

No es psiquiátrico todo lo que parece. Encefalitis autoinmune: diagnóstico y hallazgos por imagen

Francisco José Cárcelos Moreno¹, Cristina Rodríguez Oquiñena¹, Ana Belén Martínez Segura¹, Ana Ato González¹, Guillermo Litrán López¹, Ángel Cuélliga González¹, David San Leandro Pardo¹, Pedro Robles Manzanares¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia



Objetivo docente

- Conocer las manifestaciones clínicas y radiológicas de la encefalitis autoinmune.
- Repasar las características de imagen que pueden ayudar al diagnóstico diferencial de esta patología

Encefalitis autoinmune

- Enfermedad neurológica que se presenta como **encefalopatía rápidamente progresiva** (menos de 6 semanas).
- Se debe a **inflamación** del parénquima cerebral.
- Es una enfermedad **descrita recientemente** (con el aumento en la capacidad de detección de anticuerpos). Se cree que la incidencia es de 5-10 casos / 100.000 hab-año. Supera a la encefalitis por enterovirus y a la herpética en algunas series.
- Afecta fundamentalmente a estructuras del sistema límbico (como el hipocampo, el hipotálamo o la amígdala. Se trata de un sistema(implicado en la memoria, las emociones y aspectos conductuales, entre otros.

Clínica

- Gradual
- **Memoria anterógrada**
- Conciencia
- **Psiquiátricos: psicosis, depresión, conducta.**
- **Convulsiones, fiebre.**
- Diagnóstico diferencial: psicosis, demencias rápidamente progresivas y epilepsia refractarias.
- Diagnóstico de exclusión

Aproximación diagnóstica

- Historia clínica.

- Enfermedades autoinmunes previas
- Epidemiología: viajes, vacunas, contacto con animales, estado inmunológico
- Signos y síntomas. Interconsulta a psiquiatría.

- Laboratorio:

- Rutina (sodio), serología, cultivos, LCR (pleocitosis)
- Anticuerpos: LCR y suero

- EEG

- Imagen

- RM, de elección.
- Rx tórax (búsqueda de neoplasia)
- TC
- PET? podría tener papel

Clínica

- Gradual

- Memoria anterógrada

- Conciencia

- Psiquiátricos: psicosis, depresión, conducta.

- Convulsiones, fiebre.

- Diagnóstico diferencial: psicosis, demencias rápidamente progresivas y epilepsia refractarias.

- Diagnóstico de exclusión



Criterios diagnósticos

Tabla 1. Criterios diagnósticos de encefalitis. A: General¹. B: Autoinmune⁴, C: Límbica⁴

A. Criterios diagnósticos de encefalitis

1. Encefalopatía (alteración del nivel de conciencia > 24 h, incluye somnolencia, y/o cambios conductuales)
2. Dos o más de los siguientes:
 - a) Fiebre o historia de fiebre
 - b) Crisis epilépticas o signos neurológicos focales.
 - c) Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (> 4 cel/ μ L)
 - d) EEG sugerente de encefalitis, (enlentecimientos inespecíficos, ondas periódicas, actividad epileptiforme) que no se atribuyan a otra causa
 - e) Alteraciones en las neuroimágenes sugerente de encefalitis (anormalidades del parénquima cerebral de inicio reciente)

B. Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune (posible)

Debe cumplir los 3 criterios

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:
Déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos
2. Al menos uno de los siguientes:
 - a) Nuevos hallazgos focales del SNC
 - b) Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua
 - c) Pleiocitosis del LCR > 4 cel/ μ L.
 - d) RM de cerebro sugerente de encefalitis (hiperintensidad en T2 o flair de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o inflamación) (Figura 1)
3. Exclusión de otras causas

C. Criterios diagnósticos para encefalitis límbica definitiva

Debe cumplir los 4 criterios (pueden ser 3 más la presencia de anticuerpos antineuronales o anti onconeurales)

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:
Déficit en la memoria de trabajo y corto plazo, síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas
2. RM de cerebro con hiperintensidad en T2 o Flair restringido al lóbulo temporal medial bilateral
3. Al menos uno de los siguientes:
 - a. Pleiocitosis del LCR > 4 cel/ μ L
 - b. EEG con actividad lenta o epiléptica en los lóbulos temporales
4. Exclusión de otras causas

*LCR: Líquido cefalorraquídeo; RM: Resonancia magnética; EEG: Electroencefalograma.

Clasificación

- Existen dos
- **Paraneoplásico vs no paraneoplásico**

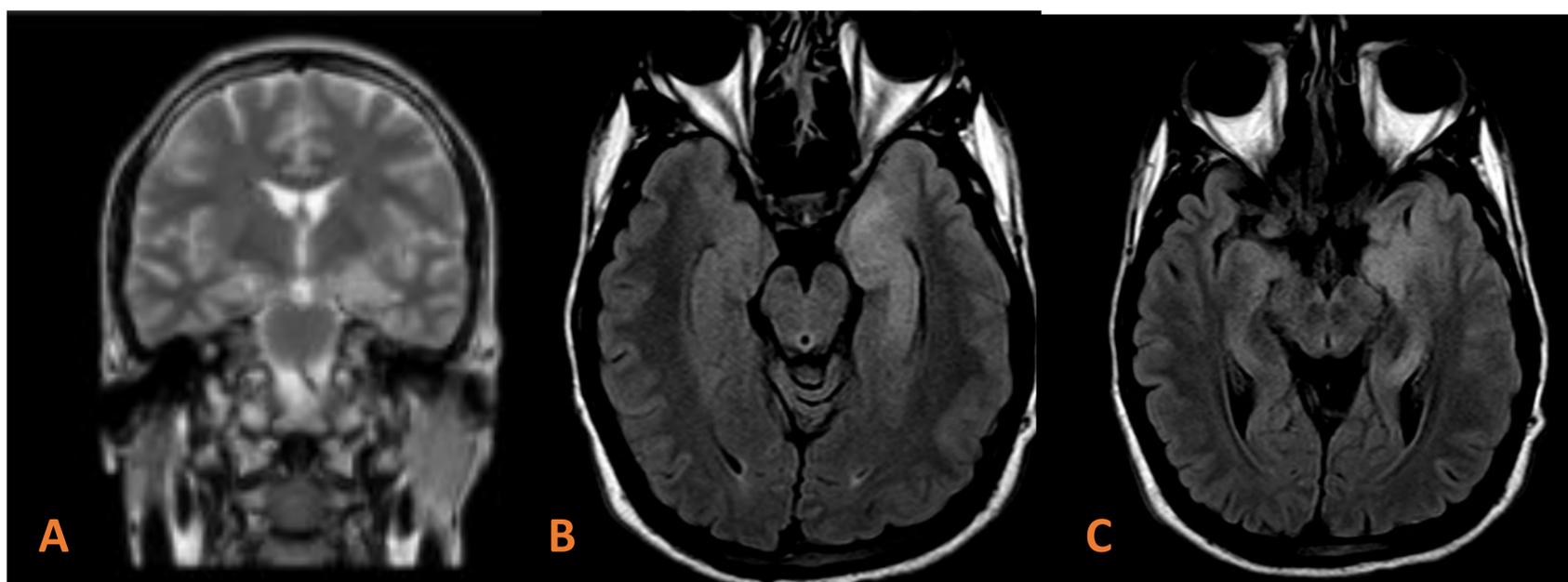
Paraneoplásico	No paraneoplásico
Células pequeñas (anti Hu)	Anti - NMDA*
Testicular (anti Ta/Ma)	Anti canales K+
Tímicos	Anti GAD
Mama, ovario	Enf autoinmunes sistémicas (LES)
Hematológicos	
Otros: (neuroblastoma, GL...)	

- **Anticuerpos contra antígenos intracelulares o extracelulares.**
- Guardia valor pronóstico, ayuda en predicción de respuesta a tratamiento

Tipo I. Ac contra ag intracelulares	Tipo II. Ac contra ag de superficie/sinapsis
Edades avanzadas	Niños y jóvenes
Paraneoplásico	Paraneoplásico (o no).
Daño: Inmunidad celular (L_T). Citotóxico	Inmunidad humoral (anticuerpos)
Resistentes al tratamiento	Responde a inmunosupresores
Degeneración cerebelosa/neuropatía sensitiva/encefalitis límbica	EL. Alteraciones neuropsiquiátricas prominentes. Crisis (receptores)
anti Hu;Ta/Ma; CV-2;GAD	anti canales K+, anti R NMDA

Anti-Hu

- Anti nuclear neuronal
- Tipo I + común
- 75-95% asocia carcinoma microcítico pulmonar.
- Síndrome anti-Hu : encefalomielitis, neuropatía sensitiva y degeneración cerebelosa.
- No suelen tener crisis. En ocasiones, epilepsia partialis continua
- RM: hiperseñal T2 en lóbulo temporalmedial y afectación variable cerebelo y tronco.



- RM cerebral en paciente con síndrome encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-Hu positivos. Secuencias coronal T2 (A) y axial FLAIR (B y C). Área de hiperseñal de localización córtico-subcortical temporal izquierda con afectación hipocampal y amigdalar, que se extiende por el girus parahipocampal.

Anti Ma/Ta

- Tumores testiculares*(Ta), mama, oat cell.
- Pocos síntomas clásicos
- Mejor pronóstico
 - Orquiectomía
- Involucra tronco/diencéfalo/cerebelo (Ma)
 - Oftalmoplejia

Anti CV-2

- Microcítico/ timoma maligno
- Afectación del estriado → Movimientos coreiformes
- RM atípica: no afecta al lóbulo temporal medial
 - Hiperseñal T2 estriado
 - Útil en dx dif con Creutzfeldt

Anti canales de Ca 2+

- Rara
- Clásica progresión: pródromo viral → neuropsiquiátrico → disfunción límbica → convulsiones.
- Afectación extralímbica migratoria: realce giriforme y necrosis laminar cortical



Anti NMDA

- La más común. Incluso > que herpética.
- Edad
 - 95% <45ã. ♀ 4:1
 - En niños y jóvenes sin neoplasia
 - Mujeres adultas, teratoma ovárico
- Síntomas psiquiátricos floridos (agitación, crisis). Ayuda diagnóstico diferencial
- RM: Normal
 - Inicial y seguimiento ~80% normales.
 - **Hiperseñal T2. Realce cortical transitorio...(PONER ESTO MEJOR!!)**
- FDG-PET >s

Anti canales de K+

- Frecuente.
- Varones 50 años. Asociación con carcinoma microcítico)
- Síntomas clásicos encefalitis límbica (alta densidad canales K+ en el sistema límbico).
- ↑↑↑ frecuencia de **convulsiones** resistentes a tto.
- Afectación extralímbica excepcional (5%).
- Imagen típica: hiperseñal T2 temporal medial (uni/bilateral)→→ esclerosis mesial.

Diagnóstico diferencial con infecciosa

- Muy aguda
- LCR (ojo PCR 48h). Pleocitosis >100
- Más extensa: (extralímbica/extratemporal)
- Asimétrica
- Necrótico-Hemorrágico (SWI)
- Restricción de la difusión (DWI)
- ~ Captación de contraste

Conclusiones

- La encefalitis autoinmune es un cuadro descrito recientemente, que requiere de alta sospecha.
- Se trata de un **diagnóstico de exclusión**, que requiere de la suma de criterios clínicos, analíticos (estudio del LCR y de autoanticuerpos) y de neuroimagen (RM).
- -Es indispensable la **búsqueda activa de neoplasia subyacente** en los pacientes con encefalitis autoinmune, que llega a desarrollarse incluso algunos años después del diagnóstico.

Bibliografía

- 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 Febrero de 2017.
- Endres D, Leyboldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1 de octubre de 2020;270(7):803-18.
- Wagner JN, Kalev O, Sonnberger M, Krehan I, von Oertzen TJ. Evaluation of clinical and paraclinical findings for the differential diagnosis of autoimmune and infectious encephalitis. Front Neurol [Internet]. 2018
- 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. 1 de abril de 2016;15(4):391-404.
- Armangue T, Leyboldt F, Dalmau J. Auto-immune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. Curr Opin Neurol. junio de 2014;27(3):361-8.