

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0004		
	PDTA ENCEFALITI AUTOIMMUNI	Rev. 0	Data 04/04/2022	Pag 1 di 7

**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
ENCEFALITI AUTOIMMUNI**

Le encefaliti autoimmuni (Autoimmune Encephalitis, AE) sono un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale, potenzialmente reversibili se tempestivamente riconosciute, ma allo stesso tempo gravemente disabilitanti se non diagnosticate e non trattate.

La patogenesi di questi disturbi si ritiene sia immunomediata; infatti, nell'ultima decade sono stati identificati anticorpi patogenetici diretti contro proteine chiave per le funzioni cellulari, localizzate sulla superficie neuronale (Neuronal surface antibodies, NSAbs) e che a differenza degli anticorpi onconeurali, diretti contro epitopi neuronali intracellulari e di non chiaramente definito significato patogenetico (sindromi neurologiche paraneoplastiche), avrebbero un ruolo causale nello sviluppo della patologia (Irani et al., 2014). Il primo anticorpo identificato in questo sottogruppo di encefaliti riconosce il recettore del N-metil-D-aspartato (NMDAR), seguito negli ultimi anni dalla scoperta di un numero crescente di NSAbs (Dalmau et al., 2007), che hanno consentito la distinzione di plurime entità nosologiche appartenenti allo spettro delle AE (Lancaster et al., 2012).

Clinicamente le AE si presentano con una costellazione eterogenea di sintomi ad andamento subacuto (< 3 mesi) che può comprendere disturbi della memoria a breve termine e del linguaggio, stato mentale alterato fino al coma, sintomi psichiatrici e comportamentali, disturbi motori e disautonomici, crisi epilettiche focali e generalizzate. Recentemente un panel di esperti ha proposto criteri diagnostici delle "AE possibili" per facilitare l'approccio diagnostico-terapeutico alle AE (Graus et al., 2016), mirato ad un tempestivo inizio di terapie indirizzate alla rimozione o riduzione degli autoanticorpi circolanti, potenzialmente patogenetici, fondamentale per aumentare le possibilità di guarigione.

Questi **criteri diagnostici** comprendono:

- Esordio subacuto (progressione in meno di 3 mesi) di difetti della memoria a breve termine, stato mentale alterato (alterato livello di coscienza, letargia o cambiamento di personalità) o sintomi psichiatrici
- Almeno uno dei seguenti
 - Riscontro di sintomi focali del SNC di nuova insorgenza
 - Crisi epilettiche o stato di male non spiegate da un precedente diagnosi di epilessia
 - Pleiocitosi liquorale (> 5 leucociti/mm³)

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

Ragionevole esclusione di cause alternative (encefaliti infettive, malattie da prioni, encefalopatie tossico-metaboliche, patologie cerebrovascolari, neoplasie cerebrali)

La diagnosi di AE specifica è consentita dal riscontro di anticorpi patogenetici contro proteine di superficie neuronale (NSAbs) su sangue o su liquor; tuttavia, sono presenti alcuni limiti legati alla diagnostica di laboratorio dei NSAbs, che è complessa, spesso subottimale soprattutto quando effettuata in laboratori non specializzati, e solo raramente celere nel produrre risultati in coincidenza con le fasi precoci di malattia. A ciò si aggiunge la presenza di forme sieronegative (AE-neg), senza evidenza di anticorpi circolanti, e nelle quali la diagnosi, ancora più che nelle forme anticorpo-positivo, si deve avvalere dei dati clinici-liquorali e delle metodiche di imaging.

In particolare la RM encefalica con mezzo di contrasto è il primo e fondamentale approccio in questi pazienti con il sospetto di encefalite autoimmune nell'attesa del riscontro anticorpale, ma non raramente può essere negativa, specie nelle fasi molto precoci. Ad ogni modo risulta una metodica piuttosto sensibile, con alterazioni presenti in più della metà dei soggetti (Oyanguren et al., 2013). Il pattern più comune nelle forme di encefalite limbica coinvolge il lobo temporale mesiale ed il sistema limbico, in cui si riscontra un tipico ispessimento corticale ed un'iperintensità di segnale nelle sequenze pesate in T2/FLAIR, più spesso bilateralmente (60% dei casi), anche se con evidente asimmetria; questi reperti si possono talvolta accompagnare ad alterazioni a livello corticale, troncale, diencefalico e striatale (Kelley et al., 2017).

La sensibilità diagnostica può essere significativamente aumentata con la [18F] FDG-PET, in grado di mostrare ipermetabolismo (o talora ipometabolismo) nelle regioni temporo-mesiali o in aree ad esse connesse, nonostante la negatività della RM encefalica (Heine et al., 2015), con una maggiore correlazione con la sintomatologia clinica (Ances et al., 2005). L'evidenza che nell'encefalite limbica sia più frequente un'associazione tra autoanticorpi diretti contro antigeni intracellulari ed anomalie della regione temporo-mesiale e viceversa tra regioni extra-limbiche e NSAbs (Baumgartner et al., 2013) è l'esempio di un differente processo patogenetico, e suggerisce la necessità di caratterizzare i diversi pattern metabolici da correlare al profilo anticorpale stesso su una larga popolazione di pazienti affetti da AE o nello specifico da encefalite limbica. Inoltre, è attualmente ignoto se la categoria delle AE sieronegative rappresenti un gruppo distinto in termini di outcome, risposta alle terapie ed eventuale tendenza alle recidive, così che sia essenziale la loro caratterizzazione in termini di metabolismo cerebrale, specie nelle fasi precoci, in cui la negatività del supporto laboratoristico e neuroradiologico potrebbe portare a misdiagnosi e ritardo terapeutico.

TERAPIA

Il trattamento per una sospetta encefalite autoimmune è spesso empirico, basato sui criteri clinico-strumentali, in genere prima di una conferma anticorpale. A prescindere dalla presenza o meno di anticorpi specifici, in caso di sospetto di encefalite autoimmune, il trattamento deve essere tempestivo ed

eventualmente comprendente terapie di I e/o II linea "in escalation" in caso di inefficacia, per garantire un migliore outcome a lungo termine (Lancaster, 2016). In caso di neoplasie associate all'AE, come nel caso del tumore ovarico con l'encefalite da anti-NMDAR, la loro rimozione ha un ruolo altrettanto importante nel trattamento.

Pur non essendoci attualmente linee guida terapeutiche, essendo la malattia a patogenesi immunomediata, essa risponde al trattamento immunomodulante compresi gli steroidi, le immunoglobuline endovenose ad alte dosi e la plasmferesi. Nonostante l'assenza di trial randomizzati, alcuni protocolli terapeutici sono stati applicati alla forma di encefalite da anticorpi anti-NMDAR, e per estensione anche ad altre forme di encefaliti autoimmuni da anticorpi contro proteine di superficie neuronale (NSAbs) (Dalmau et al., 2011). Questa strategia prevede una la combinazione di una terapia di I linea con metilprednisolone per via endovenosa (1 grammo/die per 3-5 giorni, seguito da un tapering orale per alcune settimane) ed immunoglobuline per via endovenosa (0.4 g/kg/die per 5 giorni); altri gruppi hanno proposto la plasmferesi al posto delle immunoglobuline per via endovenosa, ma per ora non vi sono evidenze di superiorità per l'uno o l'altro approccio.

La terapia steroidea può essere utile in un ampio spettro di disturbi autoimmuni, ma è meno specifica ed efficace per il processo anticorpo-mediato delle encefaliti autoimmuni, ha maggiori effetti collaterali sistemici, tra cui il peggioramento dei disturbi comportamentali e psicotici tipici dell'encefaliti, può creare problemi nella diagnostica differenziale con altri disturbi del sistema nervoso quali il linfomi cerebrali, ed eventualmente peggiorare una forma infettiva misdiagnosticata (Shin et al., 2017). Al contrario le immunoglobuline per via endovenosa hanno una minore quota di effetti collaterali, il vantaggio di non peggiorare un'eventuale infezione sottostante, ed un minor costo rispetto alla plasmferesi. Possono inoltre essere usate in monoterapia (qualora la terapia steroidea fosse controindicata), oltre che in aggiunta alle terapie di prima o seconda linea, ma la loro efficacia, in assenza di studi randomizzati multicentrici, è tuttora non chiaramente stabilita. La plasmferesi rimuove in maniera ottimale gli autoanticorpi patogeni e la sua efficacia è risultata superiore se associata allo steroide rispetto alla singola terapia steroidea (DeSena et al., 2015; Suppiej et al., 2016); ne viene inoltre indicato un possibile ruolo sinergico nel contenere il disturbo immuno-mediato in associazione alle IVIG. Tuttavia, la plasmferesi si associa al rischio di ipotensione fino allo shock ed aritmie minacciose per la vita nell'1% e nel 3% rispettivamente, e di ipotensione ed aritmie di grado moderato nel 7.3% e nel 2.7%, rispettivamente (Szczeplik et al., 2013); questo fa sì che la procedura debba essere attentamente valutata e pianificata in quei soggetti con storia di ipotensione e/o aritmie, precedenti la plasmferesi o nelle sue prime fasi. Pertanto, nonostante la mancanza di dati di superiorità di una rispetto all'altra, le IVIG vengono spesso preferite alla plasmferesi nella pratica clinica per via di un più facile accesso, un costo minore, ed una maggiore tollerabilità, in special modo nei soggetti giovani ed in

presenza di un disturbo disautonomico, che complica il 10-50% delle forme di encefalite autoimmune, specie quella da anticorpi anti-NMDAR (Leypoldt et al., 2013).

In caso di fallimento della terapia di I linea, dopo un periodo in genere di circa due-quattro settimane a seconda della gravità clinica, sono indicate terapie di II linea come Rituximab (375 mg/m² a settimana per 4 settimane oppure due cicli da 1 g a distanza di 15 giorni) o ciclofosfamide (750 mg/m²-1 grammo al mese per 6 mesi). Il rischio di recidiva si stima a circa il 12% a due anni per le encefaliti da anticorpi anti-NMDAR, mentre per le altre forme il rischio non è ancora stabilito; tale rischio è maggior in soggetti non trattati, intermedio qualora vi sia stata solo una terapia di prima linea, e minore nel caso di terapia di seconda linea aggiuntiva (Titulaer et al., 2013). Per tale motivo, viene suggerita una terapia di mantenimento per ottimizzare i risultati terapeutici ed ottenere la remissione completa, specie nel caso di recupero incompleto. In tali situazioni, possono essere considerate la terapia steroidea in cronico, infusioni di IGIV o sedute plasmferetiche mensili, così come periodiche infusioni di Rituximab sulla base dei livelli delle popolazioni B circolanti. Terapie immunosoppressive croniche per via ora, come ciclofosfamide, azatioprina e micofenolato, possono allo stesso modo essere utile per ridurre il rischio di ricadute così come di effetti collaterali della terapia steroidea prolungata (Shin et al., 2017); la durata totale della terapia di mantenimento è ancora oggetto di dibattito, e può variare dai 6 mesi ad alcuni anni a seconda della risposta clinica.

TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
1° Linea			
Steroidi	Metilprednisolone 1 g/die per 5 giorni. seguiti prednisone 1 mg/kg con progressiva riduzione in base alla risposta clinica	Sospetto di encefalite autoimmune	Recupero funzionale stabile nel tempo o intolleranza o inefficacia
Immunoglobuline per via endovenosa*	2g/kg in 5 gg consecutivi poi mantenimento in base alla risposta (solitamente 0,5-1g/kg in 1-2 giorni ogni 2-8 settimane)	Sospetto di encefalite autoimmune	Recupero funzionale stabile nel tempo o intolleranza o inefficacia
Plasmaferesi	3-5 sedute in 1-2 settimane con eventuale mantenimento in base alla risposta (solitamente 1 ogni 2-4 settimane)	Paziente in rapido peggioramento non responsivo a IVIg o steroidi, se non presente disautonomia	Recupero funzionale stabile nel tempo o intolleranza o inefficacia
2° Linea			
Rituximab	375mg/m ² /settimana per 4 settimane oppure due cicli da 1 g a distanza di due settimane, poi	Non risposta alle terapie precedenti oppure necessità di alte dosi di steroidi o frequenti cicli di	Recupero funzionale stabile nel tempo o intolleranza o inefficacia

	mantenimento in base alla risposta ed all'andamento del linf. B CD19+	plasmaferesi o IVIg per mantenere il miglioramento.	
Ciclofosfamide	750 mg/m ² - 1 grammo al mese per 6 mesi poi mantenimento per os in base alla risposta (max 80 g nella vita)	Non risposta alle terapie precedenti oppure necessità di alte dosi di steroidi o frequenti cicli di plasmaferesi o IVIg per mantenere il miglioramento ed evitare la recidiva	Recupero funzionale stabile nel tempo o intolleranza o inefficacia o raggiungimento carico cumulativo massimo
Azatioprina	2-3 mg/kg per almeno 12 mesi poi mantenimento in base alla risposta	Necessità di alte dosi di steroidi o frequenti cicli di plasmaferesi o IVIg per mantenere il miglioramento	
Micofenolato mofetile	1g x 2/die per almeno 3 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	Necessità di alte dosi di steroidi o frequenti cicli di plasmaferesi o IVIg per mantenere il miglioramento	

MONITORAGGIO

A. ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/Procedura	Frequenza di esecuzione
Visita neurologica	1 mese dopo ogni nuova terapia poi ogni 1-3 mesi in base alla risposta
Esami di laboratorio: emocromo, azotemia, creatininemia, glicemia basale e postprandiale, sodio, potassio, AST, ALT, gammaGT, elettroforesi, dosaggio immunoglobuline, VES, Proteina C reattiva, screening coagulazione, esame urine, dosaggio sottopopolazioni linfocitarie,	Prima e durante la terapia. Frequenza in base alla terapia utilizzata, per esempio: - in caso di terapia con immunosoppressori funzione renale, epatica ed emocromo dopo i primi 15 gg poi 1 volta al mese per 3 mesi poi ogni 3 mesi - in caso di terapia con Rituximab dosaggio sottopopolazioni linfocitarie e dosaggio IgM dopo il primo mese e poi dopo ogni 3 mesi
Ripetizione dosaggio autoAb pannello onconeurali / pannello encefaliti	In acuto poi dopo 3, 6, 12-18 mesi
Risonanza Magnetica encefalica con mezzo di contrasto	In acuto poi dopo 3, 6, 12-18 mesi
[18F]FDG-PET cerebrale	In acuto poi dopo 3, 6, 12-18 mesi
TC e [18F]FDG-PET total body	A 6 e 12 mesi per il primo anno poi 1/volta/anno per 5 anni o fino a evidenza di neoplasia occulta
Visita oculistica con tonometria ed esame con lampada a fessura	Prima e durante la terapia steroidea (una volta all'anno in assenza di sintomi).
Densitometria ossea computerizzata	Prima e durante la terapia steroidea (una volta all'anno in assenza di sintomi).

B. ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Frequenza di esecuzione
Fisiatra	In caso di limitazione funzionale con indicazione alla fisioterapia
Psichiatra	In caso di esiti psichiatrici persistenti con indicazione alla terapia specifica
Logopedista	In caso di esiti cognitivi o linguistici con indicazione alla terapia rieducazionale
Oncologo-Ematologo	In caso di evidenza di neoplasia occulta come responsabile della patologia neurologica
Oculista	In relazione al coinvolgimento d'organo legato alla terapia
Ortopedico o Reumatologo	In relazione al coinvolgimento d'organo legato alla terapia
Diabetologo o internista	In relazione al coinvolgimento d'organo legato alla terapia

BIBLIOGRAFIA

Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005; 128:1764–77.

Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. *J Neurol*. 2013; 260:2744–53.

Dalmau J, Tuzun E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36.

Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10:63-74.

DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a retrospective review. *J Clin Apher* 2015; 30: 212–216.

Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain Dev* 2016; 38: 613–622.

Graus F, Titulaer M, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15:391-404.

Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis - relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015; 309:68–83.

Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol*. 2014;76:168-84.

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.

Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016 Jan;12(1):1-13.

Leyboldt F, Wandinger K-P, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. *European neurological review*. 2013;8(1):31-37.

Oyanguren B, Sánchez V, González FJ et-al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur. J. Neurol*. 2013;20 (12): 1566-70.

Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis - relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015; 309:68–83.

Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655–67.

Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, Chu K. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Aug. 16;11:1756285617722347.

Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, Segá A, Nowak I, Seczyńska B, Fajfer I, Zając K, Królikowski W, Kózka M. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013 Jan-Mar;45(1):7-13.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.