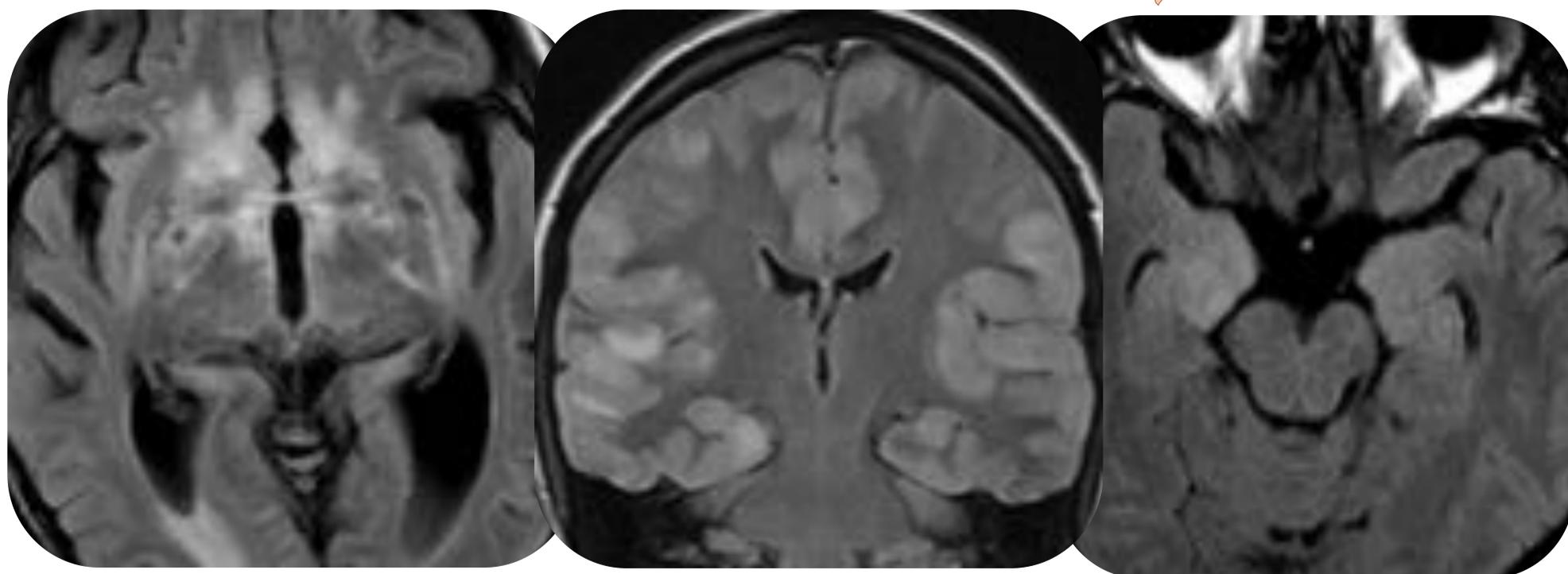
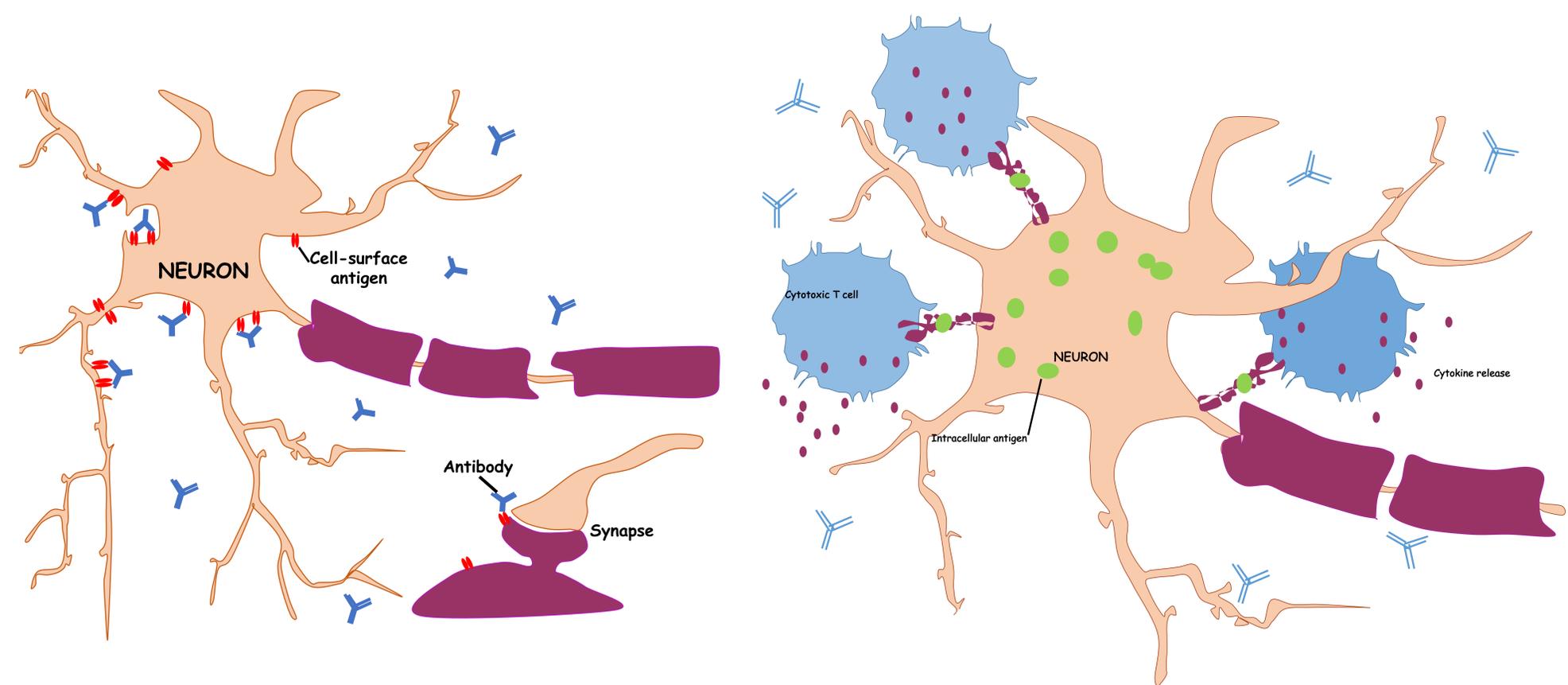


# Encefalitis autoinmunes: todo lo que un radiólogo debe saber y no se atreve a preguntar



A. Hilario, E. Salvador, P. Martín, L. Koren, A. Martínez de Aragón, A. Ramos

## Objetivos docentes:

- ✓ Evaluar la fisiopatología de las encefalitis mediadas por anticuerpos contra antígenos de superficie.
- ✓ Revisar los principales subtipos de anticuerpos, sus características clínicas y principales hallazgos de imagen.

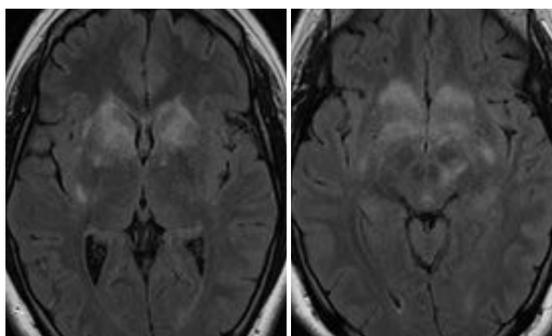
## Revisión del tema:

Las encefalitis producidas por anticuerpos constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias cerebrales caracterizadas por síntomas neuropsiquiátricos. Pueden aparecer a cualquier edad y se asocian con anticuerpos contra **PROTEÍNAS DE SUPERFICIE NEURONAL, CANALES IÓNICOS** o **RECEPTORES**.

Los trastornos autoinmunes representan la tercera causa más frecuente de encefalitis, después de las infecciones, generalmente víricas, y el ADEM, que es típicamente un proceso post-infeccioso.

El **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** de las encefalitis autoinmunes es amplio e incluye:

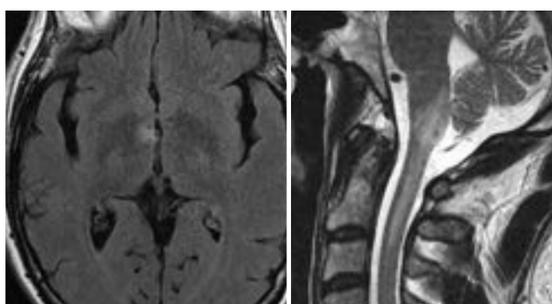
- **ADEM**: alteraciones en RM en sustancia gris y sustancia blanca. Detección de anticuerpos anti-MOG (mielina-glicoproteína de oligodendrocito)



**ADEM**

**ANTICUERPOS ANTI MOG**

- **NMOSD**: alteraciones periventriculares y región endimaria. Anticuerpos contra canales Aquaporina 4 expresada en los astrocitos



**NMOSD**

**ANTICUERPOS CONTRA CANALES AQUAPORINA-4**

El **tratamiento** se basa en **inmunoterapia precoz** y en la **extirpación del trigger inmunológico**.

La mayoría de los pacientes se tratan con corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o recambio plasmático (eficacia limitada debido a que los anticuerpos están en el SNC y existe la BHE).

Si no hay respuesta clínica se emplean rituximab y ciclofosfamida. El rituximab es especialmente útil en casos refractarios y disminuye el riesgo de recurrencia (uso creciente como terapia de primera línea).

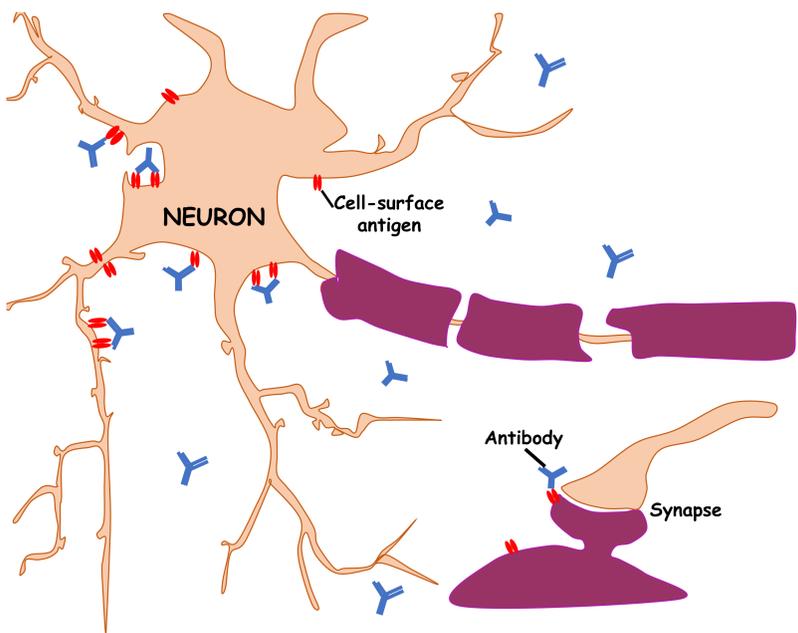
La velocidad de recuperación, el grado de déficit residual y la frecuencia de las recurrencias depende del tipo de encefalitis autoinmune.

### **FISIOPATOLOGÍA**

En las encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, los anticuerpos tienen acceso a los epítomos (determinantes antigénicos a los que se unen los anticuerpos) y pueden alterar potencialmente la estructura y función del antígeno al que se unen (disfunción neuronal reversible).

Por el contrario, en las encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos intracelulares, los anticuerpos no alcanzan los epítomos intracelulares, y predominan los mecanismos citotóxicos mediados por células T en los que se produce pérdida neuronal.

Esto explicaría el mejor pronóstico de los pacientes con encefalitis autoinmunes en comparación con los síndromes neurológicos relacionados con anticuerpos contra proteínas intracelulares.

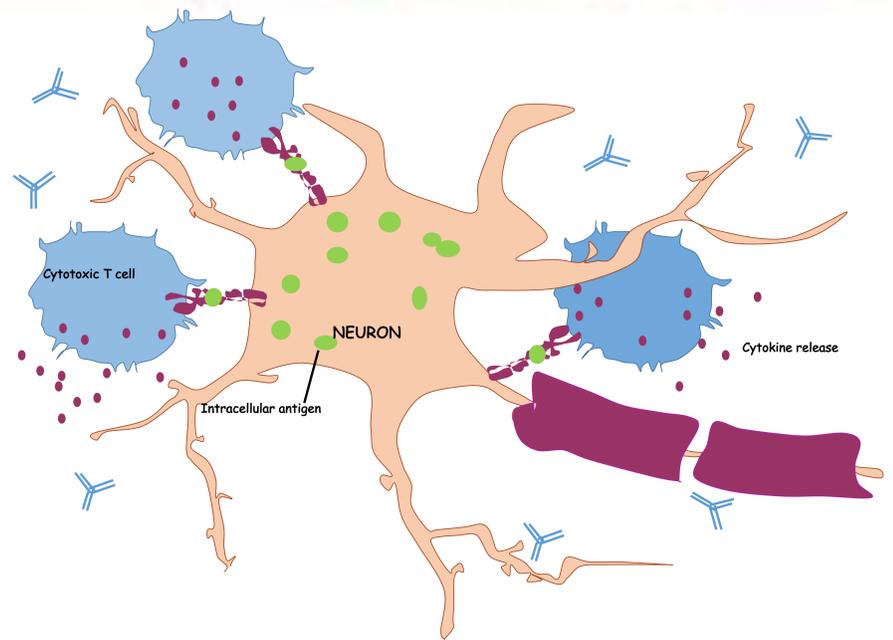


**ENCEFALITIS CONTRA ANTÍGENOS DE SUPERFICIE NEURONAL**

Anticuerpos se unen a epítomos de los antígenos de superficie  
Alteran la estructura y la función del antígeno al que se unen

**BUENA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA**

Dos potenciales desencadenantes de las encefalitis autoinmunes son los **tumores** y las **encefalitis víricas**. Muchos de los tumores implicados tienen tejido nervioso o bien las células tumorales expresan proteínas neuronales a las que se unen los autoanticuerpos, lo que sugiere que la expresión ectópica de estas proteínas puede desempeñar un papel en el inicio de la respuesta inmune.



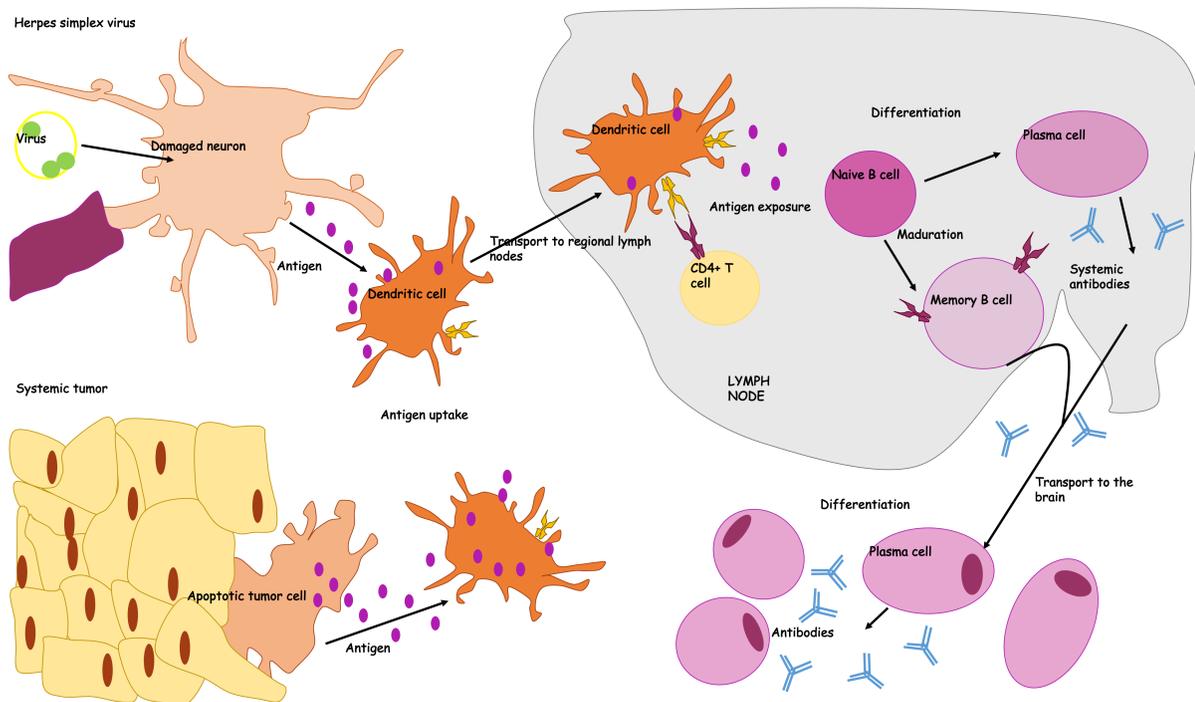
**ENCEFALITIS ASOCIADAS A ANTÍGENOS INTRACELULARES**

Anticuerpos NO alcanzan los epítomos intracelulares  
Mecanismos citotóxicos mediados por células T con pérdida neuronal

**MALA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA**

**Principales mecanismos de acción e interacciones funcionales de los autoanticuerpos con las proteínas de superficie neuronal:**

Los antígenos liberados como consecuencia de la destrucción neuronal producida por los virus o apoptosis celular son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas) y transportadas a los ganglios linfáticos. En los ganglios linfáticos, las células B se exponen a los antígenos, y conjuntamente con los linfocitos T CD4 se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos.



Después de entrar en el cerebro, las células B de memoria sufren expansión clonal, re-estimulación y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. La presencia de anticuerpos puede dar lugar a disfunción neuronal a través de varios mecanismos, que incluye:

- 1. BLOQUEO FUNCIONAL DEL ANTÍGENO**, como ocurre en los anticuerpos contra el receptor GABA
- 2. UNIÓN AL RECEPTOR E INTERNALIZACIÓN** del mismo, como sucede en las encefalitis contra el receptor NMDA
- 3. DISRUPCIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE PROTEÍNAS**, como en la LGI1 que afectan potencialmente a la función de los canales de potasio dependientes de voltaje y que condicionan una disminución de los niveles del receptor AMPA.

Estos mecanismos de acción dependen del tipo de anticuerpos, así los IgG1 internalizan el antígeno, mientras que los IgG4 alteran las interacciones entre las diferentes proteínas.

**ENCEFALITIS CONTRA EL RECEPTOR NMDA**

Primera causa de encefalitis mediada por anticuerpos antineuronales.

Afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes (<45 años), con dominancia en mujeres (4:1).

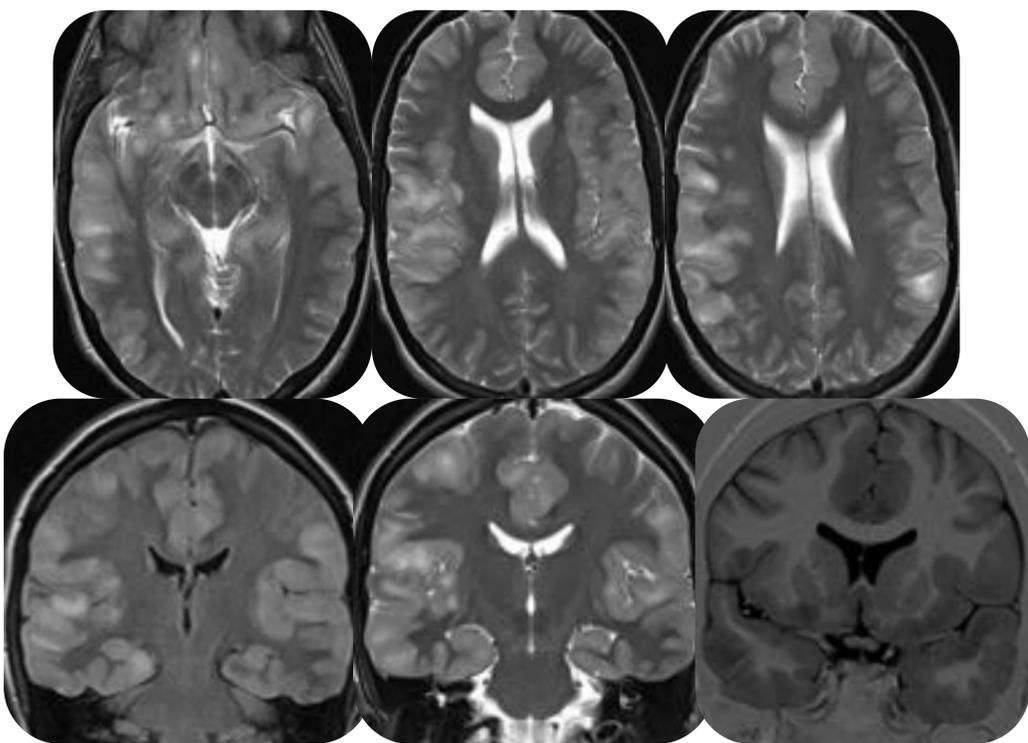
Aproximadamente un **50% de las mujeres** jóvenes afectadas tiene un **TERATOMA OVÁRICO** (en varones jóvenes y en niños la asociación tumoral es menos frecuente).

Muchos pacientes comienzan con un cuadro prodrómico pseudoviral con cefalea o fiebre, que evoluciona en los días sucesivos hacia un síndrome multifásico y progresivo. Días después de los pródromos, la mayoría desarrollan síntomas psiquiátricos y disminución progresiva del lenguaje verbal hasta el mutismo. Las alteraciones psiquiátricas se asocian posteriormente con **DISCINESIAS (TÍPICAMENTE OROFACIALES)**, de tronco y de extremidades) y con alteraciones autonómicas.

En la edad pediátrica las alteraciones psiquiátricas son menos frecuentes y dominan las alteraciones del movimiento.

**ANTICUERPOS CONTRA LA SUBUNIDAD GluN1 DEL RECEPTOR NMDA.** Internalización del receptor y disfunción neuronal reversible.

SÍNTESIS INTRATECAL DE ANTICUERPOS



Sólo el **35%** de los pacientes tiene **alteraciones en RM**

Áreas de engrosamiento e hiperintensidad de señal que afectan a regiones corticales y subcorticales de los hemisferios cerebrales y cerebelo. En algunos casos puede existir captación de contraste leve y transitoria

Niños son síntomas sugestivos de encefalitis por NMDA; afectación ganglios basales y tronco cerebral: **ENCEFALITIS CON ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR DOPAMINA**

**Neurolépticos clásicos**

**RIESGO DE PRODUCIR UN SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO  
MAYOR INTOLERANCIA A LOS ANTIPSICÓTICOS**

La **recuperación (completa en 80%)** en orden inverso a la presentación de los síntomas.

**TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN LCR: MEJOR CORRELACIÓN CON EVOLUCIÓN CLÍNICA, PERO NO ÚTILES PARA DECIDIR MANEJO DE INMUNOTERAPIA A LARGO PLAZO**

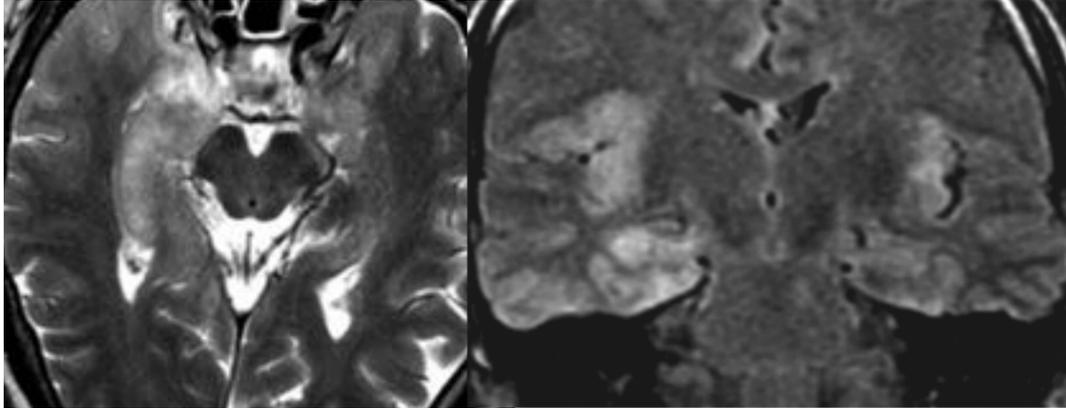
En >45 años la enfermedad NO suele ser tan agresiva, pero el pronóstico NO suele ser tan favorable

En el **PET** existe un **gradiente fronto-occipital del metabolismo cerebral de la glucosa**, característicamente aumentado a nivel fronto-límbico y parietal, y reducido a nivel occipital, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y que se normaliza cuando mejoran los síntomas.

El **EEG** muestra una actividad enlentecida y desorganizada, que no se correlaciona con la mayoría de los movimientos anormales ni mejora con los fármacos antiepilépticos.

1/3 de los pacientes desarrolla un patrón conocido como **“EXTREME DELTA BRUSH”** que se asocia con cuadros clínicos más prolongados y graves.

Aproximadamente un **25% de las encefalitis herpéticas** desarrollan durante las semanas posteriores una encefalitis autoinmune (**ENCEFALITIS INMUNOMEDIADA POST-HSE**), que en la mayoría de los casos se asocia a anticuerpos contra varias proteínas sinápticas, especialmente el receptor NMDA (otros receptores sinápticos implicados: anti-GABA<sub>A</sub>R y receptor de dopamina).



Síntomas de encefalitis autoinmune aparecen entre las 2-6 semanas tras el inicio de la encefalitis herpética (**<2 meses**)

**SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS RECURRENTES SEMANAS DESPUÉS DEL DEBUT DE LA ENCEFALITIS HERPÉTICA**

Peor respuesta a la inmunoterapia que la encefalitis anti-NMDAR clásica (no predispone a la reactivación del virus)  
Secundario a la presencia de déficits clínicos y subclínicos causados por la encefalitis viral.

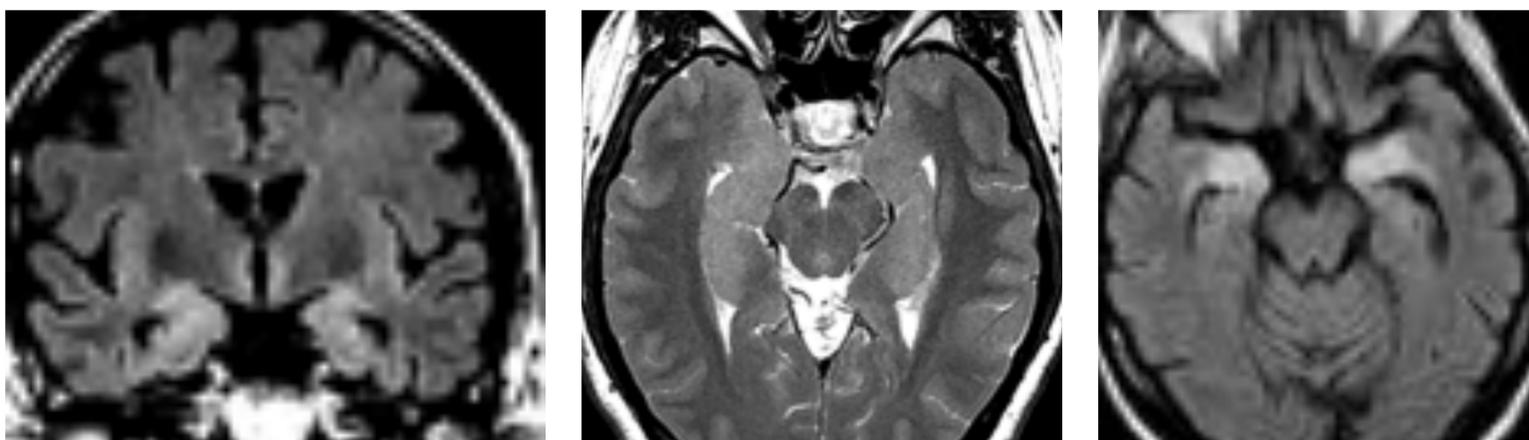
En población pediátrica dominan los síntomas motores (coreoatetosis post-HSE).  
En adolescentes y adultos jóvenes más prevalentes las alteraciones psiquiátricas y cognitivas.

**ENCEFALITIS LIMBICAS**

Hay 3 encefalitis autoinmunes que afectan preferentemente al sistema límbico y se asocian a anticuerpos contra el **receptor AMPA**, contra el **receptor GABA<sub>B</sub>** y contra la **proteína LGI1**.

Al menos el **60%** de los pacientes desarrollan un **cuadro clínico y radiológico típico de encefalitis límbica**. Los pacientes suelen ser **>45 años** y los síntomas incluyen confusión, alteraciones del comportamiento, crisis y trastornos de memoria.

Existe una **ALECTACIÓN INFLAMATORIA DEL SISTEMA LÍMBICO** (lóbulo temporal medial, hipocampo, amígdala, córtex frontobasal y del cíngulo)



El tipo de tumor subyacente y la respuesta al tratamiento varía en función del tipo de encefalitis límbica.

**RECEPTOR AMPA**

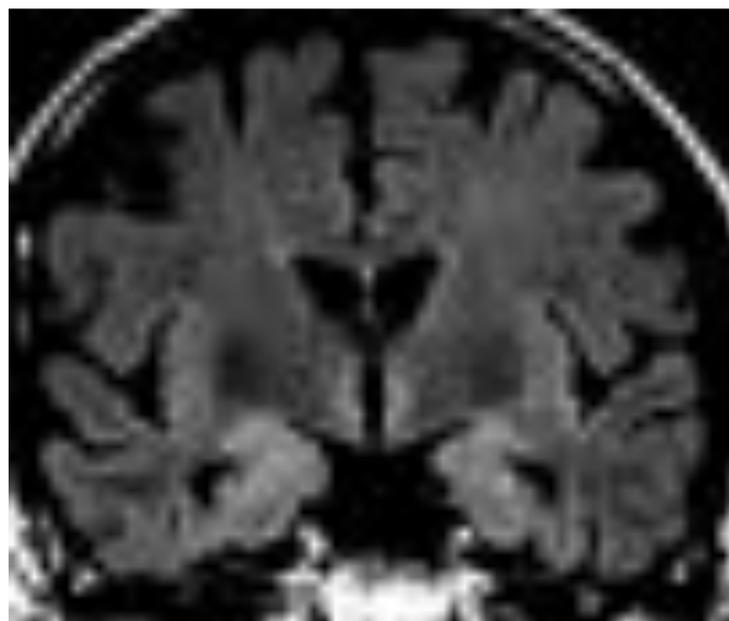
Receptor ionotrópico de glutamato que media la mayoría de las transmisiones excitatorias del cerebro. La mayoría de los receptores AMPA son tetrámeros compuestos de las subunidades GluA1,2,3 y 4. Los anticuerpos contra el receptor AMPA se dirigen contra los epítopos extracelulares GluA1 y GluA2, produciendo la **INTERNALIZACIÓN** y degradación del receptor, lo que produce una **disminución del número de receptores en la superficie celular**.

Mayoría pacientes (edad media 62 años) desarrollan un síndrome típico de encefalitis límbica  
En raras ocasiones desarrollan una demencia rápidamente progresiva o una psicosis (diagnóstico diferencial de la psicosis autoinmune).

**70%** tienen un **TUMOR SUBYACENTE**; lo más frecuente un **CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS** o un **TIMOMA**.

**70% RESPONDEN A INMUNOTERAPIA** o **TRATAMIENTO DEL TUMOR**, la mayoría con respuesta neurológica parcial.

Más riesgo de recurrencia si no reciben tratamiento agresivo con rituximab o ciclofosfamida.



**COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ONCONEURONALES Y DE SUPERFICIE EN 32%**

**AUTOINMUNIDAD PARANEOPLÁSICA ADICIONAL** principal factor relacionado con **MAL PRONÓSTICO**

La presencia de anticuerpos onconeuronales (CRMP5, amphiphysin) o biomarcadores tumorales relacionados con autoinmunidad paraneoplásica (SOX1) se asocia con síntomas paraneoplásicos adicionales y peor pronóstico.

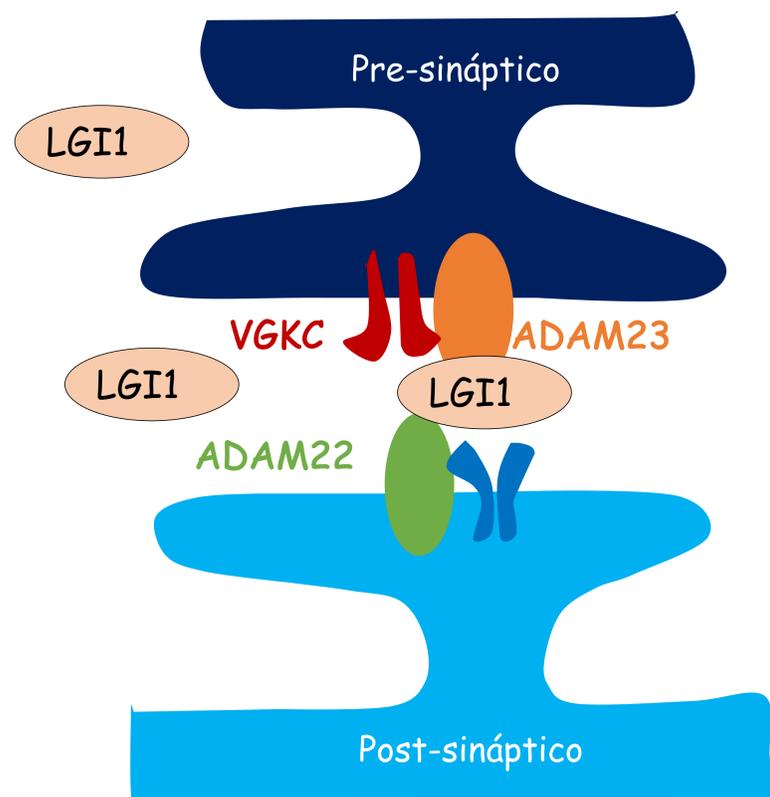
La supervivencia de los pacientes con tumor, pero sin autoinmunidad paraneoplásica, es similar a la de los pacientes sin tumor subyacente.

**RELACIÓN INTERESANTE** entre los síntomas de la encefalitis límbica y los efectos de los anticuerpos AMPA y LGI1:

La LGI1 es una proteína que forma un complejo trans-sináptico en la neurona post-sináptica reduciendo los niveles del receptor AMPA.

Por otro lado, los anticuerpos de pacientes con encefalitis contra el receptor AMPA se unen a las subunidades GluA1 y A2, causando internalización y disminución de los niveles de receptor.

De esta manera, 2 respuestas inmunes aparentemente diferentes contra diferentes proteínas sinápticas resultan en el mismo efecto, la disminución de los niveles del receptor AMPA, lo que podría explicar la posible asociación de ambas entidades con la encefalitis límbica clásica.



**RECEPTOR GABA<sub>b</sub>R**

Implicado en la transmisión inhibitoria del SNC. Es un heterodímero compuesto por 2 subunidades (GABA-B1 y GABA-B2). La subunidad GABA-B1 se une a GABA y tiene dos isoformas: **a** en receptores pre-sinápticos y **b** en receptores post-sinápticos. GABA-B2 activa proteínas G a nivel intracelular.

Los anticuerpos contra el receptor GABA<sub>b</sub> se unen al dominio extracelular de la subunidad GABA-B1 y **BLOQUEAN DIRECTAMENTE LA FUNCIÓN DEL RECEPTOR**.

Mayoría de pacientes desarrollan **ENCEFALITIS LÍMBICA**, en su mayor parte asociada a **CRISIS**. Pueden tener también como síntomas de presentación ataxia y opsoclonus mioclonus (alta expresión del receptor GABA<sub>B</sub> en el cerebelo).

**50%** tienen un **TUMOR SUBYACENTE** (CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS)

Los anticuerpos sólo están presentes si existe clínica neurológica, con o sin neoplasia subyacente.

Edad media  si tumor subyacente

Pronóstico neurológico similar en pacientes con o sin tumor. Si anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, el pronóstico a largo plazo depende de la existencia de un tumor subyacente y sus recurrencias.

Pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas y encefalitis límbica, pero que desarrollan anticuerpos paraneoplásicos clásicos contra proteínas intraneuronales, tales como HuD o CRMP5 (mecanismo mediado por células T), rara vez responden al tratamiento.

**BUENA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA Y TRATAMIENTO DEL TUMOR**, en ocasiones con recuperación neurológica completa

**TIPO DE ANTICUERPOS MARCA EL PRONÓSTICO**

**CANALES DE POTASIO (VGCK)**

El término anticuerpos contra los canales de potasio debe abolirse y los pacientes se han redefinido en 3 grupos diferentes: **ENCEFALITIS** contra la proteína **LGI1**, en la que domina la encefalitis límbica; **ENCEFALITIS** contra la proteína **CASPR2**, en la que existen tanto síntomas a nivel del SNC y SNP; y un tercer grupo más controvertido, en el que los anticuerpos no se dirigen contra ninguna de estas dos proteínas, y cuya presencia por si sola es insuficiente para diagnosticar una encefalitis autoinmune (**VGCK-RIA positive with LGI1/CASPR2 negative**). En este tercer grupo existiría positividad de anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje, pero sin anticuerpos específicos contra las proteínas LGI1 y CASPR2.

Afectan predominantemente a **varones de edad media-avanzada**

**Proteína LGI1**

**CAUSA MÁS FRECUENTE DE ENCEFALITIS LÍMBICA**

Segunda encefalitis autoinmune en frecuencia, después de la encefalitis contra el receptor NMDA.

Mayoría de los pacientes se presentan con encefalitis límbica (alteración subaguda de la memoria y comportamiento, a menudo acompañada de crisis).

**Proteína de superficie neuronal** que se expresa en hipocampo y córtex temporal, donde se secreta al espacio sináptico.

Forma parte de un complejo inhibitorio que liga los VGKC a nivel sináptico con el receptor AMPA post-sináptico. De hecho, anticuerpos contra la proteína LGI1 resultan en una sobreestimulación de los receptores AMPA.



**Principal factor pronóstico a largo plazo**

**CRISIS DISTÓNICAS FACIOBRAQUIALES**

Síntoma precoz muy específico

**HIPONATREMIA**

Unión de los anticuerpos con hormona antidiurética

**DISFUNCIÓN AUTONÓMICA**

Bradicardia severa

**DISFUNCIÓN COGNITIVA**

**CRISIS DISTÓNICAS FACIOBRAQUIALES**

Muy específicas, son un **SÍNTOMA PRECOZ**, pero sólo se presentan en una minoría de los pacientes (contracciones involuntarias de 1-2 segundos que afectan de forma unilateral al brazo y a la cara, y que ocurren hasta 100 veces al día).

Las crisis tónico-clónicas son más fáciles de reconocer, pero aparecen de forma tardía en el curso de la enfermedad.

**60%** tienen **HIPONATREMIA** como síntoma de presentación.

Pero la encefalitis límbica e hiponatremia NO sólo ocurre en pacientes con anticuerpos contra LGI1, sino también asociada a los anticuerpos AMPA y GABA<sub>B</sub>, bien como parte de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética asociado al carcinoma de pulmón de células pequeñas, o bien como efecto de la respuesta inmune.

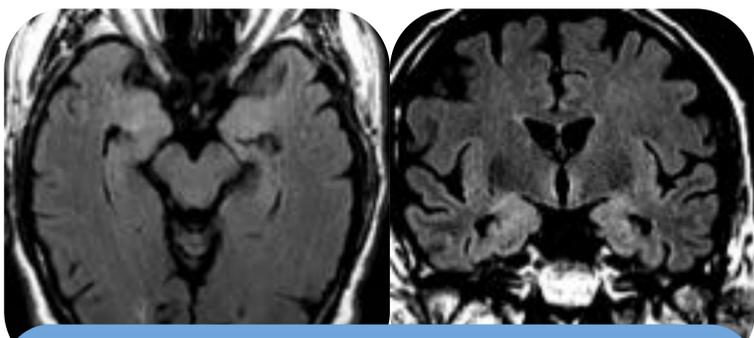
**25%** cursan con **DISFUNCIÓN AUTONÓMICA**, que incluye bradicardia.

**95%** presentan **ALTERACIONES COGNITIVAS**

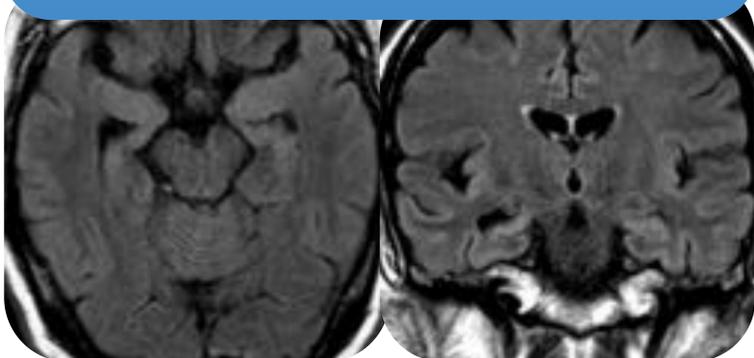
Las crisis responden rápidamente a la inmunoterapia de primera línea (corticoides a altas dosis, inmunoglobulinas y recambio plasmático), pero el **PRONÓSTICO A LARGO PLAZO** está determinado por la **ALTERACIÓN COGNITIVA**.

Aproximadamente el 70% muestran marcada recuperación neurológica tras la inmunoterapia, pero **sólo el 35% recuperan la capacidad cognitiva basal**. En la encefalitis anti-NMDAR los síntomas son más graves y requieren hospitalizaciones más largas, pero el 80% alcanzan una recuperación completa.

Recurrencias clínicas en aprox. un 30% de los pacientes.



**25%** RM normal en fase aguda  
Hiperintensidad de señal mesiotemporal  
Evolución a atrofia o ETM



**COMIENZO PRECOZ DE LA INMUNOTERAPIA ES UN PREDICTOR DE MEJOR PRONÓSTICO**

**IMPORTANTE** reconocer las crisis distónicas faciobraquiales ya que el tratamiento precoz con inmunoterapia evita la progresión de los síntomas cognitivos

**Crisis distónicas facio-braquiales**

40% hiperintensidad de señal en ganglios basales en T1 y T2

**RARA VEZ ASOCIAN TUMORES** (<5% timomas)

Anticuerpos IgG4

Respuesta inmune mediada por células B que producen autoanticuerpos, con alteración neuronal funcional y reversible con inmunoterapia

Menos efectivos que que IgG1 en la internalización del antígeno al que se unen, e interfieren en las interacciones entre proteínas alterando la función normal.

**ASOCIACIÓN A ANTÍGENO HLA** (HLA-DRB1\*07:01) en encefalitis contra la proteína LGI1 NO asociada a tumor (aparece hasta en el 90%) y ausente en las formas paraneoplásicas.

Se postula que sobre un perfil genético predisponente se sobreañade un estímulo patogénico que conlleva a la encefalitis autoinmune.

Los pacientes con anticuerpos contra LGI1 suelen presentar precozmente crisis distónicas faciobraquiales e hiponatremia, y raramente tienen un tumor asociado, mientras que los pacientes con anticuerpos contra el receptor GABA<sub>B</sub> presentan inicialmente crisis epilépticas refractarias y el 50% tienen un carcinoma de pulmón de células pequeñas.

## Proteína CASPR2

La proteína CASPR2 es una proteína de membrana (superfamilia neurexin IV) que **se expresa en el SNC y en el SNP**, y es esencial para la localización de los VGKC.

- I M P O R T A N T E**
- ✓ Existe un espectro bien definido de síntomas relacionados con la encefalitis con anticuerpos contra la proteína CASPR2; la mayoría de los pacientes tienen síntomas que afectan a múltiples áreas del sistema nervioso.
  - ✓ Desarrollo de síntomas y **CURSO DE LA ENFERMEDAD MÁS LENTO** que en otras encefalitis autoinmunes.
  - ✓ Afecta predominantemente a **VARONES MAYORES**.
  - ✓ **25% RECURRENCIAS**
  - ✓ **TODOS LOS PACIENTES** tienen anticuerpos de la subclase **IgG4**.

En contraposición a la presentación homogénea de la encefalitis LGI1, el espectro clínico de la encefalitis CASPR2 es más diverso y los pacientes pueden presentar **SÍNTOMAS TANTO DEL SNC COMO SNP**.

Los fenotipos clínicos incluyen: **NEUROMIOTONÍA, ENCEFALITIS LÍMBICA, ATAXIA CEREBELOSA O SÍNDROME DE MORVAN**.

El síndrome de Morvan se caracteriza por la combinación de síntomas cognitivos o crisis, hiperexcitabilidad del nervio periférico (neuromiotonía) y disautonomía o insomnio.

Aparece casi exclusivamente en varones, con neuromiotonía que precede generalmente al desarrollo de la encefalopatía.

Aprox. 30% progresión lenta (más de 1 año) de los síntomas simulando una demencia

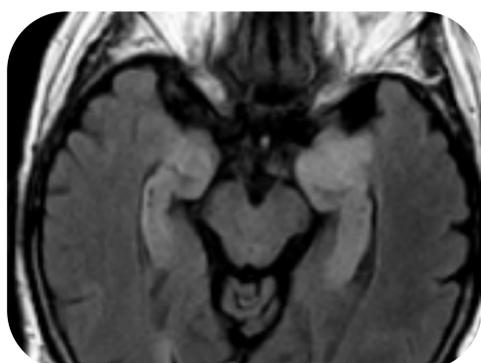
La existencia de síntomas cerebeloso en un paciente con encefalitis límbica debe hacer sospechar anticuerpos CASPR2

La existencia de neuromiotonía debe hacer sospechar un timoma

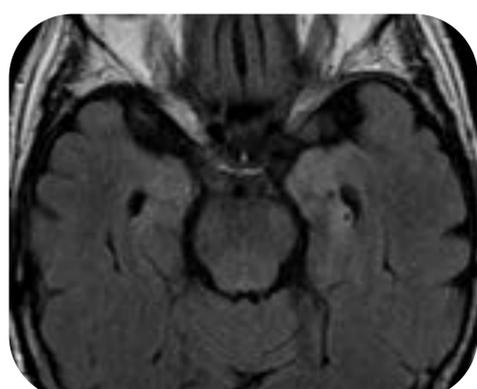
**75% de los pacientes presentan al menos 3 de los siguientes síntomas:**

- Síntomas cerebrales (alteraciones cognitivas 80%, crisis 50%).
- Síntomas cerebelosos (ataxia) 50%
- Hiperexcitabilidad nervio periférico 55%
- Disfunción autonómica 55%
- Insomnio 55%
- Dolor neuropático 60%
- Pérdida de peso 60%

### FASE AGUDA RM NORMAL 70-80%



Hiperintensidad de señal mesial temporal



Evolución a atrofia y epilepsia del lóbulo temporal del adulto

Asociación más frecuente con tumores que LGI1 (20-30%)

**TIMOMAS o CA. PULMÓN CÉLULAS PEQUEÑAS**

++ frecuente en síndrome de Morvan

Encefalitis CAPSR2 y timoma desarrollan simultáneamente miastenia gravis

25%  
recurrencias

Encefalitis  
autoinmune IgG4

Tratamiento precoz con inmunoterapia y el tratamiento del tumor resultan en mejoría clínica.

Son frecuentes las **RECURRENCIAS**, que pueden ocurrir años después y con síntomas diferentes a los del episodio inicial.

Al igual que sucedía en la encefalitis contra el receptor NMDA, la tasa de recurrencias es mayor en los pacientes no tratados.

### **ENCEFALITIS CONTRA EL RECEPTOR GABA<sub>α</sub>**

Este receptor media la mayoría de las transmisiones inhibitorias rápidas a nivel cerebral.

La existencia de **ANTICUERPOS** contra las **SUBUNIDADES ALFA1** y **β3** del receptor se asocia a **CRISIS Y STATUS EPILÉPTICO** en el contexto de una ENCEFALITIS AUTOINMUNE.

La frecuencia de los síntomas y la comorbilidad difiere entre **niños** (más frecuentemente **post-viral**) y **adultos** (relacionada con tumor).

Aproximadamente un **40%** de los pacientes adultos tiene un tumor subyacente, generalmente un **TIMOMA**.

En casos raros esta encefalitis se desencadena por una encefalitis herpética (síntomas neurológicos recurrentes semanas después de la recuperación de la infección viral).

CRISIS RESISTENTES AL TRATAMIENTO  
EPILEPSIA PARCIAL CONTINUA  
STATUS EPILÉPTICO

**Crisis acompañadas de al menos 1 de los siguientes síntomas:**

- Alteración cognitiva
- Disminución del nivel de conciencia
- Alteración del comportamiento
- Trastornos del movimiento

**75%** de los pacientes desarrollan en **RM** una **EXTENSA AFECTACIÓN MULTIFOCAL** con múltiples áreas de hiperintensidad de señal en secuencias T2/FLAIR, de distribución uni o bilateral, y que afectan el córtex y la sustancia blanca subcortical.

Las áreas de hiperintensidad de señal se manifiestan de **FORMA ASÍNCRONA** en el curso de la enfermedad (unas aparecen y otras desaparecen), en ocasiones sin relación con la clínica que presentan los pacientes. Raramente captan contraste.

Esta forma de presentación en RM no es habitual en el resto de las encefalitis autoinmunes y supone una **CLAVE DIAGNÓSTICA**.

Enfermedad severa. Tratamiento con anticonvulsivantes ineficaz. Es necesaria la **INMUNOTERAPIA**.

Debe sospecharse en pacientes con ENCEFALITIS que se manifiesta predominantemente con CRISIS y con AFECTACIÓN CEREBRAL MULTIFOCAL EN RM (lóbulos temporales afectados en el 95% de los casos)

En pacientes jóvenes puede confundirse con una encefalitis contra el receptor NMDA debido a la presencia de discinesias. Importante tener en cuenta que ambas entidades pueden solaparse en el contexto de una encefalitis autoinmune post-viral

86% responden a inmunoterapia, pero sólo el 28% alcanzan una recuperación clínica completa

RECEPTORES  
LIGANDO CANALES  
INÓNICOS ENTRADA  
Cl

**GABA<sub>A</sub>**

CANALES LIGANDO  
ENTRADA DE Cl:  
RETINA, HIPÓFISIS,  
MÉDULA ESPINAL

**GABA<sub>C</sub>**

RECEPTORES DE  
PROTEÍNA G: INHIBE  
ADENILCICLASA

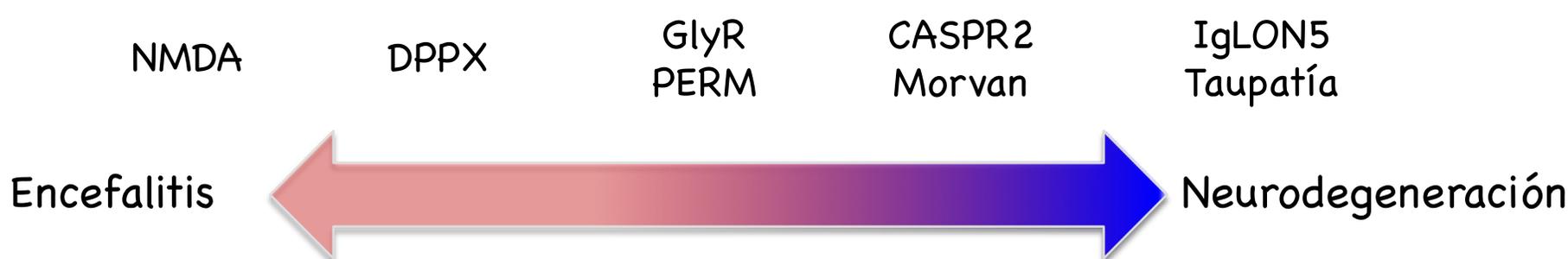
**GABA<sub>B</sub>**

Crisis refractarias al  
tratamiento si no se trata la  
respuesta inmune

**ENCEFALITIS ANTI-IgLON5**

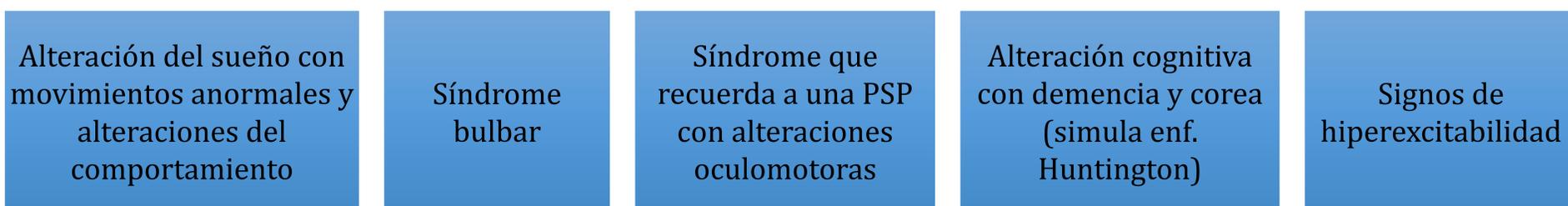
El **gen IgLON5** se ha identificado recientemente durante la secuenciación del cromosoma 19. Codifica una proteína que pertenece a la superfamilia de moléculas de adhesión celular y se expresa predominantemente en el sistema nervioso.

La detección de autoanticuerpos (ANTI-IgLON5) ha definido una nueva enfermedad, en la que los mecanismos subyacentes se sitúan entre autoinmunidad y neurodegeneración (**NUEVA FORMA DE TAUPATÍA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-IgLON5 CON AFECTACIÓN NEURONAL**).



Es una **PARASOMNIA** única NREM y REM con apnea del sueño y estridor, que se acompaña de disfunción bulbar y anticuerpos contra la proteína de superficie de adhesión celular IgLON5. Son característicos los movimientos finalísticos, que simulan las actividades cotidianas, durante el sueño NREM.

**HALLAZGO PRINCIPAL: TRASTORNO DEL SUEÑO**

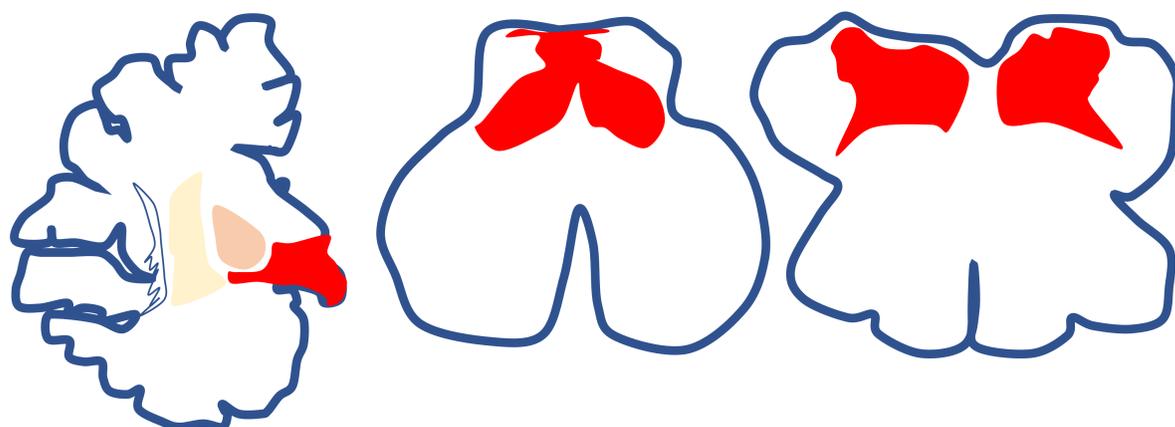


Parasomnia NREM y REM, apnea del sueño y estridor

El **68%** de los pacientes presenta alteraciones del sueño, síntomas bulbares y alteraciones de la marcha. Los síntomas de apnea del sueño aparecen en el 95% de los pacientes y no mejoran con la CPAP.

**ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA** con pérdida neuronal, gliosis y ausencia de infiltrados inflamatorios. No hay patología glial.

El hallazgo más importante es la **ACUMULACIÓN DE LA PROTEÍNA TAU FOSFORILADA**, compuesta de las isoformas 3R y 4R, con respecto supratentorial y de los ganglios de la base.



Tauopatía limitada a las neuronas, que afecta predominantemente al **HIPOTÁLAMO** y de forma más severa al **TEGMEN DEL MESENCÉFALO**, con un gradiente craneocaudal de severidad hasta la médula cervical.

También se afecta la protuberancia y el bulbo, incluyendo la sustancia gris periacueductal. Afectación más severa de la médula cervical que lumbar con depósito de proteína tau preferentemente en las astas dorsales y con menor frecuencia a las astas ventrales de la médula.

No hay dominancia en varones o mujeres.

Afecta sobre todo a la sexta década de la vida, con un **curso de la enfermedad lentamente progresivo a lo largo de varios años**.

No historia previa de cáncer o enfermedades autoinmunes.



ASOCIACIÓN CON ALELOS HLA-DRB1\*1001 y HLA-DQB1\*0501

Estos alelos son muy poco frecuentes en la población general

No está claro si el síndrome IgLON5 es una forma de **taupatía primaria??** que resulta en una respuesta inmune secundaria contra IgLON5, o bien si el **trastorno autoinmune primario??**, a través de mecanismos desconocidos, conllevan a una fosforilación anómala de tau y depósito neuronal.

A favor de la neurodegeneración es la progresión crónica de los síntomas y la escasa respuesta a la inmunoterapia. Sin embargo, la escasa frecuencia de los alelos HLA-DRB1\*1001 y HLA-DQB1\*501 en la población sugiere una susceptibilidad genética para esta enfermedad autoinmune.

**H  
I  
P  
Ó  
T  
E  
S  
I  
S**

**El mecanismo que podría explicar la hiperfosforilación de la proteína tau y el acúmulo neuronal pueden tener relación con las funciones de la familia de las proteínas IgLON5.**

El anticuerpo induce la disfunción de IgLON5 (internalización irreversible de la proteína) y altera la interacción de esta proteína con el citoesqueleto e induce la hiperfosforilación de la proteína tau, que conlleva disfunción neuronal y por último neurodegeneración.

Posible utilidad del diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir el daño neuronal irreversible, ya que **se postula que existe una fase precoz más inflamatoria y tratable que será reemplazada por un daño neuronal irreversible con ausencia de respuesta a la inmunoterapia en la fase crónica de la enfermedad.**

Se postula que la inmunoterapia prevendría la internalización de la proteína IgLON5 y el depósito secundario de la proteína tau.

**SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA (STIFF PERSON DISEASE)**

Aproximadamente el **60-80%** de los pacientes con síndrome de persona rígida tienen **ANTICUERPOS** contra una o más proteínas de las sinapsis GABAérgicas o glicinérgicas incluyendo:

- **GAD65**, una enzima que cataliza la conversión de glutamato a GABA. Los anticuerpos atacan a la isoforma GD65 y limitan la conversión de glutamato en GABA. Es el TARGET en el 75% de los casos y los pacientes generalmente tienen diabetes.
- **RECEPTOR DE GLICINA (GlyR)**, un receptor post-sináptico que se concentra fundamentalmente en el tronco cerebral y la médula espinal participando en la transmisión inhibitoria sináptica. TARGET en el 20%.
- **PROTEÍNA ANFIFISINA**. TARGET en el 5%.

**GAD65**  
Antígeno intracelular  
SPS clásico

**GlyR subunidad  $\alpha 1$**   
Antígeno de superficie celular  
Síndrome PERM

Los casos asociados a anticuerpos GAD65 desarrollan un síndrome clásico, afectan generalmente a mujeres y tienen alteraciones autoinmunes o endocrinas.

La principal diferencia entre ambos inmunofenotipos depende de la frecuencia de los síntomas incluidos en el espectro PERM (encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonias) que se asocian principalmente a los anticuerpos GlyR.

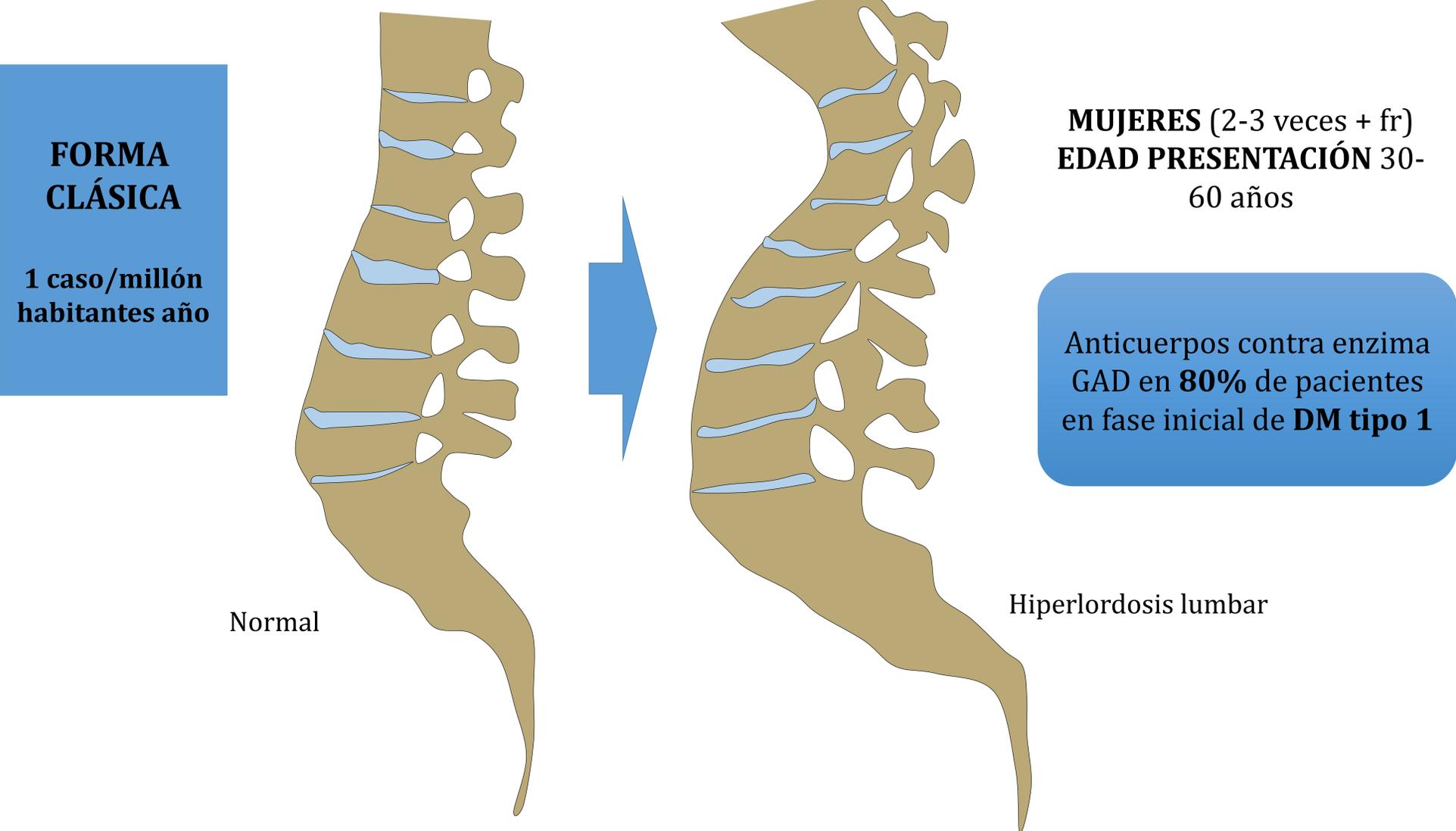
En el síndrome de la persona rígida, la severidad de los síntomas, así como el tipo y presencia de autoinmunidad son marcadores pronósticos. El pronóstico depende más de la severidad de los síntomas y del tipo de autoinmunidad que del propio síndrome.

**ANTICUERPOS ANTI-GAD**

Se produce una disfunción de los mecanismos inhibitorios en el SNC.

Las neuronas contienen 2 isoformas de GAD, una **forma citoplasmática GAD67** que produce de forma continua GABA, y una forma asociada a la membrana sináptica GAD65 que proporciona producción de GABA en situaciones de alta demanda de inhibición rápida post-sináptica.

Los pacientes con la forma clásica de la persona rígida presentan títulos elevados de anticuerpos anti-GAD65 (**INTRACELULARES**)



Se caracteriza por **RIGIDEZ MUSCULAR FLUCTUANTE, ESPAMOS DOLOROSOS** que afectan predominantemente a la **MUSCULATURA PARAESPINAL, ABDOMINAL** y de las **EXTREMIDADES INFERIORES**. Esta clínica se debe a la contracción simultánea de músculos antagonistas y agonistas.

Conlleva una hipertrofia muscular y posturas anómalas, con una hiperlordosis lumbar. La rigidez e hipertonía muscular normalmente progresa desde el tronco a la porción proximal de las extremidades y después a la porción distal.

Los espasmos pueden ser espontáneos o desencadenarse por el movimiento, estímulos táctiles, auditivos e incluso emocionales.

LCR normal excepto por la presencia de bandas oligoclonales en el 35%

### PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Alelos DQB1\*0201 y DRB1\*0301 presentes en el 70% de los pacientes con síndrome de la persona rígida. Estos alelos también aumentan la susceptibilidad a diabetes tipo I y otras enfermedades autoinmunes

Alelo DQB1\*0602 efecto protector frente a DM en pacientes con síndrome de persona rígida



RM craneal y espinal normal

## ANTICUERPOS ANTI-GlyR

La forma clínica más severa del espectro del síndrome de persona rígida se denomina PERM. Es similar al síndrome de la persona rígida, pero más grave, ya que se asocian síntomas de disfunción del tronco cerebral.

Pacientes entre la 5ª y 6ª década de la vida con inicio de síntomas progresivo que se manifiesta con importante disfunción de tronco, disautonomía, además de la rigidez muscular.

**ANTICUERPOS CONTRA LA SUBUNIDAD ALFA1 DEL RECEPTOR DE GLICINA (ANTÍGENO DE SUPERFICIE)**

**ASOCIACIÓN CON TUMOR EN 20% (TIMOMAS Y LINFOMAS)**

Respuesta a inmunoterapia, pero con recurrencias frecuentes. Elevada mortalidad (hasta el 40%).

### TIPO DE AUTOINMUNIDAD MARCADOR PRONÓSTICO

GAD enzima que cataliza la conversión de Glutamato en GABA

Anticuerpos efecto **inhibitorio de síntesis GABA**

Anticuerpos IgG1  
Bandas oligoclonales

El **mecanismo inmunológico subyacente** (presencia y tipo de autoanticuerpos), pero no el tipo de síndrome, es un factor pronóstico independiente.

En el momento del diagnóstico los pacientes con anticuerpos anti-GlyR tienen síntomas neurológicos más severos que anti-GAD65, pero su pronóstico es mejor. Esto podría explicarse por:

- **Diagnóstico precoz** (síntomas de presentación más rápida y severa con hallazgos inflamatorios en LCR) y tratamiento más agresivo
- Entidades asociadas a **anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal**, como GlyR, responden mejor a la inmunoterapia que aquellos asociados a antígenos intracelulares como GAD65 (citotoxicidad mediada por células T) y antígenos paraneoplásicos

## ANTICUERPOS ANTI-ANFIFISINA

**FORMAS PARANEOPLÁSICAS** representan <10% de los pacientes con síndrome de la persona rígida.

ANTICUERPOS contra la proteína ANFIFISINA son los MÁS FRECUENTES

**MUJERES con CARCINOMA de MAMA**

El síndrome neurológico normalmente precede a la detección del cáncer

**Distribución rostro-caudal** de la **RIGIDEZ MUSCULAR** que afecta al **CUELLO** y a las **EXTREMIDADES SUPERIORES**, a diferencia de la forma clásica en la que los pacientes muestran rigidez limitada al esqueleto axial y extremidades inferiores.

**NOVEDADES**

**ENCEFALITIS AUTOINMUNES ASOCIADAS A LAS NUEVAS INMUNOTERAPIAS CONTRA EL CÁNCER**

Estas nuevas terapias se basan en moléculas de control inmunológico (ICIs) con receptores localizados en la superficie de las células que se expresan en células inmunes activadas y que son importantes para modular la respuesta inmune.

Las ICIs promueven la activación del sistema inmune contra el tumor, pero también alteran la homeostasis inmune, promoviendo la proliferación y activación de las células inmunes, principalmente las células T

Anticuerpos monoclonales mejor estudiados actúan contra las moléculas PD-1 y CTLA-4.

Estas moléculas producen generalmente efectos adversos inmunomediados que pueden afectar al SNC como al SNP.

**Moléculas de control inmunológico**

- ✓ Activación del sistema inmune contra el tumor
- ✓ Activación de células T

PD-1 (3%)  
CTLA-4 (1%)  
Terapia combinada (14%)

Efectos adversos afectación SNC y SNP

Los anticuerpos anti-CTLA-4 producen efectos adversos inmunológicos en el 1%, mientras que los anticuerpos anti-PD-1 los producen en el 3%; el porcentaje sube hasta el 14% en casos de terapia combinada.

La RM puede ser normal o mostrar hallazgos de encefalitis límbica o meningoencefalitis.

**ASTROCITOPATÍA AUTOINMUNE CONTRA LA PROTEÍNA FIBRILAR GLIAL (GFAP)**

Astrocitopatía autoinmune  
Anticuerpos contra filamento citosólico GFAP  
Meningoencefalomielitis

Tumor subyacente **34%** (**teratoma ovárico**)  
Buena respuesta a esteroides

Entidad de reciente diagnóstico que responde muy bien al tratamiento con corticoides.

Asocia en el 34% un **TUMOR SUBYACENTE**, en la mayoría de los casos un **TERATOMA OVÁRICO**.

Es una astrocitopatía autoinmune con meningoencefalitis y anticuerpos contra el filamento citosólico GFAP que se describió por primera vez en 2016.

Edad media 43 años; no hay predilección por sexos.

Hallazgos inflamatorios en el LCR y **múltiples zonas de captación lineal perivascular en RM**.

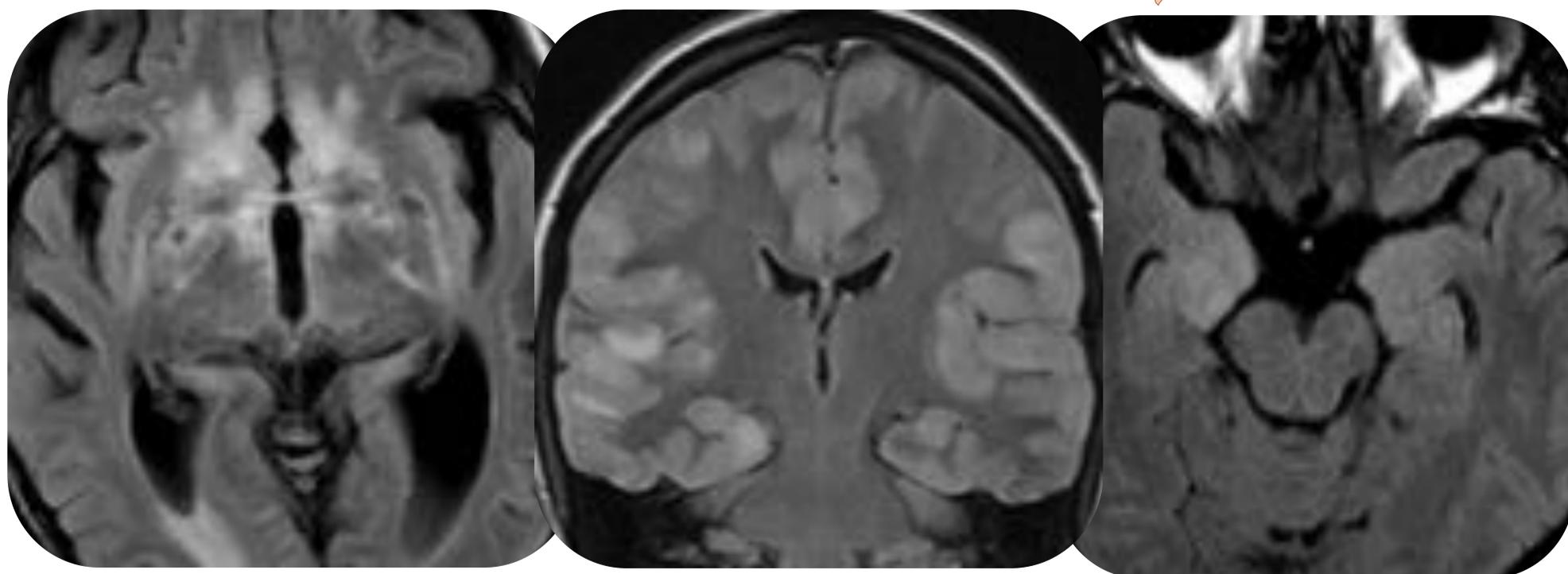
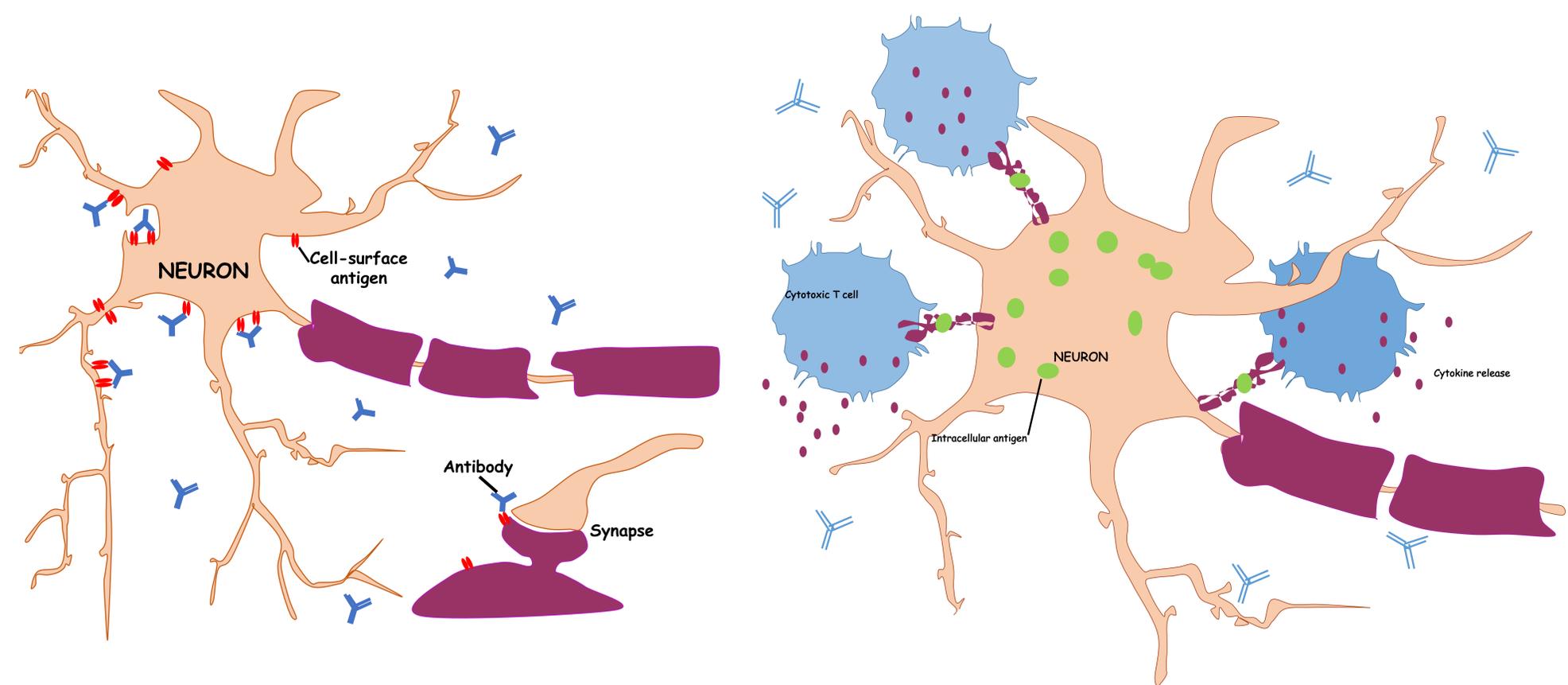
**Conclusiones:**

Reconocer los principales hallazgos de imagen de las encefalitis autoinmunes es esencial para un diagnóstico precoz.

## Referencias bibliográficas:

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. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. *Neurology* 2016;87:2471-2482.
3. 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;97:839-887.
4. 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;25:1011-1016.
5. Armangue T, Spatola M, Vlasea 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;17:760-772.
6. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:840-848.
7. Bastiaansen A, Van Sonderen A, Titulaer M. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich-glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Curr Opin Neurol* 2017;30:302-309.
8. Binks S, Klein C, Waters P, Pittock S. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:526-534.
9. Bradshaw M, Linnoila J. An Overview of Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitis. *Seminars in Neurology* 2018;38:330-343.
10. Carvajal-Gonzalez A, Leite M, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014;137:2178-2192.
11. 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.
12. Dale R, Ramanathan S. Cell-surface antibody-associated neurodegeneration. *Neurology* 2017;88:1688-1690.
13. Damato V. Diagnostic algorithms in autoimmune encephalitis. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:93-97.
14. Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch C, Hagedorn H, Halve S, Isenmann S, et al. Limbic encephalitis due to GABA<sub>B</sub> and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:965-972.
15. Caig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017;88:1736-1743.
16. Caig C, Iranzo A, Santamaria J, Graus F. The Sleep Disorder in Anti-IgLON5 Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:1-9.
17. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton J, Dawson T, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol* 2016;132:531-543.
18. Gu Urban G, Friedman M, Ren P, Törn C, Fex M, Hampe C, et al. Elevated Serum GAD65 and GAD65-GADA Immune Complexes in Stiff Person Syndrome. *Scientific reports* 2015;5:1-7.
19. Heidbreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:1-12.
20. Höftberger R, Titulaer M, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies. *Neurology* 2013;81:1500-1506.
21. Höftberger R, Van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies. *Neurology* 2015;84:2403-2412.
22. Honorat J, Komorowski K, Josephs K, Fechner K, St Louis E, Hinson S, et al. IgLON5 antibody. Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e385.
23. Incecik F, Herguner O, Besen S, Yilmaz M. Autoimmune encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: a cases series. *Acta Neurologica Belgica* 2018;118:411-414.
24. Kelly BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1070-1078.
25. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 2016;87:521-528.
26. Van Sonderen A, Thijs R, Coenders E, Jiskoot L, Sanchez E, de Bruijin M. Anti-LGI1 encephalitis. Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1449-1456.

# Encefalitis autoinmunes: todo lo que un radiólogo debe saber y no se atreve a preguntar



A. Hilario, E. Salvador, P. Martín, L. Koren, A. Martínez de Aragón, A. Ramos