



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**VALOR DIAGNÓSTICO DEL PET/CT CEREBRAL CON ^{18}F -FDG
EN COMPARACIÓN CON LA RESONANCIA MAGNÉTICA
EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE**

**QUE PRESENTA:
MARÍA GUADALUPE GRACIA MUÑOZ**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA**

**TUTORES:
DR. RODRIGO HERNÁNDEZ RAMÍREZ
DR. JOHNATAN RUBALCAVA ORTEGA
DRA. AILAN HITANDHUI BARRIENTOS PRIEGO**

**CIUDAD DE MÉXICO
AGOSTO DE 2023**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS:

**VALOR DIAGNÓSTICO DEL PET/CT CEREBRAL CON ¹⁸F-FDG
EN COMPARACIÓN CON LA RESONANCIA MAGNÉTICA
EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE**

Dr. José Alberto Ávila Funes

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dra. Mónica Chapa Ibargüengoitia

Jefa del Departamento de Radiología e Imagen Molecular INCMNSZ

Dr. Rodrigo Hernández Ramírez

Médico adscrito al Servicio de Medicina Nuclear
Tutor de la tesis

Dr. Johnatan Rubalcava Ortega

Médico adscrito al Servicio de Imagenología
Co-tutor de la tesis

Dra. Ai Lan Hitandhui Barrientos Priego

Médica adscrita al Servicio de Imagenología
Co-tutora de la tesis

*A mis padres, Angelina y Julián,
a quienes todo les debo.
Por y para ellos.*

*A mis tutores y maestros,
mis guías en este camino,
por su tiempo, por sus enseñanzas y por su ejemplo.*

Sapere aude

CONTENIDO

CONTENIDO	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

La encefalitis autoinmune (EA) es un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios cerebrales inmuno-mediados. Dada la inespecificidad clínica y la dificultad en la identificación de los auto-anticuerpos implicados en la patogenia, el diagnóstico se basa en criterios clínicos establecidos por expertos. La resonancia magnética (RM) es el único método de imagen recomendado en dichos criterios, pese a que su sensibilidad es baja y los hallazgos observados son inespecíficos. Evidencia creciente sugiere que el PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG puede detectar alteraciones metabólicas en un mayor porcentaje de pacientes y de manera temprana. En este estudio, examinamos la utilidad del PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG en comparación con la evaluación cerebral convencional con RM.

Objetivo. Comparar la frecuencia de detección de anomalías entre el PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG y la resonancia magnética en pacientes con encefalitis autoinmune.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo donde se evaluó el porcentaje de positividad en la detección de alteraciones atribuibles a EA en RM vs PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG a través de un análisis cualitativo y semicuantitativo. Áreas de metabolismo cortical que se encontraban a 2 SDx de la media fueron considerados anormales.

Resultados. Tanto en la evaluación cualitativa como semicuantitativa, en todos los pacientes se observaron alteraciones metabólicas atribuibles a EA. En el análisis semicuantitativo, se identificó metabolismo anormal en al menos en 2 regiones corticales de interés en todos los pacientes. El hallazgo aislado más frecuente en PET/CT cerebral fue el hipometabolismo lobar, visualizado predominantemente en los lóbulos parietal y occipital. El patrón de alteración metabólica más común fue la presencia simultánea de regiones con hipometabolismo y regiones con hipermetabolismo. En ningún paciente se observó hipermetabolismo aislado, pero este hallazgo fue más frecuente en la región temporal mesial. La resonancia magnética fue positiva para EA solo en el 41% de los casos (7/17 pacientes).

Conclusión. El PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG demostró anomalías potencialmente atribuibles a EA con mayor frecuencia en comparación con la RM. Por ello, es probable que esta técnica de imagen molecular pueda ser usada como un biomarcador temprano que asista en el diagnóstico oportuno de esta entidad, de manera que el tratamiento sea implementado con rapidez y el pronóstico de los pacientes sea mejor a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune (EA) comprende a un grupo de trastornos inflamatorios cerebrales inmuno-mediados asociados a la presencia de auto-anticuerpos contra diferentes proteínas neuronales. Condiciona disfunción neurológica variable con síntomas que incluyen crisis convulsivas, deterioro cognitivo rápido, alteraciones de la marcha y disautonomías. A pesar de la gravedad clínica, el diagnóstico y tratamiento oportunos conllevan a mejoría en los síntomas o recuperación total en la mayoría de los casos¹.

MARCO TEÓRICO

PATOGENIA

Una gran cantidad de anticuerpos implicados en la patogénesis de la EA han sido identificados y se clasifican generalmente en dos grupos².

En el primer grupo, se incluyen a los trastornos paraneoplásicos clásicos donde existe respuesta anti-tumoral sistémica mediada por células B y T contra antígenos neuronales intracelulares. Se ha postulado que la respuesta inmune se debe a la presencia de proteínas expresadas en células tumorales y neuronas (antígenos onconeuronales), tales como Hu, Yo, Ma y GAD³. La respuesta de las células T es responsable del daño que conlleva a muerte neuronal irreversible, mientras que los anticuerpos que pueden medirse en suero o LCR no son la causa primaria de las alteraciones, pero pueden usarse como marcadores tumorales^{2,3,4}. Por esta razón, estos casos responden pobremente a la inmunoterapia y se asocian a peor pronóstico.

El segundo grupo se caracteriza por la formación de auto-anticuerpos directamente patogénicos dirigidos contra proteínas de superficie, receptores sinápticos y canales iónicos (NMDAr, VGKC, GABA, D2 y AMPAr), lo cuales generan cambios en la estructura, localización o función de estas moléculas². Las teorías actuales sugieren que estos anticuerpos se forman tras la liberación de antígenos de forma secundaria a infecciones virales, tumores y otros mecanismos. En comparación con el grupo 1, la asociación con neoplasias es variable, la destrucción neuronal es mínima y el pronóstico es mejor¹.

En ambos grupos, los antígenos involucrados se expresan en todo el SNC, sin embargo, se cree que existe mayor expresión de estos antígenos en el hipocampo y, ocasionalmente, en el cerebelo y el tronco encefálico; por ello, en la mayoría de los casos de EA, el sistema límbico se encuentra afectado, pero puede existir involucro de otras regiones -tales como el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal⁵.

Algunos pacientes con EA no tienen anticuerpos identificables (seronegativos), lo cual podría representar la presencia de anticuerpos aún sin caracterizar, enfermedad mediada por células T o limitaciones en las técnicas de detección de anticuerpos⁶. Asimismo, en muchos casos,

la EA ocurre en pacientes sin detonantes inmunológicos aparentes, lo cual ha llevado a algunos investigadores a postular una predisposición genética¹.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La EA autoinmune suele representar un reto diagnóstico dada la variabilidad en la presentación clínica, que va desde el deterioro cognitivo leve y gradualmente progresivo hasta formas complejas de encefalopatía con crisis convulsivas refractarias⁷. Estos síntomas suelen presentarse de forma aguda o subaguda en un período menor a 3 meses⁴. Puesto que muchas de las características clínicas e imagenológicas son comunes a otras entidades más frecuentes, la EA es un diagnóstico de exclusión³. Los lóbulos temporales son afectados con frecuencia, lo cual condiciona crisis convulsivas, alteraciones de la memoria y síntomas psiquiátricos tales como psicosis, alucinaciones, paranoia y catatonía; esta presentación es reconocida como encefalitis límbica⁸. Más recientemente, otras formas de AE se han descrito con afección de estructuras extratemporales con manifestaciones particulares como trastornos motores, ataxia, disautonomía, coma o hipoventilación⁹. A pesar de la asociación entre anticuerpos específicos y síntomas estereotípicos, existe sobreposición significativa en la presentación clínica entre todos los anticuerpos y las formas de EA⁶.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Aunque la detección de anticuerpos séricos y en líquido cefalorraquídeo (LCR) permite establecer el diagnóstico de EA, así como definir síndromes específicos y pronóstico, usualmente no se utiliza como criterio diagnóstico temprano dado que no se encuentra disponible en todas las instituciones, el período para la obtención de resultados es prolongado y hasta en un 50% de los casos las pruebas son negativas³; esto representa retrasos potenciales en el inicio del tratamiento, lo cual puede impactar negativamente el pronóstico⁹.

Por ello, un grupo de expertos liderados por Francesc Graus propuso un Position Paper en 2016 con un nuevo abordaje diagnóstico sindromático en pacientes con sospecha de EA, con la finalidad de facilitar la obtención de un diagnóstico oportuno para el inicio de la inmunoterapia⁹. Los criterios propuestos por Graus et al.⁴ permiten establecer el diagnóstico “posible”, “probable” y “definitivo” de EA y se basan en:

- la exclusión razonable de causas alternativas;
- la aparición subaguda de pérdida de memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos;
- la valoración paraclínica con evaluación neurológica convencional y pruebas estándares (RM, análisis del LCR y electroencefalograma).

En el Position Paper de 2016 previamente descrito, se enlistan siete paneles de criterios para el diagnóstico de EA y formas específicas tales como encefalitis anti-NMDA o de Bikerstaff. A continuación se describen los de mayor relevancia con fines de este estudio.

Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune posible	Criterios diagnósticos para encefalitis límbica definitiva	Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune probable con anticuerpos negativos
<p>El diagnóstico puede establecerse cuando se cumplan los tres criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio subagudo (progresión rápida menor a 3 meses) de pérdida de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental* o síntomas psiquiátricos 2. Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Nuevos hallazgos focales en SNC • Crisis convulsivas no explicadas por trastorno epiléptico conocido. • Pleocitosis en LCR (conteo de células blancas > 5 células/mm3) • RM con hallazgos sugerentes de encefalitis 3. Exclusión razonable de causas alternativas 	<p>El diagnóstico puede establecerse cuando se cumplan los cuatro* criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio subagudo (progresión rápida menor a 3 meses) de pérdida de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), crisis convulsivas o síntomas psiquiátricos sugerentes de afección del sistema límbico. 2. Hiperintensidades bilaterales en secuencia FLAIR de RM restringidas a los lóbulos temporales mesiales†. 3. Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Pleocitosis en LCR (conteo de células blancas > 5 células/mm3) • EEG con actividad de onda lenta en lóbulos temporales. 4. Exclusión razonable de causas alternativas 	<p>El diagnóstico puede establecerse cuando se cumplan los cuatro criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio subagudo (progresión rápida menor a 3 meses) de pérdida de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos. 2. Exclusión de síndromes bien definidos de encefalitis autoinmune 3. Ausencia de anticuerpos en suero o LCR y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en RM sugerentes de EA* • Pleocitosis en LCR, bandas oligoclonales específicas. • Biopsia cerebral con infiltrados inflamatorios 4. Exclusión razonable de causas alternativas
<p>* Alteración del estado mental definido como disminución o alteración del nivel de consciencia, letargo o cambios en la personalidad.</p>	<p>* Si alguno de los criterios previos no se cumple, el diagnóstico de encefalitis límbica puede establecerse con la detección de anticuerpos. † PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG puede ser utilizado para cumplir con este criterio.</p>	<p>* Algunos desórdenes mitocondriales y metabólicos pueden presentarse con anomalías simétricas e inflamación en LCR.</p>

EVALUACIÓN POR IMAGEN

RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) es la modalidad de elección en la caracterización de la EA², sin embargo tiene una sensibilidad limitada (25-50%¹⁰), siendo normal en la mayoría de los casos o con cambios inespecíficos que representan edema inflamatorio^{1,3}.

Típicamente, los hallazgos por imagen corresponden a incremento multifocal y bilateral en la intensidad de señal en las secuencias T2 y FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) con distribución cortical y subcortical en las áreas afectadas, predominantemente en los lóbulos frontal y temporal y con menor frecuencia en el cerebelo, los núcleos basales y otras áreas^{2,4}. Aunque es infrecuente, pueden observarse áreas mal definidas de reforzamiento con material de contraste y áreas de restricción a la difusión, lo cual puede complicar la interpretación de los resultados si el contexto clínico es incierto¹¹.

PET/CT CEREBRAL CON ¹⁸F-FDG

La tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) es una técnica de imagen funcional cerebral que permite visualizar la actividad metabólica neuronal, la cual suele incrementar durante la inflamación o disminuir en áreas específicas cuando existen alteraciones neurológicas¹⁰.

En la evaluación diagnóstica de la EA, el PET/CT con ¹⁸F-FDG fue utilizado inicialmente solo como método de búsqueda de neoplasias ocultas en las formas paraneoplásicas. El primer reporte de casos del uso de PET/CT en la evaluación del metabolismo cerebral, incluye un caso de EA anti-Hu donde se demostró que las anomalías detectadas en PET/CT cerebral no eran concordantes con los hallazgos de RM⁷. Hoy, evidencia creciente apoya el uso de esta modalidad en la evaluación de cambios metabólicos cerebrales presentes en EA como herramienta diagnóstica rutinaria^{9,10}.

En los estudios de cohortes más grandes donde se ha evaluado el uso diagnóstico de PET/CT en esta enfermedad, se han observado alteraciones metabólicas potencialmente atribuibles a EA en la mayor parte de los pacientes (93%¹², 100%¹³, 95%¹⁴). Los resultados de la revisión sistemática de Bordonne et al¹⁰, reportaron un rendimiento general en la sensibilidad de detección del 87% (80 al 92%).

Asimismo, Solnes et. al¹⁴ y Probasco et. al¹² demostraron pobre concordancia entre PET/CT cerebral y RM con mayor sensibilidad en la detección de anomalías durante la fase aguda de la enfermedad en el PET/CT cerebral (positivo en 93% y 95% de los casos, respectivamente) en comparación con la RM (positiva en 39% y 43.5%). Estos resultados

también coinciden con la revisión de Bordonne et al¹⁰, donde la sensibilidad para RM fue solo del 56% (46-66%) al comparar con el 87% del PET/CT (80 al 92%).

Múltiples estudios coinciden en que el hipometabolismo de las regiones afectadas es la alteración más común, seguido de un patrón mixto con áreas de hiper e hipometabolismo y en menor grado zonas de hipermetabolismo aislado^{9,10,12-14}. Esto sugiere que el patrón de hipermetabolismo en el lóbulo temporal mesial descrito en estudios iniciales¹⁵ y mencionado en el Position Paper de 2016⁴ no es la alteración más frecuente y que las zonas afectadas suelen extenderse más allá del lóbulo temporal mesial.

Revisiones más recientes, han descrito patrones específicos de anomalías metabólicas en determinados síndromes de AE, lo cual parece depender de la distribución de los receptores antigénicos en el cerebro y en el grado de disfunción causado por el autoanticuerpo¹⁶. El involucro temporal mesial es observado en la forma de encefalitis límbica (anticuerpos VGKC, GAD y GABA). Los patrones hipermetabólicos se asocian a síntomas clínicos más graves¹⁰ y son más frecuentes en el caso de anticuerpos contra antígenos intracelulares (Abs GABA) en comparación con los patrones hipometabólicos (GAD Abs) observado en casos de anticuerpos de superficie celular de forma secundaria a la internalización del receptor¹⁷. A pesar de estas descripciones, el retraso entre el inicio de los síntomas y la realización del estudio debe ser considerado, pues el hipermetabolismo suele observarse en la fase aguda de la enfermedad¹⁰. En la encefalitis anti-NMDA, se ha descrito hipermetabolismo de los núcleos basales con “gradiente anteroposterior” asociado a hipometabolismo occipital¹⁰ y, en algunos casos específicos, el patrón metabólico es casi patognomónico, como sucede en la encefalitis autoinmune de Rasmussen¹⁸, con más alteraciones metabólicas que morfológicas.

Se ha visto que la gravedad de las alteraciones detectadas en PET/CT cerebral muestran una correlación positiva con la gravedad en la presentación clínica y suelen normalizar tras la recuperación clínica⁷.

Diferentes hipótesis se han propuesto para explicar el hipermetabolismo observado en algunos pacientes; podría deberse al proceso inflamatorio subyacente, a una interferencia directa relacionada con las propiedades sinápticas y neuronales del anticuerpo o, en algunos casos, a actividad epiléptica/epileptógena. En estos casos, la correlación entre

hipermetabolismo cerebral e inflamación queda sustentada a partir de marcadores de inflamación elevados en el LCR de pacientes con EA⁹.

Con respecto al hipometabolismo, pocos estudios han tratado de descifrar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y permanece sin esclarecer si esta alteración es resultado de cambios funcionales o estructurales. Es importante mencionar que el hipometabolismo observado también podría estar relacionado con la hipoactividad generalizada causada por síndromes paraneoplásicos o fármacos (corticoesteroides o sedantes)⁹.

Adicionalmente, debe destacarse que además de ayudar en la detección de alteraciones metabólicas cerebrales atribuibles a la AE, el PET/CT con ¹⁸F-FDG también permite hacer una evaluación extensa en búsqueda de neoplasias ocultas al realizar un examen de cuerpo completo de forma simultánea a la evaluación cerebral¹⁹.

Finalmente, reportes de caso sugieren que puede ser una herramienta útil en la valoración de respuesta a tratamiento en pacientes con EA²⁰.

A pesar de esta evidencia, en los criterios diagnósticos descritos previamente⁴, el rol del PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG es limitado y se menciona brevemente como nota al pie en el apartado de diagnóstico definitivo de encefalitis límbica como recurso alternativo cuando los criterios clínicos y los hallazgos en RM, LCR y EEG no son concluyentes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las recomendaciones sobre tratamiento se basan sobre todo en series retrospectivas y opiniones de expertos. Actualmente, se utiliza inmunoterapia y la resolución del desencadenante inmunológico cuando es posible, como la remoción de las neoplasias primarias en las formas paraneoplásicas. La implementación del tratamiento oportuno es fundamental para mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes²¹.

En la mayor parte de las EA, los cambios inflamatorios y la producción de anticuerpos ocurre detrás de la barrera hematoencefálica, lo cual podría explicar la efectividad limitada de la plasmaféresis y el uso de inmunoglobulina intravenosa, en contraste con los efectos benéficos de estas intervenciones en enfermedades mediadas por anticuerpos sistémicos como

miastenia gravis¹. A pesar de ello, en la práctica, la mayor parte de los pacientes son tratados con glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis y, en ausencia de respuesta clínica, puede utilizarse rituximab o ciclofosfamida²¹.

La velocidad de recuperación, el grado de déficit residual y la frecuencia de recaídas varía según el tipo de EA. En el caso de las EA paraneoplásicas, la respuesta a tratamiento es menor.

Para todos los tipos de EA, la inmunoterapia oportuna se ha asociado a un pronóstico favorable. La mejoría clínica espontánea es infrecuente. El rango de recaídas va desde el 12 al 35% y a menudo sucede cuando el tratamiento es suspendido²¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la dificultad que representa el diagnóstico oportuno de EA, se ha propuesto un abordaje a partir criterios clínicos establecidos por un panel de expertos para facilitar la detección oportuna de esta enfermedad. El único método de imagen recomendado por los algoritmos diagnósticos actuales es la resonancia magnética cerebral, a pesar de que la sensibilidad de este método es baja y los hallazgos asociados a EA son inespecíficos.

Evidencia creciente sugiere que el PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG puede detectar alteraciones potencialmente asociadas a EA en un porcentaje mayor de pacientes en comparación con la RM, el EEG y el análisis de LCR, aún en etapas tempranas de la enfermedad y cuando el panorama clínico es incierto; asimismo, se asocia a mejor correlación con la presentación clínica y podría asistir en la evaluación de la respuesta a tratamiento. A pesar de ello, en las recomendaciones de expertos actuales, el rol del PET/CT cerebral es limitado y se menciona brevemente como alternativa en el diagnóstico definitivo de encefalitis límbica cuando los criterios clínicos son inconclusos.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de la gravedad en la presentación de algunas formas de EA, el diagnóstico y el tratamiento oportunos conllevan a la mejoría clínica y la recuperación total en la mayoría de los casos. Puesto que se trata de un diagnóstico de exclusión con características clínicas y paraclínicas inespecíficas y comunes a otras entidades más frecuentes, la implementación de métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y buena correlación clínica resulta fundamental para facilitar la detección temprana de esta enfermedad para que el tratamiento sea instaurado de forma precoz, evitando así secuelas a largo plazo y desenlaces adversos. En este sentido, el uso del PET/CT cerebral ha demostrado resultados prometedores como recurso diagnóstico; sin embargo, se requiere de mayor evidencia que permita recomendar su uso de forma rutinaria. Por ello, este estudio busca evaluar la eficacia de este método en comparación con otras formas diagnósticas convencionales de manera que, en el futuro, el rol de esta modalidad de imagen sea mayor.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

- Comparar la frecuencia de detección de anomalías entre el PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG y la resonancia magnética en pacientes con encefalitis autoinmune.

SECUNDARIOS

1. Identificar la frecuencia de detección de alteraciones metabólicas asociadas a EA en PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG.
2. Identificar la frecuencia de detección de alteraciones morfológicas asociadas a EA en resonancia magnética cerebral.
3. Describir el tipo de alteración metabólica más frecuente en los pacientes con EA de la población estudiada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG capaz de detectar un mayor porcentaje de pacientes con anomalías potencialmente atribuibles a encefalitis autoinmune en comparación con la resonancia magnética?

HIPÓTESIS

El PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG detectará un mayor porcentaje de pacientes con anomalías atribuibles a encefalitis autoinmune en comparación con la resonancia magnética.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG será concordante con la resonancia magnética y detectará anomalías cerebrales atribuibles a encefalitis autoinmune en un porcentaje de pacientes similar a la resonancia magnética.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, prolectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune a partir de los criterios del consenso clínico de Graus et. al⁴, de julio de 2018 a junio de 2023 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Pacientes en los cuales se realizaron estudios de resonancia magnética cerebral y PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG durante el período diagnóstico.
- Pacientes en los cuales se haya realizado el análisis de anticuerpos séricos o en líquido cefalorraquídeo durante el abordaje de EA.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento inmunológico para encefalitis autoinmune y que hayan tenido respuesta favorable al mismo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que no se haya realizado ambas modalidades de imagen (resonancia magnética cerebral y/o PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG) durante el período diagnóstico.
- Estudios de imagen con características técnicas limitadas o inadecuadas para la interpretación.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento inmunológico sin experimentar mejoría.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con información incompleta para realizar el análisis estadístico.

Tamaño muestral

Muestra por conveniencia. Al tratarse de una patología infrecuente, se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión en el período de julio de 2018 a junio de 2023.

PROCEDIMIENTO

Se realizó el análisis retrospectivo del expediente clínico y el análisis prolectivo del expediente imagenológico de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune a partir de los criterios del consenso clínico de Graus et. al⁴, de julio de 2018 a junio de 2023 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se registró información demográfica básica incluyendo edad y sexo.

Se consignó si los pacientes recibieron algún tipo de inmunoterapia y se documentó el tipo de respuesta al mismo, incluyendo en la muestra únicamente a aquellos que hayan manifestado respuesta favorable, con la finalidad de incrementar la certeza diagnóstica aún en ausencia de detección de anticuerpos en sangre o LCR.

Análisis de los estudios de imagen

La interpretación fue realizada en estaciones de trabajo PACS (Carestream Health) y en un software de visualización para las imágenes de fusión.

Los imagenólogos desconocían el diagnóstico final del paciente, pero tuvieron acceso a toda la información clínica relevante como EEG, presentación clínica y estado de anticuerpos.

En adición a los procedimientos descritos a continuación, los imagenólogos indicaron su confiabilidad diagnóstica utilizando la escala de Likert (1: confiabilidad nula, 2: confiabilidad mínima, 3: neutral, 4: confiabilidad moderada, 5: confiabilidad alta).

PET/CT cerebral con 18F-FDG

Características de la adquisición de PET/CT con ¹⁸F-FDG

Previo a la realización del estudio, los pacientes recibieron la preparación de acuerdo con la guía de la EANM para los estudios cerebrales de PET con ¹⁸F-FDG²². 60 minutos posterior a la inyección intravenosa de (336.7 +- 72.7 MBq) ¹⁸Fluor-fluorodesoxiglucosa, se realizó adquisición de PET/CT cerebral en reposo con duración de 10 minutos con posición de una cama (campo de visión axial de 25.8 cm), en el equipo Discovery PET/CT 710 (GE Healthcare). Posteriormente, se realizó una adquisición de cuerpo completo como parte del abordaje de probable etiología paraneoplásica de la EA. Las adquisiciones y reconstrucciones fueron realizadas con los protocolos estandarizados para estudios cerebrales y corporales, respectivamente.

Análisis del PET/CT cerebral

Se realizó análisis cualitativo visual estándar y análisis semicuantitativo por médico nuclear subespecialista en neuroimagen nuclear y médico radiólogo.

Análisis cualitativo. Basado en la evaluación visual de la captación de ¹⁸F-FDG. Cada estudio fue categorizado en normal o anormal.

Análisis semicuantitativo. Basado en imágenes en planos axial, coronal y sagital, así como en proyecciones de superficie estereotáctica tridimensionales, las cuales fueron comparadas con la base de datos comercial con valores de individuos normales de diferentes grupos de edad (CortexID; GE Healthcare). Se realizó normalización de actividad metabólica con la corteza sensomotora primaria.

Se generaron los z scores por CortexID para las siguientes regiones de interés: cerebelo y lóbulos frontal, occipital y temporales lateral y mesial ($z \text{ score} = [\text{promedio normal} - \text{promedio sujeto}] / \text{SD normal}$).

El z score promedio representa la magnitud de la diferencia metabólica para cada región evaluada. En el análisis semicuantitativo, un z score mayor a 2¹⁴ correspondiente a un valor

P de 0.05 fue aplicado como umbral para la demarcación de anomalías metabólicas significativas (hipermetabolismo o hipometabolismo)²⁴. Z scores positivos indican hipermetabolismo y z scores negativos indican hipometabolismo.

Todos los valores fueron validados por inspección visual.

Análisis del PET/CT de cuerpo completo

Se realizó análisis visual morfológico y semicuantitativo metabólico para la detección de neoplasias. Se consideraron en la evaluación de malignidad en CT 1) la morfología de la lesión, 2) delimitación de los bordes, 3) invasión local, 4) necrosis central y 5) reforzamiento incrementado con el material de contraste. La captación focal de ¹⁸F-FDG mayor al del parénquima de fondo fue considerado un dato de malignidad en PET.

Resonancia magnética cerebral

Características de la adquisición de imágenes de RM

La adquisición de la resonancia magnética fue realizada con secuencias básicas de protocolo cerebral (FLAIR, T2, T1, DWI y T1 con contraste) realizadas en equipo GE TWIN EXCITE 1.5 T.

Análisis de imágenes de RM

Las imágenes fueron analizadas por médico radiólogo con subespecialidad en neurorradiología.

Los criterios sugerentes de EA utilizados fueron la presencia de hiperintensidades T2/FLAIR en uno o ambos lóbulos temporales mediales (encefalitis límbica) o en múltiples áreas involucrando sustancias gris y/o blanca (compatibles con inflamación potencialmente asociada a EA⁴).

Los estudios sin evidencia de encefalitis o cambios inflamatorios fueron catalogados como negativos, mientras que estudios con dichos hallazgos fueron considerados positivos.

Hallazgos crónicos tales como cambios microvasculares y atrofia fueron considerados negativos para los fines de este estudio.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El presente protocolo se encuentra en evaluación por el comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se obtuvo consentimiento informado.

ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para los datos sociodemográficos y epidemiológicos de la muestra. Se usaron media y desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos para variables numéricas, según la distribución de los datos y números y porcentajes para variables cualitativas.

Se calculó y comparó la frecuencia de detección de anomalías atribuibles a EA en PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG y resonancia magnética.

Se realizó un análisis comparativo de los patrones de alteraciones metabólicas (análisis cualitativo y semicuantitativo) y morfológicas (análisis cualitativo) así como las regiones afectadas .

DEFINICIONES Y VARIABLES

Las variables desenlace principal del estudio fueron los casos con alteraciones metabólicas detectadas por PET/CT cerebral con ^{18}F -FDG en los análisis cualitativo visual y semicuantitativo y los casos con alteraciones morfológicas en el análisis visual en resonancia magnética cerebral.

Las variables secundarias son:

- Demográficas: Edad en años cumplidos y sexo.
- Clínicas. Estado de anticuerpos, respuesta a tratamiento inmunológico y presencia de malignidad asociada (formas paraneoplásicas).

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
Metabolismo cerebral cualitativo	Áreas cerebrales con metabolismo anormal	Áreas con menor o mayor captación de ¹⁸ F-FDG detectadas durante la inspección visual	Cualitativa dicotómica	0: normal 1: anormal
Metabolismo cerebral semicuantitativo	Áreas cerebrales con metabolismo anormal al comparar con lo esperado en sujetos sanos.	z score promedio > 2	Cualitativa dicotómica	0: normal 1: anormal
Hipometabolismo cerebral	Áreas cerebrales con menor metabolismo al esperado al comparar con sujetos sanos	z score promedio > - 2	Cualitativa dicotómica	0: ausente 1: presente
Hipermetabolismo cerebral	Áreas cerebrales con mayor metabolismo al esperado al comparar con sujetos sanos	z score promedio > + 2	Cualitativa dicotómica	0: ausente 1: presente
Morfología cerebral en resonancia magnética	Áreas con edema inflamatorio cortical o subcortical atribuible a EA	Áreas con hiperintensidad en secuencias T2 o FLAIR sugerentes de edema inflamatorio atribuible a EA.	Cualitativa dicotómica	0: negativo 1: positivo para EA
Edad	Años cumplidos de una persona (fecha de nacimiento – fecha de momento determinado).	Tiempo transcurrido en años entre fecha de nacimiento de un paciente y fecha de realización de estudio.	Cuantitativa continua	Número de años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Identificación del sexo por características biológicas.	Cualitativa dicotómica	0: mujer 1: hombre
Estado de anticuerpos	Marcadores tumorales implicados en la patogénesis de la EA.	Detección de anticuerpos asociados a EA en LCR o sangre (anti-NMDA, anti-Ri, anti-Hu...)	Cualitativa dicotómica	0: negativo 1: positivos
Neoplasia maligna	Lesión o lesiones que por sus características morfológicas y metabólicas sugiere etiología neoplásica.	Lesión con características morfológicas de sospecha por CT (forma de lesión, bordes, invasión a estructuras adyacentes, reforzamiento incrementado con material de contraste y	Cualitativa dicotómica	0: ausente 1: presente

		necrosis central) y metabolismo aumentado (captación de ¹⁸ F-FDG mayor al del parénquima de fondo)		
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

RESULTADOS

Población de pacientes

Se analizó una población de 17 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 9 hombres (53%) y 8 mujeres (47%), con edad promedio de 48 años. Las características clínicas se resumen en la tabla 1. Todos ellos manifestaron sintomatología neurológica compatible con EA y el diagnóstico se estableció a partir de los criterios clínicos propuestos por Graus et. al y la respuesta (mejoría o recuperación total) tras la administración de inmunoterapia (esteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaferesis y rituximab).

En todos los pacientes se realizó análisis de LCR y suero en búsqueda de anticuerpos. 8 fueron seronegativos (47%) y 9 seropositivos (53%). De los pacientes seropositivos, se identificaron 4 con anticuerpos contra antígenos intracelulares (3 anti-Ri, 1 anti-GAD), 4 contra antígenos de superficie (4 anti-NMDA) y 1 contra antígenos neuromusculares (1 anti-AchR) (Figura 1).

Figura 1. Estado de los anticuerpos de pacientes con encefalitis autoinmune

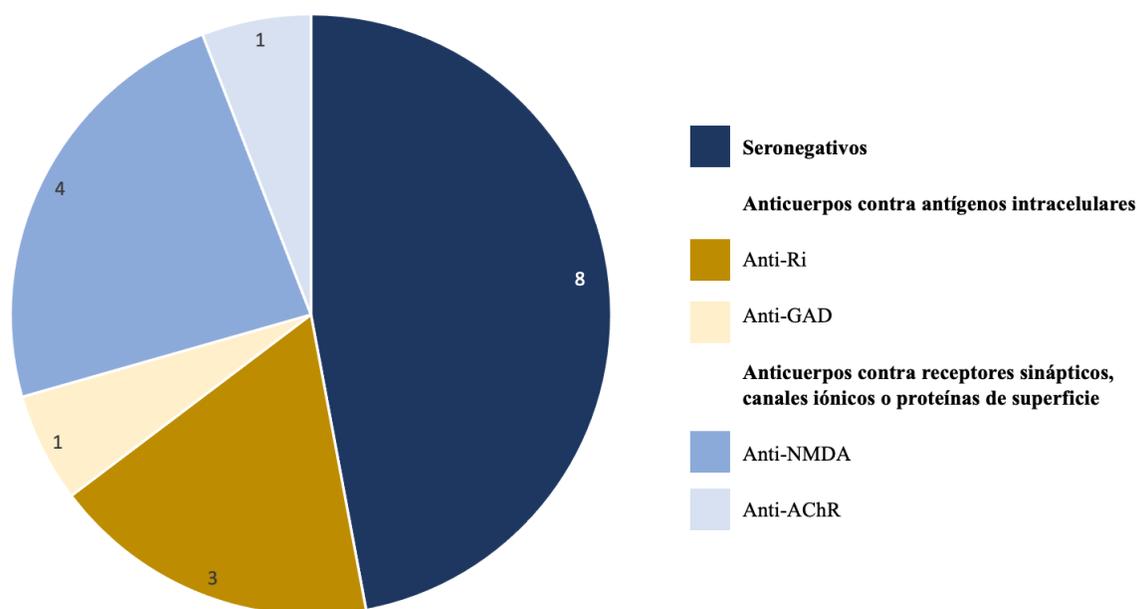


Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune.

#	Edad	Sexo	Anticuerpos identificados	Neoplasia	Tipo de neoplasia
1	60	H	-	+	Carcinoma renal de células claras
2	32	H	-	-	
3	42	H	Anti-NMDA	-	
4	65	M	-	-	
5	75	H	Anti-Ri	-	
6	56	H	-	-	
7	49	M	-	-	
8	46	M	Anti-NMDA	-	
9	66	H	-	-	
10	72	H	-	-	
11	30	M	Anti-AchR	+	Timoma
12	76	H	Anti-Ri	-	LDCGB
13	18	M	Anti-GAD	-	
14	49	H	Anti-NMDA	-	
15	26	M	Anti-NMDA	-	
16	40	M	Anti-Ri	+	TNE
17	27	M	-	-	

Análisis de imagen

En todos los pacientes incluidos en el estudio, se realizaron PET/CT cerebral y corporal con ¹⁸F-FDG así como resonancia magnética cerebral durante el período diagnóstico.

PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG

Los resultados del análisis visual y semicuantitativo de la interpretación del PET/CT cerebral se resumen en las tablas 2 y 3. Durante la inspección visual, en todos los pacientes se identificó un patrón anormal de captación de ¹⁸F-FDG. El análisis semicuantitativo reveló

cambios metabólicos significativos en al menos 2 de las regiones corticales de interés en todos los pacientes (z score > 2).

Dentro de los patrones de alteraciones metabólicas, en 5 pacientes (29%) se observaron únicamente regiones con hipometabolismo, mientras que en 12 pacientes (71%) se identificaron de forma simultánea regiones hipometabólicas y regiones hipermetabólicas. En ningún paciente se observaron únicamente áreas con hipermetabolismo.

Tabla 2. Hallazgos observados en PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG

#	<i>Análisis cualitativo visual</i>	<i>Análisis semi-cuantitativo</i>	<i>Frontal</i>	<i>Cerebelo</i>	<i>Mesial</i>	<i>Temporal lateral</i>	<i>Occipital</i>
1	Anormal	Anormal	-7.6	3	5.5	-2.8	-1.35
2	Anormal	Anormal	-5.5	0.7	-2.8	6.6	-4.1
3	Anormal	Anormal	-4	0.2	1.3	2.1	-1.4
4	Anormal	Anormal	-9.2	0.7	2.1	-4.5	11.45
5	Anormal	Anormal	-2.1	-0.2	-2	-2.3	-4.9
6	Anormal	Anormal	-5.4	2	7.9	-2.2	-7.7
7	Anormal	Anormal	-7.25	4.66	2.47	-6.22	-2.7
8	Anormal	Anormal	-7.58	5.6	5.84	-1.9	-2.17
9	Anormal	Anormal	-10.4	4.1	4	-3.2	1.3
10	Anormal	Anormal	-2.7	1.3	7.2	-2.2	-1.5
11	Anormal	Anormal	-7.8	1.7	12.7	-2	-3.7
12	Anormal	Anormal	-3	-0.6	1.6	-2	-2.9
13	Anormal	Anormal	-2	-4.8	0.2	0.3	-6.6
14	Anormal	Anormal	2.3	1.3	2.1	3.7	-4.5
15	Anormal	Anormal	2	1.3	-2.5	-3.4	-8
16	Anormal	Anormal	-6.9	4	6.1	0.9	-2.2
17	Anormal	Anormal	1.5	0.01	1.5	-3.7	-5.1

En el análisis semicuantitativo, un z score mayor a 2¹⁴ (P de 0.05) fue aplicado como umbral para la demarcación de anomalías metabólicas significativas (hipermetabolismo o hipometabolismo)²⁴. Z scores positivos indican hipermetabolismo (números en rojo) y z scores negativos indican hipometabolismo (números en azul).

	<i>Lóbulo frontal</i>	<i>Cerebelo</i>	<i>Lóbulo temporal mesial</i>	<i>Lóbulo temporal lateral</i>	<i>Lóbulo occipital</i>
<i>Pacientes con hipometabolismo</i>	13 pacientes 76%	1 paciente 6%	2 pacientes 12%	9 pacientes 53%	12 pacientes 71%
<i>Pacientes con hipermetabolismo</i>	1 paciente 6%	4 pacientes 23%	10 pacientes 59%	3 pacientes 18%	1 pacientes 6%
<i>Pacientes sin alteraciones metabólicas</i>	3 pacientes 18%	12 pacientes 71%	5 pacientes 29%	5 pacientes 29%	4 pacientes 23%
<i>Mediana</i>	-5.4	1.3	2.1	-2.2	-2.9
<i>Valor mínimo</i>	-10.4	-4.8	-2.8	-6.2	-8
<i>Valor máximo</i>	2.3	5.6	24.7	6.6	11.45
<i>IQR</i>	5.54	3.39	5.22	3.9	3.55

IQR = Interquantil range (rango intercuantílico).

La alteración aislada más común en PET/CT cerebral fue el hipometabolismo lobar, observado en los 17 pacientes en al menos dos de las regiones corticales evaluadas; las áreas afectadas con mayor frecuencia en orden descendente fueron el lóbulo frontal (13 pacientes, 76%; -5.4, IQR 5.54), el lóbulo occipital (12 pacientes, 70%; -2.9, IQR 3.55) y el lóbulo temporal lateral (9 pacientes, 52%; -2.2, IQR 3.9). En las diferentes regiones evaluadas, el metabolismo fue mayor para la región temporal mesial (2.1, IQR 5.22), seguido del cerebelo (1.3, IQR 3.39). El metabolismo observado en las regiones de interés se ilustra en la figura 2.

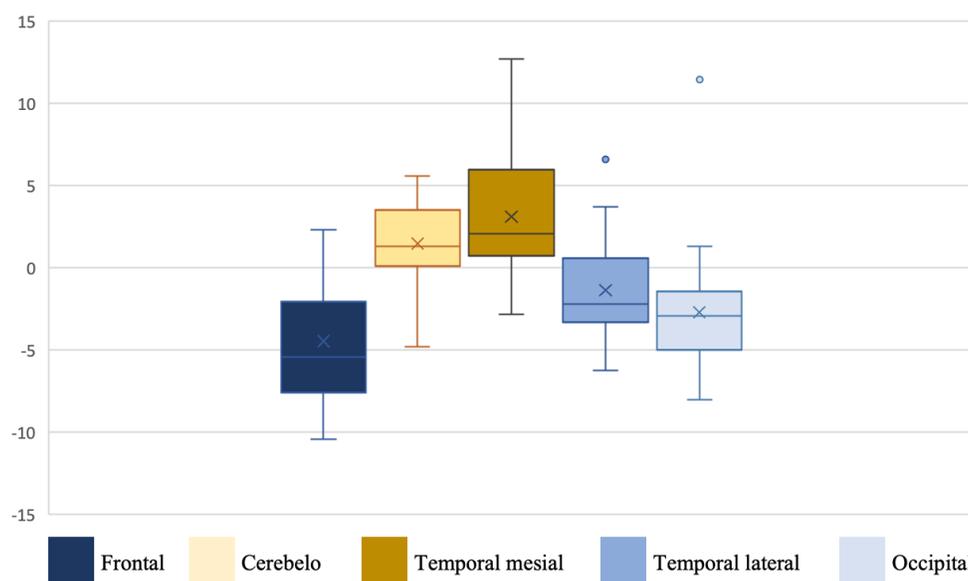


Figura 2. Análisis del metabolismo de las regiones de interés. Z scores de la captación de ^{18}F -FDG de regiones de interés evaluadas.

PET/CT corporal de cuerpo completo

En 4 de los 17 pacientes se visualizaron lesiones con características morfológicas y metabólicas de sospecha en la evaluación PET/CT de cuerpo completo. Estas correspondieron a carcinoma renal de células claras con depósitos secundarios pulmonares y óseos; timoma con metástasis pleurales y ganglionares; linfoma difuso de células grandes B con adenopatías supra e infradiafragmáticas y tumor neuroendocrino bien diferenciado con metástasis ganglionares y hepáticas. El diagnóstico de estas neoplasias fue establecido previamente a la realización del estudio PET/CT.

Resonancia magnética cerebral

Se observaron alteraciones morfológicas potencialmente atribuibles a EA en 7 de 17 pacientes (41%). En la tabla 3, se describen los resultados. El hallazgo positivo más común fue la presencia de edema cortical, visualizado en todos los pacientes donde la resonancia magnética fue positiva; el edema cortical mostró distribución variable, afectando, en orden de frecuencia descendente, al lóbulo temporal lateral, la región temporal mesial, el lóbulo parietal y el lóbulo frontal. La presencia de edema hipocampal bilateral fue la segunda alteración más común, presente en 4 de 7 pacientes.

Tabla 3. Alteraciones observadas en resonancia magnética en pacientes con encefalitis autoinmune

#	Anticuerpo identificado	Alteraciones en RM	Alteración observada
1	-	-	
2	-	+	Hiperintensidad cortical frontal, parietal y temporales mesial y lateral bilateral
3	Anti-NMDA	-	
4	-	+	Hiperintensidad cortical parietal y temporal lateral izquierdas y edema hipocampal izquierdo
5	Anti-Ri	-	
6	-	-	
7	-	-	
8	Anti-NMDA	+	Hiperintensidad temporal mesial bilateral y edema hipocampal bilateral

9	-	+	Hiperintensidad cortical temporal lateral y frontal bilateral
10	-	-	
11	Anti-AchR	+	Hiperintensidad cortical temporal lateral izquierda y edema hipocampal bilateral
12	Anti-Ri	-	
13	Anti-GAD	-	
14	Anti-NMDA	-	
15	Anti-NMDA	-	Hiperintensidad temporal mesial bilateral y edema hipocampal bilateral
16	Anti-Ri	+	Hiperintensidad en región mesial bilateral y cortical temporal lateral izquierda
17	-	-	

En la tabla 4, se comparan los resultados obtenidos en ambas modalidades de imagen.

En las figuras 3 a 7, se ilustran ejemplos de diferentes alteraciones metabólicas y morfológicas observadas en la población estudiada.

Evaluación de la confiabilidad diagnóstica

En la evaluación de la confiabilidad diagnóstica a través de la escala de Likert en los casos positivos para EA se encontraron valores superiores en el PET/CT cerebral, con promedio de 4.2, en comparación con la RM, donde se obtuvo un promedio de 3.9.

Tabla 4. Comparación de los hallazgos observados en PET/CT cerebral con ¹⁸F-FDG y resonancia magnética en pacientes con encefalitis autoinmune

#	Anticuerpo	PET/CT cerebral					Resonancia magnética	
		Análisis cualitativo	Análisis semi-cuantitativo	Hipometabolismo	Hipermetabolismo	Escala Likert	Interpretación	Escala Likert
1	-	Anormal	Anormal	F, T LAT	T MES	5	Normal	-
2	-	Anormal	Anormal	F, T MES, OC	T LAT	5	Anormal	5
3	Anti-NMDA	Anormal	Anormal	F	T LAT	3	Normal	-
4	-	Anormal	Anormal	F, T LAT	T MES, OC	5	Anormal	5
5	Anti-Ri	Anormal	Anormal	F, T LAT, OC	-	4	Normal	-
6	-	Anormal	Anormal	F, T LAT, OC	T MES	4	Normal	-
7	-	Anormal	Anormal	F, T LAT, OC	CER, T MES	4	Normal	-
8	Anti-NMDA	Anormal	Anormal	F, OC	CER, T MES	3	Anormal	3
9	-	Anormal	Anormal	F, T LAT	CER, T MES	4	Anormal	2
10	-	Anormal	Anormal	F, T LAT	T MES	5	Normal	-
11	Anti-AchR	Anormal	Anormal	F, OC	T MES	5	Anormal	4
12	Anti-Ri	Anormal	Anormal	F, OC	-	3	Normal	-
13	Anti-GAD	Anormal	Anormal	CER, OC	-	4	Normal	-
14	Anti-NMDA	Anormal	Anormal	OC	F, T MES, T LAT	5	Normal	-
15	Anti-NMDA	Anormal	Anormal	T MES, T LAT, OC	-	4	Anormal	3
16	Anti-Ri	Anormal	Anormal	F, OC	CER, T MES	4	Anormal	5
17	-	Anormal	Anormal	T LAT, OC	-	4	Normal	-

En el análisis semicuantitativo, un z score mayor a 2¹⁴ correspondiente a un valor P de 0.05 fue aplicado como umbral para la demarcación de anomalías metabólicas significativas (hipermetabolismo o hipometabolismo)²⁴. Z scores positivos indican hipermetabolismo y z scores negativos indican hipometabolismo.

F = Corteza frontal, T LAT = Corteza temporal lateral, T MES = Región temporal mesial, OC =Corteza occipital, CER = cerebelo

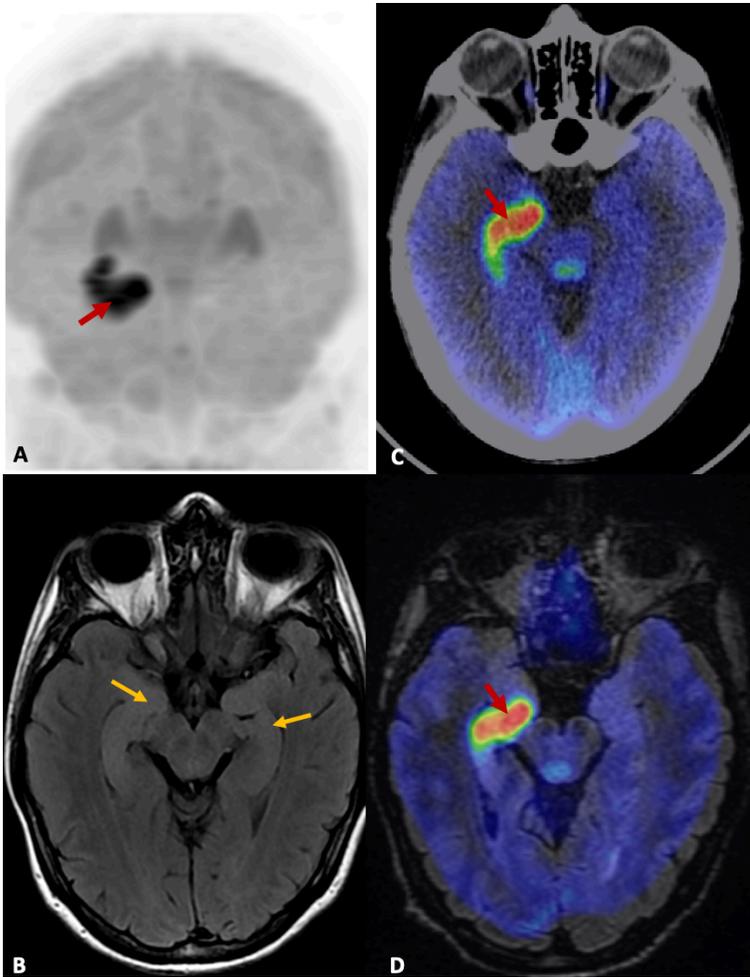
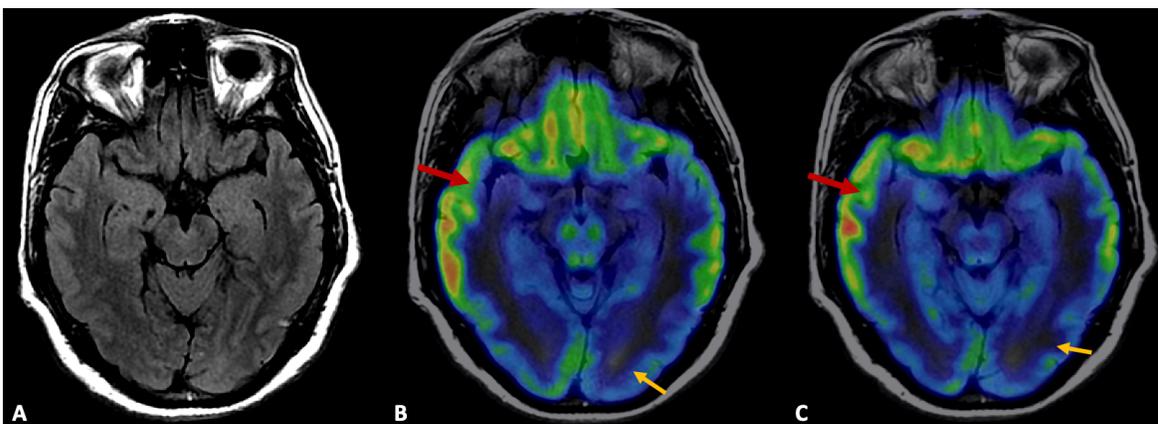


Figura 3. Proyección de máxima intensidad y cortes axiales de RM cerebral e imágenes de fusión de PET ^{18}F -FDG con CT y RM en paciente de 72 años con diagnóstico clínico de encefalitis autoinmune.

En la secuencia FLAIR (B) de resonancia magnética, se observa hiperintensidad en la región temporal mesial de forma bilateral con predominio derecho e incremento del tamaño hipocampal bilateral (flechas amarillas), hallazgos sugerentes de edema inflamatorio. En la proyección de máxima intensidad (A) y las imágenes de fusión (C y D) (flechas rojas), se observan zonas de hipermetabolismo focal en la región temporal mesial bilateral, de predominio derecho, que corresponden a las áreas con edema observadas en RM.



Figuras 4. Cortes axiales de RM cerebral e imágenes de fusión de PET ^{18}F -FDG con RM en paciente de 49 años con anticuerpos anti-NMDA positivos. En la secuencia FLAIR de resonancia magnética (A), no se identifican alteraciones morfológicas atribuibles a EA. En las imágenes de fusión, se observan alteraciones metabólicas con un patrón mixto de regiones hipermetabólicas (lóbulos frontal y temporal lateral y mesial; flechas rojas) y regiones hipometabólicas (lóbulo occipital; flechas amarillas).

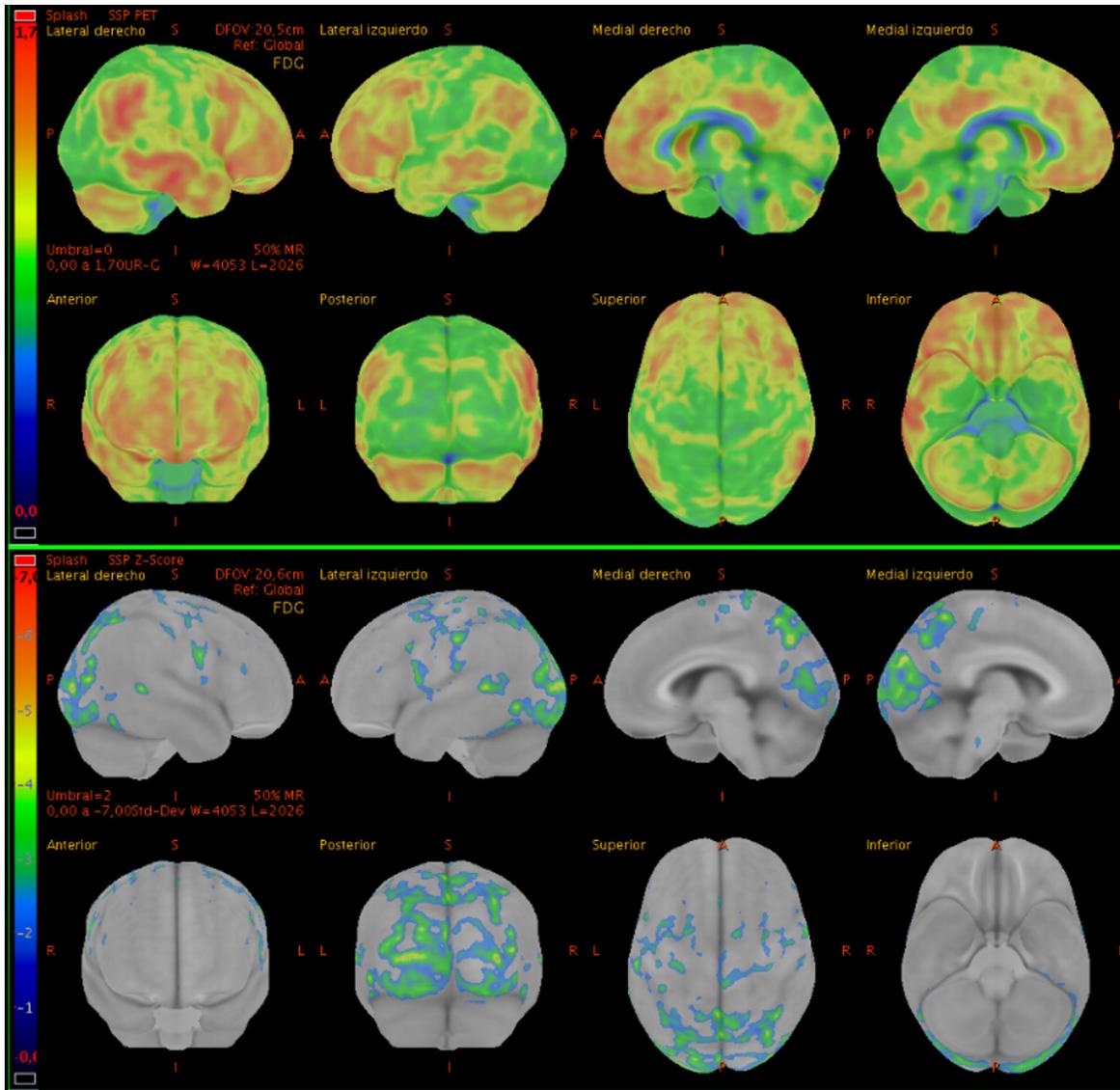


Figura 5. Proyecciones de superficie estereotáctica tridimensionales del análisis semicuantitativo del paciente en la figura 4. Se observan las zonas hipermetabólicas (z score > +2) en los lóbulos frontales y temporales laterales, así como las zonas de hipometabolismo (z score < -2) en lóbulos occipitales.

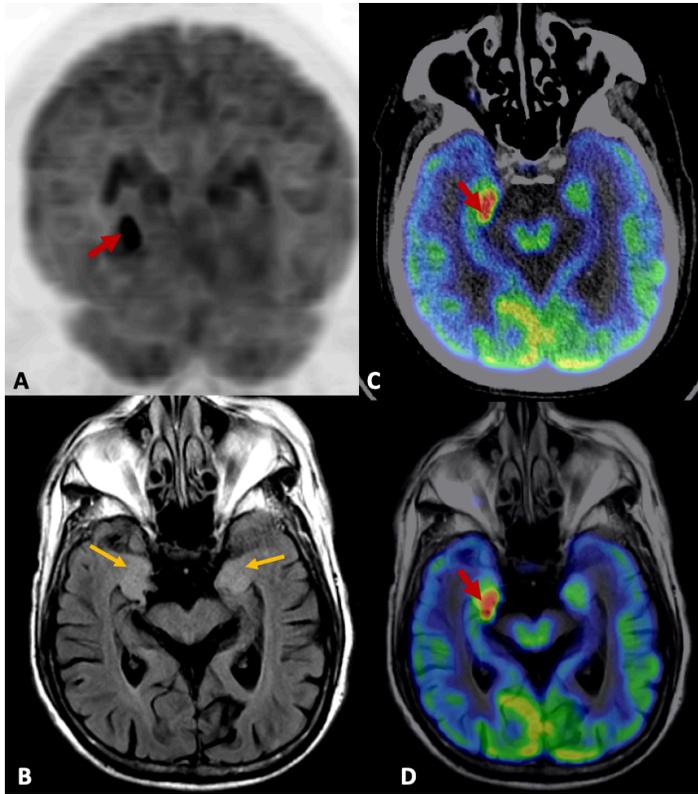


Figura 6. Proyección de máxima intensidad y cortes axiales de RM cerebral e imágenes de fusión de PET ^{18}F -FDG con CT y RM en paciente de 49 años con diagnóstico clínico de encefalitis autoinmune. En la secuencia FLAIR (B) de resonancia magnética, se observa hiperintensidad en la región temporal mesial de forma bilateral con predominio derecho, hallazgos sugerentes de edema inflamatorio (flechas amarillas). En la proyección de máxima intensidad (A) y las imágenes de fusión (C y D), se observan zonas de hipermetabolismo focal en la región temporal mesial bilateral, de predominio derecho (flechas rojas), que corresponden a las áreas con edema observadas en RM.

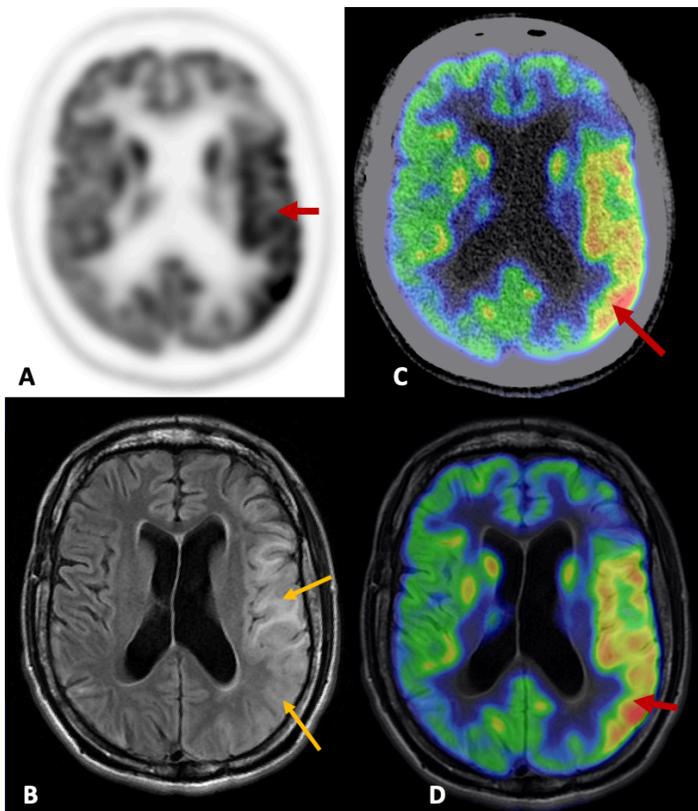


Figura 7. PET cerebral, RM cerebral e imágenes de fusión de PET ^{18}F -FDG con CT y RM en paciente de 32 años con diagnóstico clínico de encefalitis autoinmune. En la secuencia FLAIR de RM (B), se observan áreas de hiperintensidad cortical y subcortical con distribución frontoparietotemporal. En las imágenes de PET y de fusión (A, C y D), durante el análisis cualitativo visual se aprecia que las áreas de edema cortical y subcortical se acompañan con incremento del metabolismo.

DISCUSIÓN

El diagnóstico oportuno de la EA es fundamental porque permite implementar estrategias de tratamiento de forma temprana y mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

En este estudio, el PET/CT cerebral con $^{18}\text{F}/\text{FDG}$ detectó anomalías metabólicas en todos los pacientes que cumplieron con los criterios clínicos para el diagnóstico de EA, mientras que la RM fue anormal solamente en 7 de 17 pacientes (41%). Estas cifras coinciden con lo observado en estudios previos de características similares, donde el PET/CT cerebral ha detectado alteraciones potencialmente atribuibles a EA en 87% de los pacientes (80-92%)¹⁰ en comparación con el 56% de casos con hallazgos anormales en resonancia magnética (46-66%)¹⁰. Puesto que en el 59% de los pacientes con diagnóstico de EA y PET/CT cerebral anormal no se encontraron hallazgos en RM, este estudio coincide con evidencia previa en que la sensibilidad de la RM es limitada y que el PET/CT puede servir como un biomarcador temprano en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de EA.

La anomalía metabólica aislada predominante en este estudio fue el hipometabolismo cortical lobar, lo cual coincide con lo reportado en los estudios de cohortes más grandes; sin embargo, en la mayor parte de los pacientes (71%) el patrón metabólico más frecuente fue la presencia simultánea de regiones con hipometabolismo y regiones con hipermetabolismo. A pesar de que la región que se asoció con mayor frecuencia a incremento del metabolismo fue la región temporal mesial (59% de los casos), este no fue el hallazgo predominante ni se observó hipermetabolismo aislado en ninguno de los pacientes; esto resulta importante porque en las descripciones iniciales¹⁵ —y en la única mención del uso del PET/CT cerebral los criterios clínicos de Graus⁴— el patrón típicamente asociado a EA fue la presencia de hipermetabolismo en la región mesial. Esta información podría contribuir a redefinir en el futuro los criterios de alteraciones metabólicas asociadas a EA.

El hallazgo encontrado con mayor frecuencia en la evaluación morfológica con RM fue la presencia de edema cortical, predominantemente en la región mesial; en la mayor parte de los pacientes donde se observó esta alteración, se identificó también hipermetabolismo en el PET/CT cerebral con distribución similar. Esto podría sugerir que el edema detectado en RM corresponde a áreas de inflamación activa y, por tanto, hipermetabolismo, mientras que las

áreas corticales con hipometabolismo, lo cual representa la alteración metabólica más frecuente en pacientes con EA, no suelen tener traducción morfológica. Estudios con poblaciones mayores son necesarios para determinar la expresión morfológica precisa de ambas formas de alteración metabólica.

Aunque la realización simultánea del PET/CT cerebral y corporal representa un recurso diagnóstico importante en la búsqueda de neoplasias ocultas en las formas paraneoplásicas de EA, en nuestra población, esta ventaja no pudo ser evidenciada, dado que en los 4 casos (23%) asociados a neoplasias, el diagnóstico fue establecido previamente a la realización del PET/CT de cuerpo completo.

Finalmente, la confiabilidad diagnóstica en la identificación de alteraciones fue mayor en la interpretación de PET/CT cerebral en comparación con la resonancia magnética.

La mayor limitación de este estudio es la heterogeneidad de la población estudiada, donde se incluyen casos asociados a anticuerpos de grupos diferentes y pacientes seronegativos donde la categorización en síndromes específicos no es posible. Adicionalmente, la implementación del tratamiento inmunosupresor antecedió en algunos casos a la realización del estudio de PET/CT cerebral, lo cual podría modificar lo visualizado en el metabolismo cerebral.

CONCLUSIÓN

En este estudio, concluimos que el PET/CT cerebral con $^{18}\text{F}/\text{FDG}$ es capaz de detectar con mayor frecuencia alteraciones metabólicas asociadas a EA al comparar con la resonancia magnética. En general, nuestros resultados coinciden con evidencia previa en que el PET/CT cerebral podría ser útil como biomarcador sensible y temprano de la enfermedad y, puesto que la intervención terapéutica oportuna resulta fundamental para mejorar el pronóstico final de estos pacientes, esta técnica de imagen podría ser incluida en el abordaje inicial de pacientes con sospecha de EA, particularmente en aquellos donde los hallazgos morfológicos por RM son normales o inespecíficos. Neurólogos, radiólogos y médicos nucleares deben estar familiarizados con la utilidad y los beneficios de esta modalidad de imagen nuclear.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-mediated encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 840-851.
2. Ball, C., Fiscicaro, R., Morris III, L., White, A., Pacicco, T., Raj, K., ... & Yu, F. F. (2022). Brain on fire: an imaging-based review of autoimmune encephalitis. *Clinical Imaging*, 84, 1-30.
3. Hermetter, C., Fazekas, F., & Hochmeister, S. (2018). Systematic review: syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Frontiers in neurology*, 9, 706.
4. Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., ... & Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 15(4), 391-404.
5. Dalmau, J., & Rosenfeld, M. R. (2014). Autoimmune encephalitis update. *Neuro-oncology*, 16(6), 771-778.
6. Abboud, H., Probasco, J. C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D. R., Bradshaw, M., ... & Titulaer, M. J. (2021). Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(7), 757-768.
7. Jha, S., Nagaraj, C., Mundlamuri, R. C., Alladi, S., Nashi, S., Kenchaiah, R., ... & Netravathi, M. (2022). FDG-PET in autoimmune encephalitis: Utility, pattern of abnormalities, and correlation with autoantibodies. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 25(6), 1122.
8. Deuschl, C., Rüber, T., Ernst, L., Fendler, W. P., Kirchner, J., Mönninghoff, C., ... & Umutlu, L. (2020). 18F-FDG-PET/MRI in the diagnostic work-up of limbic encephalitis. *PLoS One*, 15(1), e0227906.
9. Morbelli, S., Zoccarato, M., Bauckneht, M., Anglani, M., & Cecchin, D. (2018). 18 F-FDG-PET and MRI in autoimmune encephalitis: a systematic review of brain findings. *Clinical and Translational Imaging*, 6, 151-168.
10. Bordonne, M., Chawki, M. B., Doyen, M., Kas, A., Guedj, E., Tyvaert, L., & Verger, A. (2021). Brain 18 F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48, 3847-3858.
11. Madhavan, A. A., Carr, C. M., Morris, P. P., Flanagan, E. P., Kotsenas, A. L., Hunt, C. H., ... & Diehn, F. E. (2020). Imaging review of paraneoplastic neurologic syndromes. *American Journal of Neuroradiology*, 41(12), 2176-2187.
12. Probasco, J. C., Solnes, L., Nalluri, A., Cohen, J., Jones, K. M., Zan, E., ... & Venkatesan, A. (2017). Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 4(4).
13. Probasco, J. C., Solnes, L., Nalluri, A., Cohen, J., Jones, K. M., Zan, E., ... & Venkatesan, A. (2018). Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT: An anti-NMDA receptor encephalitis biomarker. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 5(1).
14. Solnes, L. B., Jones, K. M., Rowe, S. P., Pattanayak, P., Nalluri, A., Venkatesan, A., ... & Javadi, M. S. (2017). Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT versus MRI in

- the setting of antibody-specific autoimmune encephalitis. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(8), 1307-1313.
15. Baumgartner, A., Rauer, S., Mader, I., & Meyer, P. T. (2013). Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. *Journal of neurology*, 260, 2744-2753.
 16. Leypoldt, F., Buchert, R., Kleiter, I., Marienhagen, J., Gelderblom, M., Magnus, T., ... & Lewerenz, J. (2012). Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(7), 681-686.
 17. Moreno-Ajona, D., Prieto, E., Grisanti, F., Esparragosa, I., Sánchez Orduz, L., Gállego Pérez-Larraya, J., ... & Riverol, M. (2020). 18F-FDG-PET imaging patterns in autoimmune encephalitis: impact of image analysis on the results. *Diagnostics*, 10(6), 356.
 18. Varadkar, S., Bien, C. G., Kruse, C. A., Jensen, F. E., Bauer, J., Pardo, C. A., ... & Cross, J. H. (2014). Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet Neurology*, 13(2), 195-205.
 19. Hansen, N., Widman, G., Stuff, S., Becker, A. J., Witt, J. A., Ahmadzadehfar, H., ... & Elger, C. E. (2018). Cancer frequency detected by positron emission tomography-computed tomography in limbic encephalitis. *Epilepsy & Behavior*, 89, 105-111.
 20. Trevino-Peinado, C., Arbizu, J., Irimia, P., Riverol, M., & Martínez-Vila, E. (2015). Monitoring the effect of immunotherapy in autoimmune limbic encephalitis using 18F-FDG PET. *Clinical Nuclear Medicine*, 40(9), e441-e443
 21. Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-mediated encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 840-851.
 22. Guedj, E., Varrone, A., Boellaard, R., Albert, N. L., Barthel, H., van Berckel, B., ... & Morbelli, S. (2022). EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18 F] FDG, version 3. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 1-20.
 23. Verger, A., Doyen, M., Champion, J. Y., & Guedj, E. (2021). The pons as reference region for intensity normalization in semi-quantitative analysis of brain 18 FDG PET: application to metabolic changes related to ageing in conventional and digital control databases. *EJNMMI research*, 11, 1-7.
 24. Thabane, L., Mbuagbaw, L., Zhang, S., Samaan, Z., Marcucci, M., Ye, C., ... & Goldsmith, C. H. (2013). A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC medical research methodology*, 13(1), 1-12.