

Encefalitis límbica por anticuerpos frente a canales de potasio: presentación de un caso y revisión de la literatura.

Borja Andrés S*, San Román Uría A**, De La Vega Lanciego AM***, Polo Martín M*, Ruiz Ezquerro JJ****.

* *Licenciado Especialista Sanitario. Sección de Neurología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

** *Licenciado Especialista Sanitario. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

*** *Licenciado Especialista Sanitario. Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila (España).*

**** *Licenciado Especialista Sanitario y Jefe de Sección de Neurología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

Correspondencia: sborja@saludcastillayleon.es

RESUMEN

Objetivo: La encefalitis límbica por anticuerpos frente a canales de potasio dependientes de voltaje (CKDV) es una entidad de base autoinmune caracterizada por alteraciones cognitivo-conductuales, crisis distónicas facio-braquiales e hiponatremia. Generalmente no está ligada a una causa paraneoplásica y suele mostrar una buena respuesta al tratamiento inmunológico. Describimos el primer caso registrado en nuestro centro y su seguimiento a largo plazo.

Material y método: Paciente de 62 años que debuta con crisis comiciales focales temporales asociando con posterioridad trastorno de la memoria y el comportamiento. Tras estudio de neuroimagen y serológico se llega al diagnóstico de encefalitis asociada a anticuerpos frente a CKDV.

Resultado: Tras inmunoterapia presenta una evolución favorable que se mantiene a lo largo del tiempo.

Conclusión: La encefalitis por anticuerpos frente a CKVD es un cuadro de características clínicas, radiológicas e inmunológicas definidas que suele responder al tratamiento apropiado.

PALABRAS CLAVE

Encefalitis límbica. Canales de potasio. LGI1. Caspr2. Crisis distónicas facio-braquiales.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN.

La encefalitis límbica (EL) es una entidad descrita en 1960 por Brierley y Corsellis, quienes publicaron la primera serie clinicopatológica compuesta por tres pacientes¹. A finales de dicha década se comienza a relacionar con procesos tumorales siendo en los años 80 cuando, tras descubrirse los primeros anticuerpos onconeuronales², se afianza la hipótesis de una etiología paraneoplásica. Finalmente en 2001 se describieron los dos primeros casos de EL asociados a anticuerpos frente a canales de potasio voltaje dependientes (CKDV)³.

El cuadro clínico característico de una encefalitis aparece de manera aguda o subaguda (días o pocas semanas) con alteraciones en la memoria y confusión al que suelen acompañar crisis epilépticas, fiebre y trastornos psiquiátricos⁴. El espectro sindrómico referido es poco específico, por lo que obliga a plantear un amplio diagnóstico diferencial (Tabla 1)⁵. Una detallada historia clínica con el apoyo de las pertinentes pruebas complementarias (neuroimagen, estudio licuoral, electrofisiológico y de laboratorio) permitirán establecer un diagnóstico sindrómico-topográfico a nivel del lóbulo temporal.

Una vez establecido el diagnóstico de EL, el siguiente paso consistirá en esclarecer su causa. A

este respecto se establece una dicotomía inicial entre la etiología infecciosa (vímica) y la autoinmune. Ciertos datos clínicos pueden resultar de ayuda: el debut inferior a siete días junto a la existencia de fiebre es sugestivo de causa infecciosa mientras que los síntomas psiquiátricos (psicosis, trastorno de conducta o depresión) son más frecuentes en las autoinmunes⁶.

Si la serología en líquido cefalorraquídeo (LCR) es negativa para virus neurotrópos, muy posiblemente nos encontremos ante una forma autoinmune mediada por anticuerpos. Estos pueden estar dirigidos frente a antígenos intracelulares (Hu, Yo, Ri, CV2 o Ma2 entre otros) o de superficie (NMDA, GABA, AMPA o VGKC) (Tabla 2). Las encefalitis relacionadas con dianas antigénicas intracelulares (proteínas nucleares o citoplasmáticas) generalmente tienen un origen paraneoplásico y suelen preceder al diagnóstico de cáncer, siendo los más fuertemente asociados los de mama, microcítico de pulmón, testículo y timo⁷. Por el contrario, en los casos relacionados con anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie (receptores sinápticos) la existencia de un proceso oncológico es menos frecuente (inferior al 60%) y tienen mejor pronóstico⁸.

CASO CLÍNICO.

Se trata de un varón diestro de 62 años de edad con alto nivel educativo y sin factores de riesgo vascular, hábitos tóxicos ni otros antecedentes de importancia. Debuta con un cuadro confusional agudo que cursa con desorientación y pérdida de memoria retentiva de duración inferior a 24 horas. Es valorado por los servicios de urgencias hospitalarias donde se realizan, entre otras pruebas, TAC craneal y electroencefalograma (EEG) con resultado de normalidad, siendo dado de alta asintomático con sospecha diagnóstica de amnesia global transitoria.

Cuatro meses después es remitido a la consulta por episodios paroxísticos consistentes en alucinaciones olfativas desagradables seguidos de detención del lenguaje, angustia y piloerección manifiesta. El cónyuge acompañante negaba otros síntomas intercríticos. Ante la sospecha de crisis focales temporales se inicia tratamiento con oxcarbacepina y se planifica estudio mediante resonancia magnética (RMN) cerebral, un segundo EEG y analítica básica.

Transcurrido mes y medio, los eventos comiciales habían desaparecido pero presentaba un declive cognitivo caracterizado por dificultades mnésicas y

comportamientos extraños (búsqueda con acúmulo de objetos domésticos, conductas repetitivas, etc). El EEG informaba de electrogénesis cerebral normal y la analítica mostraba una hiponatremia de 133 mEq/L. En la RMN cerebral se apreciaba una tenue hiperintensidad y pseudotumefacción de ambos lóbulos temporales mediales (figura 1). Ante este nuevo escenario clínico-radiológico se plantea la posibilidad de una encefalitis límbica procediéndose a realizar tomografía axial (TAC) de cuerpo, ecografía testicular y determinación en suero de anticuerpos onconeuronales (Yo, Ri, Hu, Ma2), NMDA, AMPA, GABA y CKDV.

En el siguiente mes ingresa por dos ocasiones en otro centro hospitalario a consecuencia de crisis generalizadas tónico-clónicas e hiponatremia (125mEq/L), la cual se relaciona con la oxcarbacepina, siendo sustituida por levetiracetam. Tras ello revisamos los resultados de las pruebas pendientes (TAC-body y ecografía testicular) sin que pusieran de manifiesto masa tumoral. Finalmente los anticuerpos frente a CKDV resultaron positivos con un valor de 680 pMol/L (límite normal inferior a 100 pMol/L).

Se decide ingreso hospitalario para comenzar tratamiento inmunológico. Durante el mismo presenta un cuadro de lentitud psicomotora, inatención, discurso pobre, desorientación y dificultad para recordar experiencias recientes o datos autobiográficos remotos. Además, se constatan conductas compulsivas (hiperoralidad, rituales de comprobación), insomnio y vagabundeo nocturno. No se registraron eventos comiciales. Se indica tratamiento con inmunoglobulinas 0,4 gr/Kg peso/24 horas durante cinco días seguido de metilprednisolona 1 gr/ 24 horas durante tres días. Es dado de alta con prednisona 1 mg/kg peso.

Al mes se constata una mejoría global y cognitiva, habiendo desaparecido los problemas de conducta, las crisis epilépticas y la hiponatremia. El seguimiento posterior sigue poniendo de manifiesto una evolución favorable hasta el punto de retomar actividades que fueron abandonadas como la práctica de ejercicio físico o la lectura. La determinación de anticuerpos tras dos meses del alta fue de 98 pMol/L. Pasado medio año se comienza descenso paulatino del corticoide y del antiepiléptico de modo que a los 12 meses se encuentra con prednisona 10 mg/ día y levetiracetam 250 mg/12 horas. Un control radiológico al año mostró lo que parecía ser el inicio de una atrofia hipocampal

bilateral (figura 2) y una tercera determinación de anticuerpos fue inferior a 10 pMol/L.

DISCUSIÓN.

Como hemos apuntado previamente, los dos primeros casos de EL asociada a anticuerpos contra CKDV fueron descritos en 2001. El mismo grupo de trabajo tres años más tarde publica una serie con 10 pacientes⁹ y en 2010 se descubren las verdaderas dianas antigénicas: dos proteínas asociadas al canal junto al que conforman con un complejo macromolecular denominadas *leucine rich glioma inactivated protein 1* (LGI1) y *contactin-associated protein-like 2* (Caspr2)¹⁰.

El CKDV es un canal de membrana que interviene en los procesos de excitabilidad neuronal, conducción axonal y neurotransmisión a nivel central, periférico y autonómico. Está compuesto por cuatro subunidades alfa transmembrana y cuatro subunidades beta intracelulares dispuestas alrededor del poro iónico. Los anticuerpos dirigidos frente a él fueron descritos inicialmente en procesos de hiperexcitabilidad nerviosa periférica como el síndrome de Morvan, caracterizado por neuromiotonía, trastornos autonómicos, del sueño y deterioro cognitivo.

La proteína LGI1 forma parte de un complejo transináptico. El cuadro clínico de base autoinmune más característico es el de una encefalitis límbica con hiponatremia y epilepsia. La proteína Caspr2 se localiza en la membrana axonal de neuronas mielinizadas y está implicada en diferentes procesos clínicos (encefalitis, síndrome de Morvan, neuromiotonía o ataxia cerebelosa)¹¹. En las encefalitis por anticuerpos contra CKDV, es más probable que nos encontremos títulos positivos frente a LGI1 (50-70% de los casos) que frente a Caspr2 (10-20%), teniendo en cuenta que en un porcentaje no desdeñable de hasta el 50% podemos tener resultados negativos para ambos antígenos¹².

El complejo sintomático de la encefalitis por anticuerpos frente a LGI1 viene caracterizado por alteraciones de la memoria, síndrome confusional, trastornos neuropsiquiátricos y crisis epilépticas, afectando predominantemente a varones en torno a los 60 años. Los eventos comiciales prácticamente acontecen en todos los pacientes pudiendo ser generalizados o focales. La descripción semiológica más característica atiende a las denominadas crisis distónicas faciobraquiales, consistentes en paroxismos motores intermitentes que afectan a una

extremidad superior y hemicara, de segundos de duración y frecuencia pluricotidiana (unos 50 eventos diarios de media). El trastorno epiléptico suele preceder al desarrollo de los síntomas cognitivo-conductuales en el 70% de los casos con un intervalo de pocas semanas. Otra peculiaridad de estas crisis es la falta de respuesta al tratamiento con antiepilépticos, incluso combinados¹³. Un último aspecto clínico bastante frecuente es la coexistencia de un trastorno de conducta asociado al sueño REM¹⁴.

Con respecto a los exámenes auxiliares, el dato analítico más característico es la hiponatremia, presente hasta en el 70-90% de los casos. La RMN suele mostrar alteraciones consistentes en una tumefacción y aumento de señal en T2/FLAIR de la amígdala-hipocampo (70-85%), con posibilidad de restricción en secuencias de difusión (45%) y captación de gadolinio (30%). Los controles radiológicos diferidos pueden poner de manifiesto una esclerosis mesial temporal hasta en el 45% de los casos¹⁵. El estudio de líquido cefalorraquídeo muestra alteraciones patológicas (pleocitosis o proteinorraquia) en un 20-40% de las veces y el EEG resulta alterado en el 80%, ya sea a modo de descargas epileptiformes o enlentecimientos focales o globales¹⁶.

El diagnóstico confirmatorio vendrá dado por la detección de anticuerpos anti-CKDV. Títulos positivos bajos en suero (100-400 pMol/L) suelen encontrarse en los síndromes de hiperexcitabilidad periférica pero también en procesos de etiología degenerativa (enfermedad de Alzheimer, Parkinson...), Creutzfeldt Jakob, trastornos psicógenos y hasta en el 5% de controles ancianos. En los casos de encefalitis es esperable encontrar títulos positivos altos (por encima de 400 pM/L), por lo que determinaciones inferiores deben ser interpretadas con cautela y hacernos contemplar la posibilidad de otras entidades¹⁷.

En relación a un posible origen paraneoplásico, la probabilidad de encontrar un cáncer subyacente en las encefalitis frente a LGI1 es inferior al 20% (timoma y microcítico de pulmón) y en las asociadas a Caspr2 se encuentra en el 20-40% de los casos (timoma). No obstante se hace necesaria la búsqueda intensa de un cáncer oculto así como un estrecho seguimiento del paciente durante al menos cinco años después del diagnóstico.

Referente al tratamiento, no existen ensayos formales y pocos trabajos explicitan la duración o

secuencia de las terapias farmacológicas utilizadas. A pesar de ello, se acepta como la mejor opción terapéutica aquella basada en un régimen de inmunoterapia (corticoides, inmunoglobulinas o plasmaféresis)¹⁸. Un estudio prospectivo llevado a cabo en nueve pacientes protocolizó el tratamiento comenzando con una terapia de inducción consistente en recambio plasmático seguido de inmunoglobulinas (2 gr/Kg en cinco días) y metilprednisolona (1 gr/día durante tres días) para luego pasar a un tratamiento de mantenimiento con prednisolona 1 mg/kg durante al menos seis meses. Se demostró que tras la primera semana de tratamiento se lograba tanto el control de las crisis epilépticas como la desaparición de la hiponatremia; entre el primer y el cuarto mes mejoraban los trastornos cognitivos y además se alcanzaba el estado de remisión inmunológica en todos los pacientes (títulos de CKDV por debajo de 100 pMol/L) y a partir del medio año se apreciaba también una evolución radiológica favorable. Dos pacientes tuvieron recidiva de las crisis comiciales junto a aumento de los anticuerpos en el contexto de la disminución del tratamiento esteroideo y otros dos desarrollaron atrofia hipocampal¹⁹.

El caso que presentamos comparte muchas de las características clínicas, radiológicas e inmunológicas que acabamos de exponer. Si bien las crisis con las que debuta nuestro paciente no eran del tipo distónico-faciobraquiales, su descripción semiológica orientaba a un origen temporal medial. Con posterioridad, acontece el deterioro cognitivo y la respuesta subóptima al tratamiento antimicrobiano, siendo la RMN la que nos puso sobre la pista de una posible encefalitis límbica, llegando finalmente al diagnóstico definitivo tras la determinación de anticuerpos frente a CKDV en suero. La existencia de hiponatremia es otro dato relevante y característico, aunque inicialmente fue atribuida a oxcarbazepina. No se planteó el estudio de LCR dado que alcanzamos el diagnóstico serológico con muestra sanguínea y por motivos ajenos a nuestra voluntad, no pudimos identificar el tipo de anticuerpo (LGI1 o Caspr2). Al igual que en otras series de casos publicados, la búsqueda inicial de un proceso neoplásico a nivel de timo o pulmón ha resultado negativa y el seguimiento a un año y medio no ha desvelado manifestaciones clínicas oncológicas. En relación al tratamiento, la respuesta tras inmunoterapia fue rápida y mantenida a lo largo del tiempo: la hiponatremia desapareció en tres semanas, los títulos de anticuerpos se normalizaron en dos meses, el paciente no volvió a mostrar crisis y el

cuadro cognitivo-conductual experimentó una llamativa mejoría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brierley JB, Corsellis J, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960; 83 (3): 357-68.
2. Graus F, Cerdán-Cardo C, Poser J. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology*. 1985; 35:538-43.
3. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001; 50:73-8.
4. Graus F, Saiz A. Encefalitis límbica: un síndrome probablemente infradiagnosticado. *Neurología* 2005; 20(1):24-30.
5. Bazir SA, Archer HA, Rice CM, Gerhand S, Bradley M, Wilkins A. Seronegative limbic encephalitis: case report, literature review and proposed treatment algorithm. *Pract Neurol*. 2011; 11:355-61.
6. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, de Felipe A, Esteban L, López-Sendón JL, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol*. 2013; 20:1566-70.
7. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27:361-8.
8. Ramanathan S, Mohammad S, Brilot F, Dale R. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*. 2014; 21:722-30.
9. Vincent A, Buckley C, Schott J, Baker I, Dewar B, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127:701-12.
10. Irani S, Alexander S, Waters P, Kleopa K, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome

and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010; 133:2734-48.

11. Montojo MT, Petit-Pedrol M, Grasu F, Dalmau J. Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a canales de potasio. *Neurología* 2015; 30(5):295-301.

12. Klein C, Lennon V, Aston P, McKeon A, O'Tool O, Quek A, et al. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol*. 2013; 70(2):229-34.

13. Irani S, Michell A, Lang B, Pettingill P, Waters P, Jhonson M, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011; 69:892-900.

14. López J, Blanco Y, Graus F, Saiz A. Perfil clínico-radiológico de la encefalitis límbica asociada a anticuerpos contra canales de potasio dependientes de voltaje. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133(6):224-8.

15. Kotsenas A, Watson R, Pittock S, Britton J, Hoyer S, Quek A, et al. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2014; 35:84-9.

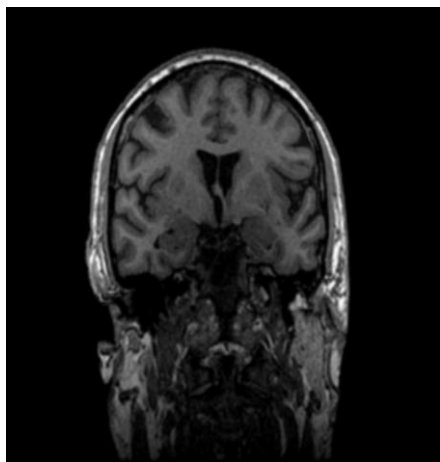
16. Shin Y, Lee S, Shin J, Moon J, Lim J, Byun J, et al. VGKC-complex/LGI1 antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*. 2013; 265:78-51.

17. Paterson R, Zandi M, Armstrong R, Vincent A, Schott J. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:625-30.

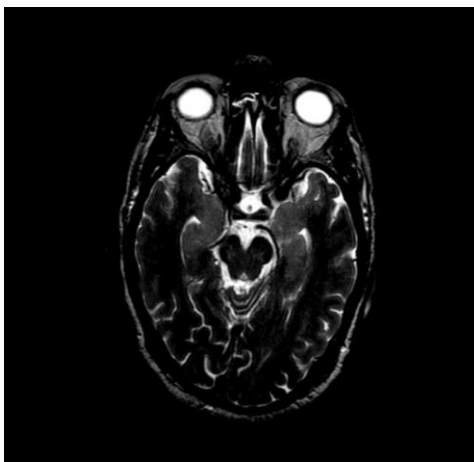
18. Koumar G, Eugenio A. Treatment of VGKC Complex Antibody-Associated Limbic Encephalitis: A systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013; 25:264-71.

19. Wong S, Saunders M, Larner A, Das K, Hart I. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1167-9.

TABLAS Y FIGURAS

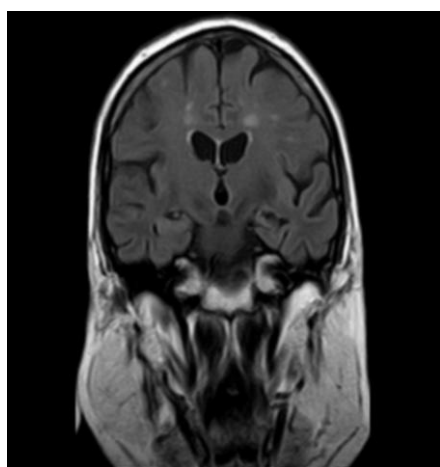


T1 Coronal.

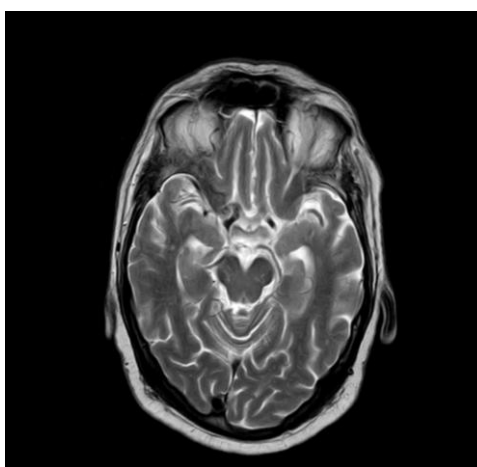


T2 FLAIR axial.

Figura 1. RMN basal. Hiperintensidad y aspecto pseudotumefacto de lóbulos temporales mediales.



T2 FLAIR coronal.



T2 axial.

Figura 2. RMN anual. Indicios de atrofia temporal medial.

<ul style="list-style-type: none"> • Infecioso Herpes simple, herpes virus humano 6, lúes, VIH, CMV, hongos... • Inflamatorio Vasculitis primaria del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalomiелitis aguda diseminada... • Autoinmune Lupus, Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, síndrome antifosfolípido... • Metabólico Déficit de B1, B12, uremia, fallo hepático... • Neoplásico Linfoma del SNC, infiltración metastásica leptomeníngea, metástasis sólidas... • Degenerativo Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob... • Vascular Encefalopatía posterior reversible, infarto cerebral en zona estratégica, hipoxia... • Psiquiátrico Esquizofrenia, psicosis, manía... • Encefalitis límbica Paraneoplásica, no paraneoplásica.
Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las encefalitis.

	Sexo	Edad	Cuadros clínicos	LCR ^a	RMN ^a	Tumor ^b
NMDA	80% mujeres	2-50 años (media 25)	Psicosis, epilepsia, catatonía, diskinesias orales, disautonomía e hipoventilación.	90%	50%	20-60%. Teratoma de ovario en mujeres jóvenes. Testículo, timo, pulmón.
LGI1	65% varones	30-80 años (media 60)	Crisis distónicas faciobraquiales, encefalitis e hiponatremia.	40%	85%	Inferior 20%. Timo, pulmón.
Caspr2	85% varones	45-80 años (media 60)	Hiperexcitabilidad neuromuscular. Encefalitis	25 %	40%	20-40%. Timo.
AMPA	80% mujeres	40-90 años (media 60)	Encefalitis. Psicosis	90%	80%	70%. Mama, pulmón, timo.
GABA_B	50%	25-75 años (media 60).	Encefalitis. Epilepsia	90%	65%	50-60%. Pulmón.

^a Frecuencia de asociación a resultados patológicos. ^b Frecuencia de asociación a tumores y aquellos más prevalentes.

Tabla 2. Encefalitis autoinmunes por anticuerpos frente a antígenos de superficie