.

- VGCC:

- Subtipo poco frecuente, descrito en mujeres jóvenes y niños
- RM: afectación extralímbica “migratoria”, realce giriforme tras la administración de contraste y necrosis cortical laminar.

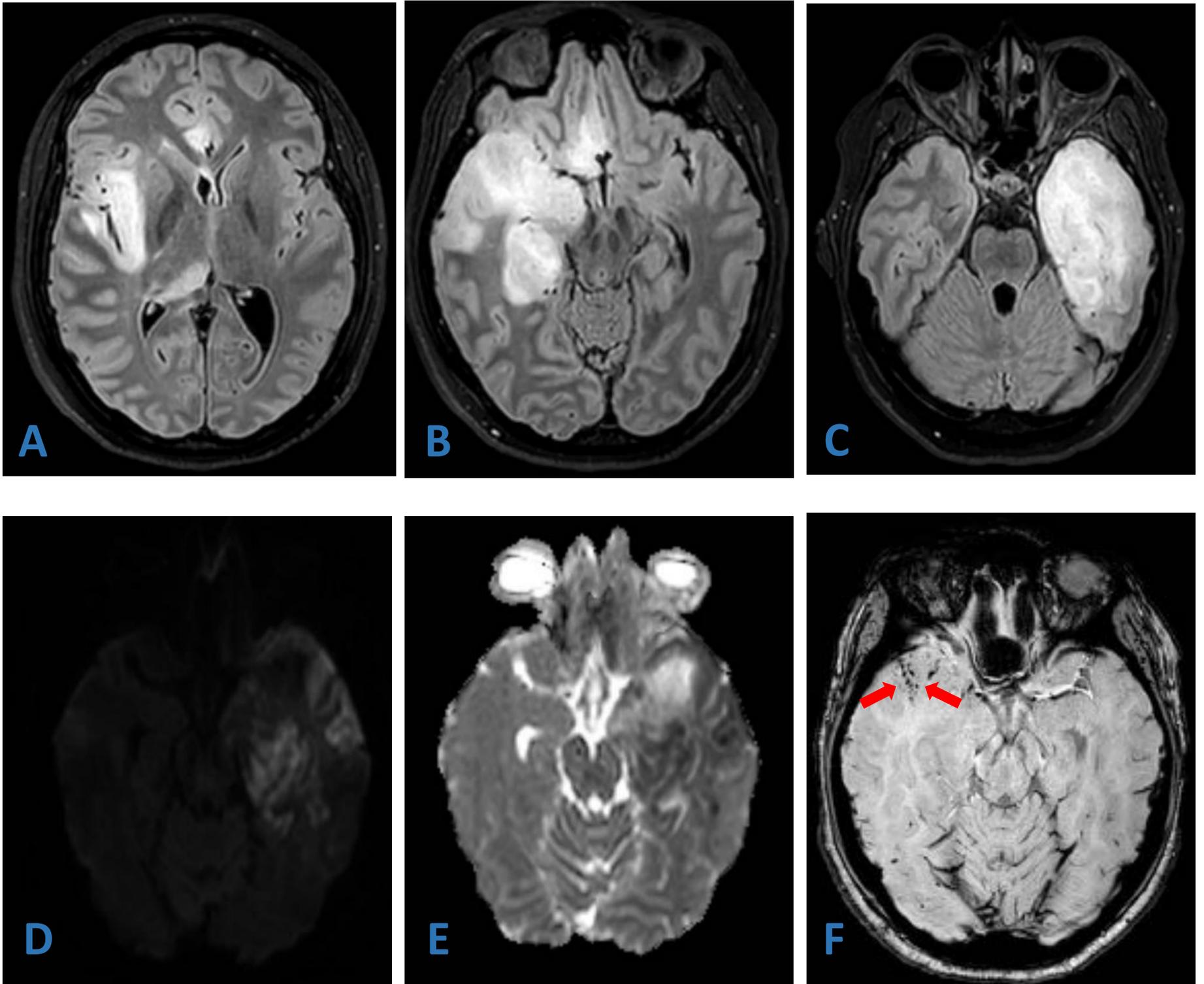
- AMPAr:

- Subtipo infrecuente
- Se puede asociar a tumores con mayor frecuencia que otras EA del tipo II, más frecuentemente en mujeres con cáncer de pulmón, mama o tumor tímico.
- Clínicamente se caracteriza por síntomas únicamente psiquiátricos de instauración subaguda.
- RM: hiperseñal en secuencia T2/FLAIR aislada del hipocampo

## 6. Diagnóstico diferencial

### Encefalitis herpética:

- Presenta una clínica, unas alteraciones electroencefalográficas y en el líquido cefalorraquídeo similares a la EA. En el caso de la encefalitis herpética puede presentarse como un cuadro más agudo y con fiebre, si bien estos hallazgos también pueden observarse en la EA
- Más frecuentemente causado por la infección por el virus herpes simplex 1 (VHS-1). Representa el tipo de encefalitis infecciosa más frecuente
- RM: en los casos de encefalitis herpética se podrá observar una afectación más generalizada del lóbulo temporal y la ínsula mientras en las EA será una afectación más focalizada en el lóbulo temporal medial. Lo más frecuente es una afectación bilateral y asimétrica de los lóbulos temporales con restricción de la difusión que se puede observar antes que las alteraciones en T2/FLAIR. La ausencia de afectación de los ganglios basales es altamente específica de encefalitis herpética mientras que en las EA se pueden observar alteraciones en los ganglios basales. Se pueden observar áreas de hemorragia petequiral generalmente transcurridas 24-48 h ([Fig. 6](#))



**Fig. 6:** paciente diagnosticado de encefalitis herpética.

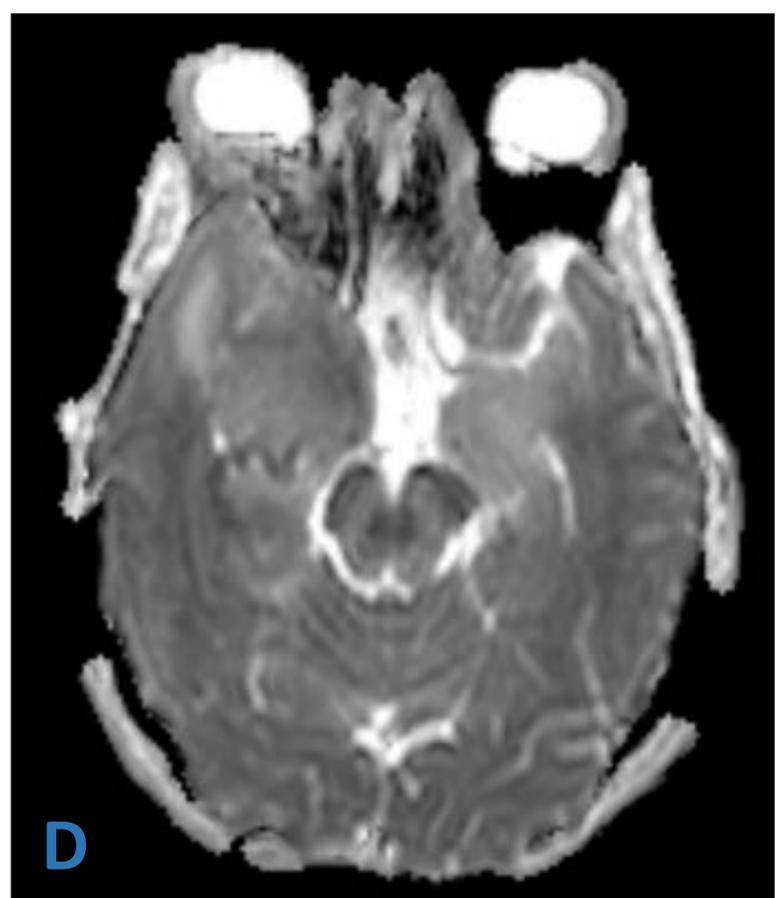
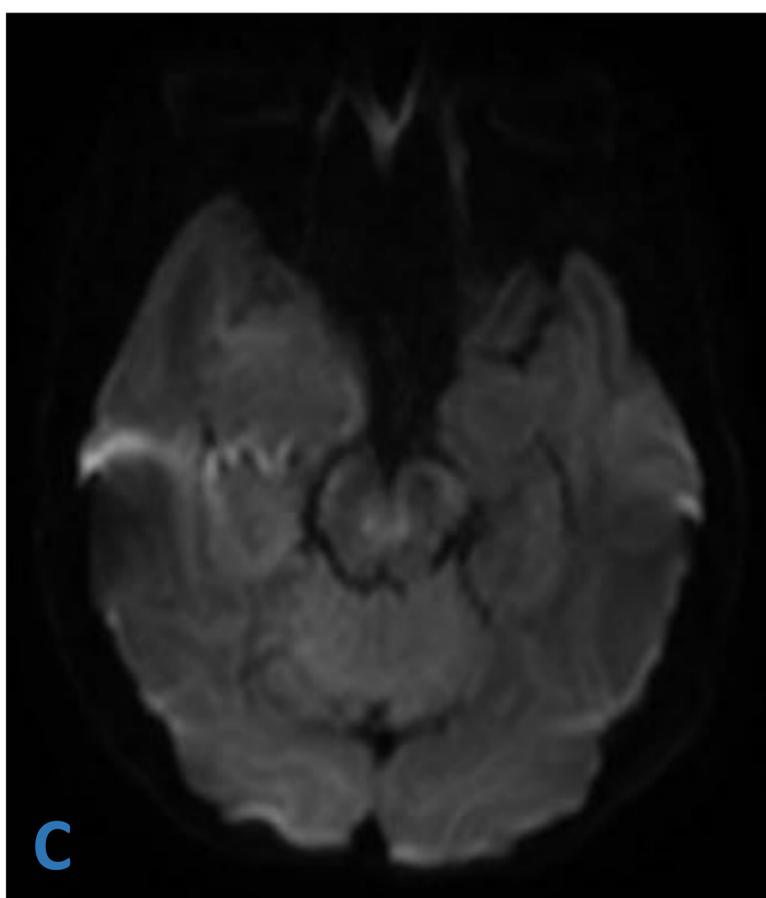
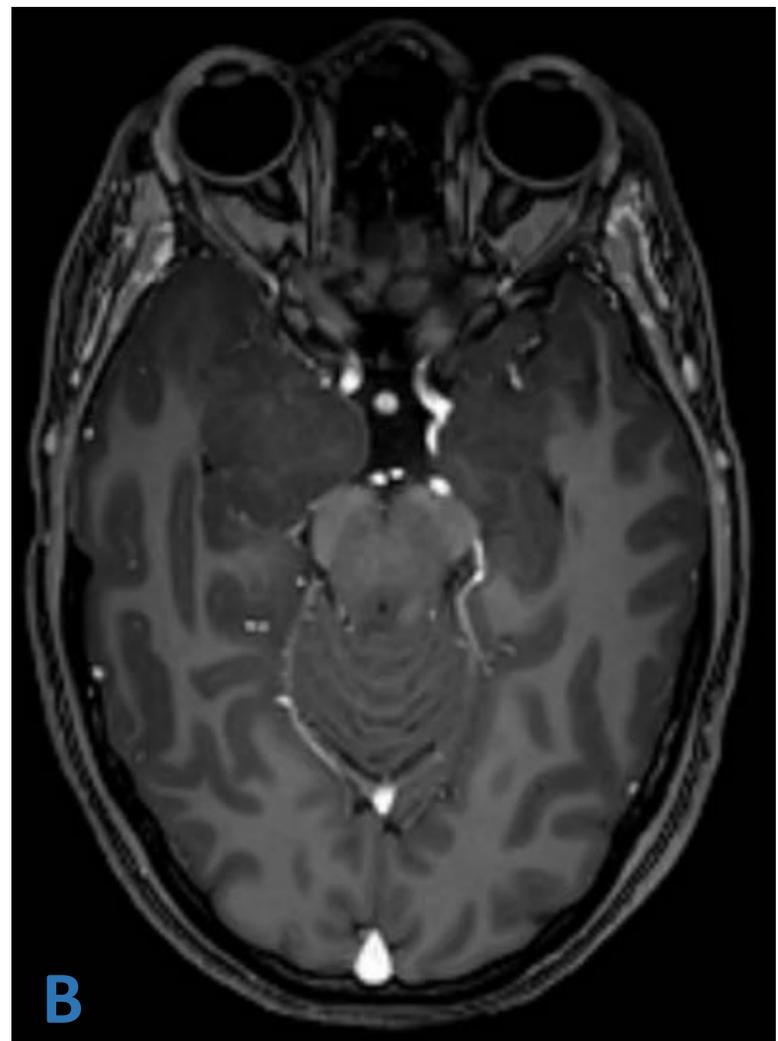
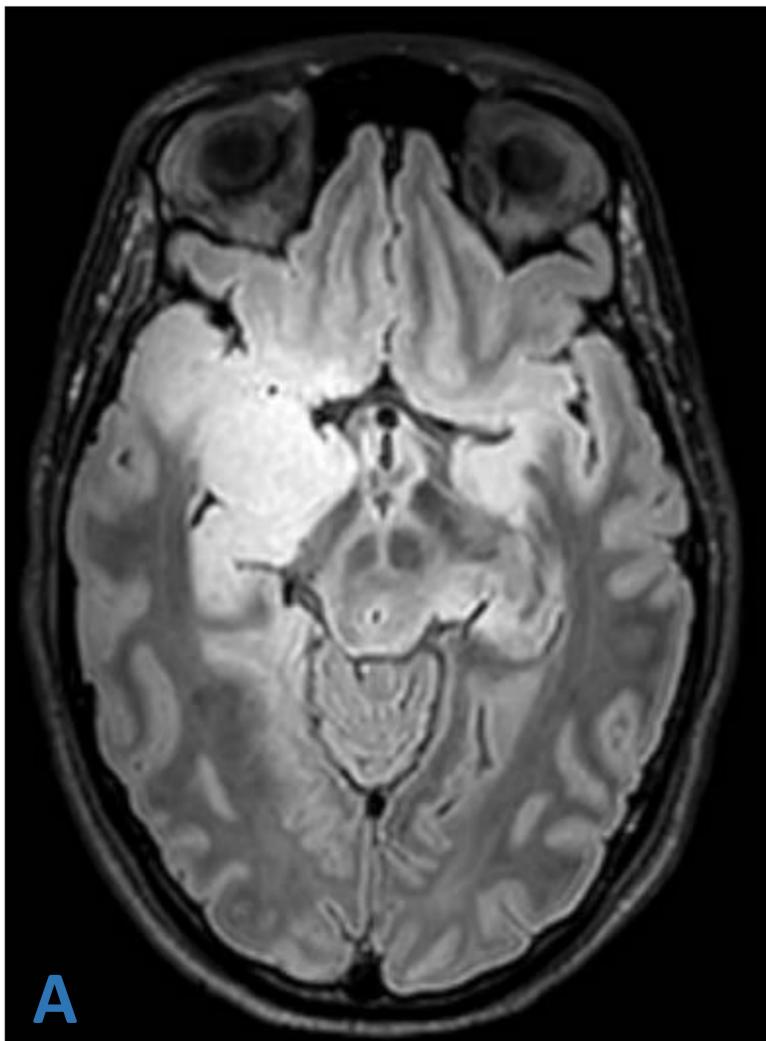
Hiperseñal en secuencia FLAIR (A, B, C) afectando a la sustancia gris y blanca de la región temporal, insular y tálamo, de aspecto tumefacto, que se asocia restricción de la difusión (D, E). Se visualizan focos puntiformes de artefacto de susceptibilidad magnética en la parte anterior del lóbulo temporal derecho en relación con hemorragia petequiral (flechas).

## Encefalitis por HHV-6:

- Pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en paciente con trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas
- Clínicamente similar a las EA
- RM: afectación de uno o ambos lóbulos temporales mediales, generalmente la afectación es bilateral y simétrica y se afecta especialmente la amígdala y el hipocampo, con restricción de la difusión y áreas de hemorragia

## Glioma temporal:

- Clínicamente puede presentar síntomas que remedan una EA
- RM: es más frecuente que la afectación sea unilateral, a diferencia de las EA en las que la afectación con más frecuencia es de ambos lóbulos temporales, sin embargo, la afectación bilateral no excluye la posibilidad de glioma. Uno de los hallazgos más característicos en los gliomas temporales es la pérdida de la diferenciación entre la cortical y la sustancia blanca subcortical. Puede observarse captación de contraste en los gliomas de alto grado, si bien este hallazgo no permite descartar EA ya que hasta en un 25% de los casos de EA se puede observar realce post-contraste ([Fig. 7](#))



**Fig. 7:** paciente con alteración del nivel de consciencia y crisis convulsiva, diagnosticado de astrocitoma anaplásico difuso.

Hiperseñal en secuencia FLAIR (**A**) en ambos lóbulos temporales mediales, con marcado predominio derecho, de aspecto tumefacto, sin captación de contraste (**B**) ni restricción de la difusión (**C, D**).

## Encefalopatía con autoinmunidad sistémica

- Manifestaciones neuropsiquiátricas de enfermedades inmunomediadas como en lupus eritematosos sistémico o enfermedades autoinmunes tiroideas (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto)
- Pueden estar mediadas por múltiples anticuerpos entre los que se encuentran el anticuerpo antifosfolípido, el anticuerpo del receptor anti-glutamato o anticuerpos antitiroideos
- En el caso de los anticuerpos antifosfolípidos clínicamente se puede producir el síndrome catastrófico antifosfolípido. En el estudio RM se caracteriza por hemorragias petequiales cerebrales por lo que las secuencias de susceptibilidad magnética son de gran utilidad
- En el caso de los anticuerpos antitiroideos se puede producir la encefalopatía de Hashimoto que tiene una clínica muy similar a las EA pero en el estudio RM se observan hallazgos de leucoencefalopatía, con áreas de hiperseñal confluentes subcorticales, periventriculares y en la sustancia blanca profunda.

# Conclusiones:

- Las EA representan un conjunto de encefalitis con una serie de manifestaciones clínicas y radiológicas características
- Diferenciar el subtipo de EA es de gran importancia para poder establecer un enfoque clínico y terapéutico adecuado
- Es fundamental conocer el diagnóstico diferencial de las EA para poder establecer una aproximación diagnóstica adecuada

# Referencias:

1. Hedlund, G., Salzman, K. and Osborn, A. 2nd . ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
2. 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;15:391–404.
3. Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk-Moller C, Beniczky S, Marner L, Thomsen C, et al. Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies - a national cohort study. *Eur J Neurol* 2017;24:999–1005.
4. 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;38:1070–8.
5. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014;21:722–30.
6. Zhang T, Duan Y, Ye J, Xu W, Shu N, Wang C, et al. Brain MRI Characteristics of Patients with Anti- N -Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-Year Clinical Outcome. *Am J Neuroradiol* 2018;39:824–9.
7. Zoccarato M, Vallengia S, Zuliani L, Gastaldi M, Mariotto S, Franciotta D, et al. Conventional brain MRI features distinguishing limbic encephalitis from mesial temporal glioma. *Neuroradiology* 2019;61:853–60.
8. Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer SL, Quek AML, et al. MRI Findings in Autoimmune Voltage-Gated Potassium Channel Complex Encephalitis with Seizures: One Potential Etiology for Mesial Temporal Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2014;35:84–9.
9. Da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM, do Amaral LLF. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. *Am J Neuroradiol* 2015;36:2196–205.