

SVETLANA HADJIU^{1,2}, BOGDAN NEAMȚU³, CORNELIA CĂLCÎI^{1,2}, CORINA CAZAN³,
 MARIANA SPRINCEAN^{1,2}, NINELI REVENCO^{1,2}

ENCEFALITA IMUNĂ: CONSIDERAȚII ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³ Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

SUMMARY

IMUNE ENCEPHALITIS: CONSIDERATIONS BASED ON A CLINICAL CASE

Immune encephalopathies can be triggered by an infection or a tumor. There is an abnormal immune response. In recent years, new antibodies have been discovered which mediate autoimmune encephalitis. In addition to classical onconeuron antibodies, which are directed against intracellular neuronal agents recently, a novel group of antibodies to neuronal cell-surface and synaptic antigens associated with different CNS-syndromes, has been discovered. The spectrum of autoimmune disorders of the central nervous system in immune encephalopathies is wide, and increased further with the discovery of disorders associated with antibodies directed against the neuronal membrane surface. Many of these conditions present signs of dysfunction of the limbic system, and may occur as a consequence of some infections, although a large part of the cases have a paraneoplastic character. They may occur with milder symptoms, and present no abnormalities in the exams usually used in the investigation of paraneoplastic encephalitis. Cases in children may be misdiagnosed as psychological or other types of neurological disorders. The syndromes in this group can be successfully treated with immunotherapy. The present study describes a clinical case of a child with immune encephalopathies.

Keywords: immune encephalopathies, autoantibodies, clinical syndromes, neurological disorders, immunotherapy.

АННОТАЦИЯ

ИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ: РАССМОТРЕННЫЙ НА БАЗЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Иммунная энцефалопатия может быть вызвана инфекцией или опухолью. Существует неправильный иммунный ответ. В последние годы были обнаружены новые антитела, которые опосредуют аутоиммунный энцефалит. В дополнение к классическим онконейрональным антителам, которые направлены против внутриклеточных нейрональных агентов, недавно была открыта новая группа антител к нейрональным клеточным антигенам и синаптическим антигенам, связанным с различными синдромами ЦНС. Спектр аутоиммунных нарушений центральной нервной системы при иммуноэнцефалопатиях широко распространен и еще более расширился с обнаружением связанных с антителами нарушений, направленных на поверхность нейрональной мембраны. Многие из этих состояний имеют признаки дисфункции лимбической системы и могут быть результатом инфекций, хотя большинство случаев имеют паранеопластические признаки. В этих случаях симптомы могут быть более неясными и не проявлять аномалий, таких как те, которые обычно используются при перинеопластическом энцефалите. Случаи у детей могут быть ошибочно диагностированы как психологические или другие типы неврологических расстройств. Синдромы в этой группе можно успешно лечить иммунотерапией. В этой статье мы рассмотрим современные знания об этиопатогенетическом, диагностическом и современном лечении аутоиммунной энцефалопатии. Предлагаем клинический случай ребенка с аутоиммунным энцефалитом.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, аутоантитела, клинические синдромы, неврологические нарушения, иммунотерапия.

Introducere. Despre asocierea unor anticorpi cu encefalopatiile se cunoaște de câteva decenii. Encefalita limbică paraneoplazică (PLE) a fost descrisă pentru prima dată în anii 1960 [1]. Encefalita autoimună (EAI) poate fi cauzată de apariția autoanticorpilor specifici, fiind diagnosticată prin determinarea lor în lichidul cefalorahidian (LCR) sau în ser. EAI poate fi divizată în două grupuri, în funcție de localizarea antigenului – țintă. În prezent sunt bine cunoscute sindroamele paraneoplastice clasice

definite prin anticorpi care vizează proteine intracelulare. Cu toate acestea, a fost descoperit un nou grup de anticorpi asociat cu EAI corelat cu simptome asociative. Acești anticorpi interacționează direct cu receptorii neuronali de suprafață celulară sau cu proteinele sinaptice [2, 3, 4]. În cazul când este vorba despre procesele paraneoplazice, are loc declanșarea unei reacții imunitare antitumorale. Aceasta rezultă dintr-un răspuns al celulelor T CD8+, anticorpii fiind susceptibili să apară

secundar celulei T cu prejudiciul îndreptat către moleculele intracelulare. Noul grup de anticorpi antigeni de suprafață descoperit, pare să fie implicat direct în patogeniza EAI. Aceștia pot schimba structura sau funcția – țintă, cu consecințe negative asupra comportamentului sau prin distrugerea țesuturilor, prin afectarea sau blocarea receptorului, redistribuirea de la site-ul sinaptic la cel extrasinaptic, sau interferența cu interacțiunea ligand-receptor. Rolul celulelor T nu este bine stabilit [2, 5, 6], deși au fost propuse diferite mecanisme declanșatoare, printre care se numără și infecțiile care afectează sistemul imunitar prin activarea celulelor T și / sau B împotriva propriilor țesuturi. Acest lucru se întâmplă în cazul encefalitei cu virusul Herpes simplex asociat cu encefalita NMDA-R [7]. Spre deosebire de sindroamele paraneoplastice clasice, acestea răspund la imunoterapia multimodală și par să aibă un prognostic general mai bun [8]. În prezent, spectrul clinic al afecțiunilor autoimune ale sistemului nervos central (SNC) s-a extins uimitor. În ultimul deceniu, au fost descoperiți câțiva anticorpi noi împotriva proteinelor și receptorilor implicați în transmiterea sinaptică și plasticitatea neuronală la pacienții care prezintă encefalită. Aceste tulburări diferă de PLE prin răspunsul clinic, pot apărea frecvent la tineri și copii și pot prezenta un răspuns bun la imunoterapie [1, 2, 9]. În cele ce urmează vom discuta despre aspectele etiopatogenetice, clinice, diagnosticul precoce și cel diferențial, precum și despre unele opțiuni asupra tratamentului EAI provocate de anticorpi de suprafață celulară.

Scopul studiului constă în revizuirea aspectelor etiopatogenetice, clinice, de diagnostic precoce și diferențial, opțiunilor asupra tratamentului EAI. Descrierea unui caz clinic.

Material și metode: studiul rapoartelor preclinice și clinice de bază, la fel și noile studii din literatura de specialitate care recapitulează EAI la copii. Prezentarea cazului clinic al unui copil care a suportat EAI provocată de virusul Epstein Barr (EBV).

Rezultate. Prezentăm cazul fetei D.N. cu vârsta de 2,3 ani, spitalizată în clinica neurologie, cu următoarele acuze: convulsii polimorfe, până la 8-10 ori / zi, pierderea stării de conștiență, bolnavă timp de 3 luni, crizele nu cedează la tratamentul cu droguri antiepileptice (acid valproic, fenobarbital).

Diagnosticul de trimitere: Sindrom paroxismal nespecificat, posibil epileptic.

Diagnostic la internare: Epilepsie nespecificată, accese epileptice polimorfe, frecvente.

Diagnosticul clinic la externare: Encefalită autoimună nespecificată, provocată de EBV. Encefalopatie epileptică imună, accese epileptice polimorfe, farmacorezistente.

Boli concomitente: Imunodeficiență nespecificată. Pneumonie bilaterală de gravitate medie. IR gradul 1. Stare de rău epileptic.

Istoricul bolii: Copilul este bolnav de la 1,8 ani când apare prima criză convulsivă (tonico-clonică generalizată) pe fundal de febră. Crizele au cedat prin administrare de fenobarbital (timp de 1 lună). Mama a anulat din proprie inițiativă tratamentul, ceea ce a condiționat recurența crizelor cu o frecvență înaltă și cu un caracter polimorf (de 8-10 ori pe zi). Fenobarbitalul ineficient. Fetița a fost internată în spitalul de circumscripție, tratamentul – fără efect. Ulterior, după 4 luni, se internează în clinica de neurologie a IMSP IMC.

Anamneza vieții. Fetița născută din a 3-a sarcină, mama cu infecție virală suportată la 2, 8, 9 luni, nașterea la termenul 40-41 săptămâni, cu scor Apgar 7-8 puncte, masa – 3250 g, perimetrul cranian – 34 cm, perioada neonatală – evoluție fiziologică. La vârsta de 1,5 ani, copilul suportă o limfadenită purulentă. Dezvoltarea fizică și neuropsihică a copilului până la îmbolnăvirea curentă – conform vârstei; a fost vaccinat conform calendarului. Fetița prezintă accese paroxistice exprimate prin fixarea privirii, masticății, pierderea stării de conștiență,

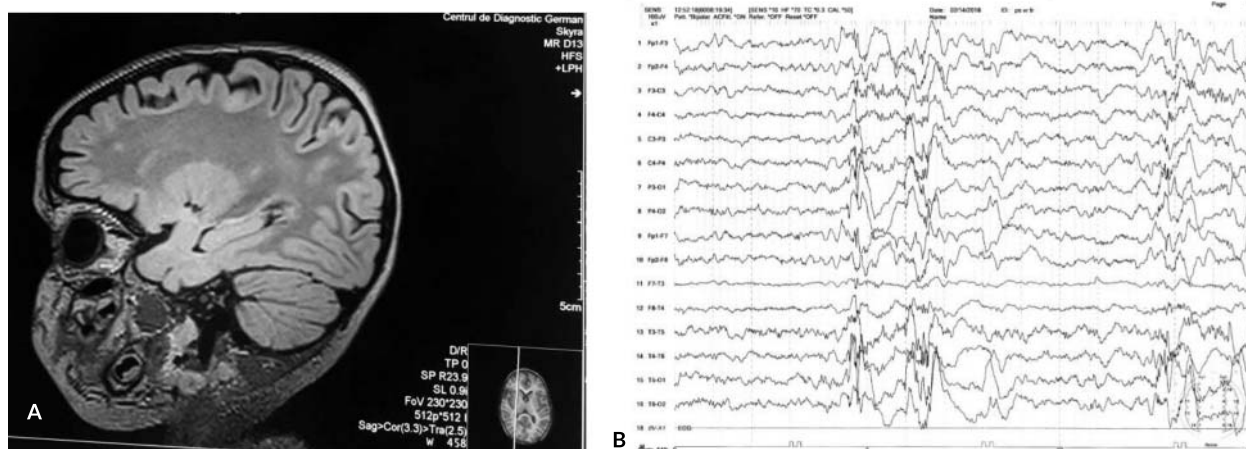


Fig. 1. A. Examen imagistic prin RMN cerebrală. Prezența unui semnal crescut din regiunea temporală bilaterală caracteristic tabloului unei encefalite autoimune. **B.** Frecvent pe traseu se înregistrează descărcări generalizate din activitate paroxismală valuri lente cu impulsăție epileptoidă, complexe de vârf și polivârf undă lentă, valuri ascuțite, durată nestabilă, întrerupte pe traseul de bază – caracter hipsaritmuc. Separat se înregistrează complexe de vârf și polivârf undă lentă izolate primar generalizate cu accent în emisfera stângă și complexe de vârf undă izolate T-P dex.

căderea capului, accese mioclonice frecvente, tulburări comportamentale și cognitive. Pe parcursul internării în secția de neurologie a fost plângăreț, periodic apatic, somnul neliniștit, tulburările comportamentale și cognitive progresează, periodic face febră, prezintă accese convulsive de 8-10 ori pe zi (până la 15 ori) în diferite perioade ale zilei și noaptea. La a 7-a zi starea se agravează prin asocierea crizelor clonico-tonice, afebrile, frecvente (până la 15-20 ori în 24h). Rezultatele examinărilor confirmă: limfopenie (20% 1680 abs.); Ig G – crescută semnificativ (38,44 g/L); IgM CMV – suspect 0,265 g/l (N=0,280 g/l), IgG CMV – pozitiv 1,609 g/l (N=0,290 g/l), EBV VCA IgM – pozitiv, EBV EA Ig – pozitiv, EBV VCA IgG – pozitiv, EBV EBNA IgG – pozitiv; Imunitatea celulară – CD3 1058 abs., CD4 – 520 abs., CD8 – 184,8 abs., CD16 – 268,8 abs., CD19 – 67,2 abs, Indicele imunoreglator (IIR) – 2,82. LCR examen clinic (proteinozahie, limforahie, IgG – cescută) și imunologic (ADN EBV – pozitiv); hipoproteinemie (50 g/l); hipocalcemie (1,8 g/L); IL-6 – 48,7 pg/mL.

Examenul prin RMN cerebrală: denotă prezența unui semnal de intensitate crescută în lobii temporali medali cu implicarea hipocampului.

ECG: Tulburări de conductibilitate ventriculară dreaptă, hiperfuncția ventriculului stâng. Oftalmoscopie: nervul optic cu conturul șters temporal, culoare roz-pal, venele moderat dilatate. Infecționist: Infecție cu EBV, forma generalizată, encefalită autoimună cu EBV, Tratatamentul administrat: droguri antiepileptice (Fenobarbital, Depakin, Lamotrigin, Clonazepam, Leviteracetam), Corticosteroizi, Antibioterapie, Antivirale (Aciclovir), Imunoglobulină umană antivirală (cytotec), Manitol, Acetazolamidă. Starea copilului s-a ameliorat după administrarea imunoglobulinei umane.

Concluzii la cazul clinic. Encefalopatiile autoimune pot avea la bază diverse cauze, printre care sunt citate și infecțiile virale. Acestea se dezvoltă, în special, la copiii cu imunodeficiență. În cazul discutat mai sus, copilul a prezentat encefalită autoimună nespecificată, provocată de EBV, pe fundalul unei imunodeficiențe, care a condus la declanșarea unei epilepsii, cu implicarea mecanismelor inflamatorii-imune și cu dezvoltarea unei rezistențe la drogurile antiepileptice. Terapia imună este indicată în astfel de cazuri.

Discuții. Inițial, caracteristicile clinice ale diferitor tipuri de EAI se pot suprapune. Simptomele includ crize epileptice, tulburări de mișcare, modificări psihiatrice și cognitive [10]. Până în prezent, subtipul cel mai bine recunoscut din cadrul EAI asociată cu anticorpi împotriva antigenilor de suprafață celulară neuronală este prototipul de encefalită N-metil D-aspartat-receptor (NMDA-R). Apare aproximativ la 80% dintre pacienții tineri, se poate întâlni și la copii. De obicei, simptomele apar în etape. Pacienții dezvoltă simptome prodromale asemănătoare virusului, cu dureri de cap, letargie și febră, urmate de modificări comportamentale progresive, defi-

cite de memorie, confuzie și psihoză în decurs de 2 săptămâni. În continuare, avansează problemele lingvistice, crizele epileptice, o serie de tulburări de mișcare și, în cele din urmă, encefalopatia globală; la fel, pot să apară dereglări ale funcțiilor autonome, cu complicații severe precum hipertermia, aritmii cardiace, instabilitate a tensiunii arteriale sau comă (datorită scăderii influenței NMDA- R în trunchiul cerebral). Sistemul limbic este structura cea mai afectată. Proteinele – țintă asociate cu encefalita clasică limbică sunt AMPA, GABA_B, LGI1 și GAD. Tipul clinic variază în funcție de proteina afectată, iar constatările clinice suplimentare pot permite o diferențiere între aceste tipuri [11]. Tumorile nu pot fi găsite la toți pacienții, doar la o treime din ei [12]. Acești pacienți necesită tratament în unitățile de terapie intensivă. Majoritatea necesită spitalizare pe termen lung și reabilitare. Recuperarea completă durează până la 18 luni. Sunt descrise mai multe forme clinico-imunologice ale EAI dependente de proteina afectată

Forme clinice. (1) *Encefalita anti-AMPA-R* (acid-alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic) de obicei progresează rapid, izolat sunt prezente doar simptome psihiatrice. Pacienții prezintă un risc crescut de apariție a tumorilor subiacente (pulmonar, mamar sau timus) [12]. Imunoterapia este adesea reușită inițial, dar recăderile apar frecvent [2, 3]. (2) *Encefalita anti-GABA_B* (receptorul tip B al acidului-gama-amino-butiric) are o asociere crescută cu neoplasmele, incluzând cancerul pulmonar cu celule mici sau tumori neuroendocrine [12]. Alte simptome suplimentare includ crizele epileptice precoce, frecvente sau statusul epilepticus. Unii pacienți pot prezenta, de asemenea, ataxie și sindrom opsoclonus-mioclonus. Sindromul răspunde, de obicei, la imunoterapie [2, 3, 12]. (3) *Encefalita LGI-1* (Leucine-rich, glioma inactivated 1) se caracterizează prin simptome clasice ale encefalitei limbice, cu trăsături de hipernatriemie, tulburări de somn asociate cu mișcări rapide ale ochilor. La etape precoce pacienții au frecvent convulsii distonice faciobrahiale unilaterale (FBDS) cu frecvență înaltă. Acestea sunt adesea refractare la tratamentul anticonvulsivant, dar se ameliorează cu imunoterapie. Pacienții cu encefalită LGI1 răspund de obicei rapid la imunoterapie, deși rezultatul pe termen lung tinde să fie mai puțin favorabil. Tumorile asociate – carcinomul bronșic și timomul [2, 3, 12, 13]. (4) *Encefalita GABA_A* (receptorul tip A al acidului-gama-amino-butiric) se prezintă cu un risc crescut de convulsii severe sau status epilepticus, deseori sever, cu comă indusă farmacologic [2, 8, 12]. Tabloul imagistic prin RMN cerebrală prezintă deseori leziuni hiperintense în afara sistemului limbic, spre deosebire de toate celelalte forme [1, 2, 11]. (5) Sunt descrise forme cu anticorpi îndreptați împotriva receptorilor *Glycinei (Gly-R)* și *DPPX* (dipeptidyl-peptidase-like protein-6) la pacienții cu tulburări ale creierului (hiperexcitabilitate) și ale măduvei spinării, cum ar fi sindromul PERM (encefalomielita progresivă cu rigiditate și mioclonus). Anticorpii Gly-R au fost de asemenea

găsiți în câteva cazuri de sindrom al persoanei rigide. Diareea prematură, cu pierdere substanțială în greutate, este raportată frecvent în grupul DPPX [3]. (6) *Encefalita asociată cu proteina CASPR2* se caracterizează prin boli ale neuronului motor. Rareori, aceasta se asociază și cu encefalita limbică, mai frecvent cu sindromul Morvan, o boală rară care asociază afectarea nervului periferic, neuromiotonia, tulburările autonome și, uneori, encefalopatia. Neuromiotonia este adesea asociată cu neuropatie periferică dureroasă, dar poate apărea și cu slăbiciune bulbară. Entități tumorale asociate – ca și cele descrise în tipul LGI1 [2, 12, 13]. (7) *Anticorpul împotriva receptorului metabotropic de glutamat 5 (mGLUR5)* au fost găsiți la pacienții cu limfom Hodgkin și sindromul Ophelia (encefalita limbică predominant cu deficit de memorie) și anticorpi împotriva mGLUR1, în ataxia cerebeloasă. Imunoterapia este adesea reușită și se obțin recuperări complete [3, 14]. (8) *Sindromul de anticorpi de adenilat-kinază 5* prezintă, de obicei, o pierdere de memorie severă și severă pe termen scurt. Nu există nicio asociere cu cancerul, dar răspunsul la imunoterapie este slab [14].

Alte forme de EAI asociată cu anticorpi împotriva antigenilor intracelulari pot fi întâlnite și la copii. Titrurile ridicate de anticorpi împotriva GAD65, un antigen intracelular nonparaneoplastic, sunt asociate cu diferite simptome neurologice, incluzând encefalita limbică, convul-

siile și ataxia cerebelară. Ele sunt, de asemenea, comune în sindromul persoanei rigide. De obicei nu există tumori subiacente. Anticorpul anti-GAD pot fi găsiți la persoanele sănătoase de asemenea la cca 80% din pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Unii dintre anticorpul neuronal sunt asociați cu anticorpi tiroidieni, care nu sunt specifici și pot fi, de asemenea, prezenți la 13% dintre persoanele sănătoase. SREAT (encefalopatia steroid-responsivă cu tiroidită autoimună) ar putea fi un diagnostic diferențial la debutul bolii, deoarece simptomele pot fi similare, dar pot fi în cele din urmă excluse prin detectarea anticorpilor de suprafață neuronală [15]. Encefalomielita diseminată acută (ADEM) poate fi asociată cu anticorpi neuronal și reprezintă un diagnostic diferențial important, deoarece constatările clinice și / sau imagistice se pot suprapune. Printre autoprotitele neuronale cu specificitate crescută sunt anticorpul MOG [15]. Diferențierea între ADEM cu alte EAI poate fi făcută prin RMN, în special la 3 luni după apariția simptomelor, deoarece ADEM n-ar trebui să prezinte noi rezultate clinice sau imagistice. Mai mult, EAI se poate asocia cu tulburări demielinizante. Pacienții pot avea unele caracteristici atipice, cum ar fi: nevrîtă optică, modificări demielinizante, simptome neuropsihiatrice. În astfel de cazuri trebuie efectuată testarea pentru tulburările concomitente: anticorpi AQP4 și MOG plus anticorpul NMDA-R [15, 17, 18]. În tabelul de mai jos sunt prezentate formele EAI întâlnite printre copii (tab. 1).

Tabelul 1. Anticorpul specifici ai encefalitei autoimune la copii

Anticorpi	Sindroame	RMN	Tipul tumorii	Vârsta medie
NMDA-R	Stadiul pro-dromal, encefalopatie globală	Modificări normale sau tranzitorii non-regionale (~ 33%)	10-50%, (dependent de vârstă) – teratom ovarian	1 – 85 (21)
Glycine-R	PERM, mielopatie, sindromul Stiff-person (persoană rigidă)	Normal sau modificări nespecifice (~ 10%)	~ 10% limfom, timom	5-69 (43)
GAD	Sindromul Stiff-person, encefalită limbică, convulsii, ataxie cerebeloasă	Nu se cunoaște	25% timom, carcinom pulmonar cu celule mici	Nu se cunoaște
GABAa-R	Encefalită, convulsii refractare	Semnale hiperintense multiple în regiunile corticale și subcorticale	25% timom	Nu se cunoaște
DPPX	Encefalită, diaree, hiperplexie	Normal sau modificări nespecifice	<10% limfom	Nu se cunoaște
Dopamine-2-R	Encefalită a ganglionilor bazali cu mișcări anormale, tulburări de mers	Semnal hiperintens în ganglionii bazali	Nu se cunoaște	2-15 (6)
Neurexin-3 α	Encefalită	Normal	Nu se cunoaște	Nu se cunoaște
IgLON5	Tulburări de somn NREM și REM, disfuncții ale creierului	Normal	Nu se cunoaște	Nu se cunoaște
mGLUR1	Ataxie cerebeloasă	Normal sau atrofie cerebeloasă	Câteva cazuri descrise, boala Hodgkin	Nu se cunoaște
MOG	Encefalomielită diseminată acută	Difuze, slab delimitate, mari (> 1-2 cm) leziuni predominant în materia albă	0%	Nu se cunoaște
Adenilat-kinaza 5	Pierdere severă de memorie pe termen scurt, fără convulsii	Nu se aplică	Nicio asociere	Nu se cunoaște

Tabelul 2. Criterii de diagnostic pentru encefalita autoimună (EAI)

Criterii	Forma		
	EAI posibilă	EAI definită	EAI posibilă cu autoanticorpi negativi
Evoluție	Debut subacut (de obicei în decurs de câteva săptămâni, dar mai puțin de 3 luni)	Debut subacut (de obicei în decurs de câteva săptămâni, dar mai puțin de 3 luni)	Progresie rapidă (mai mică de 3 luni) a simptomelor clinice
Simptome la debut	- tulburări de personalitate sau a nivelului de conștiență - simptome care sugerează implicarea sistemului limbic (deficite de memorie operațională) - simptome psihiatrice - convulsii	- tulburări de personalitate sau ale nivelului de conștiență - simptome care sugerează implicarea sistemului limbic (deficite de memorie operațională) - simptome psihiatrice - convulsii	- deficite de memorie operațională - simptome psihiatrice - stare mentală modificată
1. Cel puțin unul dintre următoarele simptome pentru diagnostic:	- Un nou eveniment clinic focal din partea SNC - EEG cu activitate epileptică sau cu undă lentă - pleocitoză în LCR - constatări RMN sugestive pentru encefalită *	- EEG cu activitate epileptică sau cu undă lentă - pleocitoză în LCR	- constatări RMN sugestive pentru encefalită - Biopsia creierului prezintă infiltrații inflamatorii, exclude alte tulburări - Pleocitoză și/sau benzi oligoclonale specifice în LCR și / sau indicii IgG crescut în LCR
2. Excluderea sindroamelor bine definite	-	Constatări tipice pe RMN: hiperintensități bilaterale pe secvența T2-ponderată / FLAIR foarte restricționată la lobi temporali mediali	Encefalita autoimună (de ex. ADEM, encefalita Bickerstaff).
3. Excluderea rezonabilă a cauzelor alternative **	**	**	**

Notă. * Semnal hiperintens pe T2-ponderat / FLAIR foarte restricționat la unul sau ambii lobi medii temporali sau în zonele care implică materia cenușie sau cea albă compatibilă cu demielinizarea sau inflamația;

** Infecții ale SNC, encefalopatie septică, encefalopatie metabolică, toxicitate medicamentoasă, boală cerebrovasculară, tulburări neoplazice, boală Creutzfeldt-Jakob, tulburări epileptice, tulburări reumatologice, boli mitocondriale [15, 19, 20].

*** Dacă toate criteriile de mai sus se potrivesc, diagnosticul definitiv poate fi efectuat [15].

Diagnosticul clinic. Inițial, simptomele diferitor tipuri de EAI se pot suprapune. Asocierea unor simptome, ca durerile de cap, hipertermia ușoară și pleocitoza din LCR pot să inducă în eroare diagnosticul și tratamentul empiric cu preparatele antivirale sau antibacteriene, până la obținerea rezultatelor sugestive pentru o encefalită infecțioasă sau alte afecțiuni psihiatrice. Tulburările psihologice (psihopatia, halucinațiile, gândurile paranoiale, catoniile, tulburările comportamentale și de dispoziție) sunt cele mai frecvente simptome care apar la debutul unei EAI, care se pot schimba în timp [21]. Unele medicamente administrate, cum sunt antipsihoticele de primă generație, ar putea fi chiar dăunătoare [22]. Este important să se excludă sindroamele prodromale prin culegerea anamnezei. Următoarele simptome care sunt prezente (tulburări specifice ale mișcării, hiponatriemie, diaree, istoric de tumori) înainte de detectarea anticorpilor sugerează o EAI "probabilă". Sunt necesare constatări neuroimagistice sau modele EEG. Un răspuns bun la tratamentul empiric nu confirmă un diagnostic alternativ rezonabil. Detectarea anticorpilor este puțin probabil să

fie un criteriu de diagnostic precoce, deoarece rezultatele durează cel puțin câteva zile și nu sunt disponibile la debutul bolii. Testul poate fi negativ în până la 50% din seria de EAI [15, 19]. Complicațiile EAI includ comă, hiperkineziile, disfuncțiile autonome, problemele de ventilație și necesitatea prelungită a respirației artificiale și a tratamentului intensiv [4]. Diagnosticul diferențial de excludere se face, în primul rând, cu encefalita infecțioasă. În cazul când există o suspiciune clinică, trebuie retestat AND-ul care a fost inițial negativ (de exemplu, ADN HSV poate fi negativ dacă este testat în decurs de 24 de ore de la debutul bolii) [15]. Alte patologii care trebuie diferențiate includ: encefalopatiile metabolice sau endocrine, tulburările psihiatrice, sindromul neuroleptic malign și bolile reumatismale (sindromul Sjögren sau Lupusul) [2, 4]. Asocierea comorbidităților, malignității și persistența autoanticorpilor rămân cruciale pentru prognostic [15].

Instrumente obligatorii de diagnosticare a EAI. La debutul simptomelor este necesar de efectuat analiza LCR și a serului care arată o pleocitoză limfocitară ușoară

până la moderată (<100 celule / μ l) la 60-80% dintre pacienți. O treime dintre pacienți prezintă concentrații crescute ușor până la moderat de proteină, iar 50% dintre pacienți prezintă benzi oligoclonale [1, 2, 3, 15]. Cu toate acestea, lipsa modificărilor LCR – nu exclude diagnosticul [15].

Testarea anticorpilor se face în ser și LCR. Însă, diferite studii au arătat că pacienții cu encefalită NMDA-R n-au prezentat anticorpi detectabili în ser, dar au avut anticorpi în LCR. Titrele anticorpilor se pot corela cu severitatea clinică, însă nu se recomandă determinarea relevanței clinice pe baza titrului unui anticorp. Subtipul de anticorpi IgG este clasificat ca patogen în majoritatea sindroamelor stabilite. Anticorpul IgA și IgM au o semnificație neclară, de asemenea, au fost descriși în multe alte tulburări psihiatrice și în controalele sănătoase [8]. Cu toate acestea, testarea anticorpilor nu poate înlocui niciodată gândirea clinică. Descoperirea anticorpilor numai în izotipuri serice sau non-IgG în asociere cu o imagine clinică atipică pentru anticorpul identificat trebuie interpretată cu prudență [21]. Astfel, detectarea anticorpilor în ser și în LCR contribuie la stabilirea diagnosticului de EAI.

Tabloul RMN este frecvent normal sau prezintă doar modificări ușoare în EAI. Constatările nu sunt specifice, dar prezintă în mod obișnuit semnale înalte în T2 / Flair unilaterale sau bilaterale, în special în lobul temporal medial cu leziuni corticale sau subcorticale extrahipocampale, fără proces de volum sau hemoragie [11]. RMN-ul nu prezintă anomalii la debutul simptomelor în majoritatea cazurilor de encefalită NMDAR. Dacă sunt detectate anomalii, acestea au caracter nespecific. În majoritate, anomaliile RMN pot fi găsite la pacienții cu LGII (în regiunea hipocampală și în lobul temporal) și AMPAR. Atrofia hipocampului și scleroza mesială temporală sunt adesea observate la pacienții cu anticorpi complecși VGCC, atrofia creierului poate fi reversibilă în encefalita anti-NMDAR [23, 24]. Encefalita infecțioasă (în special virusul herpes simplex, HSV) reprezintă un diagnostic diferențial important. Nu se poate diferenția EAI cu encefalita infecțioasă (de exemplu, HSV, tuberculoza) numai în baza datelor RMN [2, 13]. Absența implicării ganglionilor bazali în leziunile temporomiesiale poate sugera HSV [9, 25]. RMN este esențială pentru excluderea altor cauze, totuși, anomaliile creierului detectate la RMN ar putea să nu fie specifice diferitor anticorpi.

EEG este adesea anormal dar nespecific, nu există modele patognomonice pentru EAI [2, 8]. Modificările includ încetinirea generală a traseului, potențiale epileptice sau status epilepticus, dereglări epileptiforme periodice lateralizate (PLEDs) [19].

Testarea tumorală este esențială pentru diferențiere și se face cu ultrasunete, CT sau RMN [19, 26]. Infecțiile sunt posibile cauze declanșatoare ale EAI. Herpes-simplex-encefalita (HSE) este de obicei monofazică. Cu toate

acestea, aproximativ 25% din cazurile care au fost tratate cu succes cu terapie antivirală prezintă recidivă după câteva săptămâni. În unele cazuri, acest lucru se datorează reactivării virale, iar în altele, în special în formele care au prezentat noi simptome, probele LCR conțin anticorpi NMDA-R fără reactivare virală, iar simptomele de obicei se rezolvă după imunoterapie. Astfel, pacienții cu HSE care se agravează după encefalita infecțioasă, ar trebui să fie testați pentru encefalita infecțioasă și autoimună [12]. Infecțiile *Campylobacter jejuni* netratate pot induce afecțiuni mediate de gangliozid-autoanticorpi, determinând sindromul Guillain-Barré, sindromul Miller-Fisher și encefalita Bickerstaff (boală neurologică rară postinfecțioasă caracterizată prin asocierea oftalmoplegiei externe, ataxiei, areflexiei membrelor inferioare, răspunsului plantar extensor și perturbării conștienței: somnolență, stupoare sau comă). RMN prezintă anomalii ale creierului în 23% din cazuri. Anticorpul VGKC pot fi prezenți, iar anticorpul anti-GQ1b sunt confirmativi [5, 7].

Tratamentul și prognosticul. În prezent nu există studii randomizate, controlate, bazate pe protocoale standard de imunoterapie cu imunoglobuline intravenos (IVIG). Cu toate acestea, multe studii retrospective și unele prospective au sugerat în mod clar eficacitatea terapiei imunomodulatoare. 70% dintre pacienți răspund la administrarea progresivă a imunoterapiei, în special la copii și tineri [7, 28]. Prima linie de terapie în EAI constă în administrarea corticosteroizilor asociați cu IVIG și / sau plasmafereză. Studiile precedente au arătat că utilizarea corticosteroizilor cu doze mari inițial este asociată cu rezultate clinice bune. În cazurile în care există o suspiciune rezonabilă de EAI, tratamentul imunologic multimodal poate fi inițiat până a primi rezultatele anticorpilor LCR, mai ales atunci când constatările imagistice sprijină diagnosticul [2, 4, 8]. Deși corticosteroizii par a fi eficienți în EAI, trebuie considerată patogeneza bolii mediată de anticorpi. Efectul corticosteroizilor asupra celulelor B și Ig este limitat, de aceea poate fi necesar un tratament suplimentar [29]. Până în prezent, nu există dovezi puternice privind o diferență în eficacitate între IVIG și plasmafereză, care nu este recomandată imediat după terapia cu IVIG [2]. Imunoadsorbtia selectivă reprezintă o altă metodă de depleție a anticorpilor extracorporali, fiind eficientă ca parte a imunoterapiei multimodale în EAI, determinând o ameliorare clinică relevantă. În comparație cu PLEX, imunoadsorbtia permite o eliberare a proteinelor și evită dezavantajele substituției plasmatice (de exemplu, riscul de infecție sau reacții alergice), la fel și impactul asupra coagulării. Efectele secundare ale imunoadsorbtiei sunt nespecifice, corelate cu abordarea intravenoasă [2, 30]. IVIG sunt eficiente, accesibile și tolerabile pentru pacient, fiind mai rezonabile, comparativ cu opțiunile invazive utilizate pentru înlăturarea anticorpilor. De asemenea, IVIG sunt ușor disponibile pentru terapia imediată. Dacă există o ameliorare clinică ușoară (sau nu), se recomandă administrarea terapiei de linia a doua cu Rituximab sau Ciclofosamidă [8, 20]. Diferite medicamente imunosu-

presoare pot fi luate în considerare pentru tratamentul pe termen lung al EAI [13]. Date despre durata optimă a acestor tratamente nu sunt cunoscute. Trebuie să se țină cont de manifestările clinice și prezența fenomenelor de recădere (de exemplu, rate frecvente de recidivă se atestă în encefalita LGI1-R) ceea ce ar putea conduce la un tratament mai lung sau continuu cu rituximab sau ciclofosfamidă. Recăderile trebuie tratate cu aceeași schemă de tratament ca în prima prezentare clinică [9]. Convulsiile din EAI pot fi foarte greu de controlat și necesită frecvent inducerea farmacologică a comei până la regresia bolii autoimune [6]. Până în prezent, nu există dovezi că un medicament anticonvulsivant este mai eficient decât altul. Trebuie selectate droguri antiepileptice cu efecte secundare minime, care par să aibă un impact mai puternic asupra funcției cognitive, cum sunt: Lamotrigina, Benzodiazepinele și Lacosamida [13]. Evaluarea nivelului titrelor de anticorpi în timpul tratamentului, în special în ser, nu este utilă pentru deciziile de tratament, deoarece aceștia pot fi scăzuți în analiza inițială, chiar dacă pacientul este în comă. Aceste rezultate pot persista ani de zile, chiar și atunci când pacientul s-a recuperat total. Cu toate acestea, în caz de recidivă, ar putea fi util să se determine nivelul titrului de anticorpi [2, 3]. În general, cazurile de encefalită asociate cu anticorpii de suprafață au un prognostic mai bun decât cele asociate cu anticorpi intracelulari. Totuși, în toate cazurile, tratamentul în stadiul incipient este crucial [1, 2, 3, 9].

Concluzii. Spectrul larg al simptomelor și sindroamelor din EAI reprezintă o mare provocare pentru diagnosticul acestei boli. Diagnosticul precoce și inițierea tratamentului adecvat reprezintă cel mai important pas în gestionarea pacienților cu EAI. Recunoașterea anumitor simptome și tipuri ale EAI este crucială. Este extrem de important să se ia în considerare o afectare psihologică acută sau a stării mentale, pentru excluderea unei EAI la etapa inițială. RMN cerebrală trebuie efectuată la toți pacienții cu suspiciuni de encefalită. Dacă sunt enumerate criteriile care susțin diagnosticul de EAI posibilă, tratamentul poate fi inițiat precoce, până la apariția complicațiilor severe. După ce rezultatele anticorpilor sunt disponibile, tratamentul poate fi revăzut și adaptat. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza activării răspunsului autoimun al SNC sunt încă neclare. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a obține informații suficiente despre modul în care mecanismele imune afectează funcțiile sistemului nervos.

Bibliografie

1. Fátima Carvalho, João Massano, Rui Coelho. Neuropsychiatric symptoms in autoimmune encephalopathies: a clinician's guide. *Int J of Clinical and Neurosciences mental health*. 2014; 1-14.
2. Christina Hermetter, Franz Fazekas, Sonja Hochmeister Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2018; 9: 706.
3. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. (2015) 1338:94–114. 10.1111/nyas.12553
4. Günther A, Schubert J, Brämer D, Witte OW. Autoimmune encephalitis. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr*. (2016) 141:1244–9.
5. Weissert R. Adaptive immunity is the key to the understanding of autoimmune and paraneoplastic inflammatory central nervous system disorders. *Front Immunol*. 2017; 8:336.
6. Höftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders. *Handb Clin Neurol*. 2017; 145:285–99.
7. Platt MP, Agalliu D, Cutforth T. Hello from the other side: how autoantibodies circumvent the blood-brain barrier in autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2017; 21:8–442.
8. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. (2016) 12:1–13.
9. Stefan Macher, Friedrich Zimprich, Desiree De Simoni, et. al. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front Immunol*. 2018; 9: 2708.
10. Bauer J, Bien CG. Neuropathology of autoimmune encephalitides. *Handb Clin Neurol*. 2016; 133:107–20.
11. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et. al. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38:1070–8.
12. Newman MP, Blum S, Wong RC, et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J*. 2016; 46:148–57.
13. Stich O, Rauer S. [Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis]. [Article in German]. *Nervenarzt* 2014; 85:485–98.
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014; 16:771–8.
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15:391–404.
16. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83:166–77.
17. Liu CY, Zhu J, Zheng XY, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a severe, potentially reversible autoimmune encephalitis. *Mediat Inflamm*. 2017; 2017:6361479.
18. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous

- system. *Physiol Rev.* 2017; 97:839–87.
19. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016; 6:45–52.
 20. Lewerenz J, Jarius S, Wildemann B, et al. Autoantibody-associated and autoimmune encephalitis and cerebellitis: clinical presentation, diagnostic work-up and treatment]. *Nervenarzt.* 2016; 87:1293–9
 21. Steiner J, Prüß H, Köhler S, Hasan A, Falka P. Autoimmune encephalitis with psychotic symptoms. Diagnostics, warning signs and practical approach. [Article in German] *Nervenarzt.* 2018; 89:530–8.
 22. Honnorat J, Plazat LO. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders. *Revue Neurol.* 2018; 174:228–36.
 23. Zhang T, Duan Y, Ye J, et al. Brain MRI characteristics of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and their associations with 2-year clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39:824–9.
 24. Miller TD, Chong TTJ, Aimola Davies AM, et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGII VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain.* 2017; 140:1212–9.
 25. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol.* 2013; 20:1566–70.
 26. Derlin T, Grünwald V, Steinbach J, et al. Molecular imaging in oncology using positron emission tomography. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115:175–81.
 27. Selmi C, Barin JG, Rose NR. Current trends in autoimmunity and the nervous system. *J Autoimmun.* 2016, 75:20–9.
 28. Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology.* 2017; 132:71–82.
 29. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11:1–19.
 30. Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. *Artherosclerosis Sup.* 2017; 30:257–63.