

Avtoimunski encefalitisi

Gregor Brecl Jakob

Ljubljana, 11.2.2025

Uvod

- AE so heterogena skupina encefalitisov
 - Variabilna klinična slika
 - Brez diagnostične testa
 - Klinična diagnoza
- Pravočasna diagnoza izboljša končni izid zdravljenja
 - Pripomore k odkrivanju malignih bolezni
- Precejšnja možnost napačne diagnoze AE
 - Poznejša pravilna diagnoza
 - Izpostavljenost terapevtskim ukrepom

Klasifikacija

- **Avtoimunski encefalitisi**
 - **Protitelesa proti površinskim nevronskim antigenom**
- Paraneoplastični encefalitisi
 - Paraneoplastična protitelesa proti jedrnim nevronskim antigenom

Epidemiologija

- Incidenca:
 - 0.4/100.000 prebivalcev (1995-2005) (virusnih 1/100.000)
 - 8 primerov/leto
 - 0.8/100.000 prebivalcev (2018)
 - 16 primerov/leto
 - Najpogostejši anti-NMDAR encefalitis
- Ženske pogostejše kot moški (3:1)
 - Anti LG1 pogostejši pri moških
- Mlajši odrasli, lahko kadarkoli

Diagnostična merila

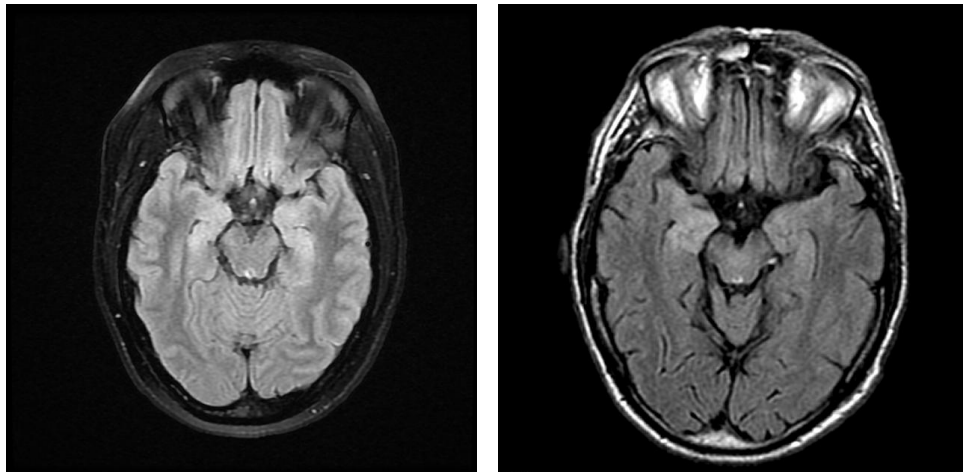
- Pri odraslem bolniku z novonastalo encefalopatijo je glede na Grausova merila mogoče postaviti diagnozo verjetnega AE, če je zadoščeno naslednjim pogojem:
 - Subakutni nastop encefalopatije s prizadetostjo delovnega spomina, spremenjenim stanjem zavesti ali psihiatričnimi simptomi (trajanje simptomov naj ne bi preseglo 3 mesecev).
 - Vsaj en izmed naštetih:
 - novi žariščni izpadi v osrednjem živčnem sistemu,
 - epileptični napadi, ki jih ni mogoče pojasniti s predhodno prisotnim epileptogenim stanjem,
 - pleocitoza v likvorju (več kot 5 levkocitov/ μ l) ali
 - MRI-najdbe značilne za encefalitis.
 - Izključitev drugih, bolj verjetnih stanj.

Postavitev gotove diagnoze AE

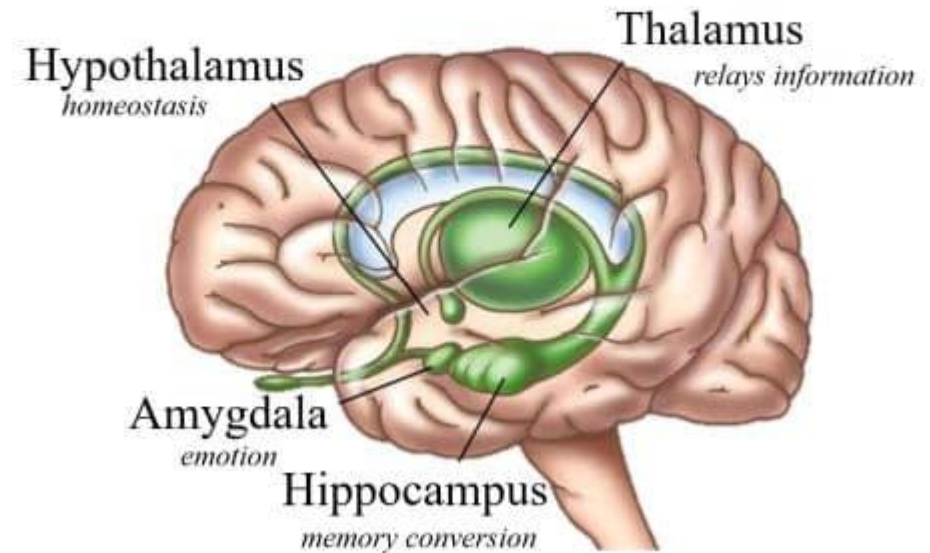
- Specifični klinični sindromi
- Določitev specifičnih protiteles
- 50% ostaja etiološko neopredeljenih

Limbični encefalitis

- „Vnetje limbičnega sistema“
 - Spominske motnje
 - Epileptični napadi
 - Psihiatrični simptomi
 - Ekstrapiramidni simptomi
 - Avtonomna disfunkcija



The Limbic System



Posamezni simptomi

- Psihiatrični simptomi (psihoza, motnje razpoloženja, obsesivno-kompulzivno vedenje...)
 - 90% bolnikov z anti-NMDAR encefalitisom (psihoza)
- Motnja kratkoročnega spomina
 - 80% pri NMDA-R encefalitisu in 90% pri anti-LG-1
- Epileptični napadi pri 70% bolnikov z AE
 - Pri 50% so prvi simptom

Specifični klinični sindromi

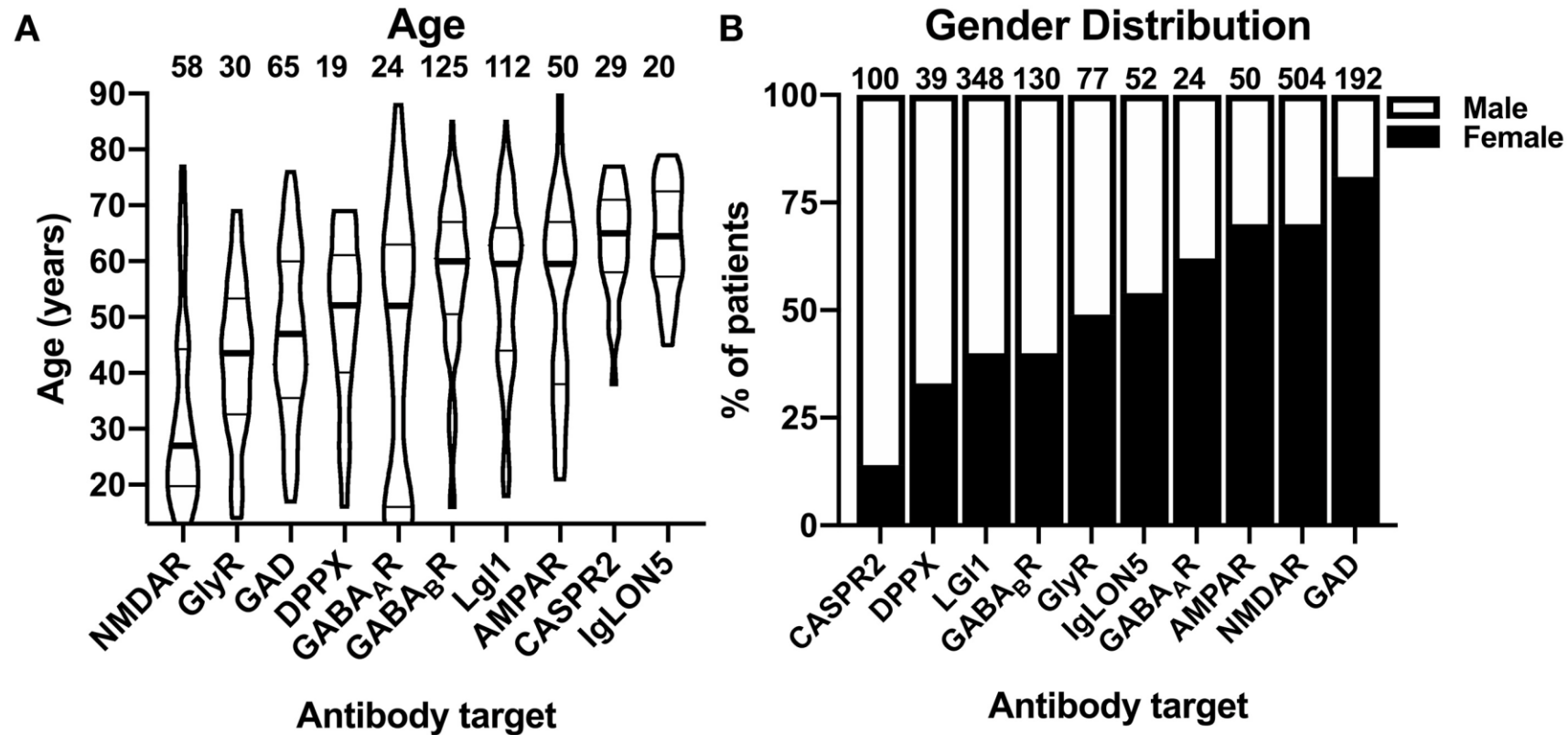
Table 2 Clinical and radiologic features of autoimmune encephalitides associated with autoantibodies targeting neuronal surface antigens

Abs target [reference]	Clinical syndrome	Ig subclasses	CSF findings	Tumor association	Neuroradiological pattern	Immunotherapy response
NMDAR [59–62]	Encephalitis, neuropsychiatric manifestations, movement disorders, dysautonomia and/or coma	IgG1	80% abnormal	> 40% ovarian teratoma	Mostly normal. In a minority temporal lobe T2 hyperintensity	80% improvement; a second line is frequently required
LGII [20, 63]	Limbic encephalitis, faciobrachial dystonic seizures and/or hyponatremia	> IgG4 but also IgG1-IgG2	25% abnormal	< 5% thymoma	70% abnormal; temporal T2 hyperintensity, less commonly basal ganglia T2/FLAIR hyperintensity	60–70% improvement
CASPR2 [21, 64]	Limbic encephalitis, dysautonomia, insomnia, peripheral nerve hyperexcitability and/or neuropathic pain	> IgG4 but also IgG1	35% abnormal	15% thymoma	30% abnormal; temporal T2 hyperintensity	> 80% improvement
GABA _A R [65–67]	Encephalitis, status epilepticus, behavior alteration and/or movement disorders	IgG1	60% abnormal	25% thymoma	90% abnormal; multifocal temporal and frontal T2 hyperintensity (GABAA R pattern)	> 80% improvement
GABA _B R [68, 69]	Limbic encephalitis	IgG1	> 90% abnormal	50% small cell lung cancer	60% abnormal; temporal T2 hyperintensity	75% improvement
AMPA R [22, 70]	Limbic encephalitis, memory loss, psychosis and/or motor deficits	IgG1	70% abnormal	65% lung cancer and thymoma	70% abnormal; temporal T2 hyperintensity, less commonly multifocal T2/FLAIR hyperintensity	70% improvement
Neurexin-3α [71]	Encephalitis, decreased level of consciousness and/or movement disorders	-	> 90% abnormal	< 5%	20% abnormal; temporal T2 hyperintensity	60% improvement
IgLON5 [72, 73]	Brainstem encephalitis, obstructive sleep apnoea and/or chorea. ALS like syndrome	> IgG4 but also IgG1	60% abnormal	< 5%	> 90% normal	50% improvement but not sustained
DPPX [74–76]	Encephalitis with prodromal weight loss or diarrhea followed by cognitive dysfunction, CNS hyperexcitability, cerebellar and/or brainstem dysfunction	IgG1 and IgG4	50–60% abnormal	< 5%	> 90% normal or aspecific findings	60% improvement
D2R [77]	Basal ganglia encephalitis and/or psychiatric dysfunction	NA	75% abnormal	< 5%	50% abnormal; basal ganglia T2 hyperintensity	Apparently good

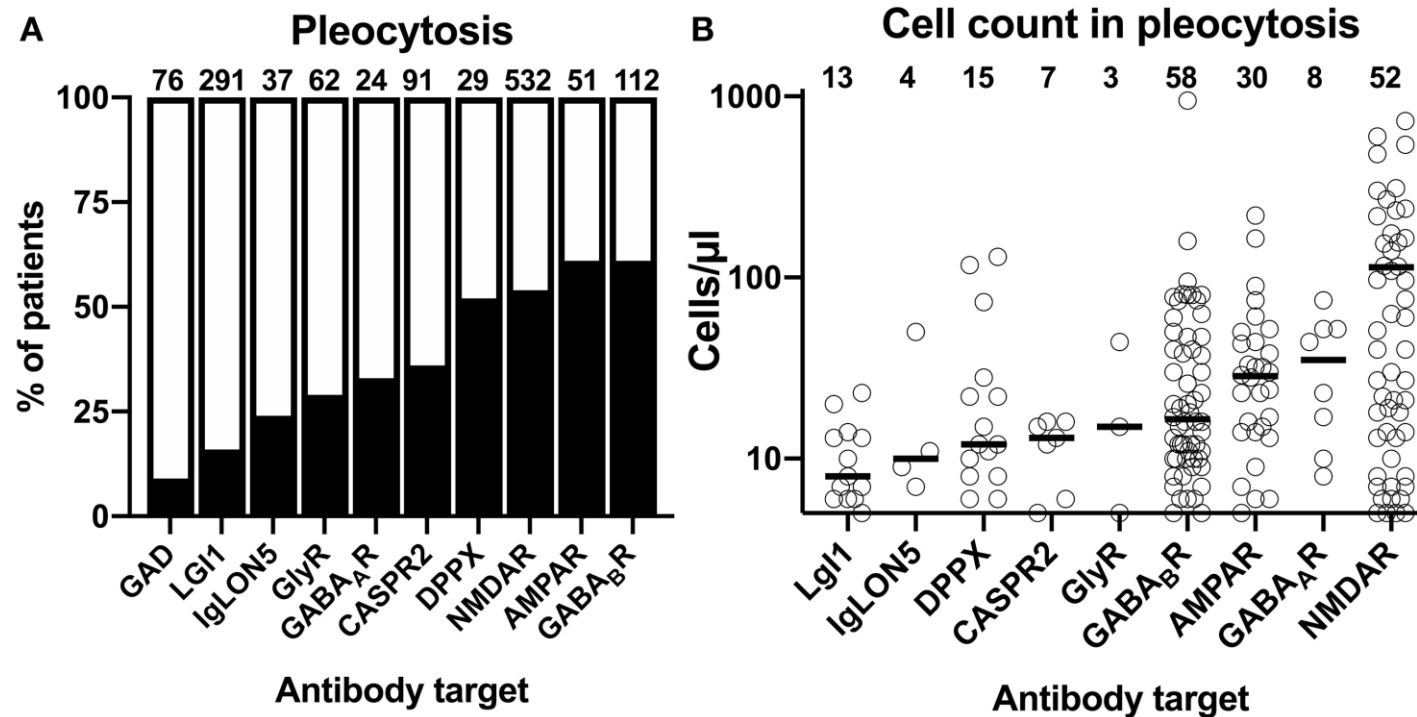
Mlada bolnica (praviloma mlajša od 45 let, 75 % bolnikov je žensk) Do 30 % bolnic ima pridružen teratom jajčnika.

Bolniki srednjih let in starejši bolniki (povprečna starost je 64 let, dve tretjini bolnikov predstavljajo moški). Možen je daljši, prikrit potek bolezni. Do 20 % bolnikov ima timom.

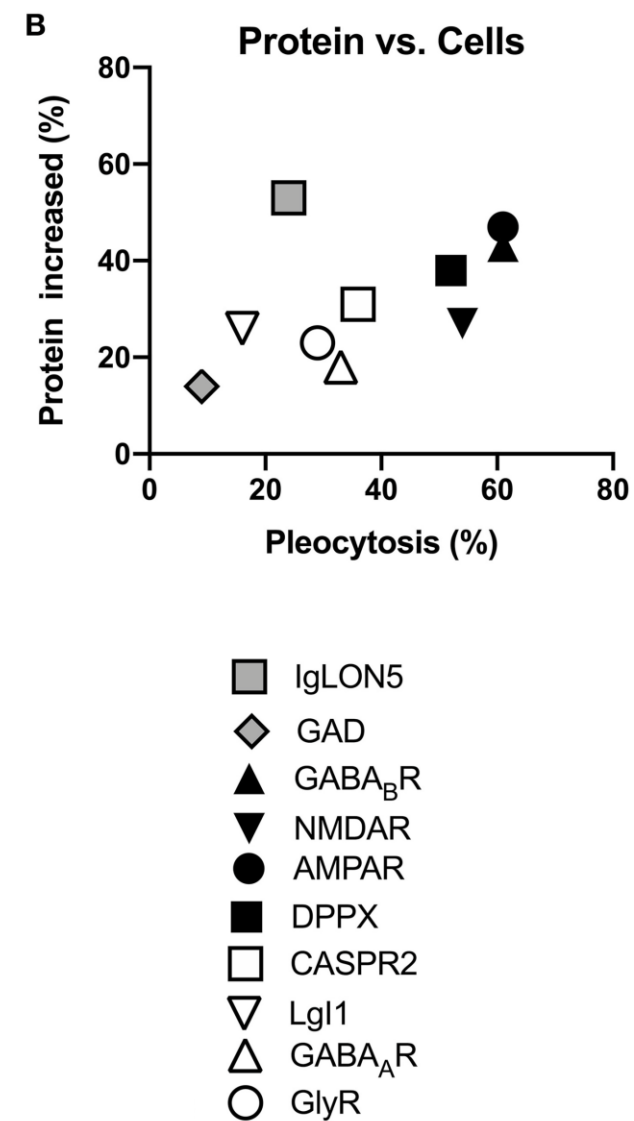
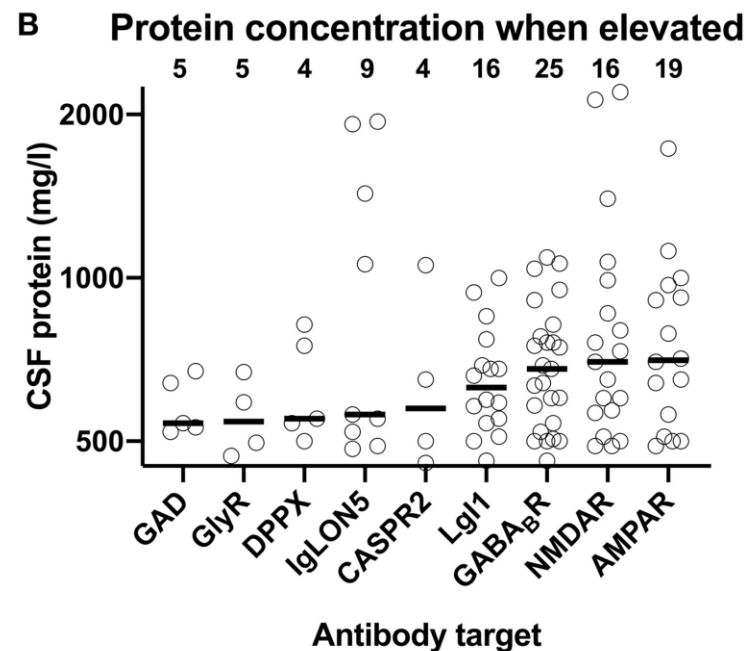
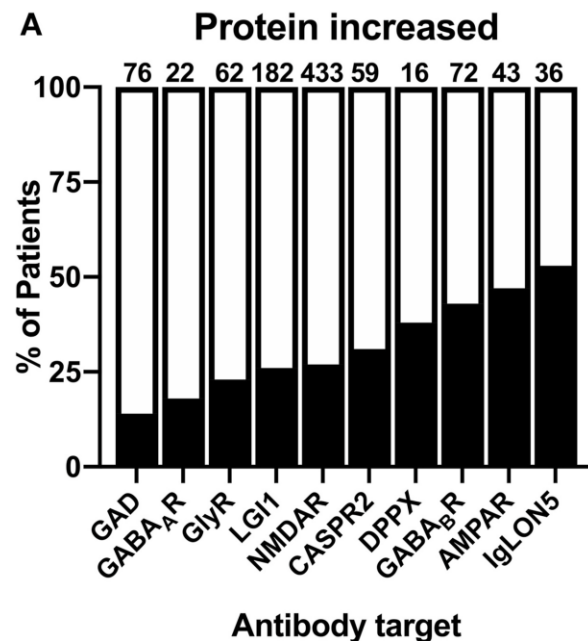
Diagnostični pristop – klinične značilnosti



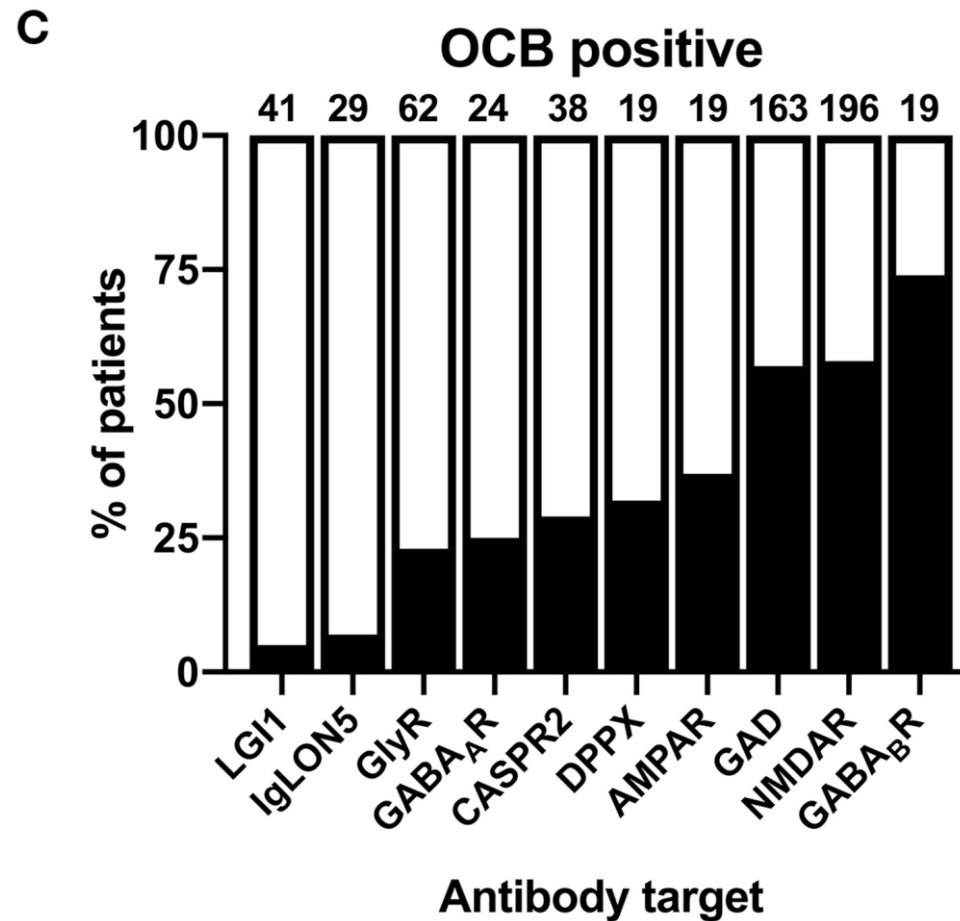
Diagnostični pristop – likvor - pleocitoza



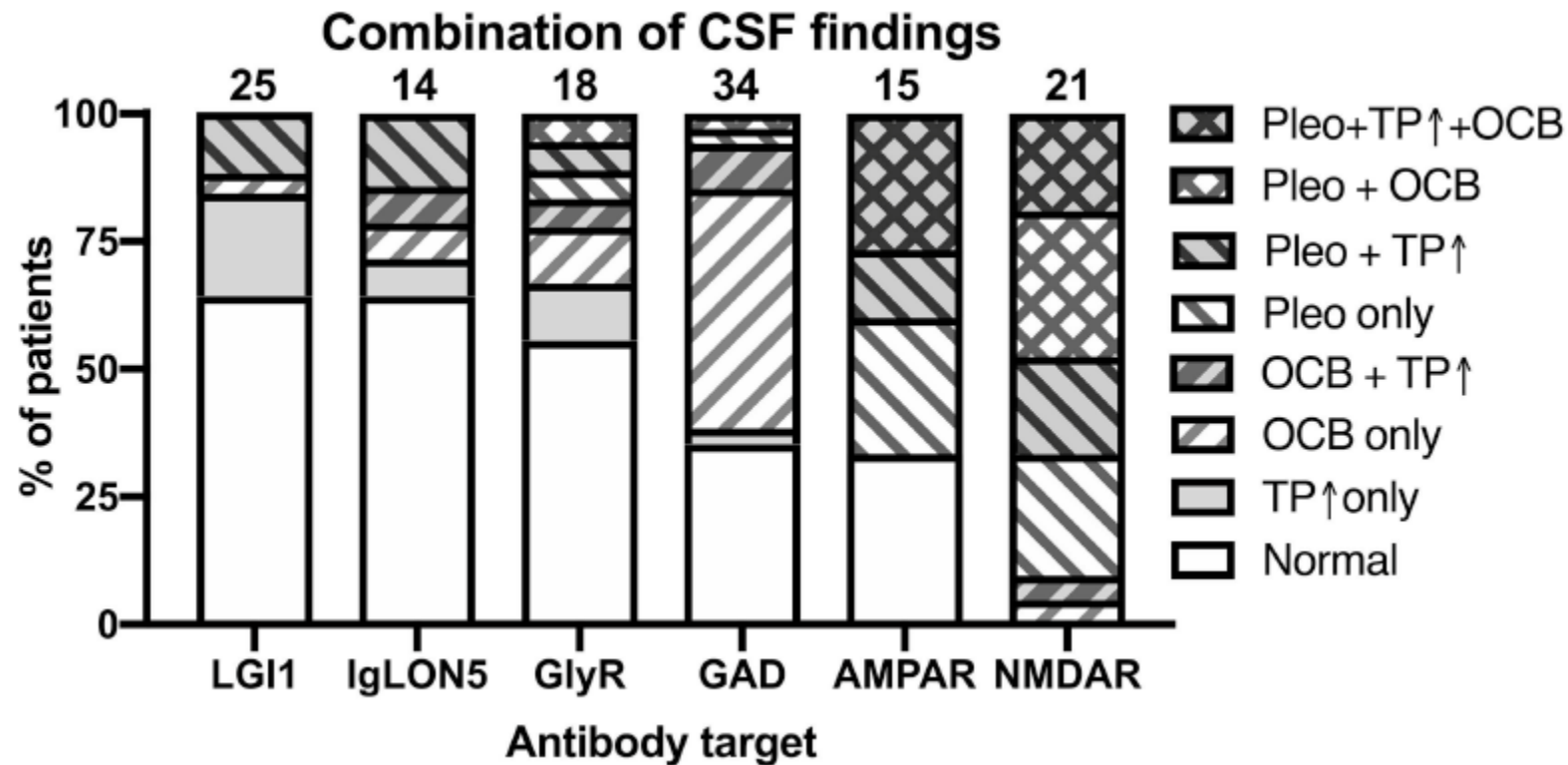
Diagnostični pristop –likvor – proteini



Diagnostični pristop – likvor - OKT



Diagnostični pristop – likvor – patološke najdbe



EEG

- 85% patološki
- Encefalopatski
- Epileptiformne spremembe
- Specifične najdbe (ti. Delta brush pri anti-NMDAR encefalitisu)

MRI

- 60% pozitivni

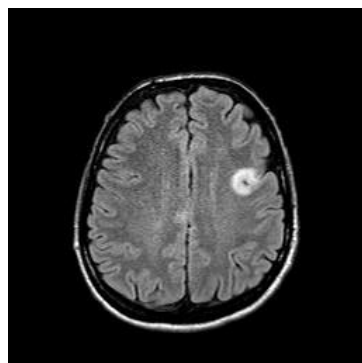
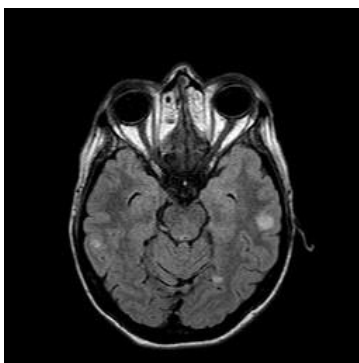
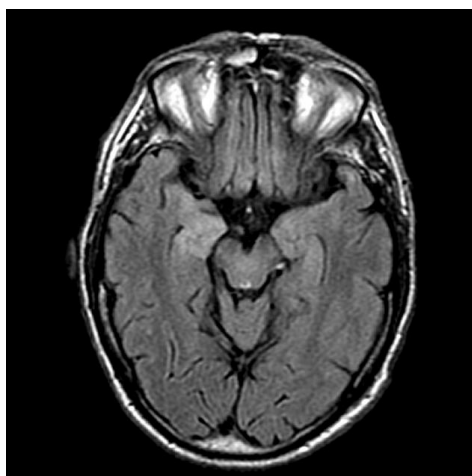


Table 2 Clinical and radiologic features of autoimmune encephalitides associated with autoantibodies targeting neuronal surface antigens

Abs target [reference]	Clinical syndrome	Ig subclasses	CSF findings	Tumor association	Neuroradiological pattern	Immunotherapy response
NMDAR [59–62]	Encephalitis, neuropsychiatric manifestations, movement disorders, dysautonomia and/or coma	IgG1	80% abnormal	> 40% ovarian teratoma	Mostly normal. In a minority temporal lobe T2 hyperintensity	80% improvement; a second line is frequently required
LGI1 [20, 63]	Limbic encephalitis, faciobrachial dystonic seizures and/or hyponatremia	> IgG4 but also IgG1-IgG2	25% abnormal	< 5% thymoma	70% abnormal; temporal T2 hyperintensity, less commonly basal ganglia T2/FLAIR hyperintensity	60–70% improvement
CASPR2 [21, 64]	Limbic encephalitis, dysautonomia, insomnia, peripheral nerve hyperexcitability and/or neuropathic pain	> IgG4 but also IgG1	35% abnormal	15% thymoma	30% abnormal; temporal T2 hyperintensity	> 80% improvement
GABA _A R [65–67]	Encephalitis, status epilepticus, behavior alteration and/or movement disorders	IgG1	60% abnormal	25% thymoma	90% abnormal; multifocal temporal and frontal T2 hyperintensity (GABA _A R pattern)	> 80% improvement
GABA _B R [68, 69]	Limbic encephalitis	IgG1	> 90% abnormal	50% small cell lung cancer	60% abnormal; temporal T2 hyperintensity	75% improvement
AMPA R [22, 70]	Limbic encephalitis, memory loss, psychosis and/or motor deficits	IgG1	70% abnormal	65% lung cancer and thymoma	70% abnormal; temporal T2 hyperintensity, less commonly multifocal T2/FLAIR hyperintensity	70% improvement
Neurexin-3α [71]	Encephalitis, decreased level of consciousness and/or movement disorders	-	> 90% abnormal	< 5%	20% abnormal; temporal T2 hyperintensity	60% improvement
IgLON5 [72, 73]	Brainstem encephalitis, obstructive sleep apnoea and/or chorea. ALS like syndrome	> IgG4 but also IgG1	60% abnormal	< 5%	> 90% normal	50% improvement but not sustained
DPPX [74–76]	Encephalitis with prodromal weight loss or diarrhea followed by cognitive dysfunction, CNS hyperexcitability, cerebellar and/or brainstem dysfunction	IgG1 and IgG4	50–60% abnormal	< 5%	> 90% normal or aspecific findings	60% improvement
D2R [77]	Basal ganglia encephalitis and/or psychiatric dysfunction	NA	75% abnormal	< 5%	50% abnormal; basal ganglia T2 hyperintensity	Apparently good

Diagnostična merila za dokončno diagnozo avtoimunskega LE

Izpolnjena morajo biti vsa merila:

- Subakuten nastop klinične slike z izstopajočimi psihiatričnimi simptomi, motnjami delovnega spomina ali epileptičnimi napadi, kar nakazuje prizadetost limbičnega sistema.
- Bilateralne hiperintenzivne lezije na FLAIR sekvenci MRI, ki so omejene na medialne temporalne režnje.
- Patološko upočasnen EEG z vključenostjo temporalnega režnja ali pleocitozo v likvorju.
- Izključitev bolj pogostih stanj

Diagnostična merila za dokončno diagnozo anti-NMDAR encefalitisa

- Anti-NMDAR je klinično prepoznaven, diagnoza je glede na Grausova merila verjetna, če so izpolnjena vsa tri merila:
 - Subakuten nastop simptomov s vsaj enim izmed glavnih šestih simptomov (psihiatrični simptomi oz. motnje spoznavnih sposobnosti, motnje govora, epileptični napadi, motnje gibanja, motnje zavesti, avtonomna disfunkcija).
 - Nenormalen EEG (upočasnjeno ali prisotnost zobca delta) ali pleocitoza v likvorju ali oligoklonalni trakovi v likvorju.
 - Izključitev bolj verjetnih stanj
- Diagnozo pa dokončno potrdi dokaz anti-GluN1 protiteles v likvorju

Terapevtski pristopi

- Iskanje malignomov (teratom jajčnika, timom, pljučni Ca...)
- Ob postavitvi diagnoze in izključitvi drugih stanj iz diferencialne diagnoze
 - Pulzni KS v visokih odmerkih
 - Počasno zniževanje
 - PF, IVIG
- Vzdrževalno zdravljenje
 - Imunosupresivi
 - Rituksimab
 - PF/IVIG periodično

Zaključek

- Heterogena klinična slika
- Nevarnost prepozne in hkrati tudi prehitre diagnoze AE
- Ni specifičnega testa z izjemo protiteles (50 % etiološko neopredeljenih)
- Potrebno slediti diagnostičnim kriterijem
- Zgodnje zdravljenje izboljša prognozo, ki je sicer pri AE dobra
 - Pri paraneoplastičnih encefalitisih slabša