

**TRABAJO DE FIN DE GRADO. 6º MEDICINA.
CURSO 2015-2016. FACULTAD DE MEDICINA**



Universidad de Valladolid

ENCEFALITIS **LÍMBICA** **PARANEOPLÁSICA**

Noelia Andrés Hernández

Dra. María José Garea García-Malvar

con el beneplácito del Dr. Miguel Ángel Tola Arribas

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.



Valladolid, junio del 2016

ÍNDICE

Resumen y palabras clave.....	1
Abstract and key words.....	1
Introducción.....	2
- Síndromes paraneoplásicos neurológicos	
Encefalitis límbica	
Materiales y Métodos.....	4
Caso clínico.....	5
Discusión.....	6
1. Diagnóstico diferencial.....	6
1.1 Causas infecciosas.....	6
a) VHS	
b) Enfermedad de Whipple	
1.2 Causas neurodegenerativas.....	7
a) Enfermedad de Alzheimer	
b) Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob	
1.3 Causas vasculares.....	8
a) Ictus en la región temporal por afectación de las arterias cerebrales medias o cerebrales posteriores u otros infartos llamados de zona estratégica	
1.4 Causa tumoral o metastásica.....	8
a) Glioma	

b) Metástasis cerebrales de tumor primario conocido o no conocido	
1.5 Causas metabólico-tóxicas.....	9
a) Síndrome de Wernicke	
1.6 Epilepsia.....	9
1.7 Causa Psiquiátrica.....	10
a) Psicosis	
1.8 Causas autoinmunes.....	10
a) Encefalitis límbica	
- EL paraneoplásica	
- EL no paraneoplásica	
2. Diagnóstico definitivo.....	15
3. Manejo de la ELP.....	16
3.1 Diagnóstico.....	16
3.2 Tratamiento.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	22
Póster.....	30

RESUMEN

Encefalitis límbica paraneoplásica (ELP): entidad infradiagnosticada que se caracteriza por un cuadro subagudo de alteraciones de conducta y estado de ánimo, amnesia anterógrada, deterioro cognitivo, y crisis convulsivas. Se produce por la afectación de la región medial de los lóbulos temporales, sobre todo del hipocampo. Al igual que en el resto de síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN), a pesar de que su patogenia aún no es del todo conocida, se puede afirmar la relación causal de los factores inmunológicos en el desarrollo de esta enfermedad. Existen anticuerpos que reaccionan contra determinados antígenos presentes en el tejido cerebral que se asemejan a otros antígenos expresados por el tumor. Esta respuesta inmune ocasiona un daño en aquellas zonas cerebrales que expresan antígenos similares, que en la mayoría de los casos es irreversible siendo causa de graves secuelas o incluso provocando la muerte del enfermo. Se presenta el caso de un varón de 48 años, ex-fumador, que comienza en los últimos 2 meses, con episodios repetidos de crisis epilépticas y posteriormente un cuadro de bradipsiquia, desorientación temporal y amnesia de fijación, con limitación progresiva en la realización de las actividades de la vida diaria. El TC y RM muestran una lesión en el lóbulo temporal sugerente de encefalitis límbica. Descartadas otras patologías se inicia el estudio de posible neoplasia oculta. La determinación de los anticuerpos onconeuronales es negativa. El TC de tórax muestra una lesión compatible con neoplasia de pulmón T3N2M0 que posteriormente con broncoscopia y biopsia se confirmó por estudio anatomopatológico que se trataba de un cáncer microcítico de pulmón. **PALABRAS CLAVES:** Encefalitis límbica, amnesia anterógrada, lóbulo temporal, síndrome paraneoplásico neurológico, anticuerpos onconeuronales.

ABSTRACT

Limbic paraneoplastic encephalitis: under diagnosed entity characterized by a subacute stage of behavioral and mental state disturbance, anterograde amnesia, cognitive impairment and seizures. It is caused by the suffering of the middle region of the temporal lobes, especially in the hippocampus. At in other neurological paraneoplastic syndromes, although nowadays its pathogenesis is not completely known, the causal link between the immunological factors in the development of this condition can be affirmed. There are existing antibodies that react against certain antigens present in the brain tissue which resemble to other antigens expressed by the tumor. This immunological response produces damages in those brain regions

that express similar antigens, which in the great majority of cases is irreversible, being cause of serious sequels or even producing the death of the patient. It is reported the case of a 48-year old man, former smoker, who develops in the last 2 months recurrent episodes of seizure and subsequently a bradypsychia disorder, temporal disorientation and fixation amnesia, progressively developing limitations in the daily activities. The CT and the MRI show an injury to temporal lobe, which suggests limbic encephalitis. Having discarded other pathologies, the study of possible occult malignancy is started. The determination onconeural antibodies is negative. The thoracic CT shows a lesion compatible with the lung malignancy T3N2M0 with bronchoscopy and biopsy that later was confirmed by a histological study as a small cell lung tumor. **KEYWORDS:** Limbic encephalitis, anterograde amnesia, temporal lobe, neurological paraneoplastic syndrome, onconeural antibodies.

INTRODUCCIÓN

1.SINDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS (SPN):

Son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que ocurren en pacientes con una neoplasia generalmente oculta (1). Pueden considerarse efectos remotos del tumor al no estar relacionados con el crecimiento tumoral, la invasión metastásica o con otras complicaciones del cáncer como son infecciones, procesos isquémicos, coagulopatías, déficits metabólicos o nutricionales o la iatrogenia asociada a los tratamientos oncológicos como la radioterapia o la quimioterapia, sino con los mecanismos inmunológicos (1)(2)(3). Su patogenia no es del todo conocida, pero tras diversos estudios se ha llegado a la conclusión de que los factores inmunológicos tienen una gran importancia en el daño neuronal asociado, y la respuesta inmune que genera el síndrome paraneoplásico neurológico, puede ser humoral, celular o mixta (3). Su frecuencia es inferior al 0'5/100000 por año, afectando únicamente al 0'1% de los pacientes con cáncer y tiene una mayor incidencia en mujeres y en personas mayores de 50 años (3).

Los SPN pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso de forma aislada o en combinación, llegando a producir una mayor discapacidad que el cáncer primario (1). En función de la región nerviosa que se vea afectada, pueden encontrarse distintos subtipos (1)(3). De todos ellos, los que se dan con mayor frecuencia son (1):

- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton: que aparece en un 3% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.
- Miastenia gravis: asociada a tumores tímicos.

- Neuropatía periférica desmielinizante: asociada a Plasmocitoma en el Síndrome POEMS.

Teniendo en cuenta que, en los SPN los síntomas neurológicos se instauran de forma aguda o subaguda y pueden preceder a las manifestaciones del cáncer subyacente (1), resulta difícil realizar un diagnóstico precoz. Ante la sospecha de un SPN, hay que realizar una búsqueda exhaustiva de la neoplasia subyacente que lo origina porque existen casos en los que se produce una estabilización de la clínica tras la resección tumoral, si bien en ocasiones el daño neuronal asociado al SPN es irreversible a pesar del tratamiento (3).

En el caso clínico presentado, tras el estudio del paciente, se demuestra la existencia de una neoplasia pulmonar, un carcinoma microcítico de pulmón, y, por tanto, el diagnóstico del paciente es de encefalitis límbica asociada a dicha neoplasia.

La **encefalitis límbica (EL)** es una entidad poco conocida y, por ello, infradiagnosticada. Por ese motivo, es difícil establecer su incidencia real, por la existencia de pocos casos en la literatura (3). Por otra parte, al tratarse de una patología que debuta en ocasiones con un cuadro clínico semejante al de los trastornos psiquiátricos, es fácil que se realice un diagnóstico erróneo, debido al desconocimiento de esta enfermedad (4). Un diagnóstico y reconocimiento del origen del cuadro además de un tratamiento precoz, pueden minimizar un daño neurológico, que de otro modo, sería irreversible, ya que raros son los casos en los que se produce una mejora espontánea de la función neurológica (2). La EL es una enfermedad que cursa con un compromiso de la memoria anterógrada a corto plazo, síntomas neuropsiquiátricos (confusión de inicio súbito, cambios en la personalidad, alucinaciones, alteraciones en el estado del ánimo...) y crisis epilépticas, que, en ocasiones preceden al deterioro cognitivo (2)(3)(5). Se produce por la afectación de la región medial de los lóbulos temporales, sobre todo del hipocampo, estructuras que forman parte del sistema límbico, relacionado con procesos cognitivos, de memoria y emocionales (2)(3)(4)(5).

Con respecto a la patogenia, la EL se origina por una respuesta inmunológica, que reconoce como extraños determinados antígenos presentes en el sistema nervioso, con la consiguiente puesta en marcha de una respuesta inmunitaria, mediada por anticuerpos que, como consecuencia, afecta a aquellas células del sistema nervioso que expresan dichos antígenos (2)(3). Se trata de un fenómeno autoinmune, y los primeros casos conocidos, permitieron determinar que la activación del sistema inmune se desencadenaba por la presencia de neoplasias ocultas que

expresaban antígenos también presentes en ciertas áreas del sistema nervioso (6). El ataque realizado por el sistema inmune, cuyo objetivo sería el control del crecimiento tumoral, produce colateralmente un ataque a las células del tejido cerebral que expresan los mismos antígenos que el tumor no diagnosticado (1). Se habla, en estos casos, de Encefalitis límbica paraneoplásica, como en el caso clínico que nos ocupa. Posteriores investigaciones permitieron identificar una serie de anticuerpos neuronales en ausencia de tumor primario, por lo cual, las EL, son una patología autoinmune, cuyo origen puede ser paraneoplásico o no paraneoplásico (6).

Clásicamente se ha hablado de dos categorías de antígenos que pueden desencadenar la respuesta inmunitaria:

-Antígenos intracelulares o clásicos: incluyen **Hu, Ma2, CV2/CRMP5 y antifisina**. Están relacionados con neoplasias malignas, especialmente con el cáncer de células pequeñas de pulmón (3). En estudios patológicos se han encontrado con frecuencia infiltrados de linfocitos T (3). Como ya se ha mencionado antes, al ser una respuesta inmunológica de tipo celular, su respuesta al tratamiento inmunomodulador será limitada (3)(6).

-Antígenos de membrana celular: incluyen **VGKC (canales del potasio voltaje dependientes) y NMDAR...** asociados a timomas y teratomas (3). En el caso de estos antígenos, es la inmunidad humoral la implicada, por tanto, la respuesta a la inmunoterapia es habitualmente mejor (3)(6).

A nivel teórico, se ha relacionado los antígenos intracelulares con la EL paraneoplásica y los de superficie de membrana con la EL no paraneoplásica, sin embargo, en la práctica clínica, se ha comprobado que puede existir respuesta a cualquiera de los dos tipos de antígenos, asociados o no a un tumor (6). Esto último es de gran importancia con respecto al diagnóstico etiológico del cuadro, puesto que, si bien clínicamente la EL paraneoplásica y la no paraneoplásica se expresan forma similar, el abordaje terapéutico y el pronóstico, son diferentes. La tipificación de los anticuerpos encontrados en el suero y LCR del paciente, supone una gran ayuda para orientar el estudio, tratamiento y pronóstico del enfermo (3).

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la Encefalitis límbica paraneoplásica partiendo de un caso clínico. Para la realización de dicho trabajo de investigación, he comenzado por realizar una búsqueda bibliográfica en PubMed. Para la obtención de información actualizada sobre dicha patología, algoritmo

diagnóstico, diagnóstico diferencial y abordaje terapéutico, he utilizado UpToDate, un sistema de decisión clínica basada en la evidencia, disponible online para los profesionales médicos, para lo cual he tenido la colaboración de la Dra. Garea, que como usuario me ha aportado los documentos necesarios. Con respecto al caso clínico, se ha elegido el caso de un paciente ilustrativo con respecto a esta patología con el que complementar con la práctica clínica la información teórica recogida previamente. El caso fue obtenido a través del programa SIClínica del Hospital Universitario Río Hortega y por tener que utilizar la historia clínica de un paciente, en este caso fallecido, se aportaron los documentos correspondientes en el Comité de Ética e Investigación. El caso analizado es el de un paciente que ingresó en el servicio de Neurología por un cuadro subagudo de manifestaciones neurológicas y crisis convulsivas. Por último, consultando los datos disponibles en PubMed, accedí a casos clínicos de reciente publicación análogos al presentado en los que la conclusión obtenida era similar: los pacientes sufrían una EL asociada a una neoplasia desconocida al inicio del cuadro.

CASO CLÍNICO

Paciente varón, de 48 años, sin antecedentes de interés, excepto tabaquismo de 40 cigarrillos/día, que comienza en los últimos 2 meses, con episodios repetidos de crisis epilépticas parciales, de breve duración, con generalización secundaria en una ocasión. En las últimas semanas, a dicha sintomatología, se añade un cuadro de bradipsiquia, desorientación temporal y amnesia de fijación, con limitación progresiva en la realización de las actividades de la vida diaria. La exploración neurológica y general no mostraron hallazgos significativos.

Pruebas Complementarias:

- SS, Bioquímica, SO, Coagulación, Hormonas tiroideas, niveles de vitamina B12 y ác. Fólico y Proteinograma; Serología a VIH, Borrelia, Brucella, VDRL-TPHA, Toxoplasma, CMV, VHS, VEB, VHA, VHB, VHC: Normales o Negativas.
- Anticuerpos anti-Hu, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma, anti-Yo y Amfifisina: no se detectan.
- Marcadores tumorales: CEA, CA 125, Cyfra 21.1, CA 19.9. PSAT: negativos.
- Punción lumbar: glucosa 63 mg/dl (glucemia 91); proteínas 32 mg/dl; hematíes 350; 0 leucocitos; GRAM, cultivo de aerobios, cultivo de hongos y baciloscopia negativos; cultivo de BK negativo. Proteinograma: normal: BOC: no se detectan. Serología a Borrelia, Brucella, VDRL y VIH: negativas. Ac anti-Hu no se detectan.
- Electroencefalograma: normal
- TC Cerebral: lesión hipodensa paramedial en cara basal de lóbulo temporal derecho; resto del estudio sin alteraciones.

- RM Cerebral: alteración de la señal cortical en el hipocampo derecho, aumentada en T2 y FLAIR, disminuida en T1, sin restricción en la difusión, sugestiva de encefalitis límbica; tras administración de CIV no se objetivan captaciones patológicas. resto del estudio sin alteraciones significativas.

DISCUSIÓN

Se trata de un paciente joven, previamente sano, que presenta un cuadro de crisis epilépticas y deterioro cognitivo, de instauración subaguda en 2 meses, con rápido empeoramiento en las últimas 3-4 semanas. Los estudios analíticos realizados a su ingreso, no mostraban alteraciones, y el TC cerebral mostraba una lesión hipodensa paramedial en cara basal de lóbulo temporal derecho, que posteriormente, la RM mostró que se trataba de alteraciones compatibles con una encefalitis límbica. A continuación, se desarrollará un diagnóstico diferencial de las posibles patologías causantes

1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

1.1 CAUSAS INFECCIOSAS:

a) La causa más común de encefalopatía infecciosa es el **VHS-1**. (Virus Herpes Simple) (3)(6). El 70% de los casos de EL infecciosa en paciente inmunocompetente se deben a VSH-1, y en los inmunodeprimidos por VSH-2, VHH6 y VHH 7 (6). En las encefalitis de causa infecciosa, el paciente presentaría de forma aguda, fiebre, deterioro del nivel de conciencia, convulsiones, estado confusional, déficits amnésicos, esto es, un cuadro infeccioso de presentación aguda y con una progresión muy rápida (6). Este cuadro se debe en la mayoría de los adultos a una reactivación de la enfermedad, ya que el virus permanece latente en alguna región del sistema nervioso (6). Para la confirmación del diagnóstico, se realiza una PCR para la identificación del genoma del VHS en una muestra de LCR (sensibilidad 94% y especificidad 98%), con la posible negatividad en las primeras 48-72h del desarrollo de los síntomas y después de 10 días de la enfermedad (6). El estudio de LCR muestra pleocitosis, habitualmente a expensas de linfocitos y aumento de proteínas, alteraciones que no se observaron en el análisis del LCR de nuestro paciente (6)(7).

La RM cerebral, es la técnica de elección, hasta el 90% de las encefalitis por VSH-1 tienen alteraciones en la RM (6). Son lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR que traducen edema, hemorragia o necrosis afectando a la región inferomedial de los lóbulos temporales, la superficie orbitaria de los lóbulos frontales con extensión frecuente a la corteza insular, habitualmente sin afectar los ganglios basales (6). Más tardíamente puede verse una afectación del giro del cíngulo

(6). Es un diagnóstico que debe realizarse de la forma más precoz posible, por su alta morbi-mortalidad, que alcanza un 70% (6). Por tanto, en el caso de nuestro paciente, la ausencia de signos meníngeos, fiebre, dolor de cabeza, así como el perfil evolutivo del cuadro, de dos meses de evolución, descartan una encefalitis infecciosa, de forma general, y herpética en particular a pesar de que en la RM pueda haber algún signo que coincidente entre las EL y las encefalitis herpéticas, es esta la única característica similar en ambos cuadros.

b) Enfermedad de Whipple: es una enfermedad multisistémica provocada por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Suele afectar a varones de raza blanca con un pico de máxima incidencia entre los 40 y 50 años (7). Aunque sus primeras manifestaciones son inespecíficas y variables pudiendo cursar con diarrea, anorexia, poliartralgia, tos, fiebre, dolor abdominal..., en fases avanzadas puede ocasionar deterioro neurológico, con demencia, alteraciones visuales y otros síntomas (7). Por ello puede considerarse parte del diagnóstico diferencial en cuadros de deterioro cognitivo progresivo, pero ni el perfil sintomatológico ni la evolución del cuadro coincide con el del caso expuesto. Por otra parte, en estos pacientes el TC y la RM suelen ser normales, el estudio de LCR no muestra alteraciones específicas y la confirmación se realiza con el cultivo del microorganismo causante de la enfermedad (7).

1.2 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:

a) Enfermedad de Alzheimer: Las estructuras temporales medial, hipocampo y corteza entorrinal son las primeras en verse afectadas (8) dando lugar a un deterioro cognitivo lentamente progresivo, con afectación de la atención/concentración, memoria, lenguaje, conducta, praxias, agnosias (8). En nuestro caso, la evolución del deterioro cognitivo, de rápida instauración y también de rápida evolución, con crisis epilépticas en fases iniciales de la evolución, precediendo al deterioro cognitivo, descarta inicialmente las demencias degenerativas primarias. En éstas el curso es lentamente progresivo, y con crisis epilépticas asociadas en las fases avanzadas de la evolución (8). Por otra parte, se trata de un paciente de 48 años, una edad de inicio poco habitual para una enfermedad de Alzheimer, si bien podría tratarse de una variante, especialmente si existen antecedentes familiares de Alzheimer de inicio precoz, algo que no sucede en nuestro paciente.

b) Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob: Se trata de una degeneración esponjiforme cerebral rápidamente progresiva, producida por la conversión de proteínas priónicas celulares (PrP) con una función desconocida en isoformas

anormales mal plegadas (PrPsc) (9). Dentro de las demencias rápidamente progresivas, ésta es la entidad más prevalente, afectando a pacientes entre los 50 y 70 años, sin diferencias entre ambos sexos (9). Se caracteriza por un deterioro cognitivo subagudo, mioclonias, ataxia cerebelosa o trastornos visuales y en algunos casos pueden presentar como pródromos cefalea, fatiga, alteración del sueño o del comportamiento semanas antes de que se inicie el deterioro neurológico (9). El diagnóstico definitivo lo proporcionaría la biopsia cerebral detectando estas isoformas proteicas mal plegadas (9), si bien habitualmente, el diagnóstico se realiza en base a los síntomas y signos que manifiesta el paciente, la evolución, con el apoyo de la detección de la proteína 14-3-3 en el LCR, de alta especificidad pero baja sensibilidad, el EEG, que muestra, a lo largo de la evolución los complejos periódicos di o trifásicos característicos (9) y la RM, la prueba de más relevancia para el diagnóstico de la enfermedad. Las secuencias FLAIR y difusión han aumentado la sensibilidad diagnóstica en más del 90%, mostrando hiperintensidades corticales y en los ganglios basales (9). En otras variedades de la enfermedad pueden encontrarse también hiperintensidades en ambos núcleos pulvinares (9)(10). Existen casos con lesiones en la región mesial del lóbulo temporal, con imágenes semejantes las observadas en la encefalitis autoinmune (10). Debido a su alta mortalidad también es una de las causas etiológicas que hay que descartar de forma precoz, aunque se trata de una patología sin tratamiento específico.

1.3 CAUSAS VASCULARES:

a) Ictus en la región temporal por afectación de las arterias cerebrales medias o cerebrales posteriores u otros infartos llamados de zona estratégica (6)(8). Es importante recordar que el ictus con afectación de la región temporal supone más del 50% de los casos de convulsiones de reciente diagnóstico en las personas adultas, sobre todo en los casos de infarto hemorrágico (6). La realización de un TC en las primeras horas permite identificar los posibles signos precoces de isquemia y descartar la hemorragia (6). Si se tratase de un cuadro vascular, la instauración del cuadro habría sido brusca, abrupta, y las técnicas de imagen mostrarían hemorragia de forma inmediata o, en las horas siguientes, lesiones isquémicas correspondientes a un territorio vascular.

1.4 CAUSA NEOPLÁSICA O METASTÁSICA:

a) Gliomas: Son los tumores cerebrales que con más frecuencia afectan al lóbulo temporal (6). Se dan con mayor frecuencia en adultos jóvenes y con un predominio en los varones (6). Las crisis epilépticas pueden ser un síntoma inicial de

estos tumores (6). La RM muestra una lesión de contorno mal delimitado, difusas, hipointensas en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 Y FLAIR, que no restringen en difusión y habitualmente no presentan captación de contraste intravenoso cuando son de bajo grado (6), lesiones que no coinciden con las de nuestro paciente. Por otra parte, una masa de rápido crecimiento como los gliomas, podría producir además de crisis por afectación del lóbulo temporal, sintomatología deficitaria focal neurológica, y en su caso, cefalea, que no presentaba nuestro paciente.

b) Metástasis cerebrales de tumor primario conocido o no conocido (2): Ambos procesos, tumores primarios o metastásicos, pueden debutar con sintomatología clínica similar a la de nuestro paciente. La RM cerebral con contraste descartaría ambas etiologías como responsables del cuadro.

1.5 ENCEFALOPATÍAS METABÓLICO-TÓXICAS:

a) Síndrome de Wernicke-Korsakoff: Se trata de una patología con sintomatología neuropsiquiátrica aguda o subaguda debido a un déficit de tiamina (11). Se caracteriza por confusión mental, oftalmoplejia y ataxia de la marcha (8)(11), síntoma que en la mayoría de los casos precede a los demás. Se ha podido observar en enfermedades como la anorexia nerviosa, neoplasias diseminadas, hiperémesis gravídica...pero con mayor frecuencia se asocia con el alcoholismo, siendo una dieta inadecuada la causa de ese déficit de tiamina (11). Su diagnóstico es clínico, confirmándose la enfermedad en el caso de presentarse dos o más de los siguientes criterios: dieta deficitaria, anomalías oculares, disfunción cerebelosa, alteración de estado mental o leves trastornos de memoria (11). Se completa el estudio con una RM, en la que se observan lesiones periventriculares y diencefálicas, simétricas, con incremento de la señal en T2 y descenso en T1, que desaparecen en las primeras 48h tras la administración de tiamina (11). También puede apreciarse un edema citotóxico, lesión más característica del cuadro en fase aguda (11). La atrofia de los tubérculos mamilares es considerada como la anomalía más específica en los casos crónicos de Encefalopatía de Wernicke (11). En nuestro caso el paciente no presenta clínica que concuerde con esta patología, no tiene antecedentes de consumo de alcohol y las lesiones que se observan en la RM no concuerdan con las típicas de esta encefalopatía.

1.6 EPILEPSIA: Con respecto a las crisis epilépticas, con las que el paciente ha debutado a la edad de 48 años, sin antecedentes previos, el electroencefalograma de ingreso, no muestra descargas epilépticas repetidas o status epiléptico no convulsivo,

que podrían explicar los síntomas. La incidencia de los síndromes epilépticos idiopáticos es mayor en menores de 25 años, como sucede también en aquellos asociados a lesiones pre y perinatales (12). En las edades medias de la vida, el origen de la epilepsia puede ser tumoral, malformaciones vasculares, ictus isquémicos/hemorrágicos, traumatismos craneoencefálicos ..., entidades todas ellas que se descartan por el perfil clínico y por la realización de distintas pruebas de imagen (12). En el caso clínico que nos ocupa, se aprecia tanto en el TC como en la RM, una lesión sugestiva de encefalitis límbica, sin evidenciarse ninguna de las otras causas referidas.

1.7 CAUSA PSIQUIÁTRICA:

a) Psicosis: Se trata de una alteración de la percepción de la realidad con alucinaciones, desorganización del pensamiento y trastorno del comportamiento marcado por la impulsividad y la agresividad (13). Es característico de enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o depresiones graves. Las características del cuadro, los rasgos previos de la personalidad del paciente, así como la respuesta al tratamiento nos ayudaría a confirmarlo o descartarlo (13). Cuando existe deterioro cognitivo en estos cuadros, se produce en fases avanzadas (14), el resto de manifestaciones no concuerdan con las presentadas en nuestro caso, por otra parte, la pérdida de memoria y las crisis convulsivas, orientan hacia una patología orgánica (13).

1.8 CAUSAS AUTOINMUNES:

a) Encefalitis límbica: Se trata de una patología inflamatoria que de forma aguda o subaguda se manifiesta con pérdidas de memoria, alteraciones psiquiátricas y en algunos casos con crisis convulsivas. Teniendo en cuenta el cuadro clínico, es el diagnóstico que más se ajusta a las características del caso, como posteriormente confirman los resultados de las pruebas realizadas. Como se comentó previamente, la respuesta inmune que produce este cuadro puede asociarse a la presencia de un tumor oculto o no, por tanto, es importante llevar a cabo la diferenciación entre EL paraneoplásica y EL no paraneoplásica por las implicaciones terapéuticas y de pronóstico.

➤ ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLÁSICA

Como se mencionó previamente, es consecuencia de la producción de anticuerpos en contra de antígenos expresados por un tumor y por distintas estructuras del SNC. Con respecto al mecanismo inmunológico que desencadena el cuadro, se ha podido observar que tanto en los tumores asociados con SPN como en

las distintas zonas del sistema nervioso afectadas existen infiltrados linfocitarios perivasculares y parenquimatosos (1)(2). La presencia de linfocitos T estaría relacionada con una amplificación de la respuesta del sistema inmunológico, originariamente contra el tumor, y una degeneración neuronal asociada (3), hechos que contribuyen al desarrollo de la encefalitis límbica. Este hallazgo indicaría que la inmunidad celular puede participar en la patogenia de los SPN (1). Por lo tanto, es probable que la respuesta inmunitaria que ocasiona el SPN pueda ser humoral, mediada por células T (celular), o por ambas vías (1). Esto tiene una gran importancia para predecir la respuesta al tratamiento con inmunomoduladores, siendo más favorable cuando el daño neurológico está mediado por inmunidad humoral (3). No está establecida una clara asociación entre la encefalitis paraneoplásica y determinados tumores (8) pero en el 75% de los casos descritos, el tumor primario es un carcinoma de pulmón de células pequeñas (2)(3). Existe también una relación con otros tumores como timomas, linfoma de Hodgkin, adenocarcinoma de colon, carcinoma de mama, teratoma o carcinoma testicular (2)(3)(6). La mejoría que se ha producido en las técnicas de neuroimagen y la posibilidad de detectar anticuerpos paraneoplásicos en el LCR ha permitido facilitar el diagnóstico precoz del proceso. No obstante, en el 60-75% de los casos, la sintomatología neurológica precede a las manifestaciones del tumor en ocasiones en muchos meses, con un promedio de 3 meses y medio (14). Los anticuerpos relacionados con esta patología y conocidos hasta el momento son los siguientes:

ANTÍGENOS DE MEMBRANA ASOCIADOS A ENCEFALITIS PARANEOPLÁSICA:

-Anti-NMDA: El receptor NMDA es un receptor de membrana celular con funciones críticas en la transmisión sináptica y plasticidad neuronal (6). La encefalopatía secundaria a los anticuerpos anti-NMDA es una de las más frecuentes y desde su descubrimiento, ha aumentado el número de casos diagnosticados (6). Produce un cuadro clínico muy característico, con fiebre y cefalea como síntomas prodrómicos (6). Pasada esta fase inicial, que puede simular un proceso catarral, se inician los síntomas psiquiátricos, crisis convulsivas, disquinesias, y finalmente, una evolución hacia un deterioro importante del nivel de conciencia, catatonia y alteraciones autonómicas (6). Existen casos documentados en los que este cuadro se manifiesta con distonía, rigidez, opistótonos...(2) Como se ha mencionado previamente, las EL no siempre son de origen paraneoplásico (6). Para los varones, solo un 5% están asociadas a tumores testiculares (6) y en las mujeres, la causa varía según la edad, siendo en las mayores de 18 años el 50% de los casos, y se encuentran asociados a

teratomas bi o unilaterales (2)(6). En cambio, en las menores de 14 años, solo en un 9% se llega a detectar un teratoma (2). La detección de anticuerpos tipo IgG contra GluN1 (subunidad del receptor NMDA) en suero o en LCR ayuda a la confirmación de este tipo de encefalopatía ya que el resto de pruebas pueden dar resultados normales o muy parecidos a otras encefalitis límbicas paraneoplásicas (2). Tras analizar el LCR de varios pacientes con este cuadro, se llegó a la conclusión de que el título de anticuerpos en el LCR estaba estrechamente relacionado con la evolución clínica del paciente (2). En general, la respuesta al tratamiento del tumor o a la inmunoterapia es relativamente buena (6), aunque hay un elevado riesgo de recaída por lo que requiere que la duración del tratamiento inmunosupresor sea mayor (2).

-Anti-AMPA: El receptor AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido-isoxazolepropiónico) es un subtipo de receptor de glutamato encargado de mediar la transmisión neuronal excitadora rápida y se compone de tetrámeros de GLuR 1, 2, 3, 4 (6). Recientemente se han descrito anticuerpos contra las subunidades GluR1 y GluR2 del receptor AMPA en pacientes con EL (6). Estos antígenos se encuentran en el neuropilo del hipocampo y en otras zonas como el córtex cerebral, los ganglios basales y el cerebelo (6). Si estas zonas se ven afectadas, el paciente presentara unas manifestaciones clínicas más variadas que las que se pueden observar en el cuadro típico de la EL cómo pueden ser déficits motores o cuadros psiquiátricos (2)(6). Es una entidad que típicamente afecta a las mujeres (90%) con una edad media de 60 años y en la mayoría de los casos asociados a cáncer de célula pequeña de pulmón, seguido por el timoma y el carcinoma de mama (6). Existen casos en los que no se identifica neoplasia subyacente (6). Responden favorablemente a la inmunoterapia, pero suelen ser muy frecuentes las recaídas después del tratamiento inicial (6).

-Anti-GABAB-R: Anticuerpos dirigidos contra el receptor GABA-B, más específicamente contra la subunidad 1 (6). Se trata de un receptor neuronal encargado de la inhibición sináptica (6). El 50% de los casos se asocian a neoplasia subyacente, siendo el cáncer de células pequeñas de pulmón el más frecuente, encontrándose en la mayoría de ello anticuerpos anti-GABAB-R (6). En este cuadro predomina la aparición subaguda de crisis epilépticas focales o generalizadas asociadas a los síntomas clásicos de la EL (6).

ANTÍGENOS INTRACELULARES ASOCIADOS A ENCEFALITIS PARANEOPLÁSICA:

-Anti-Hu: Actualmente, la EL asociada a este tipo de anticuerpos está bien reconocida y asociada casi siempre al tumor de células pequeñas de pulmón (6).

Clínicamente puede presentar cualquier tipo de manifestaciones neurológicas, incluyendo la EL, en función de las áreas del sistema nervioso afectadas, que pueden ser múltiples (6). Por ello, en la RM puede verse además de la afectación en la región mesial temporal, daño en la corteza y/o tronco del encéfalo, afectación cerebelosa, SNA...(2)(6) Se han registrado casos en los que este tipo de encefalitis límbica se asocia a otros tipos de cánceres distintos al de pulmón como son el timoma y el neuroblastoma, pero en menor frecuencia (6), e incluso en el 15% de los casos, no llega a detectarse ningún tumor (2). El daño neurológico asociado a este cuadro rara vez mejora espontáneamente o por acción del tratamiento, siendo la causa más frecuente de fallecimiento de estos pacientes (2).

-Anti-CV2/CRMP-5: Antígeno intracelular en el que la diana es una proteína mediadora de la respuesta a la colapsina, una fosfoproteína citosólica altamente expresada durante el desarrollo del sistema nervioso y que se ha relacionado con el tumor de células pequeñas de pulmón y en menor frecuencia con el timoma (6). Presentan una clínica muy variada, pudiendo manifestarse como EL, síndrome cerebeloso, corea, pérdida del olfato y gusto o afectación neuropática (2). Con mucha frecuencia suelen presentar síntomas oculares propios de una uveítis o una neuritis óptica (2)(6). Los hallazgos más frecuentes en los estudios de RM, son los de una encefalitis estriatal, pudiendo verse en T2 una hiperintensidad de la señal en los núcleos caudados y putamen (6).

-Anti-Ma2: Estos anticuerpos se asocian a una afectación predominante del sistema límbico, aunque el hipotálamo y el tronco del encéfalo son estructuras que pueden verse asimismo implicadas (6). Suele presentarse en varones jóvenes con tumor testicular de células germinales y con menor frecuencia en pacientes de más edad y asociado al tumor de células pequeñas de pulmón (6). Pueden manifestar un cuadro aislado el pero también presentar una clínica relacionada con afectación del diencefalo o del troncoencéfalo (6). En el 75 % de los casos se ven alteraciones en la resonancia magnética, con una hiperintensidad de señal en la región del hipocampo, amígdalas o un patrón mixto con afectación límbica, diencefálica y del tronco encefálico (6). La EL asociada a estos anticuerpos responde mejor al tratamiento oncológico e inmunosupresor que otras encefalitis paraneoplásicas ya mencionadas (2).

➤ **ENCEFALITIS LÍMBICA NO PARANEOPLÁSICA**

Como ocurre en los SPN, se desencadena una respuesta inmunológica, responsable del cuadro, y las manifestaciones clínicas son similares en ambas

patologías (6). La diferencia se encuentra en si dichos fenómenos están desencadenados por un tumor o no. Por tanto, son de gran importancia las pruebas complementarias para su diferenciación, sobre todo aquellas que ayuden a confirmar o descartar la presencia de un tumor subyacente. Es importante determinar la presencia de los anticuerpos onconeuronales conocidos hasta ahora en suero y LCR para determinar si el origen del cuadro es paraneoplásico o no. Cabe destacar, que hay determinadas características clínicas que se dan en estos cuadros asociadas a cada tipo de anticuerpo (15). Los autoanticuerpos más frecuentemente asociados a EL autoinmune no paraneoplásica son:

-Anti-Antígenos del complejo de canales de potasio dependientes de voltaje:

Aunque se creía que los autoanticuerpos se dirigían contra la subunidad kv 1.1 de los canales de potasio, recientes estudios han demostrado que estos anticuerpos actúan sobre otra proteína de los mismos canales, la proteína LGI1 (6). Por ello, se habla de anticuerpos contra el complejo de antígenos de canales de potasio dependientes de voltaje, donde se incluyen LGI1 (leucinerich glioma inactivated protein 1), CASPR2 (contactin-associated protein-2) y contactin-2 (6). Estos antígenos se encuentran distribuidos por todo el cerebro (En el caso de LGI1, se expresa en el hipocampo y la neocorteza (15) y está fuertemente asociada a los casos de encefalitis límbica con hiponatremia y crisis focales faciobraquiales distónicas que no responden a tratamiento antiepiléptico (2) y son de gran importancia a la hora de restablecer el potencial de membrana durante la hiperpolarización (6). La encefalitis límbica asociada a anticuerpos anti- CPDV afecta más a hombres que a mujeres (2:1) con más de 50 años (15). En estos casos, los pacientes presentan una tríada clásica de pérdida de memoria, confusión y convulsiones (15). Entre las pruebas diagnósticas de más ayuda para el estudio etiológico, la detección de hiponatremia y los signos que puede mostrar la RM, son de gran utilidad para confirmar el diagnóstico (6). En el caso de la RM, se puede apreciar un aumento de la señal en T2 y FLAIR en la región medial de ambos lóbulos temporales, aunque en algunos casos puede ser unilateral (6)(15), si bien, en el 40% de los casos no se halla ninguna imagen patológica (15). Aunque es un anticuerpo asociado a una encefalitis límbica autoinmune no paraneoplásica, en el caso de los anticuerpos que se dirigen contra el antígeno CASPR2, hay una asociación significativa con tumores, siendo el timoma el más frecuente (6), aproximadamente un 20% de los casos (2). Con respecto al tratamiento, los casos no asociados a neoplasias, son muy sensibles a la inmunoterapia observándose un rápido descenso de los títulos una vez iniciado (6).

-Anti-GAD: Ácido-glutámico d3escarboxilasa (GAD) es una enzima intracelular necesaria para la transformación del neurotransmisor excitatorio glutamato en el neurotransmisor inhibitorio GABA (6). Su déficit dará lugar a un estado de hiperexcitabilidad motora y del SNC (6). Estos anticuerpos son marcadores de distintas enfermedades como son la EL, el síndrome de persona rígida, ataxia cerebelosa y epilepsia del lóbulo temporal (6).

2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Ante una EL autoinmune, la tipificación de los anticuerpos tanto en suero como en LCR (10), así como la confirmación o descarte de una neoplasia oculta permite establecer el diagnóstico de EL paraneoplásica o no paraneoplásica.

Con respecto a nuestro caso, el estudio se completó con la realización de las siguientes pruebas:

-TC Torácico: masa localizada en el hilio pulmonar izquierdo de al menos unos 4 cm de eje mayor con una lesión lobulada adyacente de 27 mm de eje mayor en el LII. La lesión es sólida con un contorno lobulado y afecta a la porción distal del bronquio principal izquierdo localizándose en la bifurcación entre el bronquio del LSI y LII. Rodea a la arteria pulmonar izquierda descendente y afecta a la cisura mayor. Hallazgos compatibles con neoplasia pulmonar. Existe alguna irregularidad en la superficie pleural posterior en ambos hemitórax, alguna con morfología pseudonodular. A controlar evolución. Adenopatía en la ventana aortopulmonar de 16 mm, subcarinales (la mayor de 10 mm) y en el hilio izquierdo. Conclusión: **Neoplasia de pulmón T3 N2 M0.**

- Broncoscopia: inflamación mucosa difusa. Sin signos directos de tumor. Citologías: negativas para células malignas. Biopsia: negativa. Ag carcinoide de células escamosas: negativo; Pro-GRP¹: 472.6 pg/ml (N: 0-50).

Ante los resultados de las nuevas pruebas realizadas, a pesar de que la determinación de los anticuerpos conocidos hasta ahora que tengan relación con manifestaciones de una EL, hayan resultado negativos, el TC torácico puso en evidencia una neoplasia pulmonar desconocida hasta el momento, que tras el análisis anatomopatológico fue diagnosticada como tumor microcítico de pulmón, causa del cuadro que presenta nuestro paciente, una ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A UN CA. MICROCÍTICO DE PULMÓN.

¹ Pro-GRP: marcador tumoral del cáncer microcítico de pulmón recientemente descubierto. Su valor normal en suero es de 0 a 50mg/ml. Los niveles elevados en plasma están estrechamente relacionados con el tipo histológico del tumor. En el 60-70% de los casos diagnosticados de cáncer microcítico localizado de pulmón, se detectaron niveles de Pro-GRP superiores a 120mg/ml. Es un biomarcador muy sensible pero aún no se ha comprobado su utilidad para establecer el pronóstico del paciente (16).

3. MANEJO DE LA EL PARANEOPLÁSICA

3.1 DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de EL paraneoplásica tiene que cumplirse cuatro de los siguientes criterios (17):

- Un cuadro clínico compatible.
- Exclusión de otras complicaciones neuro-oncológicas.
- Tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas neuro-psiquiátricos y el diagnóstico de la neoplasia primaria inferior a cuatro años.
- Exclusión de otras patologías (metástasis, infección oportunista, efectos tóxicos de quimioterapia) que expliquen el cuadro neurológico.
- Y al menos una de las siguientes condiciones:
 - Cambios inflamatorios en el LCR (pleiocitosis, hiperproteínorraquia, citología negativa para malignidad).
 - Cambios en el lóbulo temporal apreciables en RM.
 - EEG con actividad epileptiforme del lóbulo temporal.

Por ello, ante la sospecha de una el paraneoplásica, deben realizarse las siguientes pruebas diagnósticas:

-Examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). En el 80% de los casos se obtienen resultados anormales (3). El LCR puede mostrar una ligera pleiocitosis, con cifras de 30-40 leucocitos/mm³, con predominio de células T, una ligera elevación de los niveles de proteínas (50-100 mg/dl) a expensas de IgG (2)(3). Este análisis ayuda a descartar el posible origen infeccioso de la alteración neurológica (2). El estudio citológico del LCR también es importante para descartar una infiltración metastásica de las meninges de una neoplasia como responsable del cuadro (2)(3).

-Detección de anticuerpos onconeuronales en suero y/o LCR. Es una de las pruebas más eficaces para el diagnóstico de los SPN (3). Aproximadamente el 60% de los casos tienen en suero o en el LCR niveles detectables de anticuerpos (3). La detección de estos anticuerpos en suero tiene una especificidad superior al 90% convirtiéndose en la mejor prueba para confirmar un SPN, aunque son necesarios otros criterios además de la presencia de anticuerpos para llegar a esta conclusión (3). Sin embargo, hay que tener en cuenta la existencia de casos en los que no se detectan estos anticuerpos o que estos son atípicos (1)(3). Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos onconeuronales no descarta el diagnóstico de EL (1)(2)(3). La presencia de anticuerpos se considera como un factor predictivo de buen pronóstico, se asocia a

un estadio limitado de la neoplasia, una mejor respuesta al tratamiento y a una mayor supervivencia (3).

-TC cerebral. Suele ser normal en la mayor parte de los pacientes y no aporta mucha información para la orientación diagnóstica (3).

-RM cerebral. Aproximadamente el 70% de los pacientes con un SPN tienen anormalidades (3) visibles en la RM en las regiones del lóbulo temporal, tálamo, del mesencéfalo, de la protuberancia, de la región paraventricular y paracueductal, y de la médula espinal (2)(3). Estos pacientes pueden mostrar un estudio inicial normal y en varias semanas, presentar alteraciones en diversas regiones cerebrales (3). Uno de los signos que se aprecian en la mayor parte de los casos es una afectación de las regiones del hipocampo y de la amígdala de forma bilateral (3). En la secuencia T1 se pueden ver lesiones hipointensas o atróficas en las regiones temporal y límbica, que pueden mostrar realce al administrar contraste (3). Pero son las secuencias T2 y FLAIR las importantes para confirmar el diagnóstico, identificando con mayor claridad lesiones hiperintensas uni o bilaterales en la corteza de los lóbulos temporales, hipocampo y núcleos amigdalinos (3). Aproximadamente el 64% de los pacientes que presenta una encefalitis límbica paraneoplásica tiene alteraciones en la RM y de ellos, un 90% tienen lesiones muy similares a las descritas anteriormente (3). También puede mostrar lesiones en otras regiones cerebrales como son el hipotálamo y el tronco encefálico (3).

-PET-FDG. Prueba de mayor sensibilidad que el TC para detectar una neoplasia oculta pero su mayor utilidad es su alto valor diagnóstico negativo (aproximadamente un 90%) (3), confirmando así que el paciente no tiene ninguna neoplasia en el momento en el que se realiza el estudio cuando éste es normal. Además de todo lo anterior, el PET puede identificar otros signos de EL paraneoplásica, como pueden ser áreas de hiperactividad en los lóbulos temporales, e incluso, identificar la neoplasia oculta responsable del cuadro (3).

Se han registrado casos en los que no se apreció ninguna alteración en la RM y se confirmó el diagnóstico de SPN mediante los resultados obtenidos en el PET-FDG (3).

-EEG: Es útil cuando la EL se manifiesta como un cuadro confusional o con alteraciones del nivel de conciencia (3). Aproximadamente en el 50% de los casos se detecta una actividad epileptiforme focal temporal unilateral o bilateral, o hallazgos más inespecíficos, como enlentecimiento generalizado o focal temporal (3).

-No deben olvidarse las pruebas correspondientes para detectar la neoplasia de origen como son las **pruebas de imagen toraco-abdomino-pélvicas, ecografías**

abdominales, testiculares, transvaginales, transrectales, RM, biopsias.... para determinar el tipo de tumor causante, su estadificación y planteamiento de las medidas terapéuticas que deban aplicarse en cada caso.

3.2 TRATAMIENTO

No existe ningún protocolo establecido para el tratamiento de la EL paraneoplásica (17) pero este se basa en tres conceptos: control de los síntomas neurológicos, tratamiento del tumor de base, la medida más efectiva para detener la evolución del cuadro neurológico (17), y tratamiento patogénico mediante inmunoglobulinas/plasmaféresis y esteroides (2)(3)(17), medidas que debe usarse asociada al tratamiento del tumor primario (2)(17). Como se ha mencionado previamente, el daño neurológico producido puede ser irreversible (3) por lo que el objetivo del tratamiento es estabilizar la evolución de la EL, aunque afortunadamente, se han documentado casos de pacientes jóvenes (entre 15 y 20 años) con tumores de ovario y sintomatología paraneoplásica que afectaba al SNC, resuelta completamente aproximadamente al año de haberse realizado la resección quirúrgica del tumor (3). Se valorará inicialmente cuál es el mejor tratamiento para el tipo de tumor y su estadio teniendo diversas opciones como son la resección quirúrgica, la radioterapia, quimioterapia o la combinación de ellas (3). De esta manera se trata de intentar eliminar la fuente del antígeno que ha desencadenado la respuesta inmune (3). De forma simultánea, se debe abordar la respuesta inmunitaria que es la verdadera causante del cuadro neurológico (3). Dependiendo del tipo de respuesta inmunitaria que predomine en la patogenia, los resultados de la inmunoterapia serán diferentes, siendo más eficaz, como se ha comentado previamente, en aquellos casos en los que el daño neurológico está mediado por autoanticuerpos (3), con la excepción del SPN de tumores testiculares asociados a Ma2, en los que el daño neurológico está mediado por una respuesta inmune de tipo celular, y puede obtenerse respuesta hasta en el 30% de los casos en los que se combina tratamiento inmunosupresor y manejo quirúrgico de la neoplasia (3). Dentro de la inmunoterapia se incluyen corticoides, administración de inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, ciclofosfamida, tracolimus e incluso anticuerpos monoclonales (rituximab) (1)(2)(3)(17). La ciclofosfamida y rituximab serán utilizados cuando el resto de tratamientos inmunomoduladores no hayan tenido resultados (2). Tampoco debe olvidarse el tratamiento sintomático, esto es, el control de los síntomas neurológicos que se manifiestan en el cuadro agudo del SPN como por ejemplo las crisis

convulsivas (2)(17). Con respecto al pronóstico de los pacientes, éste es muy variable, en función de cuál sea el tumor primario y de la intensidad del SPN pudiendo producirse una recuperación completa, una recuperación parcial con secuelas neurológicas e incluso el fallecimiento del paciente (2). La rapidez en el diagnóstico del cuadro y en la aplicación del tratamiento, son factores que mejoran el pronóstico del enfermo (2).

CONCLUSIONES

Para finalizar, como se ha ido desarrollando previamente:

- La EL es una patología cuyo diagnóstico se basa en la sospecha clínica.
- El diagnóstico y reconocimiento del origen del cuadro además de un tratamiento precoz, pueden minimizar el daño neurológico.
- Se trata de una patología autoinmune, asociada o no a una neoplasia (EL Paraneoplásicas o no Paraneoplásicas).
- El diagnóstico diferencial clínico es amplio, con distintas patologías que pueden debutar de forma análoga.
- La sintomatología neurológica puede preceder en varios meses a la aparición del tumor causante en las EL paraneoplásicas
- La positividad de los anticuerpos relacionados es confirmatoria, pero su ausencia no descarta dicha patología
- Las opciones terapéuticas tienen una doble base, patogénica (Inmunoglobulinas/plasmaféresis/corticoides) y etiológica, actuando sobre la patología tumoral causante cuando es identificada
- El pronóstico es variable según el tipo de EL, más benigno en el caso de las EL no paraneoplásicas, y dependiente de la neoplasia asociada en el caso de las EL paraneoplásicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Erro-Aguirre ME, Maisterra-Santos O, Gallego-Culieré J. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Med Clin.*2005; 125(14):543-7.
- 2- Wolters Kluwer Health UpToDate. (consultado el 21 de diciembre de 2015). Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis>
- 3- Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Acuña-Hidalgo R, Márquez-Valero OA, Arellano-Bernal RH, Castro-Martínez E. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev. Neurol.*2009;48(6):311-6.
- 4- Rodríguez Millán J, Garnica de Cos E, Malo Oejo P. Psicosis parece, encefalitis es (o un caso de inicio con síntomas psiquiátricos en una encefalitis límbica). *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*2014;34(122):375-82.
- 5- NEUROWIKIA, El portal de contenidos de Neurología[sede Web]. Madrid: neurowikia.es. (acceso el 22 de diciembre del 2015). Encefalitis límbica paraneoplásica. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/content/encefalitis-l%C3%ADmbica-paraneopl%C3%A1sica>
- 6- Plata Ariza D, Peñalver Paolini CL, Marin Toribio A, Salvador Álvarez E, Hilario Barrio A, Ramos González A. Encefalitis límbica: infecciones, síndromes paraneoplásicos y enfermedad autoinmune. En: *Actas del Congreso SERAM 2012 (Málaga 24-26 de mayo de 2012)*. S-1248.
- 7- Oteo JA, Blanco JR. Enfermedad de Whipple. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*2000;18(8):428-430.
- 8- Restrepo Bernal D, Cardeño Castro CA. Encefalitis límbica en mujer de 41 años con masa mediastínica y cambios de comportamiento. *Rev. Colomb. Psiquiat.*2009;38(2):367-78.
- 9- Eichau Madueño S, Molina Seguí J, López Domínguez JM. Demencias rápidamente progresivas, ¿son todas enfermedades priónicas? *Alzheimer. Real Invest Demenc.*2014;56:12-20.
- 10- Machado S, Nogueira Pinto A, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? *Arq. Neuropsiquiatric.*2012;70(10):817-822.
- 11- Chamorro Fernández AJ, Marcos Martín M, Laso Guzmán FJ. Encefalopatía de Wernicke en paciente alcohólico. *Rev Clin Esp.*2011; 211:458-63.
- 12- Fernández-Concepción O, Gómez-García A. El problema de la epilepsia de debut tardío. *Rev. Neurol.*1999;28(7):732-35.
- 13- González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología.*2010;25(7):409-413. Disponible en: URL: www.elsevier.es/neurologia . Consultado el 13 de abril del 2016.

- 14- Jagtap SA, Das GK, Kambale HJ, Radhakrishnan A, Nair MD. Limbic encephalitis: clinical spectrum and long-term outcome from a developing country perspective. *Ann Indian Acad Neurol.*2014; 17:161-5.
- 15- Ibarra V, Jaureguiberry A, Moretta G, Torres C, Lazzarini G, Ceruzzi R, et al. Encefalitis límbica autoinmune. *Rev Neurol Arg.*2015;7(2):112-116.
- 16- Molina R, Filella X, Auge JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clinical biochemistry.* 2004;37(7):505-511.
- 17- Sobas MA, Galiano Leis MA, de la Fuente Cid R, Pereiro Zabala I. Encefalitis límbica paraneoplásica y carcinoma epidermoide del seno piriforme. *An Med Interna.* 2006;23 (7): 331-4.

ANEXOS

 HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA C/Valencia, 2 (47012) Valladolid, Tel: 983 420 400	
INFORME DE ALTA	
NEUROLOGIA	Fecha ingreso:05/02/2012 - Fecha alta:06/03/2012

Motivo de ingreso:

Pérdida de memoria y crisis convulsivas.

Antecedentes:

Sin alergias medicamentosas conocidas. Portador de virus de Hepatitis B. Gastritis. Pies cavos. IQ: menisco (rodilla izquierda); vasectomía. Hasta hace 2 años: fumador de 40 cigarrillos/día, consumidor de cocaína (fumada e inhalada), fumador de cannabis y consumidor de pastillas. No realiza tratamientos habituales (toma Almax de forma esporádica).

AF una hermana de 52 años intervenida de aneurisma cerebral.

Enfermedad actual:

Paciente de 45 años, que comienza en Diciembre de 2011 con episodios de desconexión del medio de unos segundos de duración, con obnubilación posterior. En día 06/01/2012, durante uno de dichos episodios, el paciente sufrió pérdida de conciencia y convulsiones generalizadas. En las semanas siguientes, el paciente comenzó con un cuadro de bradipsiquia, amnesia, desorientación temporal, con dificultad progresiva para realizar sus actividades diarias. Asintomático desde el punto de vista general.

Exploración física:

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA Consciente, parcialmente orientado. FO sin edema de papila, Campimetría por confrontación, Pares: normales. Sistema motor: Pies cavos; Fuerza, Reflejos: normales excepto aquileos abolidos bilateralmente; Sensibilidad, Cerebelo, Romberg y Marcha: sin alteraciones.

EXPLORACIÓN GENERAL TA 105/67; 52; afebril. Exploración sin hallazgos significativos.

Exploraciones complementarias:

- SS: plaquetas 146.000; resto sin alteraciones. VSG: 2.
- BQ: normal.
- SO: normal; sedimento sin alteraciones.
- Lipidograma: colesterol 216 mg/dl (HDL 56; LDL 143); triglicéridos 87 mg/dl; IR 3.9 (N: 3.5-5).
- Coagulación: normal.
- Vitamina B12 y ácido fólico: normales.
- Estudio tiroideo (T4, TSH): normal.
- Proteinograma: normal.
- Serología a VIH, Borrelia, Brucella, VDRL-TPHA y Toxoplasma: negativas.
- Serología a CMV, VHS, VEB: negativas.

ANEXO 1: Historia clínica del paciente utilizado en el trabajo. Obtenida de la base de datos SIClínica del Hospital Río Hortega.

 HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA <small>C/Doctores, 2 (47012) Valladolid, Tel: 983 420 400</small> INFORME DE ALTA	
NEUROLOGÍA	Fecha ingreso:05/02/2012 - Fecha alta:06/03/2012

- Serología a Virus Hepatitis A y C: negativas.
- Serología a Virus Hepatitis B: Ag S+ (5000.7); Ac S - ; Ac Core total + (10.4); Ac Core igM - ; Ag e - ; Ac e + ; PCR - Hepatitis B (carga viral): pendiente.
- Anticuerpos anti-Hu, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma, anti-Yo y Amfifisina: no se detectan.
- Marcadores tumorales: CEA, CA 125, Cyfra 21.1, CA 19.9. PSAT: negativos.
- Ag carcinoide de células escamosas: negativo.
- Pro-GRP: 472.6 pg/ml (N: 0-50).
- Punción Lumbar: glucosa 63 mg/dl (glucemia 91); proteínas 32 mg/dl; hemáties 350; 0 leucocitos; GRAM, cultivo de aerobios, cultivo de hongos y baciloscopia negativos; cultivo de BK pendiente. Proteinograma: normal: BOC: no se detectan. Serología a Borrelia, Brucella, VDRL y VIH: negativas. Ac anti-HU no se detectan.
- ECG: RS a 60 lpm.
- RX Tórax: lesión nodular en hilio pulmonar izquierdo; resto del estudio sin alteraciones.
- Electroencefalograma: actividad bioeléctrica cerebral dentro de los límites de la normalidad.
- TAC Cerebral: lesión hipodensa paramedial en cara basal de lóbulo temporal derecho; resto del estudio sin alteraciones.
- Resonancia Magnética Cerebral sin y con contraste: alteración de la señal cortical en el hipocampo derecho, aumentada en T2 y Flair, disminuida en T1, sin apreciarse restricción de la difusión, sugestiva de encefalitis límbica; tras administración de CIV no se objetivan captaciones patológicas; alteración de la señal de la sustancia blanca periventricular de predominio peritrigonal de origen isquémico crónico; pequeños infartos crónicos puntiformes subcorticales, centros semiovais y coronas radiadas; resto del estudio sin alteraciones.
- TAC Torácico: masa localizada en el hilio pulmonar izquierdo de al menos unos 4 cm de eje mayor con una lesión lobulada adyacente de 27 mm de eje mayor en el LII. La lesión es sólida con un contorno lobulado y afecta a la porción distal del bronquio principal izquierdo localizándose en la bifurcación entre el bronquio del LSI y LII. Rodea a la arteria pulmonar izquierda descendente y afecta a la cisura mayor. Hallazgos compatibles con neoplasia pulmonar. Existe alguna irregularidad en la superficie pleural posterior en ambos hemitórax , alguna con morfología seudonodular. A controlar evolución. Adenopatía en la ventana aortopulmonar de 16 mm, subcarinales (la mayor de 10 mm) y en el hilio izquierdo. **Conclusión: Neoplasia de pulmón T3 N2 M0**
- TAC abdomino-pélvico: hígado de tamaño normal con realce homogéneo. Vía biliar de calibre normal. Páncreas, bazo, suprarrenales y ambos riñones sin hallazgos radiológicos reseñables. Ganglio en el territorio celiaco de 8 mm. No se observa líquido libre.
- Interconsulta a Neumología: *Broncoscopia*: inflamación mucosa difusa. Sin signos directos de tumor. *Citologías*: negativas para células malignas. *Biopsia*: negativa (informe telefónico).
- Interconsulta a Digestivo: se realiza estudio de Virus Hepatitis B. Pendiente de carga viral.

Evolución:

Desde el ingreso, se inició tratamiento con Levetiracetam sin repetición de crisis epilépticas, persistiendo el trastorno mnésico y la desorientación sin cambios durante la estancia hospitalaria.

- Página: 2 de 3

ANEXO 2: Historia clínica del paciente utilizado en el trabajo. Obtenida de la base de datos SIClínica del Hospital Río Hortega.

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA C/Espartero, 2 (47012) Valladolid, Telf: 983 420 400</p> <p>INFORME DE ALTA</p>	
<p>NEUROLOGÍA</p>	<p>Fecha ingreso:05/02/2012 - Fecha alta:08/03/2012</p>

Diagnóstico:

- ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLÁSICA.
- MASA PULMONAR PARAHILIAR IZQUIERDA (T3 N2 M0?). PENDIENTE DE FILIACIÓN.
- PORTADOR CRÓNICO INACTIVO DE VIRUS HEPATITIS B.

Tratamiento:

- Levetiracetam 500 mg: uno con desayuno y uno con cena. Si presenta nuevas crisis, uno con desayuno y dos con cena o dos con desayuno y dos con cena si se repiten las crisis.

Recomendaciones al alta:

Absitnencia de alcohol. Sueño suficiente y regular. Evitará actividades de riesgo.

SI EL PACIENTE PRECISA TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO POR SU MASA PULMONAR, DEBERÁ CONTACTARSE PREVIAMENTE CON LA UNIDAD DE HEPATOLOGÍA PARA PROFILAXIS DE REACTIVACIÓN DE VHB.

Control:

Controles analíticos y tensionales por su Médico de Atención Primaria.

Revisión en Consulta de Neurología (Dra. Garea) en 2 meses tras el alta.

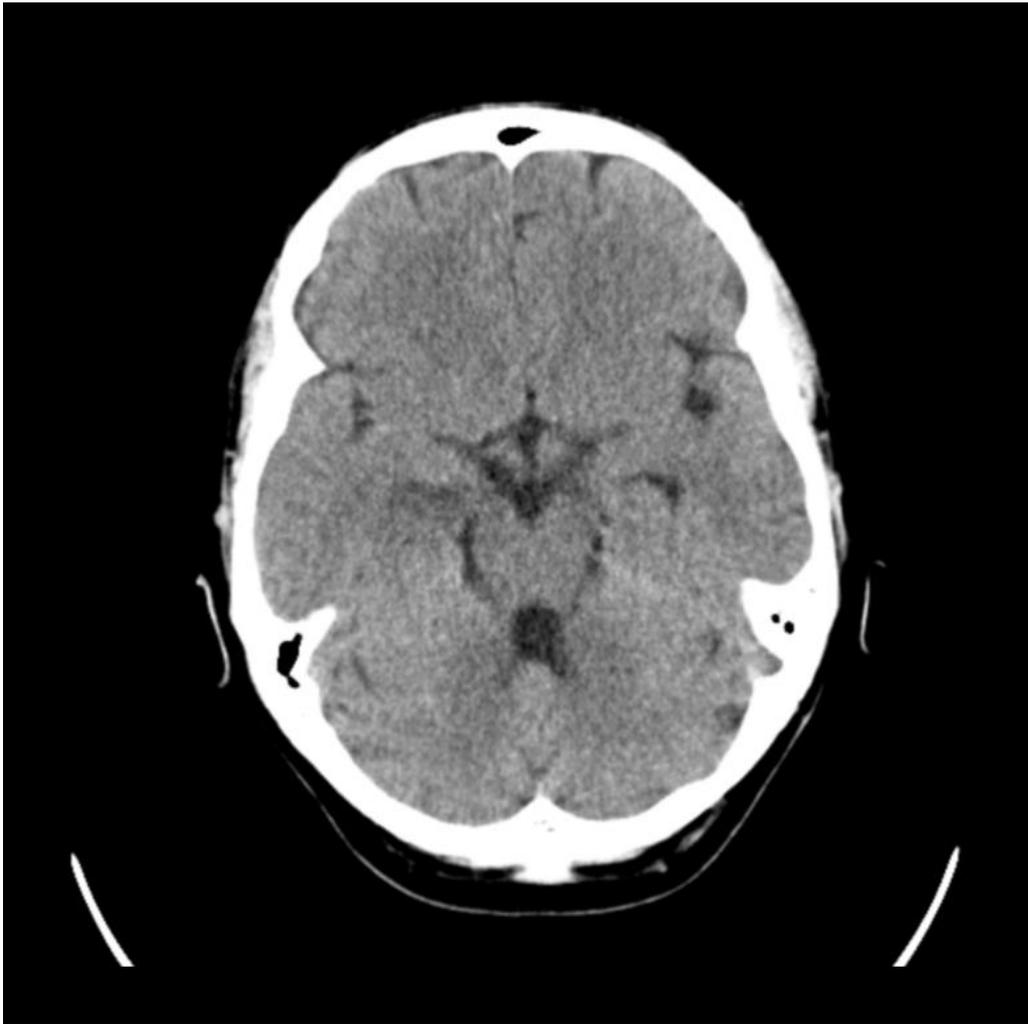
Acudirá a realización de PET en la fecha y lugar que se le indique oportunamente y posteriormente, acudirá a Consulta de Neumología (Dr. Blanco) para recepción del resultado.

Revisión en Consulta de Hepatología para recepción de resultados pendientes.

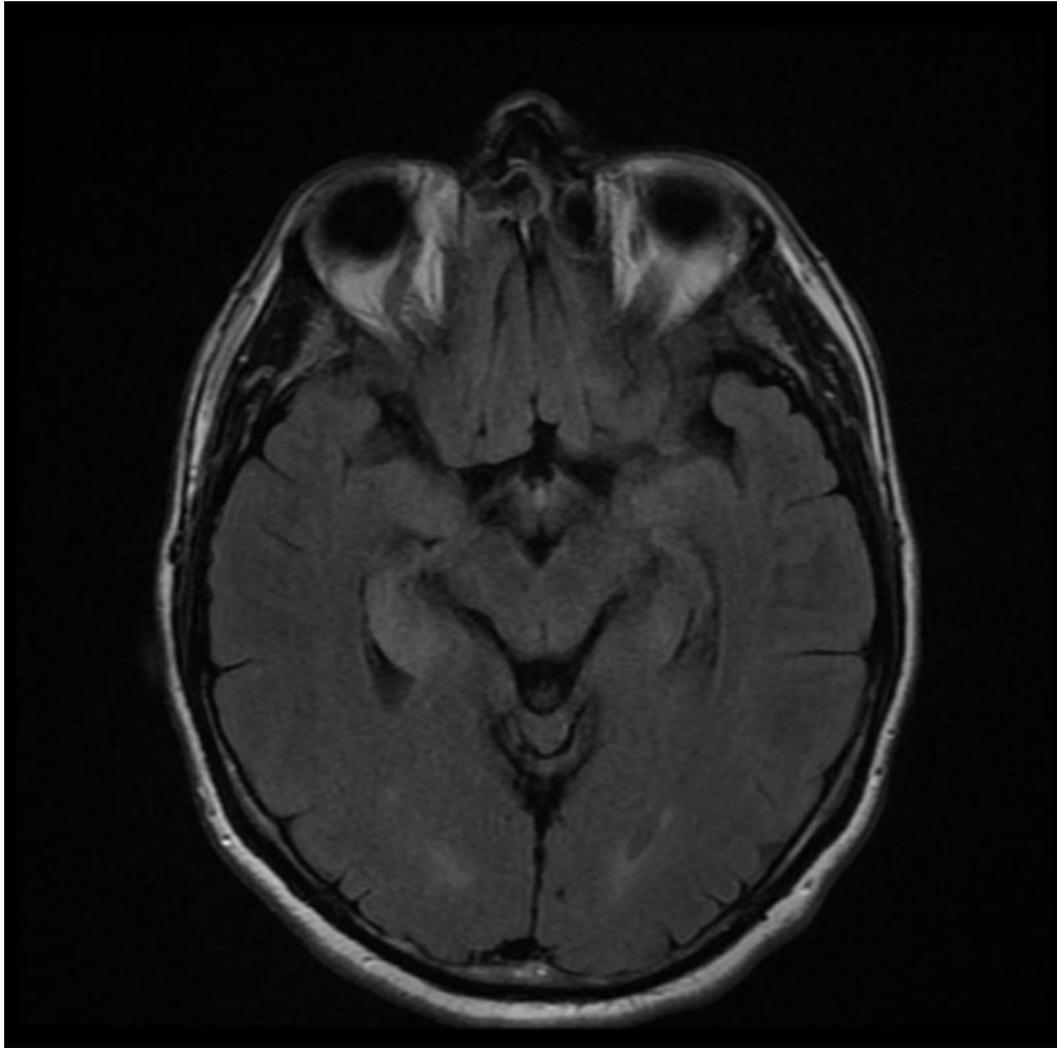
Valladolid a 08 marzo de 2012

Dra. Garea García-Malvar

ANEXO 3: Historia clínica del paciente utilizado en el trabajo. Obtenida de la base de datos SIClínica del Hospital Río Hortega.



ANEXO 4: TC Cerebral: Lesión hipodensa paramedial en la cara basal del lóbulo derecho; resto del estudio sin alteraciones. Obtenida de la base de datos SiClíncia del Hospital Río Hortega.



ANEXO 5: RM cerebral: Alteración de la señal cortical en el hipocampo derecho disminuida en T1, sin apreciarse restricción de la difusión, sugestiva a encefalitis límbica. Obtenida de la base de datos SiClínica del Hospital Río Hortega.



ANEXO 6: TC Torácico: masa localizada en el hilio pulmonar izquierdo de al menos unos 4 cm de eje mayor con una lesión lobulada adyacente de 27 mm de eje mayor en el LII. La lesión es sólida con un contorno lobulado y afecta a la porción distal del bronquio principal izquierdo localizándose en la bifurcación entre el bronquio del LSI y LII. Rodea a la arteria pulmonar izquierda descendente y afecta a la cisura mayor. Hallazgos compatibles con neoplasia pulmonar. Existe alguna irregularidad en la superficie pleural posterior en ambos hemitórax, alguna con morfología pseudonodular. A controlar evolución. Adenopatía en la ventana aortopulmonar de 16 mm, subcarinales (la mayor de 10 mm) y en el hilio izquierdo. Conclusión: **Neoplasia de pulmón T3 N2 M0.**

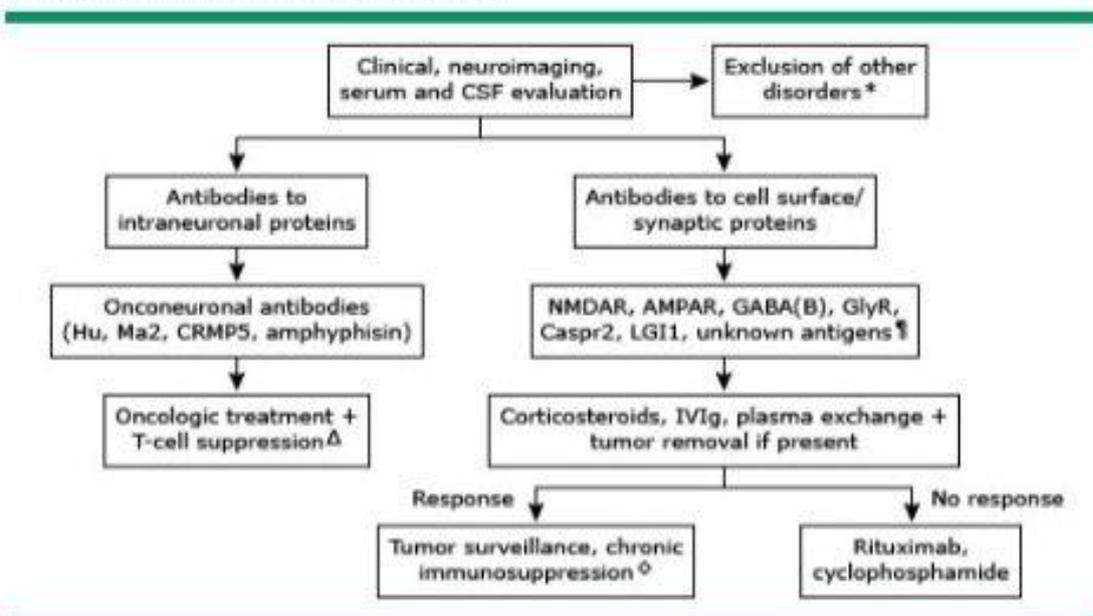
AUTOANTICUERPOS RELACIONADOS CON ELP

Linfoma de Hodgkin	Anti-Tr, anti-mGluR1
Carcinoma pulmonar oat-cell	Anti-Hu, anti-CV2, PCA-2, ANNA-3, anti-anfifisina, anti-VGKC, anti-Zic4
Tumor testicular, tumor mamario	Anti-Ma2
Timoma	Anti-VGKC, anti-CV2

ANEXO 7: Tipos de autoanticuerpos y tumores relacionados con la Encefalitis límbica paraneoplásica.

Sobas MA, Galiano Leis MA, de la Fuente Cid R, Pereiro Zabala I. Encefalitis límbica paraneoplásica y carcinoma epidermoide del seno piriforme. An Med Interna. 2006; 23 (7): 331-4.

Diagnosis and treatment of paraneoplastic and autoimmune encephalitis



ANEXO 5: Algoritmo diagnóstico y terapéutico de las encefalitis límbicas paraneoplásicas y no paraneoplásicas.

Wolters Kluwer Health UpToDate. (consultado el 21 de diciembre de 2015). Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis>

ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLÁSICA



Andrés Hernández N¹, Garea García-Malvar MJ², Tola Arribas MA².
 1. 6º Grado de Medicina, Facultad de Valladolid, España
 2. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

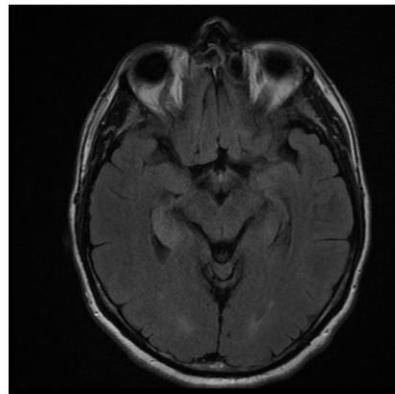
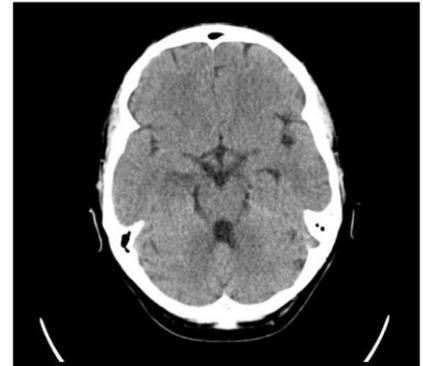


CASO CLÍNICO

Paciente varón de 48 años, fumador de 60 paquetes/año, que comienza en los dos meses previos, con episodios repetidos de crisis epilépticas parciales, con generalización secundaria en una ocasión. En las dos últimas semanas, presenta bradipsiquia, desorientación temporal y amnesia de fijación, con limitación progresiva en la realización de las actividades de la vida diaria. Exploración Neurológica y General sin hallazgos.

Estudios Complementarios

- SS, BQ, Perfil tiroideo, B12 y á. Fólico, Proteinograma y Serologías: Normales o negativas. **Anticuerpos anti-Hu, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma, anti-Yo y Amfifisina: no se detectan.** Marcadores tumorales: CEA, CA 125, Cyfra 21.1, CA 19.9. PSAT: negativos.
- Punción lumbar: sistemático LCR, cultivos, serologías y **Ac anti-Hu: normales o negativos.**
- EEG: normal.
- TAC Cerebral: lesión hipodensa paramedial en cara basal de lóbulo temporal derecho.
- RMN Cerebral: alteración de la señal cortical en el hipocampo derecho, aumentada en T2 y FLAIR, disminuida en T1, sin apreciarse restricción de la difusión, sugestiva de encefalitis límbica.
- TAC Torácico: masa localizada en el hilo pulmonar izquierdo de 4 cm de eje mayor con lesión lobulada adyacente de 27 mm en el LII, afectando a la porción distal del bronquio principal izquierdo, localizada en la bifurcación entre el bronquio del LSI y LII. **Hallazgos compatibles con neoplasia pulmonar**
- Estudio AP: carcinoma microcítico de pulmón.



CONCLUSIÓN DIAGNÓSTICA

ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN.



