

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia



ENCEFALITI LIMBICHE

Dott.ssa Diletta Ziveri
Dott.ssa Lucia Giorgini
Medici in Formazione Specialistica
Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Dipartimento Materno Infantile
Neuropsichiatria Infantile
Direttore Dott. Carlo Fusco**

Definizioni generali

ENCEFALOPATIA: stato mentale alterato della durata > 24 ore, con irritabilità, letargia o cambiamenti della personalità o del comportamento

ENCEFALITE: stato di encefalopatia con evidenza di infiammazione del SNC manifestata da almeno due elementi fra:

- Febbre
- Convulsioni o reperti neurologici focali attribuibili al parenchima cerebrale
- Pleiocitosi del liquido cerebrospinale
- Reperti EEG o reperti radiologici suggestivi di encefalite

Classificazione delle encefaliti

Infettive	<p>1. Virali</p> <ul style="list-style-type: none">- HSV_{1,2}, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7- Poliovirus, Coxsackievirus, Echovirus- Virus della parotite e del morbillo- HIV- JC virus- Virus della rabbia- Virus Dengue, West Nile, Encefalite da zecche, encefalite giapponese <p>2. Batteriche</p> <p>3. Protozoarie</p> <p>4. Micotiche</p>
Post-infettive	<p>VZV, EBV</p> <p>Virus della parotite, virus del morbillo</p> <p>Virus dell'influenza</p> <p>Virus della rosolia</p>

Classificazione delle encefaliti

Autoimmuni

1. Sulla base dell'associazione tumorale:

- Paraneoplastiche
- Non paraneoplastiche

2. Sulla base dell'associazione a uno specifico profilo anticorpale:

- *Associate ad Ab*
- *Non associate ad Ab*

Encefalite limbica: cenni storici



“**Encefalite limbica- LE**”:
termine introdotto negli
anni '60 da *Brierley*
e *Corsellis*



Nei loro pazienti si
osservavano deficit di
memoria episodica, crisi
epilettriche e disturbi del
tono dell'umore



Alla necropsopia,
riscontrati i segni di
encefalite cronica con
infiltrazione linfocitaria,
perdita neuronale e
attivazione di astrociti e
microglia



Le aree maggiormente
colpite erano quelle del
sistema limbico



In 2/3 dei pazienti erano
stati riscontrati tumori,
prevalentemente
polmonari



Per decenni, LE definita
come *fenomeno*
paraneoplastico (PLE)



A partire dagli anni
2000, descrizione di
LE non associate a
tumori



Scoperte diverse
tipologie di Ab associate
e forme in cui non
sono riscontrati Ab

Definizione

ENCEFALITE LIMBICA – LE: encefalite che coinvolge il sistema limbico, frequentemente associata ad anticorpi contro la superficie cellulare neuronale, le vescicole sinaptiche o le proteine intracellulari; appartiene quindi alla categoria delle encefaliti autoimmuni (AE).

LE non si definisce come un disturbo distinto, ma piuttosto è un termine generico che descrive una risposta autoimmune che colpisce l'area limbica.

Sistema limbico

È costituito da numerose strutture, fra cui corteccia cingolata, corteccia frontobasale, ippocampo, amigdala e lobo temporale mediale.

L'**amigdala** è una regione centrale del sistema limbico coinvolta nella regolazione delle emozioni e nella modulazione della memoria e delle funzioni sociali e cognitive.

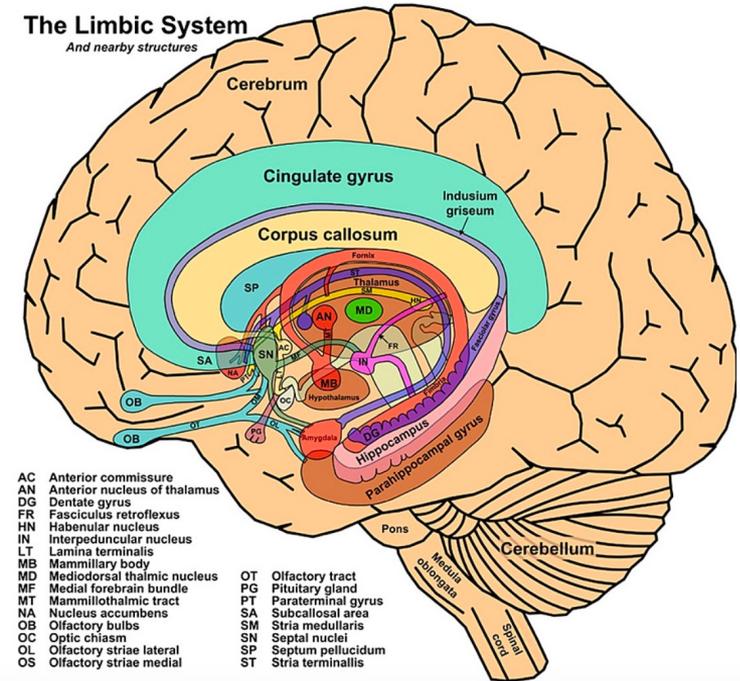
Il **complesso basolaterale dell'amigdala** svolge un ruolo centrale nella generazione di crisi epilettiche, in particolare nel lobo temporale.

Danni a strutture limbiche distinte possono causare manifestazioni neuropsichiatriche specifiche:

- il **danno all'amigdala** può aumentare l'aggressività e le emozioni;
- la **distruzione dell'ippocampo** può provocare deficit di memoria e concentrazione;
- la **lesione dell'ipotalamo** può aumentare o sopprimere l'appetito.

The Limbic System

And nearby structures



Fattori scatenanti

Tumori	Ricorrono nel 20–60% dei casi di LE; i tumori più frequentemente associati sono <u>SCLC, timoma, linfoma</u> e <u>tumore testicolare a cellule germinali</u>
Infezioni virali	Accertato il forte legame fra encefalite da <u>Ab anti-NMDAR</u> e <u>infezione da HSV</u> ; riportati casi di <u>infezione da HHV-6 in encefalite da Ab anti-GABA_BR</u> . I virus possono determinare encefalite attraverso: <ul style="list-style-type: none">- <u>induzione di auto-immunizzazione</u> a causa di una risposta infiammatoria indotta da virus che porta al rilascio di epitopi del tessuto neurale come NMDAR;- <u>fenomeni di mimetismo molecolare</u> tra epitopi proteici virali e tessuti neurali
Inibitori dei check points immunitari – ICI (Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab)	Pazienti oncologici trattati con ICI sono a rischio di sviluppare complicanze periferiche e del sistema nervoso centrale, di cui <u>LE è la complicanza più frequente</u> . <u>LE con Ab anti-CASPR2, -Hu, -Ma2 e -GAD65</u> o <u>Ab-negativi</u> si possono sviluppare da settimane fino a 1 anno dopo l'inizio della terapia di ICI
Genetica	<ul style="list-style-type: none">- Forte associazione <u>fra encefalite anti-LGI1</u> e <u>allele DRB1*07:01 di classe II dell'HLA, allele B*44:03 e allele C*07:06 della classe I dell'HLA</u>;- Associazione fra encefalite da <u>Ab anti-CASPR2</u> e <u>allele DRB1*11:01 di classe II dell'HLA</u>;- Associazione fra sindromi neurologiche <u>anti-GAD</u> e <u>aplotipo HLA classe II DQA1*05:01-DQB1*02:01-DRB1*03:01</u>

Patogenesi

Gli anticorpi associati a LE possono essere di origine periferica, con possibilità di passare la barriera emato-encefalica, oppure di sintesi intratecale.

Gli effetti patologici degli anticorpi includono blocco di recettori o di canali ionici, blocco dell'interazione con molecole vicine, crosslinking e internalizzazione di recettori.

Distinguiamo dunque:

➤ **Anticorpi contro antigeni della superficie neuronale:**

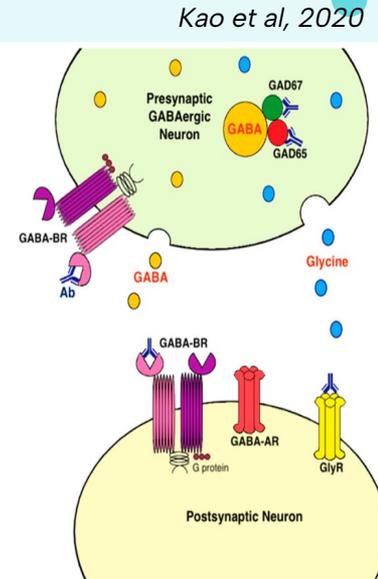
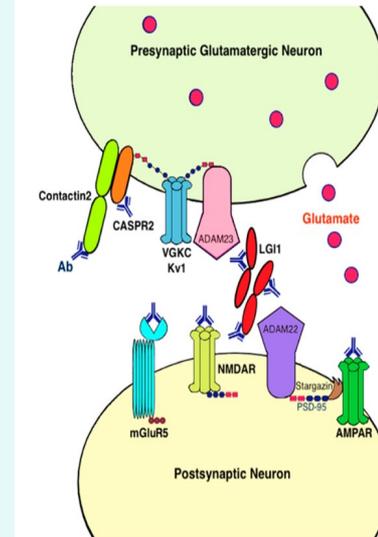
- Ab anti-NMDA-R
- Ab anti-GABA_B-R
- Ab anti-AMPA-R;
- Ab anti-VGKC (anti-LGI1, anti-CASPR2)
- Ab anti-mGluR5

➤ **Anticorpi contro antigeni intracellulari (onconeurali)**

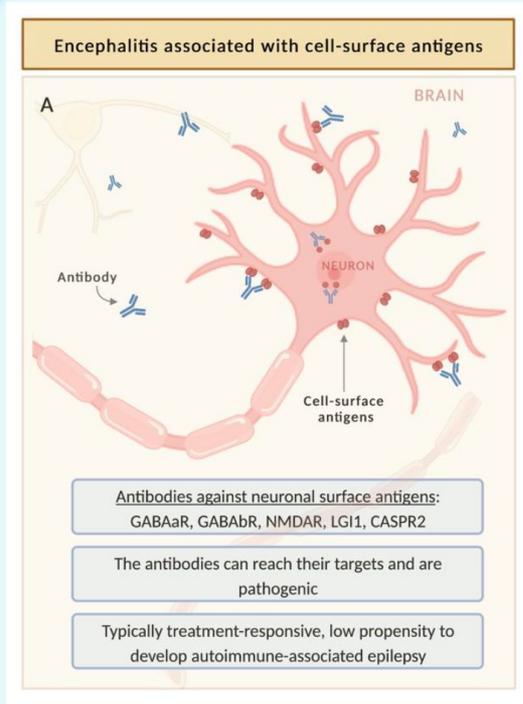
e antigeni sinaptici:

- Ab anti-Hu
- Ab anti-Ma
- Ab anti-CRMP5
- Ab anti-GAD
- Ab anti-SOX1
- Ab anti-AK5
- Ab anti-anfifisina

⇒ ***Gli anticorpi che più comunemente colpiscono il sistema limbico sono rivolti contro LGI1, GAD, GABA_B-R, AMPA-R, CASPR2, Ma2 e Hu.***



Patogenesi

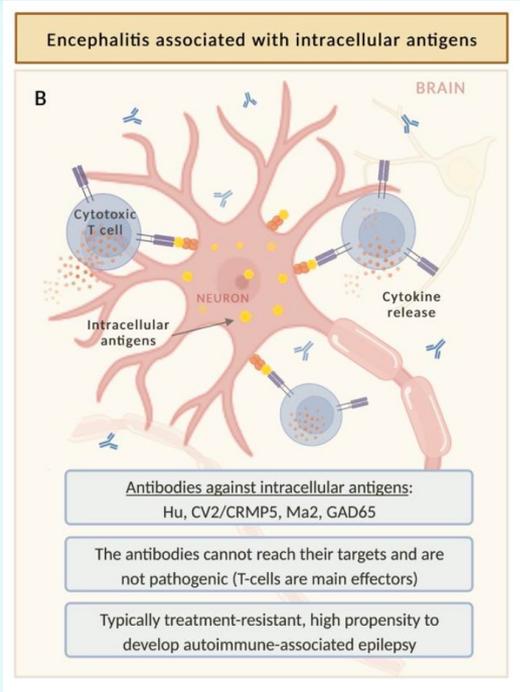


Gli anticorpi possono attivare il **complemento** e le **cellule NK** per indurre la *citotossicità cellulare dipendente da anticorpo* o *citotossicità dipendente da complemento*, con conseguente morte neuronale.

Gli anticorpi contro antigeni di superficie **alterano la neurotrasmissione portando a disfunzione neuronale**.

LE con anticorpi di superficie cellulare possono anche essere attivate dal cancro, sebbene questa associazione abbia una frequenza inferiore.

Patogenesi



Vogrig et al, 2023

Gli anticorpi contro antigeni intracellulari sono invece definibili come un **epifenomeno** della risposta immunitaria mediata da **linfociti CD8+ citotossici**, i quali causano alterazione dell'eccitabilità e dell'integrità neuronale con degenerazione neuronale.

Inoltre, svolgono un ruolo nella mediazione dei danni neuronali:

- la **microglia attivata** nell'ippocampo → associata all'epilessia cronica;
- l'**attivazione degli astrociti** → cambiamento funzionale persistente nelle sinapsi ippocampali eccitatorie associato a compromissione cognitiva.

Questi anticorpi sono considerati **biomarcatori della presenza di tumori**; pertanto, è necessaria una ricerca approfondita degli stessi in caso di positività anticorpale.

La rimozione dei tumori è obbligatoria per migliorare la sindrome paraneoplastica (PNS) e la risposta al trattamento.

Tuttavia, gli anticorpi intracellulari possono essere rilevati in pazienti senza tumori identificabili od oncologici senza PNS.

Gruppi anticorpali

Gruppo 1

- Anti-Hu
- Anti-Ma₂
- Anti-GAD
- Anti-amfifisina
- Anti-Ri
- Anti-Yo

- **Danno mediato da linfociti T-citotossici**
- **Alta associazione tumorale**
- **Bassa specificità come markers di encefalite autoimmune**
- **Scarsa risposta all'immunoterapia**

Gruppo 2

- Anti-NMDA-R
- Anti-VGKC
- Anti-GABA_B-R
- Anti-AMPA-R
- Anti-mGluR5

- **Danno mediato da anticorpi**
- **Bassa associazione tumorale**
- **Alta specificità come markers di encefalite autoimmune**
- **Buona risposta all'immunoterapia**

Caratteristiche cliniche comuni

La **triade** sintomatologica caratteristica di LE comprende l'insorgenza acuta o subacuta di:

- 1 DEFICIT MNESICI
- 2 CRISI EPILETTICHE
- 3 SINTOMI PSICHIATRICI

Altri sintomi includono febbre, cefalea, confusione, letargia, cambiamenti comportamentali e di personalità, disturbi del movimento, disautonomie e disturbi del sonno.

La presenza o l'assenza di un qualsiasi sintomo o segno, da solo o in combinazione, non può distinguere definitivamente un sottotipo di encefalite da un altro; tuttavia, alcuni segni o sintomi sono più fortemente associati ad un tipo di encefalite rispetto ad altri.

Deficit mnesici

Tipicamente in corso di LE si assiste a deficit di

- **memoria di lavoro;**
- **memoria episodica anterograda**

Vi possono essere deficit anche nel richiamo di episodi autobiografici consolidati nella memoria a lungo termine e nel riconoscimento delle emozioni (soprattutto la paura).

Risultano tendenzialmente conservate la memoria episodica retrograda e la memoria semantica.

Crisi epilettiche

Tipicamente, le crisi epilettiche in corso di LE presentano **semeiologia temporale mesiale**:

➤ **Caratteristiche manifestazioni soggettive d'esordio:**

- «Aura epigastrica» spesso ascendente;
 - Sensazione di paura;
 - Déjà vu, jamais vu;
 - Sensazioni pseudovertiginose;
- **Successivamente:**
- Allucinazioni olfattive, gustative, visive

Obiettivamente si riscontrano:

- Arresto dell'attività in corso, staring;
- Automatismi oro-alimentari (masticazione, leccamento, deglutizione, scioccamento di labbra o denti)
- Automatismi gestuali omolaterali alla scarica;
- Vocalizzazioni elementari;
- Versione precoce di occhi e capo omolaterale alla scarica;
- Postura tonica o distonica degli arti controlaterali nel corso della crisi;
- Disturbi del linguaggio (afasia critica, verbalizzazioni, arresto del linguaggio)
- Vomito critico
- Enuresi

In **fase post-critica** si possono riscontrare deficit motorio controlaterale, confusione, disorientamento, persistenza degli automatismi.

Presentazione con NORSE o FIRES

- ❖ NORSE (*New-onset refractory status epilepticus*): presentazione clinica rara, ma severa, caratterizzata dallo sviluppo di SE refrattario alla terapia ev con almeno due farmaci (incluse BDz) senza una chiara causa acuta strutturale, tossica o metabolica in pazienti senza epilessia attiva o pre-esistente disordine neurologico
- ❖ FIRES (*Febrile infection-related epilepsy syndrome*): SE refrattario che insorge dopo un episodio febbrile, intercorso da due settimane fino a 24 ore prima; è considerato da alcuni autori un sottotipo di NORSE.

Sono presentazioni più frequenti nel bambino in età scolare e nel giovane adulto.

Sintomi psichiatrici

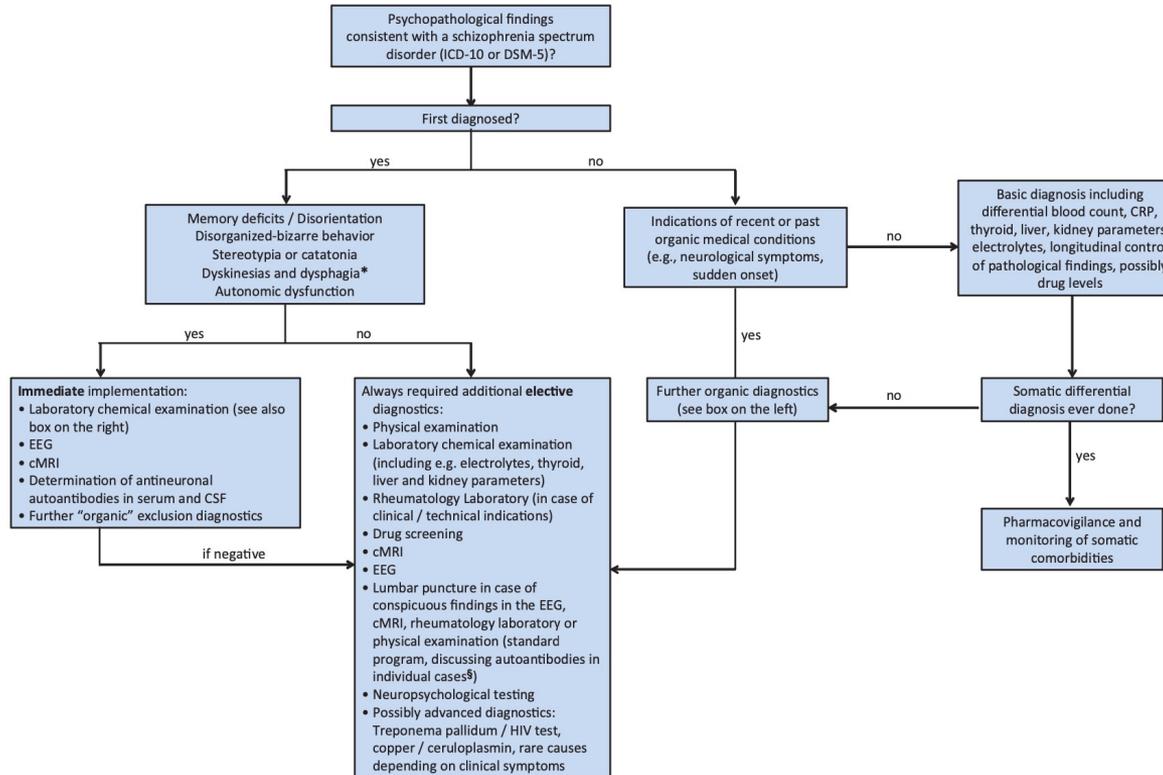
In un terzo dei casi, LE può esordire con **disordini affettivi** (depressione, labilità umorale, disinibizione, ansia), ma anche **sintomi psicotici o schizofreniformi**, *ideazione paranoidea* e *comportamento ossessivo-compulsivo*.

In pazienti con sintomi psichiatrici, occorre dunque porre attenzione ad alcune avvertenze cliniche, possibile spia di encefalite autoimmune sottostante:

- Rapida progressione di sintomi psicotici e/o affettivi nonostante psicofarmacoterapia;
- Alterazioni della coscienza, dell'orientamento, della memoria;
- Catatonia;
- Disordini del linguaggio;
- Deficit neurologici;
- Crisi epilettiche;
- Disautonomie;
- Iponatremia

Se presenti, occorre effettuare indagini per escludere/evidenziare LE potenzialmente causativa del quadro.

Algoritmo di esclusione di patologie organiche nei pazienti con sintomi psicotici



Sottotipi clinici di LE

Gruppo 1

Ab	Sintomi	Associazione tumorale	Reperti di imaging	Prognosi
Hu	LE, encefalite del tronco encefalico, sindrome cerebellare, disautonomie, neuropatia sensitiva	>90% SCLC	Non specifici	Sfavorevole
Ma	LE, encefalite del tronco encefalico, encefalite diencefalica, sindrome cerebellare, crisi epilettiche	90% K polmonare K pleurico K testicolare	Non specifici	Favorevole in anti-Ma ₂ Sfavorevole in anti-Ma
Ri	LE, sindrome cerebellare, encefalite del tronco encefalico, sindrome opsoclono-mioclono, disordini del movimento	>90% K mammario nelle donne, K polmonare e vescicale nell'uomo	Non specifici	Comune co-espressione con altri Ab

Sottotipi clinici di LE

Gruppo 1

Ab	Sintomi	Associazione tumorale	Reperti di imaging	Prognosi
CRMP5	LE, encefalomielite, sindrome cerebellare, stiff-person syndrome	>90 % SCLC, Timoma	- Normali o Iperintensità T2 mesiotemporale	Sfavorevole
SOX1	LE, sindrome di Lambert-Eaton, sindrome cerebellare, neuropatia	30-60% SCLC	- Normali o Iperintensità T2 mesiotemporale	Comune co-espressione con altri Ab Scarsa risposta alla terapia
AK5	LE	Non dati disponibili	Atrofia ippocampale	Scarsa risposta al trattamento
GAD	LE, stiff-person syndrome, encefalomielite progressiva con rigidità e mioclono (<u>PERM</u>), crisi epilettiche, disfunzioni oculomotorie, <u>DM1</u> , <u>iper</u> glicemia, disfunzioni tiroidee	<15% (> se coespressione di Ab anti-GABAR) K polmonare, timoma	Iperintensità T2 mesiotemporale	Nel 70% dei casi miglioramento con immunoterapia

Sottotipi clinici di LE

Gruppo 2

Ab	Sintomi	Associazione tumorale	Reperti di imaging	Prognosi
LGII	LE, crisi epilettiche, crisi distoniche faciobrachiali (<u>FBDS</u>), iponatremia, <u>vertigini parossistiche</u> , dolore neuropatico, disautonomia	< 10% SCLC, timoma	<ul style="list-style-type: none">- Normali o alterazioni aspecifiche- Iperintensità T2 mesiotemporale	Buona risposta alla terapia, ma alto tasso di recidiva (15-35%)
CASPR2	LE, crisi epilettiche, dolore neuropatico, disautonomia, <u>sindrome di Morvan</u> , neuromiotonia	10-40 % Timoma	<ul style="list-style-type: none">- Normali o alterazioni aspecifiche- Iperintensità T2 mesiotemporale	Buona risposta alla terapia, ma alto tasso di recidiva (35%)
AMPA-R	LE, confusione, sintomi psichiatrici, crisi epilettiche	50-70% K polmonare, K mammario, timoma	Iperintensità T2 mesiotemporale	Buona risposta alla terapia, ma comune recidiva
GABA _B -R	LE, crisi epilettiche refrattarie (frequente SE), disautonomia, disordini del movimento, demenza rapidamente progressiva; possibile presentazione con sintomi cerebellari	50-60% SCLC	Iperintensità T2 mesiotemporale	Frequente co-espressione con altri Ab; cattiva prognosi se tumore sottostante o in caso di crisi convulsive; tasso di recidiva 20%

Sottotipi clinici di LE

Gruppo 2

Ab	Sintomi	Associazione tumorale	Reperti di imaging	Prognosi
mGluR5	LE, sindrome di Ofelia, crisi epilettiche, disordini del movimento	50% Linfoma di Hodgkin	Alterazioni limbiche ed extralimbiche	Risposta completa o parziale all'immunoterapia
DPPX	LE, encefalite del tronco encefalico, diarrea, disautonomia, ipereccitabilità SNC, PERM	10-30 % Tumore a cellule B	- Normali o alterazioni aspecifiche T2/FLAIR della sostanza bianca	Richiesta frequentemente immunoterapia cronica o II ^a linea; tasso di recidiva 23%
NMDA-R	<u>Caratteristica progressione con:</u> <ul style="list-style-type: none">- Iniziale sintomatologia prodromica viral-like;- Sintomi psichiatrici (catonia, paranoia, mania, dissociazione);- Disfunzione lobo temporale (amnesia, crisi temporali);- Deficit neurologici severi	Possibile associazione con teratoma ovarico o K ovarico, neuroblastoma nel bambino Possibile <u>associazione con infezione da HSV</u>	Caratteristica <u>assenza di anomalie al neuroimaging con RM</u> ; maggiore utilità di ¹⁸ F-FDG PET in caso di forte sospetto clinico	Se diagnosticata precocemente ha buona prognosi e possibilità di restituito ad integrum

Criteri diagnostici di Graus

(Lancet, 2016)

Criteri diagnostici di possibile encefalite autoimmune

La diagnosi può essere formulata quando tutti e 3 i criteri sono presenti:

1. Esordio subacuto (rapida progressione in < 3 mesi) di deficit della memoria di lavoro, alterazioni dello stato mentale (alterazioni dello stato di coscienza, letargia o cambiamenti di personalità) o sintomi psichiatrici
2. Almeno 1 fra:
 - Nuovi coinvolgimenti focali del SNC
 - Crisi epilettiche non spiegate da un disordine epilettico noto
 - Pleiocitosi del CSF ($WBC > 5/mm^3$)
 - Reperti RM suggestivi di encefalite
3. Esclusione ragionevole di cause alternative

Criteri diagnostici di Graus

(Lancet, 2016)

CRITERI DIAGNOSTICI DI ENCEFALITE LIMBICA AUTOIMMUNE

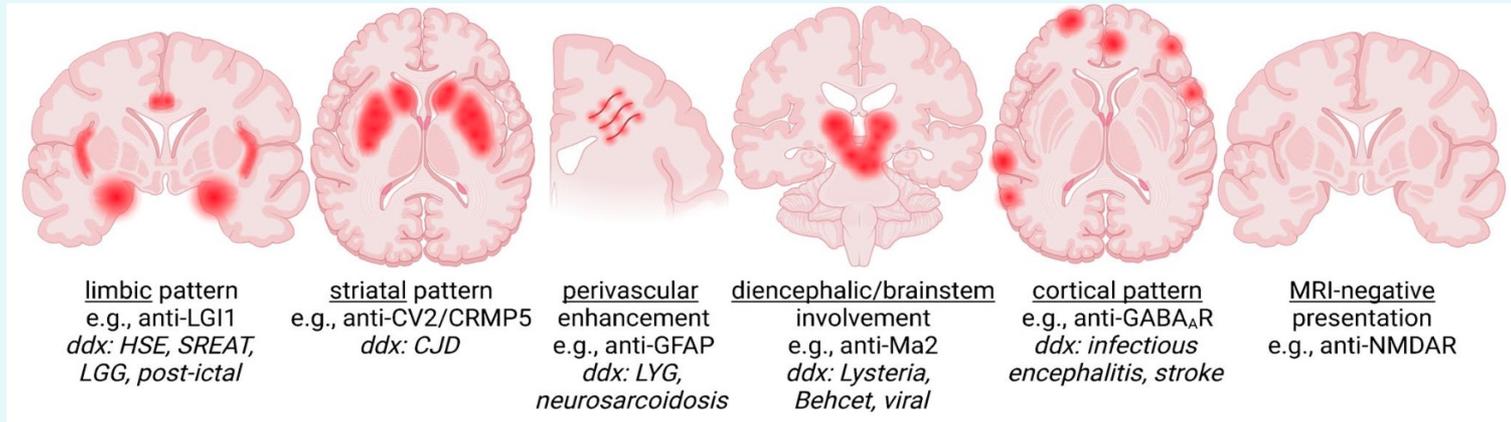
La diagnosi può essere formulata quando tutti e 4 i criteri sono presenti:

1. Esordio subacuto (rapida progressione in < 3 mesi) di deficit della memoria di lavoro, crisi epilettiche o sintomi psichiatrici suggestivi di coinvolgimento del sistema limbico
2. Anomalie bilaterali cerebrali in sequenze T2-pesate FLAIR fortemente limitate ai lobi temporali mesiali
3. Almeno 1 fra:
 - Pleiocitosi del CSF ($\text{WBC} > 5/\text{mm}^3$)
 - Attività epilettica o onde lente coinvolgenti i lobi temporali all'EEG
4. Esclusione ragionevole di cause alternative

Neuroimaging – RM

I reperti al neuroimaging spesso coinvolgono le strutture limbiche, ma possono essere interessati anche anche striato, tronco encefalico, corteccia cerebrale.

In una percentuale di pazienti (ad es. in caso di encefalite da Ab anti-NMDAR) si può riscontrare assenza di reperti, nonostante una profonda compromissione delle funzioni neuropsichiche; in questi casi assume un ruolo ancor più fondamentale il dosaggio sierico degli anticorpi ai fini diagnostici.



Neuroimaging – RM

I **reperti tipicamente riscontrati** in caso di LE sono:

- ❑ Iperintensità ed edema unilaterale o bilaterale del lobo temporale mesiale alle sequenze T2-pesata e T2/FLAIR;
- ❑ Regressione successiva dell'edema;
- ❑ Perdita graduale di volume (atrofia) delle strutture interessate;
- ❑ Possibile coinvolgimento edematoso diffuso del sistema limbico, con anomalie del segnale nelle sequenze T2-pesate ed edema a carico della sostanza grigia di insula, lobo temporale laterale, corteccia frontobasale, giro cingolato;
- ❑ Possibile coinvolgimento di talamo, tronco encefalico e gangli della base.

Neuroimaging - RM

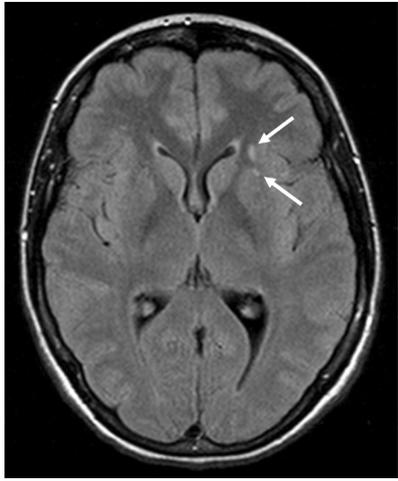


Fig. 1 - Patient with N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis, with two small and non-specific T2/FLAIR hyperintense lesions in the left frontal lobe.

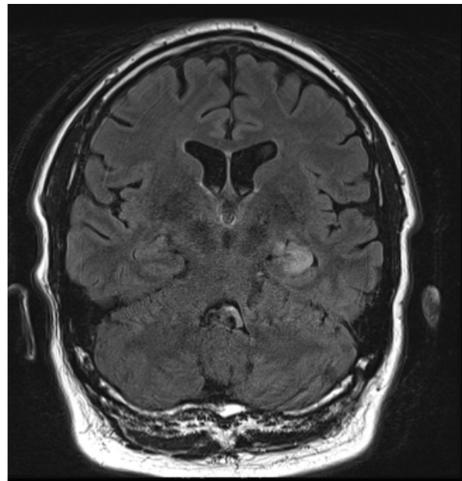


Fig. 2 - A patient with leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) encephalitis in the limbic encephalitis stage and left medial temporal hyperintensity in T2/FLAIR.

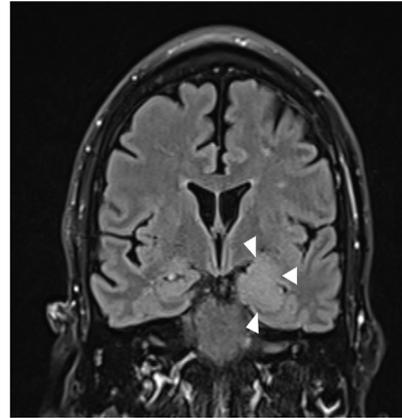


Fig. 3 - A patient with contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) encephalitis and left T2/FLAIR medial temporal hyperintensity and swelling.

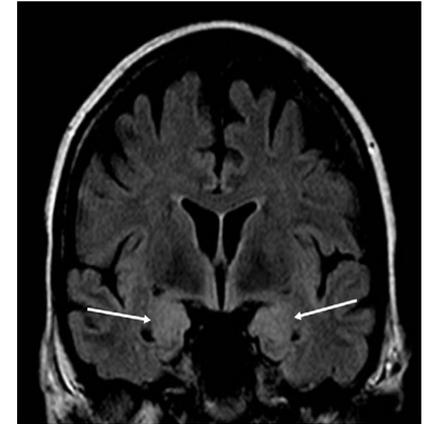


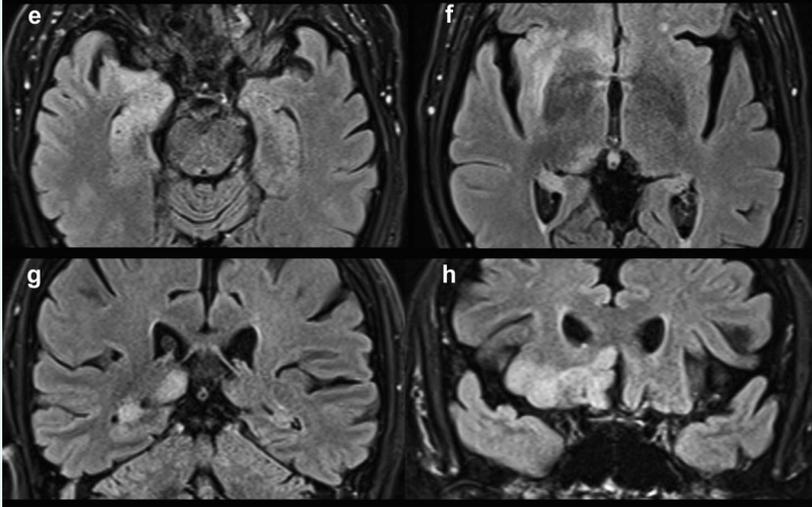
Fig. 4 - A glycoprotein antibody-associated disease (GAD) encephalitis patient with T2/FLAIR hyperintense lesions in the medial temporal lobe bilaterally (white arrows).

Hartung et al, 2024

Iperintensità T2/FLAIR nei lobi temporali mesiali ed edema

Neuroimaging – RM

Extensive limbic involvement in seronegative AE

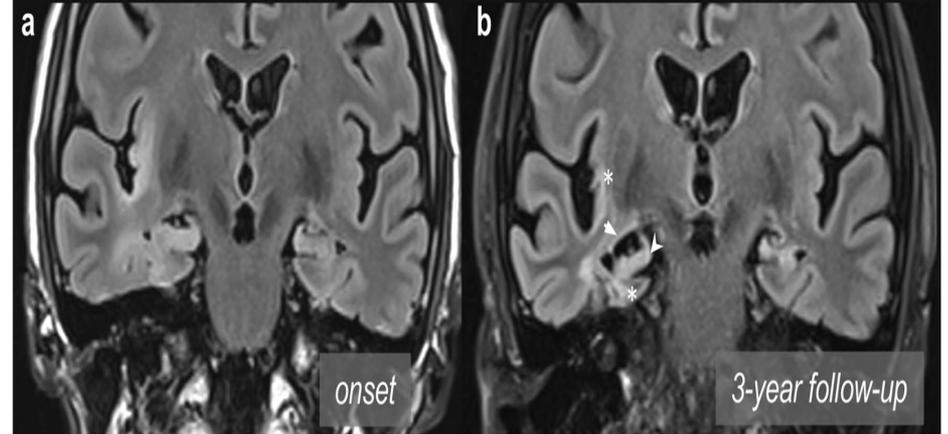


Sanvito et al, 2024

Coinvolgimento esteso del sistema limbico in AE sieronegativa:

- (e): amigdala, testa ippocampo
- (e,f,g): corpo e coda ippocampo
- (f): corteccia insulare, talamo, pulvinar
- (f,h): giro basale frontale, giro cingolato

Mesial temporal sclerosis following anti-NMDAR LE



Sanvito et al, 2024

Sclerosi temporale mesiale come esito di LE da Ab anti-NMDAR:

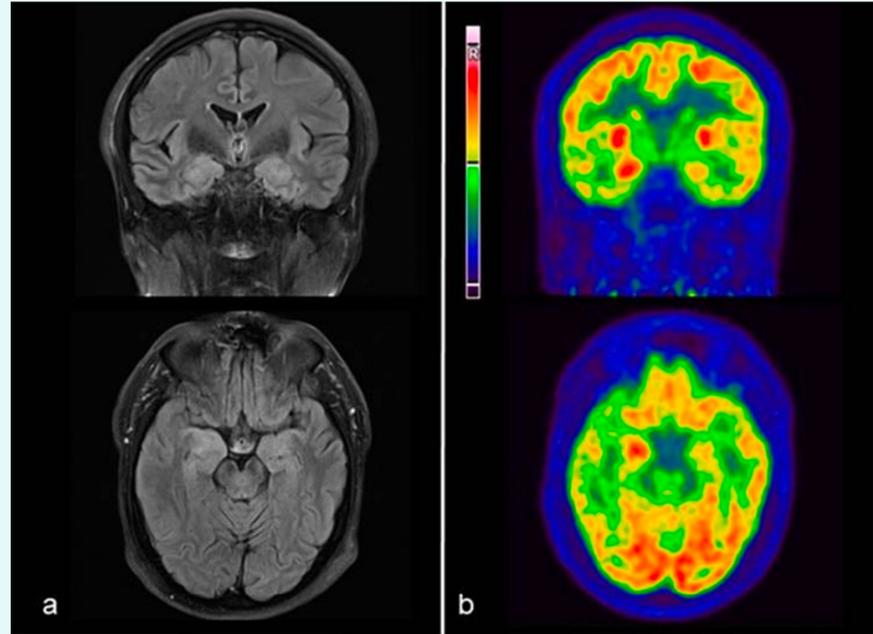
- (a): iperintensità MTL dx e corteccia insulare
- (b): sclerosi mesiale temporale, con atrofia di amigdala e ippocampo (▶), atrofia di paraippocampo e corteccia insulare (*) e allargamento del corno temporale del ventricolo laterale (⇔)

Neuroimaging

^{18}F -FDG PET

La ^{18}F -FDG PET è più sensibile rispetto all'EEG e alla risonanza magnetica nel rilevare anomalie nella LE, in particolare nelle forme da Ab anti-LGI1 e anti-CASPR2.

Esempio di encefalite da Ab anti-CASPR2 che evidenzia l'ipermetabolismo temporale mesiale corrispondente alle immagini RM, in cui si nota un'iperintensità temporale mesiale dx associata a edema dell'area.



Esami liquorali, esami ematici e ricerca anticorpale

Come la RM encefalica, l'**esame del CSF** è fondamentale sia per la conferma diagnostica che per escludere possibili diagnosi differenziali, in particolare le encefaliti infettive.

Reperti che generalmente si riscontrano in caso di LE sono:

- ❖ *Alterazioni infiammatorie aspecifiche;*
- ❖ *Pleiocitosi ($WBC > 5/mm^3$);*
- ❖ *Protidorrachia;*
- ❖ *Presenza di bande oligoclonali (LE da Ab anti-GABA_B-R, anti-GAD, anti-mGluR5)*

Agli **esami ematici**, vi può essere riscontro di:

- *iperglicemia*: LE da Ab anti-GAD;
- *iponatriemia*: LE da Ab anti-LGII1 e anti-CASPR2

In caso di sospetto, vengono ricercati il **pannello per sindromi paraneoplastiche** e il **pannello per encefaliti autoimmuni** su *liquor e siero*.

La positività anticorpale neuronale è frequente, ma non obbligatoria per la diagnosi poiché circa il 7-26% dei casi di LE non presenta anticorpi rilevabili (LE sieronegative).

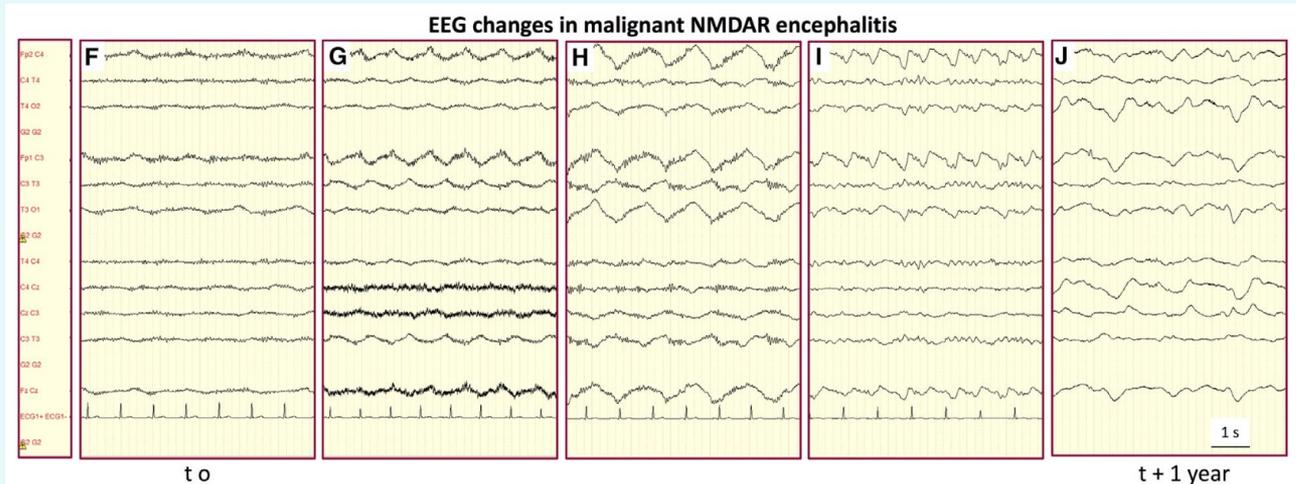
La sieropositività risulta utile per porre diagnosi nei pazienti con caratteristiche atipiche o in caso non vi sia soddisfazione piena dei criteri di Graus.

EEG

L'EEG svolge un ruolo importante nel management delle LE; registrazioni prolungate dell'attività elettrica cerebrale sono fondamentali sia per il riconoscimento e la gestione delle crisi cliniche e subcliniche, ma anche il numero di crisi in fase acuta e il rischio a lungo termine di manifestazioni epilettiche.

In particolare, sono stati effettuati studi riguardanti il ruolo dell'EEG nelle **LE da Ab anti-NMDA-R**, in cui si riscontrano 3 pattern tipici:

1. **Eccessiva attività beta** a 14–20 Hz predominante nelle regioni frontali;
2. **Estremo delta brush**, caratterizzato da un'attività delta continua sovrapposta a un'attività beta rapida a distribuzione frontale sincrona e simmetrica;
3. **Attività delta generalizzata** nelle fasi avanzate di malattia accompagnata da movimenti anomali.



EEG

LE da Ab anti-GAD

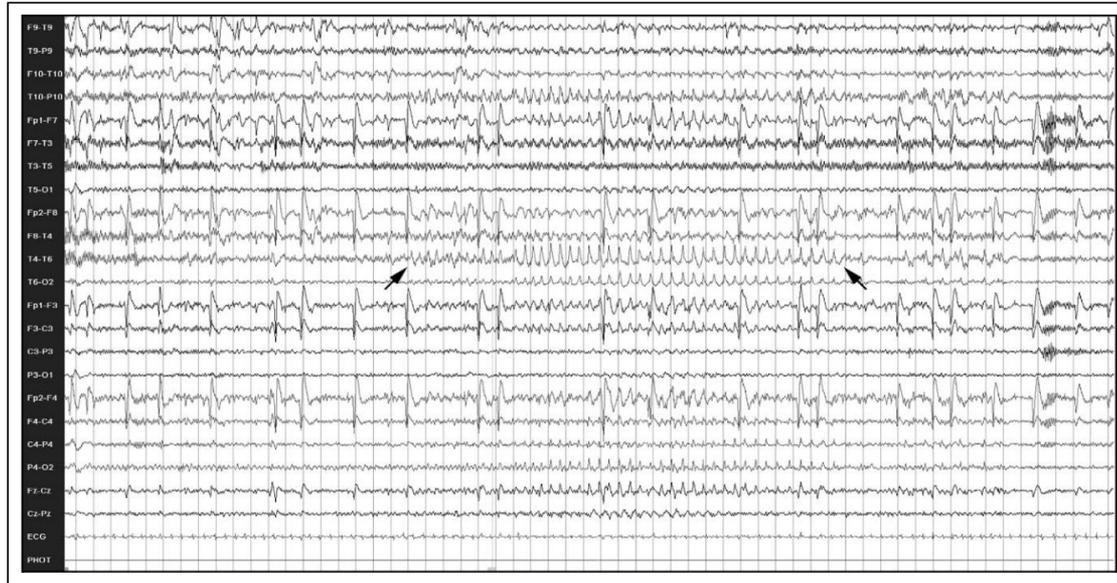
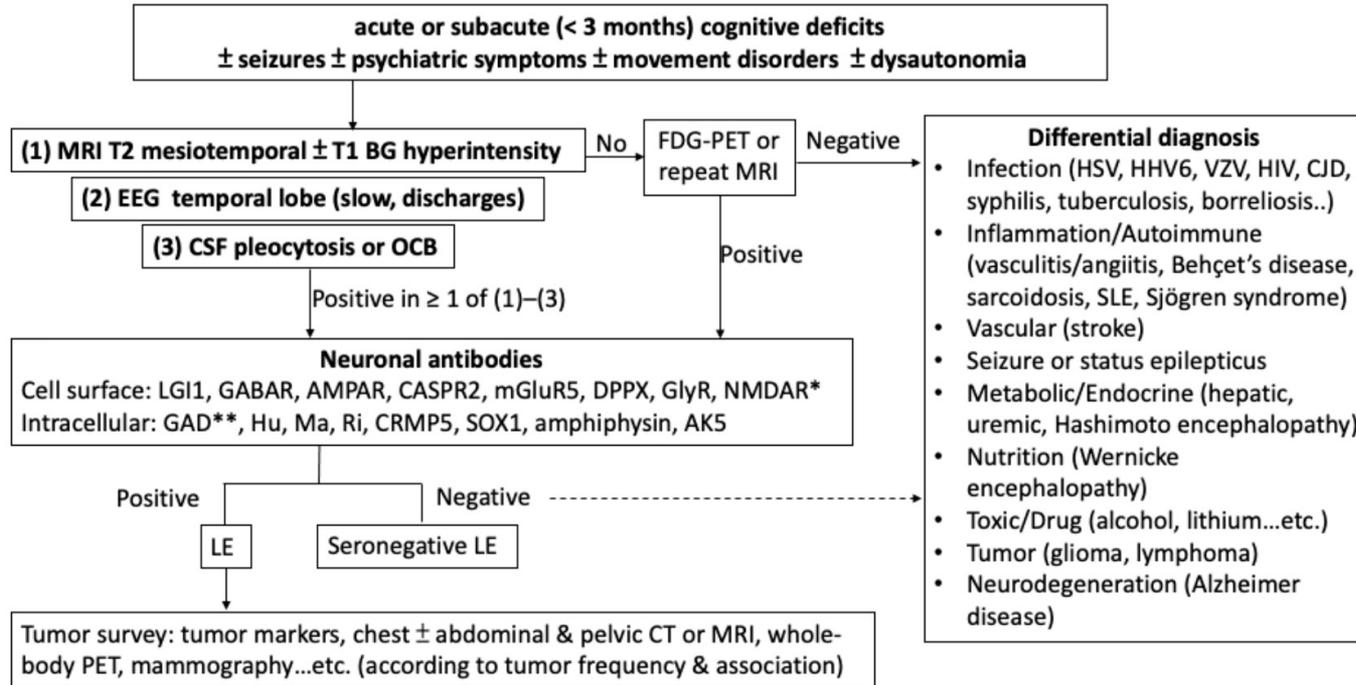


Figure 2. Routine electroencephalography (EEG) (anteroposterior bipolar montage) at presentation captured recurrent seizures originating from the right temporal lobe. The 1-min EEG window demonstrates the beginning and the end of a seizure (indicated by arrows).

Work-up diagnostico



Kao et al, 2021

Lo screening per la malignità è di solito richiesto nei pazienti con LE perché la coesistenza dei tumori e il loro trattamento influenzano l'esito clinico. Se lo screening tumorale iniziale è negativo, si raccomanda la ¹⁸F-FDG PET total body oppure lo screening può essere ripetuto dopo 3–6 mesi, seguito da screening ogni 6 mesi per 4 anni.

Diagnosi differenziale

Le principali affezioni che si comportano da **mimicks** di AE sono:

- *Disordini infiammatori del SNC*: vasculiti, LES, malattia di Behçet, neurosarcoidosi;
- *Epilessie a eziologia non infiammatoria*;
- *Infezioni del SNC*: HSV₁₋₂; VZV, HIV, morbillo, meningite batterica o tubercolare;
- *Disordini neurodegenerativi*;
- *Disordini metabolici*: ipoglicemia, iponatremia, encefalopatia epatica, intossicazioni da alcool o droghe;
- *Stroke ischemico o emorragico*;
- *Tumori primitivi del SNC*: glioma di basso grado
- *Metastasi cerebrali*;
- *Disturbi psichiatrici primari*

Occorre in questi casi valutare attentamente tramite i criteri di Graus la possibile diagnosi di AE prima di impostare il trattamento di 1^a linea con steroidi, dal momento che gli stessi potrebbero, in caso di mimicks, determinare peggioramento dei sintomi psichiatrici o esacerbazione delle infezioni del SNC.

Diagnosi differenziale: esempi

Encefalite da HSV

Encefalite necrotico-emorragica che colpisce lobo temporale mesiale e aree limbiche.

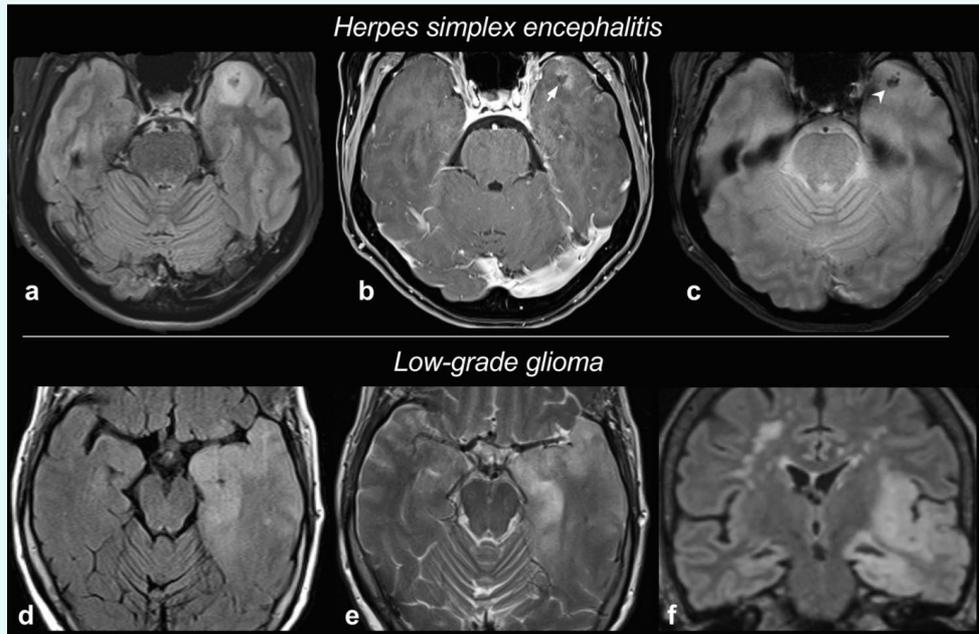
Alle immagini T2-pesate FLAIR si osservano:

- Iperintensità delle aree temporali anteriori (a);
- Focale enhancement post-contrastografico in sequenze T1-pesate con area centrale di non enhancement e spot ipointenso (\Leftrightarrow) corrispondente a focus emorragico (\triangleright) in sequenze T2-pesate

Glioma a basso grado

Alle immagini T2-pesate si evidenziano:

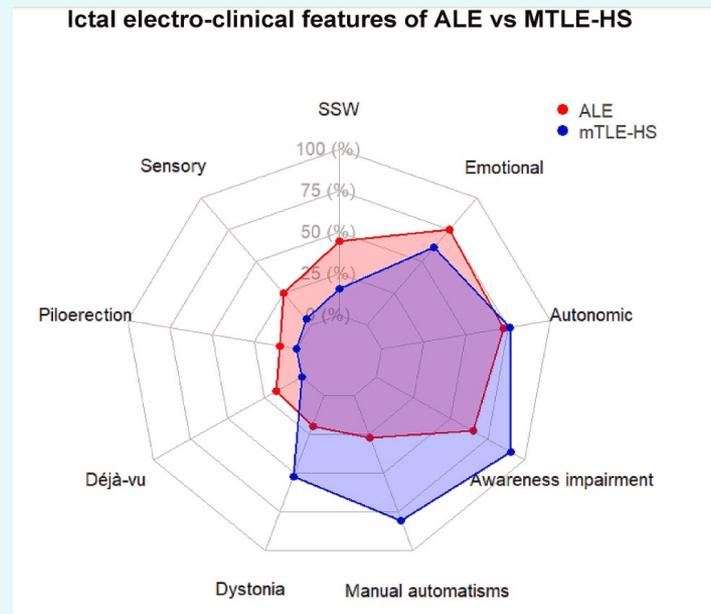
- Marcato edema e iperintensità del lobo temporale anteriore sx e dell'insula;
- Diffuso ispessimento della corteccia ed effetto massa sul solco.



Diagnosi differenziale: esempi

Epilessia del lobo temporale con sclerosi ippocampale

ALE	MTLS-HS
Perdita di coscienza meno comune	Perdita di coscienza più comune
Disautonomie Manifestazioni emotive	Disautonomie Manifestazioni emotive
Dèjà vu	Non documentato
Sintomi sensoriali più presenti	Sintomi sensoriali meno presenti
Distonia meno frequente	Distonia più frequente
Automatismi meno frequenti Automatismi orobuccali più frequenti	Automatismi più frequenti Automatismi manuali più frequenti
Pattern EEG ictale all'esordio: theta, punta-onda lenta (SSW)	Pattern EEG caratterizzato nel sonno NREM da punte di grande ampiezza nelle derivazioni temporali con tendenza alla diffusione omo- e bilaterale



Morano et al, 2024

Terapia

Fino alla conferma di esclusione di causa infettiva: terapia empirica con Aciclovir e Ceftriaxone

Prima Linea

- A. Metilprednisolone
- B. Immunoglobuline
- C. Plasmaferesi

Seconda linea

- A. Rituximab
- B. Ciclofosfamide
- C. Azatioprina
- D. Micofenolato mofetile

Terza linea

- A. Bortezomib
- B. Tocilizumab
- C. Daratumumab
- D. Tofacitinib
- E. IL-2 a basse dosi
- F. Rapamicina

Terapia di mantenimento

- A. Prednisolone
- B. Azatioprina
- C. Micofenolato mofetile
- D. Metotrexato

Terapia

<u>PRIMA LINEA</u>	Meccanismo d'azione	Dose e durata del trattamento
METILPREDNISOLONE EV	Inibisce Nf-kB (azione antinfiammatoria)	Adulti: 1 g/die Bambini: 30 mg/Kg/die 3-5 giorni
IMMUNOGLOBILINE EV	Neutralizzano Ab e citochine, riducono il n° dei linfociti B, inibiscono l'attivazione del complemento, modulino i linfociti T regolatori	400 mg/die per 5 giorni 1- 2 g/kg nell'adulto (casi gravi) 2-5 giorni
PLASMAFERESI	Rimuove Ab	5-7 exchange in 10-14 giorni

Terapia

<u>SECONDA LINEA</u>	Meccanismo d'azione	Dose e durata del trattamento
RITUXIMAB	Anti-CD20 Ab → deplezione di linfociti B e plasmacellule	<ul style="list-style-type: none">- 375 mg/m² settimanali per 4 settimane- 750 mg/m² per due dosi ogni due settimane
CICLOFOSFAMIDE	Agente alchilante inibente la sintesi del DNA → soppressione di linfociti B e T	750-1000 mg/m ² al mese per 3-6 mesi
AZATIOPRINA	Inibizione della sintesi purinica → inibisce linfociti B e T	1 - 2.5 mg/kg/die
MICOFENOLATO MOFETILE	Inibizione dei nucleotidi purinici → inibisce linfociti B e T	<ul style="list-style-type: none">- Dose iniziale: 300 mg/m²/die- Dose target: 600 mg/m²/die

Terapia

TERZA LINEA (Casi refrattari)	Meccanismo d'azione	Dose e durata del trattamento
BORTEZOMIB	Inibitore del proteasoma 26S → induzione di arresto del ciclo cellulare e apoptosi delle plasmacellule	Iniezione sottocute di 1.3 mg/m ² due volte a settimana per due settimane
TOCILIZUMAB	Blocco della trasduzione del segnale mediata da IL-6 → impedisce differenziazione e proliferazione dei linfociti B	Infusione ev di 8 mg/Kg
DARATUMUMAB	Induzione dell'apoptosi delle plasmacellule CD38+	Infusione ev di 16 mg/kg
TOFACITINIB	Inibitore selettivo delle tirosinkinasi JAK → oltrepassando la BEE, modula la risposta immunitaria	5 mg due volte /die per os
IL-2	Attivazione specifica dei linfociti T regolatori	<ul style="list-style-type: none">- Inizio: Iniezione sottocutanea di 1.5 milioni UI/die per 5 giorni- In seguito: 3 milioni UI/die per 5 giorni alla 3°, 6° e 9° settimana
RAPAMICINA	Inibizione della risposta immunitaria mediata dai linfociti T	<ul style="list-style-type: none">- Dose iniziale: 6 mg/die per os- Mantenimento: 3 mg/die per os

Terapia di mantenimento

Esistono limitate evidenze di efficacia della terapia a lungo termine. Tuttavia, nei casi di aresponsività alla terapia di I^o e II^o linea o in caso di recidive che richiedano una terapia di mantenimento, possono essere utilizzati:

- **Terapia steroidea** (Prednisolone, Prednisone): somministrazione orale quotidiana o ev pulsatile mensile;
- **Immunoglobuline**: infusione ev mensile;
- **Azatioprina**;
- **Micofenolato mofetile**;
- **Metotrexato**: somministrazione orale o intratecale per 4 settimane

Terapia antiepilettica

In caso di esordio con crisi epilettiche, si raccomanda l'utilizzo di ASM convenzionali, preferendo bloccanti dei canali sodio e farmaci disponibili in formulazione ev.

Most common ASMs	SE/seizure clusters (IV formulation)	Psychiatric features	Hyponatremia
LEV	✓	✗	✓
VPA	✓	✓	✓
LTG	✗	✓	✓
LCM	✓	✓	✓
PER	✗	✗	✓
CBZ	✗	✓	✗
OXC	✗	✓	✗

Vogrig et al, 2023

In caso di *presentazione con SE* e soprattutto di NORSE e FIRES, può essere utile la **dieta chetogena**: i corpi chetonici e gli acidi grassi polinsaturi prodotti possono agire da mediatori, alterando l'eccitabilità neuronale e conferendo neuroprotezione.

Prognosi

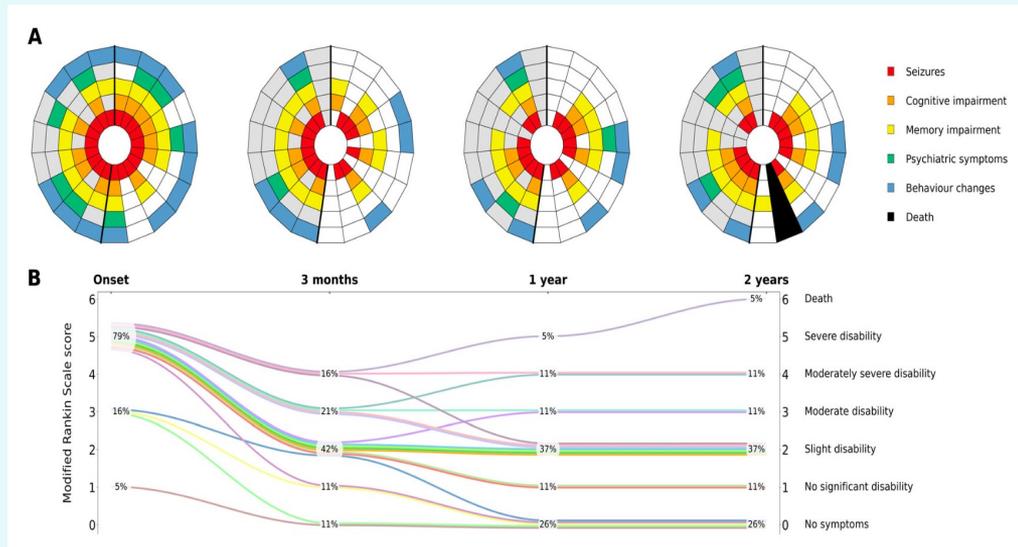
Il tasso di mortalità generale per LE si attesta intorno al 9.7%, dovuto prevalentemente ad *infezioni polmonari* o a *SE*.

Essendo relate generalmente alla presenza di tumore sottostante, le LE del gruppo 1 presentano peggior prognosi rispetto alle LE del gruppo 2.

Le **disfunzioni cognitive** sono la principale complicanza nei casi a lungo termine, son possibilità di disabilità permanenti, soprattutto a carico della **memoria** nei casi di LE da Ab anti-GAD, anti-CASPR2 e anti-LGI1.

Inoltre, **predittori del rischio di sviluppo di epilessia del lobo temporale** sono:

- ritardo diagnostico;
- bassa frequenza di crisi all'esordio;
- assenza o rara presenza di alterazioni epilettiche agli EEG interictali.



Sabanathan et al, 2022

→ LE con minori alterazioni evidenti alla presentazione elettroclinica hanno maggior rischio di evolvere in epilessia rispetto alle forme più complesse.

Conclusioni

Take home messages

- Le encefaliti limbiche fanno parte delle encefaliti autoimmuni;
- Possono essere distinte in paraneoplastiche e non paraneoplastiche e sono generalmente associate alla produzione di anticorpi rivolti contro antigeni di superficie o intracellulari;
- Si presentano tipicamente con la triade clinica caratteristica, ma vi sono presentazioni tipiche correlate al sottotipo specifico di LE;
- Per formulare la diagnosi, occorre che siano presenti i criteri di Graus;
- Si possono riscontrare alterazioni tipiche alla RM e al pattern EEG, ma non sempre sono presenti;
- Numerose sono le affezioni da porre in diagnosi differenziale con LE;
- Esistono diverse opzioni terapeutiche, da utilizzare a seconda del quadro clinico e della presenza o meno di refrattarietà.

Bibliografija

- Alshutaihi MS, Mazketly M, Tabbakh M, Akkash N, Bahro T, Alsaman MZB. Mimickers of autoimmune encephalitis: a literature review. *J Int Med Res*. 2024 May;52(5):3000605241248050.
- Bien CG. Limbic encephalitis. *Handb Clin Neurol*. 2022;187:467–487.
- Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, Benseler SM, Frankovich J, Gorman MP, Van Haren K, Dalmau J, Dale RC. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jan 17;7(2):e663.
- Cheli M, Dinoto A, Tommasini V, Ajčević M, Stella G, Catalan M, Stokelj D, Sartori A, Manganotti P. Efficacy of rituximab on seizure control and cognitive symptoms in leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) limbic encephalitis: a high-density electroencephalography case study. *Epileptic Disord*. 2020 Oct 1;22(5):678–682.
- Ding JB, Dongas J, Hu K, Ding M. Autoimmune Limbic Encephalitis: A Review of Clinoradiological Features and the Challenges of Diagnosis. *Cureus*. 2021 Aug 28;13(8):e17529.
- Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018 Mar;18(2):155–159.
- Gole S, Anand A. Autoimmune Encephalitis. 2023 Jan 2. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391–404.
- Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, Kröll-Seger J, Kurlemann G, Makowski C, Rostasy K, Tuschen-Hofstätter E, Weber G, Vincent A, Bien CG. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2011 Feb;96(2):186–91.
- Hartung TJ, Bartels F, Kuchling J, Krohn S, Leidel J, Mantwill M, Wurdack K, Yogeshwar S, Scheel M, Finke C. MRI findings in autoimmune encephalitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Nov;180(9):895–907.
- Kanamori K, Sakaguchi Y, Miyama S. Rituximab treatment for a child with antibody-negative limbic encephalitis. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e15287.

Bibliografia

- Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric Disorders Due to Limbic Encephalitis: Immunologic Aspect. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 31;22(1):389.
- Kaplan PW, Sutter R. Electroencephalography of autoimmune limbic encephalopathy. *J Clin Neurophysiol.* 2013 Oct;30(5):490–504.
- Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jun;38(6):1070–1078.
- Kong X, Guo K, Liu X, Gong X, Li A, Cai L, Deng X, Li X, Ye R, Li J, An D, Liu J, Zhou D, Hong Z. Differentiation between viral and autoimmune limbic encephalitis: a prospective cohort study with development and validation of a diagnostic model. *J Neurol.* 2024 Aug;271(8):5301–5311.
- Liang C, Chu E, Kuoy E, Soun JE. Autoimmune-mediated encephalitis and mimics: A neuroimaging review. *J Neuroimaging.* 2023 Jan;33(1):19–34.
- Mecarelli, O (2015–2017). *Manuale Teorico Pratico di Elettroencefalografia.* Springer Healthcare Italia Srl
- Mishra N, Rodan LH, Nita DA, Gresa-Arribas N, Kobayashi J, Benseler SM. Anti-glutamic Acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol.* 2014 May;29(5):677–83.
- Morano A, Cerulli Irelli E, Fortunato F, Casciato S, Panzini C, Milano C, Versace S, Orlando B, Iorio R, Tinelli E, Ruffolo G, Pizzanelli C, Vogrig A, Quarato P, Giallonardo AT, Di Gennaro G, Gambardella A, Di Bonaventura C. Distinguishing seizures in autoimmune limbic encephalitis from mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clues of a temporal plus network. *J Neurol Sci.* 2024 Dec 15;467:123288.
- Mueller C, Elben S, Day GS, Alves P, Hebert J, Tang-Wai DF, Holtmann O, Iorio R, Perani D, Titulaer MJ, Hansen N, Bartsch T, Johnen A, Illes Z, Borm L, Willison AG, Wiendl H, Meuth SG, Kovac S, Bölte J, Melzer N. Review and meta-analysis of neuropsychological findings in autoimmune limbic encephalitis with autoantibodies against LGII, CASPR2, and GAD65 and their response to immunotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023 Jan;224:107559.
- Mueller C, Langenbruch L, Rau JMH, Brix T, Strippel C, Dik A, Golombeck KS, Mönig C, Johnen A, Räuber S, Wiendl H, Meuth SG, Bölte J, Kovac S, Melzer N. Neuropsychological Performance in Autoimmune Limbic Encephalitis: Evidence from an Immunotherapy-Naïve Cohort. *Arch Clin Neuropsychol.* 2022 May 16;37(4):738–752.
- Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016 Feb;46(2):148–57.

Bibliografia

- Sabanathan S, Abdel-Mannan O, Mankad K, Siddiqui A, Das K, Carr L, Eltze C, Eyre M, Gadian J, Hemingway C, Kaliakatsos M, Kneen R, Krishnakumar D, Lynch B, Parida A, Rossor T, Taylor M, Wassmer E, Wright S, Lim M, Hacohen Y. Clinical features, investigations, and outcomes of pediatric limbic encephalitis: A multicenter study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Jan;9(1):67-78.
- Sanvito F, Pichiecchio A, Paoletti M, Rebella G, Resaz M, Benedetti L, Massa F, Morbelli S, Caverzasi E, Asteggiano C, Businaro P, Masciocchi S, Castellan L, Franciotta D, Gastaldi M, Roccatagliata L. Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology.* 2024 May;66(5):653-675.
- Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2020 Apr;21(4):241-254.
- Tamayo Carabaño D, Acevedo Bañez I, Lojo Ramírez JA, García Morillo JS, García Solís D, Jiménez-Hoyuela García JM. 18F-FDG PET for the diagnosis and assessment of treatment response of autoimmune limbic encephalitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2023 May-Jun;42(3):196-197.
- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007 Sep;13(5):261-71.
- Van Steenhoven RW, de Vries JM, Bruijstens AL, Paunovic M, Nagtzaam MM, Franken SC, Bastiaansen AE, De Bruijn MA, Van Sonderen A, Schreurs MWJ, Gardeniers M, Verdijk RM, Balvers RK, Sillevius Smitt PA, Neuteboom RF, Titulaer MJ. Mimics of Autoimmune Encephalitis: Validation of the 2016 Clinical Autoimmune Encephalitis Criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 Aug 15;10(6):e200148.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct;57(8):1114-28.
- Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicines.* 2022 Dec 25;11(1):44.
- Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):1508-1525.
- Yang J, Liu X. Immunotherapy for Refractory Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2021 Dec 16;12:790962.

The background is a light blue gradient. It features several colorful abstract shapes and dots: a large teal and purple shape in the top right, a teal and purple shape in the bottom left, and several small dots in red, pink, orange, and teal scattered across the page.

**Grazie a tutti
per l'attenzione!**