Novus Diagnostics, S.A.
Donde la calidad es un hábito

NEWSLETTER
EAA-021

Encefalitis Mediada por Anticuerpos o Autoinmune

La encefalitis es una enfermedad en la que se produce la inflamación del cerebro y puede tener diferentes causas como virales o bacterianas, secundarias a enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, paraneoplásicas, o por la producción de anticuerpos a proteínas neuronales. Esta semana nos dedicaremos a estudiar aquellas mediadas por anticuerpos.

¿Qué es la encefalitis mediada por anticuerpos?

Las encefalitis mediadas por anticuerpos son un grupo de enfermedades neurológicas que se caracterizan por la presencia de anticuerpos contra proteínas de células neuronales, canales iónicos o receptores.

Las encefalitis autoinmunes constituyen la tercera causa de encefalitis, tras las encefalitis virales y la encefalitis diseminada aguda. La incidencia anual de las encefalitis en general es de aproximadamente 5 a 8 casos en 100,000 personas. Y de estos casos hasta un 50% no tienen una causa establecida.

En algunos estudios se ha visto que la encefalitis mediada por anticuerpos más común es la que produce anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). En otro estudio, se determinó que la segunda más frecuente produce anticuerpos contra la proteína glioma rico en leucina LGI1 inactivado 1 con una incidencia de 0,83 casos por un millón de personas.

¿Cuáles son los factores relacionados con la encefalitis autoinmune?

En la mayoría de los pacientes, las encefalitis autoinmunes se desarrollan sin una causa aparente.

En algunos estudios se ha concluido que existe predisposición genética como lo fue en una cohorte holandesa y coreana en la que se determinó la asociación entre la encefalitis LGI1 y los genes HLA clase II.

Por otra parte, los tumores y las encefalitis virales también han sido identificados en estudios como potenciales desencadenantes de encefalitis autoinmunes. En el caso de algunos tumores, el tejido neuronal o células tumorales expresan proteínas neuronales que son las dianas de los autoanticuerpos. Por lo tanto, parecen desencadenar el inicio de la respuesta autoinmune.

En el caso de las encefalitis virales, estas son capaces de activar la producción de anticuerpos contra NMDAR y otras proteínas de superficie neuronal. En estas encefalitis, los síntomas suelen aparecer semanas luego de la infección viral y puede afectar hasta el 20% de los pacientes.

¿Cuáles son los mecanismos de la enfermedad?

En las encefalitis autoinmunes, los autoanticuerpos atacan las proteínas de membrana neuronales que participan en la señalización neuronal y plasticidad sináptica. Los síndromes asociados a las encefalitis autoinmunes son similares a los que suceden cuando hay una modificación genética de estas proteínas o en los antagonistas farmacológicos.

Algunas de las teorías sobre el mecanismo de la enfermedad, postulan que la respuesta autoinmune es iniciada por antígenos liberados durante la destrucción de las neuronas por el virus. En el caso de la encefalitis NMDAR, se ha evidenciado que las células B al llegar al cerebro sufren estimulación, maduración mediada por afinidad al antígeno, expansión clonal y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

En cuanto al tipo de anticuerpo, estos suelen ser de diferentes subclases IgG siendo los más frecuentes IgG1 o IgG3.

¿Cómo se manifiestan las encefalitis autoinmunes?

En el 60% de los pacientes con encefalitis autoinmune, los síntomas habituales son fiebre baja, malestar general y dolor de cabeza. Estos síntomas suelen progresar en unos días a semanas. En algunas encefalitis como la LGI1, los pacientes también se pueden presentar con convulsiones distónicas faciobraquiales e inestabilidad cefálica paroxística. En la encefalitis anti-DPPX (contra la proteína 5 dipeptidil-peptidasa), los pacientes pueden presentar diarrea grave y pérdida de peso.

A continuación, describimos las características más importantes de las encefalitis autoinmunes:

Anticuerpo (No. De pacientes)	Edad media y ratio hombre: mujer	Manifestaciones clínicas	Síndrome principal	Hallazgos en RM	Cáncer asociado
NMDAR (>1500)	21 años 1:4	Niños: convulsiones y discinesia Adultos: cambios de comportamiento, síntomas psiquiátricos	Encefalitis NMDAR	Normal	Teratoma ovárico en mujeres (58% de los pacientes)
AMPAR (80)	56 años 1:2,3	Confusión, pérdida de mejoría, en casos raros síntomas psiquiátricos.	Encefalitis límbica	Señal aumentada en lóbulos temporales mediales	Timoma, cáncer de pulmón de células pequeñas (CCPP) o cáncer de mama (56% de los pacientes)
GABABR (80)	61 años 1,5:1	Convulsiones, pérdida de memoria, confusión	Encefalitis límbica, predominio de convulsiones	Señal aumen tada en lóbulos temporales mediales	CCPP (50% de los pacientes)
LGI1 (400)	64 años 2:1	Pérdida de memoria, convulsiones distónicas faciobraquiales, hiponatremia	Encefalitis límbica	Señal aumentada en lóbulos temporales mediales	Timoma (<5 % de los pacientes)
CASPR2 (120)	66 años 9:1	Pérdida de memoria, insomnio, disautonomía, ataxia, hiperexcitabilidad de nervios periféricos, dolor neuropático	Encefalitis límbica	Señal aumentada en lóbulos temporales mediales	Varía, solamente aparece en el 5% de los casos
mGluR5 (11)	29 años 1,5:1	Confusión, síntomas psiquiátricos	Encefalitis	Normal en 5 de 11 pacientes	Linfoma de Hodgkin en 6 de 11 pacientes
D2R (25)	6 años 1:1	Parkinsonismo, distonía, síntomas psiquiátricos	Encefalitis de ganglios basales	Aumento de señal en ganglios basales	No se asocia con cáncer
DPPX (45)	52 años 2,3:1	Confusión, diarrea, pérdida de peso	Encefalitis, mioclonus, tremores e hipereflexia	Normal	Neoplasias de células B en < 10% de los pacientes
GABAAR (70)	40 años 1:1	Convulsiones, confusión, cambios de comporta- miento	Encefalitis, Estatus epiléptico	Anomalías en FLAIR en región cortical y subcortical	Timoma en 27% de los casos
Neurexina-3 alfa (6)	44 años 2:4	Confusión, convulsiones	Encefalitis	Normal	No se asocia

Adaptado a partir de: Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):840-851. Abreviaturas: AMPAR: receptor del ácido alfa-amino-3 hidroxil-5 metil-4- isoxazolepropionico; CASPR2: proteína-like 2 asociada a contactina; D2R: receptor de la dopamina 2; DPPX: proteína-like 6 dipeptidil-peptidasa; GABA: acido gamma- aminobutírico; GABAAR: receptor tipo A de GABA; GABAbR: receptor tipo B de GABA; mGluR5: receptor 5 de glutamato metabotrópico; CCPP: cáncer de células pequeñas de pulmón.

¿Cómo se trata la enfermedad?

Como hemos visto previamente en la tabla, el número de casos descritos varía según el tipo de encefalitis autoinmune por lo tanto es difícil para los investigadores realizar estudios clínicos que demuestren el uso de ciertas medicaciones.

Por lo tanto, el tratamiento se basa en recomendaciones de estudios retrospectivos o de expertos de opinión.

Actualmente se ha propuesto el uso de inmunoterapia, así como la extracción del detonante inmunológico. En la mayoría de las encefalitis, la producción de anticuerpos y los cambios inflamatorios ocurren fuera de la barrera hemato-encefálica por lo que el recambio plasmático e inmunoglobulinas tienen una efectividad limitada. Sin embargo, en la práctica clínica la mayoría de los pacientes reciben tratamiento con glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas o recambio plasmático. En el caso de tener una respuesta pobre, se pueden utilizar rituximab y ciclofosfamida.

La mejoría de la clínica dependerá del tipo de encefalitis autoinmune, pero se ha demostrado que para todas el inicio temprano de inmunoterapia se asocia a un mejor pronóstico. En cuanto a las recaídas de la enfermedad, también varía según el tipo de encefalitis y se ha descrito una mayor recaída cuando se disminuye o descontinua la inmunoterapia.

Bibliografía:

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):840-851. doi: 10.1056/NEJMra1708712. PMID: 29490181.



Dra. Alexa Núñez (PhD MD)

Médico y Cirujano egresada de la Universidad Francisco Marroquín de Guatemala. Realizó su formación en Neumología en el Hospital Vall d´Hebron de Barcelona y posteriormente Doctorado en Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona, España. En la actualidad trabaja como Gerente de Mercadeo Científico de Novus Diagnostics de Guatemala.