

ENCEFALITE LIMBICA

Bruno Giometto^a, Marco Zoccarato^b

^a SOC di Neurologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^b Clinica Neurologica 2[^], Ospedale S. Antonio, Padova

INTRODUZIONE

L'encefalite è classicamente intesa come un processo flogistico a carico dell'encefalo determinato da un'infezione virale o batterica. È noto tuttavia che alcuni quadri di encefalite, clinicamente e patologicamente indistinguibili dalle forme infettive, sono da riferirsi a meccanismi di tipo autoimmune.

Il capitolo delle encefaliti autoimmuni ha subito negli ultimi anni un ampio sviluppo. In particolare, lo studio delle encefaliti paraneoplastiche, in cui l'autoimmunità gioca un ruolo rilevante nel determinare una risposta infiammatoria del SNC in presenza di una neoplasia extra-cerebrale, ha portato alla descrizione di nuovi anticorpi associati a quadri clinici specifici, anche di tipo non paraneoplastico.

L'interesse verso queste ultime è diventato sempre più rilevante anche per la descrizione di alcuni fenotipi clinici catalogabili nell'ambito delle **demenze rapidamente progressive**^{1,2,3}; tale rilevanza è ancor più evidente se si considera che queste forme di encefalite autoimmune sono potenzialmente responsive a trattamenti di tipo immunomodulante o immunosoppressivo.

ENCEFALITE LIMBICA PARANEOPLASTICA

L'encefalite limbica paraneoplastica (PLE) è un'entità clinica descritta negli anni '60, grazie al contributo di Corsellis⁴. Egli descrisse alcuni casi di encefalite caratterizzati da un coinvolgimento preminente del sistema limbico, associati alla presenza di carcinoma polmonare.

Quadro clinico

La sindrome è caratterizzata dalla classica triade di deficit di memoria anterograda, crisi epilettiche e sintomi psichiatrici⁵. Come di norma fra le SNP, la diagnosi di PLE precede l'evidenza clinica di tumore, anche fino a 4 anni.

L'insorgenza è acuta o subacuta; in circa il 15% dei casi l'evoluzione è al di sopra del mese. I disturbi mnesici generalmente coinvolgono la memoria a breve termine con incapacità di fissazione per nuovi eventi in senso anterogrado, ma vi può essere anche un interessamento più globale, con deficit retrogrado e della memoria autobiografica. Le crisi epilettiche sono presenti in meno del 50% dei pazienti e tipicamente hanno semiologia temporale, ma spesso si associano anche crisi generalizzate.

Le manifestazioni psichiatriche della sindrome sono l'aspetto predominante. I pazienti possono sviluppare apatia o fenomeni di agitazione psicomotoria; si associano sintomi di tipo psicotico come allucinazioni o deliri; talora all'esordio vi può essere una deflessione del tono dell'umore in senso depressivo.

Nel quadro di un'encefalite limbica possono essere descritti sintomi extra-limbici; è frequente infatti il coinvolgimento ipotalamico, con disturbi del sonno e

disautonomia; inoltre, nel contesto di una encefalomielite paraneoplastica, è possibile riscontrare il coinvolgimento del cervelletto e del midollo spinale.

Il 60% dei pazienti con encefalite limbica paraneoplastica presenta nel liquor e nel siero anticorpi onconeurali. I più frequenti sono gli anticorpi anti-Hu e anti-Ma2. Sono anche descritti quadri associati ad anticorpi anti-CV2 e amfifisina.

Encefalite limbica con anticorpi anti-Hu

Gli anticorpi anti-Hu sono immunoglobuline di tipo IgG che riconoscono una famiglia di proteine leganti l'RNA (HuD, HuC, Hel-N1, Hel-N2) e che sono espresse nei nuclei dei neuroni e nelle cellule dei tumori a piccole cellule del polmone⁶.

Il tumore più frequentemente associato ad PLE Hu-positiva è il microcitoma polmonare (più del 70% dei casi), seguito da tumore della prostata, gastrointestinale, mammella, vescica, pancreas e ovaio. I casi associati ad encefalite anti-Hu mostrano spesso un coinvolgimento extra-limbico, con quadri che rientrano sotto lo spettro dell'encefalomielite paraneoplastica. Tale sottogruppo di PLE rappresenta quello a peggior prognosi.

Encefalite con anticorpi anti-Ma2

Gli anticorpi anti-Ma2 (conosciuti anche come anti-Ta) sono rivolti contro un antigene appartenente alla famiglia delle proteine Ma, coinvolte nella biogenesi degli mRNA⁷.

Tale sottogruppo è caratterizzato da pazienti in genere di sesso maschile, di età inferiore ai 40 anni in cui il tumore sottostante è spesso testicolare (seminomi e non seminomatosi) o polmonare.

È frequente il coinvolgimento del tronco encefalico e del diencefalo con sintomi tipo narcolessia, diabete insipido, calo della libido ed aumento ponderale. I casi di PLE associati ad anti-Ma2 sembrano rispondere meglio alla terapia; nella casistica riportata da Dalmau⁸ il 33% presentarono un miglioramento delle condizioni neurologiche mentre il 21% ottennero una stabilizzazione dei sintomi a lungo termine. Nei pazienti con positività per anticorpi anti-Ma2 a rischio di neoplasia del testicolo (calcificazioni testicolari o testicolo ritenuto) è indicata l'orchietomia con successivo esame istologico per escludere un carcinoma in situ.

Le encefaliti limbiche associate ad anticorpi onconeurali e ad anticorpi anti-canali del potassio voltaggio dipendente (VGKC, vedi sotto) sono state recentemente chiamate in causa nella diagnosi differenziale di quadri di demenza rapidamente progressiva. I pazienti infatti possono esordire con disturbi della memoria isolati e dimostrare successivamente disturbi di tipo esecutivo e del comportamento con aspetti di tipo depressivo o psicotico; l'andamento subacuto di tali disturbi può mimare una demenza di tipo degenerativo fronto-temporale⁹ o una malattia di Creutzfeld-Jacob. Nella serie di 178 pazienti sospetti per malattia di Creutzfeld-Jacob descritti da Geschwind, sui 100 pazienti in cui la diagnosi non veniva confermata, l'encefalite limbica era la seconda causa di malattia¹.

Indagini diagnostiche

Nella casistica descritta da Gultekin, su 47 rachicentesi disponibili, il liquor risultò anormale in 40 casi, con aumento delle proteine (24/47 casi), pleiocitosi (24/47), aumento della sintesi di IgG (15/15) e presenza di bande oligoclonali (10/13).

L'EEG evidenzia spesso un quadro aspecifico, caratterizzato da rallentamento diffuso o localizzato nelle regioni temporali. L'esame è utile per riconoscere foci di attività epilettica, anche continua e subclinica, localizzati in regione temporale.

La RMN evidenzia nel 50-60% dei casi un coinvolgimento delle strutture temporo-mesiali, in particolare del segmento uncale anteriore, dell'amigdala e degli ippocampi. Il coinvolgimento può essere sia mono- che bilaterale ed in questo ultimo caso esso è spesso asimmetrico. Nelle sequenze T2 e FLAIR si apprezza iperintensità del segnale con moderato aumento delle dimensioni. Non è chiaro se tale incremento volumetrico dipenda direttamente dalla patologia o sia conseguenza dell'edema determinato dalle crisi epilettiche, quando presenti. Le lesioni possono aumentare di segnale dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico. In alcuni casi si riscontra atrofia delle regioni interessate dal processo patologico. Lo studio con tomografia ad emissione di positroni con fluoro-dessossi-glucosio (FDG-PET), rileva un ipo- o un ipermetabolismo localizzato in regione temporale. L'ipometabolismo sarebbe indicativo di un danno cellulare già stabilizzato (valore prognostico negativo per sequele a lungo termine); l'ipermetabolismo indicherebbe uno stato infiammatorio attivo e quindi la presenza di una maggiore probabilità di risposta alla terapia¹⁰.

Terapia

La PLE viene trattata con l'approccio indicato per tutte le sindromi neurologiche paraneoplastiche. Esso prevede i seguenti obiettivi:

- a) trattamento causale: individuazione e rimozione del tumore sottostante
- b) trattamento patogenetico: controllo dell'attivazione del sistema immunitario
- c) trattamento sintomatico

Per quanto riguarda l'individuazione e la rimozione del tumore, il tipo di anticorpo associato determina il rischio e il tipo di neoplasia sottostante. Per lo screening della regione toracica è raccomandata una TC toracica, che in caso di negatività deve essere seguita da una FDG-PET. Il tumore della mammella deve essere ricercato con mammografia, seguita dalla risonanza magnetica. Per quanto riguarda la regione pelvica, l'ecografia è l'esame di prima scelta seguito dalla TC. Se al momento della diagnosi lo screening è negativo, è indicato ripetere lo screening dopo 3-6 mesi, e continuare ogni 6 mesi fino a 4 anni¹¹. In caso di malattia siero-negativa, se la sintomatologia è progressiva, occorre *screenare* il paziente in base al tipo di tumore più probabile; nel caso di esito negativo è indicato impostare un follow up con FDG-PET.

Per il trattamento patogenetico, non vi sono studi controllati che stabiliscano un approccio terapeutico superiore. I pazienti in genere vengono trattati con immunoglobuline, plasmaferesi o steroidi. Globalmente, i pazienti affetti da PNS inseriti nel PNS Euronetwork Database sono stati trattati con corticosteroidi nel 33.4% dei casi, da immunoglobuline e.v. nel 22.9%, plasmaferesi nel 7.2% e immunosoppressione nel 6.4%¹².

Il trattamento sintomatico deve focalizzarsi nel controllare le crisi epilettiche, che spesso sono refrattarie; particolare attenzione va prestata alla sintomatologia psichiatrica, che soprattutto nelle fasi iniziali può costituire l'aspetto predominante.

ENCEFALITI DA ANTICORPI CONTRO ANTIGENI DI SUPERFICIE

Lo screening di encefaliti limbiche paraneoplastiche sieronegative ha permesso recentemente da un lato di individuare dei nuovi marcatori anticorpali, dall'altro di riconoscere alcuni fenotipi clinici del tutto simili alla classica encefalite limbica, ma non associati ad un tumore sottostante.

I nuovi anticorpi, diversamente dagli onconeurali, sono diretti contro antigeni posti sulla membrana cellulare. In particolare, alcuni di essi legano epitopi di canali ionici e recettori localizzati a livello sinaptico. Tali proteine, come i recettori del glutammato NMDAR e AMPAR o i recettori del Gaba, giocano ruoli fondamentali nei meccanismi di memorizzazione, nell'apprendimento e nelle funzioni cognitive. In modelli animali la loro disfunzione, provocata con tecniche farmacologiche o di *knock out* genetico, causa crisi epilettiche, disturbi della memoria e del comportamento, ossia quadri molto simili a quelli identificati nei pazienti affetti. I dati sperimentali e clinici finora noti supportano un ruolo patogenetico diretto di tali anticorpi.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-VGKC (ANTI-LG11 E ANTI-CASPR2)

I canali del potassio voltaggio-dipendenti (VGKC) sono un gruppo di proteine tetrameriche fondamentali nel generare il potenziale d'azione a livello neuronale. Anticorpi contro i VGKC sono stati inizialmente descritti nella neuromiotonia acquisita, un disturbo del sistema nervoso periferico caratterizzato da fascicolazioni e miocimia, rigidità e crampi muscolari¹³ e nella sindrome di Morvan, caratterizzata da neuromiotonia e segni di coinvolgimento centrale quali disturbi del sonno, confusione, ansia e disturbi psichiatrici¹⁴. Nel 2001 il gruppo di A. Vincent¹⁵ descrisse due pazienti affetti da encefalite limbica (in un solo caso associata a tumore) in cui era stato possibile documentare un alto titolo di anticorpi anti-VGKC; in un paziente vi fu un'eccellente risposta alla plasmaferesi, nell'altro la sindrome ebbe una risoluzione spontanea. In entrambi i casi la risoluzione della sintomatologia coincise con il crollo del titolo anticorpale.

Gli anticorpi anti-VGKC divennero successivamente un nuovo marcatore di quadri del tutto simili alle encefaliti limbiche paraneoplastiche associate ad anticorpi onconeurali. L'encefalite limbica associata ad anti-VGKC si differenzia per la marcata risposta alla terapia immunomodulante e per l'alta proporzione di casi non paraneoplastici (fino al 70-80%). Altro elemento caratteristico è il frequente riscontro di iposodiemia refrattaria, nel contesto di una sindrome da inappropriata secrezione di ADH¹⁶.

Recentemente, gli anticorpi anti-VGKC hanno subito un'ulteriore caratterizzazione¹⁷. Sono infatti stati identificati i reali bersagli antigenici di tali anticorpi, che solo in rari casi legano una subunità dei VGKC (corrispondente a kV1). Altri anticorpi sono invece specifici per la *leucine-rich glioma inactivated 1* (LG11) e la *contactin-associated protein-2* (CASPR2), proteine associate ai canali VGKC. LG11 è una proteina secretoria espressa su membrane neuronali e non neuronali¹⁸; CASPR2 è una proteina essenziale per il *clustering* dei VGKC in vivo¹⁹.

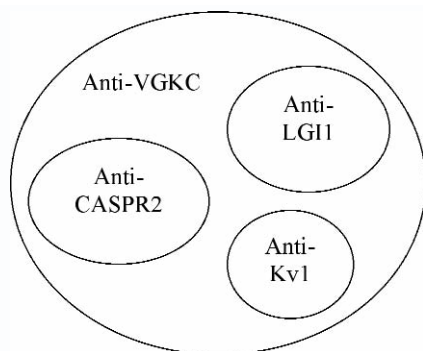


Figura 1: Anticorpi caratterizzati nel gruppo degli anti-VGKC

I pazienti con anticorpi anti-LGI1 presentano la tipica encefalite limbica già descritta in associazione con gli anti-VGKC (raramente paraneoplastica, frequente riscontro di iponatriemia, risposta alla terapia immunosoppressiva).

I pazienti positivi agli anticorpi anti-CASPR2 presentano invece sintomi di tipo encefalitico (deficit cognitivi, confusione, disturbi amnesici, allucinazioni, crisi epilettiche) associati ad ipereccitabilità periferica (tipo sindrome di Morvan, vd. sopra).

Indagini strumentali

I reperti strumentali sono molto simili a quelli che si riscontrano nelle encefaliti limbiche paraneoplastiche con anticorpi onconeurali. Il liquor è spesso normale o mostra solo la presenza di bande oligoclonali. La RM cerebrale può mostrare iperintensità di segnale a livello temporo-mesiale nelle sequenze T2 e FLAIR, ma la sua negatività non esclude la diagnosi.

Nel sospetto di encefalite limbica, specie se non in presenza di una neoplasia sottostante, è indicato ricercare la presenza di anticorpi anti-VGKC sul siero dei pazienti con tecniche di radioimmunoprecipitazione o la reattività specifica contro LGI1 e CASPR2 con tecniche di immunofluorescenza su cellule trasfettate con gli antigeni.

Tumori associati

Solo nel 20% dei casi associati ad anticorpi anti-VGKC la patologia è sostenuta dalla presenza di una neoplasia (di solito tumore del polmone o timoma).

Prognosi e terapia

La risposta alla terapia immunomodulatoria (varia combinazione di steroidi, plasmaferesi e immunoglobuline e.v.) è in genere molto buona. Quando sono presenti sequele, esse consistono soprattutto nell'incompleto recupero delle funzioni mnestiche. La risposta alla terapia è confermata, oltre che dal miglioramento della sintomatologia, dalla risoluzione delle alterazioni radiologiche e dalla diminuzione del titolo anticorpale.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-NMDAR

L'encefalite da anticorpi anti-NMDAR è stata descritta per la prima volta nel 2007 dal gruppo di J. Dalmau²⁰, in dodici giovani donne affette da sintomi psichiatrici,

disturbi del movimento e disautonomia con episodi di ipoventilazione. Le segnalazioni, a partire da quella casistica iniziale, sono diventate molto numerose; anche l'esperienza del nostro gruppo permette di affermare che l'encefalite da anticorpi anti-NMDAR rappresenta probabilmente la più frequente delle encefaliti associate ad anticorpi contro antigeni di superficie.

Patogenesi

Il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) appartiene al gruppo dei recettori ionotropici del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC; questa proteina ricopre un ruolo fondamentale nella trasmissione sinaptica e nella plasticità neuronale. Essa è costituita da dimeri o tetrametri formati dalle isoforme NR1, NR2 (A-D), NR3 (A-B). Gli anticorpi descritti nei pazienti affetti, di isotipo IgG1, IgG2 e IgG3 sono diretti contro la subunità recettoriale NR1. I pochi casi descritti a livello immunopatologico documentano depositi di IgG con rari infiltrati infiammatori a livello di ippocampo, corteccia, nuclei della base e midollo spinale. I tumori associati ai casi paraneoplastici esprimono l'antigene NMDAR²⁰. Studi in vitro ed ex vivo dimostrano un'azione di internalizzazione dei cluster recettoriali a livello post-sinaptico, di tipo reversibile.

Quadro clinico

L'encefalite da anticorpi anti-NMDAR colpisce più frequentemente il sesso femminile (70-80% dei casi) e viene diagnosticata tipicamente in giovani donne con un'età media di 22-23 anni. La malattia interessa anche la popolazione pediatrica (fino al 40% dei casi)²¹.

La malattia all'esordio si manifesta nel 70% dei casi con sintomi prodromici simil-influenzali quali febbre o cefalea; dopo alcuni giorni, con un andamento *multistage*²², compaiono le manifestazioni tipiche della patologia.

L'esordio psichiatrico isolato è frequente e può essere inizialmente confuso con un episodio depressivo maggiore, una psicosi acuta o un'intossicazione da sostanze.

Le crisi epilettiche sono presenti in circa l'80% dei casi. Caratteristici sono i movimenti involontari a carico del distretto oro-facciale e degli arti, descritti in quasi il 90% dei casi, che possono essere erroneamente considerati di tipo epilettico. La depressione del livello di coscienza associata all'instabilità disautonomica e agli episodi di ipoventilazione comportano spesso la necessità di ricoverare il paziente presso unità di terapia intensiva e di garantire un'assistenza di tipo ventilatorio anche per diverse settimane, con conseguente lunga ospedalizzazione.

Nei pazienti pediatrici, i sintomi d'esordio consistono spesso in modificazioni del carattere e del comportamento, disturbi del sonno e del linguaggio, difficoltà di deambulazione con posture distoniche²¹.

Indagini diagnostiche

La maggior parte dei pazienti dimostra a livello liquorale una pleiocitosi linfocitaria. Circa un terzo dei pazienti presenta aumento della proteinorachia e circa due terzi bande oligoclonali. Irani et al.²² suggeriscono che è più probabile nelle fasi precoci documentare un aumento della cellularità liquorale, mentre in fasi più tardive la cellularità diminuisce e diventa più frequente il riscontro di bande oligoclonali liquorali.

Circa metà dei pazienti all'esordio presentano anomalie alla RM cerebrale con iperintensità in T2 e FLAIR a livello di corteccia cerebrale e cerebellare o della regione temporo-mesiale.

L'EEG, alterato in quasi la totalità dei casi, dimostra un rallentamento generalizzato o segni irritativi di tipo epilettiforme.

La diagnosi è confermata dalla presenza sul siero o sul liquor degli anticorpi diretti contro la subunità NR1 dell'NMDAR con tecniche di immunofluorescenza su cellule transfettate con l'antigene.

Tumori associati

Nel lavoro di Irani et al., 8/31 femmine presentavano un tumore ovarico mentre solo 1/8 maschi presentava una neoplasia (recidiva di un linfoma di Hodgkin). Nella casistica di Dalmau, diversamente, su un totale di 98 pazienti, circa il 60% dei casi era paraneoplastico, quasi la totalità costituiti da donne con teratomi ovarici maturi ed immaturi. Nei casi pediatrici, circa un terzo è costituito da encefaliti paraneoplastiche, con netta prevalenza di tumori femminili ovarici.

Terapia e prognosi

La terapia consiste in trattamenti immunomodulanti (steroidi, plasmaferesi, immunoglobuline e.v.) associati alla rimozione del tumore nei casi paraneoplastici. Nella serie di 100 pazienti descritti da Dalmau circa il 50% presentava un recupero completo, nel 30% dei casi erano presenti degli esiti moderati, nel 20% dei deficit più gravi (follow up con mediana di 16 mesi).

Le encefaliti con anticorpi anti-NMDAR possono recidivare dal 20% al 25% dei casi. La probabilità di recidiva è più alta nei casi idiopatici rispetto ai casi paraneoplastici trattati tempestivamente. Le recidive non sempre dipendono da una ripresa della neoplasia sottostante²³.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-AMPAR

Patogenesi

Gli AMPAR sono recettori ionotropici del glutammato formati da complessi tetramericici costituiti dalle subunità GluR1-GluR4²⁴ (recentemente ridenominate GluA1-GluA4²⁵); la composizione del recettore varia a seconda della regione del SNC considerata. Gli anticorpi descritti nelle encefaliti autoimmuni sono diretti contro le subunità GluR1 e GluR2. L'ippocampo esprime più di altre regioni tale combinazione di subunità recettoriali.

L'incubazione degli anticorpi su culture neuronali ha dimostrato una diminuzione del numero di recettori AMPAR sulla superficie sinaptica dei neuroni²⁶.

Quadro clinico

Il quadro clinico delle encefaliti da anticorpi anti-AMPAR è descritto in poche casistiche finora disponibili^{26,27,28}. I pazienti hanno un'età media di circa 60 anni e la maggior parte è di sesso femminile. La presentazione clinica è caratterizzata da confusione subacuta, disorientamento e perdita di memoria, sintomi tipici dell'encefalite limbica. Lai et al.²⁶ descrivono fra gli altri un paziente con rapida perdita di memoria (4 mesi) associata a disturbi comportamentali e agitazione

psicomotoria, inizialmente inquadrata come demenza. Due pazienti descritti da Graus et al.²⁸ si presentavano con una psicosi atipica; in tali pazienti il liquor e la RM cerebrale non suggerivano una patologia immuno-mediata. Uno dei pazienti aveva sviluppato anche un quadro di afasia motoria.

Una delle caratteristiche principali di questo gruppo di pazienti è la tendenza alla recidiva (fino a un terzo dei pazienti), anche in casi senza tumore o senza ripresa di malattia; tale recidive possono presentarsi anche a lungo termine (in un caso fino a 101 mesi dal primo episodio di encefalite).

Indagini diagnostiche

Il liquor mostra spesso pleiocitosi linfocitaria; nella casistica di Lai 9/10 pazienti presentavano un liquor con pleiocitosi (mediana di 24 cellule/ul con range 6 – 75). Nello stesso lavoro la RM cerebrale mostrava 8/9 pazienti positivi con iperintensità della regione temporo-mesiale.

La diagnosi è confermata dalla positività della ricerca su siero (o liquor) degli anticorpi diretti contro l'antigene AMPAR con tecniche di immunofluorescenza su linee cellulari esprimenti la proteina.

Tumori associati

L'encefalite associata ad anti-AMPAR, nei casi finora descritti, si associa a neoplasia della mammella, del polmone (SCLC) e del timo. Dei 10 pazienti descritti da Lai, in 7 fu possibile diagnosticare un tumore (follow up con mediana di 16 mesi) al primo episodio o alla prima recidiva clinica.

Terapia e prognosi

La risposta alla terapia è buona. Tutti i pazienti finora descritti, trattati al primo episodio con immunoterapia e rimozione del tumore quando presente, hanno dimostrato un recupero soddisfacente. In presenza di una recidiva clinica tuttavia la risposta risulta spesso parziale e si accompagna ad importanti sequele (deficit di memoria, disturbi comportamentali). Di conseguenza l'outcome non dipende dalla presenza o meno di una neoplasia sottostante, piuttosto è determinato da un'adeguata gestione delle recidive, che si può avvalere anche di un trattamento immunosoppressivo (es. azatioprina)²³.

ENCEFALITE CON ANTICORPI ANTI-GABABR

Patogenesi

I recettori del GABA di tipo B sono recettori accoppiati a proteine G costituite da due subunità, GABAB1 e GABAB2. Tali recettori intervengono in processi di inibizione presinaptica e postsinaptica mediati dal GABA. Essi sono ubiquitari a livello di SNC, ma le regioni più ricche sono l'ippocampo, il talamo e il cervelletto. Gli anticorpi decritti in pazienti affetti da encefalite autoimmune riconoscono la subunità GABAB1, necessaria per il legame con il neurotrasmettitore e la funzione del recettore, mentre la subunità GABAB2 è necessaria per la corretta localizzazione a livello della membrana cellulare e per l'accoppiamento con le proteine G.

Per gli anticorpi anti-GABABR, appartenenti alla classe IgG1, vi sono evidenze a supporto di un meccanismo di tipo citotossico complemento-mediato²⁹.

Quadro clinico

Le caratteristiche delle encefaliti associate ad anticorpi anti-GABA_BR sono solo parzialmente note. Le rassegne di pazienti affetti disponibili ad oggi in letteratura sono quella del gruppo di J. Dalmau²⁹ che descrive 15 pazienti affetti, e quella del gruppo di F. Graus³⁰, che riporta le caratteristiche di 10 pazienti. Entrambe le casistiche sono di tipo retrospettivo, ossia sono state ottenute screenando popolazioni di pazienti affetti da encefalite di sospetta natura paraneoplastica o idiopatica. L'età media dei pazienti è globalmente di circa 60 anni, con una predominanza di pazienti di sesso maschile. Le caratteristiche cliniche ricordano quadri classici di encefalite limbica (*vedi sopra*). Tutti i pazienti presentano invariabilmente confusione e perdita di memoria; le crisi epilettiche sono presenti nella quasi totalità dei pazienti e spesso costituiscono l'esordio della patologia. Sono frequenti le manifestazioni di tipo psichiatrico.

Indagini strumentali

L'analisi del liquor rileva una modesta pleiocitosi (9/10 Dalmau, 4/10 Graus). L'EEG spesso mostra segni irritativi, coerentemente con l'alto numero di pazienti con crisi epilettiche. La RM può evidenziare un interessamento infiammatorio temporo-mesiale uni- o bilaterale (10/15 Dalmau, 4/10 Graus).

La diagnosi è confermata dalla positività della ricerca su siero (o liquor) degli anticorpi diretti contro l'antigene GABA_BR (immunofluorescenza su linee cellulari transfettate con l'antigene).

Tumori associati

Sui 15 pazienti descritti da Dalmau, 7 pazienti presentavano un tumore, diagnosticato all'epoca di insorgenza della sindrome neurologica: 5 pazienti con tumore polmonare a piccole cellule (SCLC), un tumore polmonare neuroendocrino ed un'adenopatia mediastinica. Sui 10 pazienti descritti da Graus invece, 9 pazienti presentavano un tumore: 8 SCLC e un carcinoide del timo.

L'alta incidenza di tumori nelle due casistiche deve essere considerata con prudenza, considerata la natura retrospettiva degli studi (*vedi sopra*). Il lavoro del gruppo di Graus permette di concludere che gli anticorpi anti-GABA_BR sono i più frequenti anticorpi identificati in pazienti affetti da encefalite limbica sieronegativa associata a SCLC.

Terapia e prognosi

L'encefalite da anticorpi anti-GABA_BR ottiene una risposta alla terapia immunomodulante ed oncologica nel complesso meno soddisfacente rispetto agli altri tipi di encefalite descritti; tuttavia i dati finora disponibili in letteratura non permettono di trarre considerazioni conclusive sull'outcome.

BIBLIOGRAFIA

1. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64(1):97-108.
2. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc*;85(10):881-97.
3. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist*;17(2):67-74.
4. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91(3):481-96.

5. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1481-94.
6. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124(Pt 6):1138-48.
7. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50(3):339-48.
8. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 8):1831-44.
9. McKeon A, Marnane M, O'Connell M, Stack JP, Kelly PJ, Lynch T. Potassium channel antibody associated encephalopathy presenting with a frontotemporal dementia like syndrome. *Arch Neurol* 2007;64(10):1528-30.
10. Scheid R, Lincke T, Voltz R, von Cramon DY, Sabri O. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. *Arch Neurol* 2004;61(11):1785-9.
11. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*;18(1):19-e3.
12. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*;67(3):330-5.
13. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006;129(Pt 6):1570-84.
14. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124(Pt 12):2417-26.
15. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50(1):73-8.
16. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-40.
17. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*;133(9):2734-48.
18. Schulte U, Thumfart JO, Klocker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006;49(5):697-706.
19. Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol* 2003;162(6):1149-60.
20. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25-36.
21. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66(1):11-8.
22. 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*;133(Pt 6):1655-67.
23. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol*;13(3):324-32.
24. Keifer J, Zheng Z. AMPA receptor trafficking and learning. *Eur J Neurosci*;32(2):269-77.
25. Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, Spedding M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009;56(1):2-5.
26. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65(4):424-34.
27. Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology*;74(3):265-7.
28. Graus F, Boronat A, Xifro X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*;74(10):857-9.
29. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*;9(1):67-76.
30. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*;76(9):795-800.