

Sei qui: [Home](#) > [Volume 19](#) > Encefaliti autoimmuni: una sottile linea di confine tra psichiatria e neurologia. Come definire precocemente la diagnosi in condizioni di overlap di segni e sintomi

Volume 19 - 21 Gennaio 2020

Encefaliti autoimmuni: una sottile linea di confine tra psichiatria e neurologia. Come definire precocemente la diagnosi in condizioni di overlap di segni e sintomi

Autori

Giuseppe Cardamone¹, Antonella Bruni², Edvige Facchi³, Nadia Magnani²

1 Medico, Psichiatra e Psicoterapeuta, Direttore Area Salute Mentale Adulti, Azienda USL Toscana Centro, Prato

2 Medico, Psichiatra, Unità funzionale Salute Mentale Adulti di Grosseto, Azienda USL Toscana Sudest

3 Medico, Psichiatra e Psicoterapeuta, Direttore ff. Unità funzionale Salute Mentale Adulti di Grosseto, Azienda USL Toscana Sudest

Riassunto

Il presente lavoro si propone di evidenziare una serie di punti chiave per la precoce identificazione e corretta gestione dei pazienti in cui sussista il sospetto di una encefalopatia autoimmune alla base di uno specifico quadro psicopatologico, attraverso l'analisi di una serie di articoli pubblicati nel periodo 2008-2018.

Vengono quindi proposti segni clinici e strumentali che in presenza di psicosi atipiche o quadri psichiatrici di nuova insorgenza, possono orientare in termini di diagnosi differenziale, verso un'etiologia neurologica autoimmune.

Summary

This paper aims to highlight a series of key points for early identification and correct management of patients when there is a suspicion of an autoimmune encephalopathy as a cause of a specific psychopathological expression, through the analysis of a series of papers published in the period 2008-2018.

Clinical and instrumental signs are therefore proposed that, in the presence of atypical psychoses or new-onset psychiatric disorders, can orient, in terms of differential diagnosis, towards an autoimmune neurological etiology.

Background

Riconoscere meccanismi autoimmuni alla base di alcuni sintomi ha portato, nell'ultima decade, ad un radicale cambiamento nell'interpretazione dei paradigmi di sviluppo di molti disturbi psichiatrici. Dispercezioni uditive e visive, labilità dell'umore, anomalie comportamentali improvvise, alterazioni del pattern ipnico possono rappresentare, per converso, i sintomi di esordio di diverse patologie autoimmuni, spesso di pertinenza neurologica, che vengono erroneamente identificate e trattate come patologie psichiatriche primarie, con aumento della latenza dei tempi di cura e peggioramento della prognosi.

Non esiste, ad oggi, però, un vero consenso su quale pool di sintomi debba necessariamente richiedere un approfondimento diagnostico avanzato con indagini mirate allo screening delle patologie neurologiche autoimmuni, come la misurazione degli anticorpi antineuronali o tecniche di neuroimaging specifiche [1][2]. Sono stati, inoltre, descritti casi nei quali una sintomatologia depressiva, rappresenta l'esordio di una tiroidite autoimmune, con encefalopatia secondaria (Encefalopatia di Hashimoto) in soggetti con normale profilo ormonale tiroideo, che risultano, prevedibilmente, resistenti ai convenzionali trattamenti antidepressivi, con remissione della sintomatologia solo dopo avvio di terapia steroidea [3]. Tali osservazioni riflettono la necessità di riconsiderare, fin dalla prima valutazione delle presentazioni psichiatriche, l'approccio alla diagnosi differenziale rispetto alle condizioni organiche autoimmuni.

Obiettivo e metodologia

Il presente paper ha la finalità di evidenziare una serie di punti chiave per la precoce identificazione e corretta gestione dei pazienti in cui sussista il sospetto di una encefalopatia autoimmune alla base di uno specifico quadro psicopatologico.

È stato realizzato attraverso l'analisi di circa 20 recenti articoli ritenuti centrali sul tema, ottenuti attraverso la consultazione dei seguenti motori di ricerca: *MEDLINE (through OvidSP; Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, the Netherlands)*, *CINAHL (through EBSCO; EBSCO Information Services, Ipswich, MA, USA)*, *Embase (through Ovid; Wolters Kluwer)*, *PsycINFO (through EBSCO)*, *AgeLine*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, and *Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE)* utilizzando come parole chiave "encefalopatie autoimmuni" e "psicosi autoimmuni" e come range temporale delle pubblicazioni il periodo dal 2008 al 2018.

Risultati e Discussione

Nel 2007, la descrizione dell'encefalite mediata dall'anticorpo del recettore N-metil-D-aspartato (NMDAR)1 e il suo successivo riconoscimento come principale causa di encefalite autoimmune sono stati un punto di svolta per la neurologia clinica. Si tratta di una forma di encefalopatia progressiva causata dagli autoanticorpi immunoglobulinici G (IgG) della subunità NR1 dell'NMDAR. [4]

Prima di evolvere nel suo quadro neurologico polimorfo (sono descritti quadri convulsivi, disturbi della memoria, del movimento e delle funzioni autonome) questa forma di encefalite si presenta, di solito, con un quadro di psicosi.

Dai report stilati a diagnosi completata risulta che circa l'80% dei pazienti con Encefalite autoimmune sia stato valutato in prima istanza nei Servizi di Salute Mentale. [3]

Dalle prime segnalazioni ad oggi sono state prodotte una vasta gamma di evidenze scientifiche, volte ad identificare, nelle popolazioni di pazienti psicotici, altri autoanticorpi coinvolti, associati a forme di encefalite non-NMDAR.

Sono, comunque, molte le evidenze anche di casi in cui le manifestazioni psichiatriche "isolate" rappresentano il segno clinico principale di encefalite da anticorpi NMDAR sensibili alle normali immunoterapie (corticosteroidi per via endovenosa, immunoglobuline per via endovenosa, plasmaferesi e terapie di seconda linea come rituximab e simili).

Formulare una diagnosi esatta e precoce rimane, però, molto più complesso nelle cd "forme fruste" o nelle forme con sintomi neurologici sfumati o incompleti. [4]

Nelle psicosi a sospetta eziologia organica (inclusa la disregolazione immunologica) viene raccomandato un approccio diagnostico multimodale che si caratterizza principalmente per un'accurata valutazione clinica costituita da: un'anamnesi medica e neurologica approfondita, l'esecuzione di esami neurologici e generali mirati, il riconoscimento di presentazioni psicotiche atipiche e l'identificazione di segni clinici "accessori" indicativi di disregolazione immunitaria dopo aver escluso altre cause organiche [5,6,7].

Elementi clinici suggestivi di encefalopatia autoimmune potrebbero essere:

- (1) presentazione psicotica atipica;
- (2) disturbi neurologici come encefalopatia in rapida evoluzione, convulsioni tra cui distonie faciobrachiali (patognomoniche per encefalite limbica associate ad anticorpo 1 (LGI1) inattivato ricco di leucina), movimenti anormali, instabilità autonoma, difficoltà nel linguaggio e livello ridotto di coscienza;
- (3) sintomi sistemici antecedenti le manifestazioni psichiche o malattia febbrile simil-virale indicativa della fase prodromica dell'autoimmunità;
- (4) segni clinici non coerenti o sfumati sull'esame neurologico;
- (5) forte storia personale o familiare di disturbi autoimmuni.

Molti lavori condotti su popolazioni di pazienti psichiatrici convergono nell'identificare, nelle psicosi di nuova insorgenza, alcuni "segnali di allerta" che è possibile considerare indicativi di eziologia autoimmune. [8], [9],[10],[11].

SEGNI CLINICI DI ALLERTA

- Diminuzione dei livelli di coscienza
- Posture o movimenti anormali (discinesia orofacciale o degli arti)
- Instabilità autonoma (incontinenza urinaria, ipo-ipertermia, tachi/bradicardia...)

- Crisi epilettiche focali
- Convulsioni distoniche faciobrachiali
- Sospetto di sindrome maligna da neurolettici
- Afasia o disartria
- Rapida progressione della psicosi (nonostante idonea terapia)
- Iponatriemia
- Catatonia
- Cefalea
- Altre malattie autoimmuni (ad es. tiroidite)

SEGNI STRUMENTALI DI ALLERTA

- Pleocitosi linfocitaria cerebrospinale o bande oligoclonali specifiche del fluido cerebrospinale (CSF) senza evidenza di infezione
- Anomalie RM (iperintensità mesiotemporali, segni di atrofia)
- Anomalie EEG (rallentamento, attività epilettiforme al tracciato con onde delta estreme).

Molti autori enfatizzano il ruolo principale dell'esame del liquido cefalorachidiano negli esordi psicotici.

È fondamentale sottolineare che un test sierico per gli anticorpi NMDAR con esito positivo non equivale a una diagnosi di encefalite anticorpale NMDAR, né implica, da solo, che un determinato paziente risponderà all'immunoterapia: è importante quindi che tutti i pazienti che risultano positivi vengano sottoposti a una puntura lombare con analisi CSF non solo per gli anticorpi NMDAR, ma per altri marcatori di infiammazione, compresi i globuli bianchi, le bande proteiche e oligoclonali, nonché MRI ed EEG, per consentire una decisione mirata sul trattamento con l'immunoterapia.[12],[13],[14].

Altri Autori, raccomandano il test del liquido cerebrospinale anche in pazienti sieronegativi per gli anticorpi NMDAR con psicosi acuta che presentano segni e sintomi indicativi di encefalite autoimmune. [14]

Tale approccio sebbene sia valido sul piano concettuale, non è unanimemente condiviso anche in considerazione del fatto che si tratterebbe, di una metodica non ben tollerata e vissuta come invasiva dai pazienti. Sebbene il test CSF non sia presente nelle attuali linee guida per la gestione della psicosi (ad es. www.nice.org.uk; www.dgppn.de), una base di prove dimostra che l'analisi CSF di routine nei pazienti con psicosi riveli marcatori di eziologie infiammatorie o infettive, oltre a rendere possibile la diagnosi di encefalite autoimmune. In alcuni di questi casi i risultati del liquido cerebrospinale hanno determinato direttamente la riformulazione della diagnosi e/o portato ad un approccio terapeutico alternativo con buoni esiti complessivi.

Recenti evidenze dimostrano, inoltre, che le punture lombari possono, in contesti di dubbio diagnostico, mostrare più utilità clinica rispetto ad altre indagini inclusa la risonanza magnetica. [15], [16], [17].

È stato, altresì, verificato che nei Centri in cui questa procedura viene effettuata abitualmente, si riscontra un alto livello di accettabilità e tollerabilità. [18]

Pur riconoscendo una più difficile applicabilità di questa indagine in un contesto psichiatrico, è necessario reconsiderarla all'interno dei protocolli diagnostici standard, qualora sussista un forte sospetto dell'eziologia organica dei sintomi psicotici. [19]

Alcune evidenze sottolineano l'importanza del monitoraggio dei sintomi psichiatrici anche dopo la risoluzione dell'episodio di encefalite autoimmune, in quanto sono descritti casi di sequele psichiatriche e cognitive persistenti nella fase post-acuta. [20]

Conclusioni

Dalle osservazioni raccolte si evince come sia importante considerare nei quadri psichiatrici di nuova insorgenza e nelle psicosi atipiche, la diagnosi differenziale con quadri neurologici e tra questi la possibilità di encefaliti su base autoimmunitaria, avviando il paziente ad adeguati screening diagnostici per evitare errori/ritardi diagnostici, mistrattamenti e sequele per i pazienti.

È auspicabile, nell'ambito della ricerca clinica, la raccolta di ulteriori dati relativi la prevalenza dei suddetti quadri e le forme di presentazione nell'ambito dei Servizi di Salute Mentale, nonché la sinergia con altri specialisti quali ad es i neurologi, per la costruzione di percorsi osservazionali e diagnostici mirati.

Bibliografia

- [1] Zandi MS, Irani SR, Lang B, et al. "Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia". *J Neurol* (2011); 258:686–8.
- [2] Endres D, Perlov E, Baumgartner A, et al. "Immunological findings in psychotic syndromes: a tertiary care hospital's CSF sample of 180 patients." *Front Hum Neurosci* (2015); 9:476.
- [3] Dominique Endres, Evgeniy Perlov, Oliver Stich and Ludger Tebartz van Elst "Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) presenting as major depression" Endres et al. *BMC Psychiatry* (2016) 16:184 DOI 10.1186/s12888-016-0897-3.
- [4] Malter MP, Elger CE, Surges R. "Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis". (*Seizure*) (2013);22: 136–40.
- [5] Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. "Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis". *JAMA Neurol* (2013); 70(9): 1133–9.
- [6] Yoshimura B, Takaki M. "Anti-NMDA receptor antibody positivity and presentations without seizure, involuntary movement, hypoventilation, or tumor: a systematic review of the literature". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2017); 29(3): 267–74.
- [7] Pearlman DM, Najjar S. "Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder". *Schizophr Res* (2014); 157 (1–3): 249–58.
- [8] Wang, J., Zhang, B., Zhang, M., Chen, J., Deng, H., Wang, Q., et al. Comparisons between psychiatric symptoms of patients with anti-NMDAR encephalitis and new-onset psychiatric patients. *Neuropsychobiology* (2017). 75, 72–80. doi: 10.1159/000480514.
- [9] Warikoo, N., Brunwasser, S. J., Benz, A., Shu, H. J., Paul, S. M., Lewis, M., et al. "Positive allosteric modulation as a potential therapeutic strategy in anti-NMDA receptor encephalitis." *J. Neurosci.* (2018). 38, 3218–3229. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3377-17.2018.

- [10] Warren, N., Siskind, D., and O’Gorman, C. “Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis.” *Acta Psychiatr. Scand.* (2018). 138, 401–408. doi: 10.1111/acps.12941.
- [11] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* (2016) 15(4):391–404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [12] Khandanpour N, Hoggard N, Connolly DJ. “The role of MRI and CT of the brain in first episodes of psychosis”. *Clin Radiol* (2013); 68(3): 245–50.
- [13] Albon E, Tsourapas A, Frew E, Davenport C, Oyeboode F, Bayliss S, et al. “Structural neuroimaging in psychosis: a systematic review and economic evaluation”. *Health Technol Assess* (2008); 12(18): iii–iv, ix–163.
- [14] Falkenberg I, Benetti S, Raffin M, Wuyts P, Pettersson-Yeo W, Dazzan P, et al. “Clinical utility of magnetic resonance imaging in first-episode psychosis”. *Br J Psychiatry* (2017); 211(4): 231–7.
- [15] Bechter K, Reiber H, Herzog S, Fuchs D, Tumani H, Maxeiner HG. “Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction”. *J Psychiatr Res* (2010); 44(5): 321–30.
- [16] Kranaster L, Koethe D, Hoyer C, Meyer-Lindenberg A, Leweke FM. “Cerebrospinal fluid diagnostics in first-episode schizophrenia”. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2011); 261(7): 529–30.
- [17] Orlovska S, Köhler-Forsberg O, Brix S, Nordentoft M, Kondziella D, Krogh J, et al. “Systematic review and meta-analysis of cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders”. *Neurol Psychiatry Brain Res* (2018); 29: 17–8.
- [18] van Sonderen A, ijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* (2016) 87(14):1449–56. doi:10.1212/WNL.0000000000003173.
- [19] Adam Al-Diwani, Thomas A. Pollak, Alexander E. Langford and Belinda R. Lennox “Synaptic and Neuronal Autoantibody-Associated Psychiatric Syndromes: Controversies and Hypotheses” *Frontiers in Psychiatry* (2017), 8(13). doi: 10.3389/fpsy.2017.00013.
- [20] Pollak TA, Moran N. “Emergence of new-onset psychotic disorder following recovery from LGI1 antibody-associated limbic encephalitis” *BMJ Case Rep* (2017). doi:10.1136/bcr-2016-218328.