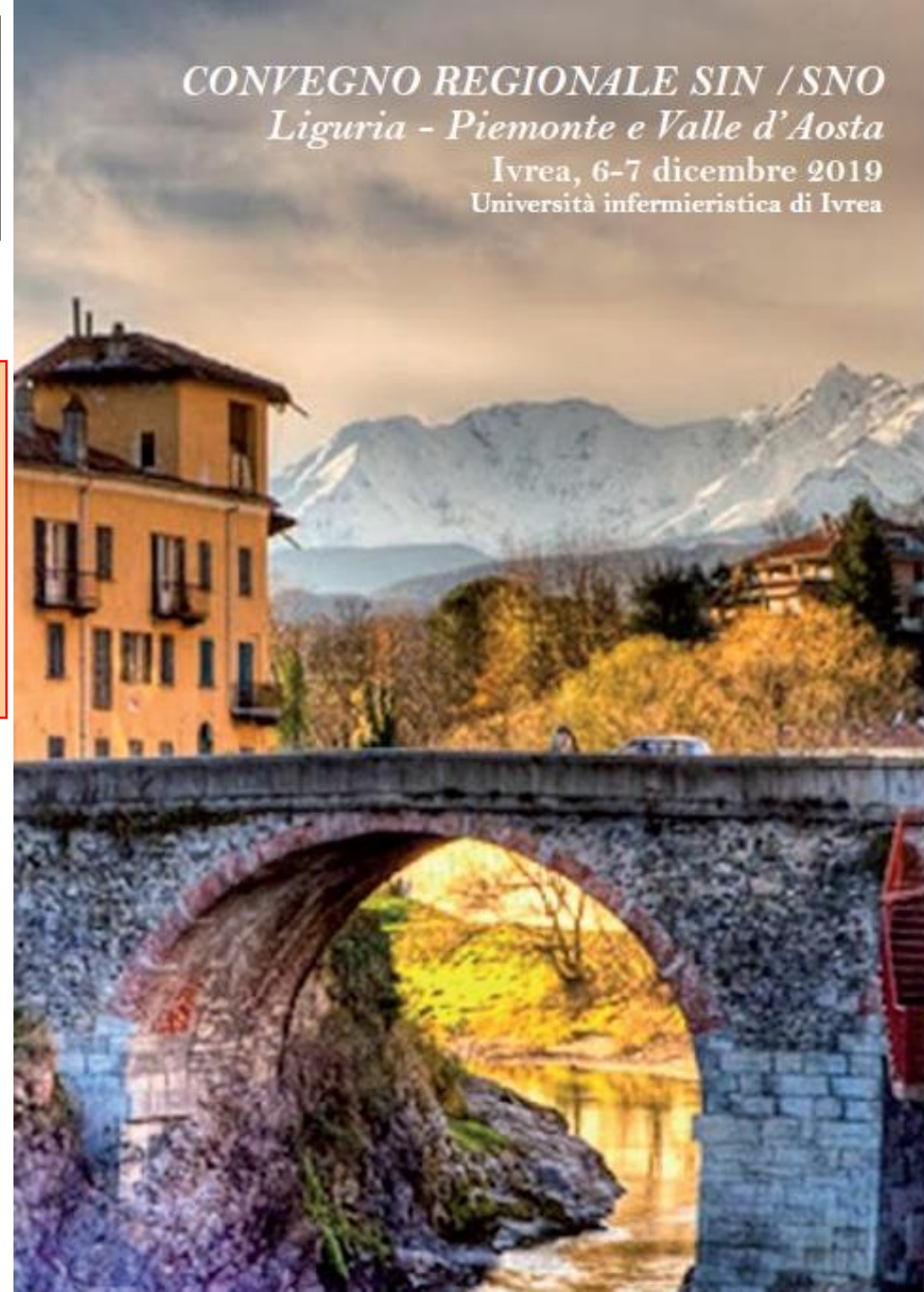




CONVEGNO REGIONALE SIN / SNO
Liguria - Piemonte e Valle d'Aosta
Ivrea, 6-7 dicembre 2019
Università infermieristica di Ivrea

Epilessie autoimmuni

*S.C.D.U. Neurologia
Centro Epilessie
Novara*



HASHIMOTO'S DISEASE AND ENCEPHALOPATHY

LORD BRAIN

D.M. Oxon., F.R.C.P., F.R.S.

CONSULTANT PHYSICIAN

E. H. JELLINEK

D.M. Oxon., M.R.C.P.

MEDICAL REGISTRAR

MAIDA VALE HOSPITAL FOR NERVOUS DISEASES, LONDON W.9

KEITH BALL

M.D. Lond., F.R.C.P.

CONSULTANT PHYSICIAN,

CENTRAL MIDDLESEX HOSPITAL, LONDON N.W.10



prominent disease. In the following case-report, however, the apparent onset of Hashimoto's disease itself led to hospital investigations, and was followed within a few weeks by an extraordinary and puzzling neurological illness which waxed and waned for over a year. No neuro-

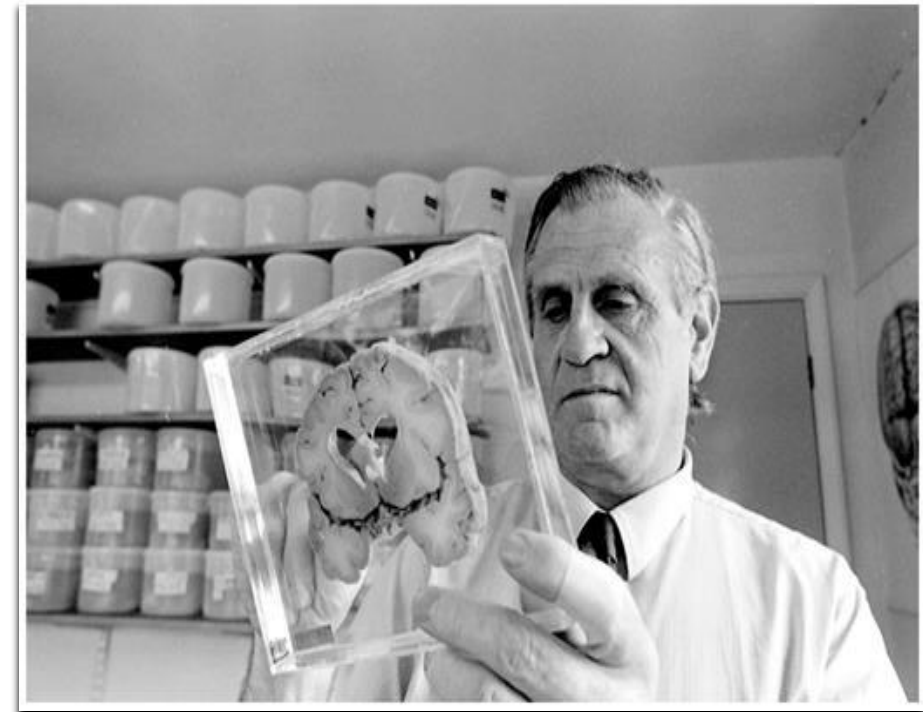
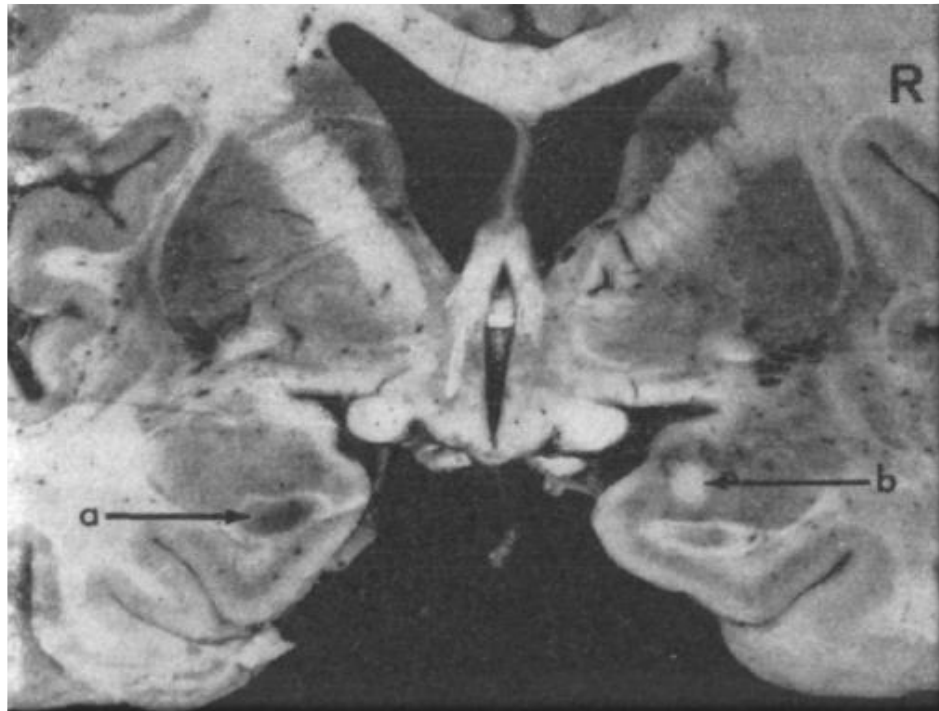
prima descrizione di un possibile legame fra SNC e processo autoimmune

“LIMBIC ENCEPHALITIS” AND ITS ASSOCIATION WITH CARCINOMA

BY

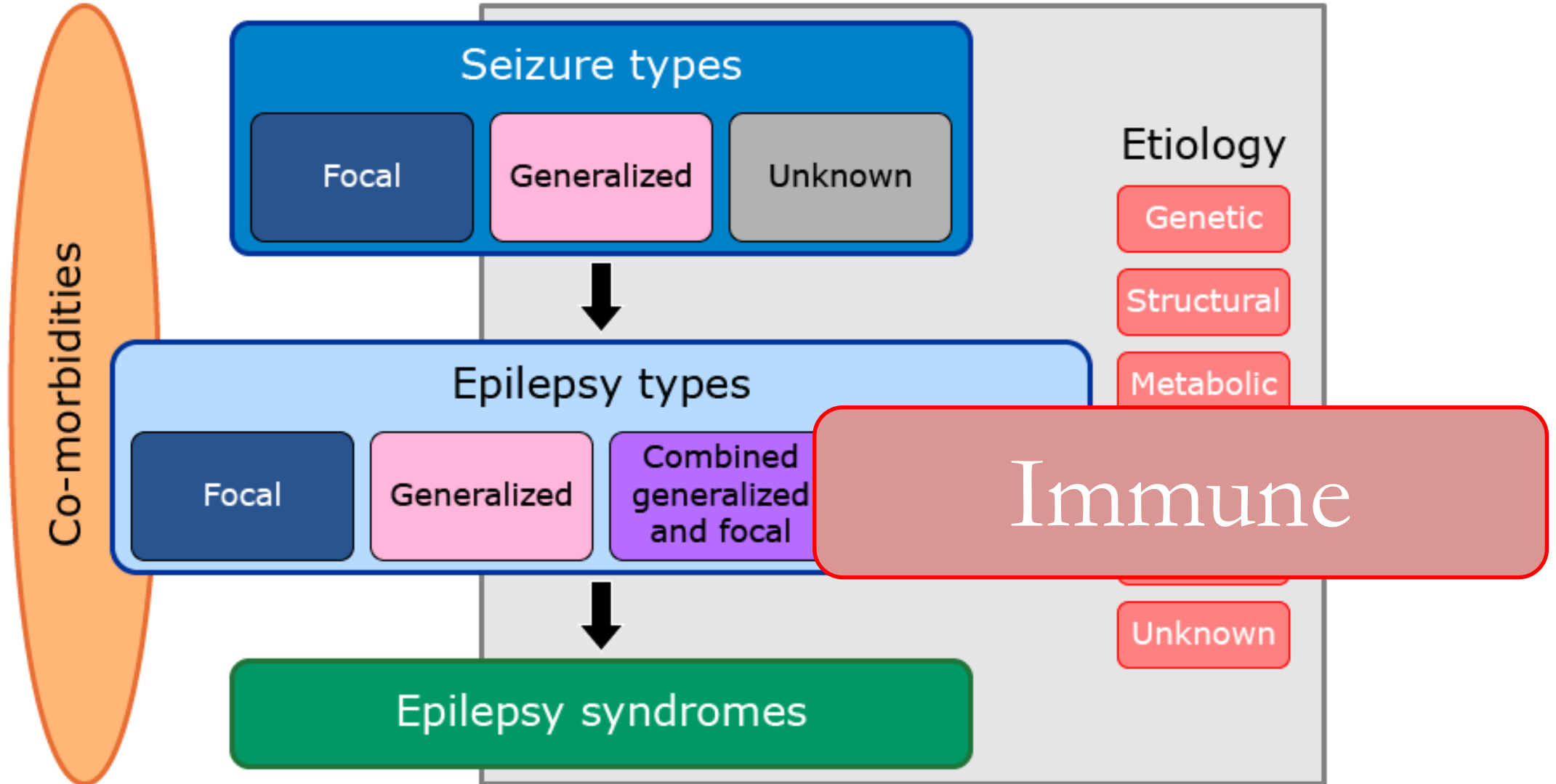
J. A. N. CORSELLIS, G. J. GOLDBERG¹ AND A. R. NORTON²

Brain 1968



prima descrizione dell'encefalite limbica paraneoplastica

Epilessia autoimmuni



ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

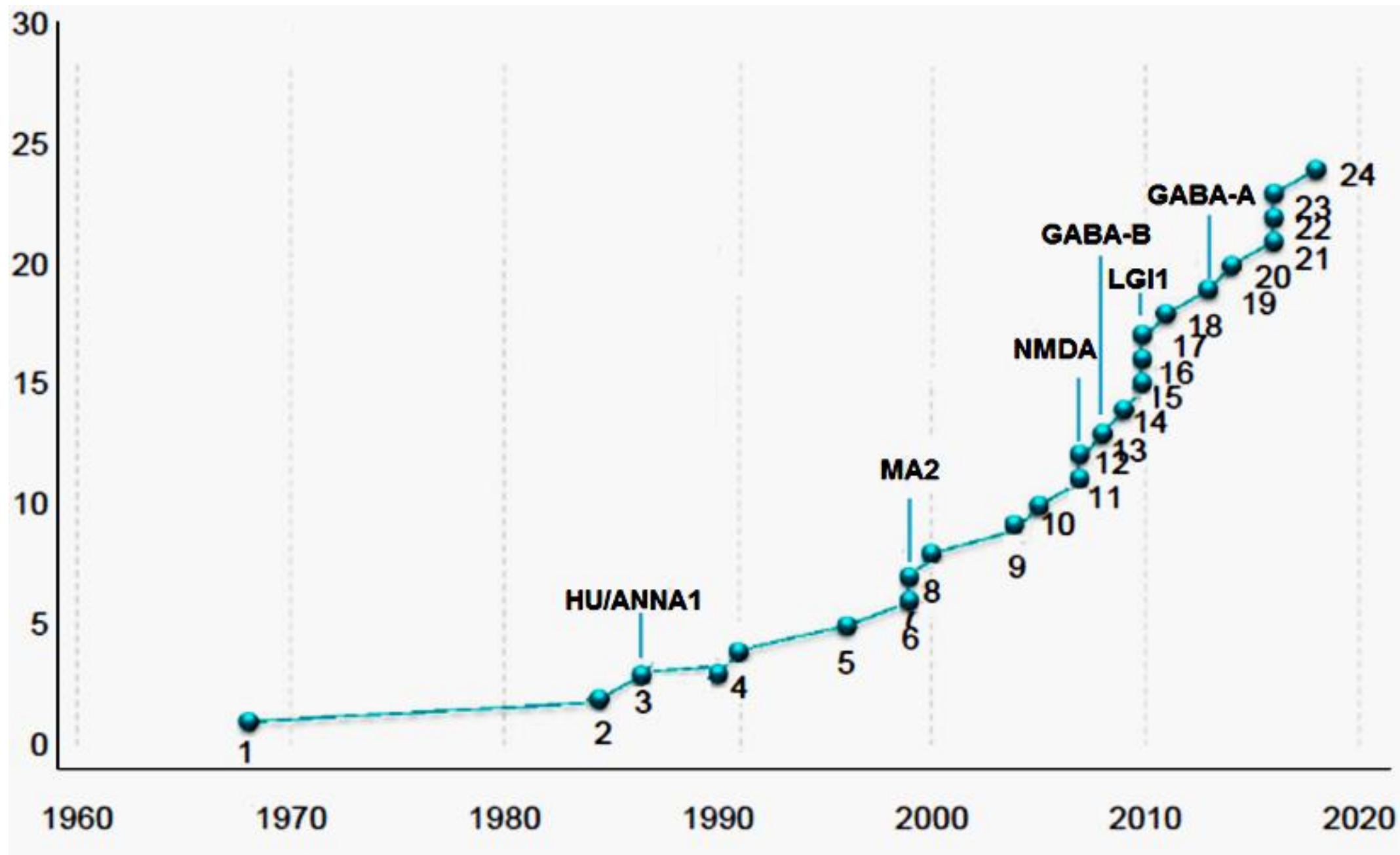
^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly,
⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern,
¹²Solomon L. Moshé, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjörn Tomson,
¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, and ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017

*«results directly from an immune disorder in which seizures are
a core symptom»*

✓ diversi fenotipi clinici in base agli anticorpi coinvolti

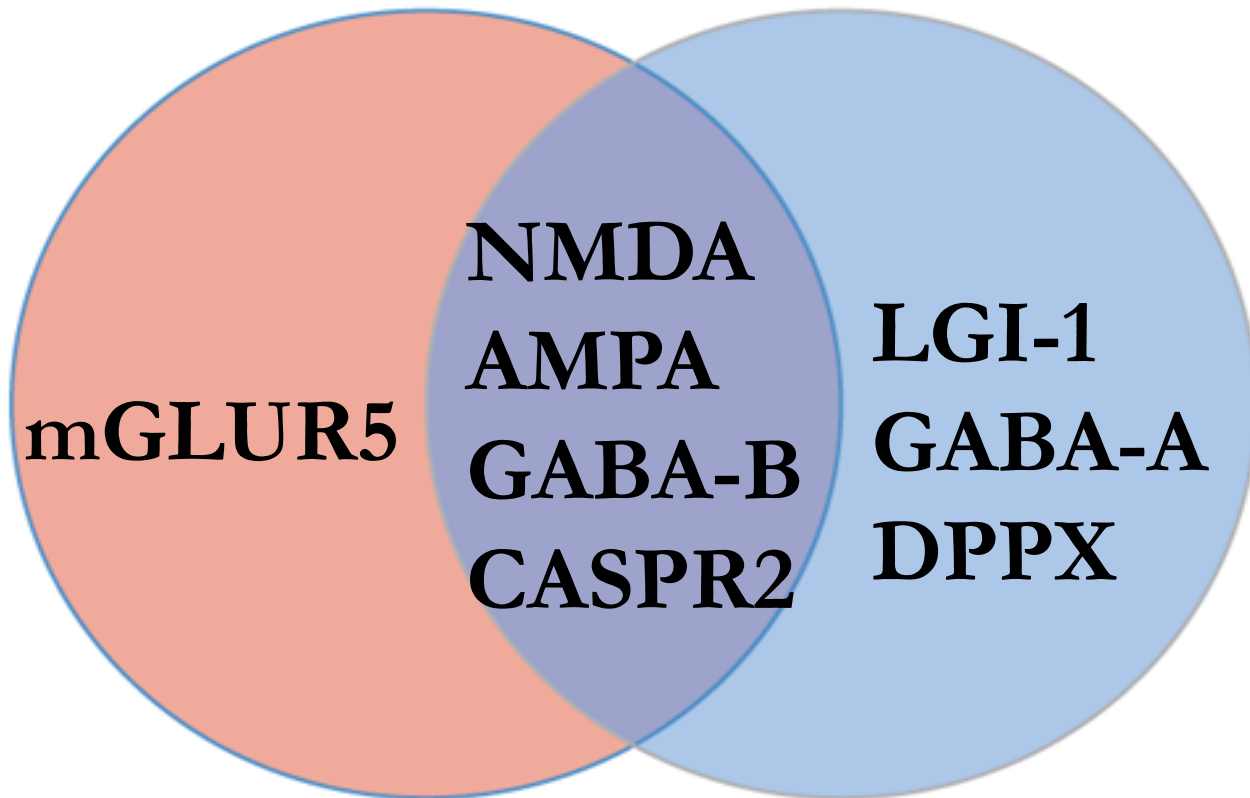
... in evoluzione



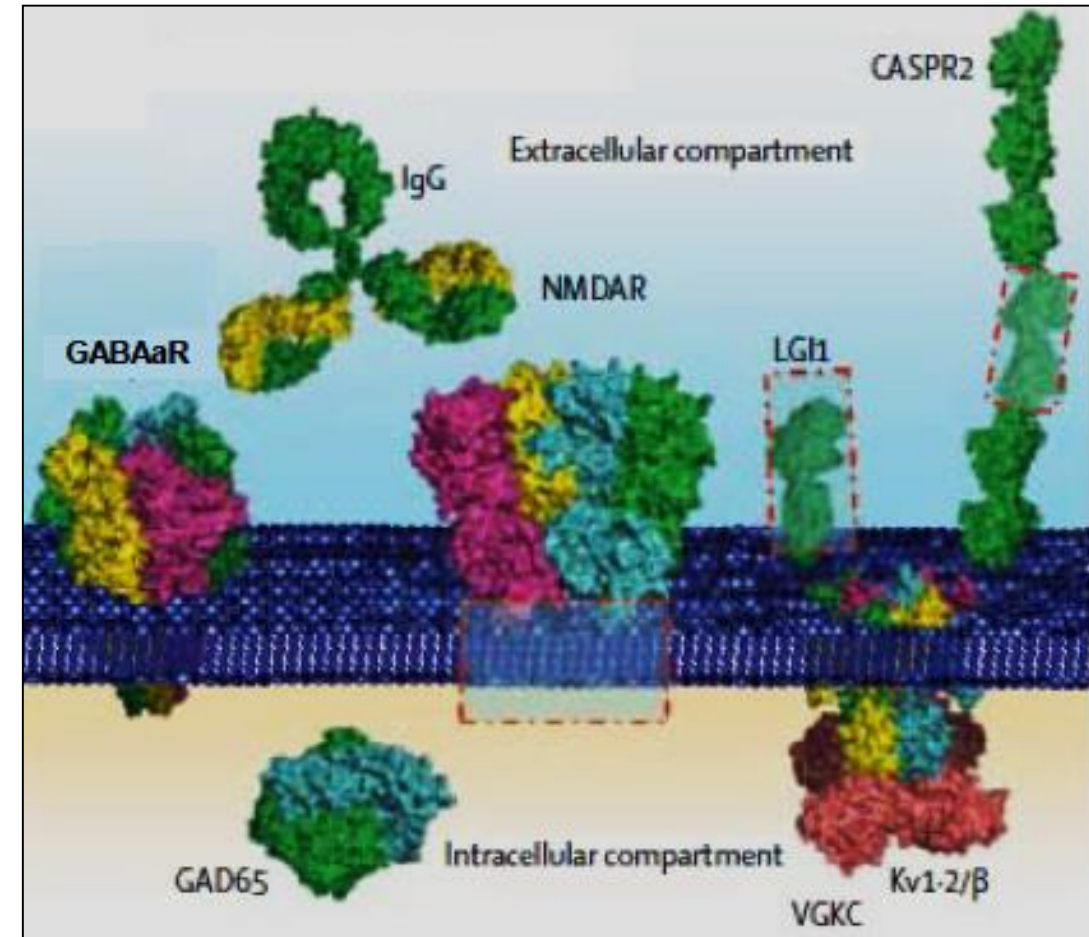
Epilessie autoimmuni: anticorpi

Contro antigeni di superficie cellulare/proteine sinaptiche

✓ variabilmente associati a tumore. Linfociti B - i. umorale.



- paraneoplastici (>90%)
- a volte paraneoplastici (40-70%)
- raramente paraneoplastici (< 10%)



Epilessie autoimmuni: anticorpi

Anti-

NMDA

recettore del glutammato

LGI-1

proteina **L**eucine-rich, **G**lioma **I**nactivated **1** (VGKC*)

CASPR2

proteina associata alla contactina (VGKC*)

AMPA

recettore del glutammato

GABA A

subunità del recettore **GABA A**

GABA B

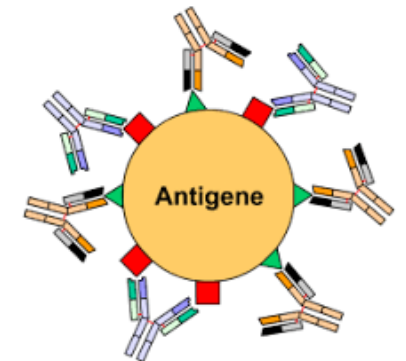
subunità del recettore **GABA B**

DPPX

dipeptide peptidasi proteina 6 (VGKC*)

mGluR5

recettore del glutammato



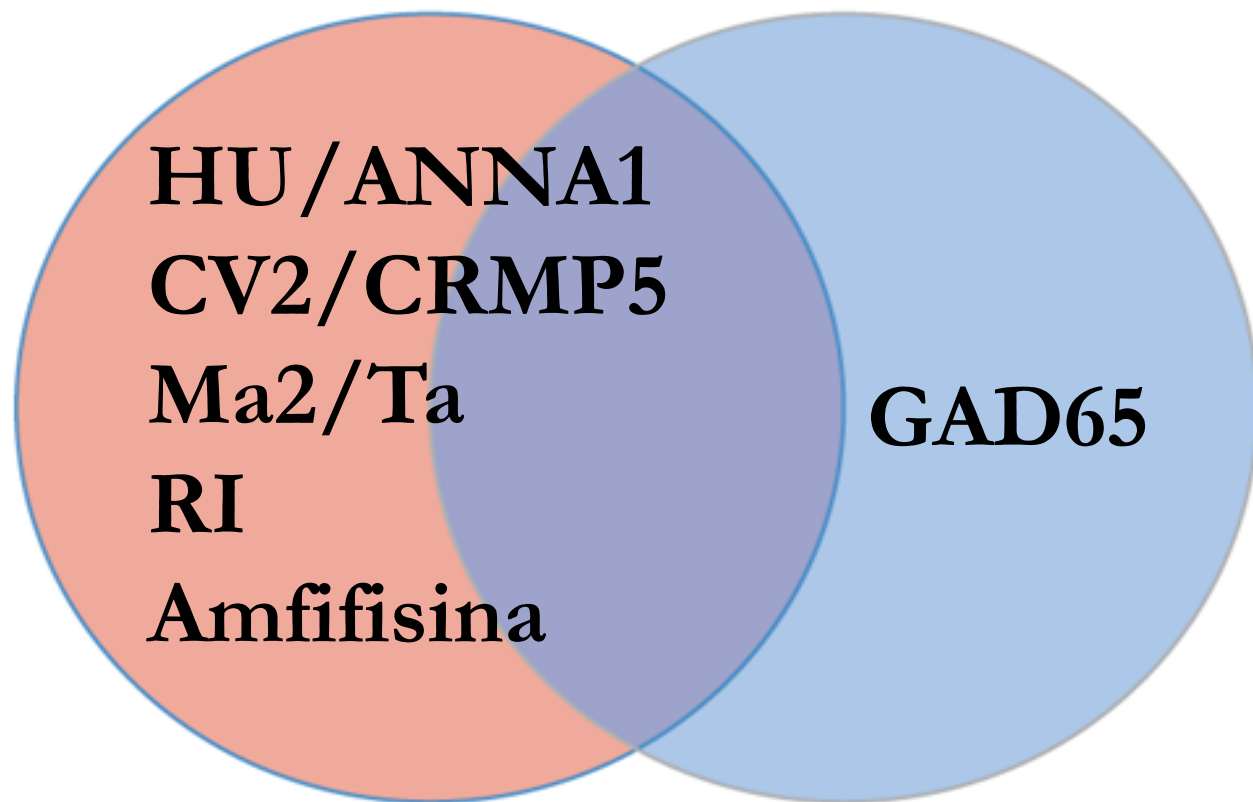
* *Canale potassio voltaggio-dipendente*

Epilessie autoimmuni: anticorpi

Contro antigeni intracellulari

✓ **cross-reazione** fra antigeni neuronali e antigeni tumorali.

linfociti T – i. cellulare

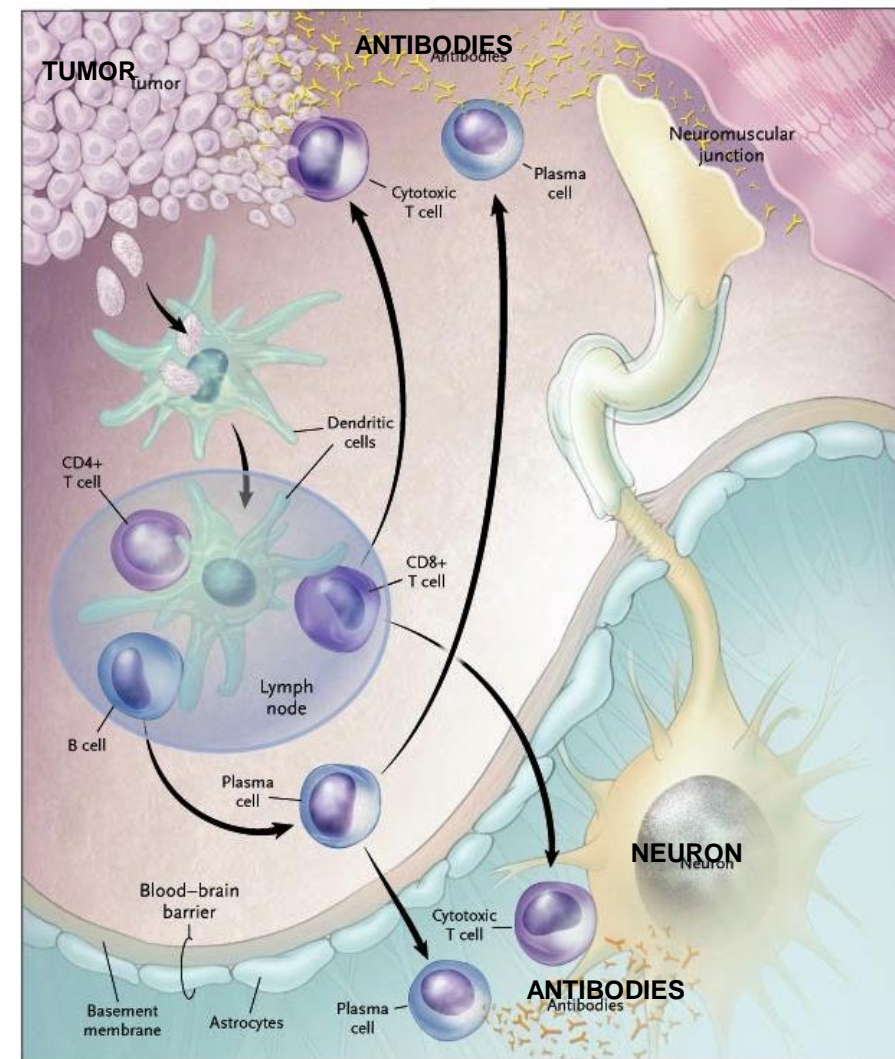


■ paraneoplastici

(~90%)

■ raramente paraneoplastici

(<10%)



Anti-

HU/ANNA 1

proteine nucleari

CV2/CRMP

proteina citoplasmatica (collapsina)

Ma2/Ta

proteine dei nucleoli

GAD65

decarbossilasi dell'acido glutammico

Ri

proteine nucleari

Amfifisina

proteine vescicole sinaptiche

Autoimmune seizures and epilepsy

Christian Geis,¹ Jesus Planagumà,² Mar Carreño,³ Francesc Graus,^{2,3} and Josep Dalmau^{2,3,4,5}

¹Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany. ²Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and ³Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

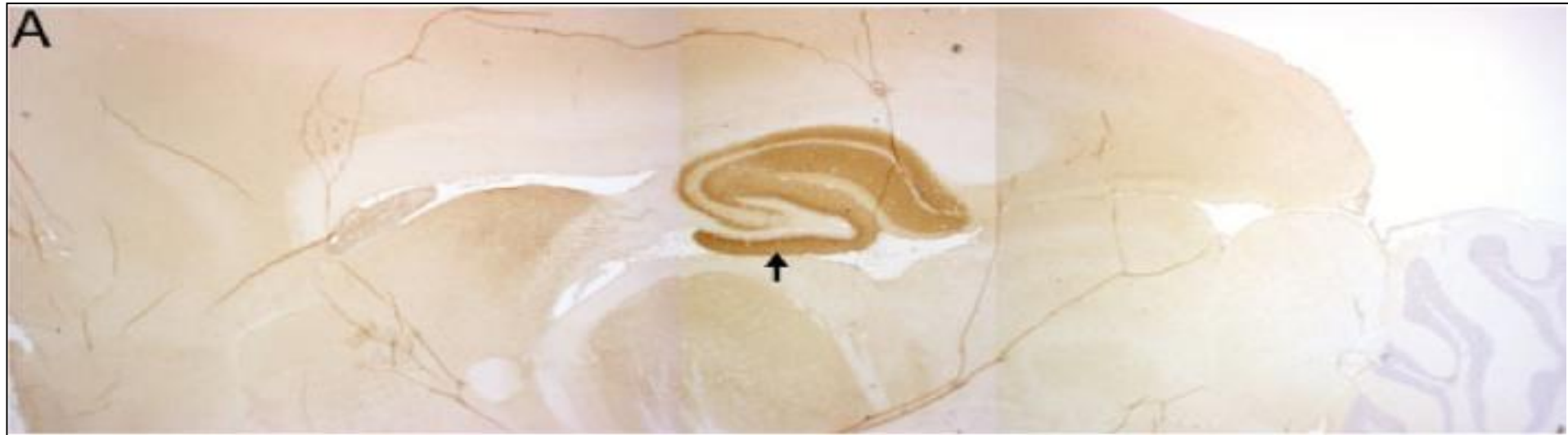
⁴Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain. ⁵Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Encefalite da Ab anti NMDA

Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma

Josep Dalmau

Annals of Neurology 2007



*Incidenza superiore a Encefalite Erpetica
(da cui può esser scatenata).*

Gable et al., 2012

An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models



Josep Dalmau, Thais Armangué, Jesús Planagumà, Marija Radosevic, Francesco Mannara, Frank Leypoldt, Christian Geis, Eric Lancaster, Maarten J Titulaer, Myrna R Rosenfeld, Francesc Graus

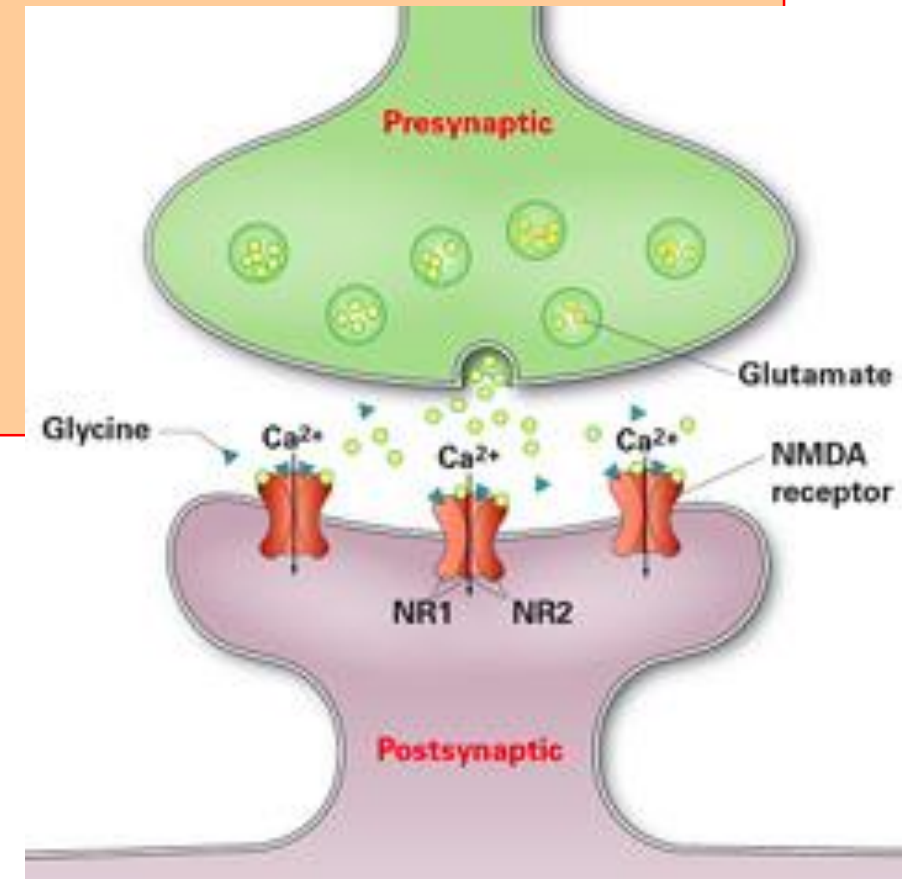
The identification of anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis about 12 years ago made it possible to recognise that some patients with rapidly progressive psychiatric symptoms or cognitive impairment, seizures, abnormal movements, or coma of unknown cause, had an autoimmune disease. In this disease, autoantibodies serve as a diagnostic marker and alter NMDAR-related synaptic transmission. At symptom onset, distinguishing the disease from a primary psychiatric disorder is challenging. The severity of symptoms often requires intensive care. Other than clinical assessment, no

Lancet Neurol 2019;
18: 1045-57

Published Online
July 17, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/
S1474-4422\(19\)30244-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)

Encefalite da Ab anti NMDA

- ✓ femmine fra 2-70 aa (età media 19 aa)
- ✓ 10-56% associato a teratoma ovarico
- ✓ 20% decorso recidivante
- ✓ 25% gravi deficit residui/decesso



Encefalite da Ab anti NMDA

Possibile inizio con stato febbrile aspecifico

2 settimane:

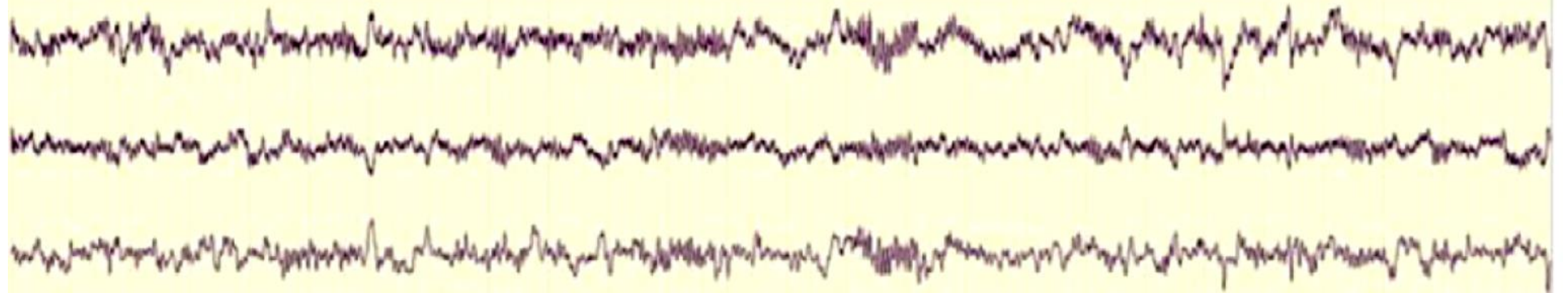
alterazioni comportamentali
deliri, allucinazioni, stato ansia
alterata memoria breve termine
crisi epilettiche
focali motorie e non
generalizzate tonico-cloniche
stato epilettico refrattario

Progressione →

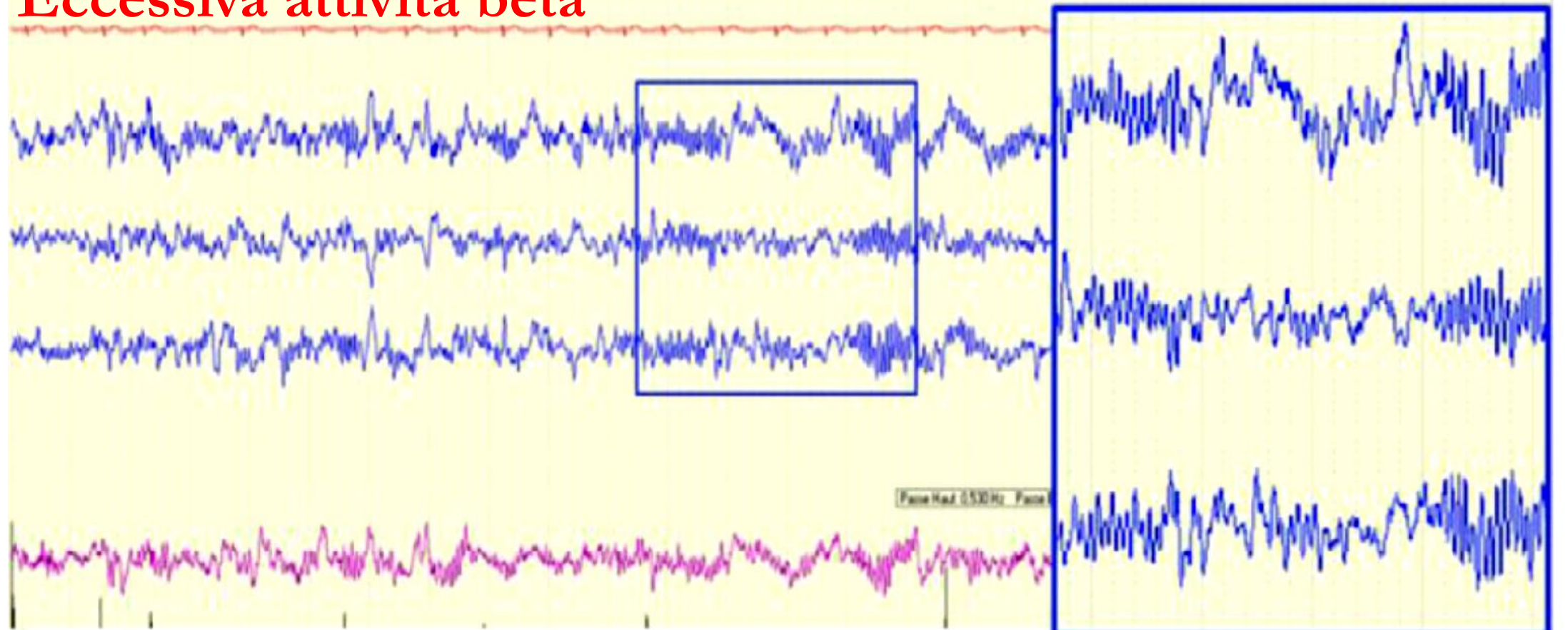
catatonia, discinesie, disautonomia,
ipoventilazione

Encefalite da Ab anti NMDA

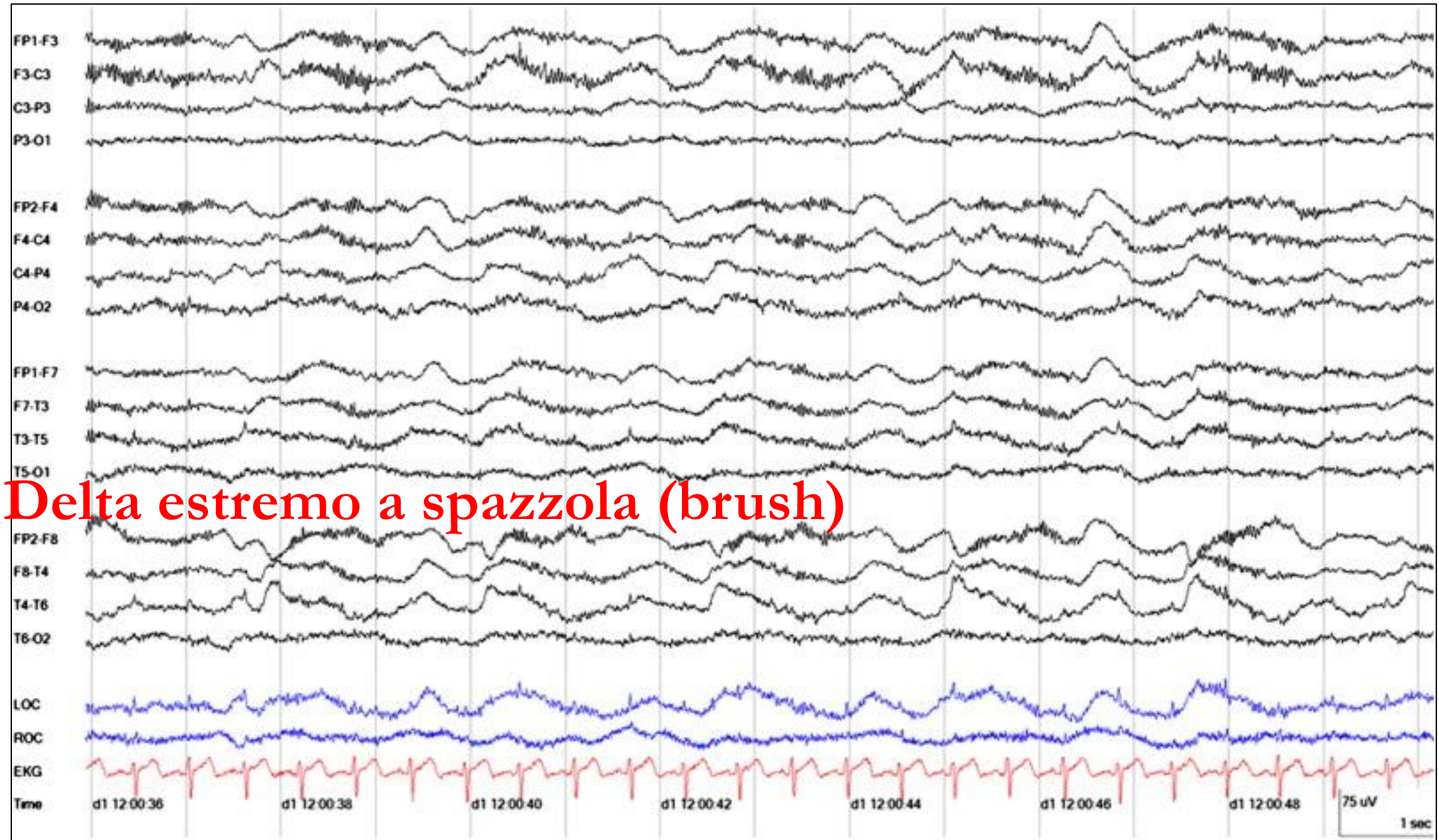
EEG	78 % eccessiva attività beta (14-20 Hz) (EBA) <u>58 % delta estremo/brush (EDB)</u> 50% attività ritmica delta generalizzata (GRDA) a volte crisi elettriche
Liquor	infiammatorio nel 90% dei casi; 60% bande oligoclonali Ab nel 100% dei casi
Terapia	IVIg, cortisonici+IVIg seconda linea (rituximab, ciclofosfamide)



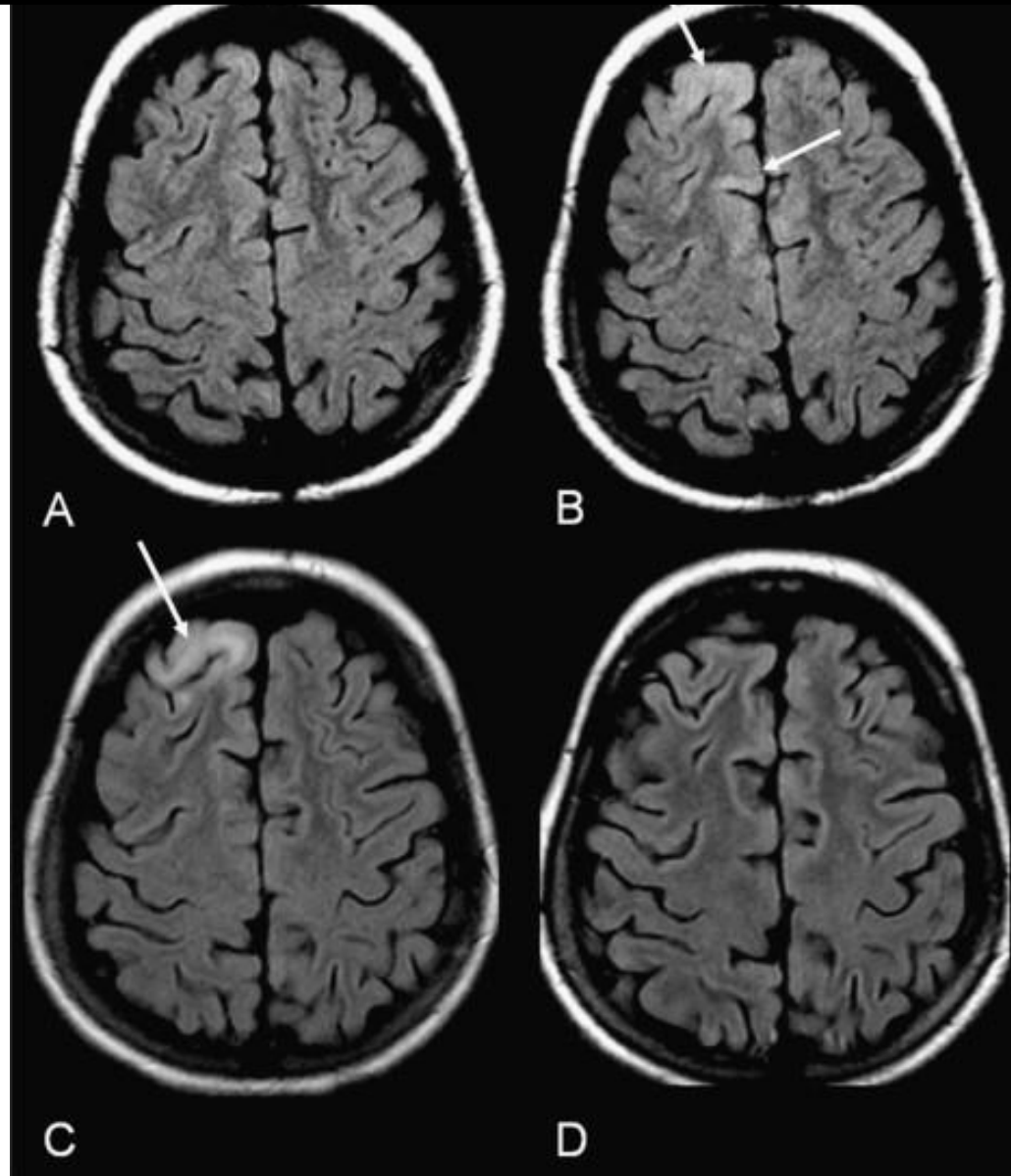
Eccessiva attività beta



Encefalite da Ab anti NMDA



Encefalite da Ab anti NMDA



RMN 50% iperintensità MULTIFOCALI

Encefalite da Ab anti NMDA

(V.S. 16 anni)

Sviluppo normale, liceo, ottimo rendimento

Alternata atteggiamento congruo con

disturbi psichiatrici (angoscia, crisi di pianto)

disturbi comportamentali

“non in grado di lavarsi da sola”

“va a dormire con i genitori”

“lecca le briciole dalla tavola”

“ha spento sigaretta su giacca del fratello”

Encefalite da Ab anti NMDA

2012: primo accesso in Pronto Soccorso (V.S. 16 anni)

screening tossicologico: negativo

Psichiatra: Alprazolam 0,75 mg/die

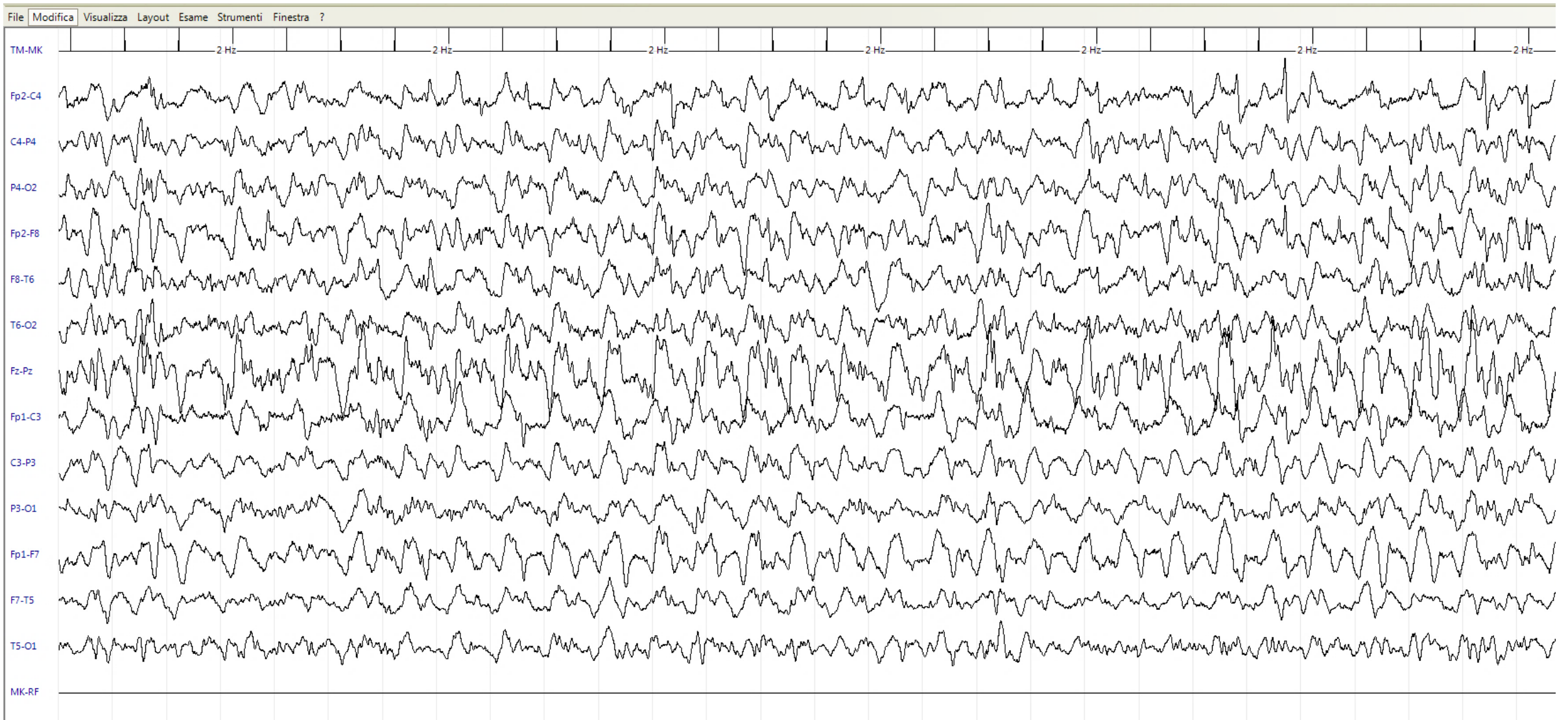
Neuropsichiatra: neurolettico+psicoterapia

“fasi di lucidità alternate ad agitazione ed ansia,
indifferenza emotiva”

EEG: anomalie lente in regione frontale destra

(da rivalutare)

RMN: negativa



crisi epilettiche focali motorie
impaired awareness



psicosi



catatonia+disturbi movimento

6-13 febbraio 2012

TERAPIA

PHT ev 750 mg

PHT 400 mg
CBZ 200 mg

PHT 400 mg, CBZ 400 mg
metilprednisolone ev 1 gr

PHT 400 mg, CBZ 400 mg, LEV ev 1000 mg
metilprednisolone ev 1 gr

PHT 400 mg, CBZ 600 mg,
LEV ev 1000 mg
metilprednisolone ev 1 gr

**TRASFERIMENTO
NEUROPSI -BESTA**

1

2

3

4

5

6

7

8

giorni

13 febbraio-23 marzo 2012

TERAPIA

LEV 1500 mg, CBZ 600 mg,
prednisone 65 mg
IVIg 25 gr x 5 giorni

LEV 1500 mg, CBZ 600 mg
metilprednisolone ev 125 mg
IVIg 25 gr x 5 giorni

PHT 400 mg, CBZ 600 mg, LEV 1000 mg
metilprednisolone ev 500 mg

**MIGLIORAMENTO
CLINICO**

8 12 16 20 24 28 32 36 40 giorni

terapia cortisonica x os per tre mesi, 1 ciclo IVIg/mese x 6 mesi

dal 2012 al 2014 benessere

Ultimo anno delle superiori
Lavora nei weekend in un bar
sospesi AEDs

novembre 2014 **RECIDIVA (Ab su sangue e liquor)**

ecolalia

perseverazione nella scrittura

crisi epilettica: restrizione coscienza

2 cicli di cortisone ev+2 IVIg (45 gr x 3die)+LEV+CBZ acuto

**1 IVIg (45 gr x 3die)/mese x 6 mesi +LEV+CBZ+
rituximab ev 670 mg/settimana x 4 settimane poi **cronico**
rituximab ev 670 mg/mese ogni sei mesi (tot. 2 volte)**

SEQUELE: DEFICIT ATTENTIVO

**Follow-up (2017) frequenta la facoltà di psicologia (II anno)
«indietro» con gli esami orali
difficoltà a memorizzare
difficoltà attentive**

ORIGINAL ARTICLE

Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis

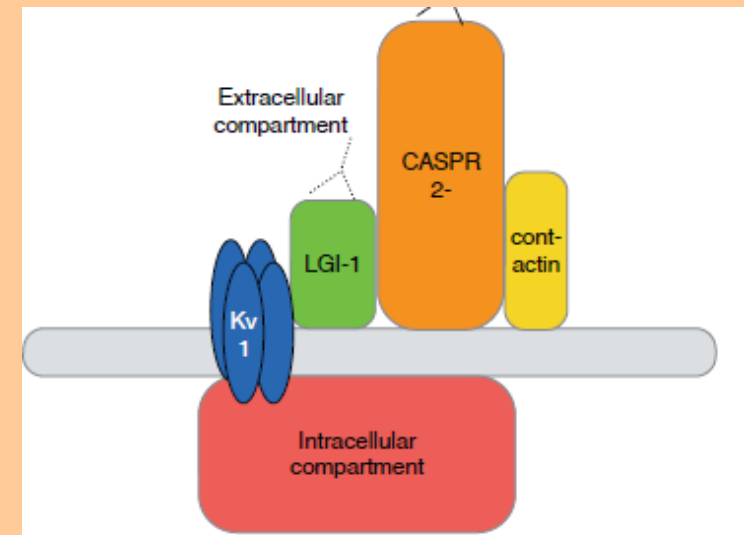
Sarosh R. Irani

Annals of Neurology 2011



Encefalite da Ab anti LGI-1

- ✓ Ab contro il canale del potassio voltaggio dipendente
- ✓ 200 casi confermati (2016); incidenza 0.8/milione
- ✓ 70% maschi fra 30-80 aa (picco a 60 aa)
- ✓ <20% associato a tumore polmone, raramente a timo
- ✓ decorso monofasico



Encefalite da Ab anti LGI-1

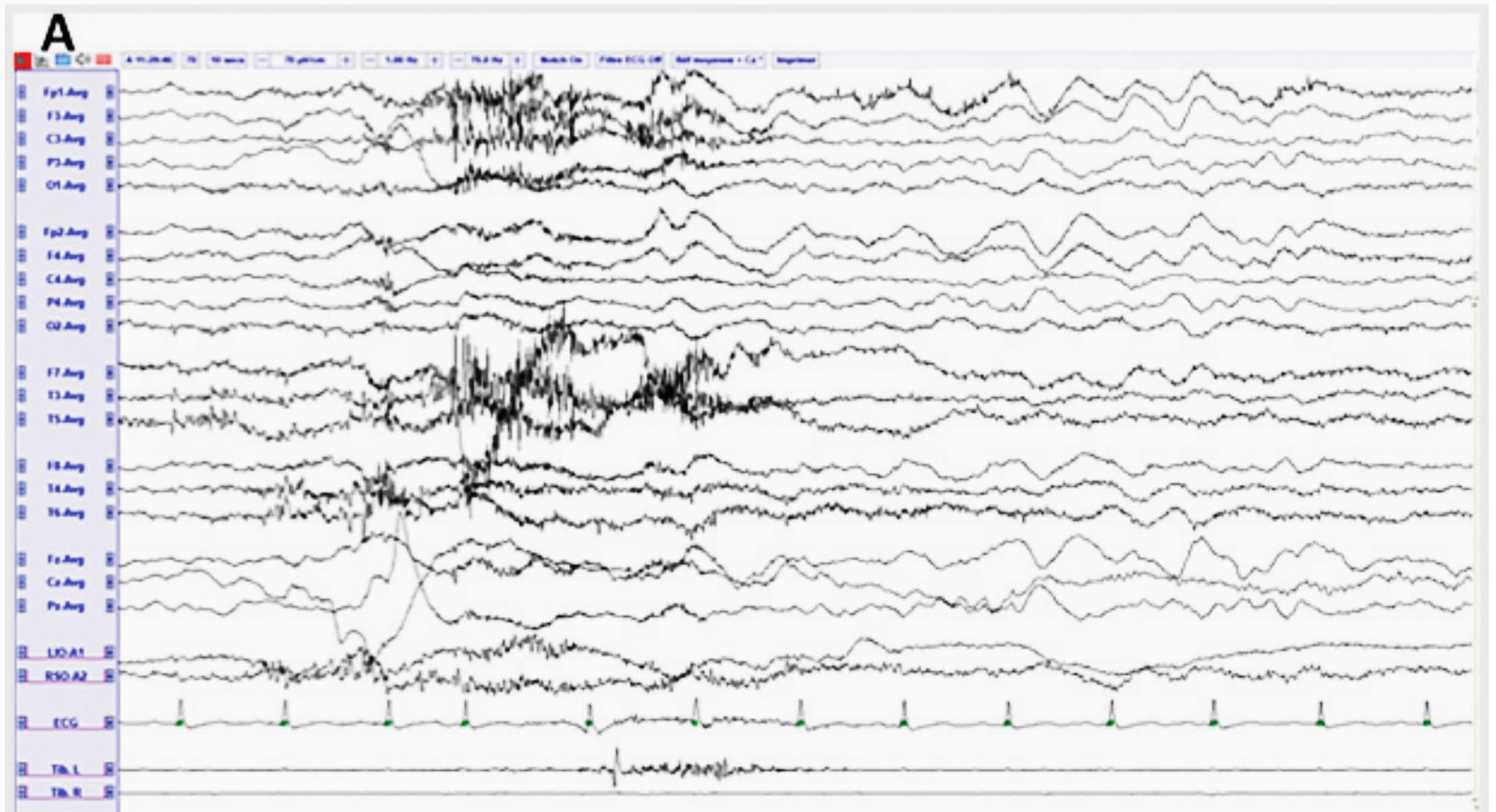
- 80% crisi epilettiche temporali
da focali a generalizzate tonico-cloniche
- 70% disturbi della memoria, attentivi e funzioni esecutive
- 70% disturbi comportamentali (anche sonno REM)
- 60% iponatriemia < 130 mEq/L (SIADH)
- 50% **crisi distoniche facio-brachiali**
- 20% manifestazioni autonome ictali, ipercinesie,
movimenti coreiformi

Encefalite da Ab anti LGI-1

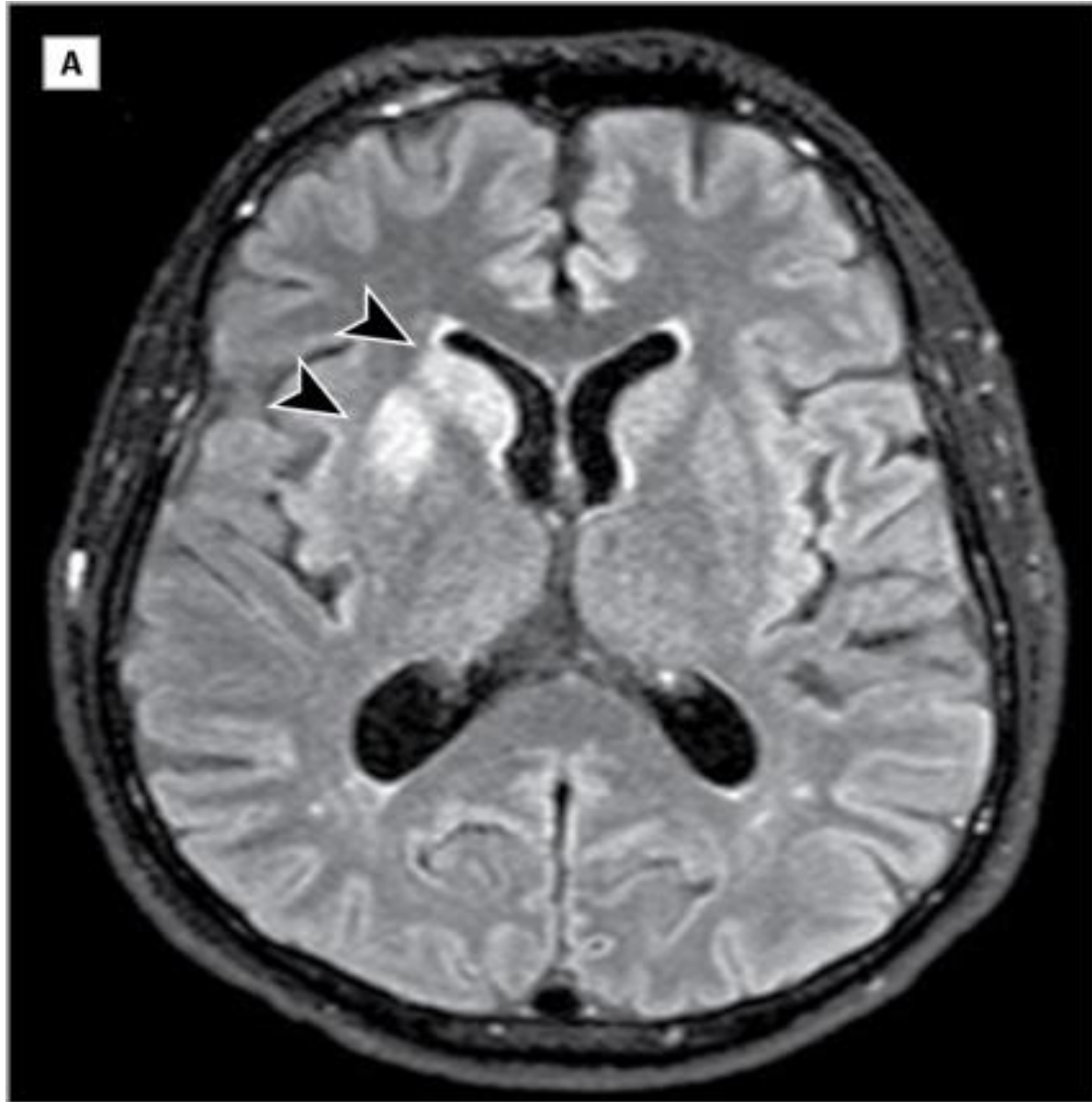
Crisi distoniche facio-brachiali

- ✓ frequenti (anche 100/giorno)
- ✓ brevi (1-2 sec.)
- ✓ contrazioni toniche
 - arto superiore/volto (76%)
 - arto inferiore (34%)
 - tronco (28%)
- ✓ unilaterali o con alternanza di lato
- ✓ genesi epilettica (?)
- ✓ poco responsive antiepilettici



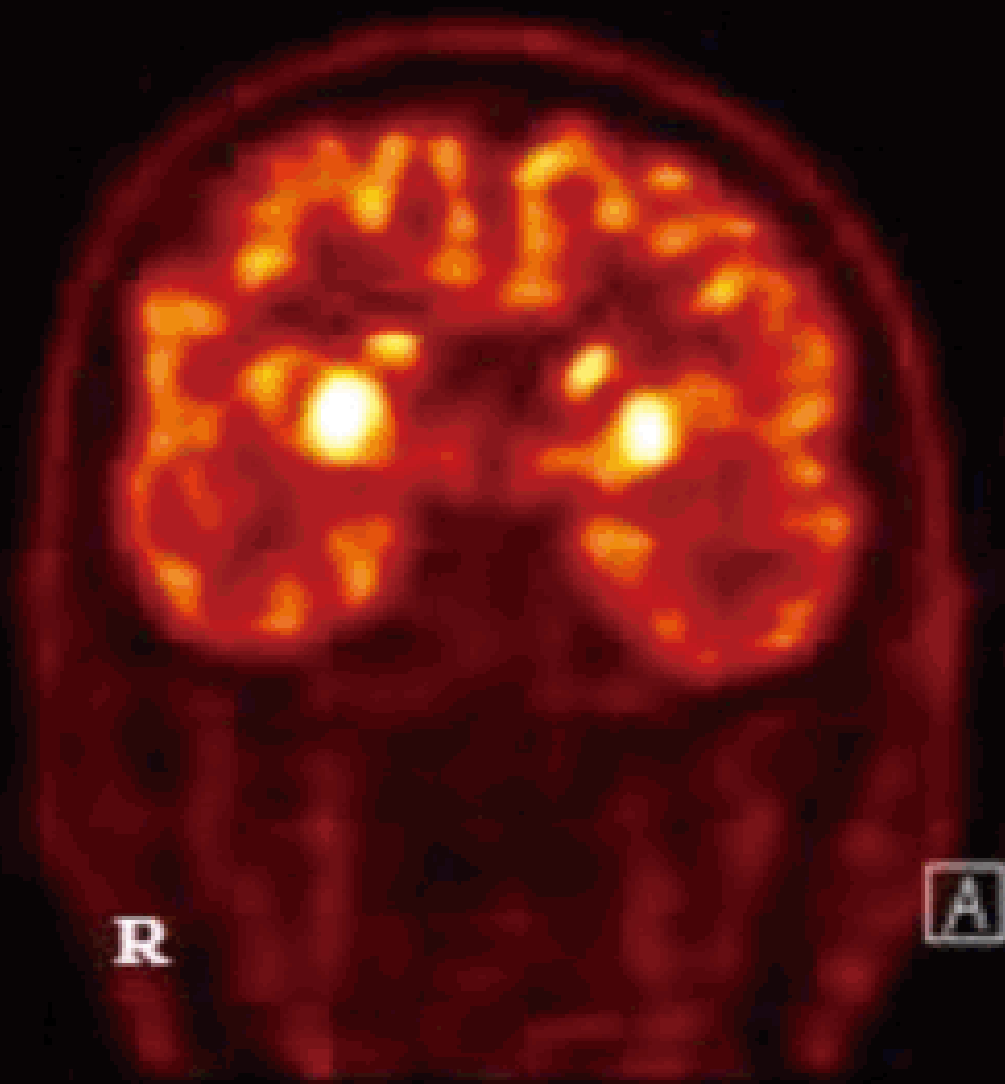


Correlati EEG: appiattimento seguito da scoppio delta

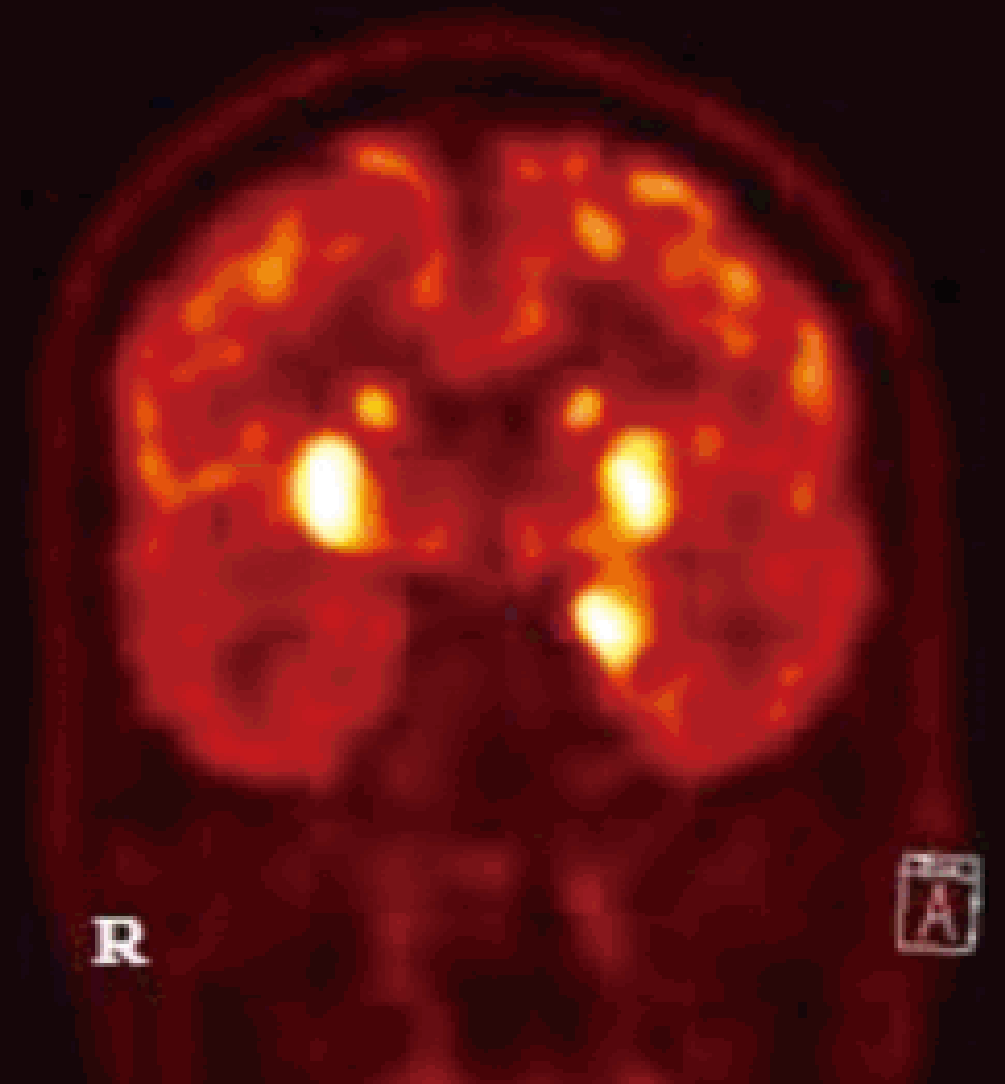


RMN 60% iperintensità dei lobi temporali mesiali/gangli base

A



B



FDG-PET ipermetabolismo gangli base e temporo-mesiale

Encefalite da Ab anti LGI-1

EEG a volte anomalie epilettiformi multifocali, spesso normale

Liquor infiammatorio nel 30% dei casi; rare bande oligoclonali
Ab nel 90% dei casi

Terapia cortisonici, IVIg

(B.O. 73 anni)

**2018 disturbi transitori di memoria (da 20 giorni)
dimesso da Pronto Soccorso con diagnosi di
“amnesia globale transitoria”**



ottobre 2018

Terapia metilprednisolone ev 1 gr/die x 5 + CBZ 600 mg/die
poi prednisone 75 mg/die da scalare di 10 mg a settimana

gennaio 2019 sospesa CBZ

Follow-up (ottobre 2019): non crisi epilettiche, non crisi distoniche
test NPS normali
PET total body (maggio 2019): negativa

Encefalite da anticorpi intracellulari (più tipicamente «*limbica*»)

- ✓ disturbo cognitivo (memoria)
- ✓ manifestazioni psichiatriche
- ✓ crisi del lobo temporale, stato epilettico
- ✓ disturbi comportamentali in sonno REM

Encefalite da anticorpi intracellulari

EEG

pochissimi report sistematici;
crisi temporali

Liquor

anomalie non specifiche
70% moderato aumento proteine, pleiocitosi
25% bande oligoclonali

Anticorpi

60% su sangue e liquor

Terapia

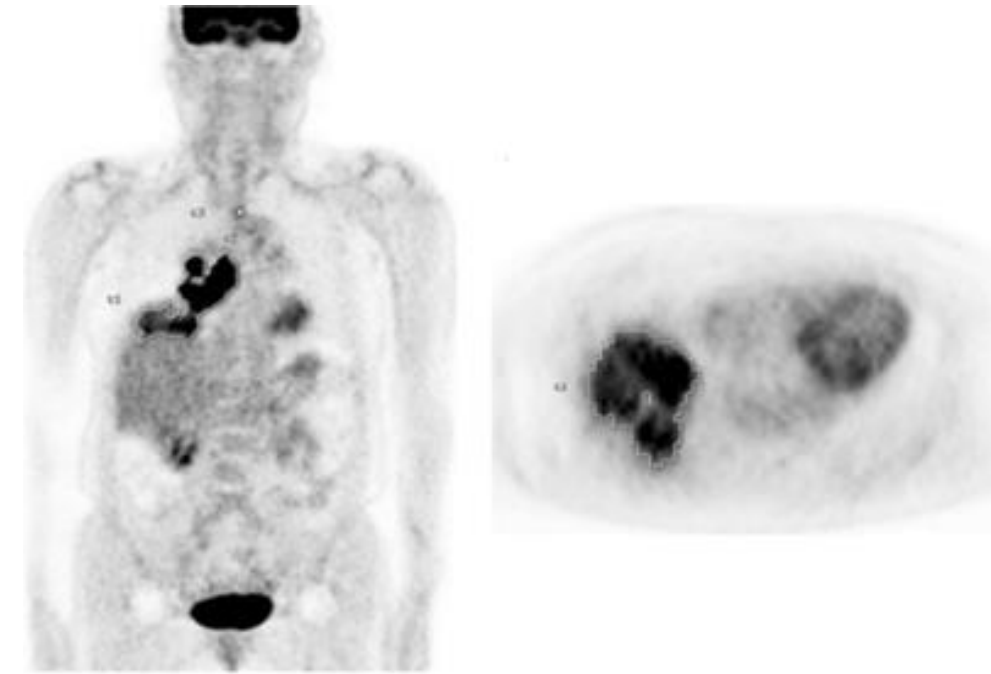
trattamento neoplasia



RM: iperintensità dei lobi temporali mesiali

Encefalite da anticorpi intracellulari

- ✓ tumore a piccole cellule del polmone
- testicolo
- prostata
- mammella
- ovaio
- timo
- melanoma
- linfoma di H



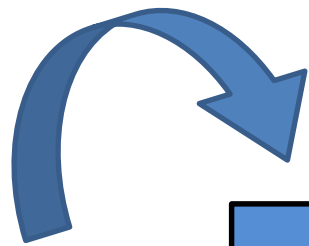
FDG-PET/TC
ogni 6 mesi fino a 4 anni

Messaggio

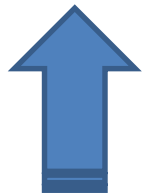
- ✓ in crisi epilettiche de novo, tumultuose e refrattarie, considerare **epilessia autoimmune**
- ✓ valorizzare disturbi psichiatrici/del movimento/cognitivi associati
 - ✓ pattern EEG suggestivi, non specifici
 - ✓ neurimmagini e liquor non specifici
 - ✓ **dosare Anticorpi su siero e liquor**
- ✓ non attendere risultato per immunomodulanti
- ✓ non superiorità di IVIg rispetto a steroidi
- ✓ durata terapia immunomodulante variabile

**CRISI - STATO EPILETTICO
SINTOMATICI ACUTI**

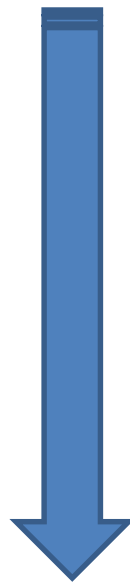
**ENCEFALITE
manifesta**



**AUTOIMMUNITA'
SNC**

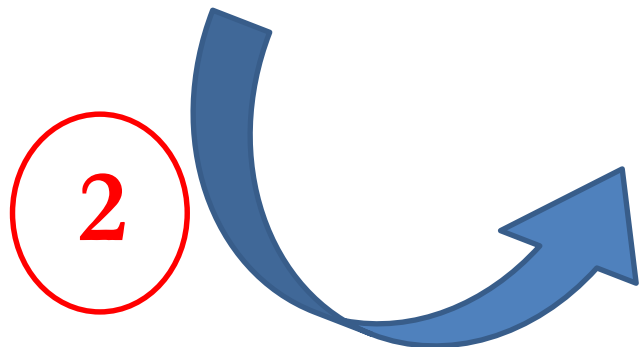


1



**duratura predisposizione a
generare crisi epilettiche**

2



EPILESSIA (CRONICA)

Epilessia cronica autoimmune

1

epilessia cronica sequela a distanza di encefalite

rischio 60-80% per antigeni intracellulari
 minore per antigeni superficie

terapia con antiepilettici:

fino a quando?

terapia immunosoppressiva:

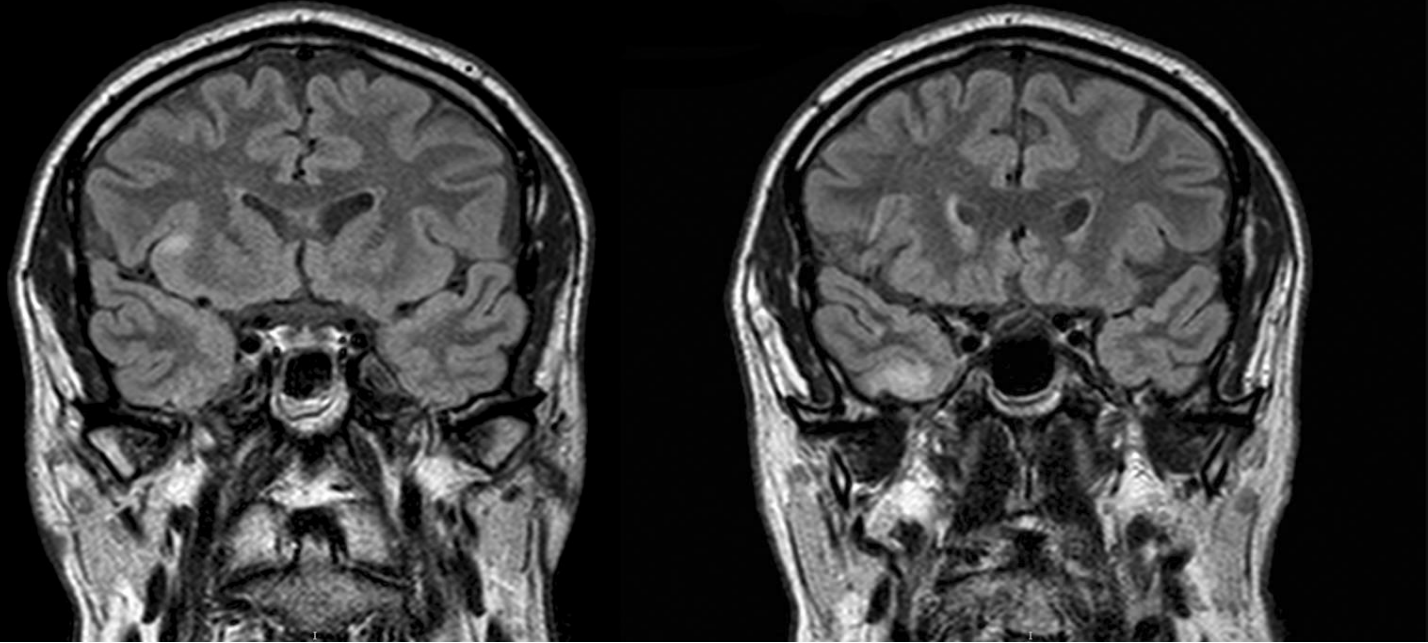
anche in forme «monofasiche» ?

terapia immunosoppressiva:

previene degenerazione?

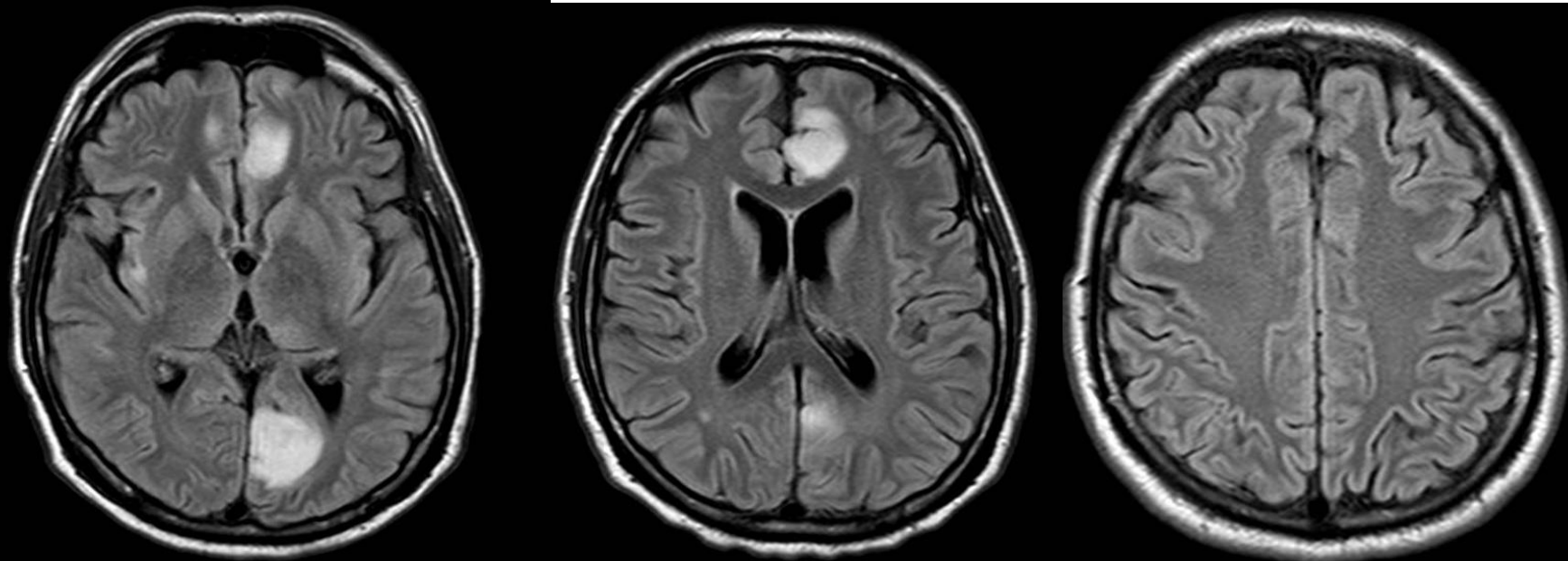
✓ **encefalite autoimmune: 30% degenerazione atrofica**

Epilessia cronica autoimmune



settembre 2016

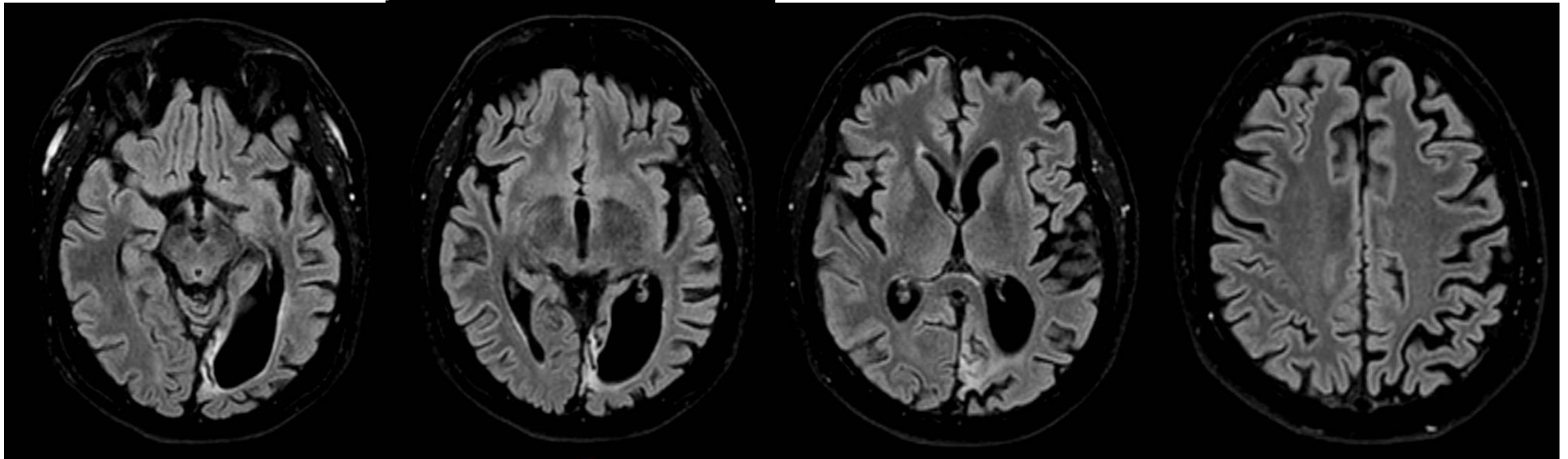
dopo
SENC
25 gg



novembre 2016

Epilessia cronica autoimmune

ottobre 2018



deficit memoria recente, deficit attentivi

crisi epilettiche a esordio focale sia occipitale sia frontale sin

Auditory seizures in autoimmune epilepsy: a case with anti-thyroid antibodies

Claudia Varrasi¹, Domizia Vecchio¹, Luca Magistrelli¹,
Gionata Strigaro^{1,2}, Laura Tassi³, Roberto Cantello¹

¹ Department of Translational Medicine, Section of Neurology,
University of Piemonte Orientale, Novara

² CRRF Mons. L. Novarese, Neurorehabilitation Unit, Moncrivello, VC

³ "C. Munari" Epilepsy Surgery Centre, Niguarda Hospital, Milan

Epilessia cronica autoimmune

1

epilessia cronica sequela a distanza di
FIRES, NORSE

FIRES *fever-induced refractory epileptic syndromes*

New onset refractory status epilepticus (NORSE)

C Sculier, N Gaspard

Seizure 2018

Epilessia cronica autoimmune

Sindromi con crisi o stato epilettico refrattario “de novo” correlate a malattia febbrile

- Stato epilettico refrattario «de novo» (**NORSE**)
- Sindrome epilettica correlata a malattia febbrile (**FIRES**, *infanzia*)
- Encefalite acuta con crisi parziali recidivanti e refrattarie (**AERRPS**)

Liquor e RM: suggestivi di encefalite

Anticorpi presenti in % variabile

Refrattarietà → elevata mortalità

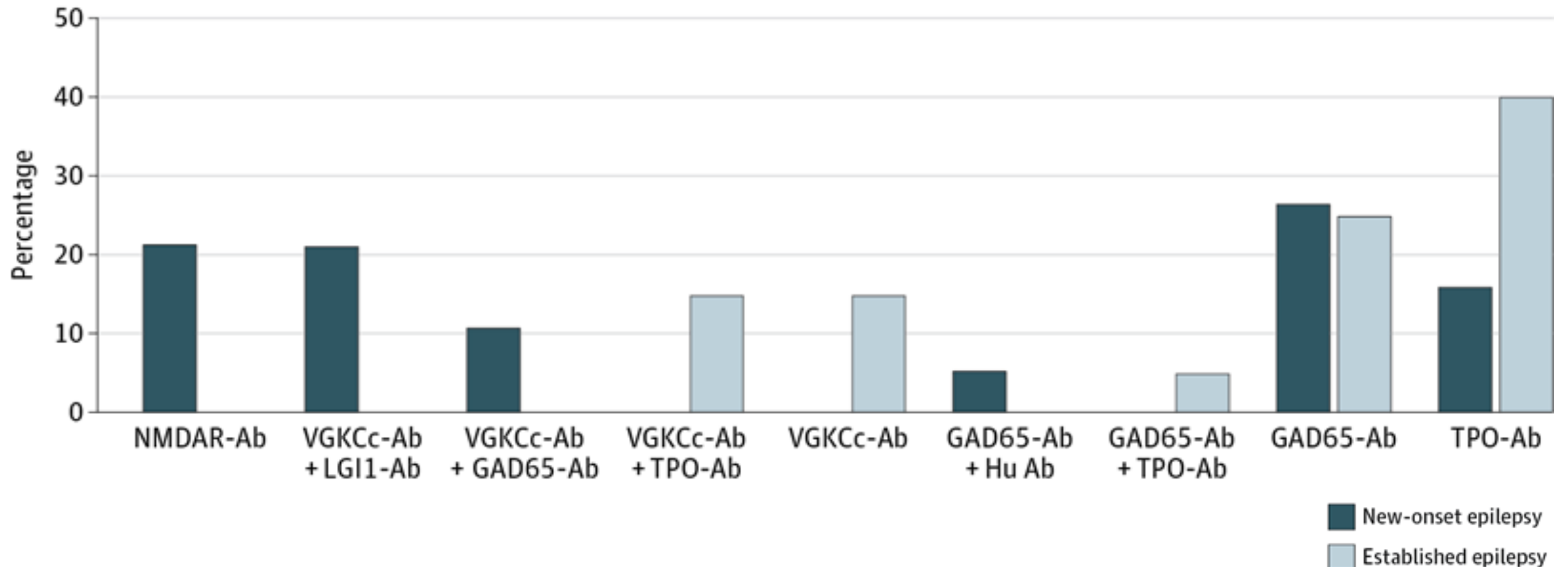
Epilessia cronica autoimmune

2

epilessia cronica senza previa «encefalite»

Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology.
Dubey D *Jama Neurology 2017*

A All seropositive cases



Anticorpi in pazienti con epilessia cronica «isolata»

Epilepsia, 54(6), 1028–1035, 2013
doi: 10.1111/epi.12127

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

**Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients
with new and established epilepsy**

***Tanja Brenner, †‡Graeme J. Sills, *§Yvonne Hart, ¶Stephen Howell, *Patrick Waters,
‡Martin J. Brodie, *Angela Vincent, and *Bethan Lang**

11% di pazienti (n = 416) con autoanticorpi di vario tipo nel siero

RESEARCH PAPER

Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis

Ebru Nur Vanli-Yavuz,^{1,2} Ece Erdag,³ Erdem Tuzun,³ Esme Ekizoglu,^{1,3}
Leyla Baysal-Kirac,¹ Canan Ulusoy,³ Sian Peach,⁴ Gokcen Gundogdu,⁵
Serra Sencer,⁶ Altay Sencer,⁷ Cem Ismail Kucukali,³ Nerses Bebek,¹
Candan Gurses,¹ Aysen Gokyigit,¹ Betul Baykan¹

Vanli-Yavuz EN, *et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;**87**:684–692. doi:10.1136/jnnp-2016-313146

- Primo screening sistematico nei pazienti (n = 111) con epilessia del lobo temporale con sclerosi ippocampale
- Anticorpi = 22.5% sieropositività > *contro il complesso canale potassio voltaggio dipendente*

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH



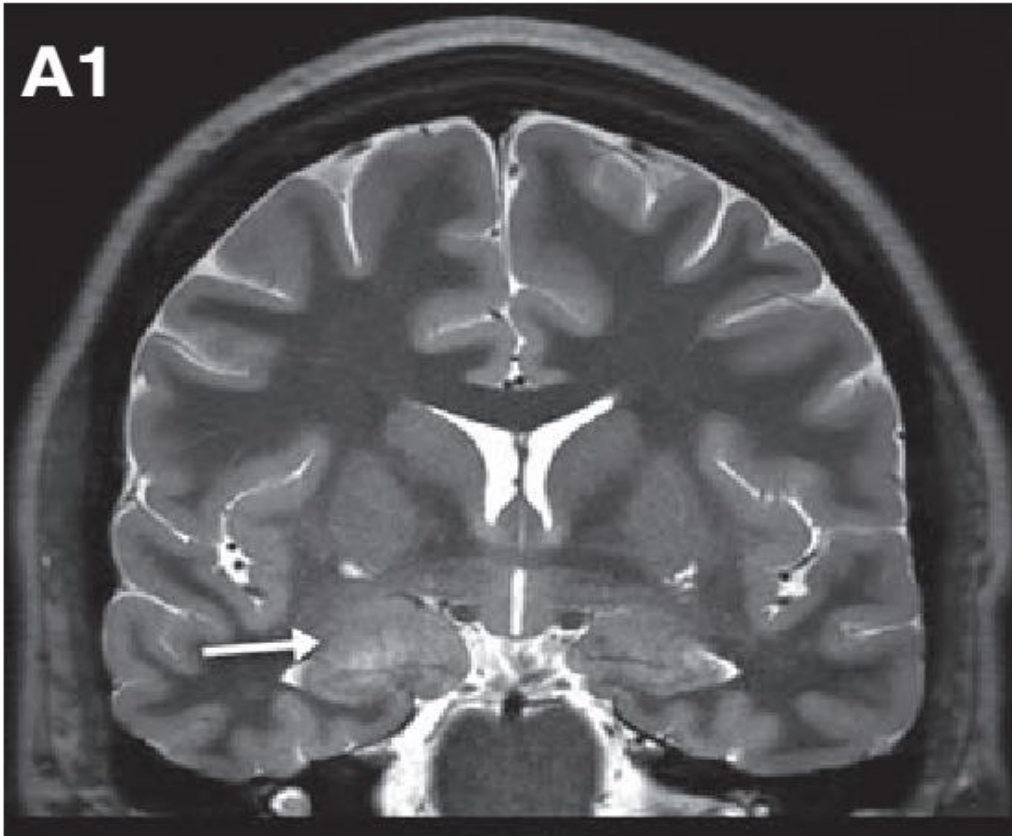
Suspected new-onset autoimmune temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement

***†Michael P. Malter, *Guido Widman, †‡Norbert Galdiks, §Winfried Stoecker,
*Christoph Helmstaedter, *¶Christian E. Elger, and *¶#Jan Wagner**

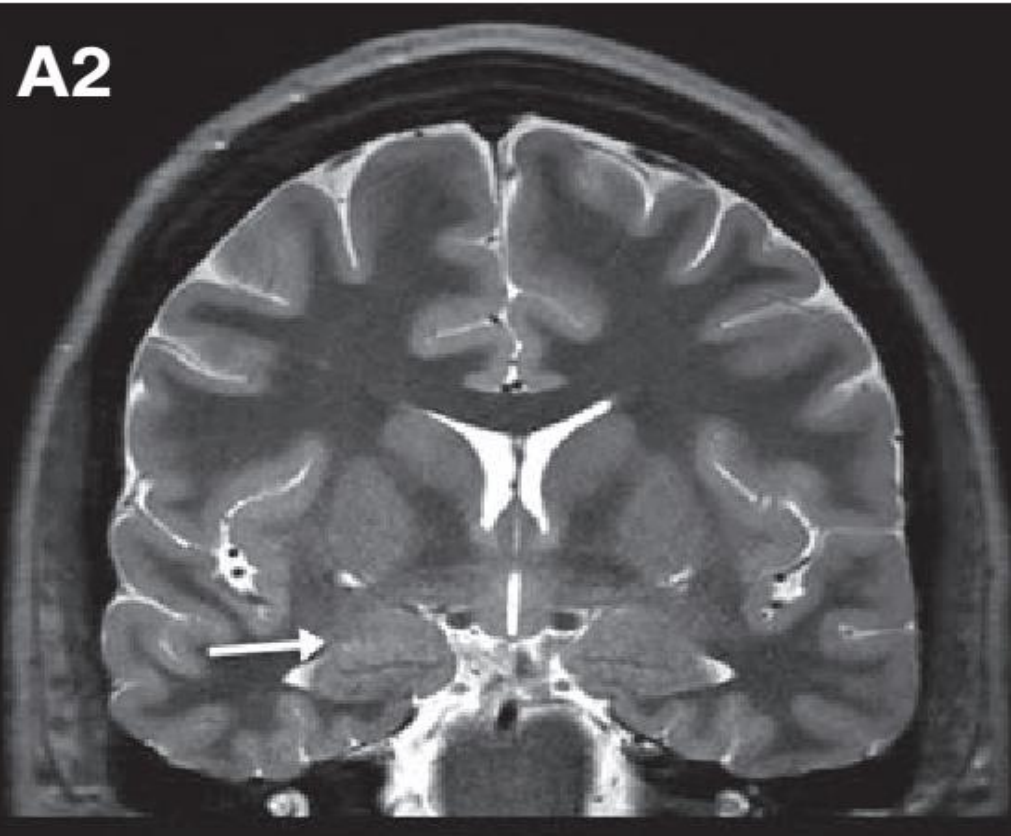
Epilepsia, 57(9):1485–1494, 2016
doi: 10.1111/epi.13471

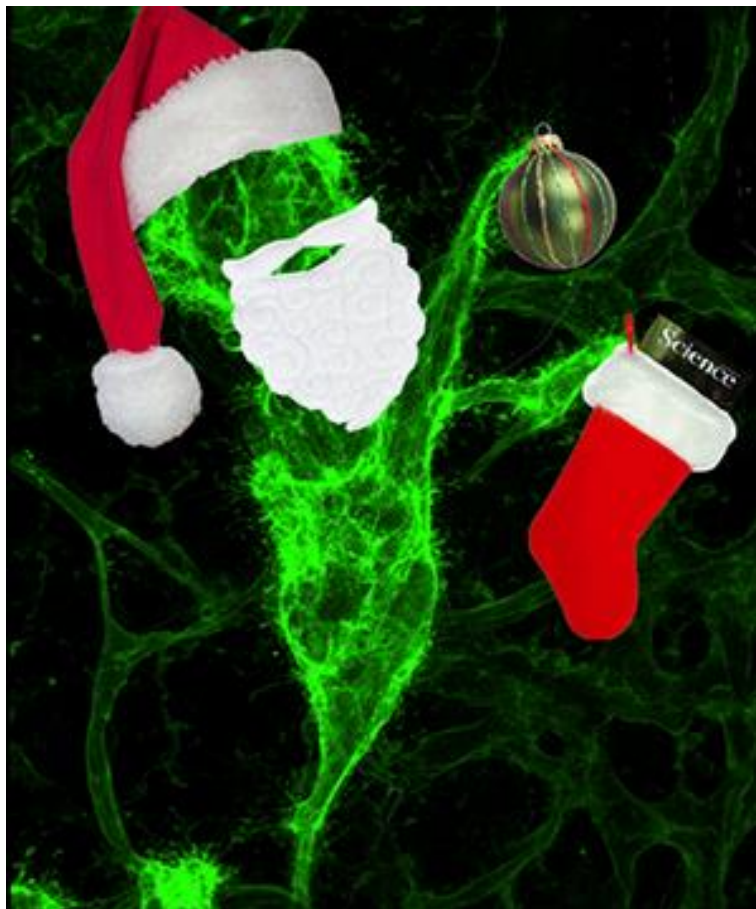
***50% rispondevano bene ad immunomodulanti (+ antiepilettici), con riduzione
volumetrica amigdala***

A1



A2





grazie