

Encefalitis inflamatorias: de los anticuerpos a la imagen.

Alba María Medina Andrés¹, Julia Jiménez Perdomo¹, Jonatan Josue Rojas Rodríguez¹,
Sebastian Duque Yemail¹, Beatriz Quintana Viñau¹, Carmen Rosa Hernández Socorro¹.

¹ Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Objetivo docente

Revisar los principios fisiopatológicos y radiológicos de las encefalitis inflamatorias, con especial atención a las formas paraneoplásicas, destacando su correlación clínico-inmunológica y los hallazgos característicos en las técnicas de imagen.

Revisión del tema

Introducción



- Las formas paraneoplásicas suelen estar asociadas a tumores como el carcinoma microcítico de pulmón, teratoma ovárico, timoma o linfoma, y se relacionan con distintos anticuerpos. Clínicamente, predominan los cuadros de encefalitis límbica, con síntomas de alteración de memoria, crisis epilépticas y trastornos conductuales.
- Desde el punto de vista radiológico, la resonancia magnética es la herramienta más sensible, cuyo patrón clásico es el aumento de señal en T2/FLAIR en regiones mesiotemporales, hipocampo y amígdala, generalmente bilateral pero asimétrico.
- En su diagnóstico diferencial siempre hay que incluir la encefalitis viral, desmielinizante, toxicometabólica y lesiones infiltrativas tumorales.

1. ¿Qué son las encefalitis?

Son **procesos inflamatorios del parénquima cerebral**, de etiología infecciosa (viral, bacteriana, parasitaria, fúngica), autoinmune o indeterminada.

Su diagnóstico debe tener en cuenta tanto la **clínica** (muchas veces inespecífica en forma de fiebre, convulsiones o cefalea...), el **laboratorio**, así como las **técnicas de imagen**.

Un diagnóstico temprano previene el daño tisular irreversible y desencadena en algunos casos el inicio de un cribado oncológico.

¡OJO! El radiólogo es frecuentemente el primero en sugerir el diagnóstico



2. Técnicas de imagen

- **RM: Técnica de elección**, ya que es más sensible y específica que el TC. Se recomienda un protocolo de RM completo que incluya principalmente secuencias **FLAIR**, siendo complementarias el T1 3D con contraste, T2, difusión (DWI) y susceptibilidad magnética (SWI).
- **TC:** suele ser **inespecífica en estadios tempranos**. Útil para descartar hemorragias o masas.

- 1 **FLAIR: Secuencia más importante.** Fundamental para valorar asimetrías y tumefacción en los volúmenes del lóbulo temporal medial, **siendo recomendable el FLAIR-3D, que es más resolutive y sensible que el FLAIR convencional**. Opcional: FLAIR con contraste, que permite además valorar captación meníngea.
- 2 **T2 Turbo Spin-Echo (TSE):** Complementa el edema evidente en FLAIR. Permite valorar colecciones, abscesos o parasitosis.
- 3 **DWI/ADC:** Útil para el diagnóstico diferencial (isquemia, tumores, Creutzfeldt-Jakob o confirmar cambios post-ictales).
- 4 **SWI:** Necesario para excluir focos hemorrágicos (típico de encefalitis herpética).
- 5 **T1-3D con contraste:** Superior para detectar focos de realce o captación sutiles. Opcional: T1+Gadolinio con sangre oscura para valorar el realce perivascular.

Tabla 1. Protocolo recomendado de RM craneal para el estudio de encefalitis.

3. Tipos de encefalitis

- **Infecciosas:**

- ❖ **Víricas: Las más frecuentes.** Pueden ser causadas por el *VHS*, *VVZ*, *CMV*, *coronavirus* (COVID-19), *virus JC*, *flavivirus* (virus del Nilo o dengue), *VIH* y el *poxvirus* (viruela del mono o Mpox).
- ❖ **Bacterianas:** Dentro de estas se incluyen principalmente ***Listeria*** y *Borrelia burgdorferi*

Encefalitis herpética (EH)

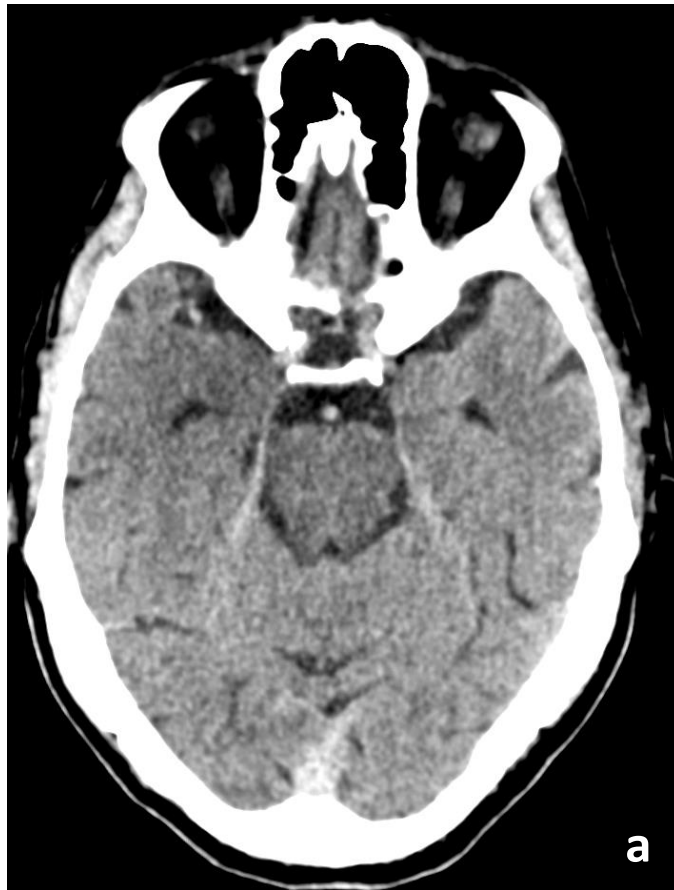
- La encefalitis **más frecuente**.
- Suelen ser agudas y secundarias a la **reactivación de la infección latente**.
- En adultos, el **VHS-1 es el virus más frecuentemente asociado**, siendo en neonatos e inmunodeprimidos el VHS-2. El VHH-6 es la más severa y letal de ellas.
- Es importante tener un diagnóstico precoz, ya que es la **causa más frecuente de encefalitis necrotizante hemorrágica** y tiene una **alta mortalidad sin tratamiento (50-70%)**.
- Otras complicaciones neurológicas asociadas al VHS son la meningitis aséptica (mayormente relacionada a VHS-2), la vasculitis, la neuritis y la mielitis o radiculitis.

- **Diagnóstico:** Correlación entre la clínica, serología, LCR (pleocitosis linfocitaria, proteínas elevadas y **ADN en PCR**) e imagen. **Imagen: Distribución unilateral, con predilección por región temporal mesial o anterior.** También puede afectarse el córtex insular o giro cingulado. Puede asociar hemorragias.

Pruebas de imagen:

- **TC:** Puede ser **normal hasta 3 a 5 días** después de iniciados los síntomas. Hipodensidades en lóbulo temporal, asimétricas, pudiendo afectar la superficie orbitaria del lóbulo frontal, ínsula y el cíngulo. **Implica un estado avanzado de la enfermedad y peor pronóstico.**
- **RM: Hiperintensidad T2/FLAIR** en región temporal mesial, corteza orbitofrontal, ínsula y el cíngulo. Puede haber focos de microhemorragia. **Suele restringir a la difusión y realzar intensamente al contraste.**

¡OJO! NO AFECTA A GANGLIOS BASALES



ADN
VHS 1 +

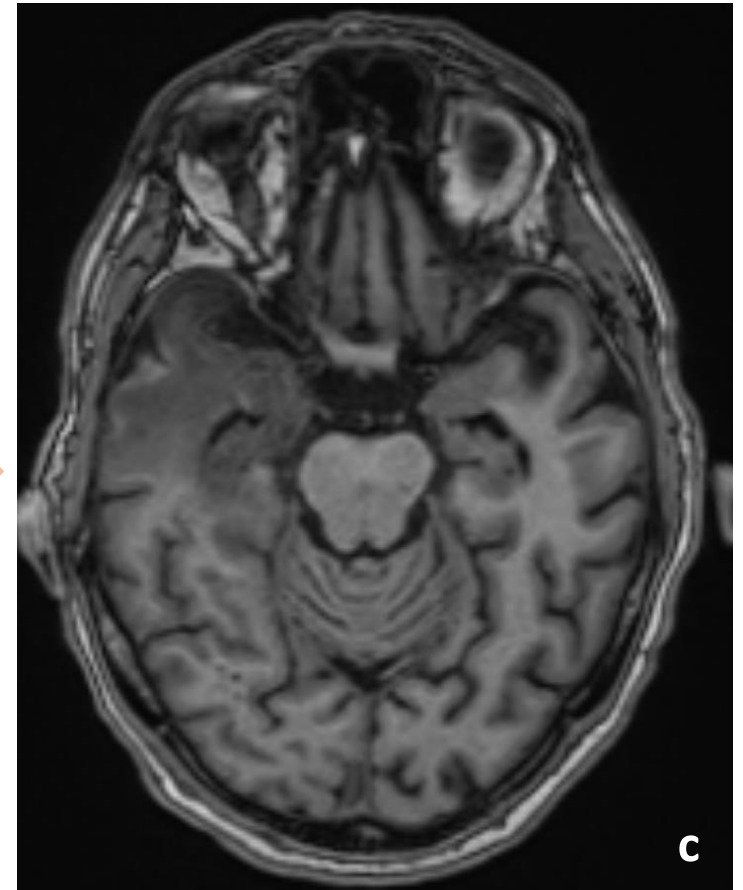


Imagen 1, 2 y 3. Paciente derivado a SUH por **cuadro de desorientación y fiebre de 48 horas de evolución**. En el TC inicial sin contraste (a), se aprecia una dudosa pérdida de diferenciación cortical en lóbulo temporal anteromedial derecho, en uncus temporal, siendo sospechosa de encefalitis herpética. Al día siguiente **se confirma ADN de VHS tipo 1 en LCR**, mostrándose una severa progresión de la hipodensidad y de la expansividad, que se extiende a ínsula y lóbulo temporal ipsilateral (b). En la RM en secuencia FLAIR (c) realizada los días posteriores, se observa aumento de señal FLAIR corticosubcortical temporal derecha con extensión en profundidad hacia el uncus temporal y región del hipocampo así como también corteza insular y frontobasal parasagital derecha.

3. Tipos de encefalitis

- **Autoinmunes:** Su diagnóstico suele ser por exclusión. Se diferencian en los subtipos específicos de anticuerpos (anti rNMDA, anti rGABAb, anti rAMPA, anti proteína LGI1...). Dentro de estas se incluyen las no paraneoplásicas y las paraneoplásicas.
- **Indeterminadas:** Se consideran indeterminadas aquellas que cumplen criterios clínicos de encefalitis, pero sin etiología confirmada.

Encefalitis autoinmune (EA)

- Es una categoría de trastornos inflamatorios cerebrales originados por un mecanismo **inmunomediado** que ataca directamente a las neuronas. Aunque inicialmente se consideró un fenómeno paraneoplásico que afectaba principalmente al sistema límbico, actualmente se reconocen **numerosos casos no asociados a tumores y con afectación de áreas extralímbicas**.
- Esta enfermedad se clasifica según sus autoanticuerpos en el **Grupo I (antígenos intracelulares)** y el **Grupo II (antígenos de superficie celular)**, que generalmente responden mejor al tratamiento inmunosupresor.
- **Diagnóstico:** Suele seguir unos criterios diagnósticos. Según la **correlación entre el cuadro clínico**, la **detección de anticuerpos específicos** y las **manifestaciones de la RM**.

Clínica:

- Inicio subagudo de **déficits de memoria, síntomas psiquiátricos, convulsiones y alteración del estado mental**. Algunos subtipos presentan síndromes muy definidos; por ejemplo, la **EA por anti-LGI1 se asocia con convulsiones distónicas faciobraquiales e hiponatremia**, mientras que la EA por anti-NMDAR progresa desde síntomas psiquiátricos hasta trastornos del movimiento y disfunción autonómica.

Según Graus et al [6], ante una sospecha de encefalitis de nueva aparición se debería seguir unos criterios que diferencien la encefalitis límbica, que suelen asociar anticuerpos, de aquellas que probablemente no lo sean:

CLÍNICA	Categoría diagnóstica	Criterios clínicos
	Posible EA	- Inicio subagudo (<3 meses) con alteraciones de memoria, síntomas psiquiátricos o cambios del nivel de conciencia. - Al menos uno: déficit neurológico focal, convulsiones sin causa evidente, pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm³), o hallazgos sugestivos en RM. - Exclusión de otras etiologías probables
	EA límbica definitiva	- Inicio subagudo (<3 meses) con síntomas compatibles con afectación límbica (memoria, convulsiones, síntomas psiquiátricos). - Anomalías bilaterales en lóbulos temporales mediales en RM (T2/FLAIR). - Al menos uno: pleocitosis en LCR o EEG con alteraciones temporales (ondas lentas o actividad epiléptica). - Exclusión de otras causas.
	EA probable seronegativa	- Inicio subagudo (<3 meses) con alteraciones cognitivas o psiquiátricas. - Exclusión de síndromes autoinmunes bien definidos. - Ausencia de autoanticuerpos conocidos en suero y LCR + al menos dos de los siguientes: · Hallazgos sugestivos en RM · Alteraciones inmunológicas en LCR (pleocitosis, bandas oligoclonales, índice IgG/albúmina elevado) · Biopsia cerebral con infiltrado inflamatorio - Exclusión de otras etiologías.

Tabla 2. Criterios clínicos propuestos para encefalitis autoinmune adaptados de [6] Graus F et al. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. LCR: líquido cefalorraquídeo. EEG: electroencefalograma

Así, según el grupo al que pertenezca cada anticuerpo y su comportamiento, comparten unas características en común, resumidas en la siguiente tabla:

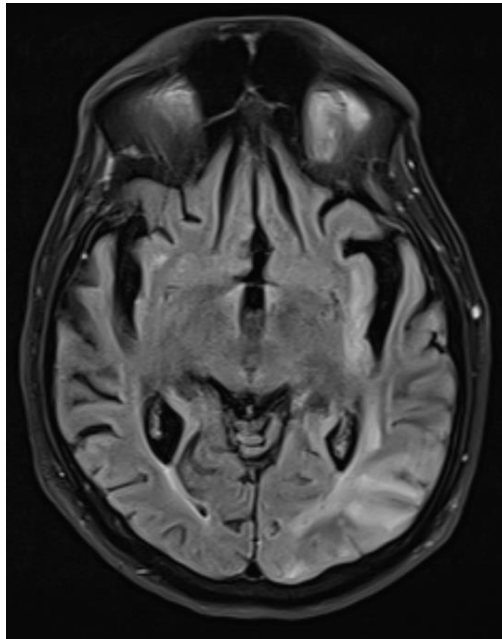
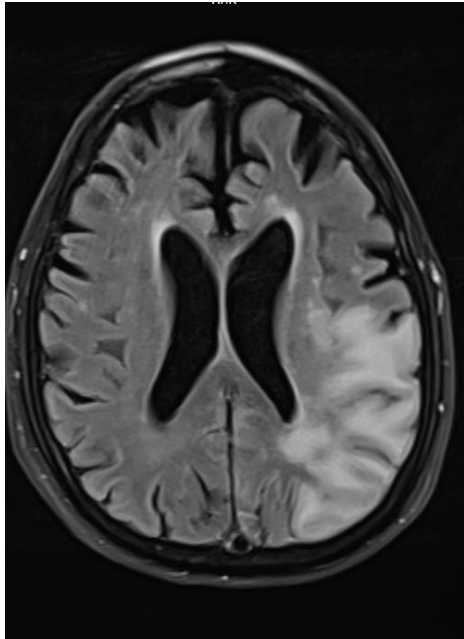
ANTICUERPOS	Grupo I (antígenos intracelulares)	Grupo II (antígenos de superficie celular)
	• Mecanismo: el daño neuronal es mediado principalmente por células T CD8+, provocando destrucción neuronal. • Anticuerpos: anti-Hu (ANNA-1), anti-Ri (ANNA-2), anti-Ma2, anti-GAD, anti-Yo y anti-CV2/CRMP5. • Pronóstico: Desfavorable e irreversible. Pobre respuesta a inmunoterapia.	• Mecanismo: los anticuerpos suelen ser patogénicos por sí mismos, interfiriendo directamente con la función sináptica. • Anticuerpos: anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABAAR, anti-GABABR y anti-AMPA. • Pronóstico: Favorable y reversible. Buena respuesta a inmunoterapia.
	Paraneoplásicos	No paraneoplásico

Tabla 3. Características de cada grupo de anticuerpos.

En definitiva, los anticuerpos más frecuentes y reconocidos son:

- **Anti-NMDAR (Receptor de N-metil D-aspartato):** Es el anticuerpo **más frecuente** del Grupo II (antígenos de superficie) y en general, con una incidencia de 0.5 por millón de personas-año. Perfil Clínico: Presenta un síndrome muy definido que progresa desde **síntomas psiquiátricos y conductuales** prominentes hacia déficits de memoria, convulsiones, discinesias y disfunción autonómica. Asociación Oncológica: Se asocia a **teratomas ováricos** en más del 40% de los casos. Imagen (RM): Muy frecuentemente la resonancia magnética es normal (70-90% de los casos).
- **Anti-LGI1 (proteína inactivada por glioma, rica en leucina tipo 1):** Junto con el anti-NMDAR, es de los más comunes del Grupo II (0.4 por millón de personas-año) y es la **causa más frecuente de encefalitis límbica no paraneoplásica**. Perfil Clínico: Se caracteriza **por convulsiones distónicas faciobraquiales (FBDS)**, hiponatremia y trastornos del sueño. Imagen (RM): Muestra el patrón típico de **encefalitis límbica** (hiperintensidad en el lóbulo temporal medial) en el 73-83% de los casos.
- **Anti-Hu (ANNA-1):** Es el anticuerpo **paraneoplásico más común** del Grupo I (antígenos intracelulares), con una incidencia de 0.4 por millón de personas-año. Perfil Clínico: Además de la **encefalitis límbica**, suele causar neuropatía sensorial y síndrome cerebeloso. Asociación Oncológica: Muy alta (75-80%), principalmente con **cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)**.
- **Anti-GAD (Glutamato descarboxilasa):** Aunque ataca un antígeno intracelular, es una excepción porque suele ser no paraneoplásico (<10% de asociación con tumores). Perfil Clínico: Se asocia con encefalitis límbica con convulsiones prominentes, síndrome de la persona rígida y ataxia cerebelosa. También se vincula con enfermedades autoinmunes sistémicas como la diabetes tipo 1.
- Otros anticuerpos relevantes son: Anti-Ma2 (frecuente en hombres jóvenes con tumores testiculares; suele afectar el tronco del encéfalo y el diencefalo, causando parálisis de la mirada), anti-CASPR2 (asociado al síndrome de Morvan -hiperexcitabilidad del nervio periférico, insomnio y disfunción autonómica-), anti-CV2/CRMP5 (Caracterizado por un patrón de encefalitis estriatal -afectación de los ganglios basales- que se manifiesta con corea y movimientos involuntarios; altamente asociado a CPCP y timomas) y anti-GFAP (Presenta un patrón radiológico único de realce lineal perivascular radial en la sustancia blanca).

Tratamiento: muchas de ellas suelen responder favorablemente a inmunoterapia o corticoides, orientado su diagnóstico a patología inflamatoria, que se demuestra en el siguiente caso:



Comienza
tratamiento
con
corticoides

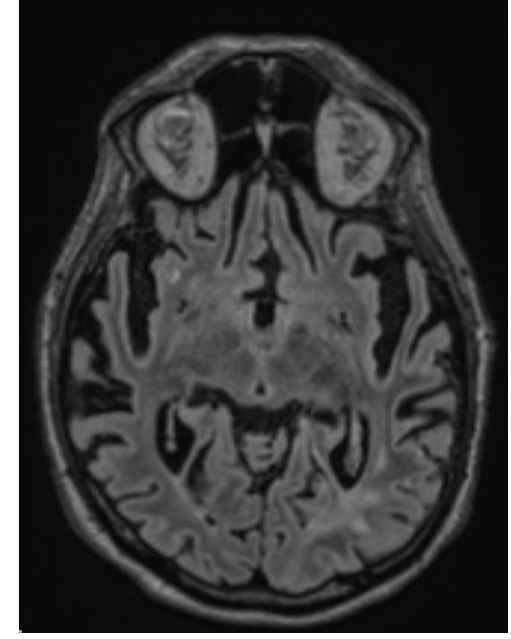
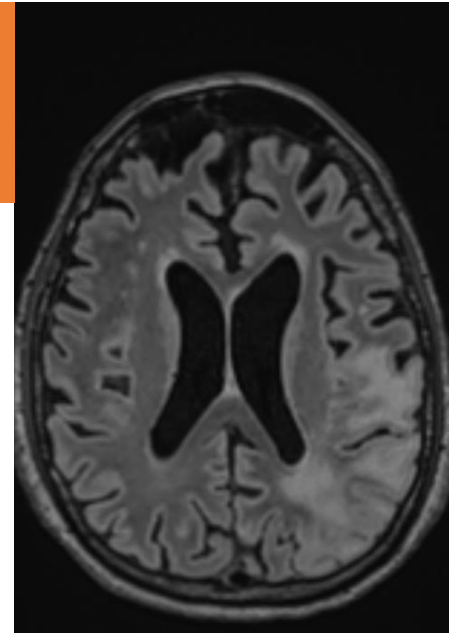


Imagen 4 y 5. RM craneal en secuencias FLAIR de varón de 81 años sin AP relevantes que ingresa en medicina interna por **síndrome confusional y persistencia de desconexión del medio**. Se aprecian **lesiones hiperintensas** que afecta fundamentalmente a **la región temporal, parietal y occipital** del hemisferio izquierdo.

Imagen 6 y 7. RM craneal en secuencias FLAIR del mismo paciente a los diez días tras comenzar tratamiento corticoideo. Continúa visualizándose una lesión extensa, hiperintensa temporoparietal izquierda **con disminución de las alteraciones de señal y casi resolución a nivel occipital**, lo que orienta a una etiología inflamatoria.

Pruebas de imagen:

- **RM:** Predilección por el **sistema límbico** (similar a encefalitis herpética). Sin embargo, la EA también puede manifestarse con **patrones extralímbicos** que incluyen **afectación cortical, estriatal (ganglios basales), diencefálica (tálamo e hipotálamo) o del tronco del encéfalo**. Suelen no presentar restricción a la difusión (menos del 10%), ser bilateral (y asimétrica) y el realce con contraste es poco común; hallazgos que la diferencian de EH.

En algunas ocasiones, cada anticuerpo se relaciona con una afectación anatómica específica

¡OJO! ANTI-NMDAR PUEDE TENER RM NORMAL en un 70-90% de ocasiones.

1. **Patrón Límbico (patrón clásico y más frecuente):** Centrado en la región **temporal mesial (hipocampo, amígdala, uncus temporal, giro parahipocampal)**, característico de anticuerpos como **anti-LGI1, GABABR y GAD**. Suele ser bilateral y asimétrico.
2. **Patrón Estriatal:** Que afecta a los **ganglios basales**, típico de **anti-CV2/CRMP5 y anti-D2R**.
3. **Realce Perivascular:** Un hallazgo muy específico del **anticuerpo anti-GFAP**.
4. **Afectación del tronco y del diencefálica:** Asociada frecuentemente a **anti-Ma2**.
- 5 y 6. **Patrones corticales y cerebelosos:** Detallando la implicación de anticuerpos como **anti-MOG, anti-NMDAR o anti-Yo**.

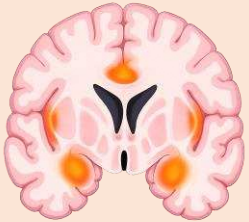
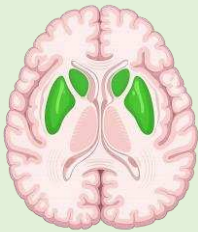
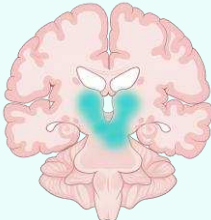
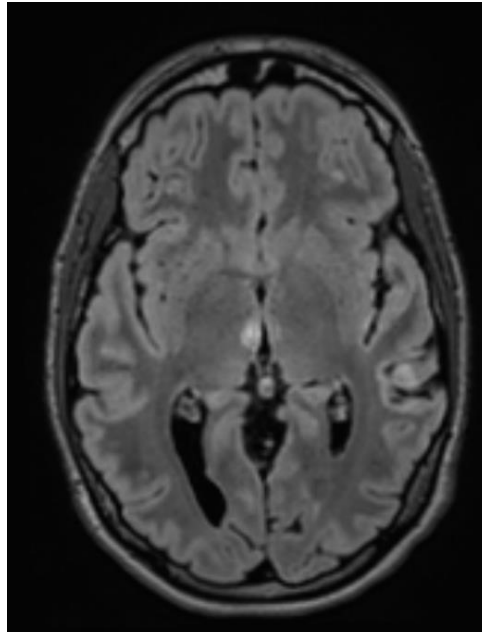
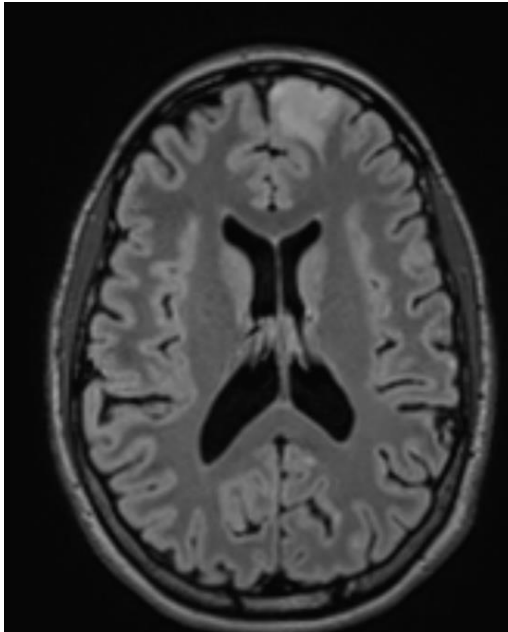
Patrón límbico (El más frecuente)	Patrón estriatal	Realce perivascular	Afectación del tronco y diencefálica	Patrones corticales	Patrones cerebelosos
					
Temporal mesial	Ganglios basales	Sustancia blanca	Tronco del encéfalo, tálamo o hipotálamo	Corteza	Cerebelo
Anti-LGI1 (más frecuente), anti NMDAR, anti-GABABR, anti-GAD, CASPR2, anti-Hu.	anti-CV2/CRMP5 y anti-D2R (pediátricos).	Anticuerpo anti-GFAP.	anti-Ma2 (tumores testiculares), anti-Ri, anti NMO, anti-Hu, anti-KLHL11.	anti-MOG (niños y jóvenes), anti-NMDAR, anti-GABAAR.	anti-Yo (PCA-1,tumores ginecológicos), anti-Hu, anti-KLHL11, anti-Ki.
DDX: encefalitis herpética.	DDX: Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ), infecciosas (VVZ, VEB, virus respiratorios, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis Japonesa)	DDX: neurosarcoidosis , granulomatosis linfomatoide(LYG), infecciosas (Rotavirus)	DDX: Listeria , enfermedad de Behcet, ECJ, Enterovirus .	DDX: infartos . Amebas (lóbulo frontal).	DDX: Listeria , Rotavirus, VVZ, VEB.

Tabla 4. Imágenes adaptadas de [3] *Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know*, en las cuales se presentan los patrones característicos relacionados con cada anticuerpo. Es importante tener en cuenta el diagnóstico diferencial (DDX) de otro tipo de enfermedades.

En este caso vemos un ejemplo de una encefalitis autoinmune positiva para anticuerpos GABA:



Comienza
tratamiento
con
rituximab



Acs GABA +

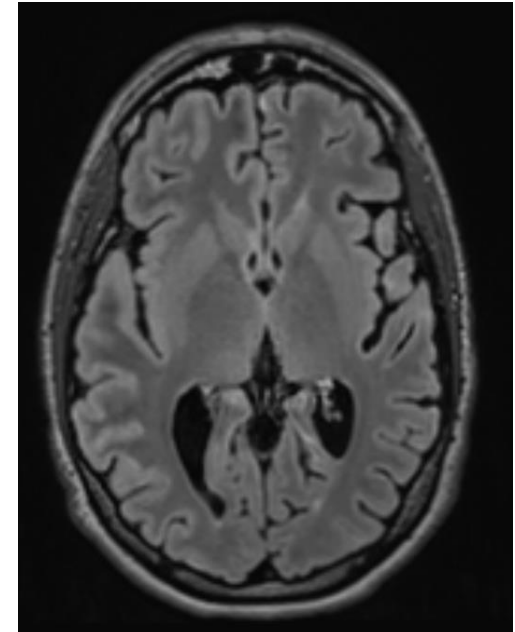
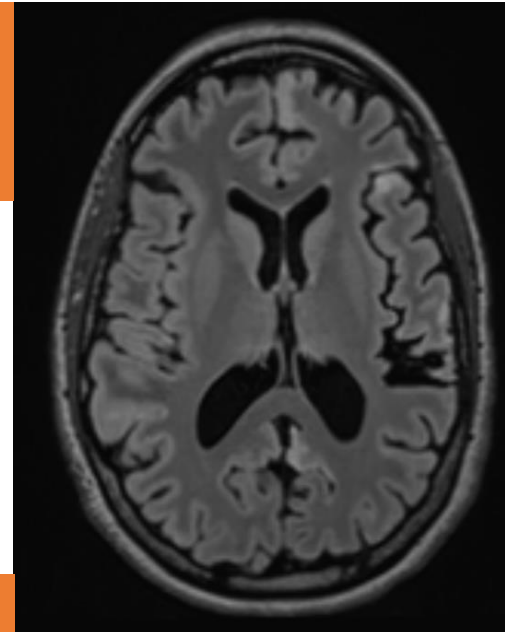


Imagen 8 y 9. RM craneal en secuencias FLAIR de mujer de 33 años que presenta migrañas con aura que debutan en 2023, asociando **crisis epilépticas sin respuesta al tratamiento**. Se aprecian **lesiones hiperintensas frontales parasagital izquierda anterior, tálamo derecho y temporal izquierda**.

Imagen 10 y 11. RM craneal en secuencias FLAIR de la misma paciente en 2025 y tras comienzo de tratamiento inmunosupresor. Las lesiones hemisféricas izquierdas han disminuido de tamaño e incluso, ha desaparecido el foco hiperintenso talámico derecho. Presenta **autoanticuerpos GABA +**, siendo diagnóstico de encefalitis autoinmune contra anticuerpos contra receptores GABA, muchas veces desapercibidas en técnicas convencionales.

4. Otros diagnósticos diferenciales

- **Astrocitoma IDH mutado de bajo grado:** Simuladores de encefalitis. RM: **Hiperintensidad en T2 en lóbulos temporales mediales** o frontales, sin efecto masa o realce significativo. **Signo del mismatch en T2/FLAIR.** Espectroscopia: pico de colina elevado.
- **Eventos isquémicos:** Muchas veces presentan clínica indistinguible de la encefalitis, siendo relevante recurrir a la RM en el seguimiento, el LCR (pleocitosis ligera, proteinorraquia, sin microorganismo identificado) y anticuerpos. Por lo tanto, siempre **debe excluirse un ictus embólico de origen indeterminado (ESUS) hasta que se demuestre lo contrario.**
- **Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM):** presentación sin encefalopatía. Postinfecciosa. Sustancia gris y sustancia blanca. Puede tener **Acs anti MOG+.**
- **Neuromielitis óptica (NMOSD):** presentación sin encefalopatía. Alteraciones periventriculares y región endimaria. **Acs contra canales de aquaporina 4+.**
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** Infección por virus JC. Encefalitis subaguda en inmunodeprimidos (VIH) o con Natalizumab/Rituximab. RM: Hipointensidad T1, **hiperintensidad T2/FLAIR sin efecto masa.** **Signo de la vía láctea o Milky way:** múltiples pequeñas lesiones puntiformes en la sustancia blanca en T2/FLAIR.
- Otras: También son importantes diagnósticos diferenciales por su presentación subaguda la sífilis, tuberculosis, borreliosis, la infección por VIH. Otros pueden ser las encefalopatías por priones, cuya presentación clínica puede ser muy similar, pero tienen RM de cerebro característica con hiperintensidad de los caudados/tálamos y /o corteza con restricción en la secuencia de difusión.

Conclusiones

Las encefalitis inflamatorias, y en particular las paraneoplásicas, requieren un alto grado de sospecha clínica y una estrecha colaboración multidisciplinar. El reconocimiento precoz de los patrones de imagen permite guiar el estudio oncológico y mejorar el pronóstico mediante un tratamiento inmunomodulador y antitumoral oportuno.

Bibliografía

- [1]. Choque-Chávez FD, Jareno-Badenas A, Martín-Noguerol T, Pineda Ibarra C, Rodríguez Alvarez Y, González-Ortiz S, Medrano S, Bargalló N. **MRI in Diagnosis of Autoimmune Encephalitis**. Radiographics. 2025 Apr;45(4):e240195. doi: 10.1148/rg.240195. PMID: 40048390.
- [2]. Alaejos Pérez I, Garzón Ruiz J, Simal Fernández J, Nieto Arroyo M, Bahamonde Cabria S, Pérez Lázaro R, Barceló I Poch A, Onecha Vallejo M, Viñuela Rueda BE. **Neuroimaging in encephalitis: radiology patterns and differential diagnosis**. ECR2023. <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2023/C-18331>.
- [3]. Sanvito F, Pichiecchio A, Paoletti M, Rebella G, Resaz M, Benedetti L, Massa F, Morbelli S, Caverzasi E, Asteggiano C, Businaro P, Masciocchi S, Castellan L, Franciotta D, Gastaldi M, Roccatagliata L. **Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know**. Neuroradiology. 2024 May;66(5):653-675. doi: 10.1007/s00234-024-03318-x. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38507081; PMCID: PMC11031487.
- [4]. Herrada-de la Cruz D, Bustamante-Canales LAA, Silva-Carrasco CP, Faúndez-Silva RA. **Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1: revisión de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos**. Rev médica Clín Las Condes. 2025;36(3):192–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.004>.
- [5]. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. **Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas**. Rev. méd. Chile. 2018 Mar; 146(3): 351-361. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300351>.
- [6]. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. **A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis**. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.