

# Encefalitis límbica asociada a secreción inadecuada de hormona antidiurética. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Limbic encephalitis associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

A case report and literature review

Encefalite límbica associada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Relato de caso e revisão da literatura

Pablo Orellano<sup>1</sup>, Abayubá Perna Ramos<sup>2</sup>

## Resumen

La encefalitis límbica (EL) autoinmune es una afección neurológica infrecuente de curso subagudo con manifestaciones neuropsicológicas. Actualmente el tratamiento inmunoterápico agudo o de mantenimiento es dirigido según el anticuerpo neural acompañante y la presencia o ausencia de cáncer.

Presentamos el caso de una mujer de 52 años con hipotiroidismo autoinmune, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia (hipoNa) persistente, con evolución progresiva de pérdida de la memoria y crisis distónicas faciobraquiales (DFBC) a quien se le realiza un diagnóstico oportuno de encefalitis límbica.

Recibió tratamiento intravenoso combinado en base a corticoides e inmunoglobulina con buena respuesta y morbilidad mínima neuropsicológica.

El reconocimiento de esta patología permite un diagnóstico y tratamiento temprano, imprescindible para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** Encefalitis límbica  
Hiponatremia  
Síndrome de secreción  
inadecuada de ADH  
Demencia

**Key words:** Limbic encephalitis  
Hyponatremia  
Inappropriate ADH syndrome  
Dementia

1. Ex Profesor Adjunto de Endocrinología. Médico Internista. Hospital Regional de Mercedes.

2. Profesor Agregado de Neurología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UDELAR.

Servicio de Endocrinología Hospital Zoilo A Chelle. Mercedes. Uruguay. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR. Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente después del tratamiento para la publicación de este informe de caso y las imágenes adjuntas.

Correspondencia: Dr. Pablo Orellano. Correo electrónico: porellanoc@gmail.com

Recibido: 26/4/2022

Aprobado: 30/11/2022

## Introducción

La quinta parte del total de las encefalitis corresponde a formas mediadas por anticuerpos o encefalitis autoinmunes (AIE)<sup>(1)</sup>. El término AIE engloba un conjunto de procesos patológicos relacionados que comparten características clínicas y de neuroimagen superpuestas, con subtipos de anticuerpos específicos que los diferencian provocando el ataque inmunomediado a estructuras del sistema nervioso central (SNC)<sup>(2)</sup>. Históricamente asociada a un fenómeno autoinmune paraneoplásico contra antígenos intracelulares, los últimos 15 años dan cuenta de un conocimiento continuo de anticuerpos contra antígenos de la superficie celular, estos casos de AIE muestran una menor asociación con neoplasias<sup>(3)</sup>. El ataque inmunológico genera una respuesta inflamatoria localizada con manifestaciones clínicas y de imagen que representan la ubicación específica de la respuesta inmune subyacente dentro del SNC. La disfunción límbica es el hallazgo más constante, aunque determinado tipo de anticuerpos presentan afectación prominente extralímbica y otros carecen sistemáticamente de manifestaciones de imagen<sup>(4,5)</sup>. La manifestación clínica clásica se caracteriza por una evolución subaguda de deterioro de la memoria reciente, convulsiones y trastornos neuropsiquiátricos que sugieren compromiso del sistema límbico. La afectación diencefalo-hipotalámica provoca disautonomías y la alteración del eje hipotalámico-hipofisario provoca trastornos en la regulación de la temperatura, o hipoNa causada por SIADH. Junto al reconocimiento de nuevos anticuerpos se amplía el espectro de escenarios clínicos donde las manifestaciones de deterioro neurocognitivo y disfunción neuronal responden a la afección inmunomediada<sup>(6)</sup>. El enfoque actual del tratamiento incluye inmunoterapia y la remoción del tumor, cuando este existe como disparador inmunológico<sup>(7-9)</sup>.

Presentamos el caso de un paciente femenino de 52 años con diagnóstico de SIADH, que evolucionó hacia un cuadro clínico, imagenológico de AIE. Se realizó una revisión bibliográfica en PUBMED con el término encefalitis límbica desde el año 2000 a la fecha.

## Caso clínico

52 años. Sexo femenino. Empleada en cocina.

Antecedentes personales: posmenopáusica. Asma leve intermitente. Ex fumadora leve.

Medicada con sertralina (ISRS) por síntomas depresivos.

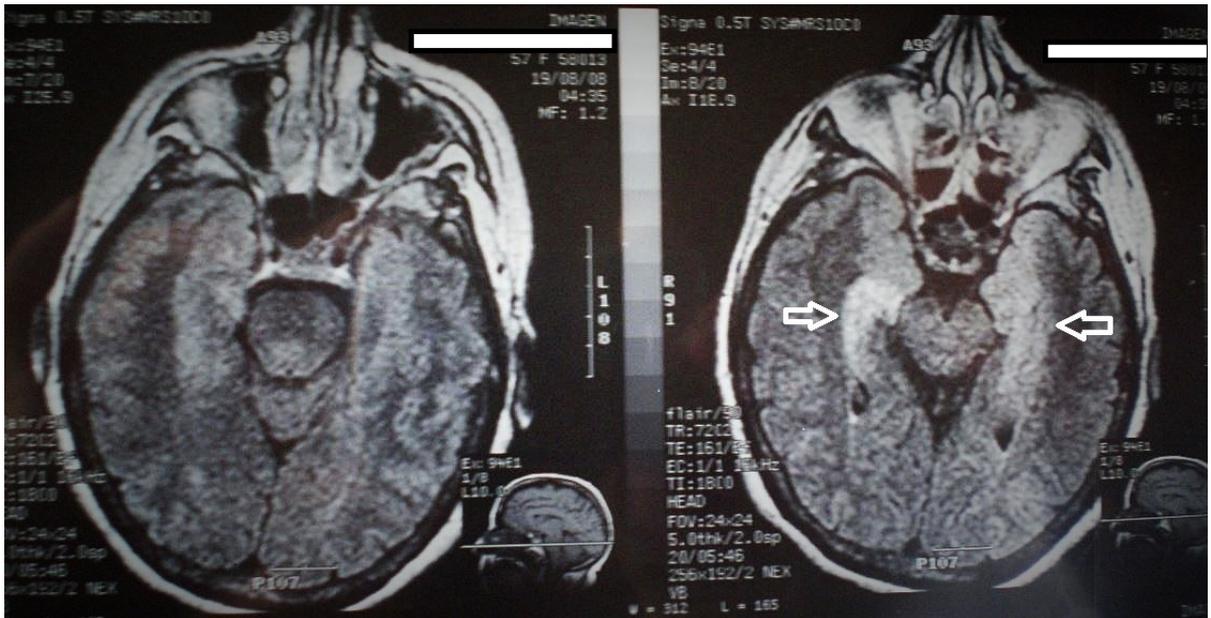
Antecedentes familiares: una hija con hipotiroidismo y enfermedad celíaca.

En el año 2008, fue enviada a endocrinología con diagnóstico de SIADH para su evaluación etiológica. El mes previo acudió al servicio de urgencias donde presentó episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en el contexto de hiponatremia (HipoNa) severa (105

mmol/l), normohidratada, sin falla cardíaca. Ingresada a CTI, los valores de laboratorio confirmaron hipoNa significativa (133 mmol/l), hipoosmolalidad (244 mOsm/kg), Na urinario de 24 h elevado (299 mmol/l) y osmolalidad urinaria elevada (402 mOsm/kg), todos sugestivos de SIADH. Función renal, hepática y suprarrenal normal. Hormona estimulante del tiroides (TSH 8,4 uIU/ml) y niveles de anticuerpos antitiroperoxidasa (anti TPO 400 UI/ml, vn <40) elevados, T3L, T4L normal. Fondo de ojo normal. Resonancia magnética (RM) sin patología intracraneana aguda. La evaluación en búsqueda de malignidad con imágenes de tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, evaluación ginecología y ecografía de aparato genital no reveló neoplasias subyacentes. El resto de la analítica en sangre, incluido, glucemia, hemograma completo, estudios de coagulación, iones K<sup>+</sup> y Ca<sup>+</sup>, niveles séricos de vitamina B12 y folato fueron normales. Fue suspendido el ISRS. Se le indicó; restricción hídrica 500 ml/día, DFH 300 mg/día y levotiroxina 50 µg/día. El sodio plasmático (Nap) fluctuó entre 130 y 135 mmol/l. Luego de una buena respuesta inicial, el paciente comenzó a deteriorarse en el transcurso de los 4 meses siguientes. Tuvo múltiples asistencias adicionales al departamento de emergencias por caídas recurrentes sin pérdida de conciencia, identificado síntomas sensoriales y autonómicos como piloerección y tuforadas en cara y tronco, precedidas de episodios de angustia o miedo a presentar una parálisis. Agrego movimientos anormales de tipo distónicos de hemicara y brazo izquierdo, de segundos de duración, varias veces al día. Deterioro progresivo de la memoria reciente, con olvidos frecuentes de objetos o hechos sucedidos en el día, lo que la desorientaba. Alteración del sueño y el comportamiento con pérdida de las habilidades sociales, debió dejar de trabajar. Durante este tiempo, su Nap volvió a disminuir a valores de 123-128 mmol/l. No presentó historia de fiebre. El examen neurológico no reveló signos de localización o lateralización, fueron corroboradas las DFBC. La evaluación neuropsicológica mostro un síndrome mnésico orgánico con perfil mesotemporal, síndrome disejecutivo y enlentecimiento sicomotor, cumpliendo criterios de demencia adquirida del adulto.

Una nueva RM con recuperación de la inversión atenuada de fluidos (FLAIR) reveló aumento de la señal en T2 en sector mesial de ambos lóbulos temporales, sin realce con gadolinio, compatible con EL (figura 1).

El SPECT no presentó un patrón específico. El EEG no mostró alteraciones o descargas epileptiformes. El análisis del LCR presentó citología y química normales, bandas oligoclonales negativas, pruebas microbiológicas negativas (PCR del virus del herpes simple tipo 1, 2 y varicela zoster; tinción de Gram y tinción ácido-resistente). Los anticuerpos séricos y en LCR contra antígenos onconeurales (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo) fueron ne-



**Figura 1.** RM. Plano axial, T2/secuencia FLAIR. Nótese la hiperintensidad (flechas) bilateral y asimétrica en el sector mesial de ambos lóbulos temporales.

gativos. Las pruebas serológicas microbiológicas (VIH y *Treponema pallidum*), y los anticuerpos autoinmunes sistémicos (anti-dsDNA, p-ANCA, cANCA), anticuerpo antinuclear, anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM, anticardiolipina, fueron negativos. La dosificación de TSH bajo tratamiento fue normal.

Basados en la clínica, la ausencia de meningismo, citología y microbiología normal del LCR, EEG normal y una RM diagnóstica (sin evidencia de malignidad), se estableció el diagnóstico posible de AIE no paraneoplásica. Se sometió a tratamiento con metilprednisolona iv 1 g/día durante cinco días consecutivos y luego inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 400 mg/kg/día durante cinco días. Adicionalmente se trató con DFH, quetiapina, tiapridal, y clonazepam. Al alta recibió prednisona v/o en dosis descendente. El SIADH se normalizó, cesaron las DFBC, hubo una mejoría lenta pero significativa en el aspecto cognitivo, con síntomas mínimos del estado de ánimo. La RM de control fue normal. Actualmente la paciente vive con su hija, puede completar todas sus actividades de la vida diaria, realizando labores habituales en domicilio y maneja dinero. Tratada con levotiroxina y quetiapina.

## Discusión

Los trastornos del SNC mediados por anticuerpos se pueden clasificar en paraneoplásicos o no paraneoplásicos, según la presencia o ausencia de una neoplasia maligna subyacente, respectivamente. La AIE incluye dos categorías principales: encefalitis límbica paraneoplásica clásica (ELP) con autoanticuerpos contra antígenos

neuronales intracelulares (por ejemplo Hu y Ma2)<sup>(10)</sup> y encefalitis sinápticas autoinmunes (ESA) con autoanticuerpos contra antígenos sinápticos o de superficie neuronal, con menor asociación tumoral<sup>(3,8)</sup>,<sup>(11)</sup> (tabla 2). Esta distinción es clínicamente relevante con implicancias en la respuesta al tratamiento, asociación a una neoplasia maligna subyacente y el pronóstico general a largo plazo. Independientemente de la etiología y tipo de anticuerpos existe una clara predilección en la AIE por los antígenos dentro del sistema límbico, este comprende la amígdala, el tálamo, el hipotálamo y los lóbulos temporales mediales y es el responsable de modular el comportamiento, gobernar las emociones y controlar funciones neuroendocrinas.

## Diagnóstico

El síndrome de ELP fue descrito por primera vez por el neuropatólogo británico Corsellis y colaboradores, en 1968<sup>(12)</sup>. A los criterios diagnósticos iniciales le sucedieron modificaciones en el año 2007 para dar cuenta del subconjunto creciente de formas no paraneoplásicas de AIE, que también demostraron una afectación límbica prominente<sup>(13,14)</sup>. Actualmente se basa en una combinación de características clínicas, estudios paraclínicos y detección de anticuerpo específico<sup>(3,9)</sup> (tabla 1). El deterioro cognitivo responde con mayor frecuencia a enfermedades neurodegenerativas pero un entorno clínico determinado como el de nuestra paciente puede ser indicativo de una demencia autoinmune, deterioro en el joven (<45 años) o demencia de inicio temprano (<65 años), comienzo subagudo y rápidamente progresivo,

**Tabla 1.** Encefalitis límbica autoinmune. Criterios diagnósticos<sup>(9)</sup>

1	Déficit de la memoria reciente, convulsiones, síntomas psiquiátricos que sugieren la participación del sistema límbico. Evolución subaguda, progresión rápida en menos de 3 meses.
2	Anomalías cerebrales bilaterales en la RM en secuencia FLAIR ponderada en T2, restringidas a los lóbulos temporales medios (se puede utilizar PET-FDG).
3	Uno de los siguientes: -Pleocitosis en LCR (recuento de glóbulos blancos de 5 cel/mm <sup>3</sup> ). -EEG con actividad epiléptica u ondas lentas que involucran los lóbulos temporales.
4.	Exclusión razonable de causas alternativas
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando se cumplen los cuatro criterios</li> <li>• Dos de los primeros tres criterios, más la detección de anticuerpos contra proteínas de la superficie celular sinápticas o anticuerpos onconeurales.</li> </ul>
RM: resonancia magnética nuclear; FLAIR: recuperación de inversión atenuada de fluidos; PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; EEG: electroencefalograma.	

convulsiones (particularmente las DFBC), antecedente familiar de cáncer o autoinmunidad, tabaquismo. Desarrollándose en un periodo de 4 meses, luego de la presentación inicial como SIADH severo. Presento síntomas neuropsicológicos (60%-90% de los pacientes con AIE), con cambios de las conductas habituales, irritabilidad, depresión, ansiedad, trastornos del sueño y confusión, magnificados por la pérdida significativa de la memoria reciente (80%-97% de los casos) con amnesia anterógrada, siendo relevante el deterioro cognitivo conductual, documentado en la evaluación neuropsicológica, esta sirve como línea de base a partir de la cual se puede juzgar la respuesta a la inmunoterapia<sup>(6)</sup>. Como en nuestro caso, a un 10% de estos pacientes les precede el diagnóstico de depresión<sup>(15)</sup>. Presentó crisis epilépticas (50% a 90% de los pacientes) como hechos vinculados a la inflamación y actividad irritativa cortical, con un episodio de crisis tónico clónico generalizado vinculado a hipoNa severa y episodios de distonía faciobraquial con pródromos emocionales dado por angustia y miedo. Afectación diencefalo-hipotalámica con distermia y piloerección. El SIADH con hipoNa refractaria traduce la afectación del eje hipotalámico-hipofisario.

Con una RM previa normal, la progresión de los síntomas llevó a solicitar una nueva RM, observándose un cambio característico como la hiperintensidad en la mitad interna de los lóbulos temporales en señal ponde-

radas en T2, en secuencias FLAIR (figura 1), de ocurrencia dispar (25% en ELP y hasta un 74% en EL por anti-LGI1). La RM puede ser normal aun en enfermedades graves o al inicio de la misma como ocurrió en nuestra paciente. Cuando el electroencefalograma (EEG) tampoco revela anormalidades, la exploración con tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) es útil. El EEG presenta alteraciones hasta en un 60% de los casos, con descargas focales de ondas agudas en región temporal y actividad lenta focal o difusa en los intervalos<sup>(16)</sup>. En nuestro paciente no reveló alteraciones, destacamos que las DFBC rara vez tienen correlación con el EEG basal. La monitorización por videoelectroencefalograma puede ser una herramienta valiosa en estos casos<sup>(17)</sup>. El estudio del LCR mostró un citoquímico y microbiología sin alteraciones (permitiendo alejar otros diagnósticos). Se encuentran alteraciones hasta en un 60%-80% de los enfermos con ELP. En la encefalitis anti-LGI1 (ESA) hasta un 75% de los casos presentan un LCR normal<sup>(18)</sup>. Más allá de la normalidad citoquímica, se detectan autoanticuerpos neuronales en la mayoría de las EL. Estos anticuerpos en suero o LCR representan un hallazgo específico en el diagnóstico y ocurre en el 80% de los pacientes<sup>(13,19)</sup>. Su detección facilita el diagnóstico de EL, promueve la identificación temprana de tumores subyacentes<sup>(3,9)</sup>, permite planificar el tratamiento específico y evaluar el pronóstico<sup>(20)</sup>. Es preferible solicitar un panel de anticuerpos dado que la mayoría de los síndromes clínicos pueden ser causados por una amplia variedad de autoanticuerpos (tabla 2). En 2008 los anticuerpos onconeurales solicitados en nuestra paciente fueron negativos, no contando con la posibilidad de solicitar anticuerpos contra antígenos de superficie celular que se evalúan actualmente. La ausencia de anticuerpos no invalida el diagnóstico de EL.

El contexto clínico, analítico y una RM sugestiva llevó al planteo de EL. Los anticuerpos antionconeurales negativos y la ausencia de neoplasia subyacente propiciaron el diagnóstico posible de ELNP (actualmente ESA).

### Etioopatogenia

En la ESA, los anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana son los responsables directos del daño neuronal, cuya citotoxicidad es por mecanismos inmunitarios humorales mediada por complemento, con mejor respuesta a la inmunoterapia. En ocasiones estas AIE tienen una infección viral prodrómica, o presentan un trastorno autoinmune subyacente. La afección autoinmune hacia proteínas sinápticas puede dar como resultado la regulación a la baja de los receptores que conduce a una transmisión sináptica alterada asociada con la actividad epileptiforme<sup>(19)</sup>. En la ELP, la expresión tumoral de proteínas que normalmente también son expresadas por las

neuronas inicia una reacción cruzada contra las estructuras límbicas como parte de la respuesta inmunitaria antitumoral. Surgirían así los anticuerpos onconeuronales contra diferentes proteínas intracelulares (intranucleares o intracitoplasmáticas). La lesión estaría mediada por células T citotóxicas que se dirigen a antígenos neuronales intracelulares y antígenos onconeuronales como parte de la respuesta inmunitaria al cáncer. Presentan peor evolución y son menos sensibles a la inmunoterapia<sup>(16)</sup>.

### Diagnóstico diferencial

A pesar de su creciente reconocimiento como una causa poco común de alteración del estado mental, la AIE es un diagnóstico de exclusión con causas que a menudo se identifican durante la evaluación de diagnóstico estándar<sup>(21)</sup> (tabla 3). En nuestro caso la evaluación permitió alejar la probabilidad de meningoencefalitis infecciosa (especialmente encefalitis viral por herpes simple), la deficiencia de tiamina o de vitamina B12, intoxicación por drogas, enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob), encefalopatía lúpica, tumor cerebral y estado epiléptico subclínico, entre otros cuadros. La presencia de hipotiroidismo subclínico con anti TPO elevados (400 UI) puede plantear un dilema con la encefalopatía de Hashimoto (EH). Los anti TPO, son comunes en la población general y a menudo se asocian con otras enfermedades autoinmunes incluyendo la AIE. La EH es una enfermedad clínicamente heterogénea que no tiene criterios diagnósticos definidos de etiología poco clara. Es poco probable que los anticuerpos anti tiroideos sean los mediadores de la encefalopatía, aunque las dos entidades podrían representar un espectro patogénico. Sin embargo, no existen características clínicas distintivas entre los pacientes positivos para anticuerpos antitiroideos con y sin anticuerpos antineuronales<sup>(22)</sup>. Un 60% de los casos de EH se presentan con una clínica recurrente episódica no progresiva con fenómenos de *stroke like* y cuya neuroimagen a menudo muestra lesiones hiperintensas en parches y confluentes en T2-FLAIR en la sustancia blanca subcortical, periventricular y profunda con un “patrón migratorio” en diferentes regiones del cerebro<sup>(23)</sup>.

En los últimos años el estudio de las EL muestra un escenario dinámico con reconocimiento continuo de nuevos autoanticuerpos contra proteínas de superficie de la célula neuronal que se manifiestan con síndromes clínicos específicos, asociación con neoplasias y diferentes respuestas al tratamiento<sup>(6)</sup> (tabla 2). Nuestra paciente presentó hechos clínicos y evolutivos distintivos que pueden incluirla dentro de la AIE por anti-LGI1<sup>(24,25)</sup> al presentar: hipoNa severa refractaria (65%-80% de los casos)<sup>(26)</sup>, trastornos mnésicos (70%-97% de los casos)<sup>(18,19,27)</sup>. Crisis epilépticas, específicamente DFBC (47% de estos pacientes), que consisten en episodios breves y frecuentes de contracciones involuntarias unilaterales

**Tabla 2A.** Autoanticuerpos contra antígenos del SNC intracelulares relacionados a encefalitis límbica<sup>(6)</sup>.

Anticuerpos antiantígenos intracelulares	<p><b>Anti-Hu, ANNA-1</b> (anticuerpos nucleares antineuronal tipo 1)</p> <p><b>Anti-Ma2</b> (casi siempre señalan un cáncer subyacente)<sup>(9,10)</sup></p> <p><b>Anti-CV2 CRMP5</b> (proteína 5 mediadora de la respuesta a la colapsina)</p> <p><b>GAD-65</b> (ácido glutámico descarboxilasa-65)</p> <p><b>GFAP</b> (proteína ácido fibrilar glial)</p> <p><b>Anti-anifisina</b></p> <p><b>Anti-ANFL</b> (cadena ligera de neurofilamento)</p> <p><b>Anti-Yo</b> (anticuerpos anti células parietales 1)</p> <p><b>Anti-Ri ANNA-2</b> (anticuerpo nuclear antineuronal 2)</p> <p><b>AKS</b> (adenilato quinasa 5)</p> <p><b>PCA-2/MAP1B</b> (antígenos de células de Purkinje-2/proteína 1B asociada a microtúbulos)</p>
--	---

**Tabla 2B.** Auto anticuerpos contra antígenos del SNC de la superficie celular relacionados a encefalitis límbica<sup>(6)</sup>

Anticuerpos antiantígenos de la superficie neuronal <sup>(28)</sup>	<p><b>Anti-NMDAR</b> (receptor N-metilD-aspartato)</p> <p><b>Anti-LGI1</b> (proteína 1 rica en leucina de glioma inactivado)<sup>(20)</sup></p> <p><b>Anti-AMPA</b> (antirreceptor del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)</p> <p><b>Anti-GABAAR</b> (antirreceptor ácido y amino butírico tipo A)</p> <p><b>Anti-GABABR</b> (antirreceptor ácido y amino butírico tipo B)</p> <p><b>mGluR5</b> (receptor metabotrópico de glutamato 5)</p> <p><b>GlyR α1</b> (subunidad alfa-1 del receptor de glicina)</p> <p><b>IgLON5</b> (miembro 5 de la familia de moléculas de adhesión celular de tipo inmunoglobulina IgLON)</p> <p><b>Anti-CASPR2</b> (anticuerpos antiproteína-like asociada a la contactina-2)</p> <p><b>DPPX</b> (proteína 6 similar a la dipeptidil aminopeptidasa)</p> <p><b>Neurexin 3α</b></p>
---	---

**Tabla 3.** Encefalitis límbica: diagnóstico diferencial<sup>(9)</sup>

Etiología	Enfermedad
Infecciosa	Encefalitis herpética-HIV Encefalopatía séptica
Autoinmune	Encefalopatía de Hashimoto Encefalopatía lúpica Enf. de Sjögren
Inflamatoria	Vasculitis primaria del SNC Encefalomiелitis aguda diseminada
Neoplásica	Tumores primarios y secundarios del SNC Glioma-linfoma
Enfermedad por priones	Enf. de Creutzfeldt-Jakob
Neurovascular	ACV-Hipoxia vascular
Psiquiátrica primaria	Psicosis agudas
Epiléptica primaria	Epilepsia temporal o psicomotora Convulsiones atípicas y/o subclínicas
Déficit vitamínicas/ metabólica	Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff Deficiencia de vitamina B12 Encefalopatía metabólica
Toxicidad por drogas	Interacciones o efectos neurotóxicos de medicamentos Abuso de drogas ilícitas, abstinencia

HIV: virus de inmunodeficiencia humana; SNC: sistema nervioso central; ACV: accidente cerebrovascular.

o bilaterales de miembros superiores, con una postura distónica del brazo y a menudo acompañadas de una contracción facial breve<sup>(18,19,26,28,29)</sup>. Una excelente respuesta al tratamiento con mejoría cognitiva también es observada<sup>(18,19)</sup>.

Descrita en el año 2010, ESA por anti-LGI1 es el anticuerpo más común que se encuentra en la EL. La incidencia anual de ESA anti-LGI1 en los Países Bajos fue de 0,83 por millón<sup>(18)</sup> con mayor prevalencia a los 50-60 años en el sexo masculino. La presentación clínica incluye deterioro cognitivo subagudo, pérdida de memoria a corto plazo, cambios del comportamiento del sueño y convulsiones. La prevalencia de hipoNa es del 60% al 88% de forma leve a moderada, aunque también puede ser grave y potencialmente mortal<sup>(30)</sup>, su causa exacta no está clara. Nuestro caso presentó hipoNa severa y persistente, cumpliendo con criterios diagnóstico de SIADH con una osmolalidad sérica baja y una osmolalidad urinaria inapropiadamente alta. En estos casos el SIADH resultante no responde solo a la restricción de líquidos, es necesaria la terapia inmunosupresora para su resolución. Nuestra paciente obtuvo una mejora significativa luego de la terapia con metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa que apunta claramente hacia el papel patogénico de los anticuerpos en la inducción de SIADH. Modelos animales han demostrado que LGI1 se expresa fuertemente en el hipotálamo, lo que podría respaldar la teoría de la hipoNa secundaria a un exceso de liberación

de ADH. Sin embargo, LGI1 también se expresa en el túbulo renal, lo que plantea la posibilidad de un efecto de anticuerpos directos sobre éste<sup>(31)</sup>.

### Tratamiento

La indicación se basa en estudios retrospectivos y consenso de expertos. Se enfoca en el tratamiento inmunosupresor y la remoción del tumor, cuando éste existe como disparador inmunológico. En los casos de ELP, remover el tumor primario controla el estímulo antigénico<sup>(16)</sup>. La inmunoterapia incluye corticosteroides en dosis altas, IGIV y plasmaféresis como tratamiento de primera línea<sup>(3,26,32)</sup>. Se puede administrar metilprednisolona 1 g diario i/v durante 5 días, y puede continuar con 1 g una vez a la semana durante 6 a 12 semanas. La Ig i/v se dosifica a 0,4 g/kg/día durante 5 días y luego 0,4 g/kg una vez a la semana durante 6 a 12 semanas. Es posible realizar plasmaféresis cada dos días durante 5-7 sesiones. Han sido desarrollados sistemas de puntuación para asistir en la predicción de resultados clínicos.

Un estudio de Clínica Mayo enfocado específicamente en demencia autoinmune, evidenció una mejoría en el 64% de los pacientes con terapia de primera línea en la primera semana de tratamiento. La mitad de los pacientes que no mejoraron lo hicieron con el tratamiento de segunda línea<sup>(33)</sup>. Como segunda línea se utiliza rituximab, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o azatioprina<sup>(3,34)</sup>. La respuesta al tratamiento es del 44% para la ELP y hasta el 90% para la ESA anti-LGI. Con una respuesta rápida para detener las crisis epilépticas y más gradual para el trastorno neuropsicológico. Se asocia a recidivas (35% a los dos años) que requieren tratamiento con corticoides en forma prolongada<sup>(18)</sup>. Es posible realizar un tratamiento de mantenimiento para tratar de prevenir las recaídas durante 2 a 5 años. Tales tratamientos incluyen azatioprina, metotrexato, micofenolato y rituximab.

Se requiere también el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, convulsiones y tratamientos de soporte del medio interno<sup>(3,29)</sup>.

Nuestra paciente recibió metilprednisolona i/v e IGIV presentando reducción de los episodios epilépticos, normalidad del Nap y estabilidad de los trastornos neuropsicológicos, persistiendo con el trastorno de la memoria. Continuó con corticoides vía oral en descenso progresivo, levotiroxina y quetiapina.

Las complicaciones de la AIE si no se tratan incluyen coma, hipercinesia, disfunción autonómica, necesidad prolongada de respiración artificial y tratamiento de cuidados intensivos<sup>(35)</sup>. El tratamiento oportuno es efectivo, aunque los déficits de memoria, función ejecutiva, trastornos del comportamiento, lenguaje y habilidades sociales tienden a ser los últimos en resolverse<sup>(23)</sup>. Aunque las ESA presentan menor asociación con neoplasias,

la superposición de sus características clínicas e imagen con las demás AIE hace que se deba evaluar neoplasia subyacente pues un subgrupo de estas desarrollará tumores malignos, debiendo someterse a pesquisas con TC de tórax, abdomen y pelvis, así como una mamografía en mujeres, pruebas de antígeno prostático específico en suero y ecografía testicular en hombres. El PET corporal total en ELP cuando la TC no es concluyente aumenta la detección del cáncer<sup>(36)</sup>.

### Conclusión

En un paciente con confusión e hipoNa debe tenerse en cuenta que la confusión puede no ser explicada solo por esta y puede existir un diagnóstico unificador. Se debe considerar el diagnóstico de AIE en cualquier paciente con alteración neurocognitiva, convulsiones e hipoNa inexplicable. En particular en este caso las DFBC pueden sugerir ESA por anticuerpos LGI1 cuyo tratamiento con inmunoterapia logra una respuesta en el 90% de los casos<sup>(37)</sup>. Esto evita complicaciones devastadoras como la muerte o el deterioro cognitivo y atrofia cerebral<sup>(18)</sup>.

A pesar de la ausencia de anticuerpos específicos, en nuestra paciente el diagnóstico fue fuertemente sugerido por una combinación de características clínicas, hallazgos típicos de neuroimagen, ningún diagnóstico alternativo convincente y una buena respuesta al tratamiento empírico<sup>(38)</sup>, confirmándose en la evolución.

### Abstract

Autoimmune limbic encephalitis is a rather unusual neurological condition with subacute progression and neuropsychological symptoms. Currently, acute or maintenance treatment with immunotherapy is targeted depending on the accompanying neural specific antibody and the presence or absence of cancer.

The study presents the case of a 52-year-old woman suffering from autoimmune hypothyroidism, syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) and persistent hyponatremia, with progressive evolution which involved memory loss and faciobrachial dystonic seizures (FBDS). She was timely diagnosed with limbic encephalitis and was treated with intravenous combined corticosteroids and immunoglobulin therapy. Response was good, with minimum neuropsychological.

Recognizing this condition allows for early diagnosis and treatment, what is key to improve the prognosis of these patients.

### Resumo

A encefalite límbica (LE) autoimune é uma condição neurológica rara de curso subagudo com manifestações neuropsiquiátricas. Atualmente, o tratamento com imunoterapia aguda ou de manutenção é orientado de acordo com o anticorpo neural e a presença ou ausência de

câncer. Apresentamos o caso de uma mulher de 52 anos com hipotireoidismo autoimune, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético e hiponatremia persistente, com evolução progressiva da perda de memória e crises distônicas faciobraquiais que foi diagnosticada oportunamente como encefalite límbica. Recebeu tratamento endovenoso combinado à base de corticoide e imunoglobulina com boa resposta e morbidade neuropsiquiátrica mínima. O reconhecimento desta patologia permite um diagnóstico e tratamento precoces, essenciais para melhorar o prognóstico desses pacientes.

### Bibliografía

1. Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12):835-44. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X.
2. Ramanathan S, Mohammad S, Brilot F, Dale R. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014; 21(5):722-30. doi: 10.1016/j.jocn.2013.07.017.
3. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res* 2020; 9:F1000 Faculty Rev-60. doi: 10.12688/f1000research.20634.1.
4. da Rocha A, Nunes R, Maia AJr, do Amaral L. Recognizing autoimmune-mediated encephalitis in the differential diagnosis of limbic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(12):2196-205. doi: 10.3174/ajnr.A4408.
5. Bien C, Vincent A, Barnett M, Becker A, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012; 135(Pt 5):1622-38. doi: 10.1093/brain/aws082.
6. Banks S, Sechi E, Flanagan E. Autoimmune encephalopathies presenting as dementia of subacute onset and rapid progression. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14:1756286421998906. doi: 10.1177/1756286421998906.
7. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1708712.
8. Jammoul A, Li Y, Rae-Grant A. Autoantibody-mediated encephalitis: not just paraneoplastic, not just limbic, and not untreatable. *Cleve Clin J Med* 2016; 83(1):43-53. doi: 10.3949/ccjm.83a.14112.
9. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
10. Ortega Suero G, Sola-Valls N, Escudero D, Saiz A, Graus F. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia (Engl Ed)* 2018; 33(1):18-27. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.010.
11. Soler B, Godoy J, Mellado, P. Encefalitis límbica por anticuerpos anticanales de potasio dependientes de voltaje: caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009; 137(5):675-9. doi: 10.4067/S0034-98872009000500012.
12. Corsellis J, Goldberg G, Norton A. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91(3):481-96. doi: 10.1093/brain/91.3.481.

13. Gultekin S, Rosenfeld M, Voltz R, Eichen J, Posner J, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123(Pt 7):1481-94. doi: 10.1093/brain/123.7.1481.
14. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld M, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1):63-74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
15. Vincent A, Buckley C, Schott J, Baker I, Dewar B, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 3):701-12. doi: 10.1093/brain/awh077.
16. Shen K, Xu Y, Guan H, Zhong W, Chen M, Zhao J, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep* 2018; 8(1):6792. doi: 10.1038/s41598-018-25294-y.
17. Moise A, Karakis I, Herlopian A, Dhakar M, Hirsch L, Cotsonis G, et al. Continuous EEG findings in autoimmune encephalitis. *J Clin Neurophysiol* 2021; 38(2):124-9. doi: 10.1097/WNP.0000000000000654.
18. van Sonderen A, Thijs R, Coenders E, Jiskoot L, Sanchez E, de Bruijn M, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87(14):1449-56. doi: 10.1212/WNL.0000000000003173.
19. Qiao J, Zhao X, Wang S, Li A, Wang Z, Cao C, et al. Functional and structural brain alterations in encephalitis with LGI1 antibodies. *Front Neurosci* 2020; 14:304. doi: 10.3389/fnins.2020.00304.
20. Renjen P, Chaudhari D. A review of autoimmune encephalitis. *Int J Sci Res* 2017; 6(12):286-8.
21. Degnan A, Levy L. Neuroimaging of rapidly progressive dementias, part 1: neurodegenerative etiologies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(3):418-23. doi: 10.3174/ajnr.A3454.
22. Wang S, Zhao Y, Wang Q, Guo B, Liu Y, Yan C. Pearls & Oysters: limbic encephalitis associated with positive anti-LGI1 and antithyroid antibodies. *Neurology* 2016; 86(2):e16-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002259.
23. Tamagno G, Celik Y, Simó R, Dihné M, Kimura K, Gelsa G, et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol* 2010; 10:27. doi: 10.1186/1471-2377-10-27.
24. Luster J, Barasa A, Hoffman W. Rapidly progressive dementia with recurrent seizures and hyponatremia: a case of LGI1 limbic encephalitis. *Neurology* 2022; 99(23 Suppl 2):S45. Doi: 10.1212/01.wnl.0000903360.38972.63.
25. Wu H, Mei F, Liu L, Zhang L, Hao H, Zhang S. Case Report/Case Series: rare case of anti-LGI1 limbic encephalitis with rapidly progressive dementia, psychiatric symptoms, and frequently seizures: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(29):e26654. doi: 10.1097/MD.00000000000026654.
26. Li X, Yuan J, Liu L, Hu W. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2019; 19(1):19. doi: 10.1186/s12883-019-1251-4.
27. Griffith S, Malpas C, Alpitsis R, O'Brien T, Monif M. The neuropsychological spectrum of anti-LGI1 antibody mediated autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol* 2020; 345:577271. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577271.
28. Younger D. Autoimmune encephalitis. *World J Neurosci* 2017; 7(3):327-61. doi:10.4236/wjns.2017.73027.
29. Chandran, S. Anti LGI1 encephalitis—a retrospective analysis of clinical features and treatment response. *Neurology* 2021; 96(Suppl 15):e2716.
30. Lai M, Huijbers M, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9(8):776-85. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X.
31. Head K, Gong S, Joseph S, Wang C, Burkhardt T, Rossi M, et al. Defining the expression pattern of the LGI1 gene in BAC transgenic mice. *Mamm Genome* 2007; 18(5):328-37. doi: 10.1007/s00335-007-9024-6.
32. Bien C. Management of autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2021; 34(2):166-71. doi: 10.1097/WCO.0000000000000909.
33. Flanagan E, McKeon A, Lennon V, Boeve B, Trenerry M, Tan K, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(10):881-97. doi: 10.4065/mcp.2010.0326.
34. Lee W, Lee S, Byun J, Sunwoo J, Kim T, Lim J, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 2016; 86(18):1683-91. doi: 10.1212/WNL.0000000000002635.
35. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Front Neurol* 2018; 9:706. doi: 10.3389/fneur.2018.00706.
36. Deuschl C, Rüber T, Ernst L, Fendler W, Kirchner J, Mönnighoff C, et al. 18F-FDG-PET/MRI in the diagnostic work-up of limbic encephalitis. *PLoS One* 2020; 15(1):e0227906. doi: 10.1371/journal.pone.0227906.
37. Gadoth A, Nisnboym M, Alcalay Y, Weinstein T. LGI1 encephalitis associated hyponatremia, is it all in the brain? *Neurology* 2021; 96(Suppl 15):e2256.
38. von Rhein B, Wagner J, Widman G, Malter M, Elger C, Helmstaedter C. Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(1):134-41. doi: 10.1111/ane.12575.

### Contribución de los autores

Ambos autores examinaron y evaluaron al paciente, y contribuyeron por igual a la elaboración del manuscrito.

Abayubá Perna, ORCID 0000-0001-7062-1310

Pablo Orellano, ORCID 0000-0002-5080-5961