

Reporte de Caso

ENCEFALITIS LÍMBICA ASOCIADA A ANTICUERPOS CONTRA CANALES DE POTASIO: UNA ENCEFALOPATÍA TRATABLE Y POTENCIALMENTE REVERSIBLE

Dr. Guido Falcone, Dr. Ramón Leiguarda, Dr. Martín Nogues, Dr. Ángel Cammarota

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA. FLENI

DIRECCIÓN DE CONTACTO: FLENI. MONTAÑES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES // gfalcone@fleni.org.ar

INTRODUCCIÓN

La encefalitis límbica (EL) es una entidad clínico-radiológica descrita originalmente por Brierley y colaboradores¹ en 1960, con una frecuente asociación con procesos neoplásicos^{2,3}. Se caracteriza desde el punto de vista clínico por la instalación subaguda de trastornos cognitivos y psiquiátricos, asociados a convulsiones. Radiológicamente este síndrome presenta imágenes hiperintensas en Flair y T2 en topografía témporo-mesial bilateral.

Recientemente se ha caracterizado un nuevo tipo de EL^{4,5} que presenta como característica distintiva la presencia de un nuevo marcador inmunológico: los anticuerpos contra canales de potasio dependientes de voltaje (AC anti CKDV). La EL asociada a AC anti CKDV se presenta clínica e imagenológicamente como el resto de las EL, pero se caracteriza además por presentar los anticuerpos mencionados, hiponatremia, una baja asociación a tumores y una respuesta satisfactoria al tratamiento inmunomodulador.

CASO CLÍNICO

Reportamos el caso de un paciente de 76 años, sexo masculino, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, dislipide-

mia, ex tabaquismo, enolismo, gota, hiperplasia prostática benigna, colecistectomía y elevación crónica de transaminasas hepáticas (interpretada como esteatohepatitis asociada a alcohol, DBT y sobrepeso). Como antecedente familiar de relevancia su madre presenta enfermedad de Parkinson idiopática.

El paciente comienza en octubre de 2005 con movimientos involuntarios facio-braquiales izquierdos de corta duración. Agrega en los dos meses subsiguientes sensorio alternante, caídas desde su propia altura e hiponatremia, constatada en forma recurrente en sucesivos estudios de laboratorio.

Se interna en Fleni en febrero del 2006, presentándose en el examen físico de ingreso vigil, parcialmente orientado, sin alteraciones en el lenguaje, con una asimetría facial constitucional y sin otras alteraciones a nivel de pares craneanos, con fuerza y reflejos conservados, paratónía leve en cuatro miembros, sensibilidad y taxia conservadas. Se observaban además movimientos involuntarios que comprometían cara y brazo izquierdos, de tres segundos de duración, aspecto clónico, seguidos veinte segundos después por movimientos similares, de menor intensidad, facio-braquiales contralaterales; en ningún momento se observó ruptura de contacto. Dichos episodios se interpretaron como crisis parciales simples motoras.

En resonancia magnética de cerebro se observaron imágenes hiperintensas en Flair y T2 en topografía temporo-mesial bilateral, con franco predominio derecho, sin realce luego de la administración de gadolinio, compatibles con EL (figura 1). El LCR presentó parámetros físicos y químicos dentro de límites normales.

Se descartó una etiología infecciosa mediante cultivos negativos de LCR, sangre y orina, PCRs para HSV 1 y 2 negativas en LCR, y serologías negativas para HIV, HTLV, sífilis, Chagas y hepatitis.

No se hallaron procesos neoplásicos luego de realizar tomografía de tórax, abdomen y pelvis, endoscopia digestiva alta y baja, dosaje de antígeno prostático y PET corporal total. Los anticuerpos anti-Hu y anti-Yo fueron igualmente negativos. En los estudios de laboratorio se halló hiponatremia de 126 mEq/L, interpretada como secundaria a SIHAD.

El paciente recibió tratamiento con metil-prednisolona EV a altas dosis, seguido de corticoides orales por varios meses, con franca mejoría tanto clínica como radiológica (figura 2).

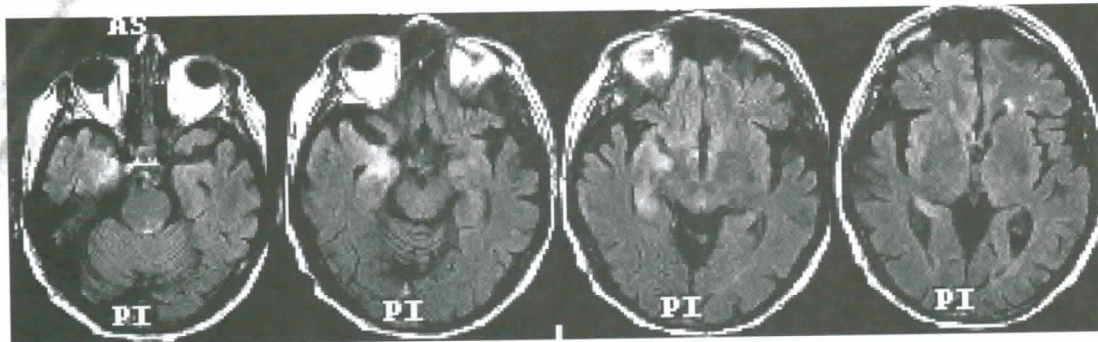


Figura 1. RM de cerebro. Hiperintensidad en secuencia Flair temporo-mesial bilateral, con franco predominio derecho.



Figura 2. RM de cerebro. Imágenes comparativas: en la fila superior; al momento del diagnóstico; en la fila inferior; tres meses después de comenzado el tratamiento inmunomodulador. Obsérvese la franca mejoría de las lesiones al observar imágenes ponderadas en T1 (extrema derecha).

Se interpretó el cuadro como una posible EL asociada a AC anti CKVD basándose en: 1) el hecho de que el paciente cumplía criterios clínicos y radiológicos de EL; 2) no se encontraron procesos neoplásicos subyacentes o marcadores autoinmunes compatibles con procesos paraneoplásicos; 3) la presencia de hiponatremia en el laboratorio; 4) la respuesta favorable del cuadro al tratamiento inmuno-modulador.

DISCUSIÓN

La encefalitis límbica se caracteriza clínicamente por presentar⁶: 1) alteraciones de la esfera cognitiva, siendo la más frecuente el compromiso de memoria; 2) manifestaciones psiquiátricas, como irritabilidad e ideación paranoide; y 3) convulsiones, tanto parciales simples como complejas, con o sin generalización secundaria, habitualmente resistentes al tratamiento farmacológico. Desde el punto de vista radiológico^{6,7}, la EL presenta compromiso de estructuras límbicas en topografía temporo-mesial, habitualmente en forma bilateral, con hiperintensidad en Flair y T2, algunas veces con hipointensidad en T1 asociada, pudiendo o no realizar luego de la administración de gadolinio.

El diagnóstico diferencial de esta entidad debe hacerse en primer lugar con las encefalitis virales, y más específicamente con la encefalitis herpética, cuya presentación clínica y radiológica es similar a la EL. Otros procesos que pueden originar cuadros clínicos semejantes son la psicosis de Korsacoff y la encefalopatía de Hashimoto.

La EL ha sido caracterizada clásicamente como un síndrome paraneoplásico, asociado generalmente a cáncer de pulmón y testículo, y con marcadores de autoinmunidad específicos, como por ejemplo los anticuerpos anti-Hu⁸ y Ma-2⁹. Desde el punto de vista terapéutico, la EL paraneoplásica responde en primer término al tratamiento del tumor de base, pudiendo o no tener respuesta adicional al tratamiento inmunomodulador^{6,10}.

Entre los años 2001 y 2003 se reportaron los primeros cuatro casos de EL asociada a AC anti CKVD^{11,12}. Estos anticuerpos fueron descritos originalmente en el síndrome de Isaacs¹³, que representa una forma adquirida de neuromiotonía, y también fueron reportados en el contexto del síndrome de Morvan¹⁴, que presenta, además de neuromiotonía,

insomnio, trastornos mnésicos, alucinaciones y síntomas autonómicos (en particular aumento de sudoración y salivación). En el año 2004 se publicaron dos series de casos que definieron a la EL asociada a AC anti CKVD como una entidad en sí misma^{4,5}, con características propias e importantes diferencias con respecto a la EL paraneoplásica.

Clínica y radiológicamente la EL asociada a AC anti CKVD se presenta en forma similar a otras formas de EL. La edad promedio de comienzo de esta patología es de 62 años, con una franca predominancia del sexo masculino (aproximadamente 80%). A pesar de su aparente asociación fisiopatológica con los síndromes de Isaacs y Morvan, por compartir con ellos los mismos anticuerpos, una escasa proporción de los pacientes descritos en la literatura presentó miotonía clínica o eléctrica.

Existe una clara asociación en las series reportadas con el hallazgo en el laboratorio de hiponatremia, lo cual puede generar síntomas adicionales y contribuir a la refractariedad al tratamiento de las crisis convulsivas. En la mayor parte de los casos, la hiponatremia presenta parámetros compatibles con SIHAD y una notable resistencia a la terapéutica habitual.

Una particularidad de este cuadro, que lo diferencia de las EL paraneoplásicas, es su baja asociación a tumores, habiéndose hallado procesos neoplásicos en 5 de los 28 casos informados^{1,2,3,4,15}: un paciente presentó timoma, dos cáncer de pulmón y dos de próstata.

Con respecto al tratamiento, la EL asociada a AC anti CKVD parece tener una respuesta favorable al tratamiento inmunomodulador, independientemente de la presencia de neoplasias subyacentes. Todos los pacientes reportados recibieron tratamiento con una combinación de las siguientes modalidades terapéuticas: gamma-globulina endovenosa, plasmaféresis, corticoides endovenosos a altas dosis y corticoides orales. Diecinueve de los 28 pacientes registrados presentaron una respuesta clara al tratamiento y dos mejoraron espontáneamente sin mediar tratamiento alguno^{1,2,3,4,15}.

Los anticuerpos anti-Hu y anti-Ma2 asociados EL paraneoplásicas no parecen tener un rol patogénico y se piensa que representan únicamente marcadores de injuria celular. Por el contrario, se ha postulado que los AC anti CKVD podrían ser los mediadores

de daño celular en esta entidad. Este concepto se basa en los siguientes datos: 1) los antígenos contra los cuales se dirigen se encuentran ubicados en la membrana celular (a diferencia de los AC anti-Hu y anti-Ma2, cuyos antígenos blanco son intracelulares); 2) existe una excelente correlación entre los títulos de AC anti CKVD y la evolución clínica de los pacientes; 3) la respuesta favorable al tratamiento inmunomodulador; 4) mutaciones en genes que codifican proteínas que componen los CKDV producen ataxia episódica y epilepsia.

CONCLUSIÓN

EL asociada a AC anti CKVD es una entidad recientemente descrita que se diferencia de la EL paraneoplásica por presentar una baja incidencia de neoplasias asociadas. La importancia de conocer y buscar esta nueva entidad radica en la respuesta favorable que la misma presenta al tratamiento inmunomodulador, especialmente si el mismo es instaurado en etapas precoces de la enfermedad ●

REFERENCIAS

- 1 Brierley JB et al. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357-68.
- 2 Henson RA et al. Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain* 1965;88:449-64.
- 3 Corsellis JA et al. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481-96.
- 4 Vincent A et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain* (2004), 127, 701±712.
- 5 Thieben MJ et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62:1177-1182.
- 6 Gultekin SH et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings, and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
- 7 Lawn ND et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and EEG findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003;78(11):1363-8.
- 8 Graus F et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48.
- 9 Rosenfeld MR et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50:339-48.
- 10 Alamowitch S et al. Limbic encephalitis and small cell lung cancer: clinical and immunological features. *Brain* 1997;120:923-8.
- 11 Buckley C et al. Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-78.
- 12 Pozo-Rosich P et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003;54:530-533.
- 13 Shillito P et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995; 38: 714±22.
- 14 Lee EK et al. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 857±62.
- 15 Bataller L et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78:381-385.