



UPPSALA
UNIVERSITET

Autoimmuna encefaliter



AKADEMISKA
SJUKHUSET

ANS Neurologiveckan
Karlstad 24 juni

Eva Kumlien

Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset



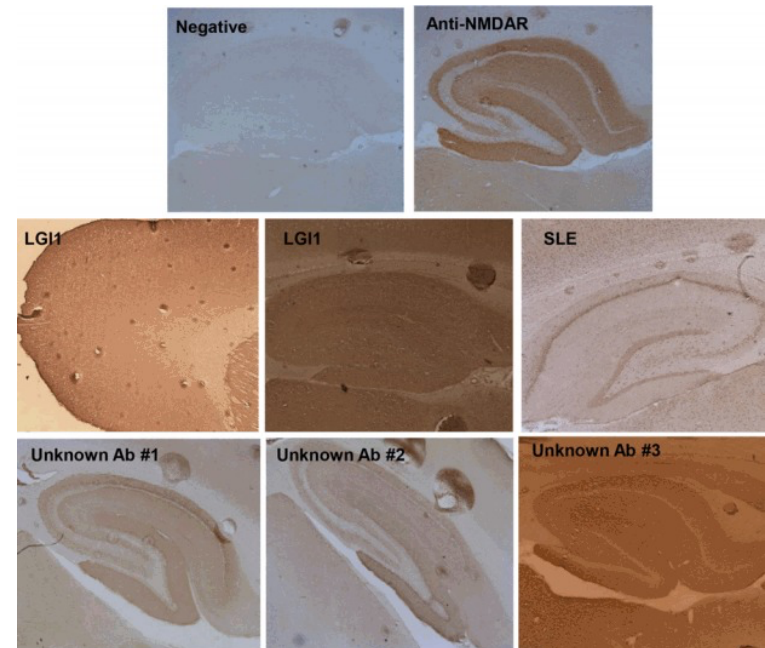
UPPSALA
UNIVERSITET

Definition autoimmun encefalit



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Inflammatoriska tillstånd riktade mot limbiska strukturer *eller* extra-limbiska strukturer eller stora delar av hjärnan (panencefaliter). Misstanke om eller påvisad T-cells eller humoral autoimmunitet.





UPPSALA
UNIVERSITET

Neuronala antikroppar



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Under senaste åren har det tillkommit en *ökande* frekvens av antineuronala och antigliala antikroppar associerade med paraneoplastiska och icke-paraneoplastiska neurologiska syndrom. Bestämning av antikroppar konfirmerar bakomliggande *immunmedierad mekanism* och används för riktad *tumörutredning*.



Seropositiva

- antikroppar mot intracellulära antigen, majoriteten paramaligna
- antikroppar mot cellmembranstrukturer, en del paramaligna

Seronegativa

- inga identifierade antikroppar
en del paramaligna





UPPSALA
UNIVERSITET

Autoimmuna encefaliter – antikroppar mot *intracelulära antigen*



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- T ex anti-Hu, anti-Ma2, anti-Yo, anti-GAD, antiCV/CRMP5, anti-amphiphysin, anti-Ri, anti-ZIC4, GAD
- drabbar cerebellum/hjärnstammen mer än limbiska systemet
- antikropp markör för autoimmunitet
- oftast paraneoplastiska
- progressivt förlopp
- T-cell > B-cell medierade
- svarar dåligt på immunterapi



Autoimmuna encefaliter – antikroppar mot *cellmembranstrukturer*



- “*neuronal surface antibodies*” (NSAbs) - antikroppar mot kanalreceptorer (NMDA, AMPA, GABA(A), GABA(B), glycine, jonkanaler (VGKC, LGI1, Caspr2)
- drabbar limbiska systemet mer än cerebellum/hjärnstammen (limbisk encefalit)
- antikropp markör och patogen i autoimmuniteten
- förlöper ibland i skov
- B-cell > T cell medierade
- svarar tillfredställande på immunoterapi



Årlig incidens av encefaliter i Norra Europa 2-3/100 000

- 40% okänd etiologi
- 40% infektiösa
- 20% autoimmuna, vanligast är NMDA-r och LGI1

Mean annual incidence rates per 100.000 population in Denmark

Anti-NMDAR (NR1)	Anti-LGI1	Paraneoplastic neurology	Post-Streptococcal neurology
0.33	0.10	0.49	0.55

Mean annual incidence rates per 100,000 population

Herpes simplex encephalitis in Sweden	0.22
Neuroborreliosis	3-11



När ska man misstänka autoimmun encefalit?



- Viral prodrom – feber, huvudvärk, illamående, sjukdomskänsla (1 vecka)
- Subakut (< 3mån) progredierande minnesproblem, personlighetsförändring eller psykiatriska symtom.
- Neurologiska symtom (medvetandesänkning, dysautonomi, rörelsestörningar)
- Epileptiska anfall
- Gastrointestinala symtom (diarré, hyponatremi)
- Alternativa förklaringar uteslutna



Vilka alternativa diagnoser bör övervägas?



CNS infektioner (OBS! HSV1+2, bakteriell), HHV6, HIV, TBE, PML, TB, toxoplasma
Vaskulit
Septisk/metabol (lever, tiamin, elektrolyter)
Läkemedel/Intoxikationer/Droger
Cerebrovaskulär sjukdom
CNS-malignitet
Creutzfeldt-Jakobs sjukdom
Kryptogen epilepsi
Reumatologisk sjukdomdar (SLE, sarkoidos)
Kleine-Levins syndrom
Mitokondriell sjukdom
ADEM
Psykiatrisk sjukdom



➤ **Likvorundersökning**

Pleocytos i likvor (monocyter >5), förhöjt IgG-index, oligoklonala band. Virusdiagnostik, bakterieodling. NFL, tau, GFAP

➤ **Neuronala antikroppar**

I likvor **och** serum. Panel, tas om vid neg fynd, kontroll av pos ak.

➤ **MR hjärna**

Encefalitbild

➤ **FDG-PET hjärna**

Metabola förändringar

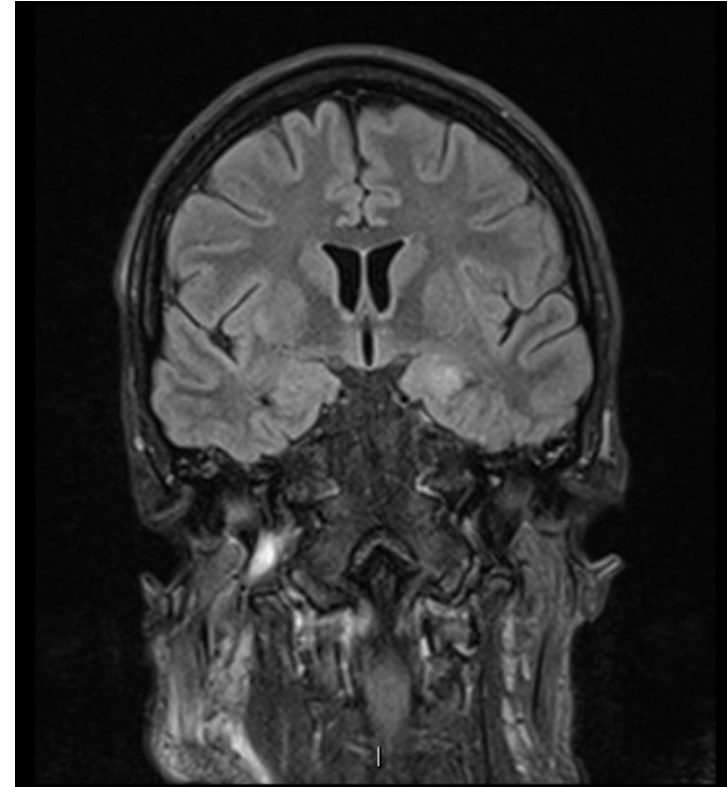
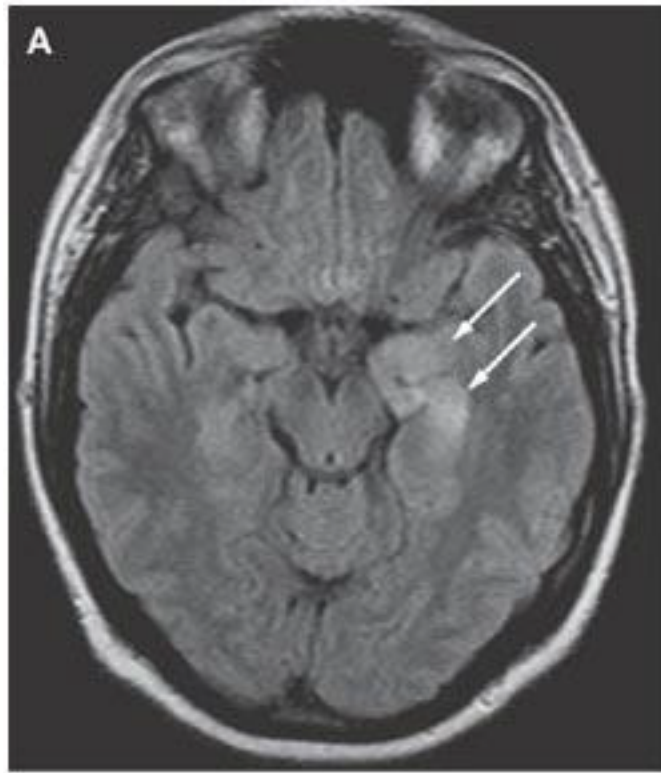
➤ **EEG**

Fokal förlångsamning, epileptiform aktivitet, delta brush

➤ **Malignitetsutredning**

Styrs av antikropp/antikroppsyndrom

Typiska MR fynd



- 50% normalfynd
- Hyperintenssignal (T2ochFLAIR) hippocampi, cerebellum och cerebral cortex såsom frontobasala och insularegioner, basala ganglier (hjärnstammen och ryggmärgen - mycket sällan)

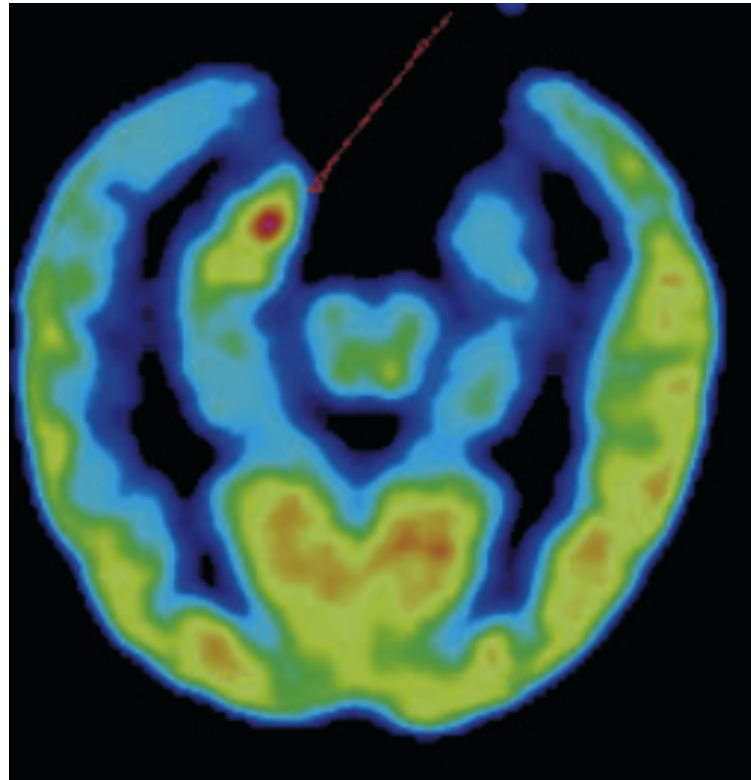


UPPSALA
UNIVERSITET

Typiska FDG-PET



AKADEMISKA
SJUKHUSET



- Högre sensitivitet än MR?
- Hypermetabolism fr a med temp
- Ibland hypometabolism i bakre regioner av storhjärnan

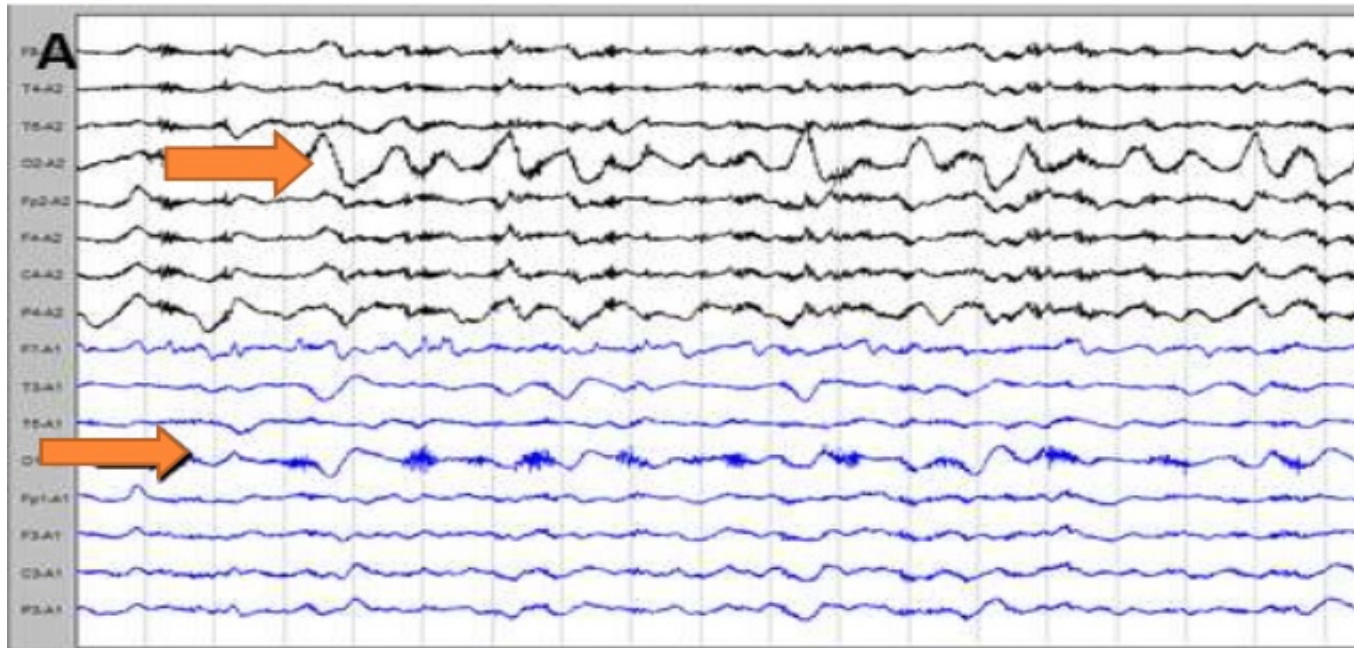


EEG - fynd



Delta Brush

59



Inga specifika fynd vid AE. Fokal förlångsamning, epileptiform aktivitet, delta brush kan ses.



UPPSALA
UNIVERSITET

Bestämning av Csv- och S-neuronala antikroppar



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Klassiska *intracellulära* ak förekommer i både likvor och plasma och detekteras genom immunoblotting, ELISA och immunohistokemi

Antikroppar mot *membran/synaptiska receptorer* detekteras med screening på neuronala vävnadssnitt eller transfekterade celler

Laboratorier för klinisk immunologi



Paneler med neuronala antikroppar



"Synaptisk panel"

Antikroppar mot:
NMDAR1 (NR1)
AMPA 1+ 2
LGI1
CASPR2
GABA(B) R1
GAD-65

Paraneoplastisk panel

Antikroppar mot:
Amphiphysin
CV2
Hu, Yo, Ri
Ma2/Ta
PCA-2
Tr

Komplementära:

71C4
SOX1
Recoverin
m fl



Kan man lita på ak-titrar?



- Positiva titrar i serum men ej Csv; ak har passerat BBB och bundit direkt till receptor i hjärnan.
- S-titrar kan fluktuera utan att det korrelerar till sjukdomsaktivitet, känslighet för behandling med PLEX/IVIG.
-
- Vid kronisk aktiv sjukdom kan S-ak vara neg och Csv-ak pos.
- Ibland samexistens av flera a-k.
- Efter tillfrisknande kan titrar vara positiva i mån till år.
- Vid NMDA-r encefalit finns ett samband mellan ak-titrar, relaps och prognos. Vid teratom ses t ex höga titrar, sämre prognos.



UPPSALA
UNIVERSITET

Neuronala antikroppar – är de specifika?



AKADEMISKA
SJUKHUSET

- Förekommer nästan aldrig hos friska personer
- Inte alltid specifika
- NMDA-r ak kan ses vid MS, NMO, CJD, post HSV-inf
- LGI1 kan förekomma vid ALS, Bickerstaff, MFS, Influenza A



Olika antikroppar ger olika kliniska symtom(syndrom)



Clinical finding	Associated autoantibody disorders
Psychosis	NMDAR, AMPAR, GABA-B-R
Dystonia, chorea	NMDAR, Sydenham chorea, D2R
Hyperekplexia	GlyR
Status epilepticus	Most characteristic of GABA-B-R and GABA-A-R but NMDAR is much more common; may occur in other types as well
New onset type 1 diabetes	GAD65
Fasciobrachial dystonic seizures	LGI1
Neuromyotonia, muscle spasms, fasciculations	Caspr2
Stiff-person syndrome and/or exaggerated startle	GAD65, GlyR, Amphiphysin (with GAD65 being most common in stiff person/stiff limb and GlyR in PERM, and Amphiphysin in women with breast cancer)
CNS (myoclonus, startle, delirium) and gastrointestinal hyper-excitability	DPPX
Cranial neuropathies	Ma2, Hu, Miller-Fisher, Bickerstaff (but also infections like Sarcoidosis, Lyme, TB)
Cerebellitis	GAD65, PCA-1 (Yo), ANNA-1 (Hu), DNER (Tr), mGluR1, VGCC



Malignitetsutredning – olika antikroppar är associerade med olika tumörer



	Syndrome	Diagnostic assay	Frequency of cancer	Main type of cancer
Antibodies against intracellular antigens				
Hu (ANNA1) ^{9*}	Limbic encephalitis	Western blot	>95%	Small-cell lung carcinoma
Ma2 ⁹	Limbic encephalitis†	Western blot	>95%	Testicular seminoma
GAD ¹⁰	Limbic encephalitis‡	Radioimmunoassay	25%§	Thymoma, small-cell lung carcinoma
Antibodies against synaptic receptors				
NMDA receptor ¹¹	Anti-NMDA receptor encephalitis	Cell-based assay	Varies with age and sex	Ovarian teratoma¶
AMPA receptor ¹²	Limbic encephalitis	Cell-based assay	65%	Thymoma, small-cell lung carcinoma
GABA _A receptor ¹³	Limbic encephalitis	Cell-based assay	50%	Small-cell lung carcinoma
GABA _A receptor ¹⁴	Encephalitis	Cell-based assay	<5%	Thymoma
mGluR5 ¹⁵	Encephalitis	Cell-based assay	70%	Hodgkin's lymphoma
Dopamine 2 receptor ¹⁶	Basal ganglia encephalitis	Cell-based assay	0%	..
Antibodies against ion channels and other cell-surface proteins				
LGI1 ¹⁷	Limbic encephalitis	Cell-based assay	5–10%	Thymoma
CASPR2 ¹⁸	Morvan's syndrome or limbic encephalitis	Cell-based assay	20–50%	Thymoma**
DPPX ¹⁹	Encephalitis††	Cell-based assay	<10%	Lymphoma
MOG ²⁰ ‡‡	Acute disseminated encephalomyelitis	Cell-based assay	0%	..
Aquaporin 4 ²¹ ‡‡	Encephalitis	Cell-based assay	0%	..
GQ1b ²²	Bickerstaff's brainstem encephalitis	ELISA	0%	..



UPPSALA
UNIVERSITET

Diagnoskriterier autoimmun encefalit



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Misstänkt

Dvs. pågående utredning där kliniska fynd talar för diagnosen och stöds av någon annan utredningsmodalitet.



Trolig

Panel 1: Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

- 1 Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status*, or psychiatric symptoms
- 2 At least one of the following:
 - New focal CNS findings
 - Seizures not explained by a previously known seizure disorder
 - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm³)
 - MRI features suggestive of encephalitis†
- 3 Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)



Diagnoskriterier autoimmun encefalit



Sannolik

Panel 1: Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

- 1 Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status*, or psychiatric symptoms
- 2 At least one of the following:
 - New focal CNS findings
 - Seizures not explained by a previously known seizure disorder
 - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm³)
 - MRI features suggestive of encephalitis†
- 3 Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)



Fynd av ak (yt-ak, intracellulär ak, GAD-ak, TPO) eller påvisad malignitet



Hur behandlar man AE?



- Symtomatisk – ABC, antiepileptika, antipsykotika
- Till dess att infektiös genes uteslutits ges oftast initial antiviral och antibakteriell behandling
- Immunmodulerande behandling beroende på diagnostisk säkerhet
- Tumörscreening



Immunmodulerande behandling

OBS! ej evidensbaserad



Misstanke om AE

1:a linje Methylprednisolon 3-5 d följt av prednisolon per os

2:a linje IVIG (PLEX)

Sannolik AE

1:a Methylprednisolon 3-5 d följt av prednisolon per os

2:a linje IVIG (PLEX)

3:e RTX

Sannolik paramalign

1:a Methylprednisolon 3-5 d följt av prednisolon per os

2:a linje IVIG (PLEX)

3:e Cyclofosfamid

Anti-NMDA-r AE (anti-GAD, Hashimoto)

1:a Methylprednisolon 3-5 d följt av prednisolon per os

2:a RTX



UPPSALA
UNIVERSITET

Underhållsbehandling



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Om remission/förbättring:

- Fortsätt iv steroider/IVIG och trappa ner efter 6 mån eller
- Fortsätt po steroider 6 mån och tappa ner
- Om 3:e linjes behandling (rituximad, cycklofosfamid) fortsätt 6-12 mån
- Om förbättring uteblir:
- ?



Förslag på tumörscreening



- Antikropp och syndrom vägleder tumörscreening (t ex. GAD, glycin-R, LGI1, GABA_AR har svag association med neoplas).
- SCLC: DT-thorax, FDG-PET *eller* FDG-PET-DT.
- Tymom: DT-thorax, FDG-PET *eller* FDG-PET-DT.
- Bröstcancer: mammografi, MR bröst. Om neg.: FDG-PET-DT.
- Ovariella teratom: transvaginalt UL, DT/MRI-buk/bäcken. Om neg: DT-thorax.
- Ovariella carcinoma: transvaginalt UL, DT/MRI-bäcken. Om neg: DT-thorax.
- Testikelcancer: UL, β -HCG och AFP, DT-bäcken.
- Vid negativ screening och paraneoplastiska ak: fortsatt malignitetssök var 6:e mån upp till 4 år.



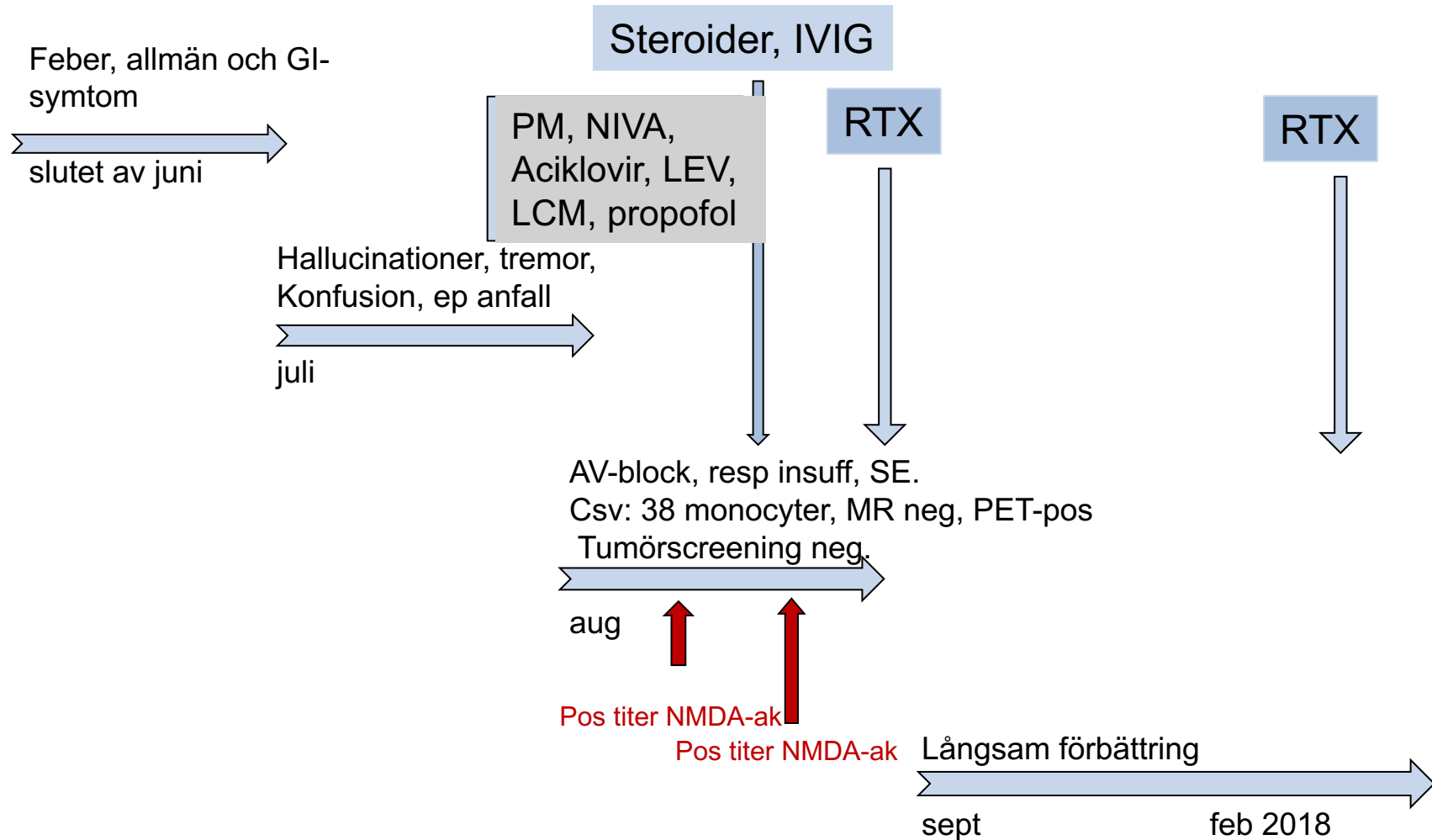
UPPSALA
UNIVERSITET



AKADEMISKA
SJUKHUSET

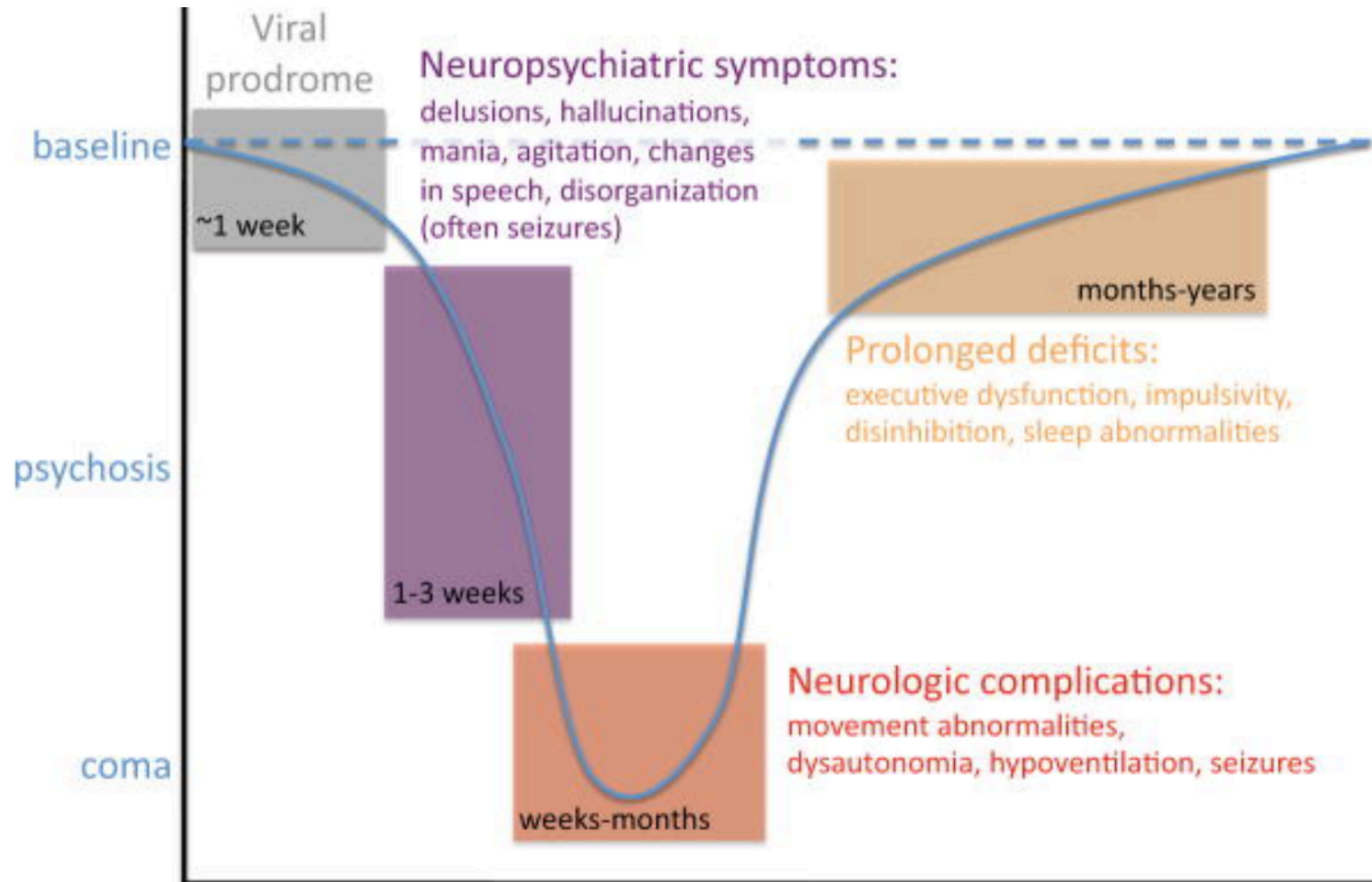
Kvinna 17 år

Spanien → Sverige 2017





Kliniskt förlopp autoimmun encefalit





- NORSE är ett livshotande tillstånd där tidigare friska personer plötsligt insjuknar med refraktärt SE.
- FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome), ett pediatrikt tillstånd, är en subkategori av NORSE.
- Retrospektiva studier har visat att AE är den vanligaste etiologin (20% synaptisk, 20% paramalign) 10% övriga identifierade (SLE, CJD, infektioner, carcinomatos).
- 50% är fortfarande av okänd etiologi
- Lång IVA-vård (månader!)
- Hög mortalitet 22%
- Hög morbiditet – fr a terapiresistent epilepsi
- Anestesi ej förenat med högre mortalitet som rapporterats i studier av andra superrefraktära SE
- Klass IV evidens för immunoterapi vid NORSE



Ett fall av seronegativ AE eller NORSE?

Kvinna 37 år



- Tid helt frisk, heltidsarbetande ekonom
- Insjuknar **12 okt 2012** med huvudvärk och sjukdomskänsla, efter några dagar bättre men plötsligt fokala och bilat tonisk-kloniska anfall
- Akut DT ua, likvorprover visar monocytär pleocytos 47, lätt barriärskada, sätts in på aciklovir och meroponem
- Meningoencefalitblock neg
- MR hjärna neg
- Upprepade anfall, respirationssvikt $\longrightarrow$ intubation
- Till Akademiska NIVA **21 okt**
- CFM och EEG visar kontinuerlig epileptiform aktivitet/SE



Ett fall av seronegativ AE eller NORSE?

Kvinna 37 år



- Ny infektiös utredning, inga identifierbara agens, aciklovir ut
- Misstanke om limbisk encefalit
- Neuronala a-k "på huset" neg
- 24 okt pentotalkoma och **Solu-medrol** samt **PLEX**
- MR signalförändringar med temp och FDG-PET hypermet med temp hö. Helkropp PET neg
- Antikroppar med utvidgad panel till Wieslab neg
- Statusbild oförändrad



Ett fall av seronegativ AE eller NORSE?

Kvinna 37 år



- **7/11 IVIG**
- 8/11 MR-kontroll – nytillkommen sinustrombos, *progress* av högsignalerade förändringar i hippokampus hö
- 13/11 weaning off pentotal pga systemeffekter – sövs med ketalar/midazolam. Ilsket EEG.
- **23 nov cyklofosamid**. Klin och neurofysiologiskt critical illness myopati/neuropati-bild
- 28/11 CFM utan ep-aktivitet, vaknar, extuberas men nytillkomna symtom med vä-sidiga dystona rörelser i vä sida
- **10/12** skrivs ut från NIVA till rehab på hemorten
- **mars 2015** hemma hos sin make och barn



2 månaders intensivvård

12 okt

21 okt

24 okt

11 nov

28 nov

21 dec

mars 2013



Prodrom Ep, resp svikt NIVA, SE Steroider/PLEX Pento/IVIG CSF extub till rehab. HEM

- Pat följs upp varje halvår med helkroppsf-DG-PET i 4 år utan patologi. MR-bild av hjärnan normaliserad 6 mån efter insjuknandet. Behandling med Cyklofosamid ett år.
- Här tar inte historien slut!
- 2014 åter aktuell Akademiska pga läkemedelsresistent multifokal epilepsi och viss kognitiv påverkan. Men det är en helt annan historia,.....



UPPSALA
UNIVERSITET

Tack för uppmärksamheten!



AKADEMISKA
SJUKHUSET

