

# Encefalite limbica come modello paradigmatico delle epilessie immuno-mediate: definizione, eziologia, correlazioni elettro-cliniche e outcome.

Morano A<sup>1</sup>, Casciato S<sup>1</sup>, Fattouch J<sup>1</sup>, Fanella M<sup>1</sup>, Albini M<sup>1</sup>, Di Gennaro G<sup>2</sup>, Quarato PP<sup>2</sup>, Mascia A<sup>2</sup>, D'Aniello A<sup>2</sup>, Giallonardo AT<sup>1</sup>, Di Bonaventura C<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Policlinico "Umberto I", Roma

<sup>2</sup> Centro per la chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS "Neuromed", Pozzilli (IS)

**Razionale ed Obiettivi.** L'encefalite limbica (LE) è una entità nosografica di recente codificata, caratterizzata dall'esordio subacuto di crisi epilettiche prevalentemente a semeiologia temporo-mesiale, disturbi cognitivi, in particolare della memoria a breve termine, e psichiatrici. Sebbene sia stata inizialmente definita come una condizione paraneoplastica, è ormai noto che spesso non si associa ad alcuna patologia oncologica, specie nei casi correlati alla presenza di anticorpi diretti contro antigeni della superficie neuronale. Infine, in almeno il 40% dei casi lo screening autoanticorpale su siero e liquor risulta negativo. L'obiettivo dello studio è analizzare gli aspetti clinico-strumentali e l'outcome di 22 pazienti con LE, per consentirne una migliore caratterizzazione ed ottimizzare le strategie terapeutiche.

**Metodi.** Il presente studio è stato condotto retrospettivamente su una popolazione di pazienti con diagnosi di Encefalite Limbica probabile, basata su criteri clinico-strumentali (almeno 1 elemento chiave della sindrome clinica, associato a  $\geq 1$  tra alterazioni RM, concomitante patologia oncologica e presenza di specifici anticorpi)<sup>1</sup>, seguiti tra Gennaio 2010 e Dicembre 2015 presso il Dipartimento di Neurologia e Psichiatria dell'Università "Sapienza", il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia dell'IRCCS "Neuromed" ed il Dipartimento di Neuroscienze dell'Albany Medical College. Sono stati inclusi i pazienti con documentazione clinica completa,  $\geq 2$  EEG/AEEG, RM encefalo alla diagnosi e di controllo, follow-up  $\geq 12$  mesi e di cui fossero state adeguatamente indagate ed escluse altre possibili eziologie (es. coinvolgimento del SNC in corso di patologie autoimmuni sistemiche). L'outcome è stato definito secondo tre assi: 1. libertà da crisi/farmaco-resistenza (secondo i criteri ILAE 2010); 2. presenza di deficit cognitivi (valutati mediante MMSE/MoCA Test); 3. persistenza di disturbi della sfera affettiva/comportamentale (trattati con antidepressivi e/o neurolettici).

Pz	Età sex	Deficit cognitivi	Dist. $\psi$	Tipo di crisi	Altro	Liquor	IpoNa	Profilo AutoAbs	Neuroimaging	EEG critico	Immuno-terapia	Delay inizio terapia (mo)	Decorso clinico	Follow-up (RM)
1.BA	68/M	+	+	CPS sGTCS	Disturbi sonno	ndr	+	Anti-VGKC (LGI-1)	T-mes bilat >sn	Diffusa desincronizzazione att ritmica biT-biHe	Steroidi + IVIG	2	monofasico	atrofia T mes bilat >sn
2.GA	80/F	+	-	FBDS	Disturbi sonno	ndr	-	Anti-VGKC (LGI-1)	Neg (PET: lmetab F-T+insula sn)	Diffusa desincronizzazione att. ritmica biT-biHe sn	Steroidi	3	polifasico/ricadute (1)	RM: atrofia T mes bilaterale > sn
3.GE	74/F	+	-	SPS	-	ndr	+	Anti-Hu, Ri	T-mes sn	Esordio focale T sn	Steroidi	1	monofasico	iper T2 T-mes bilat+atrofia>sn (PET: lmet N. lenticolare sx)
4.PE	68/M	-	+	SPS	-	ndr	-	Anti-VGKC (CASPR-2)	T-mes+ExtraT bilat (F-Basae e insulare)	Esordio focale T dx	Steroidi p.o.	4	polifasico/ricadute (1)	ndr
5.CR	34/F	+	+	CPS sGTCS(SE)	-	ndr	-	Anti-VGKC (CASPR-2)	T-mes+ExtraT dx (GB+insula dx)	Diffusa desincronizzazione att ritmica biT-biHe	Steroidi + IVIG	3	polifasico/ricadute (1)	ndr
6.HD	63/M	-	+	CPS (PNCSE) sGTCS	Tachicardia, Disturbi sonno	Proteine $\uparrow$	-	Anti-NMDAR	T-mes bilat >sn	Esordio focale T dx-biT («extreme delta brush»)	Steroidi + IVIG + TPE	3	polifasico/ricadute (2)	ndr
7.JM	59/F	+	+	SPS CPS	Disturbi sonno	ndr	-	Anti-VGKC (CASPR-2)	Neg (PET: lieve lmetab T sn)	Esordio focale T sn	Steroidi	2	monofasico	ndr
8.PE	64/F	+	+	SPS CPS (PNCSE)	Disturbi sonno	ndr	-	neg	T-mes sn	Esordio focale T sn	Steroidi	2	monofasico	lieve atrofia T-mes sin
9.CD	55/M	+	-	SPS	Disturbi sonno Disgeusia	Proteine $\uparrow$ GB $\uparrow$	-	Anti-SOX1	T-mes bilat	Esordio focale biT >sn («extreme delta brush»)	Steroidi + IVIG + TPE	4	polifasico/ricadute (3)	atrofia T-mes bilat
10.SR	69/F	+	-	CPS (PNCSE) sGTCS	-	ndr	+	neg	T-mes sn+ Extra T bilat (talamo)	Esordio biT	Steroidi	1	monofasico	atrofia cerebrale diffusa, encefalopatia vascolare cronica
11.LF	36/M	+	+	CPS sGTCS	-	Glucosio $\uparrow$ Proteine $\uparrow$	+	neg	T-mes bilat > sn	NA	Steroidi	1	monofasico	ndr
12.VD	57/F	+	+	CPS (PNCSE)	-	Linfociti $\uparrow$ BOC tardive	+	neg	T-mes bilat	Esordio biT	Steroidi	1	monofasico	iper T2 T-mes + atrofia T-insulare bilat
13.MA	70/M	+	-	CPS	-	NA	-	neg	T-mes sn	NA	Steroidi + IVIG	4	monofasico	lieve atrofia T-mes sn
14.PV	68/M	+	-	FBDS	-	ndr	+	Anti-VGKC (LGI-1)	T-mes bilat	Diffusa desincronizzazione att ritmica biT-biHe	Steroidi + IVIG	4	monofasico	atrofia T-mes bilat > dx
15.CM	55/M	+	-	CPS	-	NA	-	neg	T-mes bilat	NA	Steroidi	3	polifasico/ricadute (2)	iper T2 T-mes dx
16.GF	56/M	+	+	CPS	-	Proteine $\uparrow$	-	Anti-VGKC (CASPR2)	T-mes bilat > sn	NA	Steroidi	1	monofasico	lieve atrofia + iper T2 T-mes sn
17.SM	74/F	+	-	CPS	-	NA	+	neg	T-mes bilat > sn	Esordio biT>sn	Steroidi + IVIG	2	monofasico	lieve atrofia T-mes bilat
18.PF	67/M	+	+	CPS sGTCS	-	NA	-	neg	RM: iper T2 FLAIR T-mes bilat > sn	Esordio focale T sn-biT	Steroidi	1	monofasico	lieve atrofia + iper T2 T-mes sn
19.IE	69/F	+	+	CPS sGTCS	Disturbi sonno	Cellule $\uparrow$ (linfociti)	-	neg	T-mes bilat (> dx) + Extra T dx (Parietale)	NA	Steroidi	3	monofasico	iper T2 T-mes bilat> dx + Parietale
20.VP	63/M	+	+	CPS	Disturbi sonno	Proteine $\uparrow$	-	neg	T-mes bilat	NA	Steroidi + IVIG	3	polifasico/ricadute (1)	iper T2 T-mes bilat + insula
21.SL	68/M	+	-	CPS	-	NA	-	neg	T-mes bilat	NA	Steroidi	1	monofasico	iper T2 T-mes bilat
22.PE	77/M	+	-	CPS	-	NA	-	neg	T-mes bilat	NA	Steroidi	1	monofasico	iper T2 T-mes bilat

**Tabella:** CPS: complex partial seizures; Dist.  $\psi$ : disturbi psichiatrici (umore e comportamento); F: frontale; FBDS: facio-brachial dystonic seizures; GB: globuli bianchi; He: emisferico; IVIG: Intravenous Immunoglobulin; mes: mesiale; mo: mesi; NA: non applicabile; ndr: nulla di rilevante; PNCSE: Partial Non Convulsive Status Epilepticus; sGTCS: secondarily generalized tonic-clonic seizures; T: temporale; TPE: therapeutic plasma exchange.

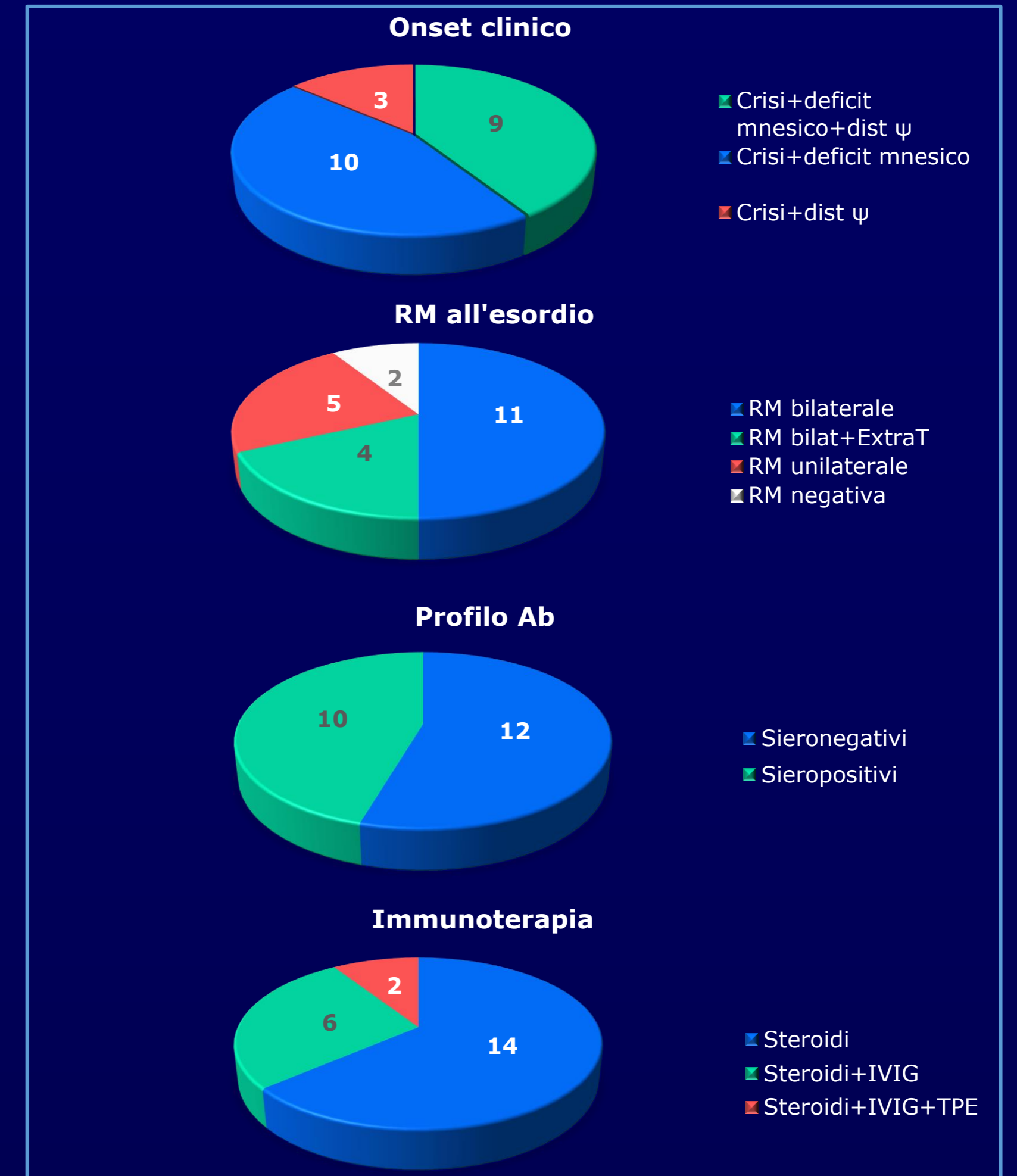


Figura 1: Dati demografici

**Risultati.** Sono stati inclusi 22 soggetti (13 M, età media all'esordio: 63 anni; range: 34-77 aa; follow-up medio: 22.5 mesi), 5 con antecedenti infettivi e 4 con storia di neoplasia. Tutti i pazienti avevano presentato crisi all'esordio (5 parziali semplici, 2 FBDS, 17 complesse, di cui 5 strutturate in un NCSE); 19/22 avevano disturbi mnesici, 12/22 alterazioni del comportamento/umore; 8 lamentavano disturbi del sonno; in 7 è stata riscontrata iponatremia. Durante il decorso, sono state registrate 14 crisi, 4 ad origine temporale sinistra, 1 destra e 9 bitemporale. 10/22 pazienti sono risultati sieropositivi (3 anti-VGKC/LGI-1, 4 VGKC/CASPR-2; 1 anti-NMDAR; 1 anti-SOX-1; 1 anti-Ri/Hu). In 20 soggetti la RM all'esordio documentava alterazioni temporo-mesiali (bilaterali in 15/20), con esiti atrofici in 12 (vd. Figura 2). Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia immunomodulante (14 steroidi ev/os, 6 steroidi+IVIG, 2 steroidi+IVIG+plasmaferesi). Al follow-up (12-60 mesi) 7/22 hanno sviluppato un'epilessia farmaco-resistente; in 13/22 persistono deficit mnesici, in 14/22 disturbi comportamentali/dell'umore (vd. Tabella e Figura 1).

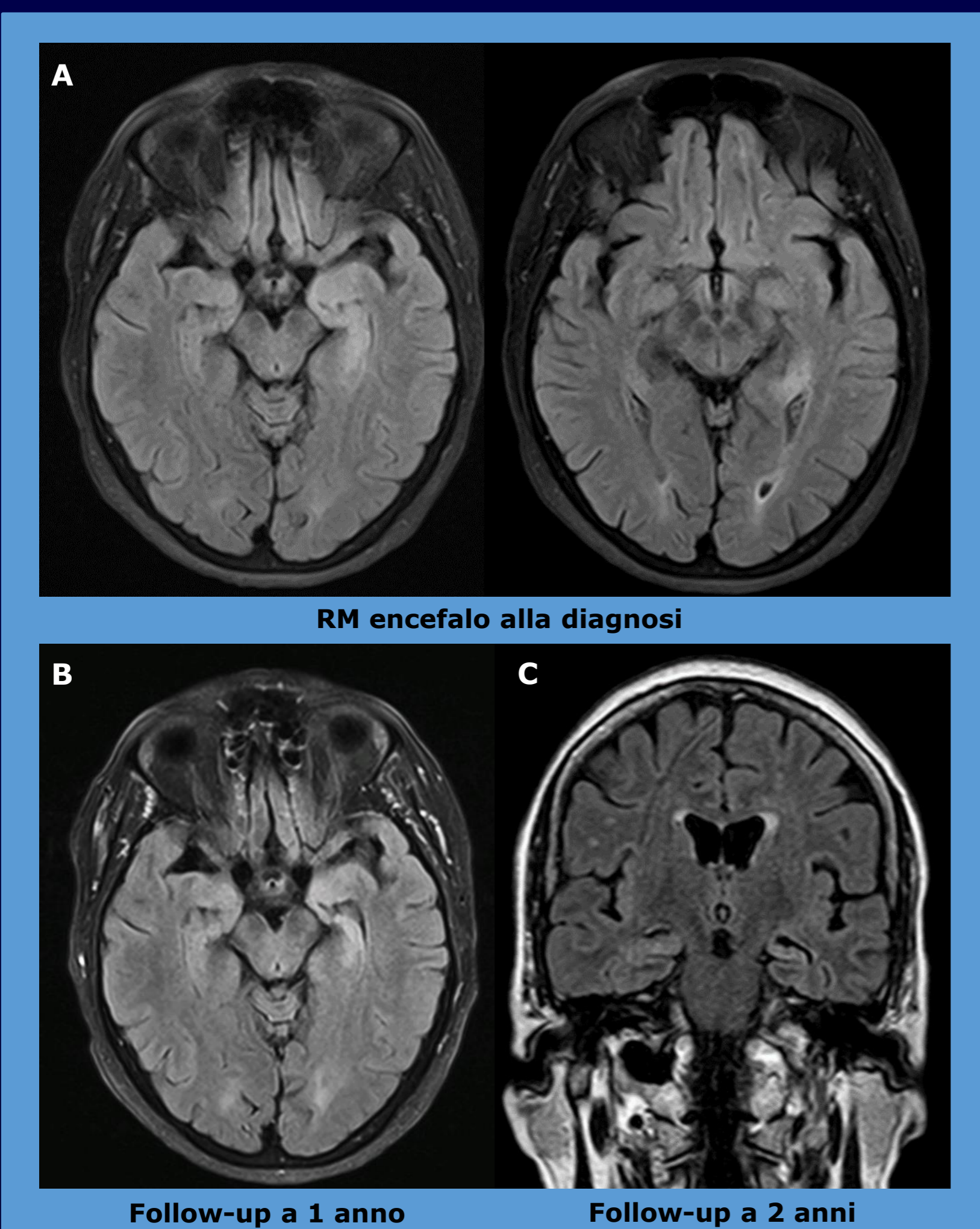


Figura 2: Pz#8, RM encefalo con sequenze T2/FLAIR: A. alla diagnosi: iperintensità T mesiale sin, B. a 1 aa, e C. a 2 aa: iperintensità ed atrofia T mesiale sin.

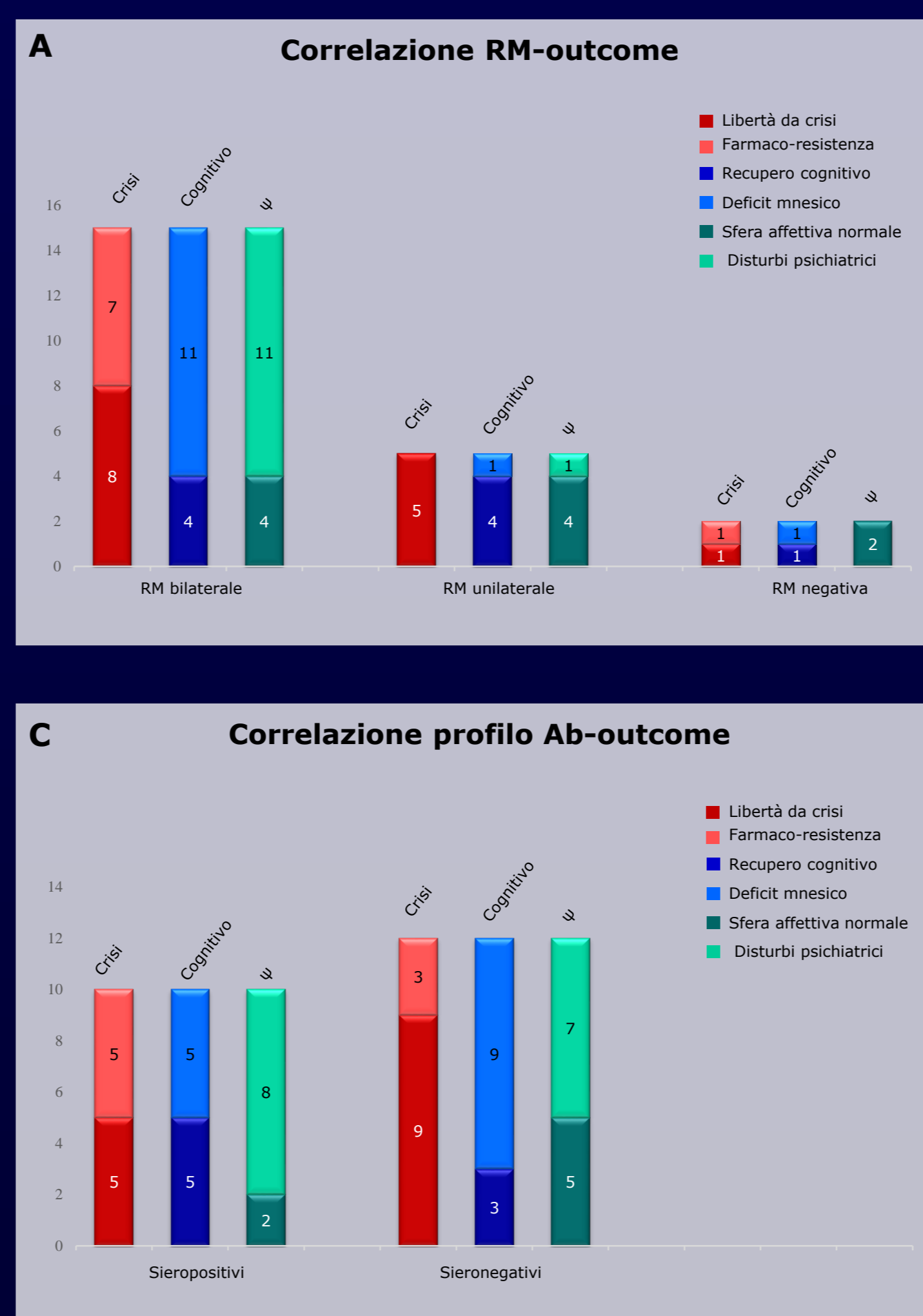


Figura 3: Correlazione tra A. reperto RM encefalo, B. quadro clinico al momento della diagnosi, C. profilo autoanticorpale, e D. schema di immunoterapia con gli outcomes, in termini di controllo/persistenza di crisi, presenza/assenza di deficit cognitivi e presenza/assenza di disturbi dell'umore/comportamento (espressi in numero di pazienti).

**Conclusioni.** Nonostante le evidenti limitazioni dello studio, rappresentate dal disegno retrospettivo e dalla ridotta numerosità campionaria, i nostri dati mostrano come, nonostante quanto precedentemente supposto<sup>2,3</sup>, non sussistano sostanziali differenze in termini di outcome tra pazienti «sieronegativi» e soggetti con profilo autoanticorpale definito. Il coinvolgimento bilaterale delle strutture temporo-mesiali, documentato dalla RM encefalo, pare invece correlare con un peggiore outcome, specie in termini di deficit mnesici e disturbi dell'umore/comportamento. Risultano invece avere una prognosi migliore, almeno limitatamente al controllo delle crisi, i soggetti che all'esordio presentano una «sindrome limbica» completa, il che potrebbe in parte essere legato alla tempestività dell'instaurazione del trattamento immunomodulante<sup>4</sup>. Per quanto concerne l'immunoterapia, prevedibilmente i pazienti che hanno ricevuto esclusivamente steroidi mostrano un outcome migliore dei soggetti sottoposti anche a IVIG e TPE (vd. Figura 3). Infine, l'incidenza di pazienti con disturbi del sonno (8/22) e iposodiemia (7/22), supporta l'ipotesi della messa in gioco di complesse connessioni limbico-ipotalamiche, probabilmente nell'ambito del network centrale autonomico, che si ritiene essere coinvolto nella genesi delle rare crisi a semeiologia «pilomotoria»<sup>5</sup>, particolarmente frequenti nella LE e registrate in 3/22 dei nostri pazienti.

**Bibliografia:**  
<sup>1</sup>Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 529-38  
<sup>2</sup>Graus F et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology*. 2008 Sep 16;71(12):930-6  
<sup>3</sup>Vincent A, Crino PB. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia*. 2011 (b) May;52 Suppl 3:12-7  
<sup>4</sup>Graus F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404.  
<sup>5</sup>Lam et al. Semiology of the rare seizure subtype piloerection. *Arch Neurol*. 2010 Dec;67(12):1524-7.