

Autoimmun encephalitisek

Dr. Rajda Cecília

SZTE, Neurológiai klinika

Neurológiai kerekasztal 2021.03.31.



Immunmediált encephalitisek

Def.: nem fertőző encephalitisek az agyi parenchyma érintettségével (cortex + basalis ggl.) ± fehérállomány, meninx, myelon

Prevalencia: 13,7/100.000

1. Intracelluláris ea.

- T sejt mediált
- klasszikus paraneopláziás kórképek
- az ellenanyagok jelenléte csak kísérőtünet

} paraneopláziás
autoimmun encephalitis

2. Szinaptikus vagy sejtfelszín receptor ea.

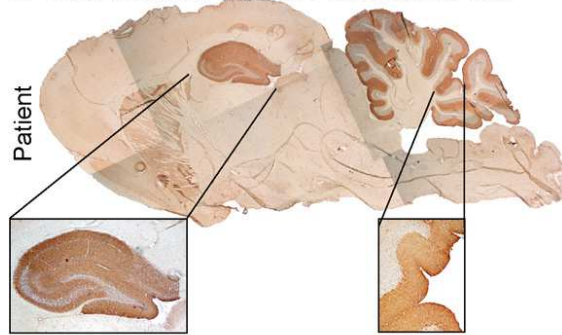
- ea.-mediált encephalitisek
- az ea.-k patogének
- immunterápiára jól reagálnak

} autoimmun encephalitis

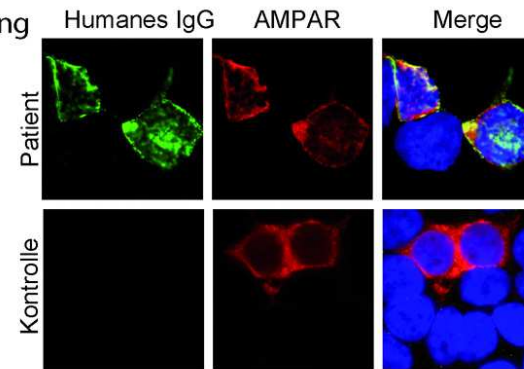
- a neurotranszmisszió sérülése → receptorok (pl. NMDA-R) és ioncsatornák (VGKC) ellen termelődött neuronális ellenanyagok

Neuronális ellenanyag

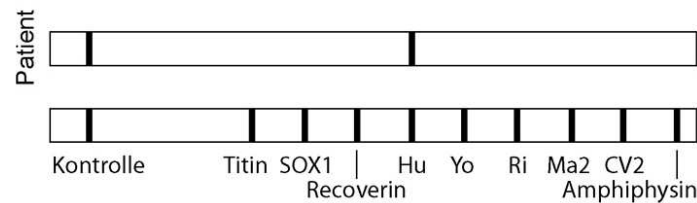
A Suchtest mit Gewebe-basiertem Test



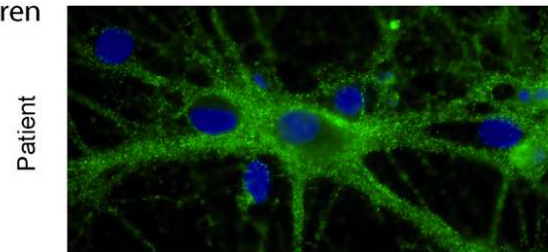
B Charakterisierung von AK gegen Oberflächenantigene mit Panel Zell-basierter Testsysteme



C Untersuchung auf Antikörper gegen intrazelluläre Antigene mit Immunoblot



D Bestätigung von AK ohne bekanntes Zielantigen mit neuronalen Kulturen



<https://generate-net.de/>

<https://neuro.dk/wordpress/nnbv/autoimmun-encephalitis-diagnostik-og-behandling/>

Valószínű autoimmun encephalitis

Mindhárom kritériumnak teljesülnie kell az alábbiak közül:

1. **Klinikum: szubakut (<12 hét) gyorsan progrediáló** memóriazavar, tudatzavar (megváltozott tudat / tudatvesztés / megváltozott személyiség), vagy pszichés tünetek
2. **Legalább kettő az alábbiakból:**
 - I. Új fokális KIR tünet
 - II. Epilepsziás roham korábbi ismert epilepszia betegség nélkül
 - III. liquor pleiocytosis (>5 leukocyta)
 - IV. Koponya MR-n encephalitisre utaló eltérések (egy vagy kétoldali hyperintenzitás a temporalis lebenyben vagy mesiotemporalisan)
3. **Más etiológia kizárható**

Definitív autoimmun encephalitis

Mind a négy kritériumnak teljesülnie kell az alábbiak közül:

1. **Klinikum: szubakut (<12 hét) gyorsan progrediáló** munkamemória zavara, epilepsziás roham vagy pszichés tünetek, mely a limbikus rendszer érintettségére utal
2. **Koponya MRI: két oldali T2/FLAIR hyperintenzitások** temporomesialisan*
3. **Egyéb paraklinikai vizsgálat: Legalább egy az alábbiak közül**
 - I. liquor pleiocytosis (>5 leukocyta)
 - II. EEG-n epilepsziás működészavar vagy lassúhullám aktivitás a temporalis lebenyben
4. **Más etiológia kizárható**

**Ha a koponya MRI neg., helyettesítheti hypermetabolizmus kimutatása FDG-PET-tel*
Graus Lancet Neurology 2016

Kivizsgálás menete

1. Liquor (10% norm.)

– sejtszám, összfehérje, IgG index, OGP, specifikus IgG ellenanyagok

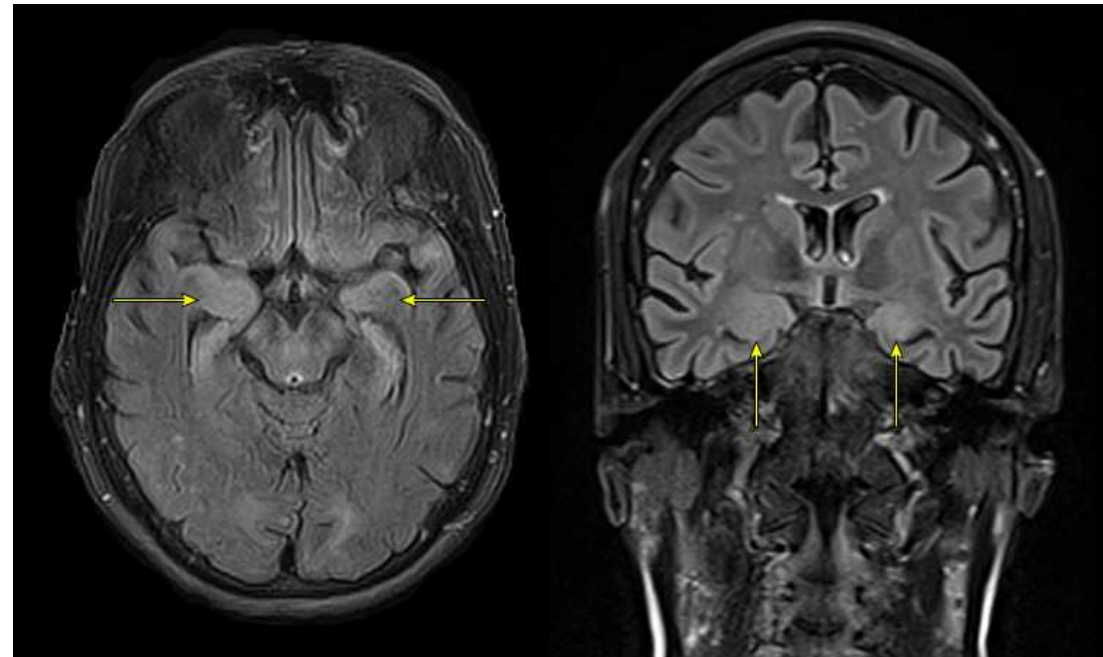
liquor + szérum - egyszerre vizsgáljuk ellenanyagra, mivel ritkán fordulnak elő csak liquorban vagy csak szérumban

2. Koponya MRI (lehet norm.)

- szekvenciák:

T1, T1 kontrasztanyaggal, T2, FLAIR, DWI és ADC

- 1 vagy 2 oldali hyperintenzitás a temporalis lebenyekben (T2/FLAIR + DWI)



Kivizsgálás menete

3. EEG:

- 1 vagy 2 oldali frontotemporális, fokális alacsony frekvenciájú aktivitás
+ paroxysmalis eltérések (roham esetén)

4. Egyéb

- Mellkas, has + kismedence CT → teljes test PET-CT vizsgálat (ism.)
- Onkoneurális (paraneopláziás) ellenanyagok
- Differenciál diagnosztikai vizsgálatok
 - szisztémás ellenanyagok, ANA/ANCA, SSA/SSB (vasculitis, lupus erythematosus, Sjögren syndroma)
 - AQP4, LDH (lymphoma)
 - virológiai vizsgálatok: HIV és syphilis ellenanyagok
 - liquor áramlás citometriai vizsgálata
 - TSH, T3 és T4, TPO ellenanyag meghatározás
- Neuropszichológiai kivizsgálás

Immunszuppresszív terápia	adagolás
Első vonalbeli terápia	
Plasmacsere/immunoabszorpció vagy iv. immunglobulin kombinálható Methylprednisolone	5–7 alkalommal 10-14 napon át 2 g/tskg 5 napon át (400 mg/tskg/nap) 1 g/nap 3–5 napon át , per os csökkentéssel
Másodvonalbeli terápia	<i>hatástalanság esetén 1-2 héten belül kezdhető</i>
rituximab kombinálható cyclophosphamide	375 mg/m ² hetente i.v. 4 hétig, vagy 1000mg 1. és 15. napon, majd fél év múlva 750 mg/m ² havonta 3–6 hónapig
Alternatív terápia	
tocilizumab alacsony dózisú interleukin-2 (aldesleukin)	Kezdetben 4 mg/tskg, majd havonta 8 mg/tskg-mal növelve a klinikum függvényében 1.5 millió IU/nap, 4 s.c. injekció 3 hetente
Szteroidspóroló szerek a fenntartó terápiában	<i>relapszus gyanúja esetén</i>
azathioprine mycophenolate mofetil	Kezdetben 1–1.5 mg/tskg 1x vagy 2x naponta, heti 50mg-mal emelhető, céldózis: 2–3 mg/tskg/nap (csak 6-12 hónap után hatásos) kezdetben 2x500 mg/nap, 2 hét után céldózis 2x1000 mg/nap

+ tumoros alapteregség kezelése
+ tüneti terápia

Módosítva: Yong-Won, Ther Adv Neurol Disord 2018

Tüneti terápia

Tünetek	Th	Obs!
Pszichózis, agitáció	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunth. 2. BZD (pl. clonazepim, diazepam) 3. antipszichotikumok (pl. quetiapin) 4. hangulatstabilizáló (pl. VA) 5. biztonsági intézkedések (párnázott felületek, stb.) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. túlszedálás, túl sok gyógyszer 2. görcsküszöb ↓ gy. (pl. olanzapin, clozapin) 3. QT intervallumot ↑ gy. vegetatív instabil betegekben (pl. haloperidol) 4. neuroleptikus malignus szindróma
Epilepsziás roham	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunth. 2. AED (Na-csatorna blokkoló, pl. CBZ, LAC) → LGI1 3. NORSE → propofol sedatio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. AED + immunth. komb! 2. korai AED elhagyás rohammentes betegnél, ha MRI + EEG neg.
Mozgászavar	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunth. 2. BZD → myoclonus, SPS, PERM, catatonia, dystonia, steroptypia, hyperkinesia 3. Antikolinerg gy. (trihexyphenydil, benzatropin) → dystonia 4. Izomlazító (baclofen, tizanidin) → dystonia, spasticitas 5. Dopamin blokkoló (risperidon) vagy depletáló (tetrabenazin) → chorea, athetosis, ballismus, tic, hyperkinesia 6. Dopamin agonista (pramipexol, ropirinol) vagy carbidopa/L-dopa → másodl. Parkinsonismus, rigiditás, akinetikus mutizmus 	<ol style="list-style-type: none"> 1. túlszedálás, túl sok gyógyszer 2. neuroleptikus malignus szindróma 3. Antikolinerg szerek adása vegetatív zavarban 4. Antikolinerg és dopaminerg gyógyszerek adása pszichotikus betegeknél

Tüneti terápia

Tünetek	Th	Obs!
Vegetatív zavar	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunth. 2. ITO – súlyos tüneteknél 3. béta blokkoló (propranolol), alfa2 blokkoló (clonidin), és/vagy acetilkolinészteráz inh. (pyridostigmin) a ↑szimpatikus aktivitásra 4. orthostaticus hypotensio (midodrin, fludrokortizon, droxidopa) 5. átmeneti pacemaker → súlyos aritmia, AV blokk 6. parenteralis táplálás → GIT dysmotilitas 7. Anti-muszkarinerg szer (oxybutinin) → incont. urinae 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Szimpatolitikumokra adott túlzott válasz 2. Hypertensio kialakulása hypotensio kezelésekor 3. Antimuszkarinerg szerek kognitív és kardiális MH-ai
Alvászavar	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunth. 2. alváshigiénára és zavartalan éjjeli alvásra törekvés 3. melatonin → alvás-ébrenléti ciklus elősegítésére 4. szedáló BZD (temazepam), BZD-R agonista (zolpidem), és/vagy nem-BZD hypnotikumok (zopidon) 5. nappali aluszékonyság → ébresztő hatású szerek (modafinil), és/vagy hagyományos stimulánsok (metilfenidát) 6. alvászavar kivizsgálása és terápia → polysomnográfia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. túlszedálás, túl sok gyógyszer 2. stimulánsok használata epilepsziás rohamokkal és hyperkinetikus mozgászavarokkal jelentkező betegeknél

Javasolt felosztások

anatómiai	szerológiai	etiológiai
<ol style="list-style-type: none">1. limbikus2. corticalis/subcorticalis3. striatalis4. diencephalicus5. agytörzsi6. cerebellaris7. encephalomyelitis8. meningoencephalitis9. kombinált	<ol style="list-style-type: none">1. intracellularis ellenanyagok (klasszikus onkoneuronális ea.-k)*2. sejtfelszíni és más ellenanyagok, magas klinikai relevanciával (pl. NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GABAR A/B, DPPX, glycine receptor, AQP4, MOG, GFAP†)3. sejtfelszíni ea-k alacsony klinikai relevanciával (pl. VGKC, VGCC)‡4. szeronegatív autoimmun enceph.	<ol style="list-style-type: none">1. idiopátiás2. paraneopláziás3. postinfectiosus4. iatrogén pl. immune check point inhibitorok vagy egyéb immunmoduláló szerek

*GAD65: ic. ea., mely magas titerben autoimmun enc. képében jelenik meg, de alacsony titerben nincs jelentősége

† GFAP: citoplazmás ag. asszociált filamentum, tip. rad. kép: perivascularis radialis halmozás

‡ klinikai relevancia változatos

Anatómiai felosztás	Klinikai tünetek	Lehetséges társuló ea.-k
Limbikus encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ kognitív tünetek ▶ psychés tünetek ▶ epilepsziás roham 	Hu, CRMP5/CV2, Ma2, NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GAD65, GABABR, DPPX, mGluR5, AK5, Neurexin-3α
Corticalis/subcorticalis encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ kognitív tünetek ▶ epilepsziás roham 	PCA-2 (MAP1b), NMDAR, GABA A/B R, DPPX, MOG
Striatalis encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ mozgászavar 	CRMP5/CV2, DR2, NMDAR, LGI1, PD10A
Diencephalicus encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ vegetatív zavar ▶ alvás zavar 	Ma 1–2, IgLON5, DPPX, AQP4
Agytörzsi encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ kognitív tünetek ▶ mozgászavar ▶ agyideg/bulbáris tünetek 	Ri, Ma 1–2, KLHL11, IgLON5, DPPX, AQP4, MOG, GQ1b
Cerebellitis / cerebellaris degeneratio	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ataxiás tünetek 	Hu, Ri, Yo, Tr, CASPR2, KLHL11, NIF, mGluR1, GAD65, VGCC
Meningoencephalitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ kognitív tünetek ▶ epilepsziás roham ▶ meningeális érintettség 	GFAP ea. vagy szeronegatív
Encephalomyelitis	<ul style="list-style-type: none"> ▶ mozgászavar +PERM és SPS ▶ spinális tünetek ▶ opticospinalis tünetek 	GAD65, amphiphysin, glycine receptor, PCA-2 (MAP1B), GABA A/B R, DPPX, CRMP5/CV2, AQP4, MOG
Lehetséges társuló perifériás szindrómák neuropatia/neuronopatia	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ataxiás tünetek ▶ szenzomotoros tünetek 	Hu, PCA-2 (MAP1B), CRMP5, Amphiphysin, CASPR2, CASPR1, CONTACTIN1, NIF155
Vegetatív neuropathia/ganglionopathia	<ul style="list-style-type: none"> ▶ vegetatív zavarok 	Hu, CRMP5, anti-ganglion AChR ea
Neuromuscularis junctio dysfunctio	<ul style="list-style-type: none"> ▶ myastheniás tünetek 	VGCC, AchR ea
Myopathia	<ul style="list-style-type: none"> ▶ motoros tünetek 	Striatalis ea-k

Abboud JNNP 2021a

Anatómiai felosztás	Diff. dg.	Kiegészítő vizsgálatok
Limbikus encephalitis	HSV, VZV, HHV6	liquor vírus PCR liquor VZV IgG/IgM
Corticalis/subcorticalis encephalitis	ADEM, AHL, tumefaktív SM, Marburg, PML, CJD, lupus cerebritis, Behcet, neurosarcoidosis, neurosyphilis, lymphoma, anoxiás sérülés, epilepsziás roham	MOG-IgG, CSF JCV PCR, liquor prion panel (RTQuIC), ANA/ENA, HLA-B51, ACE, mellkas CT (sarcoidosis kizárására), treponema ea-k, liquor citológia és flow cytometria
Striatalis encephalitis	CJD, WNV, toxicus encephalopathia, anoxiás sérülés, hyperglycaemia, uraemia	Prion panel, WNV IgM, liquor vírus PCR, toxikológia, metabolikus panel
Diencephalicus encephalitis	neurosarcoidosis, Behcet, Wernicke, Whipple	ACE, mellkas CT (sarcoidosis kizárására), HLA-B51, thiamin szint
Agytörzsi encephalitis	Rhombencephalitis (listeria), virális, CLIPPERS, neurosarcoidosis, Behcet, lymphoma, PML, CPM, Erdheim-Chester, Whipple	Liquor baktérium tenyésztés, liquor vírus PCR, HLA-B51, liquor citológia és flow cytometria, liquor JCV PCR, csontsűrűség
Cerebellitis/cerebellaris degeneratio	virális vagy posztvirális cerebellitis, cöliákia, Miller Fisher szindróma, vitamin E hiány, MSA-C, SCA	vírus PCR, cöliákia ea-k, anti-GQ1b, vitamin E szint, DaT scan
Meningoencephalitis	Tbc, neurosarcoidosis, Behcet, bakt. Vagy virális infekció, leptomeningealis carcinomatosis, GPA, IgG4-asszociált betegség	Bakt. PCR, ACE, mellkas CT, HLA-B51, liquor bakt. tenyésztés, liquor vírus PCR, liquor citológia és flow cytometria
Encephalomyelitis és/vagy opticospinális szindróma	ADEM, WNV	MOG-IgG, WNV IgM, liquor vírus PCR

Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy ha APE2 score > 3 → nagy vsz. AE

Klinikai tünet	érték
Újkeletű rapidan progrediáló mentális zavar (1-6 héten belül) vagy újkeletű epilepsziás roham (1 éven belül)	+1
Pszichés zavarok, agitáció, agresszivitás, emocionális labilitás	+1
Vegetatív zavar (tartós tachy- vagy bradycardia, orthostaticus hypotensio (≥ 20 Hgmm systolés érték \downarrow vagy ≥ 10 Hgmm diastolés érték 3 perc állást követően), hyperhydrosis, tartósan labilis vérnyomás értékek, VT, asystolia, GIT motilitászavar	+1
Virális prodorma (rhinorrhea, torokfájás, hőemelkedés), ha nem detektálható rosszindulatú daganat a neurológiai tünetkezdettől számított 5 éven belül	+2
Faciobrachialis dystoniás roham (FDS)	+3
Facialis dyskinesia, ha nincs FDS	+2
Legalább 2 AED-re refrakter rohamok	+2
Liquorban gyulladáshoz vezető értékek ($>0,5$ g összfehérje \pm ly-s pleiocytosis >5 sejt; ha a vvt szám < 1000)	+2
Koponya MRI-n encephalitisre utaló eltérések (1 v. 2 oldali temporalis T2/FLAIR hiperintenzitás vagy multifokális demyelinisatióknak és gyulladáshoz megfelelő hyperint. a szürke \pm fehérállományban)	+2
A neurológiai tünetkezdettől számított 5 éven belül rosszindulatú daganat dg. (kivéve: basalioma, agytm.)	+2

Neuronal antibody confidence scale

(min. -1 pont, max 5 pont, klinikailag releváns ea., ha >1)

Klinikai tünet vagy labor érték	pontszám
Intracelluláris ea. (vagy nagy relevanciájú fsz-i ea.)	1
Mozgászavar vagy stiff person szindróma	1
Roszdulatú daganat és/vagy dohányzás	1
Gyulladást mutató liquor (↑ sejtszám, ↑ IgG index és/vagy OGP)	1
Hyponatraemia	1
Krónikus lefolyás (> 3 hónap)	-1

77% szenzitivitás

94% specificitás

89%-ban negatív prediktív értékű a kimutatott ea-ra

CASE – Clinical Assessment Scale for autoimmune Encephalitis

- 3 pont (0-27 pont)
- **1. epilepsziás roham**
2. memóriazavar
3. pszichés tünetek
4. tudatzavar
5. nyelvi zavar
6. dyskinesis/dystonia
7. járászavar és ataxia
8. agytörzsi rendellenességek
9. izomgyengeség

NMDAR ÉS LGI1 ENCEPHALITIS

- Leggyakrabban gyerekeket és fiatal nőket érint (medián életkor 21 év)
- Lefolyás:
 - 1. prodroma (70%):** fejfájás, láz, hányinger/hányás, hasmenés, felső légúti tünetek
 - 2. pszichés tünetek (<2 hét)** szorongás, alvászavar, paranoid/megalomán kényszerképzetek, mánia, memóriazavar, progrediáló nyelvi zavar → mutizmus
 - 3. neurológiai tünetek:**
 - agitáció → katatónia,
 - mozgászavar → oro-linguo-facialis dyskinesisdystonia, rigiditás, oculogíriás krízis, opistotonus
 - vegetatív diszfunkció → hypertermia, tachy- és bradykardia, hyper- és hypotensio, hypersalivatio, vizelet incontinenencia és erectilis dysfunctio, kóma centralis hypoventilláció
 - disszociatív tünetek
 - epilepsziás roham

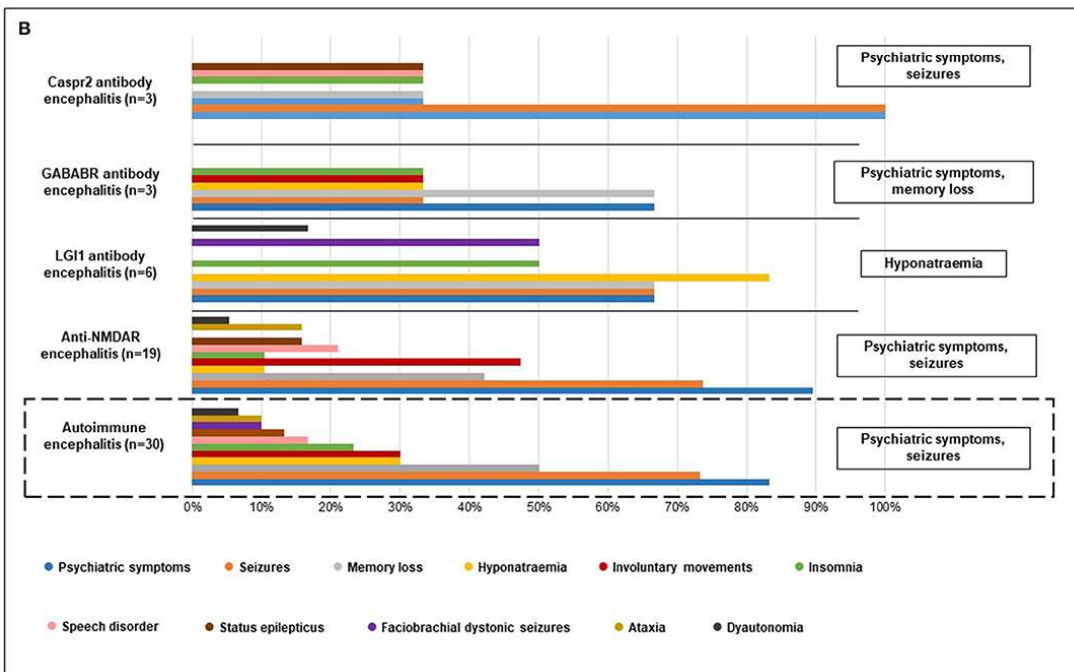
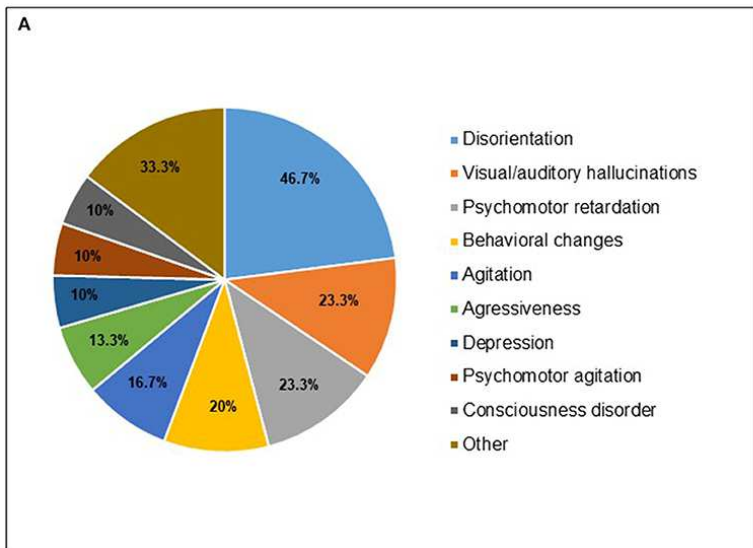
Hayden et al. Front. Neurol., 2021 március 9

Clinical Characteristics and Outcome of Neuronal Surface Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis Patients in a National Cohort

	Autoimmune encephalitis (n = 30)	anti-NMDAR (n = 19)	anti-LGI1 (n = 6)	anti-GABABR (n = 3)	anti-Caspr2 (n = 3)
Age (range)	39.3 (1-75)	32.5 (1-75)	46.8 (3-65)	47 (16-67)	47.7 (3-72)
Sex (M/F)	19:11	11:8	5:1	2:1	2:1
Cured Complete recovery (n, %)*	20 (66.7%)	14 (73.7%)	4 (66.7%)	0	3 (100%)
Death (n, %)	3 (10%)	1 (5.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	0
Relapse (n, %)	1 (3.3%)	1 (5.3%)	0	0	0
Tested sample types					
CSF-serum pairs (n, %)	20 (66.7%)	12 (63.2%)	4 (66.7%)	3 (100%)	2 (66.7%)
Only CSF (n, %)	2 (6.7%)	2 (10.5%)	-	-	-
Only sera (n, %)	8 (26.7%)	5 (26.3%)	2 (33.3%)	-	1 (33.3%)

*Complete recovery was defined as the proportion of AE patients with mRS score of 0 at the last visit following treatment (median: 33 months; range: 1-77).

M, male; F, female; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; LGI1, leucine-rich, glioma inactivated 1; GABABR, γ -aminobutyric acid receptor-B; Caspr2, contactin-associated protein-like 2, CSF, cerebrospinal fluid.



Vezető tünetek:

- pszichés tünetek
- epilepsziás roham

Hayden et al. Front. Neurol., 2021 március 9

Clinical Characteristics and Outcome of Neuronal Surface Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis Patients in a National Cohort

Variables	With CNS inflammation (n = 19)	Without CNS inflammation (n = 11)	anti-NMDAR encephalitis (n = 19)	anti-LGI1, anti-GABABR, anti-Caspr2 encephalitis (n = 11)
Age (range)	54 (16-75)	17 (1-70)	32.5 (1-75)	58 (3-72)
Male (n, %)	14 (73.7%)	5 (45.5%)	11 (57.9%)	8 (72.7%)
Tumor (n, %)	6 (31.6%)	2 (18.9%)	3 (15.8%)	5 (45.5%)
Diagnostic delay (median, months)	3	1	1	5
mRS at diagnosis (median)	3	5	5	3
mRS at last visit (median)	0	0	0	0
Status at Last Visit				
mRS 0–2 (n, %)	15 (78.9%)	10 (90.9%)	17 (89.5%)	8 (72.7%)
mRS 3-6 (n, %)	4 (21.1%)	1 (9.1%)	2 (10.5%)	3 (27.3%)
Immunotherapy				
Only steroid (n, %)	3 (15.8%)	1 (9.1%)	3 (15.8%)	1 (9.1%)
Steroid+IVIG (n, %)	0	2 (18.9%)	1 (5.3%)	1 (9.1%)
Steroid+PE (n, %)	10 (52.6%)	2 (18.9%)	5 (26.3%)	5 (45.5%)
Steroid+IVIG+PE (n, %)	1 (5.3%)	3 (27.3%)	1 (5.3%)	1 (9.1%)
Second-line therapy (n, %)	2 (10.5%)	2 (18.9%)	4 (21.1%)	0

CNS inflammation was defined as the presence of at least one of the CSF inflammatory markers, such as pleocytosis (white blood cell count <5cells/mm³), oligoclonal bands, elevated protein or IgG index and/or brain MRI lesions suggestive of encephalitis (mesial temporal T2 hypersignal or signs of demyelination).

CNS, central nervous system; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; LGI1, leucine-rich, glioma inactivated 1; GABABR, γ -aminobutyric acid receptor-B; Caspr2, contactin-associated protein-like 2; mRS, modified Rankin scale score; IVIG, intravenous immunoglobulin; PE, plasmapheresis.

Összefoglalás

Gyakoriság: autoimmun encephalitis > infectiosus encephalitis

1. Diagnosztikus és terápiás kritérium rendszer elérhető
→ liquorvizsgálat elengedhetetlen elem
2. Tüneti terápia
3. Társszakmákkal dialógus
– onkoteam és immunteam

