

HALLAZGOS POR IMAGEN QUE ORIENTAN AL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS ENCEFALITIS AUTOINMUNES

Carmen Ferre Fernández¹, Laura Serrano Velasco¹,
Pedro Ruiz Bernal¹, Lucía Contreras Espejo¹,
Juan José Molina Najas¹, Juan Ramón Martínez Martínez¹,
Marc Agudelo Cifuentes¹, José Ignacio Tudela Martínez¹,
Irene Sánchez Serna¹.

¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Objetivos docentes

- Conocer las encefalitis mediadas por *anticuerpos* y sus diversos subtipos.
- Describir los principales hallazgos por imagen de las distintas *encefalitis autoinmunes* para asegurar un correcto manejo clínico y un mejor pronóstico
- Realizar un correcto **diagnóstico diferencial** con otras patologías que producen encefalitis límbicas.

Introducción

Encefalitis autoinmunes (EA):

- Enfermedades mediadas por el sistema inmune que afectan al sistema nervioso central (SNC).
- Espectro variable de manifestaciones clínicas, que van desde el inicio leve o insidioso del **deterioro cognitivo** hasta formas más complejas de encefalopatía con **convulsiones refractarias**.
- Se caracterizan por una afectación del **sistema límbico** con afectación en mayor o menor medida de los **lóbulos temporales**.
- La **resonancia magnética (RM)** es la prueba de imagen de elección ante la sospecha de esta patología.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de las EA es de gran importancia para un tratamiento precoz, que supone un cambio en el pronóstico de la enfermedad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA

Manifestaciones clínicas:

Inicio **subagudo** con rápida progresión (< 3 meses) de déficit neurológico, convulsiones o alteraciones del comportamiento que sugieren afectación del **sistema límbico**.

Manifestaciones por imagen:

Alteraciones de señal de RM en ambos **lóbulos temporales mediales** en secuencias potenciadas en T2.

Al menos una de las siguientes:

- **Punción lumbar:** Pleocitosis en el LCR (recuento celular > 5 células/mm³)
- **EEG** con actividad epiléptica o actividad de onda lenta afectando a los lóbulos temporales.

Exclusión de otras causas alternativas incluidas en el diagnóstico diferencial

* El diagnóstico de EA, por tanto, no requiere necesariamente de la detección del Ac implicado.

Clasificación

Se pueden diferenciar **dos tipos de encefalitis límbica autoinmunes** en función del tipo de anticuerpo implicado:

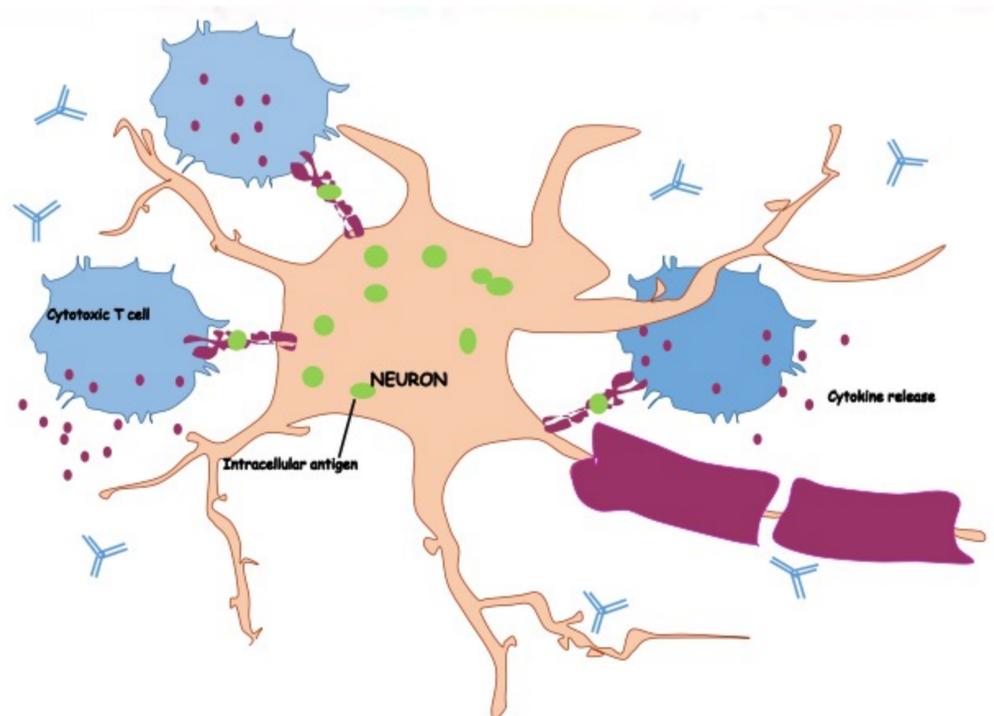
- **Tipo I** o *anticuerpos contra antígenos intracelulares*, más relacionados con *síndromes paraneoplásicos*.
- **Tipo II** o *anticuerpos contra antígenos de superficie celular*.

Ambos tienen características clínicas y de imagen superpuestas.

AC TIPO 1	AC TIPO 2
Ac contra antígenos intracelulares y antígenos onconeuronales.	Ac contra antígenos de superficie celular
Mecanismo citotóxico mediado por células T	Mecanismo de inmunidad humoral de neurotoxicidad.
Frecuentemente asociado a neoplasia	Raramente asociado a neoplasia
Mala respuesta a tratamiento inmunomodulador	Buena respuesta al tratamiento inmunomodulador
Tipos: <ul style="list-style-type: none">• Ac Anti-Hu• Ac Anti-Ma/Ta• Ac Anti-CV2• Ac anti-ácido glutámico decarboxilasa (Anti-GAD)	Tipos: <ul style="list-style-type: none">• Ac anti-receptor N-metil-D-aspartato• Ac anti-canal de K⁺ dependientes de voltaje• Ac anti-canal de Ca²⁺ dependientes de voltaje• Ac anti-receptor GABA• Ac anti-receptor ácido alfa hidroxí-5 metil-4 isoxaxolepropionico (AMPA)

ANTICUERPOS DEL GRUPO 1: EA CON AC CONTRA AG INTRACELULARES

1. Ac Anti-Hu
2. Ac Anti-Ma/Ta
3. Ac Anti-CV2
4. Ac anti-GAD
5. Otros subtipos



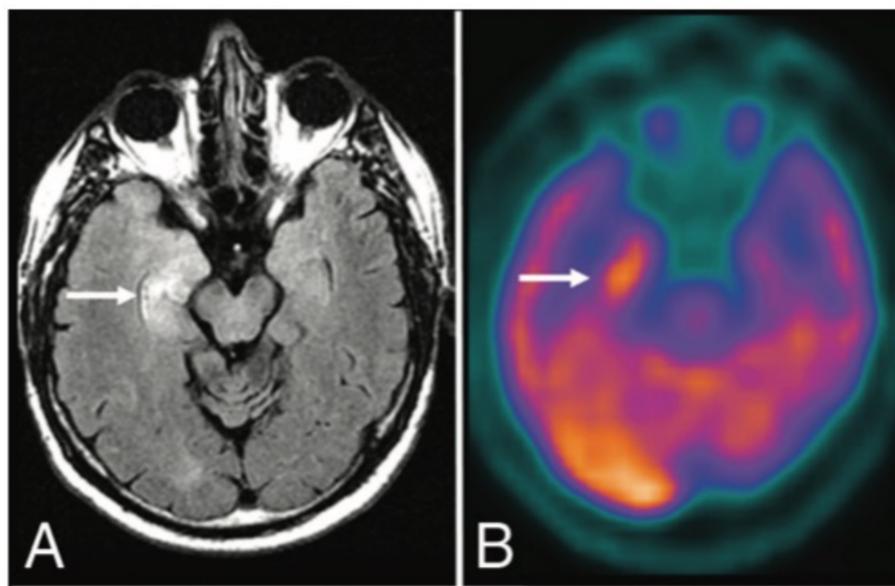
Mecanismos citotóxicos mediados por células T

Asociado a NEOPLASIAS

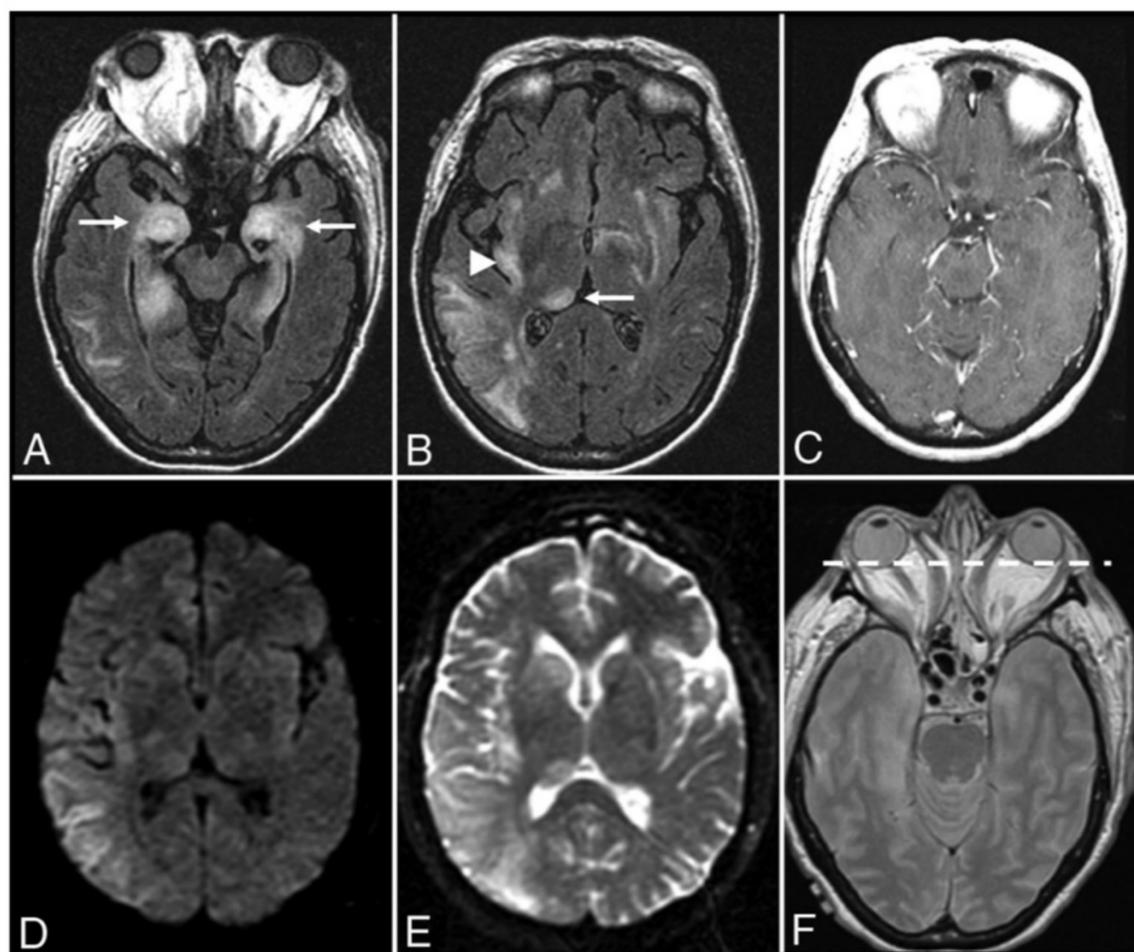
MALA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

1. Ac ANTI-HU (Ac nuclear antineuronal 1)

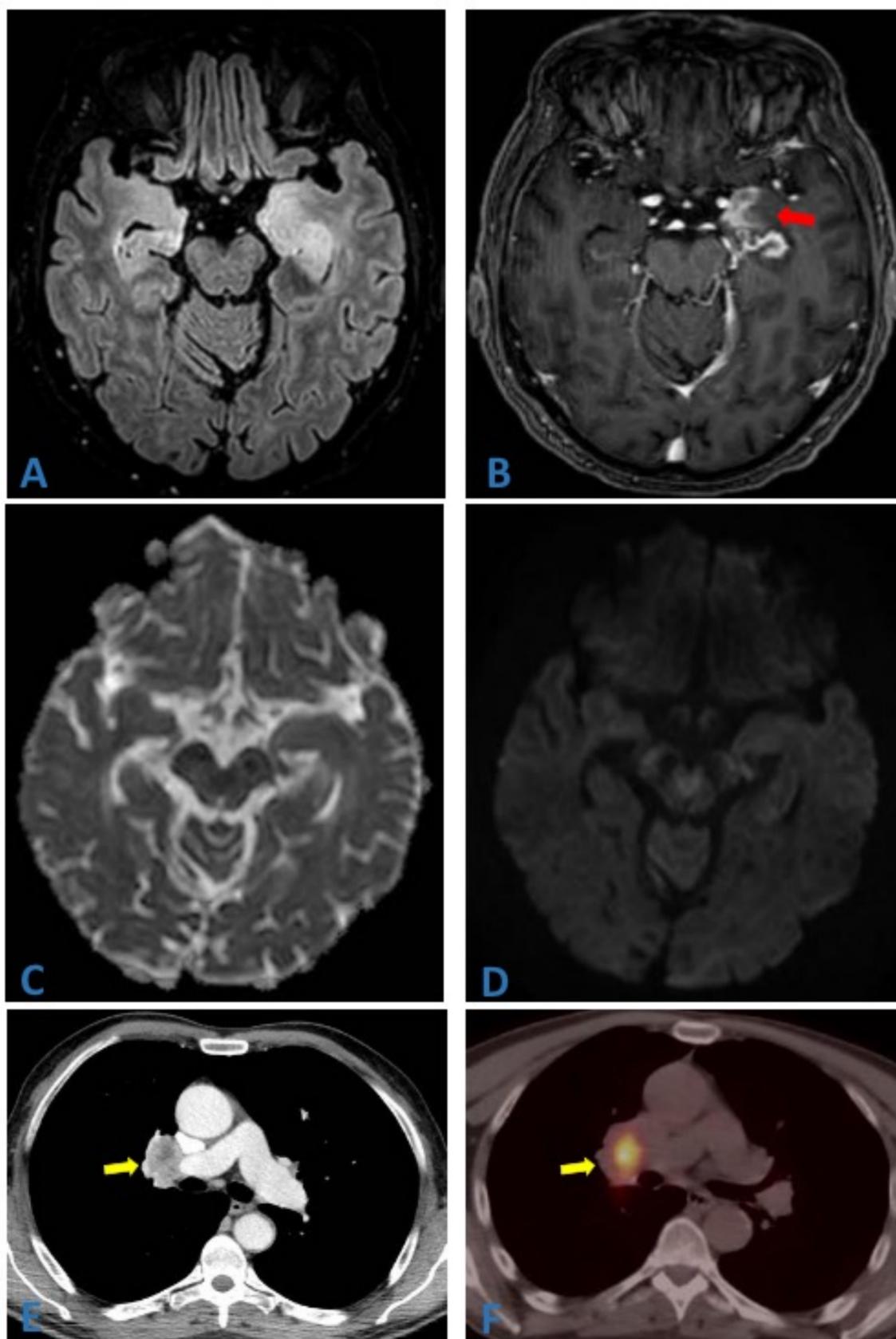
- Forma más común de encefalitis autoinmune **paraneoplásica**.
- **Mal pronóstico** en comparación con otros subtipos.
- 75% asociado al **cáncer microcítico de pulmón**.
- Puede presentarse con **epilepsia parcial continua**: crisis epilépticas motoras focales que afectan a la cara y las extremidades distales y que se repiten cada pocos seg/min.
- **Síndrome anti-Hu**: pacientes con cáncer que expresan Ac anti-Hu, que presentan manifestaciones clínicas de encefalomielitis paraneoplásica, neuropatía sensorial subaguda y degeneración cerebelosa paraneoplásica.
- Hallazgos de imágenes por **RM cerebral** típicamente incluyen lesiones hiperintensas en T2-FLAIR en los **lóbulos temporales mediales** con afectación variable del *cerebelo* y el *tronco del encéfalo*.



Encefalitis anti-Hu: Varón de 68 años con EPOC. Presenta un empeoramiento gradual de memoria y confusión con convulsiones subclínicas. En la RM cerebral (imagen A) demuestra hiperintensidad en T2-FLAIR y leve expansión en el lóbulo temporal medial derecho. El PET-FDG cerebral (imagen B) muestra foco hipermetabólico en la lesión del lóbulo temporal medial derecho.



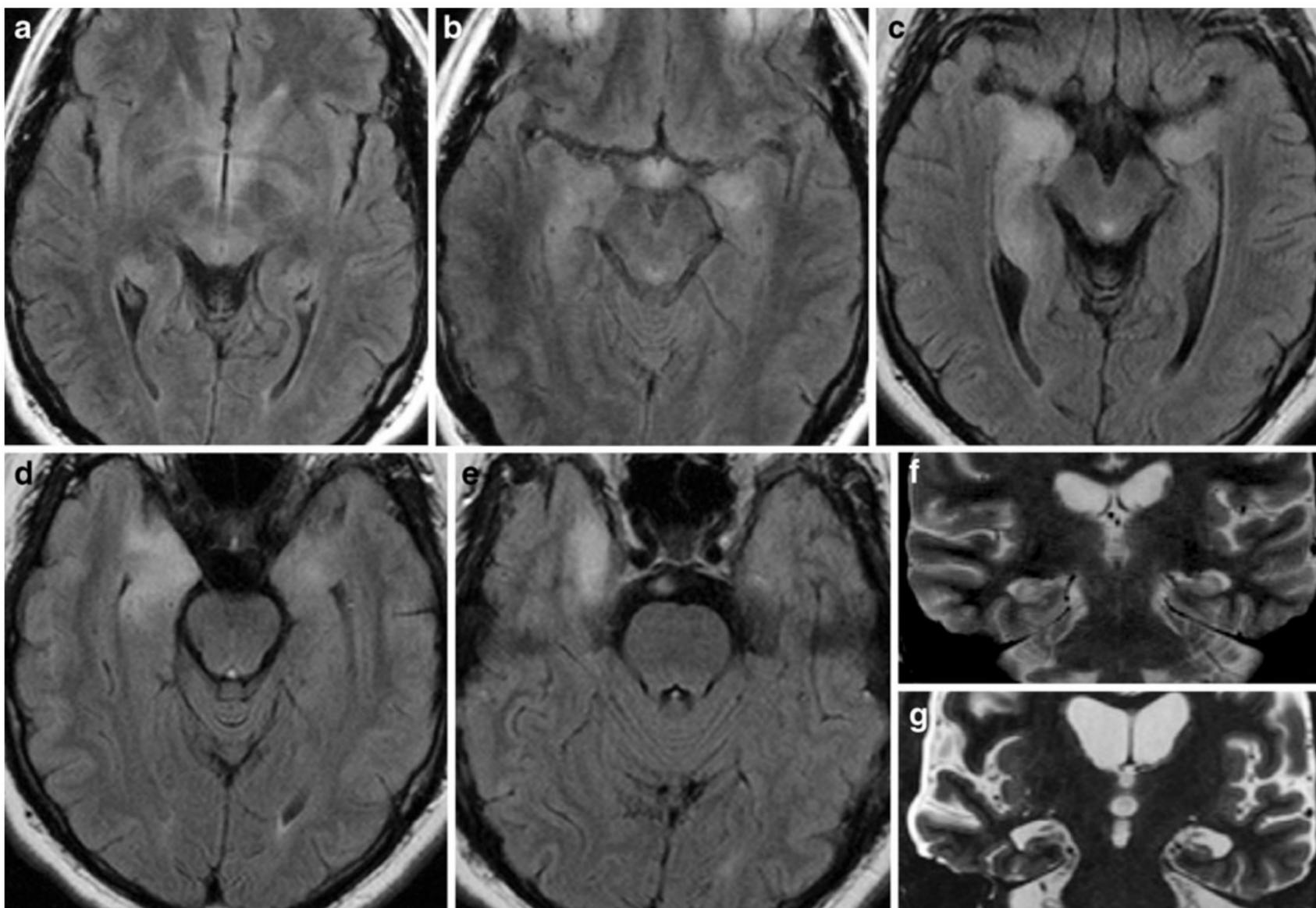
Oftalmopatía de Graves con Encefalitis anti-Hu. Mujer de 63 años con encefalopatía severa y aumento difuso de los músculos extraoculares con disfunción autonómica. RM cerebral muestra anomalías en T2-FLAIR en lóbulos temporales mesiales (A), tálamo derecho (B), corteza insular derecha (B) y lóbulo temporal posterior derecho (B) sin realce (C), hiperintensa pero sin restricción a la difusión (D) y sin caída en mapa de ADC (E). Hay también un aumento difuso y simétrico de los músculos extraoculares, produciendo exoftalmos (F).



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

2. Ac ANTI-MA/TA

- **Se asocia con:**
 - **Tumores testiculares** en *hombres jóvenes*.
 - **Cáncer microcítico de pulmón o cáncer de mama** en *pacientes mayores*.
- *Mejor pronóstico* que las EA asociadas a Ac anti-Hu.
- **Manifestaciones clínicas:**
 - La mayoría de pacientes (60%) presentan síntomas neurológicos *antes* de detectarse el tumor. Combinación de disfunción límbica, diencéfala o del tronco cerebral.
 - Es poco frecuente (25%) que se manifieste con síntomas clásicos de encefalitis límbica.
 - La mayoría de pacientes con afectación del tronco encéfalo tienen oftalmoplejía (90%).
- Hallazgos en imagen por **RM cerebral:**
 - Lesiones hipertintensas clásicas en T2-FLAIR en **lóbulos temporales mediales** con afectación variable del *tálamo y tronco encéfalo*.
 - También puede asociar **realce nodular** post-contraste, que imita a un tumor o infección.



Encefalitis por anticuerpos anti-Ma2 en un paciente con cáncer testicular y trastornos del comportamiento y amnesia.

Las imágenes axiales de FLAIR muestran la afectación bilateral de la amígdala y el hipocampo, así como cambios patológicos en el hipotálamo y el quiasma óptico (a, b).

Las imágenes de seguimiento 8 meses después muestran una hinchazón progresivo de la región amigdalohipocámpica y la extensión a la corteza temporal anterior adyacente en el lado derecho (c-e).

Las imágenes coronales ponderadas en T2, 14 meses (f) y 2 años (g) más tarde muestran una atrofia hipocámpica progresiva

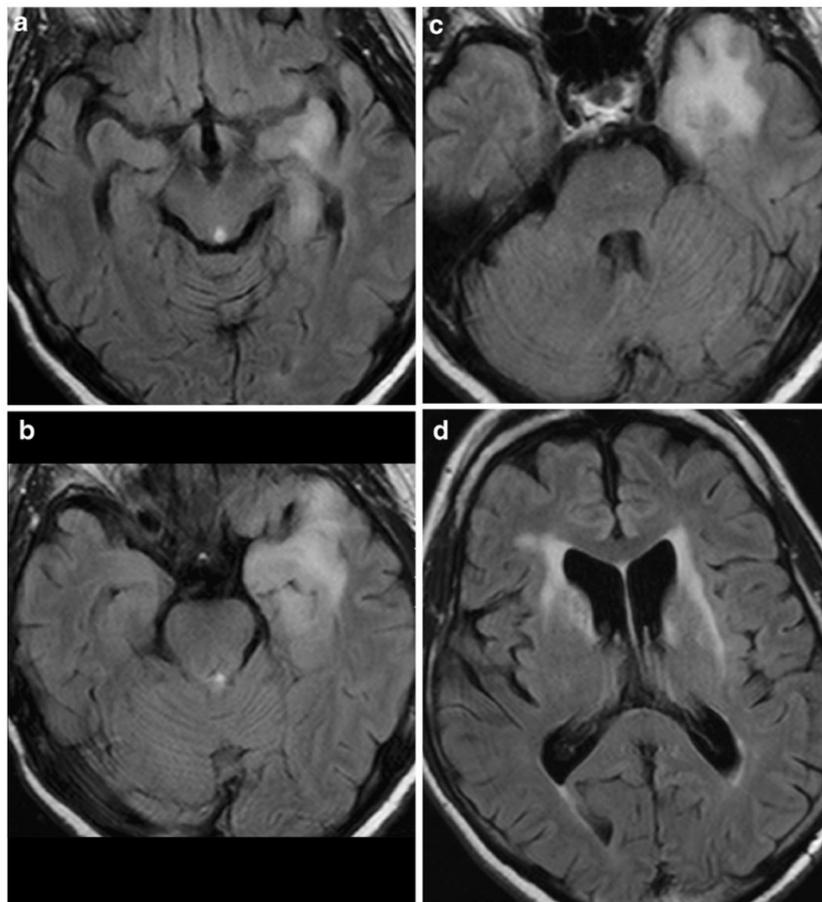
3. Ac ANTI-CV2

(proteína 5 mediadora de la respuesta a la colapsina)

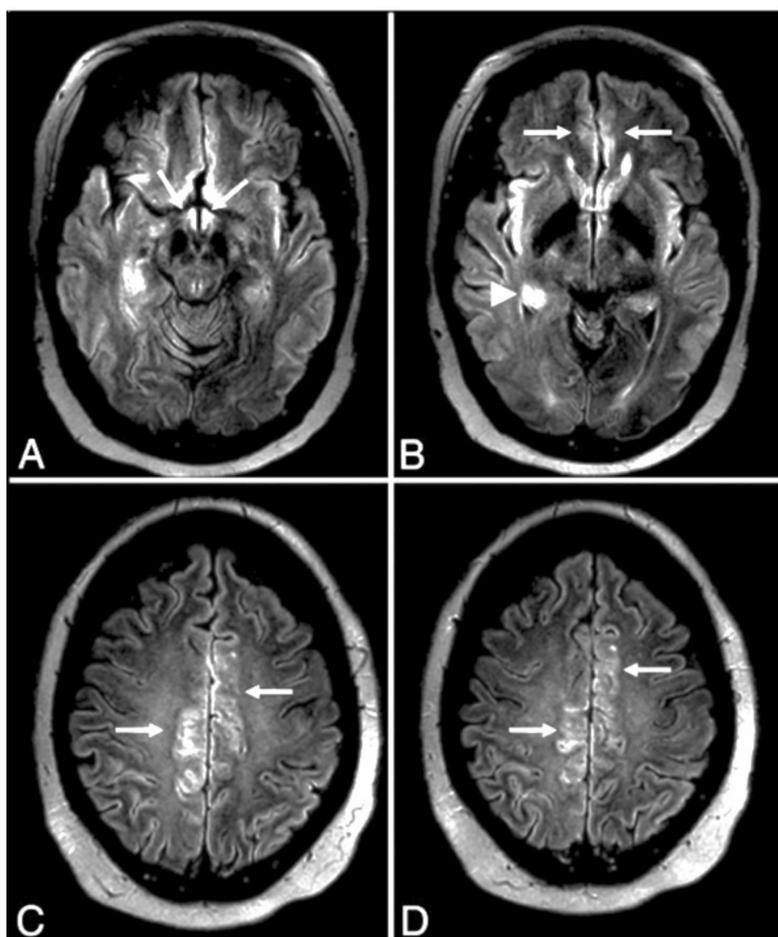
- La encefalitis anti-CV2 es un subtipo único asociado con:
 - ✓ Cáncer microcítico de pulmón
 - ✓ Timoma maligno
- Clínicamente se asemeja a los **trastornos del movimiento coreiforme**.
- Las características de las imágenes por **RM cerebral** son atípicas en comparación con otros tipos de encefalitis autoinmune:
 - ✓ Lesiones hiperintensas en T2-FLAIR en el **cuerpo estriado**.
 - ✓ Hay una afectación menos prominente del lóbulo temporal medial.
 - ✓ No hay restricción a la difusión. Lo que puede ayudar a diferenciar esta afección de enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- **Diagnóstico diferencial:** es importante descartar 1º los trastornos tóxico-metabólicos más comunes, como la hiperamonemia, la intoxicación por monóxido de carbono y la hipoglucemia.

4. Ac ANTI- GAD (Ácido glutámico decarboxilasa)

- Se produce por *disfunción de los mecanismos inhibitorios* en el SNC. Ácido glutámico decarboxilasa (GAD) enzima que cataliza la síntesis de Ácido aminobutírico, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC.
- Los Ac anti-GAD son los únicos Ac del grupo I que no suele asociarse con enfermedades malignas y se asocian con enfermedades autoinmunes no neoplásicas, como la **diabetes mellitus tipo 1**.
- Se puede manifestar como **encefalitis límbica** más características adicionales del **síndrome de la persona rígida** con desarrollo temprano y prominente de *convulsiones*.
- En las imágenes de **RM cerebral** podemos encontrar lesiones clásicas del **lóbulo temporal**: aumento de señal en T2-FLAIR en lóbulos temporales mediales.



Encefalitis por anticuerpos anti-CV2 en un paciente con un tumor neuroendocrino. Las imágenes axiales de FLAIR (a-d) muestran la afectación de la amígdala izquierda, el hipocampo, la corteza temporal anterior y la materia blanca y el núcleo caudado derecho



Encefalitis anti-GAD. Mujer de 61 años con cefalea, confusión leve y nistagmo sin desarrollo de psicosis, encefalopatía grave y convulsiones. RM de cerebro demuestra hiperintensidad T2-FLAIR en el hipocampo derecho > izquierdo (A y B), la corteza insular derecha > izquierda (B) y el giro cingulado bilateral (C y D) sin restricción a la difusión (no se muestra) ni realce post-contraste (no se muestra).

5. SUBTIPOS ADICIONALES AC TIPO 1

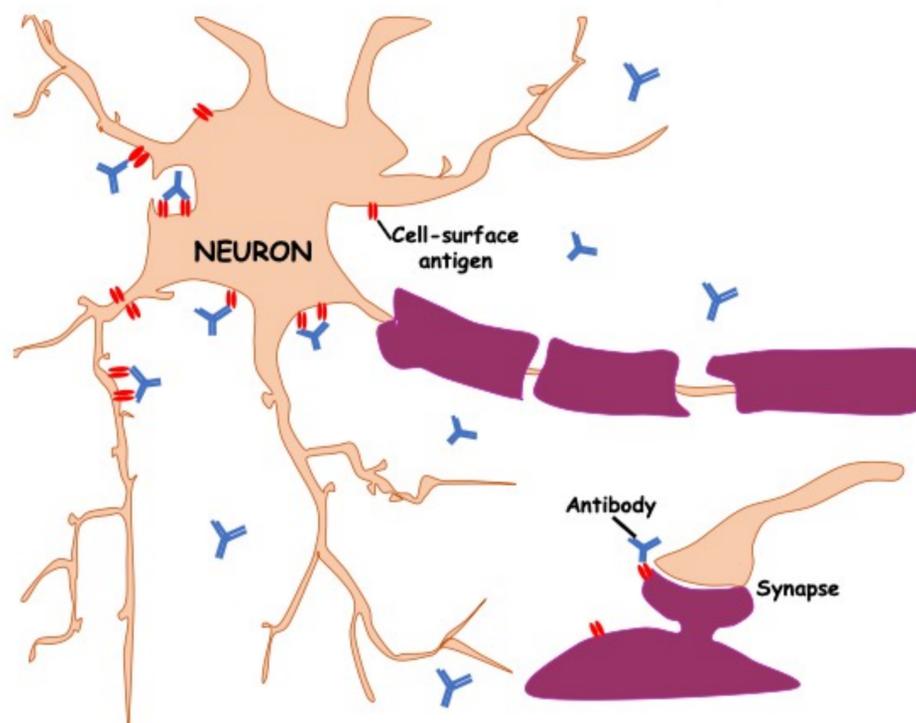
- **Ac anti-anfifisina:**
 - Son los más frecuentes vistos en el **cáncer de mama y microcítico de pulmón**.
 - Características clínicas asociadas al **síndrome de persona rígida**, mielopatía, mioclonías y encefalomiелitis.
- **Ac anti-Ri (Ac nuclear antineuronal 2):**
 - Ac observados con mayor frecuencia en el **cáncer de mama y cáncer microcítico de pulmón**.
 - Características de encefalitis troncoencefálica y síndrome opsoclonomioclono.
- **Ac anti-Yo (Ac anti células parietales 1):**
 - Ac la mayoría vistos en **cáncer de ovario y cáncer de mama**,
 - Características de **degeneración cerebelosa paraneoplásica** pero también demuestran características de encefalitis autoinmune.

ANTICUERPOS DEL GRUPO 2: EA CON AC CONTRA AG DE SUPERFICIE CELULAR

Mecanismos de inmunidad humoral

NO asociados a neoplasias

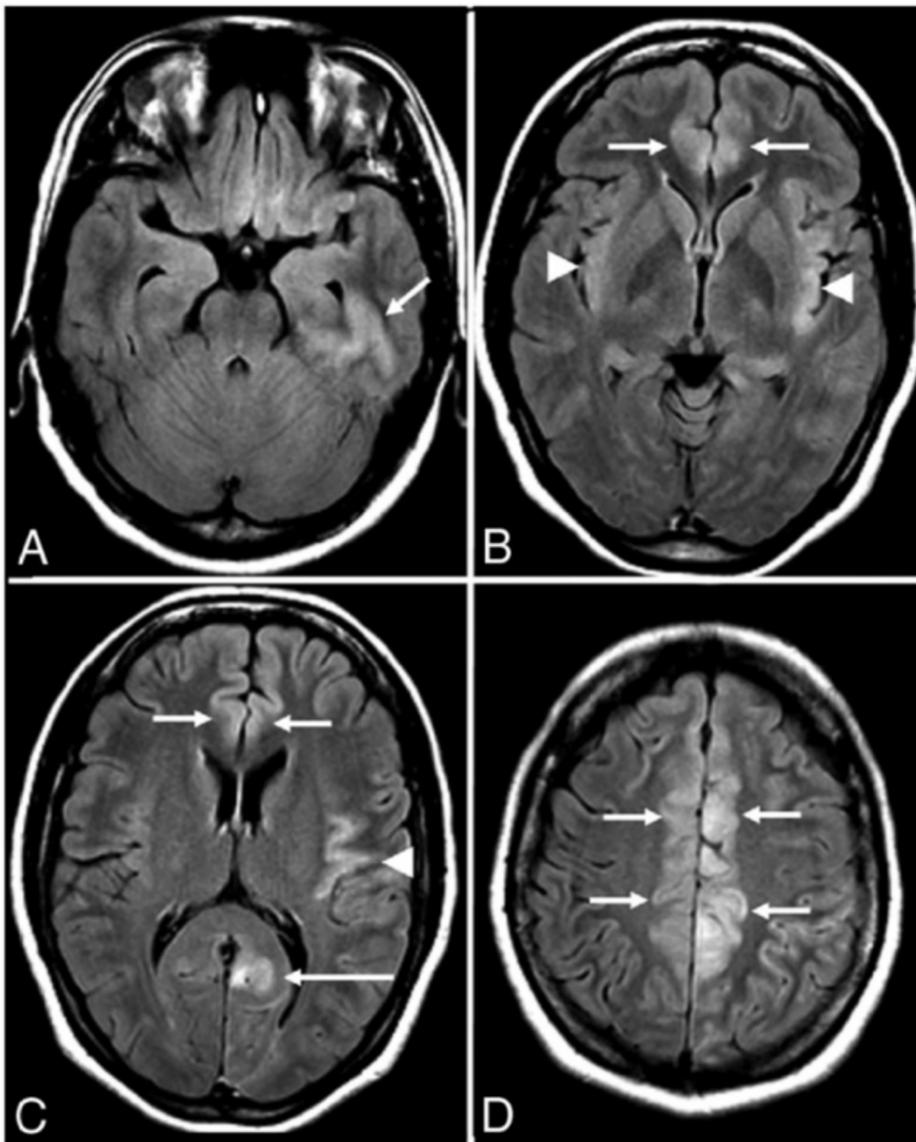
BUENA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA



1. Ac anti-receptor NMDA
2. Ac anti-canal de K^+ dependientes de voltaje
3. Ac anti-canal de Ca^{2+} dependientes de voltaje
4. Ac anti-receptor GABA
5. Ac anti-receptor AMPA
6. Otros subtipos

1. Ac ANTI-RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

- Es uno de los subtipos más comunes de EA.
- Más frecuente en mujeres y niños.
- No asociado a cáncer, aunque una minoría de casos puede estar asociada con una **neoplasia maligna** subyacente. En mujeres adultas se puede asociar a **teratoma ovárico** y en ocasiones, en mujeres > 45 años (20%), se puede asociar a **carcinoma de ovario**.
- **Manifestaciones clínicas:**
 - Inicialmente: pródromos ≈ **cuadro viral** (fiebre, malestar, cefalea y anorexia)
 - Seguimiento de **síntomas psiquiátricos** (ansiedad, depresión, esquizofrenia y psicosis)
 - Progresa hasta **disfunción del lóbulo temporal** (amnesia y convulsiones)
 - En última instancia, **déficits neurológicos graves**: disfunción autonómica, distonía/discinesia y encefalopatía profunda.
 - Es **reversible** inicialmente, pero puede progresar a una destrucción neuronal **permanente** si no se trata.
- **Pronóstico** relativamente bueno si se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz.
- **Hallazgos por imagen:**
 - **RM cerebral:** Frecuentemente no presentan alteraciones, tanto al inicio (90%), como al seguimiento (60%) pueden ser **normales**.
 - Cuando hay anomalías en las imágenes de RM del cerebro, estas son: Lesiones hiperintensas en T2-FLAIR generalmente pueden demostrar un **realce cortical transitorio** leve sin restricción de la difusión ni hemorragia



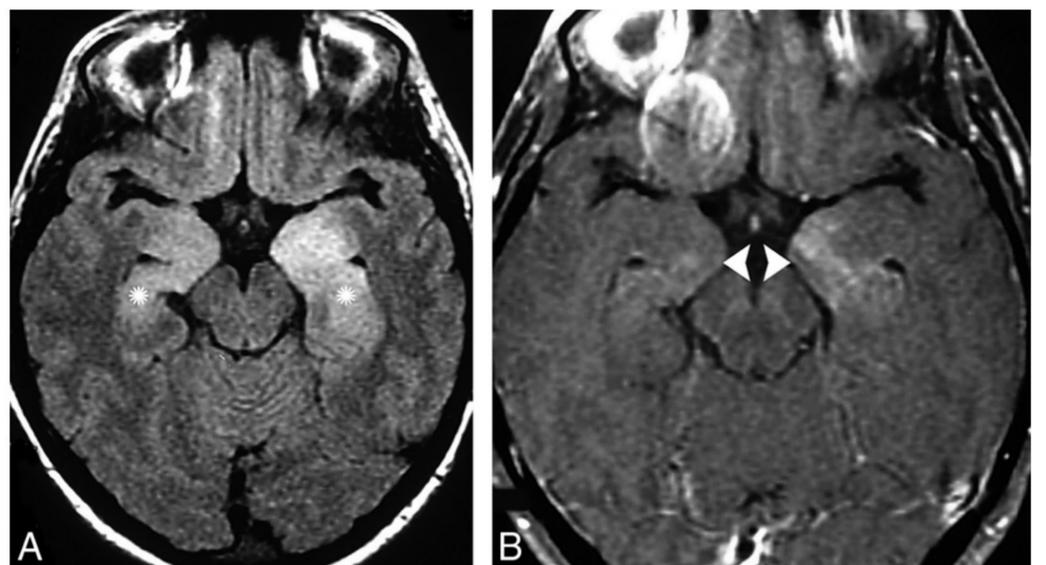
Encefalitis NMDAr. Mujer de 32 años con cefalea, vértigo y psicosis con el posterior desarrollo de encefalopatía y convulsiones. Las imágenes de RM cerebral realizadas después del inicio de las convulsiones 2 semanas después de la presentación inicial demuestran hiperintensidad T2-FLAIR en el lóbulo temporal inferior izquierdo (A), la corteza insular izquierda > derecha (B y C) y la circunvolución cingulada izquierda > derecha. (B-D), sin restricción de la difusión (no se muestra) ni realce poscontraste (no se muestra).

Encefalitis NMDAr. Mujer de 44 años que presenta trastorno psiquiátrico subagudo sin fiebre ni convulsiones.

A) Se observa hiperintensidad bilateral y asimétrica en una imagen FLAIR axial en las amígdalas y los hipocampos (asteriscos) agrandados, predominantemente en el lado izquierdo.

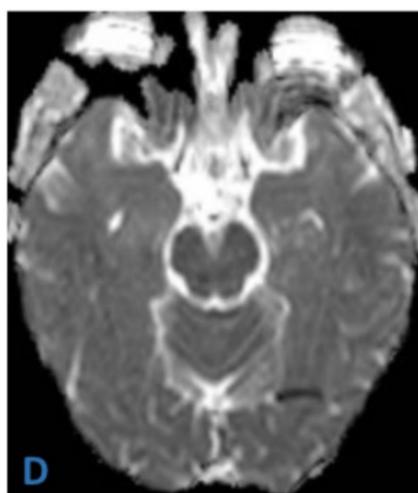
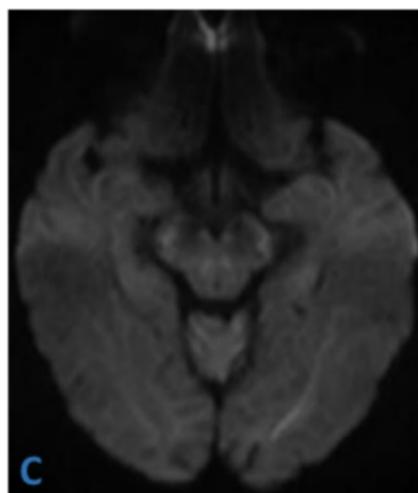
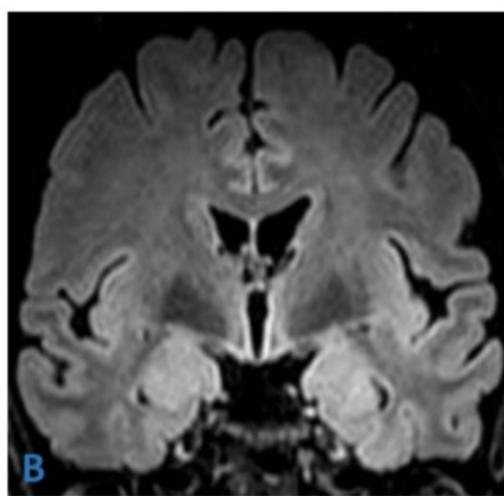
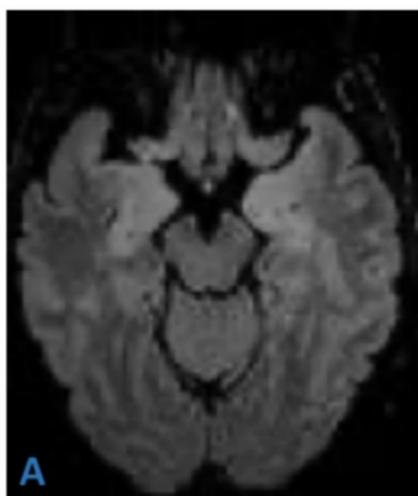
B) Se observa un sutil realce mal definido del hipocampo izquierdo tras la administración de contraste (puntas de flecha).

Se confirmó la presencia de Ac anti-receptores N-metil-D-aspartato.



2. Ac ANTI-CANAL DE POTASIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE (VGKC)

- Es uno de los subtipos más comunes de EA del grupo 2.
- Asociada a anticuerpos anti-LGI1 y anti-Caspr2
- Muestra características clínicas clásicas de la **encefalitis límbica**, y se caracteriza por el desarrollo de **epilepsia** refractaria a tratamiento.
- **Hallazgos en RM de cerebro:**
 - *Hallazgos clásicos* de EA: Hiperseñal T2-FLAIR en uno o ambos lóbulos temporales mediales.
 - Algunos pacientes (20%) muestran *restricción a la difusión y realce post-contraste*.
 - Durante el seguimiento, desarrollan hallazgos crónicos de **esclerosis temporal mesial**.
 - La afectación “extralímbica” en la encefalitis VGKC es extremadamente rara (5%).

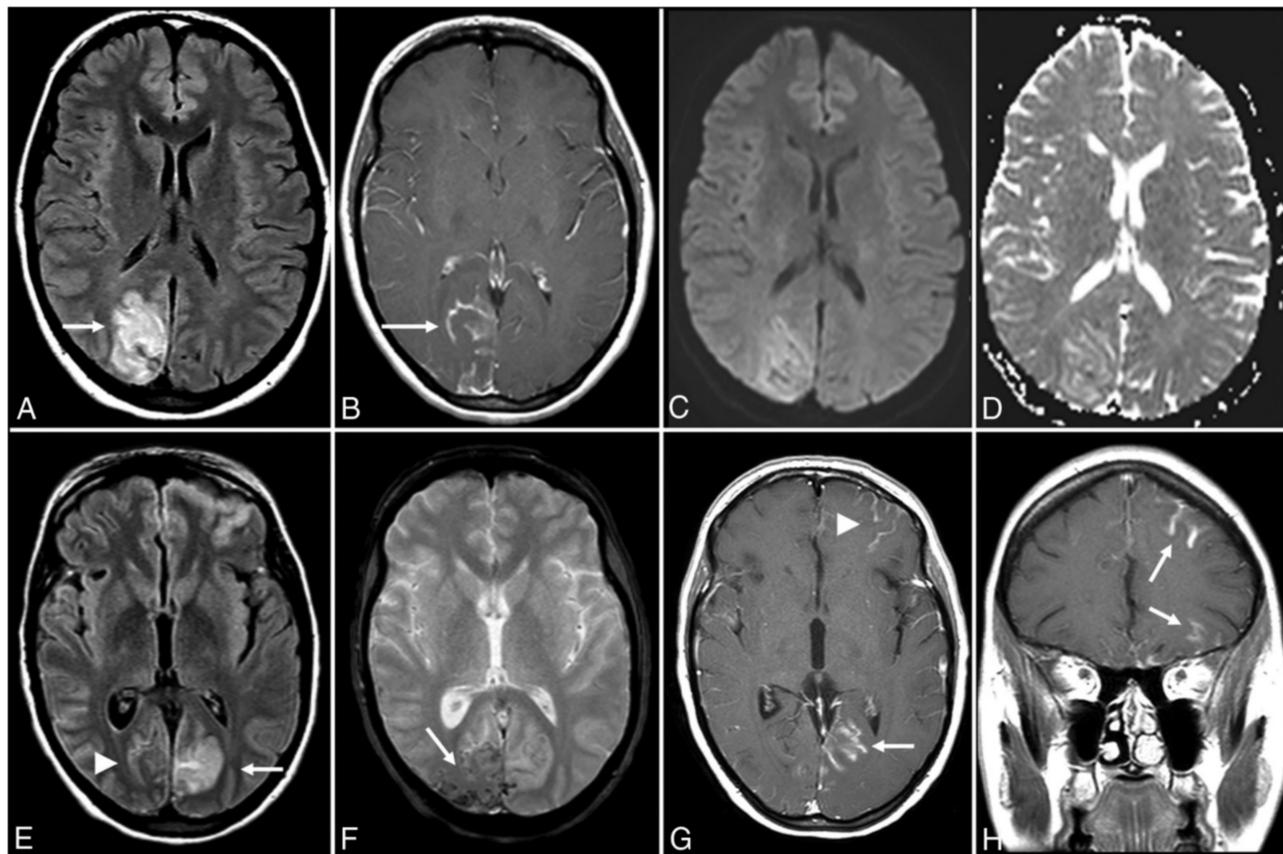


Encefalopatía tipo VGKC.

Muestra hiperseñal en secuencias FLAIR (A,B) en ambos lóbulos temporales mediales, sin restricción de a la difusión (C, D). El estudio demostró Ac anti-LGI1.

3. Ac ANTI-CANAL DE CALCIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE

- Subtipo de EA relativamente raro, descrito en mujeres y niños pequeños.
- **Progresión clínica clásica** de las EA asociadas a Ac del grupo II: Pródromo virales → síntomas neuropsiquiátricos → disfunción límbica → convulsiones
- Puede tener una **afectación extralímbica “migratoria”** prominente con realce giriforme post-contraste y necrosis laminar cortical



Encefalitis de los canales de calcio dependientes de voltaje. Mujer de 39 años con debilidad en el lado izquierdo y déficit del campo visual izquierdo con desarrollo posterior de encefalopatía y convulsiones.

La RM inicial del cerebro (A–D) demuestra lesiones hiperintensas multifocales T2-FLAIR en la región parietooccipital derecha (A), con realce pial/surcal asociado (B) y difusión cortical con leve restricción en DWI (C) y el mapa ADC correspondiente (D).

Las imágenes de seguimiento por RM, 34 días después (E-H) demuestran una hiperintensidad T2-FLAIR disminuida (E) con necrosis laminar cortical y hemorragia petequeal (F) en la lesión original, con desarrollo progresivo en exámenes posteriores de lesiones corticales similares en los lóbulos frontal, parietal y occipital contralaterales (E-H).

4. Ac ANTI-RECEPTOR ACIDO GAMMA AMINO BUTÍRICO (GABA)

La encefalitis por ácido gamma-aminobutírico (GABA_r) tiene 2 subtipos

- Características clínicas similares a las de la EA por VGKC
- Son menos comunes y tienen un mejor pronóstico.
- **Ac contra el receptor GABA tipo B:**
 - Presentan características clásicas de **encefalitis límbica:**
 - Convulsiones tempranas y frecuentes.
 - Hiperintensidades en T2-FLAIR en uno o ambos lóbulos temporales.
 - Mayor asociación con el cáncer que otros subtipos de Ac del grupo II.
Más frecuente con el **cáncer microcítico de pulmón o tumores neuroendocrinos pulmonares.**
- **Ac contra receptores GABA tipo A:**
 - Buen pronóstico con un tratamiento adecuado.
 - No están asociados con el cáncer.

En **RM cerebral**, además de los hallazgos clásicos, presentan lesiones hiperintensas extensas en T2-FLAIR fuera del sistema límbico.

5. Ac ANTI-RECEPTOR ACIDO ALFA-AMINO-3- HIDROXY- 5-METIL-4-ISOXAZOLEPROPIONICO (AMPA)

- Subtipo de EA poco común.
- *Mayor asociación con cáncer* que otros subtipos de Ac del tipo II. Con más frecuencia en *mujeres* con **tumores de pulmón, mama o timo.**
- Se caracteriza por la aparición subaguda de **síntomas psiquiátricos.**
- **RM cerebral:** hiperintensidades T2-FLAIR aisladas en el **hipocampo.**

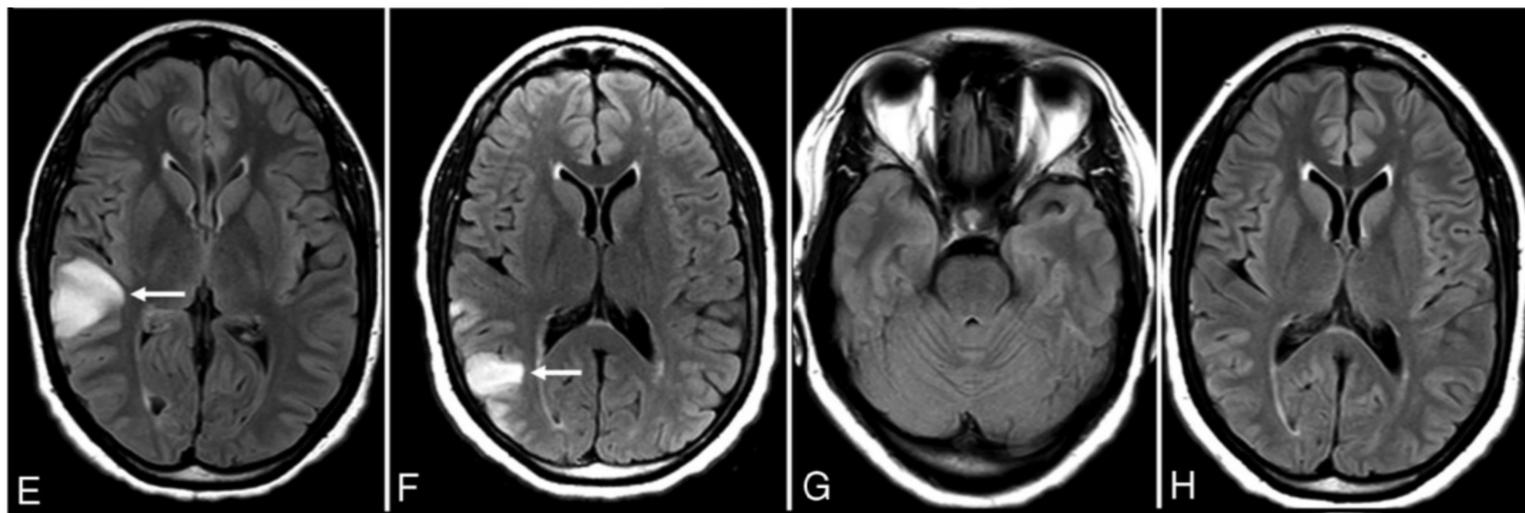
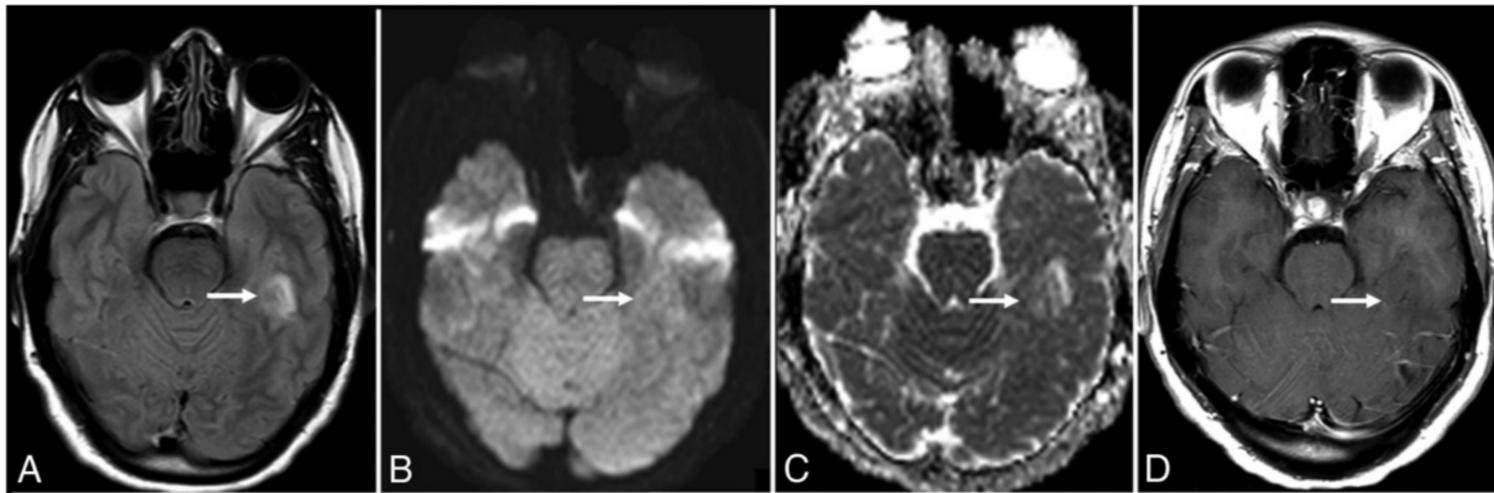
6. SUBTIPOS ADICIONALES AC TIPO 2

- **Ac anti -receptor 3 de glutamato (GluR3).**
Ac asociados con la **encefalitis de Rasmussen**.
- **Ac anti-receptor metabotrópicos 1 de glutamato (mGluR1).**
Ac descritos en pacientes con **linfoma con ataxia cerebelosa**.
- **Ac anti -receptor metabotrópico 5 de glutamato (GluR5).**
Ac relacionados a la encefalitis límbica asociada a linfoma de Hodgkin o **Síndrome Ophelia**.
- **Ac anti-receptores D2 de dopamina.**
Representan un raro subtipo asociado con **encefalitis de los ganglios de la base**.
- **Ac anti-glioxilato reductasa 1 (GlyR1).**
Se pueden observar en 3 grupos relacionados que se distinguen por tener características clínicas dominantes:
 - *Síndrome de piernas rígidas*
 - *Síndrome de persona rígida*
 - *Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías.*

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS CON ENCEFALOPATÍA

Enfermedades autoinmunes sistémicas pueden asociar manifestaciones neuropsiquiátricas, mediadas por un perfil de Ac

- **Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc):**
 - Asociado a Ac anti-fosfolípidos
 - Puede presentarse con síntomas de **ictus y hemorragias petequiales multifocales** en todo el cerebro, que se observan mejor en las secuencias de imágenes de RM ponderadas por susceptibilidad.
- **Encefalopatía asociada a enfermedad tiroidea:**
 - Se asocia Ac anti-tiroideos.
 - Pueden desarrollar un "**patrón migratorio**" característico de neuroimagen con lesiones corticales en diferentes regiones cerebrales en secuencias T2-FLAIR.
 - La **encefalopatía de Hashimoto**, en particular, está estrechamente asociada con la encefalitis autoinmune.
 - Asocia síntomas psiquiátricos y convulsiones.
 - En RM cerebral tienen características de **leucoencefalopatía**, áreas de hiperseñal parcheadas y confluentes en sustancia blanca subcortical, periventricular y profunda en secuencias FLAIR.



Encefalitis de Hashimoto. Mujer de 41 años con cefalea que empeoraba gradualmente y deterioro de la memoria sin desarrollar psicosis ni convulsiones.

La RM del cerebro (tiempo, 0) demuestra hiperintensidad de T2-FLAIR en el lóbulo temporal inferior izquierdo (A) sin evidencia de restricción a la difusión (B y C).

Las imágenes por RM del cerebro (tiempo, 21 días) demuestran un aumento de tamaño de la lesión en T2-FLAIR (no se muestra) sin realce poscontraste (D).

Las imágenes por RM del cerebro (tiempo, 3 meses) demuestran la resolución de la lesión previa (no mostrada) pero el desarrollo de una hiperintensidad T2-FLAIR similar en la unión frontoparietal derecha (E). Una exploración posterior aproximadamente a los 5 meses muestra una resolución casi completa de esa lesión con una nueva lesión hiperintensa T2-FLAIR más posteriormente (F).

Una exploración de seguimiento (G y H) casi 1 año después del inicio muestra una resolución completa de las anomalías en las imágenes.

Conclusiones

- Las **encefalitis autoinmunes** representan un conjunto de encefalitis con una serie de *manifestaciones clínicas y radiológicas características*.
- Reconocer los **principales hallazgos por imagen** de las encefalitis autoinmunes es esencial para un diagnóstico precoz.
- Es fundamental conocer el **diagnostico diferencial** de las encefalitis autoinmunes para poder establecer una aproximación diagnóstica adecuada.

Bibliografía

1. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38:1070-8.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):391-404
3. 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.
4. 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.