

Encefalitis límbica: clínica, patogenia y problemas diagnósticos

Eduardo G. Giacomantone

RESUMEN

La encefalitis límbica es una enfermedad infrecuente y potencialmente grave, que puede o no ser paraneoplásica y se caracteriza por déficit de la memoria reciente, alteraciones psiquiátricas y convulsiones. De origen autoinmunitario, está asociada a anticuerpos séricos e intratecales contra antígenos neuronales intracelulares y de superficie, con especial afectación de zonas límbicas.

En este artículo se revisan aspectos históricos y epidemiológicos, patogenia, síndromes más frecuentes y mejor delimitados, histopatología y estudios complementarios. Se repasan también las dificultades del diagnóstico diferencial y la necesidad de descartar siempre un tumor subyacente. La detección de autoanticuerpos neuronales es importante para el diagnóstico, la planificación terapéutica y el pronóstico. La inmunoterapia y, si corresponde, el tratamiento de la neoplasia son cruciales para lograr una recuperación neurológica sustancial.

La encefalitis límbica es una entidad probablemente subdiagnosticada, con un pronóstico más favorable si se trata de forma temprana. El actual conocimiento de su patogenia puede además aportar claridad para la mejor comprensión de otros síndromes neurológicos y psiquiátricos que puedan compartir mecanismos autoinmunitarios, como algunos trastornos psicóticos y epilepsias farmacoresistentes.

Palabras clave: encefalitis límbica, paraneoplásica, onconeuronales, autoinmune, encefalitis sinápticas, LGI1, NMDAR, autoanticuerpos.

LIMBIC ENCEPHALITIS: CLINIC, PATHOGENESIS AND DIAGNOSTIC PROBLEMS

ABSTRACT

Limbic encephalitis is a rare and potentially serious disease, which may or may not be paraneoplastic and is characterized by recent memory deficits, psychiatric disturbances and seizures. Of autoimmune origin, it is associated with serum and intrathecal antibodies against intracellular and surface neuronal antigens, with special involvement of limbic areas.

This article reviews historical and epidemiological aspects, pathogenesis, more frequent and better defined syndromes, histopathology and complementary studies. The difficulties of differential diagnosis and the need to always rule out an underlying tumor are also reviewed.

Detection of neuronal autoantibodies is important for diagnosis, therapeutic planning and prognosis. Immunotherapy and, if appropriate, neoplasm treatment, are crucial to achieve substantial neurological recovery.

Limbic encephalitis is probably an underdiagnosed entity, with a more favorable prognosis if treated early. The current knowledge of its pathogenesis may also provide clarity for a better understanding of other neurological and psychiatric syndromes that may share autoimmune mechanisms, such as some psychotic disorders and drug-resistant epilepsies.

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic, onconeuronal, autoimmune, synaptic encephalitis, LGI1, NMDAR, autoantibodies.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(4): 199-207.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso son efectos remotos de una neoplasia, causados por mecanismos diferentes de invasión directa o metástasis, o de otras complicaciones del tumor como coagulopatías, infecciones, reacciones adversas a la oncoterapia, etc. Con un trasfondo autoinmunitario, conforman un grupo heterogéneo de graves complicaciones del cáncer y pueden afectar cualquier región del sistema nervioso¹.

Esta revisión se centrará en la encefalitis límbica (EL). Su etiología se consideró históricamente paraneoplásica, asociada con los anticuerpos onconeuronales clásicos que se dirigen contra antígenos intracelulares. Sin embargo, la

literatura reciente destaca que también puede estar vinculada con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular, y esos casos de EL muestran una asociación mucho más débil con neoplasias^{2,3}. La distinción entre estos dos grupos es trascendente porque, si bien algunos de los síndromes son similares, la diversidad de sus mecanismos patogénicos determina evoluciones y respuestas terapéuticas diferentes⁴. Estos avances han aportado criterios clínicos y pruebas de laboratorio que permiten un diagnóstico más rápido y un tratamiento temprano y eficaz⁵.

Como estímulo para la realización de la presente revisión, a este interés práctico del tema se sumaron otros: la precisa correlación entre lesiones anatómicas y hechos clínicos, y los mecanismos patogénicos descubiertos, cuya fuerza explicativa parece proyectarse al campo de otros problemas clínicos de la neurología y la psiquiatría actuales.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección: las referencias se identificaron mediante búsquedas en PubMed y Google Scholar desde 2010 hasta 2020 con los términos

Recibido: 19/05/20

Aceptado: 4/08/20

Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: eduardo.giacomantone@hospitalitaliano.org.ar

limbic encephalitis, paraneoplastic limbic encephalitis, autoimmune encephalitis, anti-LGII encephalitis, autoimmune synaptic encephalitis. Se identificaron estudios adicionales a partir de los archivos del autor. La lista de referencia final se generó sobre la base de su relevancia para los temas propuestos para esta revisión.

ENCEFALITIS LÍMBICA

Definición y perspectiva histórica

En 1960, Brierley y cols. llamaron la atención sobre tres pacientes adultos tardíos que habían presentado una encefalitis subaguda progresiva, con principal afectación de los lóbulos temporales⁶. El trabajo tiene una detalladísima descripción de los cambios histopatológicos en zonas límbicas, pero no se avanzó en una correlación anatomoclínica ni se vinculó causalmente la encefalitis con el hallazgo de un cáncer bronquial en uno de los casos. Fueron Corsellis y cols., en 1968, quienes dieron nombre a la entidad, la relacionaron con la presencia de un carcinoma, descubrieron un patrón sintomático común y vincularon los hallazgos clínicos con la topografía del proceso patológico⁷. Es un artículo digno de ser leído, para comprobar cuánto puede lograrse con el análisis exhaustivo de la evolución de solo tres pacientes, y delimitar así una entidad nosográfica. En palabras de Corsellis:

“La característica clínica dominante fue la aparición, a la edad de 60 años, de varios ataques convulsivos seguidos unas semanas más tarde por un deterioro abrupto y permanente de la memoria reciente. Una alteración marcada del afecto, generalmente ansiedad o depresión severa, fue una característica temprana y casi constante. Los hallazgos del EEG eran ampliamente compatibles con la localización del daño cerebral, ya que la característica neuropatológica más llamativa y constante era la forma en que el daño se centraba en la materia gris límbica y especialmente en sus partes temporales mediales. Si un paciente que sufre de carcinoma, y particularmente de carcinoma bronquial, muestra evidencia de un trastorno orgánico de la mente o incluso solo de la memoria, se debe considerar la posibilidad de una ‘encefalitis límbica’ asociada, independientemente de si hay o no otros signos de enfermedad neurológica”.

Desde entonces reconocemos la EL como un trastorno paraneoplásico grave y poco frecuente, de evolución subaguda, que se caracteriza por cambios de personalidad, ansiedad y/o depresión, confusión, trastornos del sueño, convulsiones y trastornos cinésicos, déficit intenso de la memoria reciente y, a veces, demencia^{8,9}.

Etiopatogenia

Se ha avanzado mucho en la comprensión del origen inmunológico de la EL paraneoplásica (ELP), con anticuerpos onconeuronales, y en las dos últimas décadas se definió un nuevo subgrupo de afecciones, también llamadas encefali-

tis sinápticas autoinmunes (ESA), que son potencialmente reversibles, mediadas por anticuerpos contra antígenos de membrana^{3,10,11} y con menor asociación tumoral. De modo que corresponde clasificar los autoanticuerpos identificados en la EL en dos grandes categorías, según la ubicación de los antígenos diana (Cuadro 1).

La ELP es causada por autoinmunidad inducida por diferentes tumores⁹, con mayor frecuencia carcinoma pulmonar microcítico (50%), tumores de testículo (20%), cáncer de mama (8%) y de ovario, timoma o enfermedad de Hodgkin, y otros^{12,13}.

La expresión tumoral de proteínas normalmente expresadas por las neuronas inicia una reacción cruzada contra las estructuras límbicas¹⁰; como parte de la respuesta inmunitaria antitumoral surgirían así los anticuerpos onconeuronales contra diferentes proteínas intracelulares (intranucleares o intracitoplasmáticas)¹².

- Los anticuerpos onconeuronales presentes con mayor frecuencia en la EL son anti-Hu y anti-Ma2; casi siempre señalan un cáncer subyacente^{14,15}. Otros anticuerpos menos frecuentes: anti-CV2, anti-anfifisina, anti-Yo, anti-Ri.

Actualmente se considera que estos anticuerpos onconeuronales no serían primariamente patogénicos. Son biomarcadores que obligan a buscar un tumor oculto, pero la lesión estaría mediada por linfocitos T citotóxicos, que contactan directamente con las neuronas y contribuyen a la degeneración y pérdida celulares^{3,5,11}; los autoanticuerpos surgirían luego de la lesión tisular².

En cambio, en las ESA, los anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana sí serían responsables directos del daño neuronal, dado que su transferencia pasiva a animales reproduce los trastornos⁴ y, en muchos pacientes, la mejoría clínica se correlaciona con la reducción de los niveles de

Cuadro 1. Tipos de autoanticuerpos en encefalitis límbica

-
- | | |
|----|--|
| A) | Anticuerpos contra antígenos intracelulares |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Son los anticuerpos onconeuronales, en general paraneoplásicos • Patogenia: citotoxicidad directa por linfocitos T, con pérdida neuronal • Cuadros que evolucionan peor y menos sensibles a la inmunoterapia |
| B) | Anticuerpos contra antígenos en la superficie neuronal |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes menos probablemente paraneoplásicos • Patogenia: disfunción sináptica por mecanismos humorales • Muy buena respuesta a la inmunoterapia, a veces con recuperación total |
-

anticuerpos^{8,16}. Se trata de una citotoxicidad por mecanismos inmunitarios humorales mediada por complemento².

- Los autoanticuerpos específicos en las formas más frecuentes de ESA son el anti-NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato) y el anti-LGI1 (proteína rica en leucina de glioma inactivado). En formas más raras: anti-AMPA, anti-receptor GABA y anti-CASPR^{4,11,16}.

Los antígenos diana (canales iónicos, receptores de membrana y otras proteínas sinápticas) tienen un papel crítico en la transmisión y plasticidad neuronales; su afectación autoinmunitaria produciría una disfunción sináptica que genera los síntomas^{4,16}. En ocasiones, las ESA tienen una infección viral prodrómica; se postula que la respuesta autoinmunitaria se iniciaría en esos enfermos por antígenos liberados tras la destrucción viral de neuronas⁵.

Anatomía patológica

Los hallazgos neuropatológicos consisten en cambios inflamatorios y degenerativos mayormente concentrados en las zonas temporales mediales de la materia gris límbica. Se observan infiltrados linfocitarios perivasculares masivos, necrosis y pérdida neuronal extensa, con proliferación glial reactiva tanto astrocítica como microglial. No se observan cuerpos de inclusión ni son prominentes los signos hemorrágicos^{6,7,9}. Mientras que en las ESA predominan los infiltrados linfoplasmocitarios, en las ELP siempre es mayor la degeneración y pérdida de neuronas⁵. Las descripciones anatomopatológicas provienen de material obtenido de resecciones del lóbulo temporal en pacientes con epilepsias intratables, de biopsias estereotáxicas o estudios post mórtem⁴.

Epidemiología

La EL es un trastorno infrecuente. Según los países y regiones, la incidencia anual de todas las formas de encefalitis varía entre 4,3 y 5,23 casos por cien mil personas^{3,4,18}. En un estudio multicéntrico de enfermos con encefalitis en el Reino Unido se halló que el 42% tenía causas infecciosas, 21% un origen inmunitario y en 37% la causa no pudo ser establecida¹⁷. Esto implicaría que aproximadamente la quinta parte del total de las encefalitis corresponde a formas inmunomediadas.

Con respecto a una de las ESA más frecuentes, la incidencia anual de encefalitis anti-LGI1 en los Países Bajos fue de 0,83 por millón¹⁸ (en el mismo orden de magnitud que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Pero se considera que existe un subdiagnóstico, por tratarse de entidades no suficientemente conocidas⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EL tiene un comienzo subagudo con deterioro severo de la memoria reciente, convulsiones y trastornos neuropsiquiátricos que sugieren compromiso del sistema límbico⁹.

Los síntomas se desarrollan entre pocas semanas y 2-3 meses, con un curso usualmente monofásico y progresivo de no mediar tratamiento^{2,15}. En el 60% de los casos de ELP, los síntomas preceden al diagnóstico de cáncer⁹. En cuanto a las ESA, hasta el 10% puede ser precedido por cuadros virales (catarro de vías aéreas superiores o diarreas) o depresión⁸.

- Las alteraciones neuropsiquiátricas se dan en 60 a 90% de los pacientes^{1,12}, e incluyen cambios de personalidad o de conductas habituales, irritabilidad, depresión, ansiedad o agitación, trastornos del sueño, confusión y a veces síntomas psicóticos^{11,18}.
- Uno de los síntomas cardinales de la EL es la masiva pérdida de la memoria reciente, en casi el 80-97% de los casos^{9,18}. El sistema límbico está formado por partes del tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo caloso, septo y mesencéfalo; su función es la coordinación de las emociones y el comportamiento, el tono autonómico y la función endocrina¹⁶, y otra área de gran importancia clínica: la memoria consciente de hechos y experiencias recientes^{11,19}. Las lesiones en estructuras límbicas afectan ese proceso de almacenamiento de información nueva.

Por ello el patrón característico del trastorno de memoria es amnesia anterógrada masiva sin fabulación, con memoria inmediata y función intelectual conservadas. De forma típica, la memoria autobiográfica se encuentra intacta⁹. Por la severa amnesia suele haber desorientación en tiempo y espacio¹⁸. En casos no tratados, el deterioro cognitivo puede evolucionar a la demencia, tal como lo describió Corsellis⁷:

“...ahora al menos parece claro que las lesiones bilaterales en ciertas partes de las áreas límbicas no solo derivan en la desorganización de la memoria reciente sino también pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la demencia”.

- Debido a la inflamación y la actividad irritativa cortical, 50 a 90% de los pacientes desarrollan convulsiones^{9,12,18}; se trata de crisis de inicio focal con conciencia alterada²⁰ (anteriormente llamadas convulsiones parciales complejas). Pueden tener un inicio motor (con mioclonías, o automatismos como movimientos bucolinguofaciales, tomar cosas con las manos, etc.)^{4,16}, o inicio no motor, con manifestaciones autonómicas, cognitivas (ilusiones y alucinaciones) o emocionales como angustia o miedo¹⁸. La variedad clínica de estas convulsiones es tan amplia, que siempre deben sospecharse ante episodios estereotipados de comportamientos extraños o atípicos y en los que el enfermo se desconecta del ambiente. Las crisis recurrentes son un hecho saliente y de difícil tratamiento en la EL; con frecuencia progresan de crisis focal a tónico-clónica bilateral^{2,20}.

A la tríada sintomática de cambios psiquiátricos, amnesia y convulsiones, que señala la disfunción límbica,

pueden muchas veces agregarse evidencias de un ataque inflamatorio multifocal del sistema nervioso^{2,14}. Por afectación diencéfalo-hipotalámica pueden ocurrir en la EL disautonomías (con arritmias cardíacas, hipotensión postural o hipoventilación central); también alteración del eje hipotalámico-hipofisario (con trastornos en la regulación de la temperatura, o hiponatremia por secreción inapropiada de hormona antidiurética), y a veces compromiso cerebeloso¹⁰.

Síndromes específicos: no es posible, dentro de los límites de esta revisión, detallar las numerosas formas de EL asociadas a la variedad de anticuerpos descubiertos, pero se describirán los cuadros clínicos más frecuentes.

Entre las ELP, la encefalitis anti-Hu es padecida generalmente por pacientes añosos y fumadores, que en un 95% tienen un carcinoma pulmonar microcítico⁹. Puede comenzar como una EL pura, pero luego el 78% desarrolla síntomas neurológicos multifocales; su pronóstico es malo. Es frecuente la asociación con degeneración cerebelosa o neuropatía sensorial o con ambas entidades¹⁵.

La encefalitis anti-Ma2 se da en hombres menores de 45 años, asociada a un tumor de células germinales de testículo⁹. Característicamente afecta el sistema límbico, el hipotálamo y el tronco encefálico superior en proporciones variables. Por lo tanto, además de las alteraciones cognitivas, muchos enfermos presentan hipersomnia, narcolepsia, cataplejía, hiperfagia, oftalmoparesia, o severa rigidez con hipocinesia^{14,15}. Su evolución neurológica suele ser mala, aunque responden mejor al tratamiento que las formas anti-Hu.

En cuanto a las ESA, la encefalitis anti-NMDAR afecta a niños y adultos con edad media de 21 años, con predominio femenino de 4:1; en mujeres jóvenes hay un teratoma de ovario en el 58% de los casos⁵. El síndrome refleja una encefalitis difusa antes que una EL típica^{2,3}. Se presenta con síntomas psicóticos prominentes, convulsiones y trastornos del movimiento (disquinesia bucolinguofacial, o coreoatetosis)^{11,21}, con una evolución rápidamente progresiva: en días o pocas semanas se produce un grave trastorno del estado de conciencia, disfunción autonómica e hipoventilación central con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica⁵. A pesar de la severidad del cuadro, las pacientes a menudo se recuperan con el tratamiento del tumor e inmunoterapia. En hombres y niños, la asociación con tumores es mucho menos frecuente; en los niños se presenta con insomnio, irritabilidad, convulsiones y trastornos motores extrapiramidales⁵.

La encefalitis anti-LGI1 es casi siempre una EL pura, sin afectación cerebelosa o del tronco encefálico¹⁸; fue incluida anteriormente dentro del espectro de patologías asociadas a anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC), con los que la proteína LGI1 está funcionalmente relacionada.

Ocurre en mayores de 50 años, con predominio masculino leve; hay asociación tumoral en solo 5-10% (un timoma

o carcinoma pulmonar microcítico)^{5,16}. Es típico que el 65 a 80% de los pacientes desarrolle una hiponatremia refractaria^{4,19}.

Siempre el deterioro mnésico es dato sobresaliente (presente en el 70 a 97% de los casos, según las series)^{16,18,22}, y su comienzo puede imitar una demencia rápidamente progresiva. El 80-90% desarrolla convulsiones de distinto tipo, que pueden coexistir con otros fenómenos de comienzo y fin ictales como piloerección, dificultades para hablar o sentimientos de temor o angustia^{10,18}. Hasta el 47% de los enfermos suele presentar un trastorno distónico muy específico: las crisis distónicas faciobraquiales, que consisten en episodios breves y frecuentes de contracciones involuntarias unilaterales o bilaterales de miembros superiores, con una postura distónica del brazo y a menudo acompañadas de una contracción facial breve^{4,18}. Aparecen tempranamente en la evolución y preceden a mayores empeoramientos, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz; son muy características de la encefalitis anti-LGI1^{16,18,19}.

El pronóstico de esta forma de ESA es bueno en el 90%, con una excelente respuesta al tratamiento y mejoría cognitiva a pesar de una atrofia temporal medial remanente^{16,18}.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Ya se dijo que muchos pacientes pueden tener hiponatremia. El reumatograma suele ser normal¹⁰.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Es anormal en el 60-80% de los enfermos con ELP, con signos inflamatorios como pleocitosis linfocítica, aumento de proteínas y síntesis de inmunoglobulinas, con bandas oligoclonales^{9,12}, pero citología negativa para células neoplásicas¹³. No obstante, en etapas iniciales puede ser normal¹¹, y la encefalitis anti-LGI1 cursa en el 75% de los casos con un LCR normal¹⁸.

Más allá de la normalidad o patología del LCR en los estudios estándar, en la mayor parte de pacientes con EL se detectan autoanticuerpos neuronales en LCR⁵.

Electroencefalograma (EEG)

Es patológico en el 50-60% de los casos, con actividad lenta focal o difusa en los intervalos, y en los accesos descargas focales paroxísticas unilaterales o bilaterales con ondas agudas en regiones temporales^{8,12}. Como en muchos enfermos el EEG muestra un aspecto no específico¹³, o el reconocimiento de algunas convulsiones cortas y atípicas puede ser difícil por la ausencia habitual de anomalías en el EEG ictal¹⁸, se ha sugerido la monitorización por videoelectroencefalograma como una herramienta valiosa en el diagnóstico de las crisis epilépticas por EL^{4,10,23}.

Algunos pacientes con encefalitis anti-NMDAR suelen tener un hallazgo electroencefalográfico muy típico de esa entidad, el patrón "extreme delta brush" (o cepillo delta extremo), caracterizado por actividad rítmica delta gene-

realizada con actividad rápida superpuesta²³. Su presencia suele preanunciar una enfermedad más prolongada.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Como evidencia de actividad inflamatoria en áreas límbicas, surgen zonas de mayor intensidad de señal unilaterales o bilaterales en la mitad interna del lóbulo temporal¹¹. En la RMN se identifican mejor los cambios en las secuencias de recuperación de inversión atenuada de fluidos (FLAIR) y señal ponderadas en T2^{3,10,24} (Fig. 1).

Es un hallazgo muy específico pero de ocurrencia dispar: mientras que en la encefalitis anti-LGI1 se lo encuentra en el 74% de los enfermos¹⁸, en formas paraneoplásicas se da entre 25 y 57%^{9,13}; y en casos aun clínicamente graves, la RMN puede ser normal o solo mostrar cambios inespecíficos (ello ocurre también en períodos iniciales de la enfermedad)¹¹. En la encefalitis anti-NMDAR, el 30% de las pacientes tiene una RMN que muestra afectación más difusa en zonas corticales, subcorticales o cerebelosas⁵.

La exploración con tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) es útil cuando el electroencefalograma (EEG) y la RMN no revelan anomalías^{12,13,24}; varios estudios recientes sugieren que sus imágenes tendrían mayor sensibilidad diagnóstica¹⁵. Muestran un hipermetabolismo en lóbulos temporales, mesencéfalo u otras áreas, lo que indica una fase aguda del proceso inflamatorio; por ello se utiliza también la PET para seguimiento de la actividad de la enfermedad y evaluar la respuesta terapéutica¹⁹.

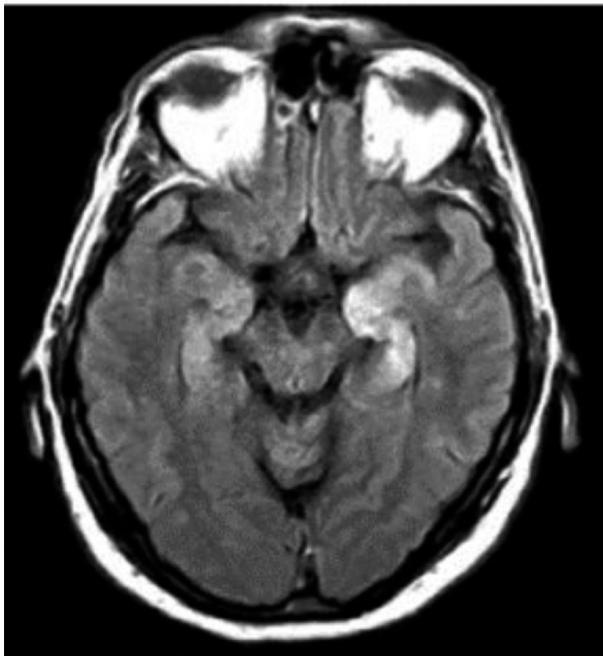


Figura 1. RMN de cerebro en secuencia FLAIR: muestra hiperintensidad de ambos lóbulos temporales en forma asimétrica, mayor a la izquierda. Tomado de Soler B y cols. ¹⁰.

Detección de anticuerpos

La presencia de autoanticuerpos antineuronales en suero o en LCR es uno de los hallazgos más específicos para el diagnóstico de EL², y ocurre en más del 80% de los enfermos^{9,12,16}. Los anticuerpos onconeuronales clásicos señalarán una alta probabilidad de existencia o desarrollo de cáncer¹⁵ (anti-Hu: neoplasia de pulmón; anti-Ma2: tumor de testículo), así como los anti-NMDAR orientarán a descartar un teratoma de ovario; los anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana siempre preanuncian un cuadro más propenso a responder bien a la inmunoterapia¹¹. Es decir: la detección de estos autoanticuerpos facilita el diagnóstico de EL y ayuda a identificar tempranamente un eventual tumor subyacente^{3,5,15} pero, además, es importante para la planificación de un tratamiento específico y la evaluación pronóstica². Debe puntualizarse que existen formas de EL seronegativas, cuadros no infecciosos con anticuerpos negativos que representan un desafío clínico²⁵.

PLANTEO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EL se basa en una combinación de características clínicas y estudios de LCR, EEG y RMN, y la eventual detección de un anticuerpo específico^{3,11,12}. El cuadro 2 muestra los criterios diagnósticos definidos recientemente¹⁵.

En cuanto al diagnóstico diferencial, es esencial excluir la meningoencefalitis infecciosa (especialmente encefalitis viral por herpes simple), la deficiencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke-Korsakoff) o de vitamina B₁₂, intoxicación por drogas, trastornos degenerativos (Creutzfeldt-Jakob), encefalopatías de Hashimoto y lúpica, tumor cerebral y estado epiléptico subclínico, entre otros cuadros^{3,11,12} (Cuadro 3).

- La encefalitis herpética produce mayor confusión mental con un desarrollo agudo-subagudo de estupor y coma; generalmente involucrará todo el lóbulo temporal pero también el frontal, con presencia de edema y signos de hemorragia en algunos casos^{3,9}. Los gliomas de bajo grado serán unilaterales y no se limitarán al lóbulo temporal medial. En el síndrome de Korsakoff, los pacientes, además de la severa amnesia anterógrada, tienen una característica fabulación de relleno.
- La encefalopatía de Hashimoto predomina en mujeres y se asocia en el 100% con títulos muy elevados de anticuerpos antitiroideos; la RMN es normal o inespecífica. Puede darse con eutiroidismo, hipotiroidismo o hipertiroidismo, y muestra una excelente respuesta al tratamiento con corticosteroides². La encefalopatía lúpica tiene un hallazgo paraclínico muy específico: la presencia de anticuerpos anti-ADN⁹. Debe excluirse también un trastorno psiquiátrico primario (psicosis aguda)¹⁹ y la intoxicación con drogas ilícitas o abstinencia (estos dilemas diagnósticos se plantean sobre todo en la encefalitis anti-NMDAR, siempre en pacientes jóvenes con síntomas psicóticos prominentes)⁵.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para encefalitis límbica autoinmune definida

El diagnóstico se puede hacer cuando se cumplen los cuatro* de los siguientes criterios:

1. Inicio subagudo (progresión rápida en menos de 3 meses) de déficit de la memoria reciente, convulsiones o síntomas psiquiátricos que sugieren la participación del sistema límbico
2. Anomalías cerebrales bilaterales en la RMN en secuencia FLAIR ponderada en T2, altamente restringidas a los lóbulos temporales medios. (PET-FDG se puede utilizar para cumplir este criterio)
3. Al menos uno de los siguientes:
 - Pleocitosis en LCR (recuento de glóbulos blancos de más de cinco células por mm³)
 - EEG con actividad epiléptica o de ondas lentas que involucra los lóbulos temporales
4. Exclusión razonable de causas alternativas

* Si no se cumple uno de los primeros tres criterios, solo se puede hacer un diagnóstico de encefalitis límbica definida con la detección de anticuerpos contra proteínas de la superficie celular, sinápticas u onconeurales.

RMN: resonancia magnética nuclear; FLAIR: recuperación de inversión atenuada de fluidos; PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; EEG: electroencefalograma.

Adaptado de referencia 15.

Finalmente, cabe mencionar que –para considerar que una EL es paraneoplásica– se requiere un intervalo de menos de 4 años entre el desarrollo de los síntomas neurológicos y el diagnóstico del tumor, así como la exclusión de otras complicaciones neurooncológicas⁹. Se recomienda descartar malignidad en todos los casos. El estudio inicial de una EL siempre debe incluir una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, así como una mamografía en mujeres y pruebas de antígeno prostático específico en suero y ecografía testicular en hombres. Indicar una PET corporal total cuando la tomografía es negativa o no concluyente aumenta la detección del cáncer²⁴. Si no se encuentra tumor, se mantendrá una estrecha vigilancia para neoplasia cada 3 a 6 meses, durante al menos 2 años¹¹.

TRATAMIENTO

Debido en gran parte a la rareza de la EL, las recomendaciones terapéuticas están mayormente basadas en series retrospectivas y el consenso de los expertos, pero faltan

Cuadro 3. Encefalitis límbica: diagnósticos diferenciales

| Etiología | Enfermedad |
|-------------------------------------|--|
| Infeciosa | Encefalitis herpética- HIV Encefalopatía séptica |
| Inflamatoria | Vasculitis primaria del SNC Encefalomiелitis aguda diseminada |
| Autoinmune | Encefalopatía de Hashimoto Encefalopatía lúpica-Enf. de Sjögren |
| Deficiencias vitamínicas/Metabólica | Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff Deficiencia de vitamina B ₁₂ Encefalopatía metabólica |
| Neoplásica | Tumores primarios y secundarios del SNC Glioma- Linfoma |
| Neurodegenerativa | Enf. de Creutzfeldt-Jakob |
| Neurovascular | ACV- Hipoxia vascular |
| Psiquiátrica primaria | Psicosis agudas |
| Epiléptica primaria | Epilepsia temporal o psicomotora Convulsiones atípicas y/o subclínicas |
| Toxicidad por drogas | Interacciones o efectos neurotóxicos de medicamentos (p. ej., síndrome serotoninérgico) Abuso de drogas ilícitas, abstinencia |

HIV: virus de inmunodeficiencia humana; SNC: sistema nervioso central; ACV: accidente cerebrovascular.

Adaptado de referencias 8 y 15.

ensayos clínicos aleatorizados^{5,11,15}. El enfoque actual incluye inmunoterapia y la remoción del tumor, cuando existe como disparador inmunológico.

Las formas de EL relacionadas con distintos anticuerpos responden también de manera diversa al tratamiento^{2,3}. Los síndromes asociados con anticuerpos contra antígenos intracelulares tienden a ser más resistentes a la terapia inmunológica¹¹.

- Es por ello que, en la ELP, lo más importante es el tratamiento temprano del tumor con cirugía, quimioterapia o radioterapia o combinación de ellas⁹. Aun pequeñas reducciones en la carga tumoral producen una mejora neurológica¹², y ya el inicio de una quimioterapia suele disminuir las convulsiones¹³.
- La inmunoterapia incluye corticosteroides en dosis altas, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis^{2,3}. Pero la mayoría de los pacientes no logra alivio hasta que se haya controlado el tumor primario, y suprimir así la estimulación antigénica¹².

Aunque se trata de una grave enfermedad, el 44% de los pacientes con ELP pueden mejorar después del tratamiento del tumor y la inmunoterapia⁹; la proporción suele ser incluso mayor en la encefalitis anti-Ma2, con tumores de testículo¹⁴.

En cuanto a las EL con anticuerpos contra antígenos de membrana, la inmunoterapia es eficaz en el 80% de los casos, con mejoría temprana de las convulsiones pero lenta y gradual recuperación cognitiva^{5,18}.

- La primera línea de tratamiento la constituyen los pulsos de corticosteroides en dosis altas, la inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, o una combinación de ellas^{4,11,19}.
- De manera escalonada, en casos refractarios se utiliza la inmunoterapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o azatioprina)^{3,15,26}.

La mejoría clínica y neuropsicológica se correlaciona ampliamente con la reducción en los niveles de anticuerpos después de la inmunoterapia^{5,8}. Pero el tratamiento podría actuar no solamente disminuyendo los niveles de anticuerpos en suero (y, por lo tanto, la cantidad de anticuerpos que pueden ingresar en el sistema nervioso central), sino también reduciendo la inflamación y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Además del objetivo general de disminuir el proceso neuroinflamatorio, siempre se requerirá el manejo farmacológico de los trastornos psiquiátricos y las convulsiones, y tratamientos de soporte y del medio interno^{3,10}. Cabe advertir que las recaídas son comunes en las ESA (hasta 35% a los dos años), por lo que suele indicarse tratamiento inmunosupresor crónico¹⁸; pueden ocurrir varios años después del episodio inicial de la enfermedad.

El pronóstico a largo plazo es mayormente favorable: a pesar de la gravedad de los síntomas y las prolongadas hospitalizaciones necesitadas por muchos pacientes, los resultados son muy positivos si se realizan un diagnóstico y tratamiento precoces^{5,8}; se logra así prevenir la mortalidad asociada con convulsiones intratables y trastornos electrolíticos, y la morbilidad vinculada al deterioro cognitivo y la atrofia cerebral^{16,18}. De ahí la importancia de un mejor conocimiento de esta entidad, cuyo diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha¹¹.

CONCLUSIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS

Después de su descripción en 1968, la EL fue considerada una enfermedad rara y a menudo mortal, con pocas opciones de tratamiento. Los avances científicos posteriores sugirieron que no se trata de un cuadro único, sino de un grupo de trastornos autoinmunes que afectan predominantemente el sistema límbico³. Su asociación con los anticuerpos onconeuronales, y luego el descubrimiento de anticuerpos contra antígenos de membrana, permitieron definir subgrupos con relación variable con neoplasias y con muy distintas respuestas a la inmunoterapia.

En la evaluación médica inicial es prioritario excluir otras causas de encefalopatía subaguda, especialmente la etiología infecciosa viral. Un nuevo dilema diagnóstico lo planteará la heterogeneidad clínica de las formas de EL. Dada su rápida progresión, será necesario reconocer no solo los casos con sintomatología completa, sino también las formas frustras, leves o monosintomáticas. (La encefalitis anti-LGI1 puede tener crisis distónicas faciobraquiales refractarias y aisladas como inicio de la enfermedad¹⁸; o la encefalitis anti-NMDAR tiene en el 4% solamente síntomas psicóticos como comienzo o primer indicio de recaída²¹).

Pueden enunciarse como indicadores clínicos que sugieren una EL¹¹:

- Inicio agudo o subagudo de un síndrome neurológico, en particular amnesia⁸.
- Estado epiléptico refractario de aparición reciente y causa desconocida.
- Trastornos del movimiento inusuales que no se ajustan a los síndromes estándar.
- Psicosis atípica aguda o subaguda, resistente a fármacos y/o con progresión inesperada a síntomas neurológicos o delirium¹⁰.
- Paciente con neoplasia maligna no neurológica conocida, que desarrolla síntomas neurológicos nuevos.

Para completar esta revisión es preciso agregar, aunque sea brevemente, que la comprensión de los mecanismos de enfermedad en distintos tipos de EL promete enseñar bastante sobre afecciones relacionadas, que comparten algunos de sus síntomas cardinales⁵.

Psicosis: las formas clínicas frustras o monosintomáticas de ESA revisten especial interés. El hecho de que la encefalitis anti-NMDAR pueda presentarse con síntomas psicóticos aislados sugiere, por un lado, que inicialmente puede confundirse con un trastorno psiquiátrico primario²¹. Pero además pone en evidencia que mecanismos autoinmunitarios a nivel sináptico pueden generar síntomas psicóticos; y proporciona una evidencia directa de la conexión etiológica entre autoinmunidad y el desarrollo de psicosis²⁷.

– Esta convergencia sintomática de esquizofrenia y encefalitis anti-NMDAR originó estudios en pacientes con diagnóstico inicial de esquizofrenia, en quienes se halló una prevalencia de anticuerpos NMDAR del 10%, mayor que en controles²⁸. Son pocos casos pero podrían constituir un paradigma para comprender la autoinmunidad como causa de algunos trastornos psicóticos esquizofreniformes.

En la práctica clínica ya aparecía la psicosis asociada a trastornos inflamatorios y autoinmunitarios clásicos, como el lupus eritematoso sistémico o la encefalopatía de Hashimoto. Pero el trabajo reciente con las encefalitis sinápticas proporciona algunas de las pruebas más convincentes hasta el momento, al demostrar cómo los trastornos de la neu-

rotransmisión por afectación autoinmune de receptores y proteínas sinápticas pueden provocar alteraciones neuropsiquiátricas profundas^{27,28}. Futuras investigaciones podrán determinar si un subgrupo de los considerados trastornos psiquiátricos primarios se debe realmente a síndromes autoinmunitarios definibles y tratables con inmunoterapia⁵.

Epilepsia: aproximadamente un tercio de los casos de epilepsia son refractarios al tratamiento con fármacos anticonvulsivantes²⁹. Aunque los trastornos genéticos y lesiones cerebrales estructurales son causas conocidas de convulsiones difíciles de tratar, algunos pacientes refractarios no entran en estas categorías. La relación entre epilepsia e inmunología ha sido muy explorada en las últimas décadas, sobre todo buscando un posible origen inmunitario de esos cuadros con crisis farmacorresistentes³⁰.

– El descubrimiento de encefalitis mediadas por autoanticuerpos impulsó todavía más esa búsqueda; son enfermedades con un origen inmunológico en las cuales la epilepsia es una manifestación predominante y aun aislada, lo que sugiere la propiedad epileptogénica de dichos anticuerpos³¹. Se requieren más ensayos controlados, pero así parece indicarlo la positiva respuesta a la inmunoterapia hallada en un estudio retrospectivo de pacientes con convulsiones refractarias presuntamente autoinmunes, con presencia de autoanticuerpos neuro-

nales en el 89,6% pero sin el síndrome completo de EL²⁹. El 62% de esos enfermos respondió favorablemente a la inmunoterapia, con mejoría notable en el control de las crisis; la tasa de respuesta fue aún mayor entre los pacientes con anticuerpos contra antígenos de membrana (mejoró el 87,5% de los casos).

El conocimiento actual de las EL sirve como modelo para entender la interacción de epilepsia y sistema inmunitario, evocando la posibilidad de que los anticuerpos podrían causar crisis en pacientes con convulsiones solamente; esto es: un subgrupo de epilepsias autoinmunes con anticuerpos para definir, en cuadros con crisis refractarias³⁰.

La consecuencia de encontrar una prueba diagnóstica positiva para estos anticuerpos no está clara todavía, ya que se desconoce su papel específico en la epileptogénesis³¹. Es un dilema similar al que plantea su hallazgo en la psicosis. Pero definir una base inmunitaria es esencial para diseñar ensayos clínicos que determinen el papel de la inmunoterapia en el tratamiento de epilepsias farmacorresistentes^{15,29}. Como puede verse, la mejor comprensión de las EL no solo ha posibilitado diagnósticos y tratamientos más precisos de cuadros encefalíticos; también ha proporcionado un valioso vínculo entre la investigación y los hechos clínicos en numerosos síndromes de autoanticuerpos, que parecen cabalgar entre dos mundos, la neurociencia y la psiquiatría^{4,5}.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Galli J, Greenlee J. Paraneoplastic Diseases of the Central Nervous System. *F1000Res.* 2020; 9:F1000 Faculty Rev-167.
- Renjen PN, Chaudhari DM. A review of autoimmune encephalitis. *Int J Sci Res.* 2017; 6(12):286-8.
- Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res.* 2020; 9:F1000 Faculty Rev-60. doi:10.12688/f1000research.20634.1
- Younger DS. Autoimmune Encephalitides. *World J Neurosci.* 2017; 7: 327-61.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018; 378(9): 840-51.
- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain.* 1960; 83: 357-68.
- Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain.* 1968; 91(3): 481-96.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004; 127(3):701-12.
- Humayun Gultekin S, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000; 123(7): 1481-94.
- Soler B, Godoy J, Mellado, P. Encefalitis límbica por anticuerpos anticanales de potasio dependientes de voltaje: Caso clínico. *Rev Med Chile.* 2009; 137(5): 675-9.
- Jammoul A, Li Y, Rae-Grant A. Autoantibody-mediated encephalitis: Not just paraneoplastic, not just limbic, and not untreatable. *Cleve Clin J Med.* 2016; 83(1): 43-53.
- Shen K, Xu Y, Guan H, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep.* 2018; 8:6792.
- Kacem M, Belloumi N, Bachouche I, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis revealing a small cell carcinoma of the lung. *Respir Med Case Rep.* 2019; 26: 157-160.
- Ortega Suero G, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia.* 2018; 33(1):18-27.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(4): 391-404.
- Qiao J, Zhao X, Wang, et al. Functional and structural brain alterations in encephalitis with LGII antibodies. *Front Neurosci.* 2020; 14:304.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. UK Health Protection Agency (HPA). Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(12):835-44.
- van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGII encephalitis. Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 2016; 87(14): 1449-56.
- Li X, Yuan J, Liu L, et al. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and

- hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurology*. 2019; 19:19. doi:10.1186/s12883-019-1251-4
20. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 522-30.
21. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019; 18(11):1045-57.
22. Griffith S, Malpas Ch, Alpitsis R, et al. The neuropsychological spectrum of anti-LGI1 antibody mediated autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2020; 345: 577271.
23. Moise AM, Karakis I, Herlopian A, et al. Continuous EEG findings in autoimmune encephalitis. *J Clin Neurophysiol*. 2019;10:1097
24. Deuschl C, Rüber T, Ernst L, et al. 18F-FDG-PET/MRI in the diagnostic work-up of limbic encephalitis. *PLoS One*. 2020; 15(1): e0227906.
25. Sánchez-Larsen Á, de Cabo C. Seronegative limbic encephalitis. *Neurol Sci*. 2020; 41(1): 205-8.
26. Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*. 2016; 86(18):1683-91.
27. Najjar S, Steiner J, Najjar A, et al. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation*. 2018; 15: 40.
28. Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(3):271-8.
29. Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014; 82(18):1578-86.
30. Stanciu GD, Bild V, Ababei DC, et al. Relevance of Surface Neuronal Protein Autoantibodies as Biomarkers in Seizure-Associated Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18):4529. doi:10.3390/ijms20184529
31. Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Kindling the fire. *Epilepsia*. 2020; 61(6):1033-44.