

ENCEFALITIS LÍMBICA Y
CAMBIOS POSTCRISIS.
¿QUIÉN ES QUIÉN?

Couchoud Falcó Alba, Zamora Valls Marta, Fernández
Hernández Carmen, Pastor Bono Pilar, Rozenfeld Kim,
Llinas Arce Marta, Garzón García Laura.

CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
VALENCIA

OBJETIVO DOCENTE

Analizar las características en Resonancia Magnética (RM) cerebral de la encefalitis y de las lesiones post-estatus epiléptico (EE), y exponer sus diferencias para un correcto diagnóstico.

REVISIÓN DEL TEMA

La **encefalitis autoinmune (EA)** es un trastorno inflamatorio grave mediado por anticuerpos del cerebro, con muchas causas posibles y un complejo diagnóstico diferencial. Típicamente afecta al sistema límbico, aunque se ha descrito la afectación de cualquier parte del sistema nervioso central (SNC).

El **estatus epiléptico (EE)** se define como una crisis epiléptica prolongada durante más de 30 minutos, o que acontecen sin recuperación de la conciencia o del estado neurológico previo. Se han descrito cambios en el parénquima cerebral residuales, sobre todo con afectación de los hipocampos.

Debido a la similitud en la localización y en las características de señal en RM de estas dos entidades, es importante conocer sus **características específicas y desarrollar claves diagnósticas que puedan ayudar a su diferenciación.**

ENCEFALITIS AUTOINMUNE

La EA es una consideración diagnóstica en pacientes con **inicio subagudo** (rápida progresión <3 meses) de alteración del estado mental (pérdida de memoria, estado mental alterado y/o síntomas psiquiátricos). Tiene una incidencia acumulativa de aproximadamente 3-9 por millón de personas/año y las condiciones comunes con otras entidades acontece su infradiagnóstico. No obstante, su diagnóstico está aumentando debido a una mayor concienciación clínica y a los nuevos biomarcadores de auto-anticuerpos neuronales, aunque sigue siendo poco común en general.

Su amplio diagnóstico diferencial incluye las encefalopatías tóxico-metabólicas, las alteraciones funcionales neurológicas, la enfermedad psiquiátrica primaria, las enfermedades neurodegenerativas, las neoplasias y la epilepsia.

Se puede dividir en dos grupos en función de su base fisiopatológica y en el tipo de anticuerpo responsable:

- Encefalitis límbica paraneoplásica: normalmente los anticuerpos son contra antígenos intracelulares. El cáncer de pulmón de células pequeñas es la causa clásica.
- Encefalitis límbica autoinmune no neoplásica: los anticuerpos son contra antígenos extracelulares, con mejor respuesta al tratamiento generalmente con una disfunción neuronal reversible.

1. Presentación clínica

La presentación clínica de la encefalitis autoinmune es diversa, con un curso subagudo:

- Convulsiones y epilepsia, incluido el estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE)
- Síntomas psiquiátricos (psicosis, depresión y trastornos del comportamiento, entre otros)
- Alteración de la memoria, trastornos del movimiento, trastornos del sueño
- Déficit neurológicos focales (como disfunción cerebelosa, signos localizados en el tronco del encéfalo...).



2. Características radiológicas

La **RM cerebral** es la **técnica diagnóstica de elección**, aunque en muchos casos de EA no se visualizan alteraciones en RM, especialmente en el curso temprano de la enfermedad.

En la EA clásica se afectan más frecuentemente **los lóbulos temporales mesiales y el sistema límbico**, normalmente de forma **bilateral**, aunque a veces asimétrico. Los lóbulos temporales laterales y la ínsula son localizaciones menos comunes. Los **ganglios basales** están frecuentemente comprometidos. Esta característica es útil para distinguir la EA de la encefalitis herpética, que, característicamente, respeta a los ganglios basales.

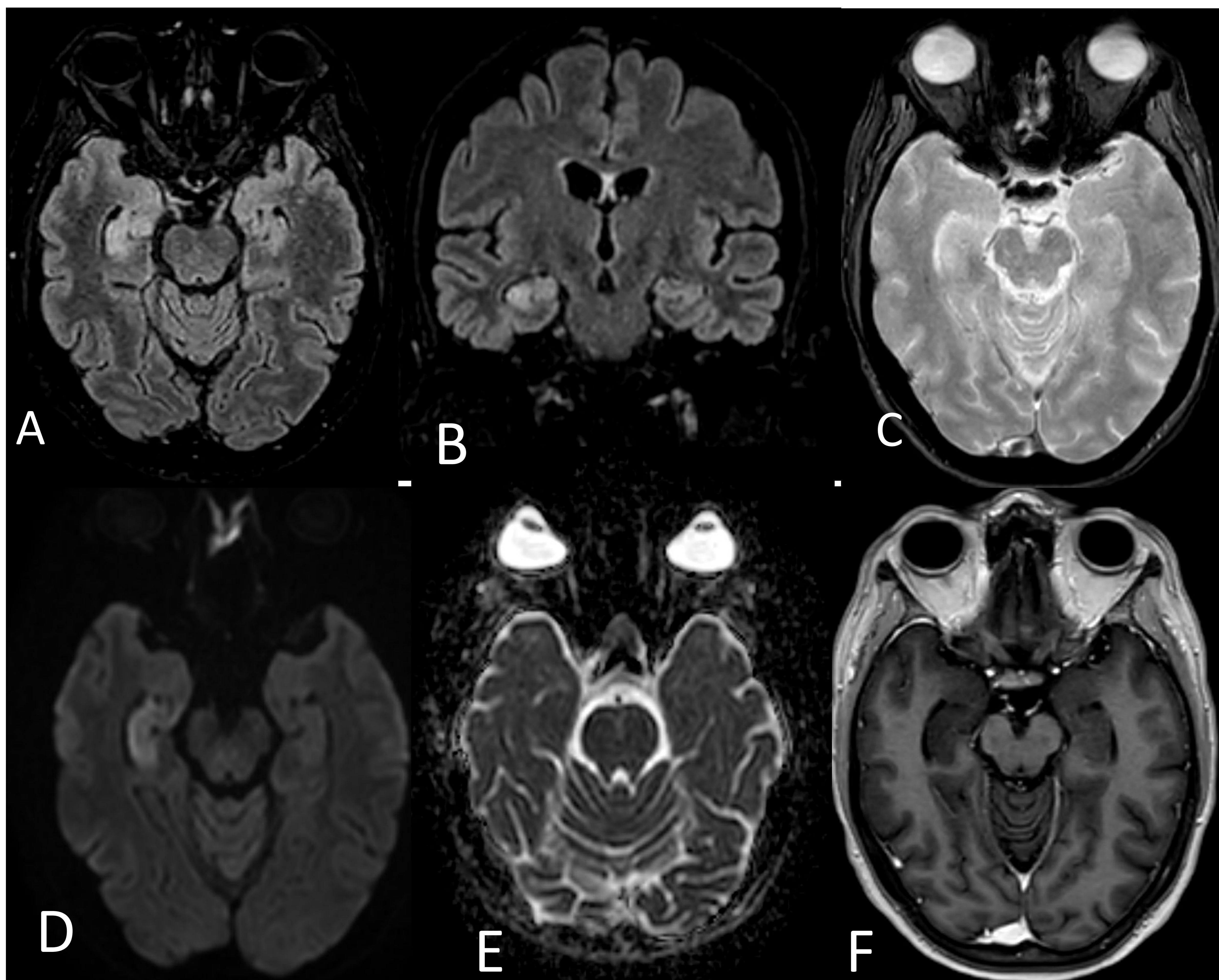
Típicamente se manifiesta como aumento de la señal **T2 y FLAIR** en dichas regiones.

Las secuencias **post-contraste i.v.** pueden mostrar áreas de realce parcheado.

La restricción de la señal en **DWI** (valores bajos de ADC) y las hemorragias no son comunes, por lo que la presencia de los mismos orientarían a otras entidades (como por ejemplo la encefalitis herpética).

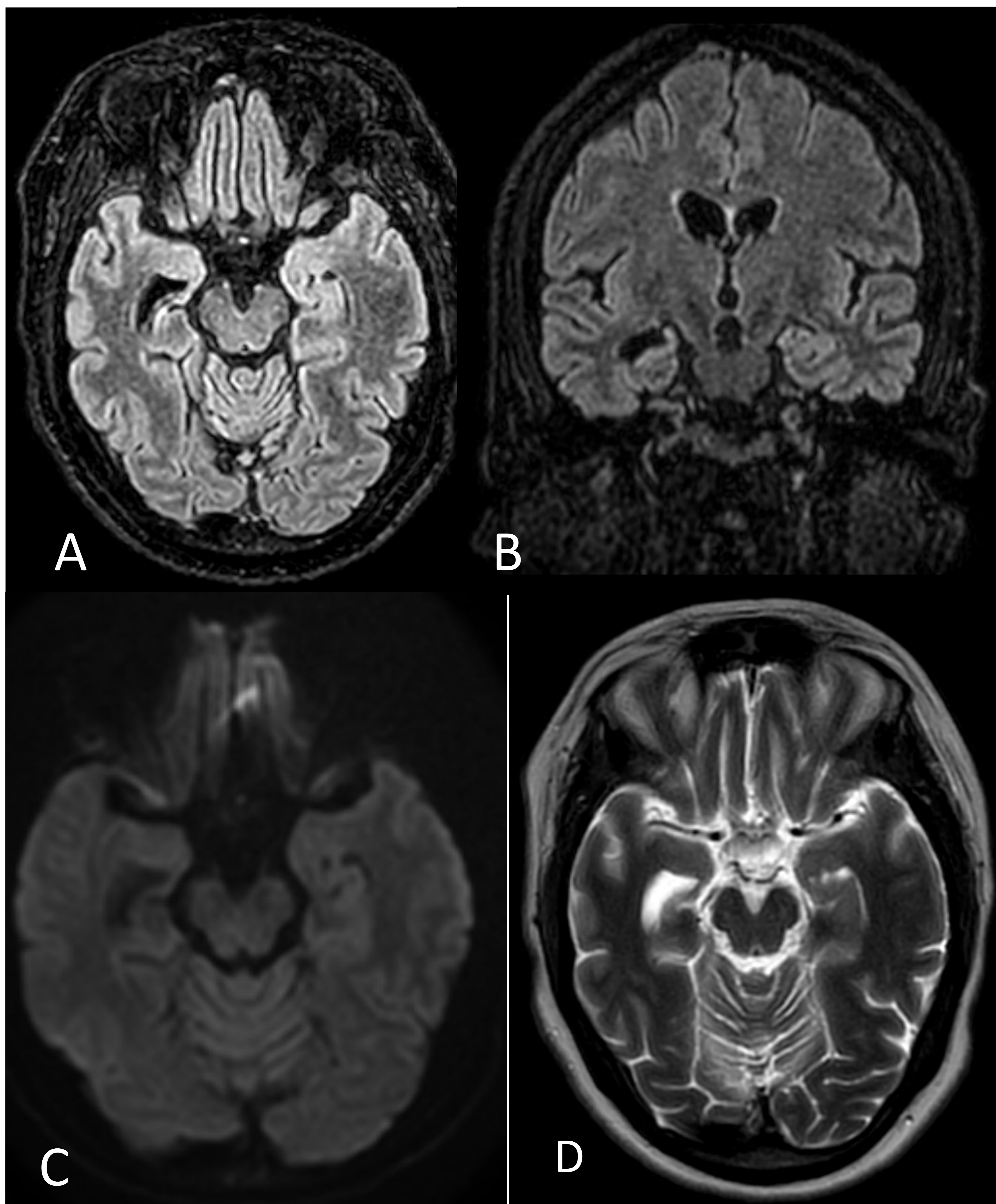
CASO 1:

Mujer de 46 años con síndrome linfoproliferativo (granulomatosis linfomatoide grado 2). En el PET-TC se identifica hipercaptación de ^{18}F -FDG en región medial temporal (límbica) derecha que obliga a descartar encefalitis.



A y B) FLAIR axial y coronal C) T2* D y E) Difusión y mapa ADC. F) T1 con contraste IV.

Se aprecia hipocampo derecho engrosado/hinchazón “swelling” con hiperseñal FLAIR y restricción de la difusión. No se identifican restos de hemosiderina ni captación.

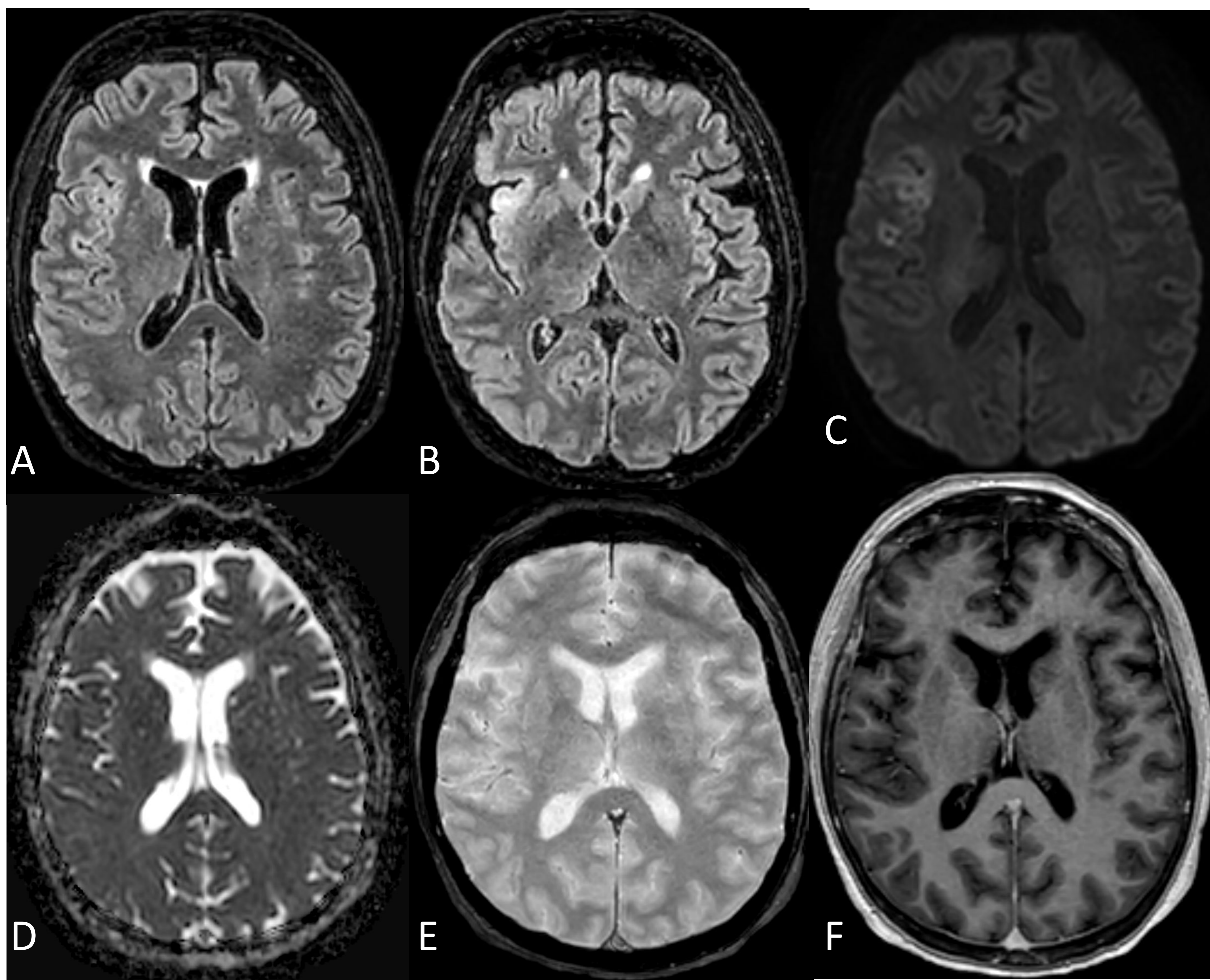


RM cerebral de control a los 6 meses, donde se observan cambios **residuales** a encefalitis límbica previa.

A y B) secuencia FLAIR axial y coronal: Atrofia del hipocampo derecho con dilatación del asta temporal sin hiperseñal. C y D) difusión y mapa ADC. No hay restricción.

CASO 2:

Paciente con antecedente de esquizofrenia. Acude a urgencias con alteración de conducta.

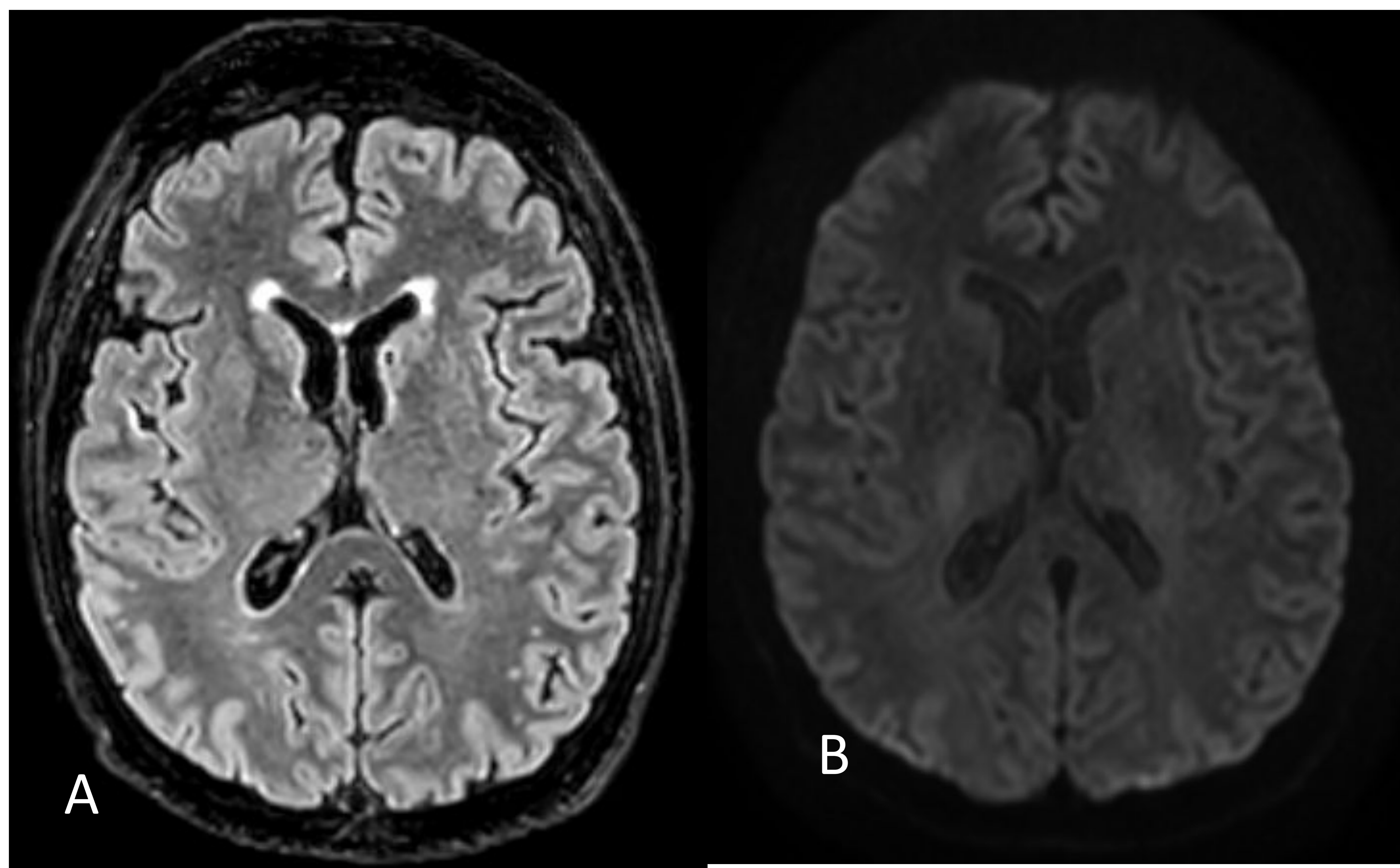


A, B) Axial FLAIR: Hiperseñal cortical en región frontoinsular derecha.

C, D) Axial difusión y mapa ADC: restricción de la difusión.

E) Axial T2*: no se observan restos de hemosiderina.

F) T1 axial con contraste IV : No hay realce.



→ RM de control a los 10 días

- A) Axial FLAIR: Mejoría radiológica con desaparición de la hiperseñal fronto-insular derecha
- B) Axial difusión: Resolución de la restricción en difusión

3. Criterios diagnósticos

Graus y cols. proponen estos criterios para el diagnóstico de EA ante un paciente con encefalitis de nueva aparición:

1. Inicio subagudo con síntomas de pérdida de memoria a corto plazo (memoria de trabajo) o síntomas psiquiátricos.
2. En RM hiperintensidad en lóbulos temporales mesiales en secuencias T2-FLAIR.
3. Al menos uno: Pleocitosis LCR / EEG con ondas lentas / actividad epiléptica en lóbulos temporales.
4. Exclusión de otra causa.

En los estudios de RM en los que la afectación de los hipocampos es unilateral o normal, no consideramos estos casos como EA definitiva a menos que posteriormente se detecten anticuerpos específicos; ya que estas características pueden mostrarse en otras entidades como la epilepsia, la encefalitis con virus del herpes y los gliomas, entre otros.

ESTATUS EPILEPTICO

El EE es una convulsión aguda y prolongada que persiste durante un periodo de tiempo suficiente o se repite con suficiente frecuencia como para que no se produzca la recuperación entre ataques.

1. Presentación clínica

Se pueden clasificar en las siguientes categorías clínicas

- Estado epiléptico convulsivo: características motoras focales o generalizadas (o desconocidas) al inicio.
- Estado epiléptico no convulsivo (NCSE): ausencia de características motoras. Estado epiléptico de ausencia o un estado epiléptico focal con alteración de la conciencia.
- Estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE): secundario a encefalitis límbica en un tercio.
- Síndrome de epilepsia relacionado con infección febril (FIREs): ocurre en un paciente previamente sano sin antecedentes conocidos de epilepsia, que no tiene una causa estructural, tóxica o metabólica identificable para su estado epiléptico refractario cuando sigue a una enfermedad febril.

En pacientes con antecedentes conocidos de epilepsia los motivos más frecuentes son las variaciones en los fármacos o los secundarios al síndrome de abstinencia.

En los casos de los pacientes sin antecedentes de enfermedad epiléptica, hay que valorar las principales causas como ictus, trastornos metabólicos toxicidad y encefalitis.

2. Características radiológicas

La **RM** es la **técnica de elección** para el estudio del EE.

Los cambios debidos a EE normalmente tienen una distribución córtico-subcortical, siendo el “**swelling**” **giral** un hallazgo común. Las estructuras mesolímbicas, la región pulvinar talámica, el esplenio del cuerpo calloso, la corteza insular, el claustrum, y el cerebelo contralateral son las regiones que más frecuentemente se han reportado.

Estos cambios se localizan en el foco epileptógeno o en las regiones remotas funcionalmente conectadas al foco epileptógeno. Los hallazgos focales en el EEG, incluyendo las descargas epileptiformes lateralizadas periódicas, podrían corresponder topográficamente a los cambios visuaizados en la RM cerebral.

Los cambios más comunes son la afectación uni o bilateral, con aumento de la señal en **secuencias T2** (más evidente en **FLAIR**) y “swelling” asociado.

El **realce de contraste i.v.** es extremadamente variable, desde ausencia de realce a marcadamente captante, que puede mostrar distribución giriforme o leptomenígea.

Pueden mostrar aumento de la señal en **DWI**, siendo importante analizar los valores de **ADC**,

Estos cambios estructurales podrían ser debidos a la excesiva demanda metabólica de los tejidos por la actividad convulsiva mantenida, lo que se traduce en un edema vasogénico y/o citotóxico.

Cuando la hiperseñal en DWI se asocia a caída significativa (>10%) del ADC, refleja edema citotóxico. En este caso será reversible, a diferencia del infarto agudo. E

El mecanismo propuesto para este fenómeno es que el desajuste entre el aumento de la utilización de la glucosa debido a una actividad convulsiva prolongada y el flujo sanguíneo cerebral, provoca un desacoplamiento entre el suministro y el metabolismo del flujo sanguíneo; mientras que en el accidente cerebrovascular agudo, la causa es el cese de flujo sanguíneo. Por el contrario, cuando la hiperseñal en DWI no asocie caída del ADC, se traduce en edema vasogénico potencialmente reversible.

Algunos autores sugieren que estos 2 tipos de edema cerebral representan un continuo en la cascada patológica, dependiendo del momento en el que se realice la RM tras el EE.

El estudio de **perfusión cerebral** ha demostrado tener una alta validez diagnóstica (con valor predictivo positivo del 93.75% y un valor predictivo negativo del 69.23%) para el diagnóstico del EE.

Varios estudios han investigado la sensibilidad de la perfusión con TC y RM, así como la temporalidad de las alteraciones peri-ictales.

Se ha reportado que las alteraciones regionales de la perfusión cerebral se da hasta en el 78% de los pacientes con EE, y pueden permanecer hasta 3 días tras del EE.

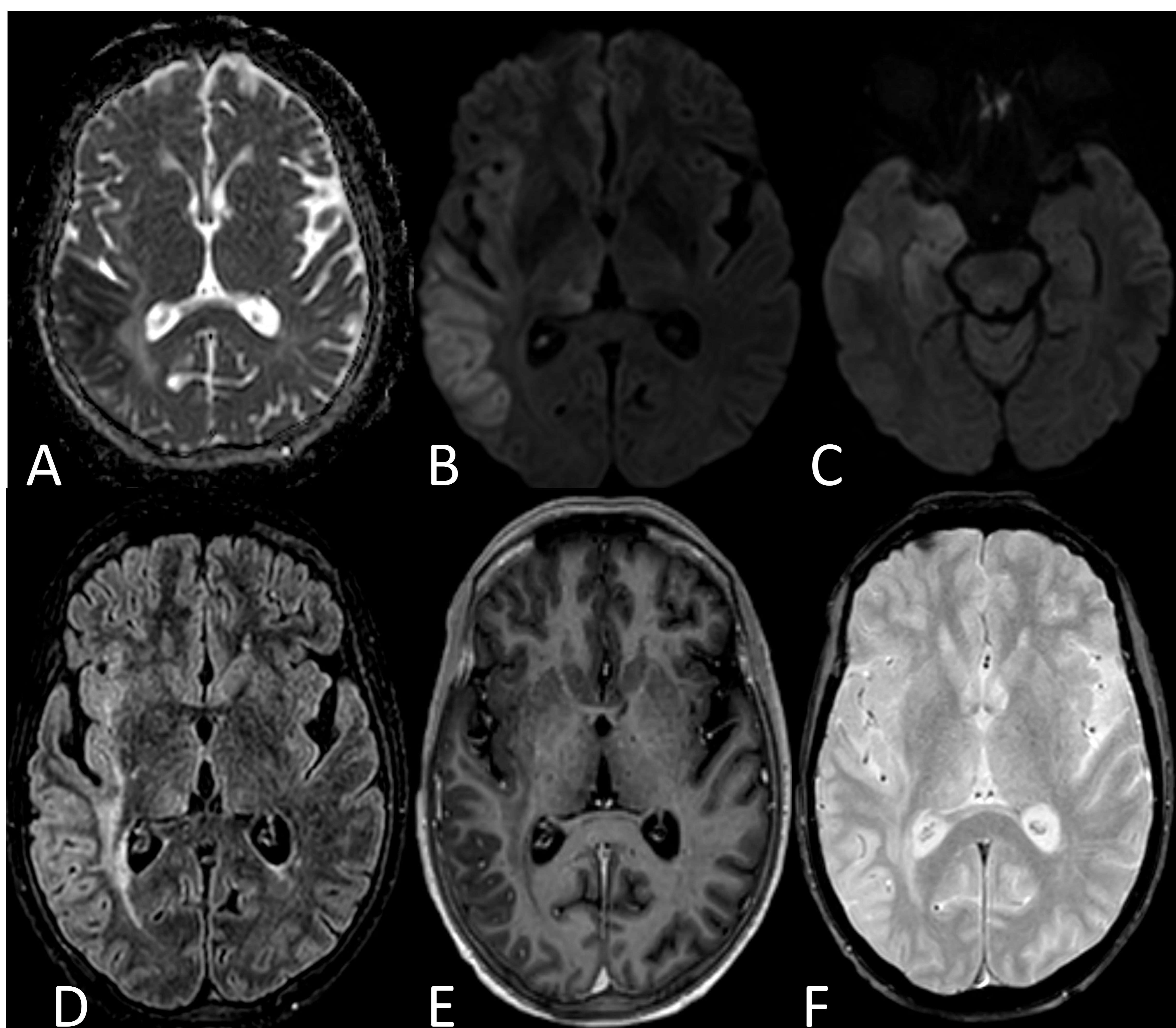
En estos pacientes se suele observar una asociación significativa entre la imagen peri-ictal y el aumento del rCBV correspondiente, lo que traduce hiperperfusión.

El uso combinado de las secuencias de DWI y perfusión podría ser una herramienta útil ante la sospecha de EE.

En conclusión, las variables alteraciones en la neuroimagen, incluyendo edema citotóxico y edema vasogénico, alteraciones en FLAIR y en la perfusión cerebral, pueden ser descritas en pacientes con EE. La restricción de la difusión no respetando territorios vasculares, la hiperperfusión, la afectación frecuente de las estructuras temporales mesiales y de la región pulvinar talámica, así como la reversibilidad de las alteraciones, son claves para la aproximación diagnóstica del EE. No obstante, no so suficientes para descartar otras causas de epilepsia.

CASO 3:

Paciente de 65 años con status epiléptico focal. Crisis motoras de hemisferio izquierdo



Cambios secundarios a estatus epiléptico.

A) Axial difusión y B,C) Mapas ADC: Restricción en secuencias difusión.

D) Axial FLAIR: Hiperintensidad cortical parietal, insular, temporal derechas afectando amígdala, uncus del hipocampo, tálamo derecho (región pulvinar), con engrosamiento cortical,

E) Axial T1 con contraste iv: Sin realce.

F) Axial T2* : No componente hemorrágico en secuencia.

CONCLUSIONES

- La EA y el EE (así como otras entidades de origen infeccioso, inflamatorio, mitocondrial y vascular) muestran localizaciones y características de señal en RM similares entre sí, lo que implica un **reto diagnóstico** para el clínico y el radiólogo.
- Características como síntomas cognitivos y/o psiquiátricos y el inicio subagudo de los mismos, la afectación de los lóbulos temporales mesiales, la pleocitosis en LCR, la alteración en EEG en lóbulos temporales, así como la exclusión de otra causa, nos pueden ayudar en el diagnóstico de EA.
- El antecedente de crisis convulsivas sumado a alteraciones variables en RM como edema citotóxico y/o vasogénico, “swelling” giral e hiperperfusión cerebral, pueden orientar al diagnóstico de EE. Ante la ausencia de convulsiones previas, la combinación de DWI, perfusión cerebral y los hallazgos EEG podrían ser una herramienta útil para el complicado diagnóstico de los cambios post-crisis del EE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Celluci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404
2. BP Kelley, SC Patel, HL Marín, JJ Corrigan, PD Mitsias, B Griffith. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017. 38:1070 –78.
3. Eoin P. Flanagan, MD; Michael D. Geschwind, MD, PhD; A. Sebastian Lopez-Chiriboga, MD; Kyle M. Blackburn, MD; Sanchit Turaga, MD; Sophie Binks, MD; Jennifer Zitser, MD; Jeffrey M. Gelfand, MD; Gregory S. Day, MD; S. Richard Dunham, MD; Stefanie J. Rodenbeck, MD; Stacey L. Clardy, MD, PhD; Andrew J. Solomon, MD; Sean J. Pittock, MD; Andrew McKeon, MD; Divyanshu Dubey, MD; Anastasia Zekeridou, MD, PhD; Michel Toledano, MD; Lindsey E. Turner; Steven Vernino, MD, PhD; Sarosh R. Irani, MD, DPhil. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2023;80(1):30-39.
4. Osborn, Salzman, Jhaveri. *Diagnostic Imaging: Brain*. 3^aed. Philadelphia 2016, Elsevier 692-707
5. Smirniotopoulos J G, Murphy F et al. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007;27,2: 534
6. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ et-al. Encefalitis límbica: una comparación clínico-radiológica entre etiologías herpéticas y autoinmunes. *EUR. J. Neurol*. 2013;20 (12): 1566-70.

BIBLIOGRAFÍA

7. Kim JA, Chung JI, Yoon PH et al. Cambios transitorios en la señal de RM en pacientes con convulsiones tonicoclónicas generalizadas o estado epiléptico: imágenes ponderadas por difusión periictal. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22 (6): 1149-60.
8. Manuel Köstner, Michael Rebsamen, Piotr Radojewski, Christian Rummel, Baudouin Jin, Raphael Meier, Uzeyir Ahmadli, Kaspar Schindler and Roland Wiest. Large-scale transient peri-ictal perfusion magnetic resonance imaging abnormalities detected by quantitative image analysis. BRAIN COMMUNICATIONS 2023; 1-13.
9. Neuroimaging Findings in Patients with Status Epilepticus: The Role of Diffusion and Perfusion Imaging. Burak Merhan , Özlem Kayım Yıldız Kayim-Yildiz , Bülent Yıldız. Archives of Epilepsy 2022;28(4): 163-168
10. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M, Guzman L, Sarria S, Salas-Puig X, Toledo M, Rovira À. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. Epilepsia. 2019 Jul;60(7):1317-1324.
11. Restrepo-Vera JL, Coscojuela P, Fonseca E, Quintana M, Sarria-Estrada S, Santamarina E, Abaira L, Sueiras M, Thonon V, Álvarez-Sabin J, Toledo M, Rovira A. Epileptic seizures in the emergency room: clinical and electroencephalographic findings associated with brain perfusion patterns on computed tomography. J Neurol. 2022 Feb 13:1–9.