

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 2

Otras enfermedades desmielinizantes

Lección 8

Encefalomielitis aguda diseminada y otras encefalopatías autoinmunes

Dra. Sara Eichau Madueño

Unidad CSUR de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

1. Encefalomiелitis aguda diseminada

La encefalomiелitis aguda diseminada (*acute disseminated encephalomyelitis* –ADEM–), también conocida como encefalomiелitis postinfecciosa, es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que suele presentarse como un trastorno monofásico asociado a síntomas neurológicos multifocales y encefalopatía.

La ADEM debe distinguirse de otras enfermedades desmielinizantes inflamatorias del SNC, como la esclerosis múltiple (EM) y otros síndromes desmielinizantes inflamatorios adquiridos que incluyen la neuritis óptica, la miелitis transversa y los trastornos del espectro de la neuromiелitis óptica. La mayoría de estas enfermedades están causadas por una posible alteración del sistema inmunitario desencadenada por un agente infeccioso o ambiental en un huésped genéticamente susceptible.

1.1. Patofisiología

La patogénesis de la ADEM no es del todo conocida, parece tener un origen autoinmune desencadenado por estímulos ambientales en individuos genéticamente susceptibles. El mecanismo propuesto es que los autoantígenos de la miелina, como la proteína básica de la miелina, la proteína proteolípídica y la glicoproteína de los oligodendrocitos de la miелina, comparten determinantes antigénicos con los de un patógeno infeccioso⁽¹⁾.

En las secciones neuropatológicas cerebrales de los pacientes con ADEM suele encontrarse edema⁽²⁾, pero también pueden ser normales.

El hallazgo histopatológico más común es la infiltración perivenosa de linfocitos; también se han observado neutrófilos, células plasmáticas, células microgliales, macrófagos espumosos y granulocitos eosinófilos⁽²⁾. En algunos casos se observan astrocitos reactivos y la gliosis suele sustituir al exudado inflamatorio. También se han encontrado lesiones perivenosas que pueden ser confluentes y esto es una diferencia con la EM, donde suelen ser multifocales y más pequeñas⁽³⁾.

1.2. Epidemiología

La ADEM es una enfermedad poco común, la incidencia anual estimada es de 0,2 a 0,5 por cada 100.000 niños⁽⁴⁻⁷⁾.

En adultos es aún más infrecuente, por lo que se desconoce su incidencia exacta⁽⁸⁾.

La mayoría de los casos están precedidos por una infección febril o vírica, habitualmente una infección de vías respiratorias altas. En aproximadamente el 75% de los niños con ADEM existe una fiebre o infección previa⁽⁵⁾. Algunos estudios también han observado una distribución estacional, con una tendencia a que los casos se presenten en invierno y primavera^(9,10).

1.3. Clínica

El cuadro más frecuente es el que se llama ADEM clásica, en el que los síntomas infecciosos preceden a la clínica neurológica en aproximadamente un 75% de los niños. Los síntomas neurológicos suelen aparecer entre 4 y 13 días después de la infección o la vacunación^(6,11). La fiebre, el dolor de cabeza, los vómitos y el meningismo suelen estar presentes en el momento de la presentación inicial y pueden persistir durante la hospitalización.

La encefalopatía es característica de la ADEM pediátrica y suele desarrollarse rápidamente en asociación con déficits neurológicos multifocales⁽¹²⁾. Con la encefalopatía, la irritabilidad y la confusión son comunes; el nivel de conciencia varía desde la somnolencia y el letargo hasta el coma.

Además de la encefalopatía, los rasgos neurológicos más comunes de la ADEM incluyen signos piramidales, ataxia cerebelosa, neuropatías craneales, incluyendo neuritis óptica, y mielopatía (mielitis transversa)^(9,11-14). La existencia de crisis epilépticas aparece en aproximadamente un tercio de los pacientes^(12,14). La afasia, los trastornos del movimiento y los déficits sensoriales son menos frecuentes.

Una minoría de los pacientes se clasificarán como subtipo multifásico de ADEM, basándose en el desarrollo de episodios recidivantes o de nuevas lesiones en la resonancia magnética (RM) cerebral.

Existen variantes hiperagudas de la ADEM, llamadas leucoencefalitis hemorrágicas agudas (LHA), donde se produce una desmielinización hemorrágica inflamatoria de la sustancia blanca del SNC^(12,15-18). Son las siguientes:

- LHA.
- Leucoencefalopatía hemorrágica aguda.
- Encefalomiелitis hemorrágica aguda.
- LHA de Weston Hurst.

Estas variantes hemorrágicas son más rápidamente progresivas y más graves que la ADEM típica. Por lo demás, su sintomatología es similar al cuadro de ADEM clásica. Las imágenes cerebrales con RM revelan hemorragias multifocales y el líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar glóbulos blancos y rojos.

Algunos pacientes se recuperan con el tratamiento. Sin embargo, el pronóstico de supervivencia o de recuperación de la función neurológica es peor en el caso de la LHA que en el de la ADEM.

En los adultos, la presencia de encefalopatía es importante desde el punto de vista clínico, ya que ayuda a identificar a los individuos que tienen menos probabilidades de padecer una enfermedad diferente, como la EM. Sin embargo, la encefalopatía no es una característica necesaria para el diagnóstico, ya que se notifica solo en el 20 al 56% de los casos de adultos^(19,20).

En adultos se ha descrito la llamada ADEM con afectación del sistema nervioso periférico (SNP)^(21,22). Marchionni *et al.* analizan 176 adultos (con una edad media de 69 años), con síndromes puramente del SNC (30 con encefalitis, 35 con encefalomiелitis y 47 con miелitis) y un segundo grupo con síndromes tanto del SNC como del SNP (30 pacientes con encefalomiелorradiculoneuritis y 34 con miелorradiculoneuritis)⁽²²⁾. Los pacientes con afectación de los nervios periféricos eran significativamente mayores y tenían un peor pronóstico y un elevado riesgo de recaídas en comparación con los que solo tenían síndromes del SNC.

1.4. Diagnóstico

En niños, la sospecha clínica debe aparecer cuando nos encontramos un paciente encefalopático con signos neurológicos anormales, particularmente si el inicio ocurre dentro de las 2 semanas posteriores a una infección viral. En adultos, el diagnóstico de ADEM debe considerarse en pacientes con encefalopatía aguda inexplicable y signos y síntomas neurológicos multifocales.

1.4.1. Pruebas complementarias recomendadas

1.4.1.1. Neuroimagen

- **RM cerebral.** Las anomalías en la RM varían en cuanto a su localización. Las lesiones asociadas a la ADEM son típicamente bilaterales y asimétricas, y tienden a estar mal marginadas. Casi todos los pacientes tienen lesiones múltiples en la sustancia blanca profunda y subcortical. La sustancia blanca periventricular no suele estar afectada. Los agujeros negros son inusuales en la ADEM y su persistencia es predictiva de la EM^(23,24).

Aunque las lesiones en la ADEM suelen ser grandes, también se observan lesiones más pequeñas, con diámetros que oscilan entre $< 5 \text{ mm}$ y 5 cm ⁽²³⁾. Las lesiones grandes pueden tener un efecto de masa asociado.

En niños especialmente, pueden aparecer lesiones en la sustancia gris, como en el tálamo y los ganglios basales. Estas lesiones suelen ser simétricas. Por el contrario, las lesiones supratentoriales suelen ser asimétricas (**Figura 1**).

Las lesiones desmielinizantes hemorrágicas que se observan en la LHA suelen ser difusas de la sustancia blanca, a menudo grandes y asociadas a un edema cerebral⁽²⁵⁾. Las lesiones de la sustancia blanca pueden detectarse en la RM en las 72 horas siguientes a los primeros síntomas, pero la hemorragia en sí no se ve necesariamente con las secuencias convencionales ponderadas en T2 y recuperación de la inversión atenuada de fluido (*fluid attenuated inversion recovery* –FLAIR–).

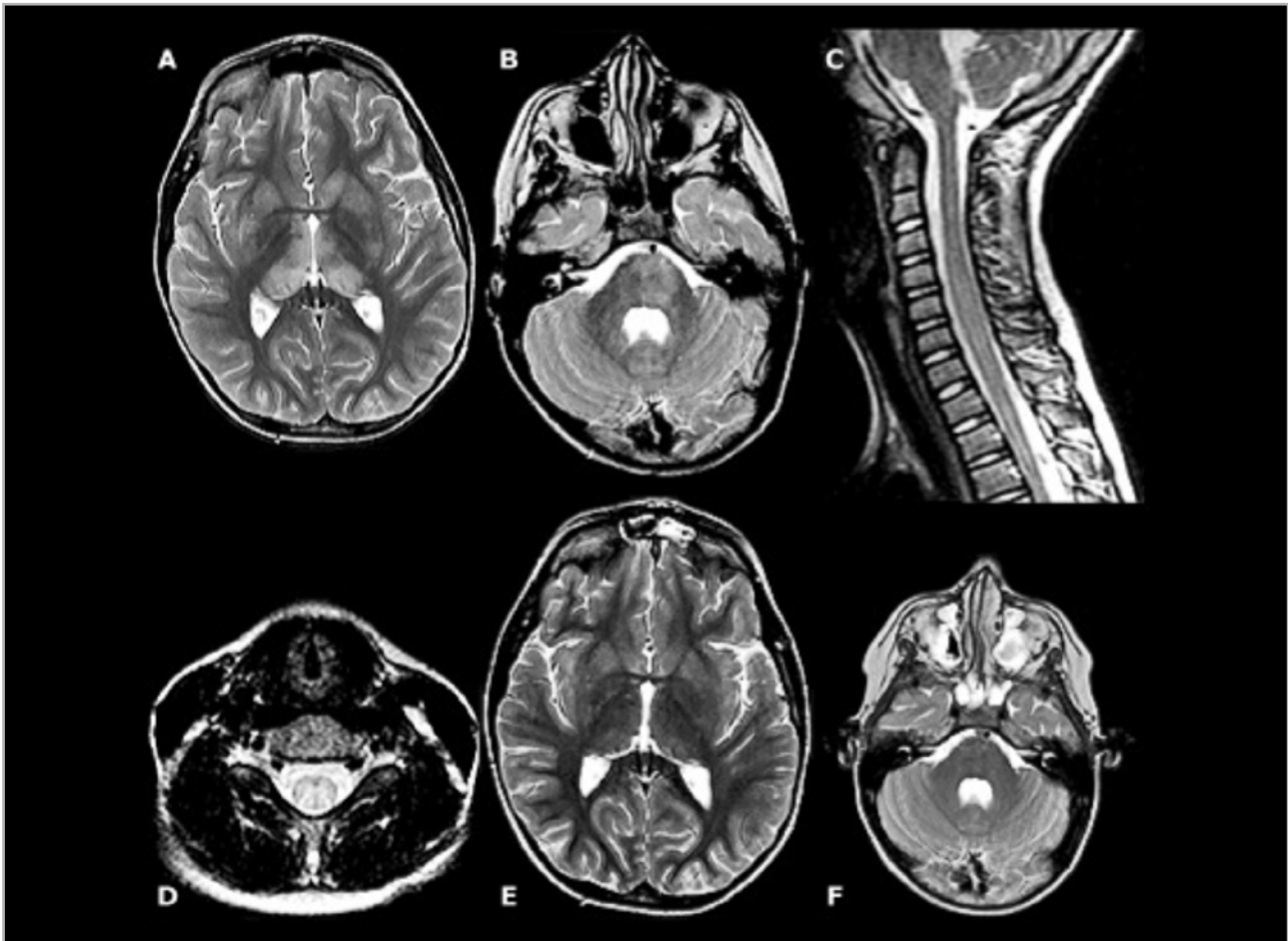


Figura 1. Resonancia magnética (RM) craneal y medular de un niño de 7 años con encefalomiелitis aguda diseminada (acute disseminated encephalomyelitis –ADEM–). A: RM craneal T2 con lesión hiperintensa simétrica en la sustancia gris profunda, incluyendo el tálamo bilateral; B: RM craneal T2 con lesión hiperintensa en la hemiprotuberancia izquierda; C: RM cervical sagital en T2 con lesión hiperintensa centromedular; D: la RM axial ponderada en T correspondiente revela que la señal alta es principalmente posterior; E y F: un mes después, las imágenes axiales ponderadas en T2 demuestran la resolución de los hallazgos en la materia gris profunda (E) y la protuberancia (F).

- **RM medular.** La afectación de la médula espinal en la ADEM se caracteriza más a menudo por una miелitis transversal longitudinalmente extensa; son típicas las lesiones intramedulares grandes y confluentes que se extienden por múltiples segmentos en la RM^(12,23). Esto contrasta con la miелitis segmentaria más típica de la EM, que solo afecta a uno o dos segmentos de la médula.

- **Gadolinio.** En la ADEM es variable, pero puede observarse en las lesiones agudas.
- **Secuencias de difusión.** Las lesiones asociadas a la ADEM muestran una difusión restringida en la fase aguda, definida como dentro de los 7 días siguientes al inicio de los síntomas, mientras que el aumento de la difusividad y la normalización de la difusión se observan unas semanas después de la presentación inicial⁽²⁶⁾.

1.4.1.2. Análisis del líquido cefalorraquídeo

La punción lumbar para el análisis del LCR en caso de sospecha de ADEM es importante principalmente para descartar una infección. El análisis del LCR debe incluir recuentos celulares, proteínas, glucosa, cultivos y estudios víricos (por ejemplo, gripe, virus de Epstein-Barr, herpes, varicela, micoplasma, citomegalovirus y rubeola).

También es importante la evaluación cualitativa del LCR y del suero en busca de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulina G (IgG).

Aunque el LCR puede ser normal en la ADEM, es frecuente que haya indicios de inflamación, como pleocitosis en el LCR y/o aumento de la proteinorraquia. En los pacientes con LHA, el LCR suele mostrar tanto glóbulos blancos como rojos, con una mayor concentración de proteínas.

Una minoría de niños con ADEM (entre el 0 y el 20%) presenta BOC en el LCR debido a la síntesis intratecal de clases limitadas de inmunoglobulinas que se representan como bandas discretas en el gel de agarosa; estas BOC son un hallazgo inespecífico que se asocia con mayor frecuencia a la EM.

En adultos se han encontrado BOC en el 6 al 65% de los pacientes con ADEM^(19,20,27); en un estudio que incluyó a 102 pacientes adultos con ADEM a los que se les realizó una punción lumbar, las BOC estaban presentes en el 29%⁽²⁰⁾.

1.4.1.3. Autoanticuerpos séricos

La determinación del autoanticuerpo IgG contra la glicoproteína de mielina y oligodendrocitos (MOG) y el autoanticuerpo sérico IgG contra la acuaporina 4 (AQP4) está indicada en los pacientes con sospecha de ADEM.

En los niños con ADEM, la seropositividad para los anticuerpos MOG se encuentra en el 33 al 66% de los casos⁽²⁴⁾.

Aunque los datos son limitados, un estudio encontró que la frecuencia de seropositividad a los anticuerpos MOG entre una cohorte de 20 pacientes adultos con ADEM era del 60%⁽²⁸⁾.

Se podría valorar en casos específicos la necesidad de una biopsia cerebral. Las lesiones desmielinizantes tumefactas de gran tamaño con efecto de masa suelen suscitar preocupación por la malignidad. En ausencia de resultados diagnósticos de otros estudios menos invasivos, incluyendo el análisis de suero para anticuerpos asociados con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) y desmielinización asociada a anticuerpos MOG, la biopsia de una lesión activa seleccionada es razonable para establecer un diagnóstico y dirigir la terapia.

1.4.2. Confirmación diagnóstica

No existen biomarcadores específicos ni pruebas de confirmación para establecer el diagnóstico de ADEM. El diagnóstico se basa en las características clínicas y radiológicas.

Para confirmar el diagnóstico de ADEM suele ser necesario un seguimiento clínico a largo plazo y la obtención de imágenes secuenciales mediante RM. El desarrollo de recaídas con nuevas lesiones en la RM no es compatible con un diagnóstico de ADEM monofásico y sugiere que el diagnóstico correcto es ADEM multifásica, enfermedad asociada a anticuerpos MOG, NMOSD o EM, según las características clínicas y de imagen.

Los **criterios diagnósticos** para la ADEM en niños fueron propuestos por el Grupo Internacional de Estudio de la Esclerosis Múltiple Pediátrica en 2007 y actualizados en 2012^(29,30) (**Tabla 1**).

Criterios clínicos (deben cumplirse todos)

Un primer brote clínico polifocal de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central

Una encefalopatía que no puede explicarse por la fiebre, la enfermedad sistémica o los síntomas postictales

La ausencia de nuevos hallazgos clínicos y de resonancia magnética (RM) 3 meses o más después del inicio

Una RM cerebral anormal durante la fase aguda (3 meses)

Lesiones características en RM

Lesiones difusas, mal delimitadas y grandes (> 1 a 2 cm) que afectan predominantemente a la sustancia blanca

Las lesiones profundas de la materia gris (por ejemplo, el tálamo o los ganglios basales) pueden estar presentes en la RM

Las lesiones hipointensas de la materia blanca ponderada en T1 son raras

Adaptado de: Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013 Sep;19(10):1261-7.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) en niños.

No se han establecido criterios diagnósticos para la ADEM en adultos. Sin embargo, algunos investigadores han propuesto ciertos criterios para distinguir a los pacientes con ADEM de los que padecen EM⁽³¹⁾:

- Presencia de síntomas atípicos para la EM, como la encefalopatía, definida como una alteración de la conciencia.
- Afectación de la sustancia gris en la RM cerebral.
- Ausencia de BOC en el LCR.

1.5. Diagnóstico diferencial

El aspecto más difícil del proceso de diagnóstico es diferenciar la ADEM del trastorno asociado a los anticuerpos MOG, el NMOSD o un primer brote de EM.

Otras entidades que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la ADEM son la meningoencefalitis infecciosa, la sarcoidosis neurológica, la vasculitis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el síndrome de Behçet.

Ciertas características clínicas pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico de ADEM o EM:

- La ADEM suele seguir a una enfermedad viral prodrómica, mientras que la EM puede no hacerlo.
- La ADEM puede presentarse con fiebre y rigidez de cuello, lo que es inusual en la EM.
- La ADEM suele cursar con alteración de la conciencia y/o encefalopatía, mientras que la EM suele ser monosintomática (por ejemplo, neuritis óptica o una mielopatía subaguda) y tiene un curso remitente recurrente. Los brotes de EM no suelen causar encefalopatía.
- La ADEM suele presentar más lesiones en la RM que la EM temprana, con mayores anomalías bilaterales pero asimétricas en la sustancia blanca.
- Las lesiones tienden a estar mal definidas en la ADEM y tienen márgenes mejor definidos en la EM.
- Las lesiones periventriculares son menos frecuentes en la ADEM que en la EM.

1.6. Tratamiento

1.6.1. Terapia inicial

La inmunosupresión es el pilar del tratamiento de la ADEM.

Tanto en adultos como en niños, como terapia inicial se recomienda administrar altas dosis de glucocorticoides^(32,33). Los glucocorticoides pueden iniciarse en el momento de la presentación del paciente y pueden utilizarse simultáneamente con aciclovir y antibióticos. Un régimen típico es la metilprednisolona intravenosa, 1.000 mg diarios durante 3 a 5 días.

1.6.2. Tratamiento antibiótico empírico

En estos pacientes, debe iniciarse un tratamiento empírico con aciclovir si el paciente presenta una encefalitis sin explicación aparente y continuar hasta que se excluya una etiología infecciosa.

1.6.3. Respuesta inadecuada a la terapia inicial

Para los pacientes con ADEM que tienen una respuesta inadecuada a los glucocorticoides, las opciones terapéuticas incluyen las Ig intravenosas (i.v.) o plasmaféresis.

Si coexiste la afectación del SNP, un estudio prospectivo no controlado demostró que el tratamiento con Ig i.v. se asociaba a un resultado favorable en aproximadamente el 50% de los pacientes para los que los glucocorticoides a dosis altas no eran eficaces⁽²²⁾.

1.6.4. Manejo del edema maligno

En algunos casos, la ADEM fulminante o la LHA pueden evolucionar hasta desarrollar un edema cerebral maligno, con aumento de la presión intracraneal y desplazamiento o herniación del tejido cerebral. El tratamiento médico estándar para el empeoramiento del edema implica una estrecha vigilancia para detectar complicaciones neurológicas e intervenciones para reducir la presión intracerebral, como la elevación de la cabecera de la cama, la terapia osmótica e incluso valorar la hemicraniectomía.

1.6.5. Monitorización

Para los pacientes con ADEM que permanecen asintomáticos, se sugiere una RM cerebral anual con y sin gadolinio durante varios años para descartar la aparición de nuevas lesiones.

Para los pacientes anti-MOG+ en el momento de presentación de la ADEM, deben repetirse las pruebas cada 6 meses durante al menos un año. Los pacientes con títulos persistentemente elevados deben ser observados estrechamente desde el punto de vista clínico y deben repetirse las pruebas de imagen cada 6 a 12 meses.

1.7. Pronóstico

La mayoría de los niños con ADEM se recuperan por completo en el periodo de 4 a 6 semanas, pero una minoría tiene deficiencias motoras o cognitivas persistentes⁽³⁴⁾.

La extensión y el lugar de las lesiones en la RM inicial no predicen el resultado clínico^(12,35).

En comparación con la ADEM en niños, los estudios disponibles sugieren que en adultos el curso clínico es más grave y el resultado es menos favorable⁽¹⁹⁾. No obstante, la mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento y se ha producido una recuperación espontánea en pacientes con síntomas leves. Se han publicado cifras de recuperación completa en el 10 al 46% de los adultos^(19,36,37). Puede mantenerse afectación del estado cognitivo, como alteraciones en la atención y la concentración.

El pronóstico de supervivencia y recuperación de la función neurológica es peor para la LHA que para la ADEM típica.

En cuanto a las recaídas, la mayoría de los niños con ADEM presentan una enfermedad monofásica, sin episodios clínicos recurrentes ni desmielinización con un seguimiento a largo plazo. Sin embargo, se producen uno o más episodios desmielinizantes adicionales en hasta el 36%. La seropositividad para los anti-MOG se asocia con un mayor riesgo de enfermedad desmielinizante recurrente distinta de la EM.

En los pacientes diagnosticados inicialmente de ADEM, las recaídas que afectan a un nuevo territorio del SNC deben hacer sospechar que se trata de un trastorno asociado al anticuerpo MOG o de una EM. En un estudio de adultos con un primer brote sugestivo de ADEM, se confirmó que el 35% desarrollaba EM en una media de 38 meses y la mayoría de los pacientes desarrollaron nuevos brotes en el plazo de un año⁽³¹⁾.

2. Otras encefalitis autoinmunes

Hay varios tipos de encefalitis que son inmunomediadas, incluidos los síndromes de encefalitis paraneoplásicos clásicos, a menudo asociados con anticuerpos contra proteínas neuronales intracelulares (proteínas onconeuronales), y los síndromes de encefalitis asociados con anticuerpos contra proteínas de la superficie celular/sináptica neuronal, a menudo denominados encefalitis autoinmunes.

Mientras que los síndromes de encefalitis paraneoplásica están invariablemente relacionados con el cáncer, los síndromes de encefalitis autoinmune pueden ocurrir en presencia o ausencia de cáncer.

Recientemente, se ha publicado la actualización de los criterios diagnósticos de los síndromes paraneoplásicos del año 2004 y el panel de expertos propone sustituir los “síndromes clásicos” por el término “fenotipos de alto riesgo” para el cáncer e introducen el concepto de “fenotipos de riesgo intermedio”. El término “anticuerpo onconeural” se sustituyó por el de “alto riesgo” (> 70%) (véase la **lectura obligatoria** de Graus *et al.*).

2.1. Encefalitis paraneoplásica

La encefalitis paraneoplásica puede manifestarse como una encefalitis límbica, encefalitis del tronco o una encefalomiелitis paraneoplásica.

2.1.1. Encefalitis límbica

La encefalitis límbica es un proceso inflamatorio localizado en las estructuras del sistema límbico (por ejemplo, hipocampo, amígdala, hipotálamo, giro cingular, corteza límbica), aunque los hallazgos patológicos, clínicos y radiológicos no suelen limitarse a estas áreas. La encefalitis límbica se considera un síndrome paraneoplásico clásico.

La encefalitis límbica se caracteriza por cambios agudos o subagudos en el estado de ánimo y el comportamiento, problemas de memoria a corto plazo y convulsiones focales con deterioro de la conciencia^(38,39). También puede producirse una disfunción hipotalámica con manifestaciones como hipertermia, somnolencia y anomalías endocrinas. Los síntomas suelen evolucionar en días o semanas, pero se han descrito presentaciones más indolentes durante meses⁽³⁸⁾.

Los hallazgos electroencefalográficos (EEG) incluyen enlentecimiento focal o generalizado y/o actividad epileptiforme, que es máxima en las regiones temporales⁽³⁹⁾. La RM puede mostrar áreas de hiperintensidad T2/FLAIR en los lóbulos temporales mediales (**Figura 2**); el realce del contraste en estas regiones es infrecuente. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede demostrar hipermetabolismo en los lóbulos temporales mediales; más adelante en el curso de la enfermedad, puede haber hipometabolismo⁽⁴⁰⁾.

Los hallazgos de la RM en los lóbulos temporales mediales son razonablemente sensibles, se encuentran en el 80% de los pacientes aproximadamente, pero no son específicos para la encefalitis límbica.

Las neoplasias más frecuentes asociadas a la encefalitis límbica paraneoplásica son el cáncer de pulmón (normalmente el cáncer de pulmón de células pequeñas –CPCP–), el seminoma y otros tumores testiculares, el timoma, el cáncer de mama y el linfoma de Hodgkin. Los síntomas neurológicos suelen preceder al descubrimiento del tumor en semanas o meses.

El tipo de autoanticuerpo asociado varía según el tipo de tumor. En el caso del CPCP, la mayoría de los pacientes presentan anticuerpos anti-Hu (también conocidos como anticuerpos nucleares antineuronales de tipo 1 –ANNA-1–) o anticuerpos CV2/proteína mediadora que responde a la colapsina-5 (CRMP5) en el suero y el LCR, y es más probable que desarrollen otras manifestaciones de encefalomiелitis paraneoplásica^(40,41).

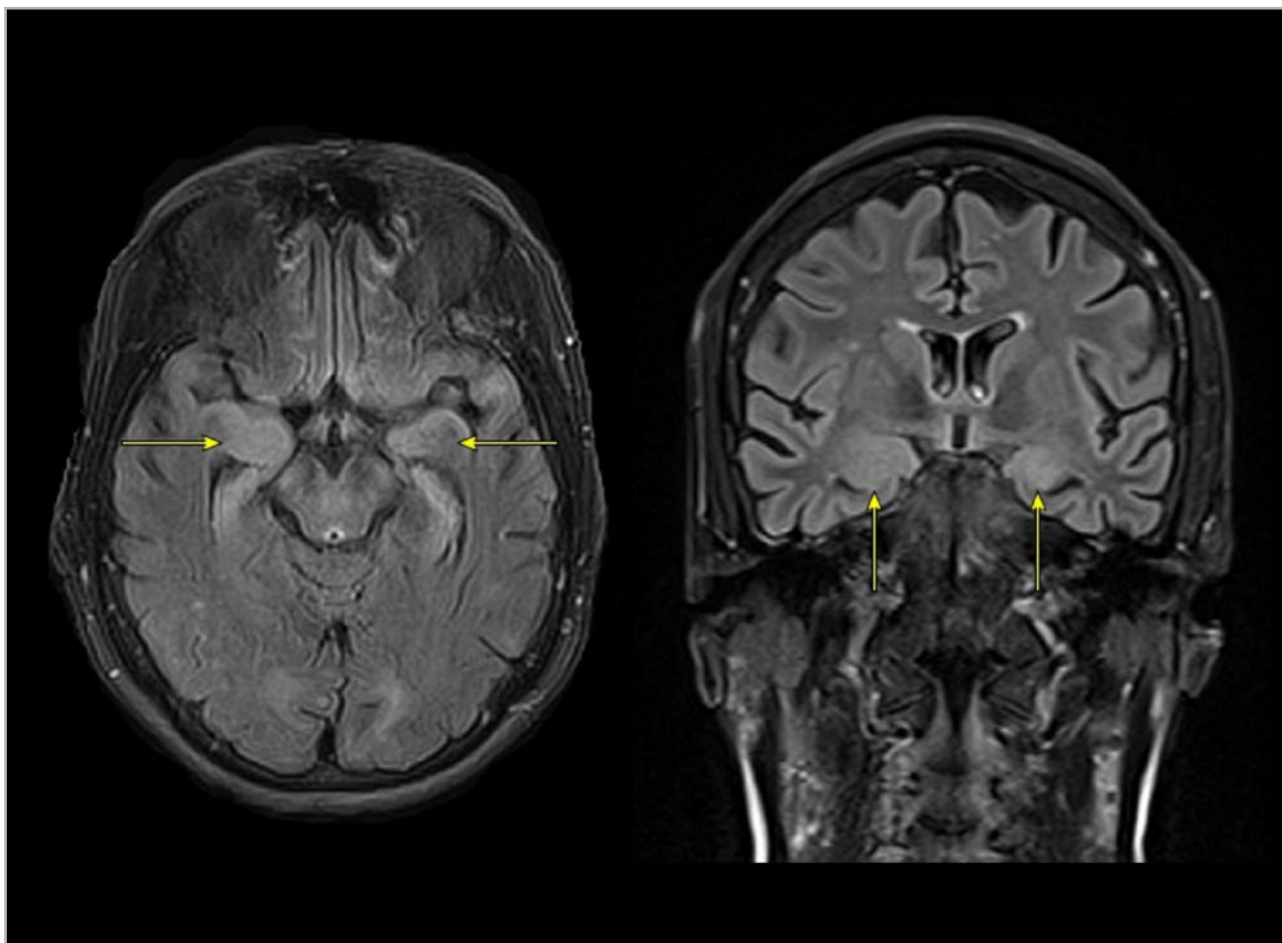


Figura 2. Mujer de 56 años que presenta una historia de 3 meses de convulsiones distónicas faciobraquiales y cambios cognitivos y del estado de humor progresivos. El suero y el líquido cefalorraquídeo revelaron anticuerpos anti-LGI1. La resonancia magnética (RM) axial y coronal en la visita inicial muestran una hiperintensidad en FLAIR en los lóbulos temporales mesiales bilaterales (flechas).

2.1.2. Encefalitis del tronco encefálico

La disfunción paraneoplásica del tronco encefálico suele aparecer en el curso de otros síndromes paraneoplásicos, como la encefalitis límbica, la degeneración cerebelosa o la encefalomiелitis⁽⁴²⁾. En estos pacientes se puede desarrollar un amplio espectro de síntomas localizados en la protuberancia y/o la médula, incluyendo déficits de movimiento extraocular supranuclear, internuclear y nuclear, opsoclono, nistagmo, disfagia, disartria, sordera neurosensorial, pérdida sensorial del trigémino, hipoventilación central y vértigo⁽⁴²⁾.

Los anticuerpos anti-Hu se asocian más a menudo con la afectación del tronco cerebral inferior y suelen desarrollar CPCP, aunque también se ha relacionado con cáncer de mama, carcinoma de células renales y adenocarcinoma de próstata. Sin embargo, los anticuerpos anti-Ma2 se asocian comúnmente con hallazgos del tronco cerebral superior y se producen por neoplasias testiculares.

2.1.3. Encefalomiелitis

La encefalomiелitis paraneoplásica se caracteriza por la afectación de varias áreas del sistema nervioso, incluyendo las regiones temporolímbicas, el tronco cerebral, el cerebelo, la médula espinal, los ganglios de la raíz dorsal y el sistema nervioso autónomo^(42,43).

La mayoría de los pacientes con encefalomiелitis paraneoplásica tienen anticuerpos anti-Hu.

2.2. Encefalitis autoinmune

Este grupo de trastornos se asocia con anticuerpos contra proteínas de la superficie celular/sináptica neuronal.

2.2.1. Encefalitis por receptores anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA)

2.2.1.1. Características clínicas

- Manifestaciones psiquiátricas prominentes (ansiedad, agitación, comportamiento extraño, alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, psicosis)⁽⁴⁴⁾.
- Trastornos del sueño, incluida la reducción del sueño al inicio de la enfermedad y la hipersomnia durante la recuperación.
- Convulsiones.
- Alteración cognitiva.
- Disminución del nivel de conciencia, estupor con rasgos catatónicos.

- Discinesias frecuentes: movimientos orofaciales, coreoatetos, distonía, rigidez, posturas opistóticas.
- Inestabilidad autonómica: hipertermia, fluctuaciones de la presión arterial, taquicardia, bradicardia, pausas cardíacas y, a veces, hipoventilación que requiere ventilación mecánica.
- Disfunción del lenguaje: disminución de la producción del lenguaje, mutismo, ecolalia.

2.2.1.2. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El trastorno debe sospecharse en adultos o niños que desarrollen los síntomas clínicos mencionados, normalmente acompañados de:

- Pleocitosis linfocítica del LCR o BOC (aunque los parámetros básicos del LCR pueden ser normales inicialmente).
- EEG con actividad epiléptica infrecuente, pero actividad lenta y desorganizada frecuente que no se correlaciona con la mayoría de los movimientos anormales. En un estudio, 7 de 23 adultos tenían un patrón electrográfico único llamado cepillo delta extremo, un hallazgo asociado a una enfermedad más prolongada⁽⁴⁵⁾.
- RM cerebral que suele ser normal o muestra anomalías transitorias de FLAIR o que realzan el contraste en regiones corticales (cerebro, cerebelo) o subcorticales (hipocampo, ganglios basales, materia blanca). Aunque no se realiza de forma rutinaria, la PET muestra un aumento característico del gradiente frontal-occipital del metabolismo cerebral de la glucosa, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

El diagnóstico de la encefalitis antirreceptor NMDA se confirma mediante la detección de anticuerpos IgG contra la subunidad GluN1 (también conocida como NR1) del receptor NMDA en el LCR (el suero es menos fiable)⁽⁴⁶⁾.

La detección de un teratoma ovárico depende de la edad; aproximadamente el 50% de las pacientes mayores de 18 años tienen teratomas ováricos uni- o bilaterales, mientras que menos del 9% de las niñas menores de 14 años tienen un teratoma⁽⁴⁷⁾.

2.2.1.3. Asociación con herpes simple (HS)

Los estudios han demostrado que aproximadamente entre el 20 y el 30% de los pacientes que son negativos a los anticuerpos contra los receptores NMDA en suero y LCR en el momento de la infección por HS se convierten en anticuerpos positivos contra los receptores NMDA⁽⁴⁸⁾.

2.2.1.4. Tratamiento y pronóstico

Las opciones de tratamiento incluyen la inmunosupresión y la resección del tumor cuando está indicado.

A falta de datos prospectivos y aleatorios, las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas. En una primera línea se prefiere usar metilprednisolona intravenosa y/o Ig i.v. o intercambio de plasma, además de la extirpación del tumor cuando sea apropiado. Se desconoce si la Ig i.v. y el recambio plasmático tienen una eficacia similar.

Si no hay evidencia de mejoría clínica con las terapias iniciales, se procede con terapias de segunda línea que incluyen rituximab (375 mg/m² semanales durante 4 semanas o 1 g 2 veces con 2 semanas de diferencia), ciclofosfamida (750 mg/m² mensuales durante 4 a 6 meses dependiendo de los resultados) o ambos.

Un enfoque alternativo cada vez más utilizado es utilizar rituximab en combinación con esteroides e Ig i.v. o intercambio de plasma como terapia inicial.

La mayor experiencia publicada sobre el tratamiento y los resultados en la encefalitis por receptores anti-NMDA es un estudio retrospectivo de 577 pacientes que incluyó a 501 pacientes en los que se pudieron evaluar los efectos del tratamiento y los resultados⁽⁴⁷⁾. Casi todos los pacientes (94%) fueron tratados con la extirpación del tumor y la inmunoterapia de primera línea, incluyendo esteroides, Ig i.v. y/o intercambio de plasma.

La mitad de los pacientes mejoraron en las primeras 4 semanas de tratamiento de primera línea. De ellos, el 97% tuvo un buen resultado a los 24 meses de seguimiento.

De los 221 pacientes que no mejoraron en las primeras 4 semanas del tratamiento de primera línea, 125 (57%) recibieron rituximab, ciclofosfamida o ambos.

2.2.2. Encefalitis anti-LGI1

Los pacientes con encefalitis anti-LGI1 desarrollan alteraciones de la memoria, confusión y convulsiones⁽⁴⁹⁾. Los déficits cognitivos y de memoria pueden ir precedidos de convulsiones distónicas faciobraquiales cortas que pueden confundirse con mioclonías o distonías y que a menudo responden mal al tratamiento anticonvulsivo. Los pacientes pueden desarrollar hiponatremia y trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM).

2.2.3. Encefalitis asociada a anti-Caspr2

La encefalitis asociada a la proteína similar a la contactina 2 (Caspr2) puede manifestarse como encefalitis límbica, como síndrome de Morvan (neuromiotonía, pérdida de memoria y confusión, alteraciones del sueño, inestabilidad autonómica) y, en un pequeño número de pacientes, con neuromiotonía aislada. El antígeno diana es Caspr2, que desempeña un papel en el mantenimiento de la función normal de los canales de potasio activados por voltaje (VGKC).

Existen otras encefalitis autoinmunes que se resumen en la [Tabla 2](#).

Antígeno	Síndrome clínico	Tumores u otras asociaciones
NMDAR	Síndrome multifásico con psicosis, insomnio, alteración de la memoria y del comportamiento, crisis, discinesias y disfunción autonómica	Teratoma edad-dependiente. Es rara la existencia de otros tumores en hombres o edad más avanzada. Frecuente pródrorno viral
LGI1	Encefalitis límbica, crisis faciobraquiales distónicas	Del 5 al 10% timoma; el 60% con hiponatremia
Caspr2	Síndrome de Morvan, encefalitis límbica, dolor neuropático, neuropatía periférica, disfunción autonómica, ataxia cerebelosa, neuromiotonía	Timoma y otros tumores sólidos
AMPA	Encefalitis límbica, alteraciones psiquiátricas	En el 70% tumores sólidos. Son frecuentes los brotes
Receptor GABA-A	Encefalopatía rápidamente progresiva, crisis refractarias, epilepsia focal, estatus epiléptico	Un 40% timoma
Receptor GABA-B	Crisis, encefalitis límbica	El 50% con neoplasia. Mayormente CPCP
IgLON5	Parasomnias REM y no-REM, apnea obstructiva del sueño, estridor, disfunción troncoencefálica	No asociación con neoplasia, crónica y lentamente progresiva
DPPX	Encefalopatía, mioclonos, temblor, pérdida de peso, diarrea y síntomas gastrointestinales	Dos pacientes con neoplasias de células B
GlyR	Encefalomiелitis con espasmos, rigidez y mioclonos	
mGluR1	Ataxia cerebelosa, con alteración cognitiva, crisis y alteración psiquiátrica	Linfoma de Hodgkin
mGluR2	Ataxia cerebelosa	
mGluR5	Encefalitis	Linfoma de Hodgkin
Neurexin 3-alpha	Confusión, crisis, discinesias encefálicas	No asociación con cáncer

CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; REM: movimientos oculares rápidos

Tabla 2. Síndromes de encefalitis autoinmune con anticuerpos contra proteínas de la superficie celular neuronal/sináptica.

2.2.4. Diagnóstico de encefalitis autoinmunes

Actualmente, se ha publicado la actualización de los criterios diagnósticos de los síndromes neurológicos paraneoplásicos (véase la **lectura obligatoria** de Graus *et al.*)⁽⁴⁹⁾.

Vamos a centrarnos en el diagnóstico para la encefalitis límbica autoinmune definitiva, en el que se requieren los 4 criterios siguientes:

- Inicio subagudo (progresión rápida de < 3 meses) de déficits de la memoria de trabajo (pérdida de la memoria a corto plazo), convulsiones o síntomas psiquiátricos que sugieran la afectación del sistema límbico.

- Anomalías cerebrales bilaterales en la RM FLAIR ponderada en T2 muy restringidas a los lóbulos temporales medios.
- Al menos uno de los siguientes:
 - Pleocitosis del LCR (> 5 glóbulos blancos por mm³).
 - EEG con actividad epiléptica o de ondas lentas en los lóbulos temporales.
- Exclusión razonable de causas alternativas.

En presencia de anticuerpos contra antígenos de la superficie celular/sináptica neuronal o proteínas onconeurales, se puede hacer un diagnóstico definitivo de encefalitis límbica autoinmune cuando se cumplen al menos 2 de los 3 primeros criterios y se han excluido causas alternativas⁽⁴⁴⁾.

2.2.5. Tratamiento y pronóstico

El uso de la terapia inmunosupresora no debe esperar al diagnóstico de la neoplasia o a la determinación de anticuerpos si nos encontramos con un síndrome paraneoplásico clásico típico o una encefalitis autoinmune muy característica (por ejemplo, encefalitis por receptores anti-NMDA), siempre que se haya descartado una etiología infecciosa subyacente⁽⁵⁰⁾ y no haya otras contraindicaciones.

A diferencia de la encefalitis paraneoplásica, los síndromes de encefalitis autoinmune suelen responder al tratamiento, ya que los anticuerpos asociados son patógenos y afectan de forma reversible a los antígenos diana. Por lo tanto, los tratamientos se dirigen a la depleción de anticuerpos y a la inmunosupresión. La recuperación puede ser lenta (por ejemplo, hasta 2 años en la encefalitis por receptores anti-NMDA). La respuesta del paciente al tratamiento debe basarse en la evaluación clínica, ya que los títulos de anticuerpos a menudo no se correlacionan con la actividad de la enfermedad⁽⁵¹⁾.

El pronóstico general de los pacientes con encefalitis autoinmune es muy variable, dependiendo del tumor subyacente y de su estadio, así como de la gravedad del síndrome neurológico⁽⁵²⁾.

Bibliografía

1. Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975 Jun;38(6):585-91. [\[Pubmed\]](#)
2. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003 Feb;88(2):122-4. [\[Pubmed\]](#)
3. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, Scheithauer B, Giannini C, Roemer SF, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):333-48. [\[Pubmed\]](#)
4. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):756-64. [\[Pubmed\]](#)
5. Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016 Nov 8;87(19):2006-15. [\[Pubmed\]](#)
6. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):232-9. [\[Pubmed\]](#)
7. Bhatt P, Bray L, Raju S, Dapaah-Siakwan F, Patel A, Chaudhari R, et al. Temporal Trends of Pediatric Hospitalizations with Acute Disseminated Encephalomyelitis in the United States: An Analysis from 2006 to 2014 using National Inpatient Sample. *J Pediatr*. 2019 Mar;206:26-32.e1. [\[Pubmed\]](#)
8. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J*. 2003 Jan;79(927):11-7. [\[Pubmed\]](#)
9. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22. [\[Pubmed\]](#)
10. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):e21. [\[Pubmed\]](#)
11. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1308-12. [\[Pubmed\]](#)
12. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36. [\[Pubmed\]](#)
13. Brass SD, Caramanos Z, Santos C, Dilenge ME, Lapierre Y, Rosenblatt B. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol*. 2003 Sep;29(3):227-31. [\[Pubmed\]](#)
14. Davis LE, Booss J. Acute disseminated encephalomyelitis in children: a changing picture. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9):829-31. [\[Pubmed\]](#)
15. Seales D, Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol*. 1991 Oct;48(10):1086-8. [\[Pubmed\]](#)

16. Klein CJ, Wijdicks EF, Earnest F 4th. Full recovery after acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst's disease). *J Neurol.* 2000 Dec;247(12):977-9. [\[Pubmed\]](#)
17. Rosman NP, Gottlieb SM, Bernstein CA. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J Child Neurol.* 1997 Oct;12(7):448-54. [\[Pubmed\]](#)
18. Waak M, Malone S, Sinclair K, Phillips G, Bhandokar S, Wienholt L, et al. Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy: Pathological Features and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles. *Pediatr Neurol.* 2019 Nov;100:92-96. [\[Pubmed\]](#)
19. Ketelslegers IA, Visser IE, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoots CE, Hintzen RQ. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler.* 2011 Apr;17(4):441-8. [\[Pubmed\]](#)
20. Koelman DL, Chahin S, Mar SS, Venkatesan A, Hoganson GM, Yeshokumar AK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multicenter US study. *Neurology.* 2016 May 31;86(22):2085-93. [\[Pubmed\]](#)
21. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology.* 2005 Oct 11;65(7):1057-65. [\[Pubmed\]](#)
22. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, Tavazzi E, Minoli L, Baldanti F, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology.* 2013 Mar 5;80(10):882-9. [\[Pubmed\]](#)
23. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, Banwell BL. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology.* 2009 Mar 17;72(11):968-73. [\[Pubmed\]](#)
24. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1065-73. [\[Pubmed\]](#)
25. Mader I, Wolff M, Niemann G, Küker W. Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHM): MRI findings. *Neuropediatrics.* 2004 Apr;35(2):143-6. [\[Pubmed\]](#)
26. Balasubramanya KS, Koor JM, Jayakumar PN, Ravishankar S, Kamble RB, Panicker J, Nagaraja D. Diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy in the characterization of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology.* 2007 Feb;49(2):177-83. doi: 10.1007/s00234-006-0164-2. [\[Pubmed\]](#)
27. Sonnevile R, Demeret S, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Audibert J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med.* 2008 Mar;34(3):528-32. [\[Pubmed\]](#)
28. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev.* 2016 Apr;15(4):307-24. [\[Pubmed\]](#)
29. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. [\[Pubmed\]](#)

30. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1261-7. [\[Pubmed\]](#)
31. De Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol.* 2007 Oct;64(10):1426-32. [\[Pubmed\]](#)
32. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1408-25. [\[Pubmed\]](#)
33. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care.* 2016 Jun;32(6):395-400. [\[Pubmed\]](#)
34. Iype M, Ts A, Kunju PM, Saradakutty G, Sreedharan M, Ahamed SM. Factors Related to Long Term Motor, Behavioral, and Scholastic Outcome in Children with Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Neurol.* 2018 Dec;89:49-57. [\[Pubmed\]](#)
35. Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol.* 2002 Jan;32(1):59-66. [\[Pubmed\]](#)
36. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1313-8. [\[Pubmed\]](#)
37. Höllinger P, Sturzenegger M, Mathis J, Schroth G, Hess CW. Acute disseminated encephalomyelitis in adults: a reappraisal of clinical, CSF, EEG, and MRI findings. *J Neurol.* 2002 Mar;249(3):320-9. [\[Pubmed\]](#)
38. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000 Jul;123(Pt 7):1481-94. [\[Pubmed\]](#)
39. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc.* 2003 Nov;78(11):1363-8. [\[Pubmed\]](#)
40. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol.* 2008 May-Jun;10(3):131-7. [\[Pubmed\]](#)
41. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain.* 1997 Jun;120(Pt 6):923-8. [\[Pubmed\]](#)
42. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Mar;71(2):59-72. [\[Pubmed\]](#)
43. Henson RA, Hoffman HL, Urich H. Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain.* 1965 Sep;88(3):449-64. [\[Pubmed\]](#)
44. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. [\[Pubmed\]](#)

45. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1094-100. [\[Pubmed\]](#)
46. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1735-9. [\[Pubmed\]](#)
47. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):157-65. [\[Pubmed\]](#)
48. Armangué T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárcelos-Cordon M, Martínez-Heras E, et al.; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):760-72. [\[Pubmed\]](#)
49. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 May 18;8(4):e1014. [\[Pubmed\]](#)
50. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al.; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):757-68. [\[Pubmed\]](#)
51. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):167-77. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):135. [\[Pubmed\]](#)
52. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):157-65. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Se trata de un varón de 25 años que consulta por cefalea y lentitud mental.

Antecedentes personales y familiares

No tienen interés. No es fumador. Es consumidor de cocaína.

Anamnesis

El paciente consulta en urgencias en noviembre de 2007 por un cuadro de confusión de unos 10 días, que se acompaña de dolor de cabeza generalizado, opresivo, que le despierta por la noche. Nota que está muy lento mentalmente, que se desorienta con facilidad y que además tiene debilidad en la mano izquierda.

Ese mismo día la exploración mostraba a un paciente bradipsíquico, desorientado en el tiempo y el espacio, pares craneales normales, debilidad 4/5 en la mano izquierda, con el resto del balance muscular normal. Presentaba sensibilidad tactoalgésica disminuida en los miembros izquierdos, coordinación normal, reflejo cutáneo plantar extensor bilateral, hiperreflexia generalizada y marcha sin alteración.

El paciente es ingresado y se realiza una resonancia magnética (RM) craneal que muestra lesiones supratentoriales en la sustancia blanca difusas, asimétricas, de gran tamaño, visibles en secuencias T2 y FLAIR, algunas de ellas con realce de gadolinio (**Figura 1**).

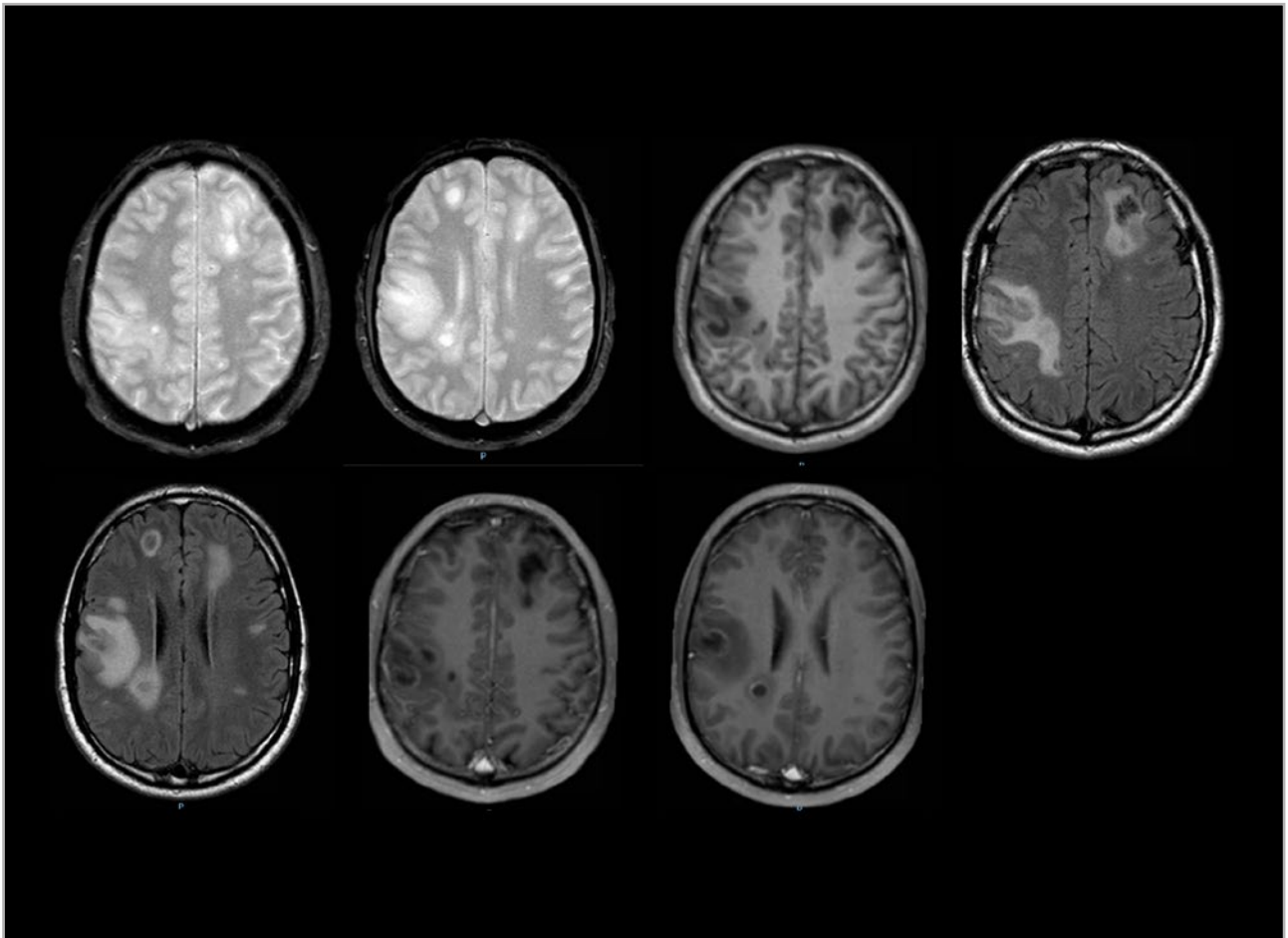


Figura 1. Resonancia magnética (RM) de cráneo, secuencia ECO de gradiente T1 3D y gadolinio, TSE (T2-DP), FLAIR, ECO de gradiente T2. Primer episodio en 2005. Lesiones hiperintensas en T2 supratentoriales, algunas de ellas de gran tamaño. Edema perilesional en lesiones de mayor tamaño, frontoparietal derecho y frontal izquierdo. La mayoría de las lesiones realzan el gadolinio de forma periférica en anillo, aunque algunas, como la frontal izquierda y la parietal izquierda, no exhiben captación de gadolinio.

Se descartaron enfermedades infecciosas mediante analíticas y el líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostró ni pleocitosis ni ninguna otra alteración. Fue tratado con dosis altas de corticoides intravenosos. No se determinaron las bandas oligoclonales (BOC) en ese momento. Se repitió la RM en 3 meses y no había nuevas lesiones, se repitió en 1 año (07/2012) y la mayoría de ellas había desaparecido (**Figura 2**). Clínicamente, al año, mantenía algo de bradipsiquia sin otra focalidad neurológica (**Figura 3**). Tras estos hallazgos, el paciente fue diagnosticado de encefalomielitis aguda diseminada (*acute disseminated encephalomyelitis* –ADEM–).

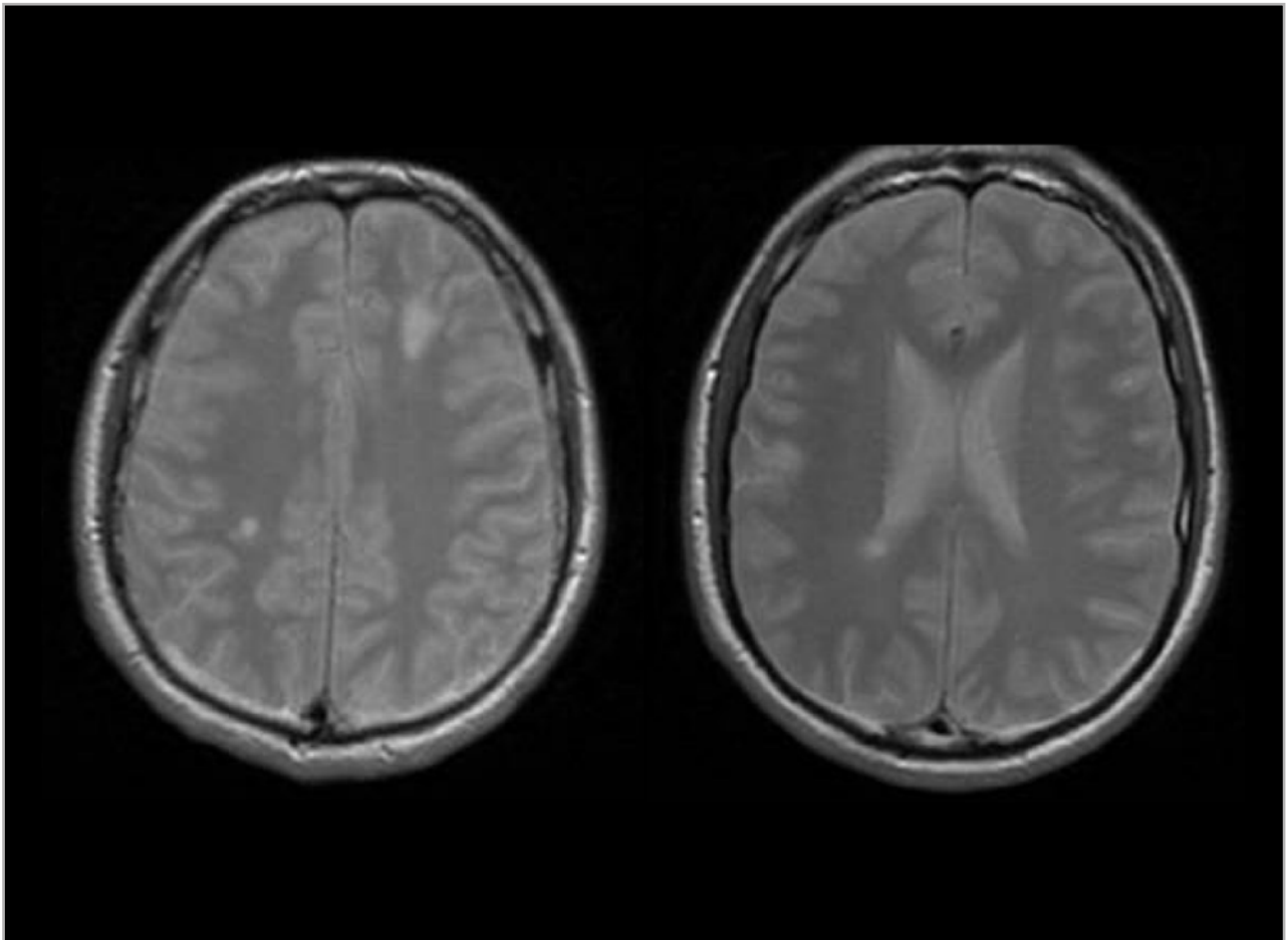


Figura 2. Resonancia magnética (RM) de cráneo, secuencia ECO de gradiente T1 3D y gadolinio, TSE (T2-DP), FLAIR, ECO de gradiente T2 realizada 3 meses tras el primer episodio. Mejoría radiológica con disminución de tamaño, captación, edema vasogénico y efecto masa de las lesiones previas.

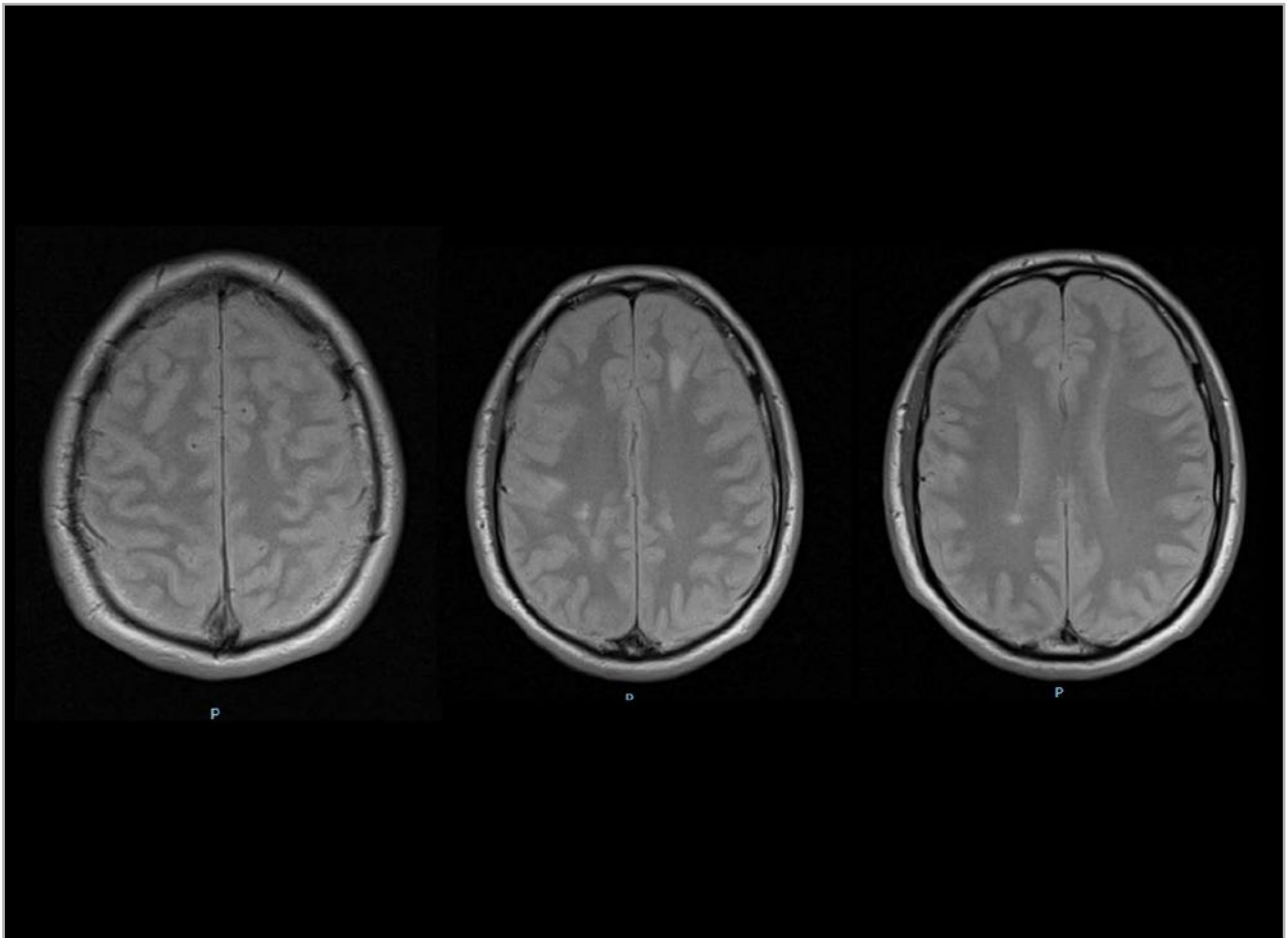


Figura 3. Resonancia magnética (RM) de cráneo, secuencia ECO de gradiente T1 3D y gadolinio, TSE (T2-DP), FLAIR, ECO de gradiente T2 realizada tras un año del primer episodio. No hay nuevas lesiones y la mayoría han desaparecido.

El paciente se mantuvo asintomático hasta junio de 2015, cuando comienza con un cuadro multifocal con fatiga generalizada y debilidad en el hemicuerpo derecho. Se realiza una nueva RM y se visualizan más de 10 lesiones con realce de gadolinio y nuevas lesiones en la RM craneal (**Figura 4**). Se repitió la punción lumbar y las BOC fueron positivas. En este momento, se diagnosticó de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) y el paciente fue tratado con un fármaco de alta eficacia. Desde entonces, no ha vuelto a presentar brotes (**Figura 5**) y su exploración es la siguiente: agudeza visual (AV) de 1 bilateral, balance muscular normal, hipoestesia tactoalgésica y vibratoria en el hemicuerpo izquierdo leve, hiperreflexia generalizada de predominio izquierdo, sin disimetrías, tándem ligeramente inestable, marcha sin restricción. Fatiga. Deterioro cognitivo leve. Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) de 2,5.

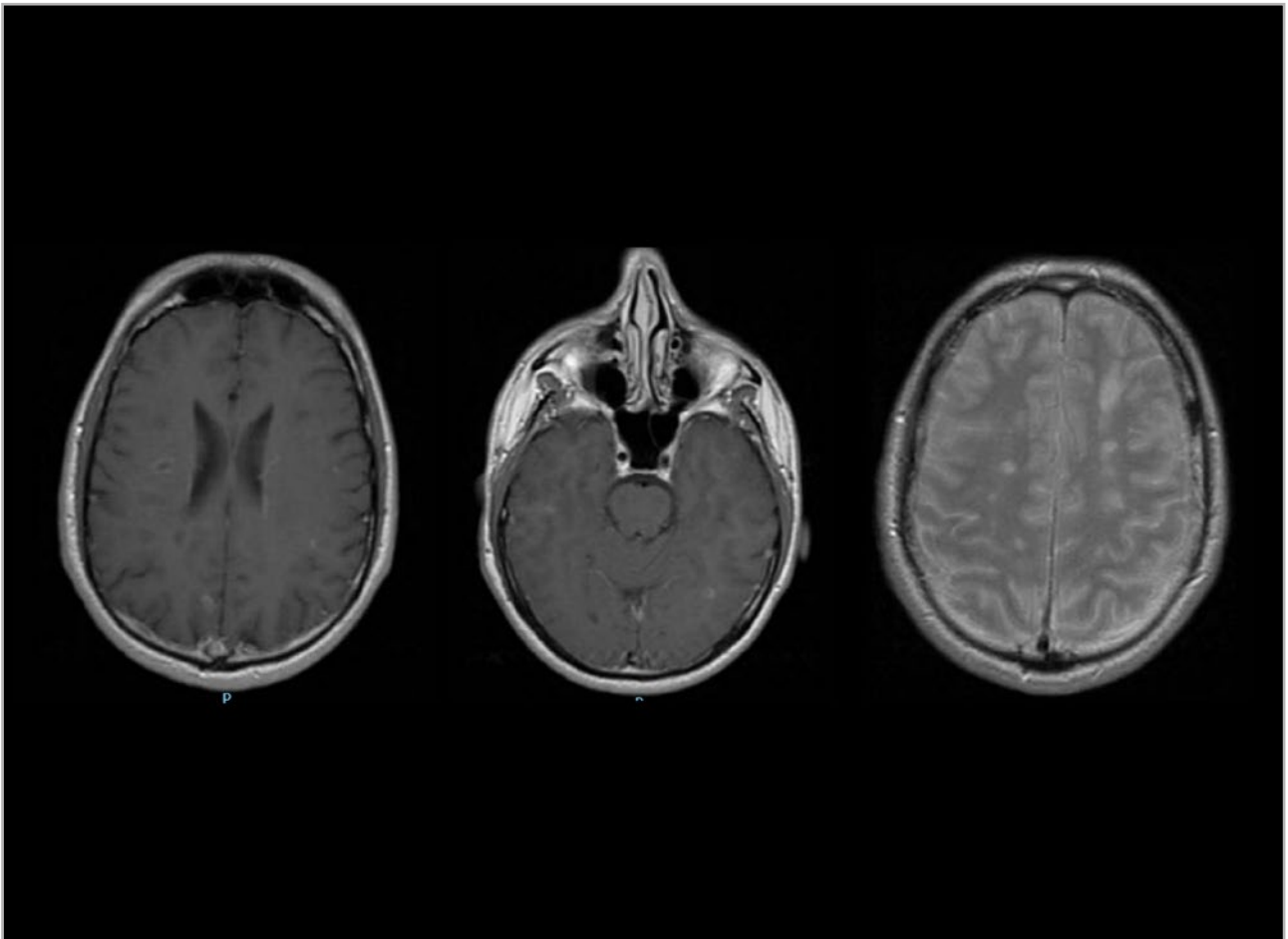


Figura 4. Resonancia magnética (RM) de cráneo, secuencia ECO de gradiente T1 3D y gadolinio, TSE (T2-DP), FLAIR, ECO de gradiente T2. RM de junio de 2015: nuevo brote multifocal. RM cerebral con gadolinio con al menos 10 lesiones con realce del contraste, principalmente en los lóbulos parietales, occipitales y temporal derecho. Nuevas lesiones en las secuencias T2 y FLAIR.

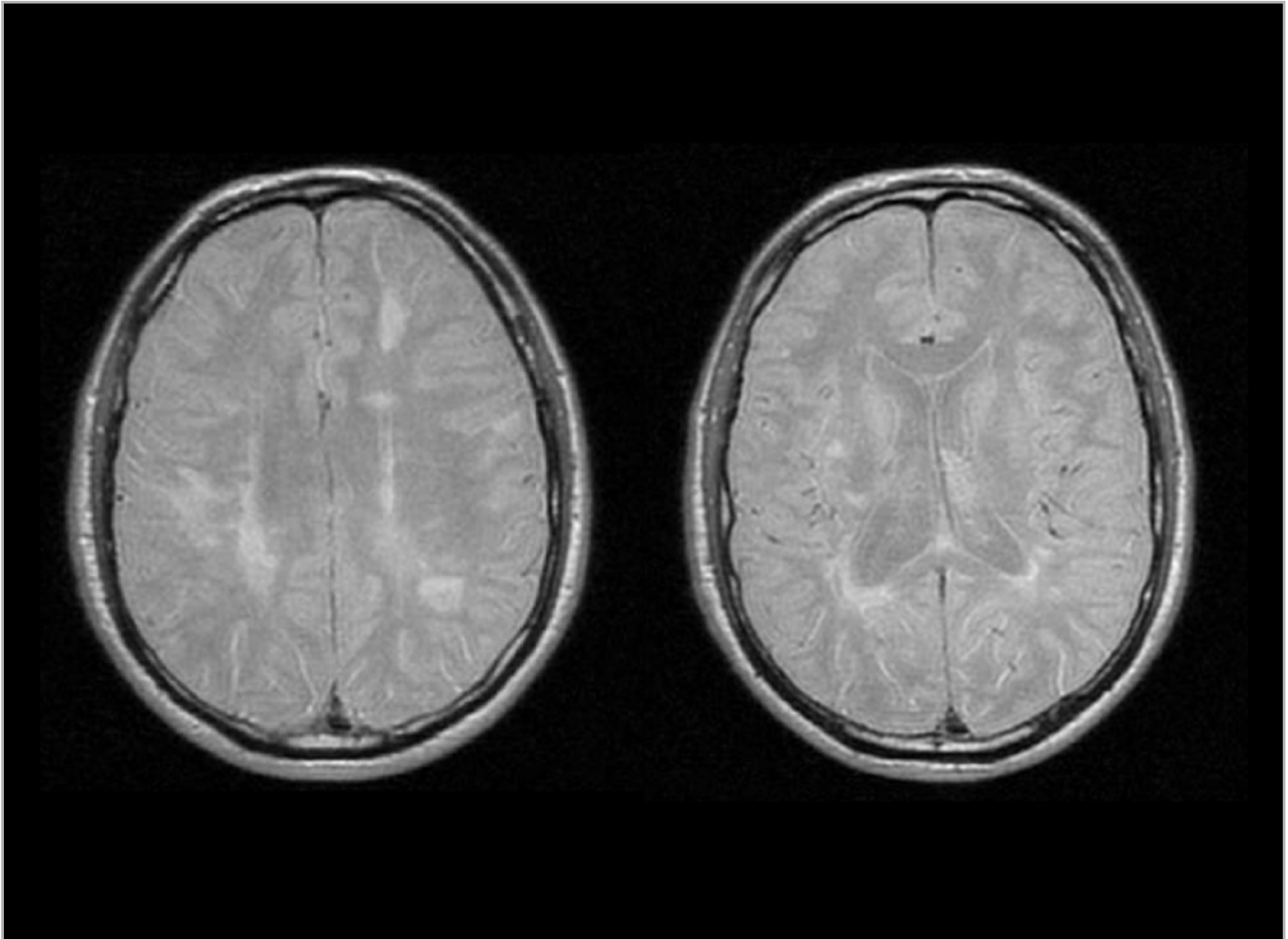


Figura 5. Resonancia magnética (RM) de julio de 2020. No hay nuevas lesiones desde 2015, pero el paciente presenta una carga moderada-elevada de lesiones típicas de esclerosis múltiple (EM), periventriculares y en la sustancia blanca subcortical y yuxtacortical.

Comentario

Este caso clínico pone de manifiesto la dificultad diagnóstica de un primer episodio de disfunción neurológica con síntomas atípicos como cefalea y encefalopatía. En este caso, la duda con una ADEM era razonable, sobre todo tras la recuperación completa, sin recaídas, en los siguientes años y sin nuevas lesiones en la RM cerebral. Nos gustaría incidir en la importancia de realizar las pruebas diagnósticas recomendadas para poder llevar a cabo un diagnóstico certero. Por este motivo, la RM de la ADEM nos mostrará lesiones típicamente bilaterales y asimétricas que tienden a estar mal marginadas, que pueden tener un efecto más añadido, como fueron las primeras lesiones visualizadas en la primera RM de nuestro

paciente. También es importante la evaluación cualitativa del LCR y del suero en busca de BOC de inmunoglobulina G (IgG).

Aunque el LCR puede ser normal en la ADEM, es frecuente que haya indicios de inflamación, como pleocitosis en el LCR y/o aumento de la proteinorraquia.

En adultos, se han encontrado BOC en el 6 al 65% de los pacientes con ADEM.

En este caso, fue crucial el seguimiento estrecho del paciente y, en el momento que presentó nuevas lesiones, fue diagnosticado de EM, además de complementar el estudio con una punción lumbar y la determinación de BOC que debería realizarse en todos los pacientes desde el primer momento.

Conclusión

Ante un primer episodio compatible con una enfermedad desmielinizante, es esencial realizar un diagnóstico diferencial completo descartando enfermedades infecciosas, solicitando pruebas de neuroimagen, estudio de LCR con BOC y determinación de anticuerpos IgG contra la glicoproteína de mielina y oligodendrocitos (MOG) y el autoanticuerpo sérico IgG contra la acuaporina 4 (AQP4) para poder realizar un diagnóstico temprano y poder iniciar una terapia adecuada según los factores pronósticos.

A veces el diagnóstico en un primer brote es difícil y será necesario ver la evolución para asegurarse del diagnóstico, pero es crucial conocer las diferencias clínicas, analíticas y radiológicas de la EM y de la ADEM, junto con la realización de pruebas de forma completa para realizar un diagnóstico lo más temprano posible.