



XLIX Reunión anual  
**SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEURORRADIOLOGÍA**

**T O L E D O**  
21 - 23 octubre 2021  
Palacio de Congresos

# Encefalitis Autoinmune

Núria Bargalló  
Sección de Neuroradiología  
CDI. Hospital Clinic Barcelona

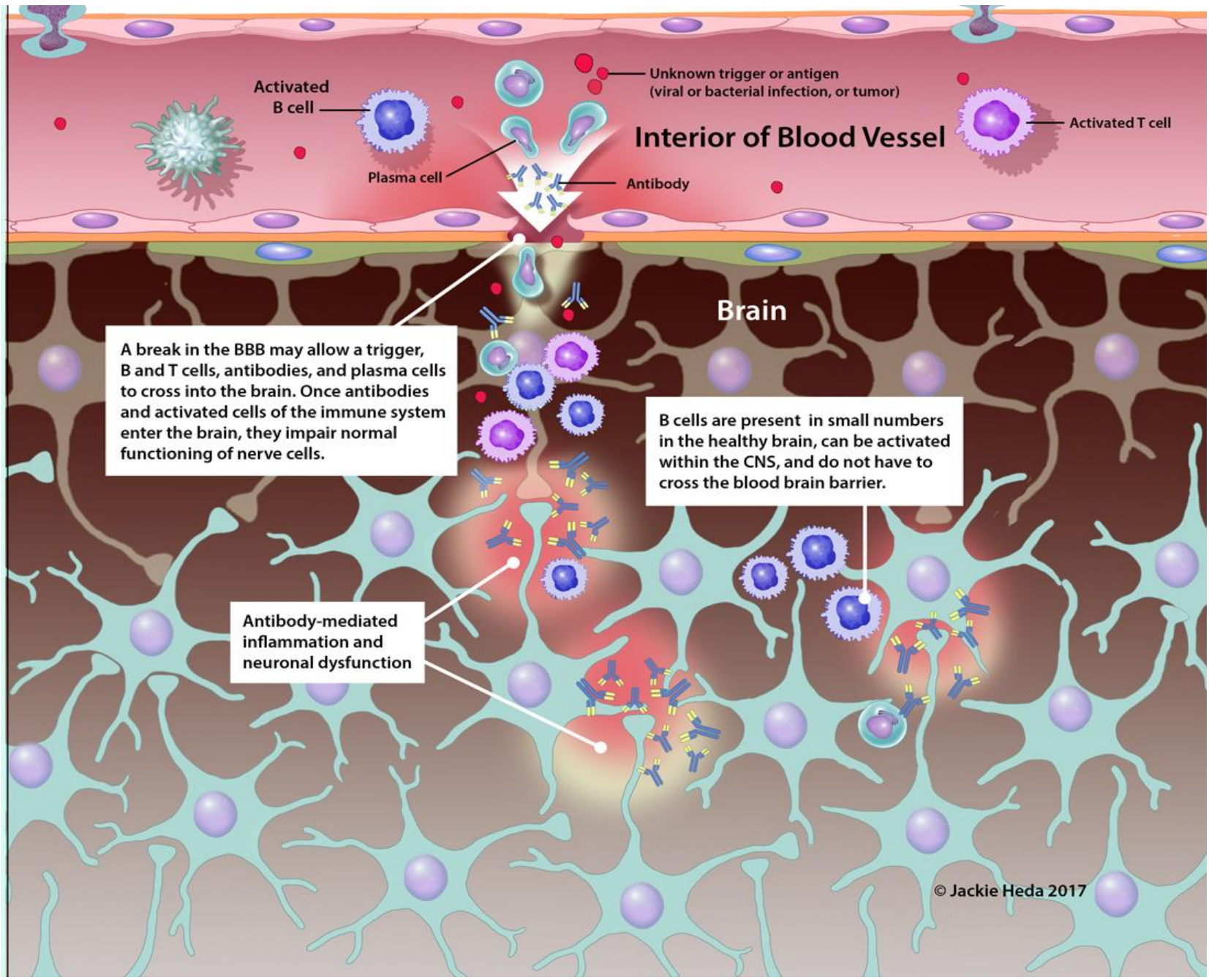
# Encefalitis límbica –Encefalitis autoinmune

(Gultekin et al 2000, Tüzün and Dalmau 2007)

1. Pérdida de memoria de corto termino, crisis epilépticas o síndromes psiquiátricos.
2. <4 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de cáncer.– Modificado por Tüzün y Dalmau et al. 2007)
3. Exclusión de metástasis, infección, trastorno metabólico, o otras causas;
4. Uno de los siguientes criterios: Hallazgos inflamatorios en el LCR, anomalías en el lóbulo temporal por RM, ( 25% normal RM) o patrón electroencefalográfico anormal en los lóbulos temporales.

# Fisiopatología

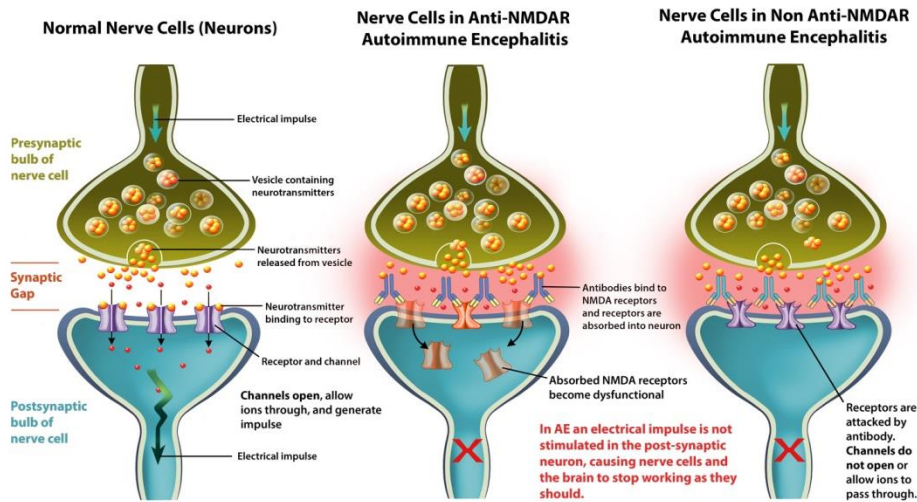
- **Clasificación:**
  - **Paraneoplásica:** antígenos compartidos entre células tumorales y células neuronales causan un ataque de los anticuerpos contra las estructuras neuronales. Predisposición para antígenos dentro del sistema límbico
    - Ca de células pequeñas de pulmón
    - neuroblastoma,
    - Tumor de células germinales testicular.
    - Cáncer de mama
    - Linfoma de Hodking
    - Timoma
    - Teratomas de ovario inmaduro.
  - **No paraneoplásica :** anticuerpos que atacan a células neuronales.



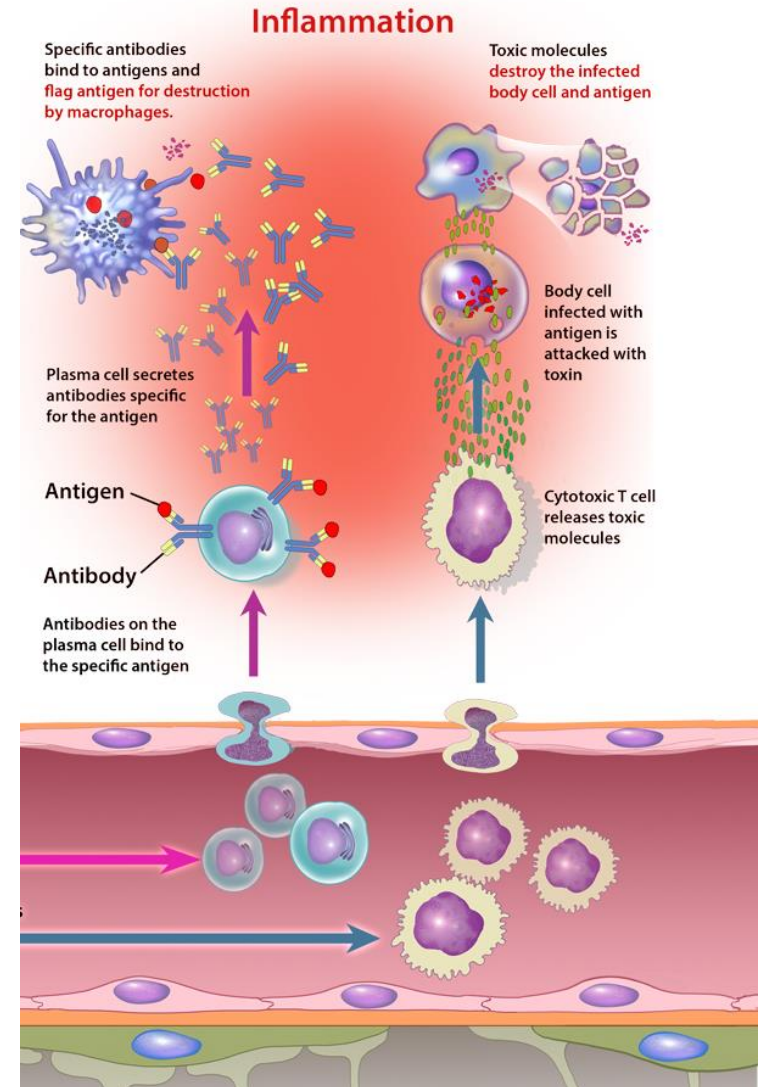


# Fisiopatología

## How are Neurons and the Brain affected in Autoimmune Encephalitis?



© Jackie Heda, CMI 2017



# Fisiopatología

- Clasificación:
  - Encefalitis autoinmune con antígenos intracelulares( grupo I)
  - Encefalitis autoinmune con antígenos de células de superficie(grupo II)

**Table** Intracellular vs cell surface antigens

	Intracellular, onconeuroal antigen	Intracellular, synaptic antigen	Cell surface or synaptic receptor
<b>Antigens</b>	Hu, CRMP5, Ri, Yo, Ma2	GAD, amphiphysin	NMDAR, AMPAR, GABA(B)R, LGI1, Caspr2, GlyR
<b>Age</b>	Predominantly older individuals	Usually adults	All ages, some syndromes predominate in children
<b>Tumor association</b>	Yes	Varies with antigen	Varies with antigen and age; GABA(B)R>AMPAR>Caspr2>NMDAR>LGI1>GlyR
<b>Function of the antigen</b>	Unclear for many antigens	Known	Known
<b>Relation syndrome-antigen function</b>	No	Yes	Yes
<b>Main pathogenic mechanism</b>	Cytotoxic T-cells, antibodies (?)	Cytotoxic T-cells and antibodies	Antibodies
<b>Response to treatment</b>	Only 10%-30% had mild response	Only ~60% have partial improvement	Substantial or full recoveries in ~75%-80%
<b>Relapses</b>	Infrequent (usually monophasic and irreversible)	Infrequent (symptoms may fluctuate)	Varies with antigen (10%-25%)

# Clasificación

## On-line Table: Autoimmune encephalitis antibodies\*

Group I Antibodies	Group II Antibodies
<u>Anti-Hu (anti-neuronal nuclear antibody 1)</u>	<u>Anti-NMDAr (N-methyl D-aspartate receptor)</u>
<u>Anti-Ri (anti-neuronal nuclear antibody 2)</u>	Anti-VGKC (voltage-gated potassium channel) <sup>a</sup>
<u>Anti-Ma (Ma1)</u>	Anti-VGCC (voltage-gated calcium channel)
<u>Anti-Ta (Ma2)</u>	Anti-GABA <sub>A</sub> r (γ-aminobutyric acid receptor) <sup>c</sup>
Anti-Yo (parietal cell autoantibodies 1)	Anti-AMPA <sub>A</sub> r (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) <sup>d</sup>
Anti-CV2 (collapsin response mediator protein 5)	Anti-GlyR (glycine receptor)
<u>Anti-GAD (glutamic acid decarboxylase)</u>	Anti-Dr2 (dopamine receptor type 2)
<u>Anti-amphiphysin</u>	Anti-LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1) <sup>b</sup>
	Anti-CASPR2 (contactin-associated protein-like 2) <sup>b</sup>
	Anti-DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein-6) <sup>b</sup>

\* There is a growing list of unique serum and CSF antibodies associated with autoimmune encephalitis that have many overlapping clinical profiles, oncologic significance, and complex underlying immunologic mechanisms of disease that have yet to be fully characterized.

<sup>a</sup> LGI1, CASPR2, and DPPX antibodies are now distinguished from the traditional VGKC antibodies that bind to the Kv1 neuronal antigen of the voltage-gated potassium channel because these antibodies bind to other juxtaparanodal proteins and have a slightly different clinical profile. The term "voltage-gated potassium channel complex" is used to collectively refer to the antigens targeted by this broader group of antibodies.

<sup>c</sup> There are 2 unique antibody GABA<sub>A</sub>r subtypes, GABA(A)<sub>α</sub> and GABA(A)<sub>β</sub>, which target different receptor subunits and have separate clinical profiles.

<sup>d</sup> Unique antibody variants against specific AMPA<sub>A</sub>r subtypes (metabotropic glutamate receptor 1, 3, and 5) have also been described.

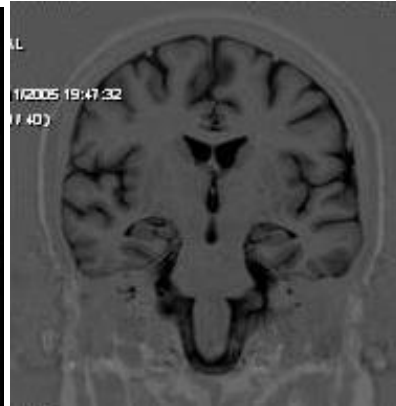
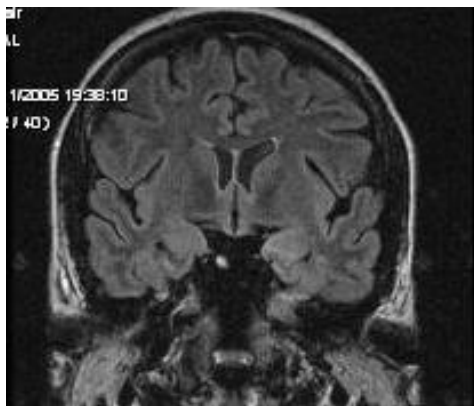
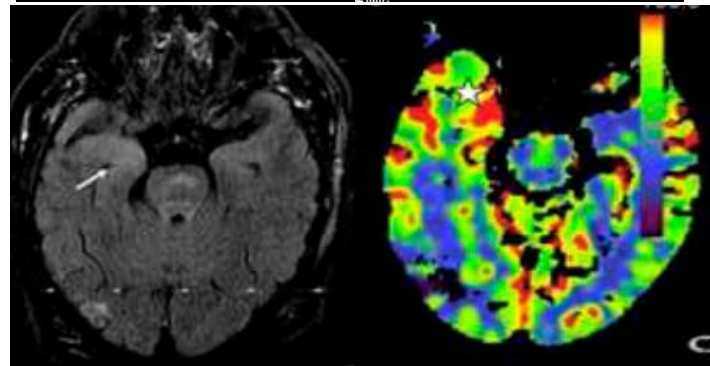
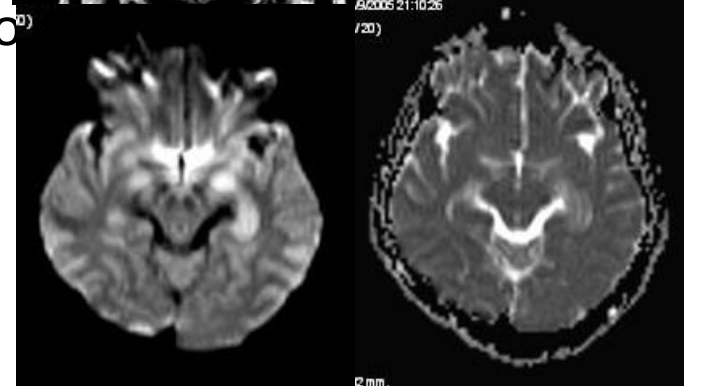
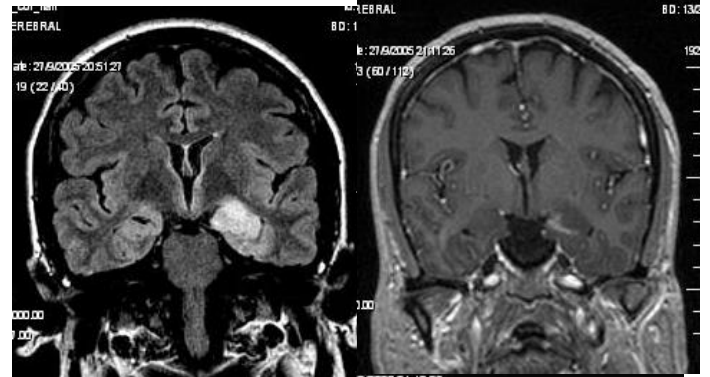
# Hallazgos Radiológicos.

## Inflamación:

- ✓ Lesión tumefacta (pseudotumour),
- ✓ hiperseñal en T2/FLAIR,
- ✓ Captación de gadolinio si hay rotura de la barrera hematoencefálica,
- ✓ Aumento de la difusión (edema), Aumento de la perfusión cerebral.

## Atrofia:

- ✓ Pérdida de volumen de estructuras afectadas.





# Distribución anatómica

- **Sistema límbico**

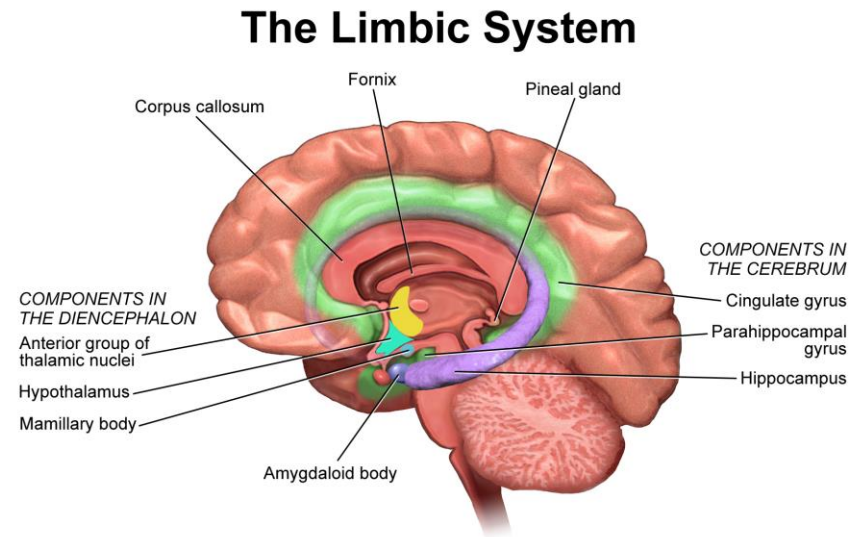
- Hipocampo. **XXXXXXX**
- Amígdala **XX**
- Núcleo accumbens **X**
- Hipotálamo **X**
- Cuerpos mamilares **X**
- Nucleos anteriores del tálamo **X**
- Ínsula **XX**
- Giro cingular **X**
- Giro parahipocámpico **XX**
- Córtex orbitofrontal **X**
- Córtex prefrontal **X**
- Córtex endorrinal **X**

- **Ganglios basales XX**

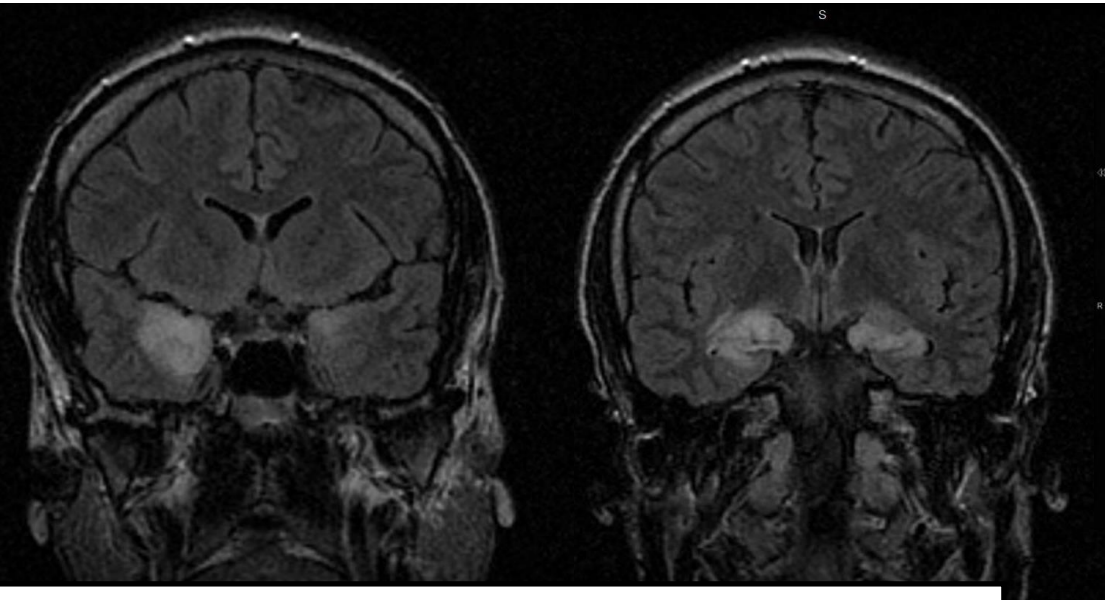
- **Cerebelo XX**

- **Tronco del encéfalo XX**

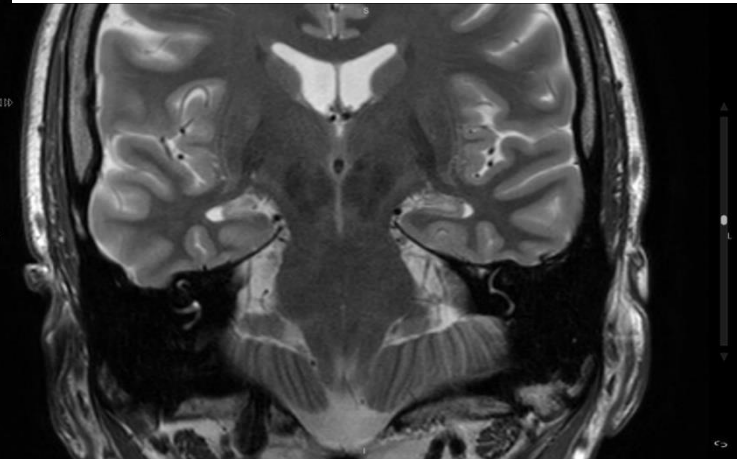
- **Otras regions corticales. X**



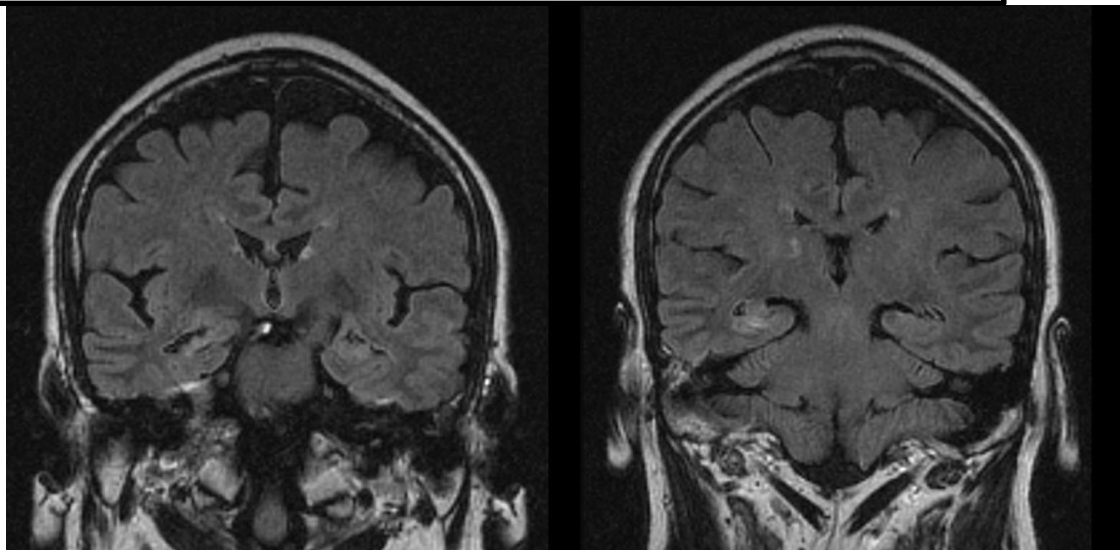
# Hallazgos Radiológicos.



27 años de edad, varón , tumor testicular Anti Ta +



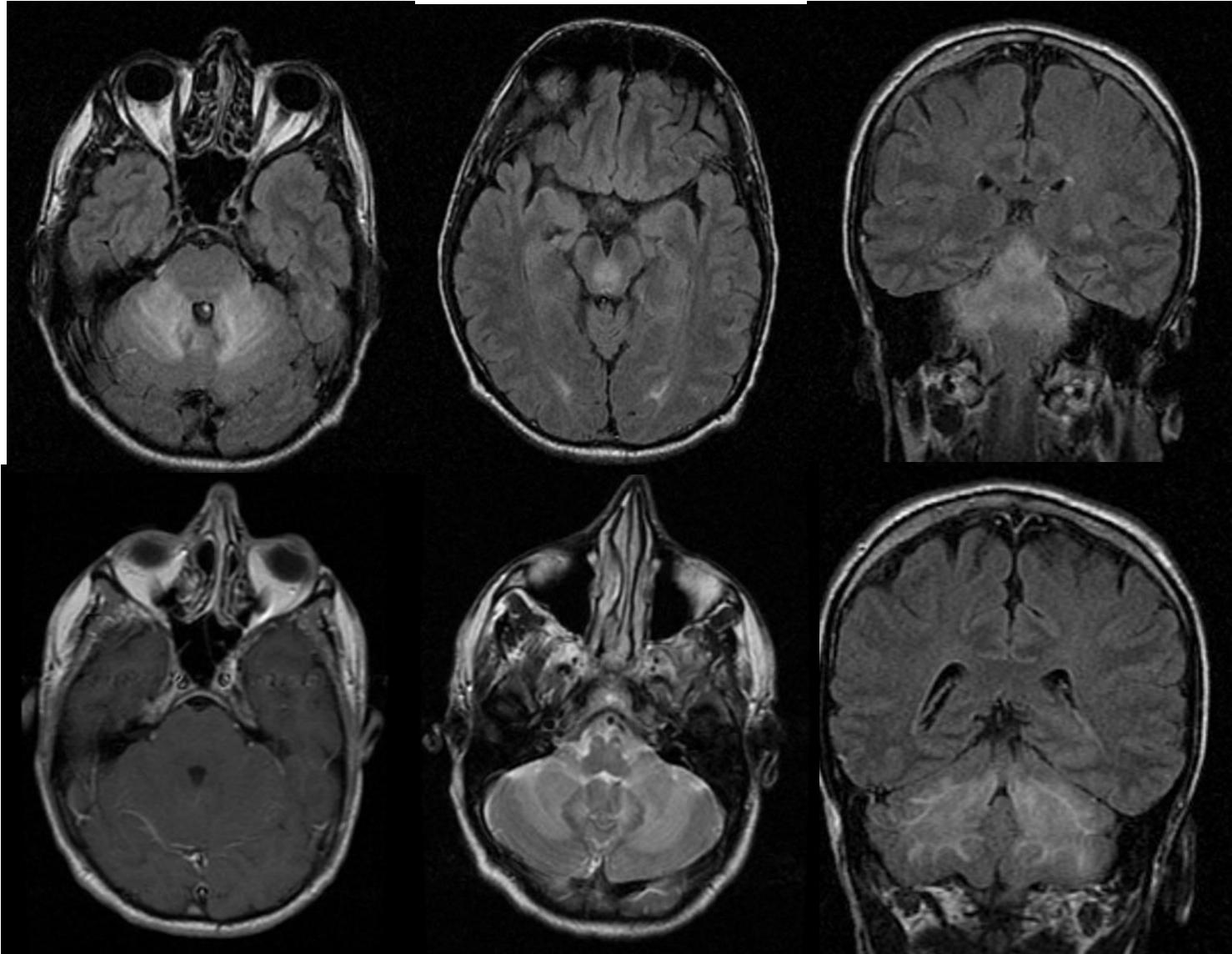
10 años después



64 años de edad,  
varón . No tumor.

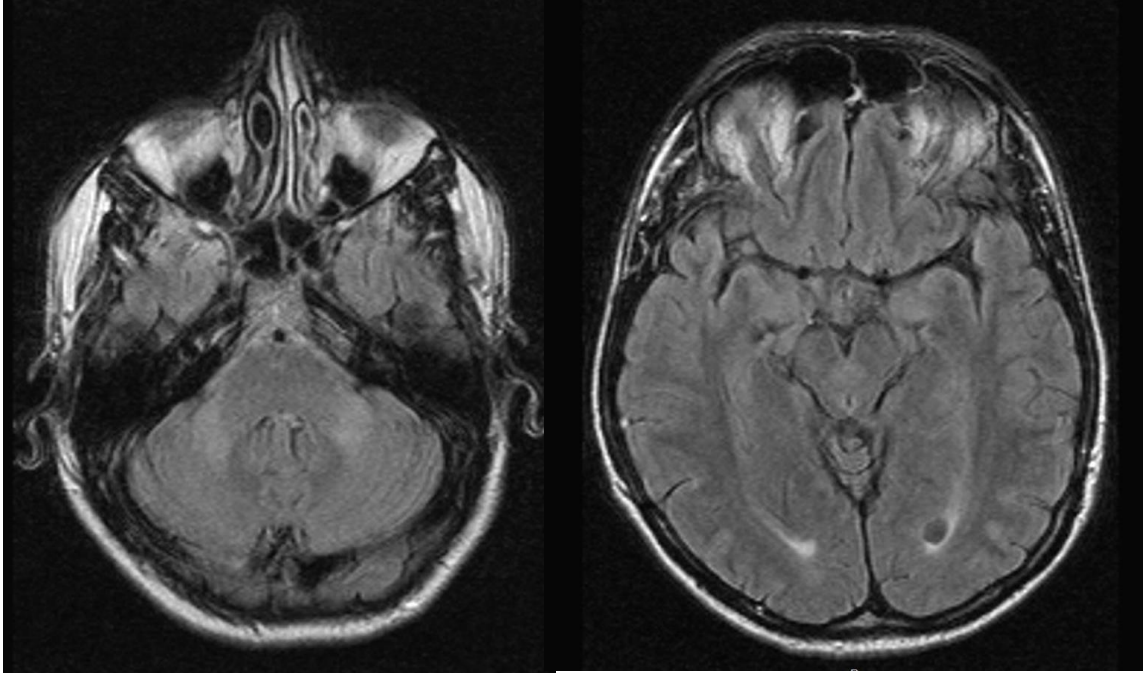
# Hallazgos Radiológicos.

45 años de edad, varón después de cuadro viral

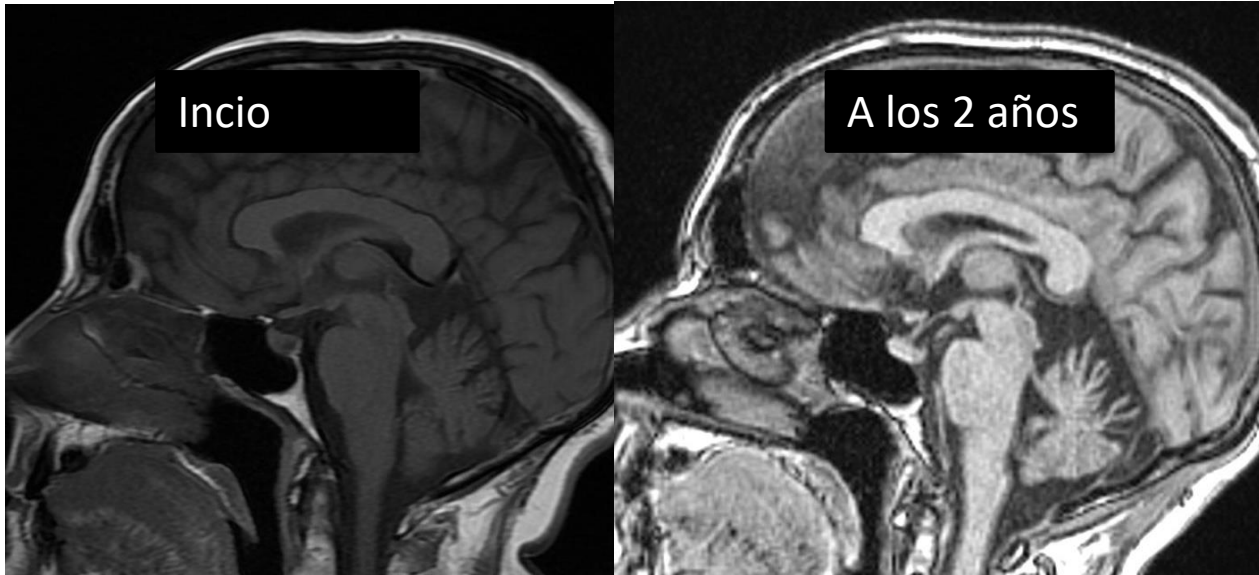




# Hallazgos Radiológicos.



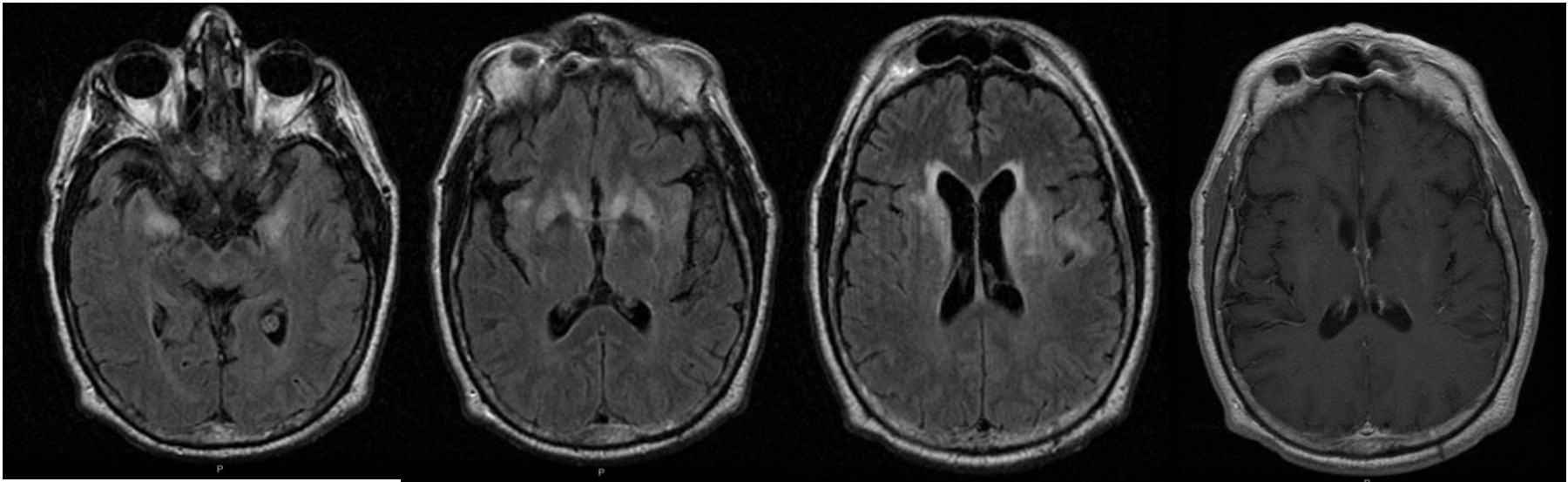
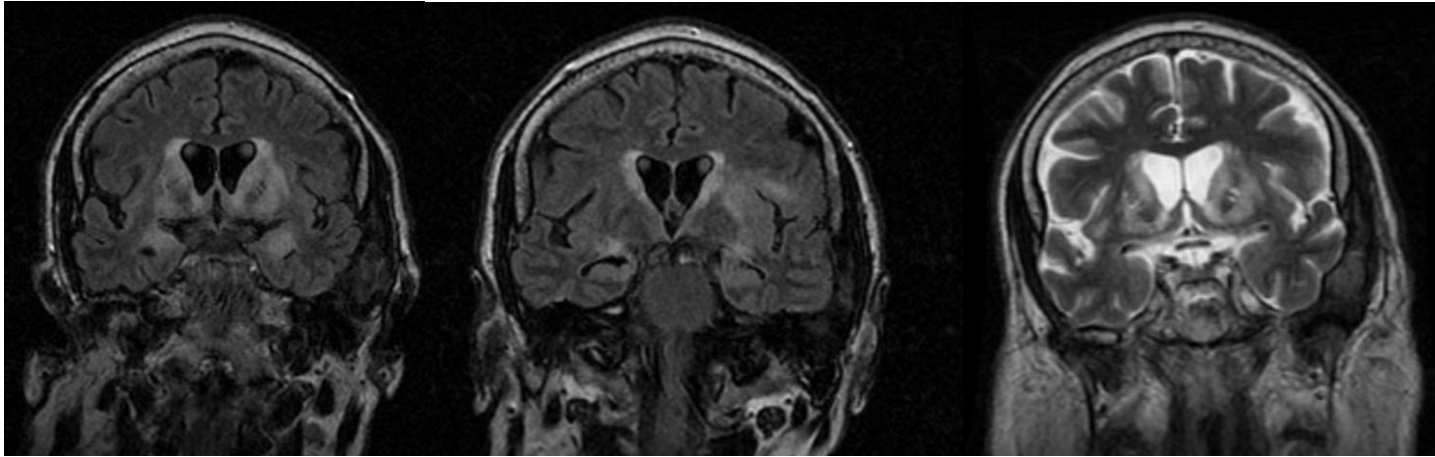
45 años de edad, varón tras cuadro viral. Estudio a los 6 meses



66 años, mujer, Anti GAD +

# Hallazgos Radiológicos.

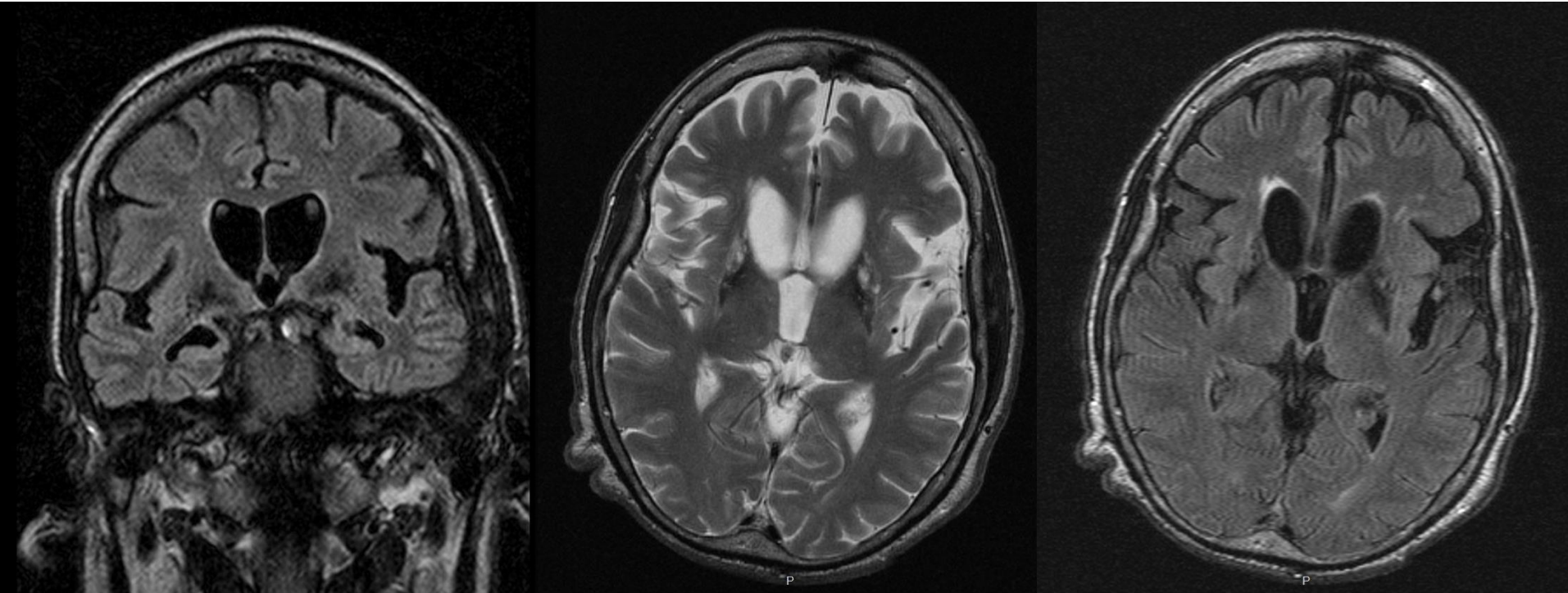
Mujer de 56 años de edad , sin tumor.





# Hallazgos Radiológicos.

Mujer de 56 años de edad , sin tumor.  
Seguimiento a los 5 años.



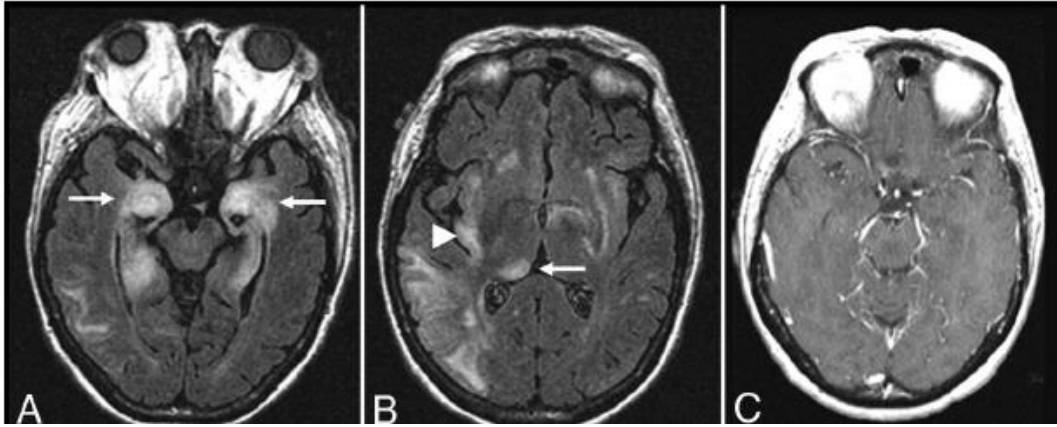
- **Anti Hu: Anti-neural nuclear AB1:**

- Es la EA paraneoplásica más común.
- Mal pronóstico ,+-Carcinoma de células pequeñas pulmonar. (75%).
- Encefalomielitis paraneoplásica, neuropatía subaguda neurosensorial paraneoplásica y degeneración paraneoplásica cerebellar.

- Neuroimagen:

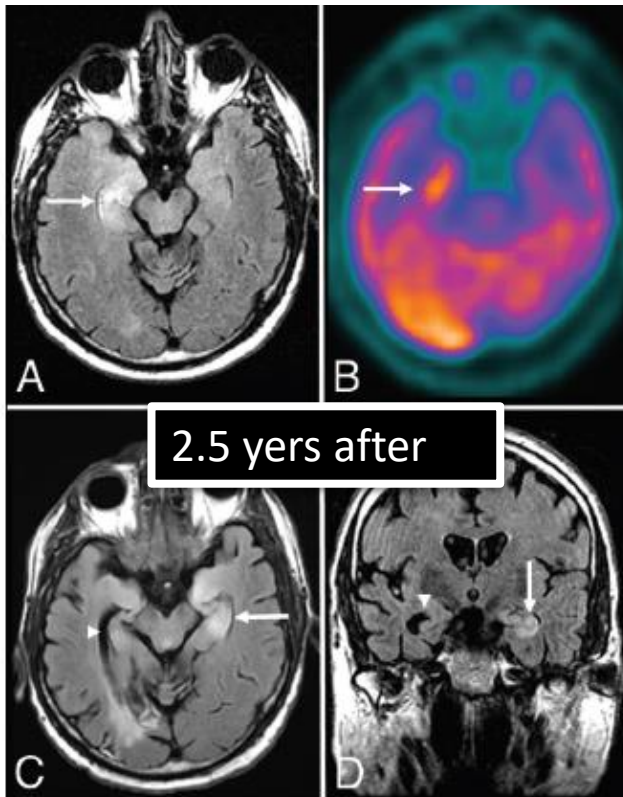
- Signos inflamatorios → Atrofia ?
- Localización:
  - Hipocampos , amígdala, estructuras temporales mesiales. **XXXXXX**
    - Unilateral, bilateral y /o asincrónica.
  - Cerebelo **XX**
  - Tronco del encéfalo **XX**

## EA Anti Hu. Neuroimagen



Mujer de 63 años, con oftalmopatía de Graves con EA anti-Hu

Afectación en múltiples estructuras cerebrales



Varón de 68 años con Ca pulmón y EA Anti-Hu

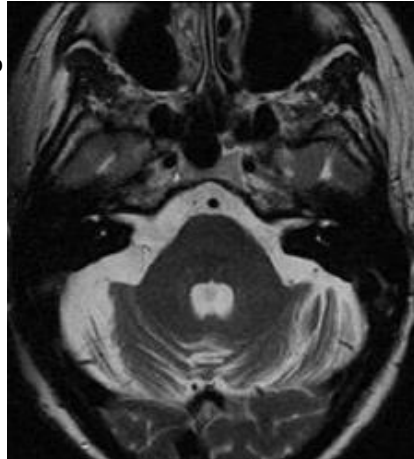
Bilateral asincrónico.

## • ***EA Anti-Ma/Ta***

- Mejor pronóstico que anti-Hu.
- Se asocia frecuentemente con tumor testicular en jóvenes y Ca de células pequeñas de pulmón , linfoma non-Hodking , Ca de aparato digestivo, cáncer de mama, renal y melanoma en gente mayor.
- Solo pocos pacientes (26%) presentan la forma clásica de encefalitis límbica. Si hay afectación del tronco del encéfalo, presentarán oftalmoplejia (92%).

### **Anti Ma 74% con alteraciones RM**

- Estructuras mesiales temporales 76%
- Tálamos 15%
- Hipotálamos 30,7%
- Tronco del encéfalo 42%
- Atrofia cerebelo 28%
- Ganglios basales 11.7%
- Captación de gadolinio 21%

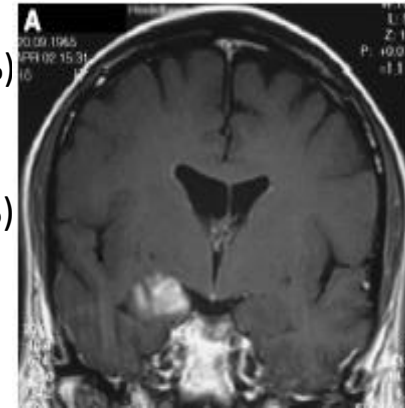


Síntomas por afectación de cerebelo y tronco

34p

### **Anti Ta 70% alteraciones en RM**

- ETM (37%)
- Ganglios basales (12%)
- Hipotálamos (12%)
- Atrofia (25%)
- Captación de Gd (12%)



Tumores de cel. germinales 63%

22p

# Encefalitis Autoinmune con antígenos intracelulares. ( Grupo I)

## • **Anti-GAD**

- Acido Glutámico decarboxilasa (GAD) es un enzima intracelular relacionado con la formación de GABA
- Se relaciona con alteraciones autoinmunes como en la DM1.
- Encefalitis límbica clásica, síndrome de persona rígida, y epielpsia., stiff person syndrome

### **8 pacientes (6m, 2 v) ( edad media 37)**

- 4 DM1
- 1 Hipotiroidismo
- 1 Alopecia aerata con psoriasis
- 1 Anemia perniciosa
- 1 Enfermedad celíaca

### **Neuroimagen RM:**

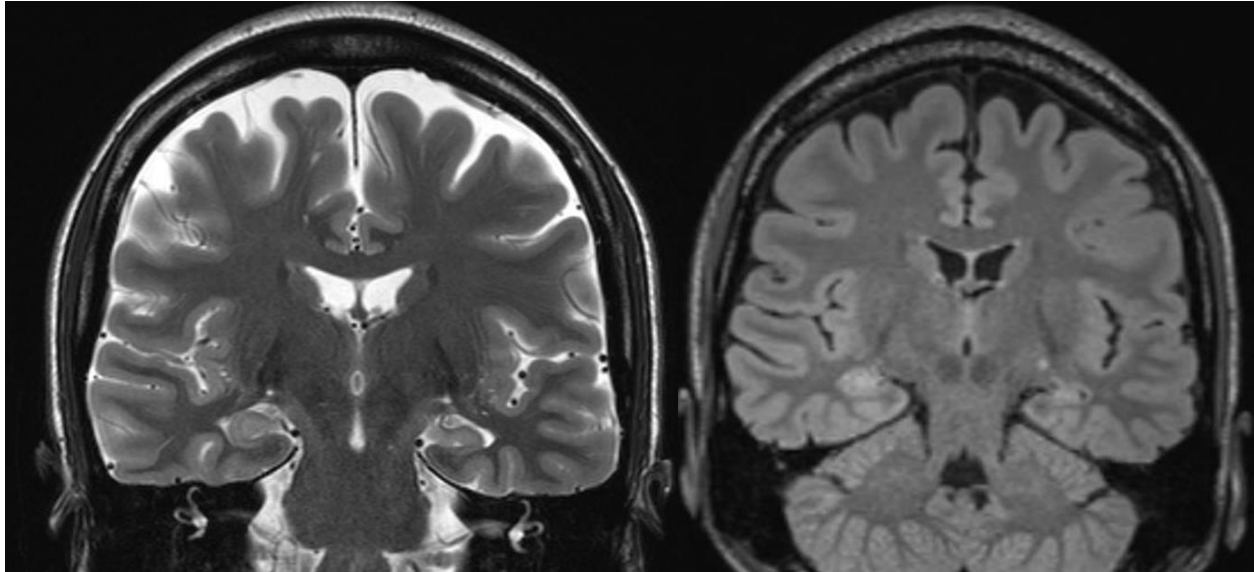
Esclerosis e hipocampo ( 37%-3p) **XXXXX**  
1uni HS; 2bil HS.

Atrofia de hipocampos ( 37%-3p) **XXXXX**

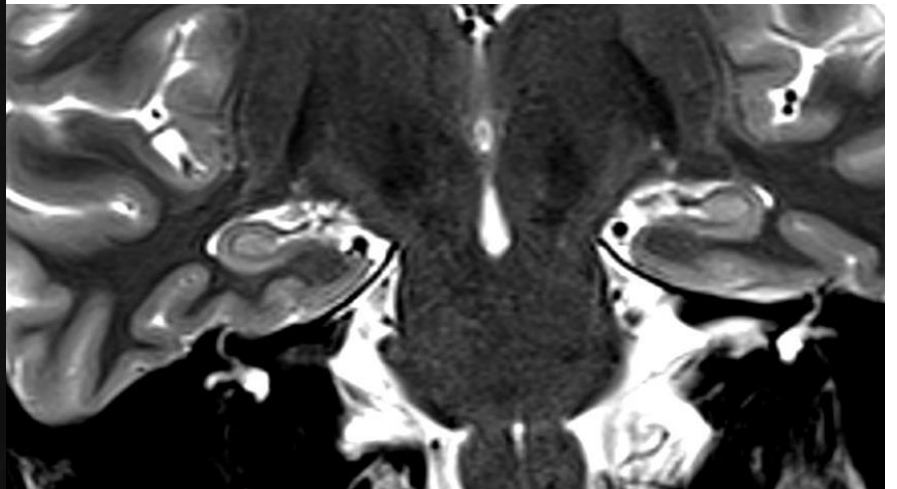
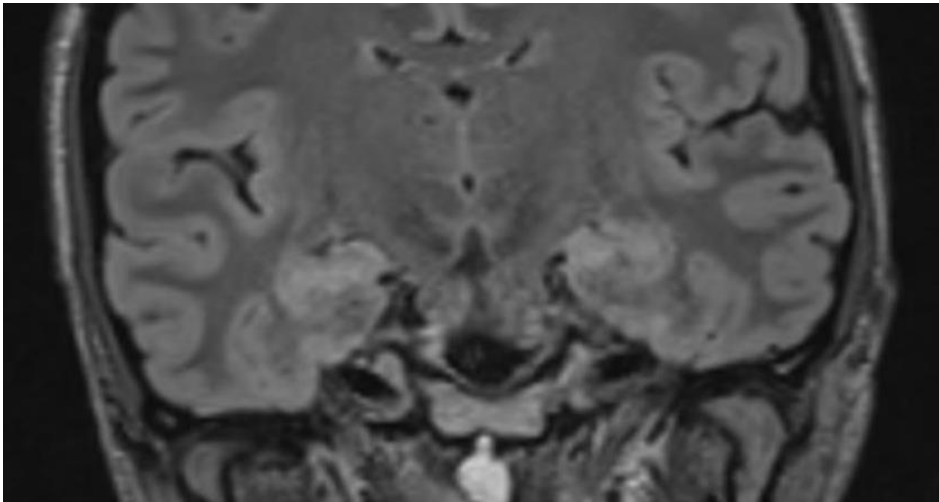
RM normal 2 (25%). **XX**



- *Anti-GAD*

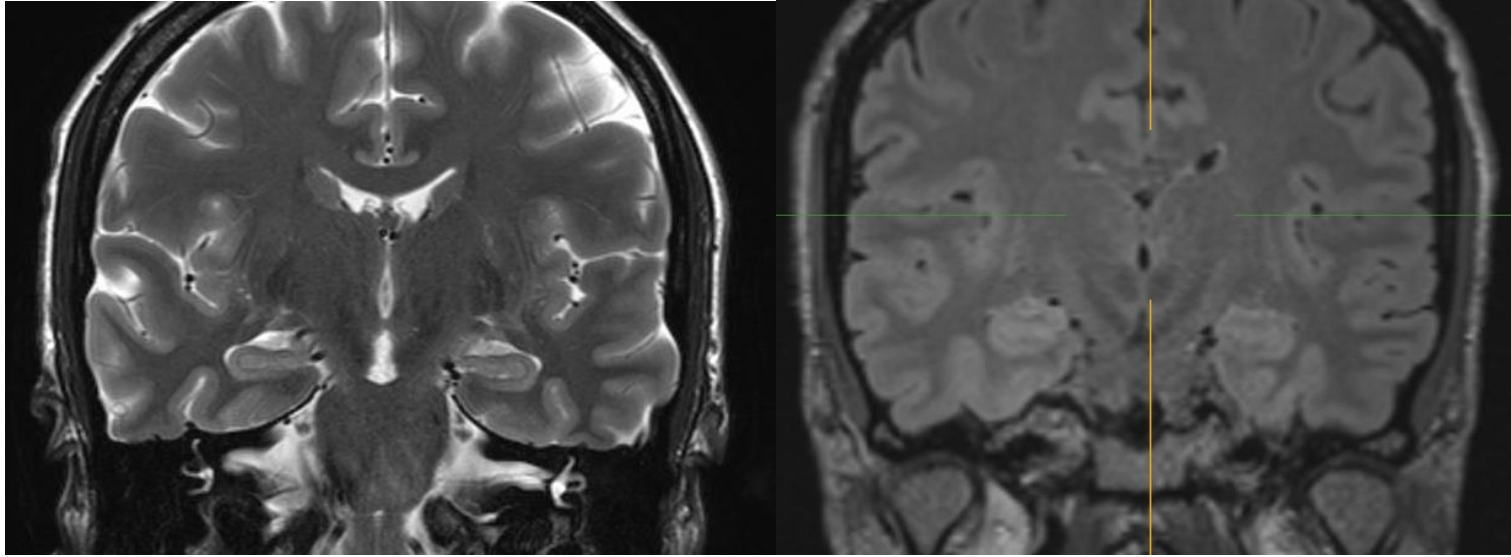


Pac 1  
Esclerosis  
hipocampo  
bilateral

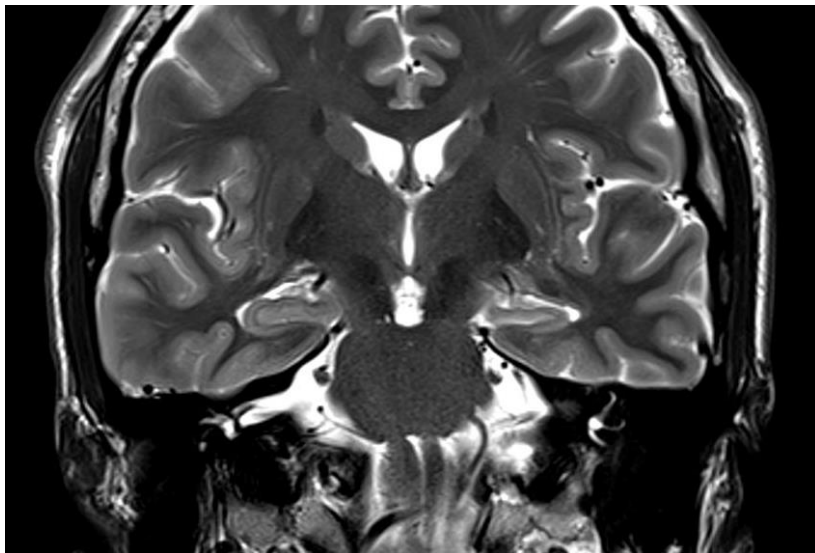


Pac 2 EH Bilateral

- **Anti-GAD**



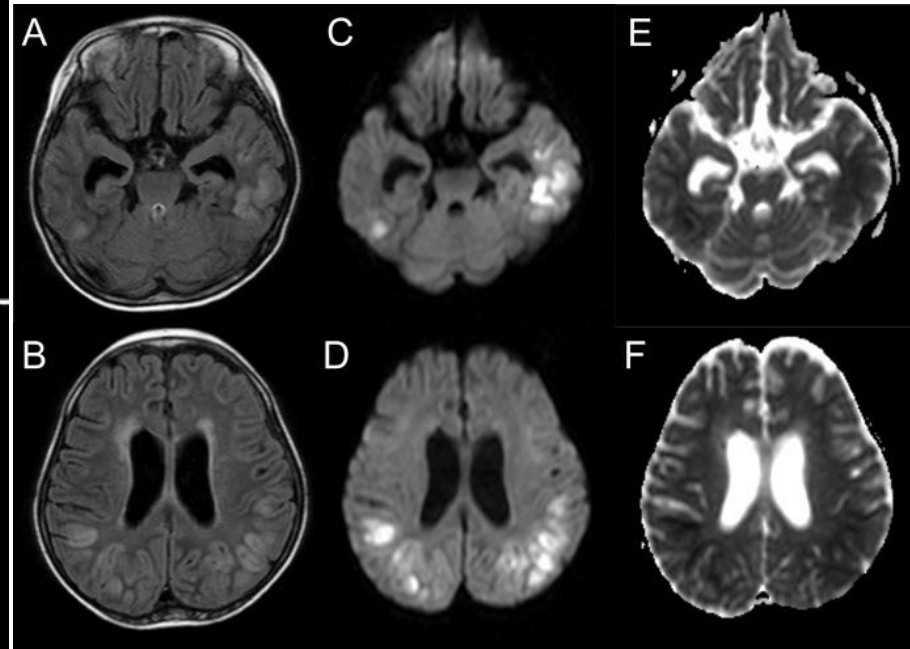
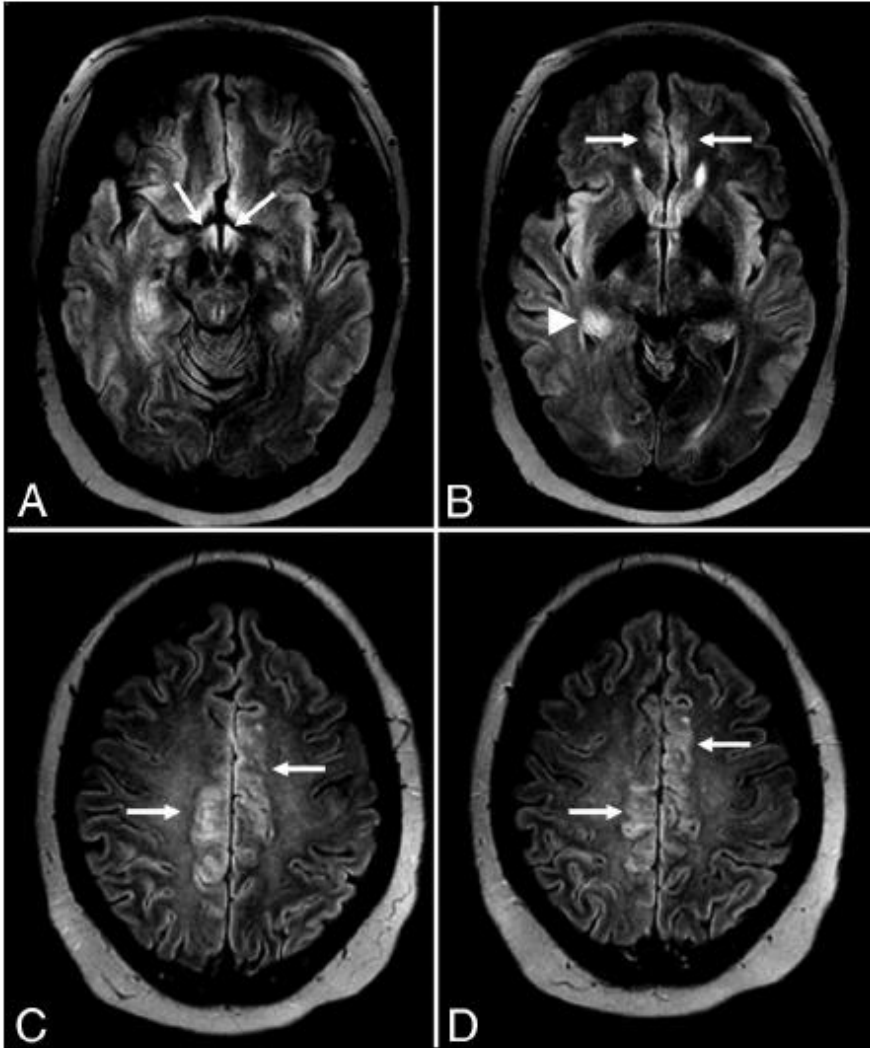
Pac 3 Normal ?



Pac 4 Esclerosis  
hipocampica unilateral

- **Anti-GAD**

Ejemplos de la literatura



# Encefalitis Autoinmune con antígenos de superficie celular . ( Grupo II)

## • **Anti-NMDA**

- Predominan los síntomas psiquiátricos.
- 2<sup>nd</sup> causa más común de encefalitis autoinmune ( tras ADEM)
- 80% mejora con inmunoterapia o resección del tumor.
- 80% mujeres , 37% <18a
- 38% tumores (97% m) 94% teratomas ováricos.

*Titulaer, Lancet Neurol 2013*

### • **Hallazgos en neuroimagen RM :**

> 50% normal

< 50% T2/FLAIR hiperintensidades

hipocampos, ( cerebelo , tronco, GB, ínsula , córtex fronto-basal, médula

Atrofia : leve o transitoria

Captación de gadolinio : Captación meníngea focal o cortical.

*Bacchi J Cl Nsc 2018*

8/23 mostraron anormalidades en RM : (34%) *muestra Hospital Clínic*

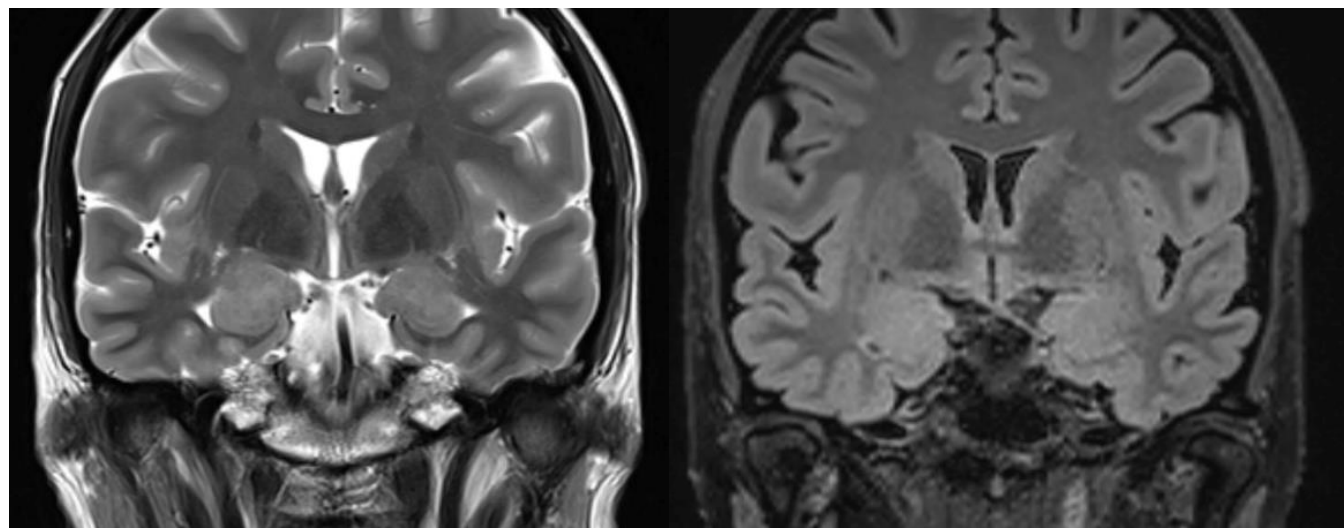
5 Esclerosis de hipocampo ( 2 Bilateral)

1 Atrofia de cerebelo.

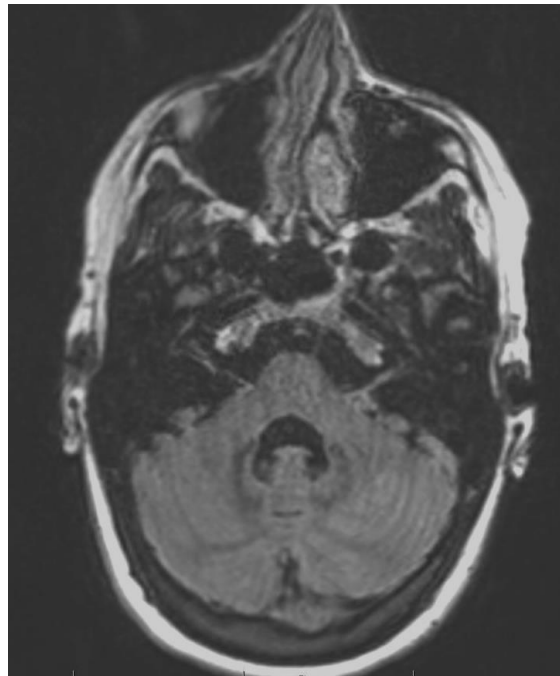
3 Hiperintensidades inespecíficas.

# Anti NMDA

*muestra Hospital Clínic*



-Engrosamiento e  
hiperseñal de amígdalas



Atrofia de cerebello



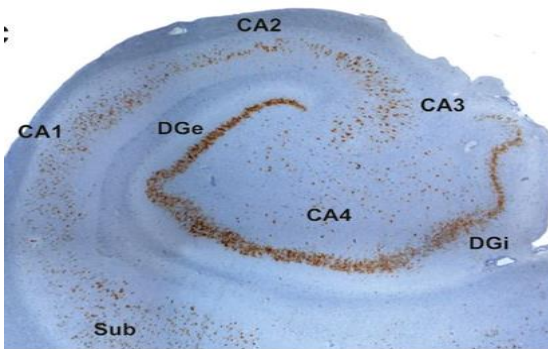
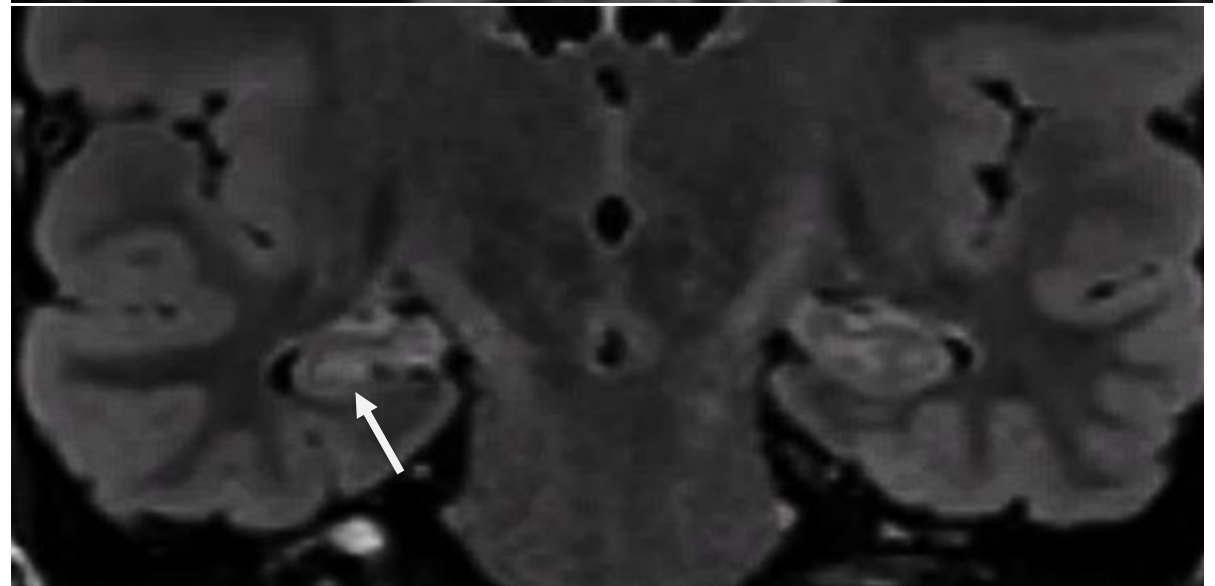
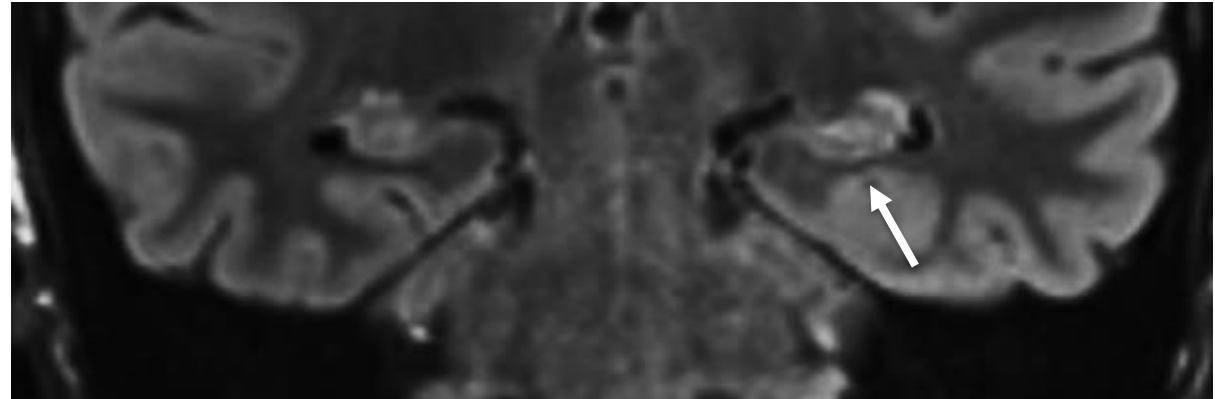
# Anti NMDA



HS ILAE  
type 3

Rarest form ( around 5%)  
CA4 and DG are mainly affected ( endofolium sclerosis)  
Associated with limbic encephalitis and dual lesions

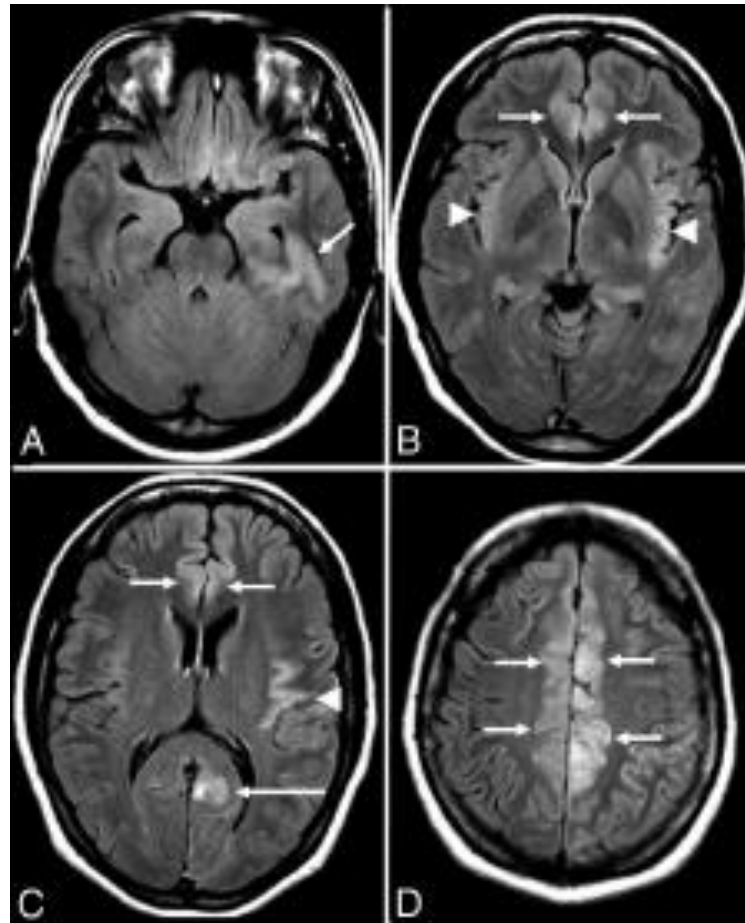
Courtesia Dr Alvarez Linera



*Blümcke et al, Epilepsia 2013*

# Anti NMDA

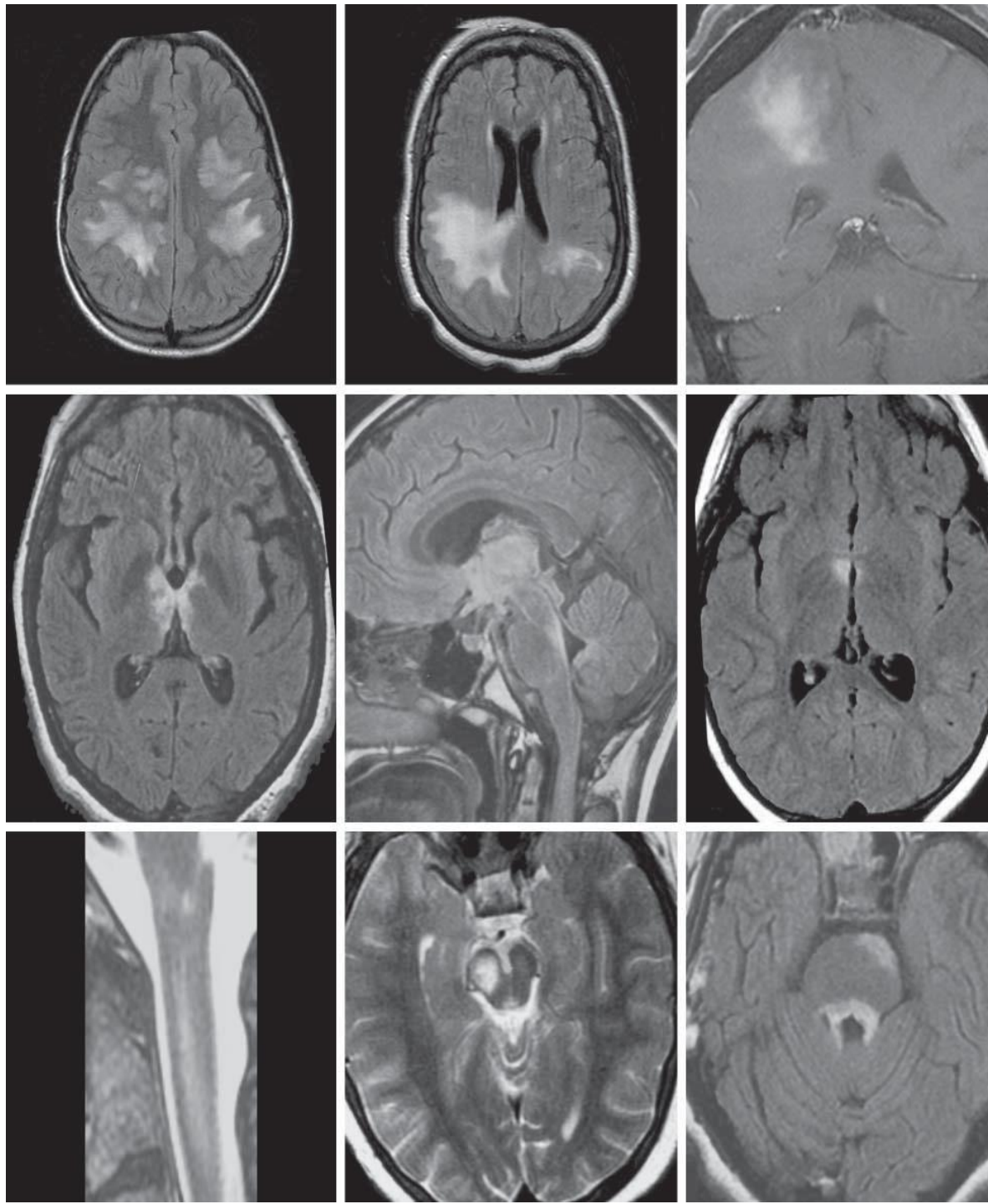
Ejemplos de la literatura



## Asociación entre EA y otras enfermedades asociadas a anticuerpos que afectan a la glia y a sustancia blancas.

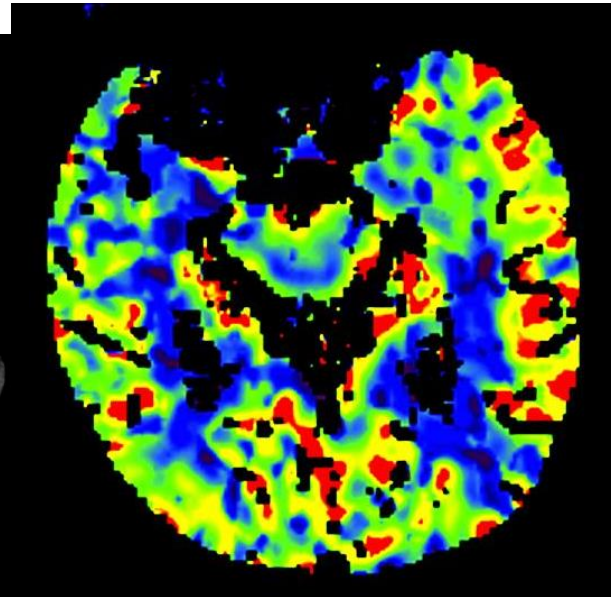
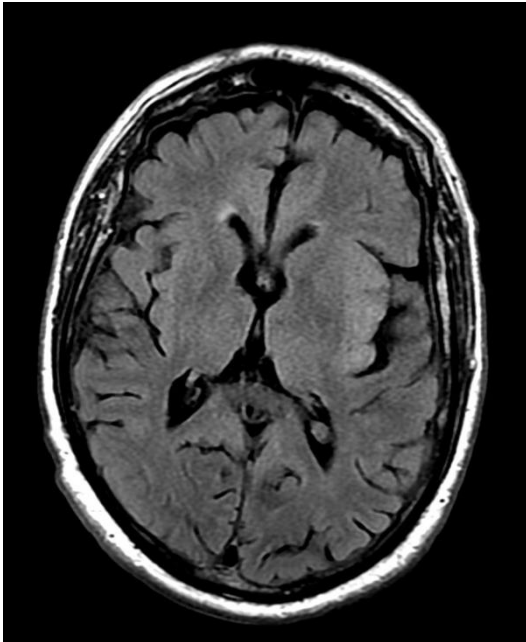
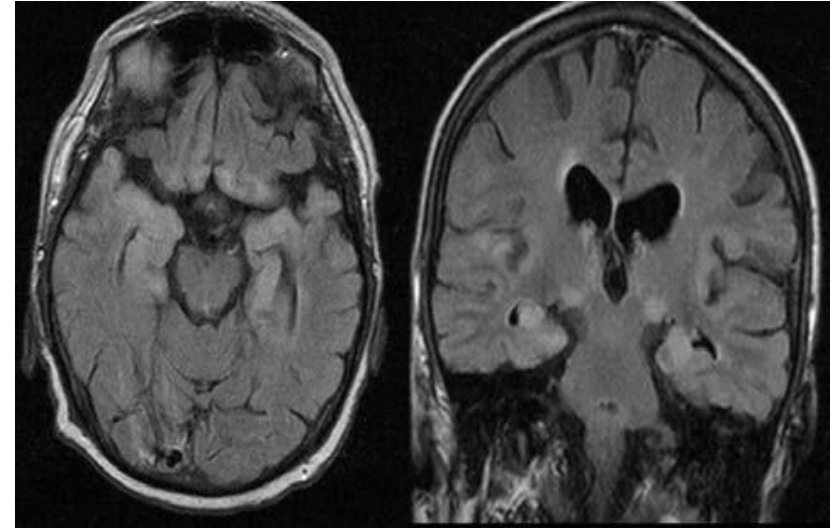
- **Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM):** se puede asociar con anticuerpos neuronales y es un importante diagnóstico diferencial ya que clínicamente y por hallazgos de RM se solapan.
- **Enfermedad de anticuerpos anti-MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein):** Anticuerpos anti-MOG se detectan con frecuencia en pacientes con EA.
- **Neuromielitis óptica spectrum disorder ( NMO-SD):** Los NMO-IgG/AQP4 AB seropositivos pueden asociarse a anticuerpos NMDA.

Lesiones  
atípicas  
descritas en  
pacientes con  
NMO-SD



# Diagnóstico diferencial en imagen

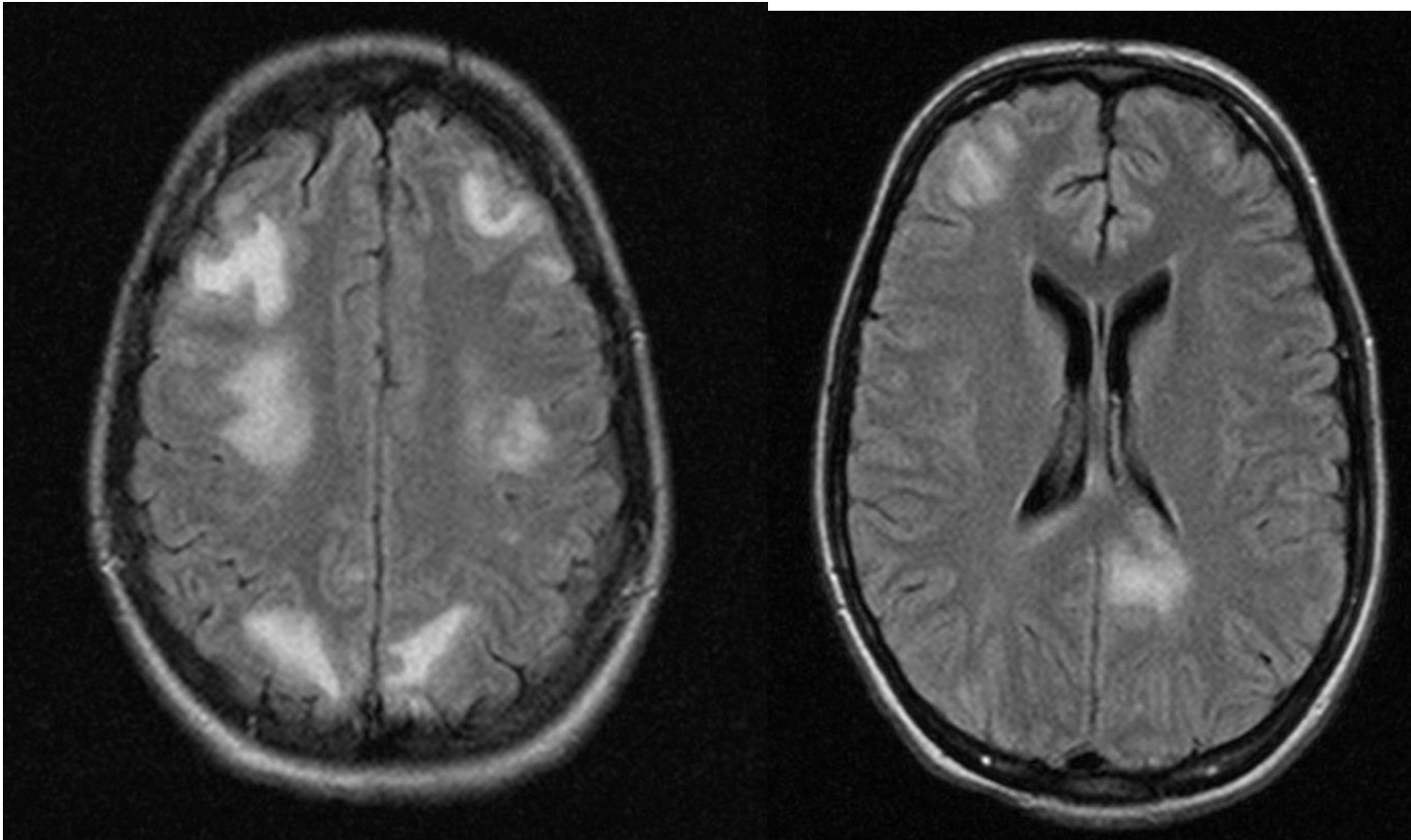
- Status epilepticus
- PRESS
- Mielolisis pontina





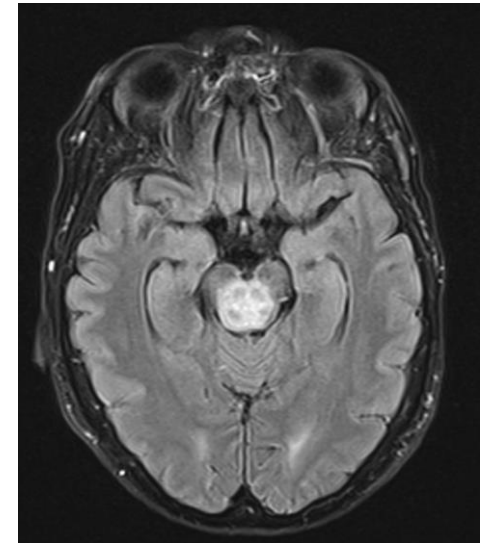
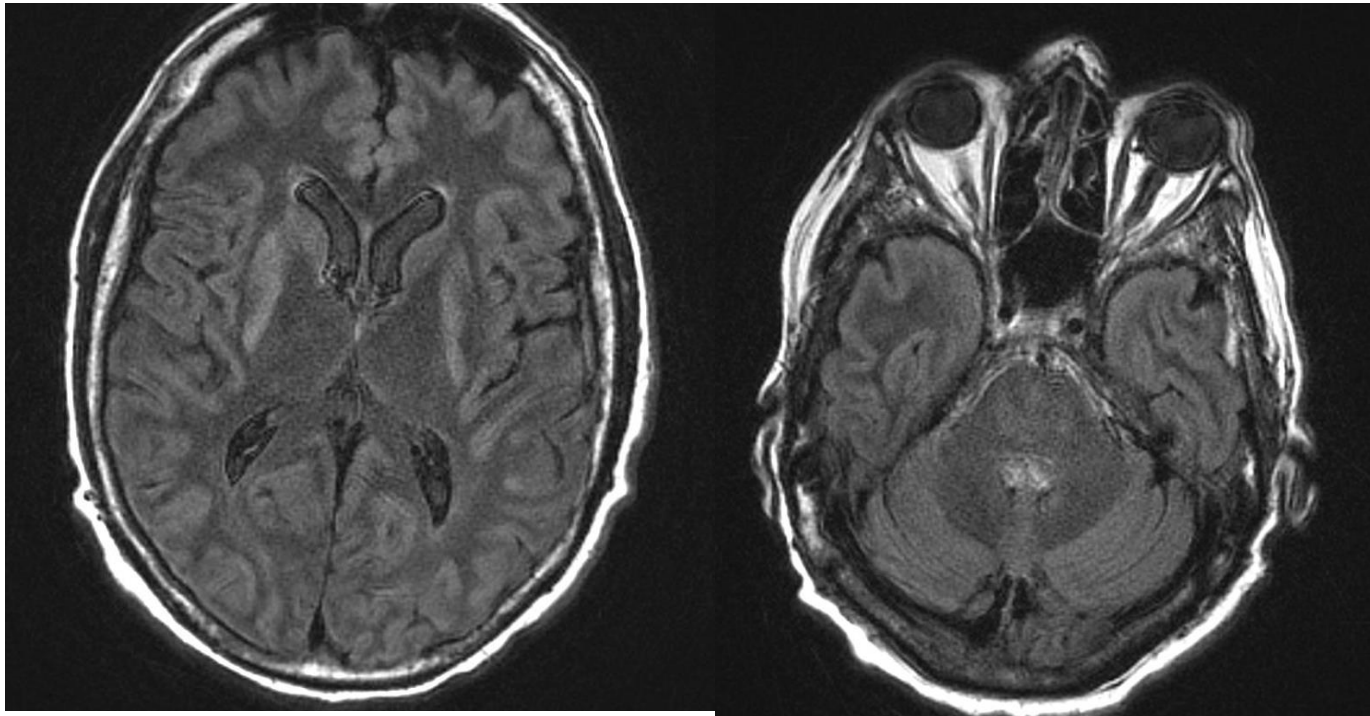
# Diagnóstico diferencial en imagen

- PRESS



# Diagnóstico diferencial en imagen

- Mielinolisis pontina o extrapontina



Anti- MOG +

# Puntos clave

- Los hallazgos de RM están relacionados con cambios inflamatorios y atróficos que se producen.
- No existen hallazgos específicos relacionados con cada anticuerpo, pero probablemente los anticuerpos contra antígenos intracelulares muestran más hallazgos radiológicos que los anticuerpos contra los antígenos de superficie.
- No se afecta únicamente el sistema límbico.
- Probablemente estudios más dedicados a la epilepsia, incrementarían el aumento de hallazgos en RM?
- Se pueden asociar otras patologías autoinmunes ( anti-MOG, NMOSD, ADEM)
- Por imagen comparten hallazgos con otras entidades como son EE, PRESS o la mielolisis pontina o extrapontina.