

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Exploring the diagnostic challenges of autoimmune encephalitis: the impact of lifestyle factors on clinical assesment

Emilija Šlajūtė¹, Greta Pšemeneckienė^{1,2}

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Neurology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Autoimmune limbic encephalitis is an antibody-mediated inflammatory disease affecting the CNS, characterized by short-term memory impairment, epileptic seizures, and psychiatric symptoms—manifestations common to a broad spectrum of diseases. Despite established diagnostic criteria, the differential diagnosis of limbic encephalitis is challenging.

Case report. A 41-year-old woman, previously experiencing a fever, developed an epileptic seizure, followed by impaired consciousness, behavior, and memory. Blood, urine, and CSF analysis revealed no significant changes. COVID-19 infection, chronic CNS infections, and psychoactive substance use were excluded. Brain MRI suggested limbic encephalitis, prompting an Autoimmune Encephalitis Panel evaluation. Given the history of alcohol abuse, Wernicke's encephalopathy remained a consideration, leading to the treatment with thiamine and antipsychotics. All symptoms except memory impairment resolved. Further assessment for persistent memory issues identified neuropsychological and radiological uncus pathology features. Subsequent analyses of CSF and the CSF Autoimmune Encephalitis Panel showed no abnormalities. However, Anti-Yo and Anti-Recoverin onconeural antibodies, which were not specific to the patient's condition, were identified in the blood serum in the absence of oncology. After the exclusion of other causes, limbic encephalitis was set as the most likely diagnosis, which resulted in the administration of methylprednisolone and cognitive function restoration.

Conclusions. The presence of overlapping symptoms in limbic encephalitis and the identification of numerous potential causes of condition complicate its differential diagnosis. It is essential to approach the assessment of the patient's comorbidities and lifestyle factors with caution, recognizing that they may not directly cause the observed condition.

Keywords: autoimmune encephalitis, paraneoplastic syndromes, anti-Yo antibodies, Wernicke encephalopathy.

Autoimuninių encefalitų diagnostikos iššūkiai: gyvenenos veiksnių įtaka klinikiniam įvertinimui

Emilija Šlajūtė¹, Greta Pšemeneckienė^{1,2},

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

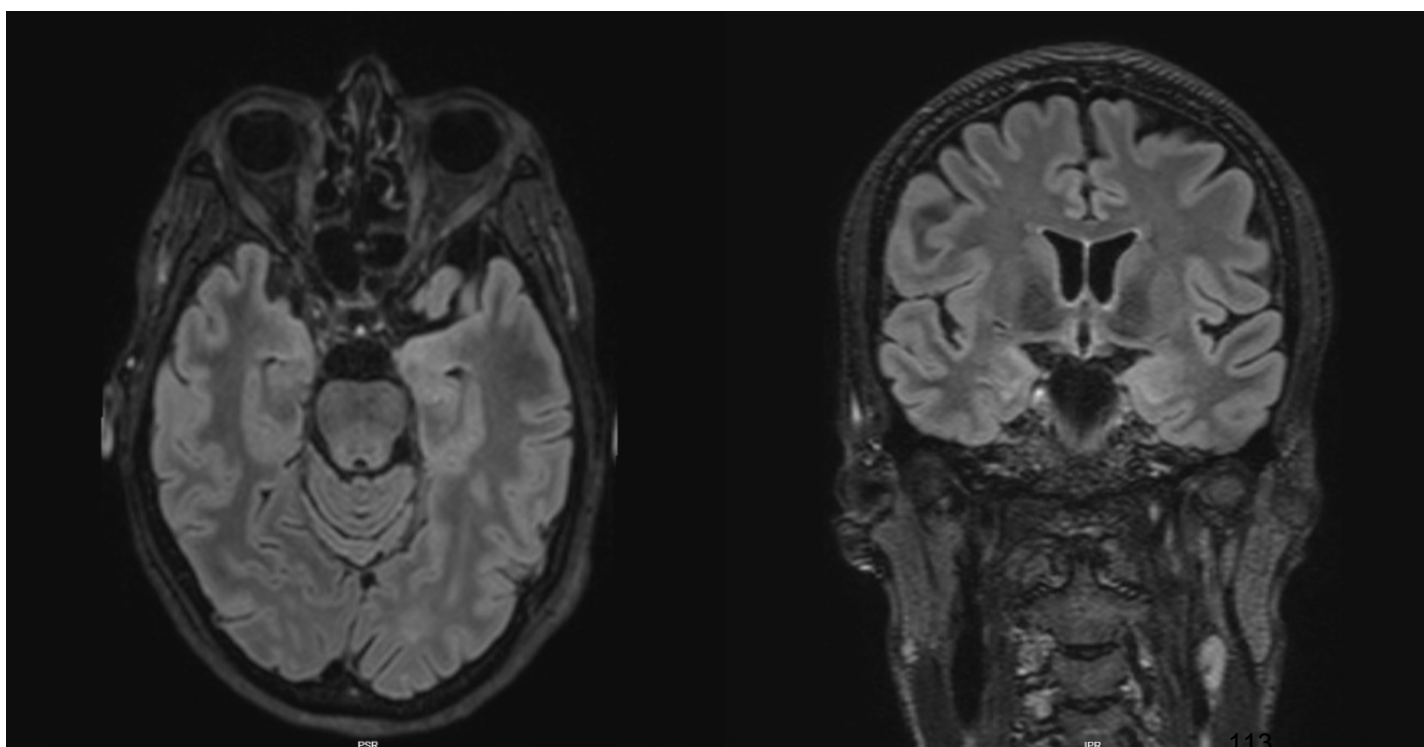
²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Neurologijos skyrius, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Autoimuninis limbinis encefalitas yra antikūnų medijuojama centrinės nervų sistemos uždegiminė liga, kuriai būdingi trumpalaikės atminties sutrikimai, epilepsijos priepuoliai, psichikos sutrikimai – simptomai, kurie būdingi ir daugeliui kitų ligų. Nors limbinis encefalitas turi apibrėžtus diagnostinius kriterijus, ši liga vis dar yra diferencinės diagnostikos iššūkis.

Klinikinis atvejis. 41 m. amžiaus moteris po karščiavimo epizodo įvyko epilepsijos priepuolis, po kurio išsivystė sąmonės, elgesio ir atminties sutrikimai. Kraujo, šlapimo ir likvoro tyrimuose reikšmingų pokyčių nebuvo. Psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas, COVID-19 infekcija ir lėtinės CNS infekcijos buvo ekskliuduotos. Atlikus galvos smegenų MRT, įtartas limbinis encefalitas ir paimta autoimuninių encefalitų antikūnų paletė. Dėl reguliaraus alkoholio vartojimo anamnezės nebuvo galima atmesti Wernicke encefalopatijos diagnozės, todėl paskirtas gydymas tiaminu ir antipsichotiniais preparatais. Po gydymo pacientės būklė pagerėjo, tačiau išliko atminties sutrikimas. Atlikus ištyrimą dėl išlikusio atminties sutrikimo, buvo nustatyti uncus patologijai būdingi neuropsichologiniai ir radiologiniai pokyčiai. Likvoro uždegiminių pakitimų ir antineuroninių antikūnų nerasta. Kraujo serume nustatyti pacientės būklei nespecifiški anti-Yo ir anti-Recoverin antikūnai, tačiau onkologinis procesas neaptiktas. Atmetus galimas kitas priežastis, diagnozuotas limbinis encefalitas ir paskirtas gydymas metilprednizolono kursu, po kurio kognityvinis deficitas regresavo.

Išvados. Su kitomis būklėmis persidengiantys limbinio encefalito klinikiniai požymiai ir keletu galimų priežastinių veiksnių nustatymas lemia sudėtingą diferencinę diagnostiką. Svarbu išlaikyti budrumą vertinant greutines patologijas ir gyvenenos veiksnius, nes šie faktoriai ne visada yra paciento būklės priežastis.



1. Įvadas

Autoimuninis encefalitas (AE) yra smegenų uždegiminė liga, kurią lemia antineuroninių antikūnų sukeltas autoimuninis atsakas prieš smegenų audinio ląsteles. Pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas autoimuniniu encefalitu didėja. Galimai dažnesnį autoimuninio encefalito atvejų skaičių lemia geresnės diagnostinės galimybės ir vis plačiau taikoma antineuroninių antikūnų paieška likvoro ir kraujo serume.

Limbinis encefalitas (LE) yra viena iš autoimuninio encefalito formų. Klasikinės LE išraiškos yra trumpalaikės atminties sutrikimas, epilepsijos priepuoliai ir psichiatriniai simptomai. Be minėtų požymių LE yra būdingas platus spektras simptomų, kurie būdingi ir kitoms būklėms, todėl liga pasižymi sudėtinga diagnostika ir yra iššūkis specialistams.

Ankstyva LE diagnozė lemia savalaikį gydymą, kuris užtikrina geresnes ligos išėitis, retina epilepsijos priepuolių dažnį ir padeda išsaugoti kognityvines funkcijas. LE sukeltas ir diagnostikoje svarbūs antikūnai, susiję su paraneoplastiniais neurologiniais sindromais, ir antikūnai prieš neuronų paviršiaus antigenus yra siejami su didele piktybinių susirgimų rizika. LE diagnozė ir šių antikūnų nustatymas gali padėti įtarti onkologinę ligą dar nepasireiškus klinikiniams ligos požymiams.

Šiame straipsnyje pristatome sudėtingos diferencinės diagnostikos limbinio encefalito atvejį.

2. Klinikinis atvejis

41 m. amžiaus moteriai įvyko generalizuotų toninių-kloninių traukulių priepuolis, po kurio pakito pacientės elgesys, atsirado dezorientacija, haliucinacijos, sutriko epizodinė atmintis. Savaitę iki priepuolio pacientė karščiaavo. Kraujo tyrimuose rasta saiki hiponatremija ir saiki leukocitozė neutrofilų sąskaita. Kituose tyrimuose reikšmingų

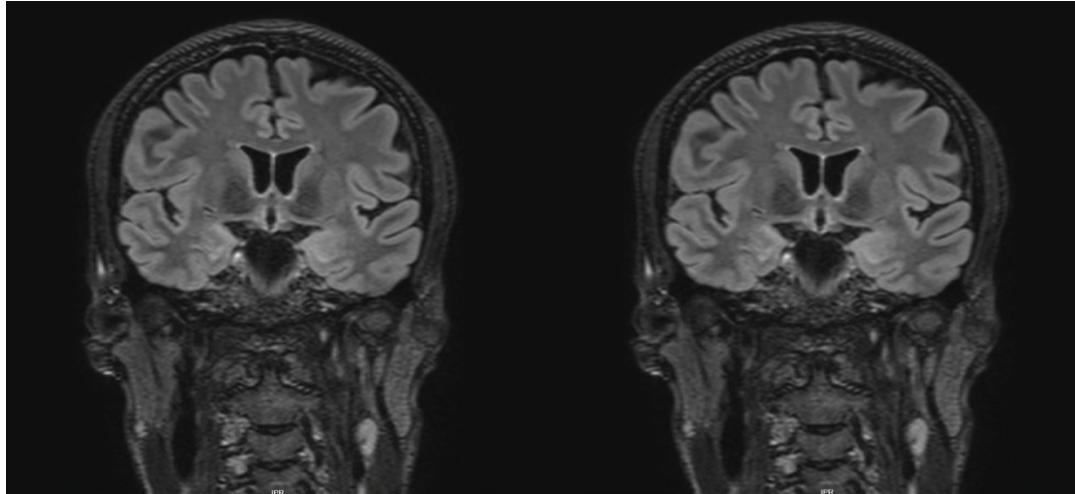
pakitimų nerasta. Likvoro citozės nebuvo (4×10^6 ląstelių/l), bendro baltymo kiekis normalus (0,3 g/l). Kraujo serume rasti saikiai padidėję IgM ir IgG prieš citomegalo virusą. COVID-19 infekcija ir lėtinės CNS infekcijos (neuroboreliozė, HSV infekcija, erkinis encefalitas, hepatito C sukelta hepatinė encefalopatija) buvo ekskliudotos. Narkotikų testas, atliktas siekiant atmesti psichoaktyviųjų medžiagų vartojimą, buvo neigiamas. Neuropsichologinis kognityvinių funkcijų įvertinimas ūmioje ligos stadijoje neatliktas. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) abipus kortikosubkortikaliai migdoliniame kūne ir hipo-kampe rasti hiperintensiniai židiniai T2W režime be difuzijos restrikcijos pokyčių DWI/ADC režimuose. Mažiau išreikšti hiper-intensiniai židiniai rasti smilkininėse ir kaktinėse skiltyse. Įtarus LE, buvo paimta autoimuninių encefalitų antikūnų paletė ir atliktas ištyrimas dėl onkologinio proceso, bet naviko nerasta. Laukiant antikūnų tyrimo rezultatų, patikslinta pacientės anamnezė ir išsiaiškinta, jog pacientė keletą metų reguliariai vartoja alkoholį. Negalint atmesti Wernicke encefalopatijos, pradėtas gydymas tiamino intraveninėmis infuzijomis terapi-nėmis dozėmis ir antipsichotiniais preparatais. Po gydymo pacientės būklė pagerėjo, epilepsijos priepuoliai nebesikartojė, tačiau išliko kognityvinis deficitas, todėl pacientė išleista į slaugos ligoninę. Vėliau tęstas ambulatorinis gydymas B grupės vitaminais, piracetamu ir psichiką koreguojančiais preparatais. Po keleto mėnesių pacientė kreipėsi į neurologą dėl išlikusio atminties sutrikimo. Siekiant įvertinti kognityvines funkcijas, buvo atliktas Protinės būklės mini tyrimas (angl. Mini Mental State Examination, MMSE) ir nustatytas ribinis kognityvinis sutrikimas (MMSE – 26 balai). Išplėstinio neuropsichologinio ištyrimo nebuvo galima atlikti. Likvoro uždegiminių pokyčių

nebuvo. Kraujo serume aptikti teigiami anti-Yo (PCA-1) antikūnai, žymus kobalamino, piridoksino ir tiaminpirofosfato koncentracijos padidėjimas bei saikus folio rūgšties koncentracijos sumažėjimas. Pakartojus galvos smegenų MRT, kairėje uncus projekcijoje rastas saikiai hiperintensinis židiny

T2W režime (1 pav.). Duomenų už Wernicke encefalopatijos diagnozę nepakako, todėl nutrauktas B grupės vitaminų skyrimas. Įtariant paraneo-plastinę encefalopatiją, buvo rekomenduota pakartoti patikrą dėl onkologinės ligos ir įvertinti galvos smegenų MRT dinamikoje.

1 paveikslas. Galvos smegenų MRT kairėje medialiai smilkininėje skiltyje (uncus projekcijoje) hiperintensinis židiny T2W režime.

Po
4



mėnesių galvos smegenų MRT kairėje uncus išliko saikiai hiperintensinio signalo. Atrankiniuose tyrimuose onkologinės ligos požymių nebuvo. Atlikus išplėstinį neuropsichologinį įvertinimą, nustatytas specifinis epizodinės atminties sutrikimas, pacientė sunkiai gebėjo išsaugoti naujus prisiminimus, formuoti naujus asociatyvinius ryšius – požymiai specifiški uncus patologijai. Autoimuninių encefalitų antikūnų paletė likvoro buvo neigiama. Būdraujant elektroencefalogramoje (EEG) kairėje T-O srityje užregistruoti keli trumpi, nereguliarūs aukštesnės amplitudės, lėtesnio diapazono alfa-teta bangų epizodai. Miego EEG neatliktas, nes pacientė nesutiko. Išliekant abejonėms dėl limbinio encefalito diagnozės, pacientę nuspręsta stebėti. Neuropsichologinis ištyrimas kartotas keletą kartų, bet pacientės būklė nesikeitė. Dinamikoje 3 kartus atlikus autoimuninių encefalitų antikūnų tyrimą, anti-Yo antikūnų rezultatas kraujo serume buvo nepastovus. Paskutinį kartą kraujo serume gautas teigiamas

anti-Yo antikūnų ir ribinis anti-Recoverin antikūnų atsakymas.

Atmetus galimas kitas priežastis, pacientės būklė įvertinta kaip atipinis limbinio encefalito atvejis ir taikytas gydymas metilprednizolono kursu, po kurio pacientės kognityvinis deficitas regresavo.

3. Diskusija

Autoimuniniai limbiniai encefalitai yra siejami su paraneoplastiniais sindromais ir juos sukeliančiais specifiniais antikūnais. LE dažniausiai lemia antikūnai prieš neuronų paviršiaus antigenus (NMDA-R, LGI1, CASPR2, GABA-Br) ir antikūnai prieš antigenus, susijusius su paraneoplastiniais neurologiniais sindromais (GAD, Hu, Ma2, amfifizina ir CRMP5). Nustačius antikūnus prieš antigenus, susijusius su paraneoplastiniais neurologiniais sindromais, onkologinė liga aptinkama 25-90 % atvejų, nustačius antikūnus prieš neuronų paviršiaus antigenus – 10-60 % atvejų. Antikūnai,

lemiantys LE, nustatomi kraujo serume ir likvoro. Likvoro tyrimas yra jautresnis anti-NMDA antikūnams, o serumas – antikūnams prieš antigenus, susijusius su paraneoplastiniais neurologiniais sindromais, ir anti-LGI1 antikūnams.

Pacientės serume aptikti anti-Yo ir anti-Recoverin antikūnai, kurie priklauso antikūnų prieš antigenus, susijusius su paraneoplastiniais neurologiniais sindromais, grupei, įprastai nėra būdingi LE. Anti-Yo antikūnai dažniausiai yra aptinkami moterims ir sukelia paraneoplastinę smegenėlių degeneraciją esant krūtų ir kiaušidžių navikams. Nustačius anti-Yo antikūnus, onkologinė liga randama daugiau nei 90 % atvejų.

Anti-Recoverin antikūnai, kurie yra siejami su smulkialąstelinio plaučių ir krūtų vėžiu, sukelia retinopatiją.

Autoimuniniam limbiniam encefalitui būdingos poūmiai pasireiškiančios neurologinio ir psichiatrinio spektro klinikinės išraiškos. Esant tipinei ligos eigai, iš pradžių stebimi gripą primenantys simptomai, vėliau atsiranda darbinės atminties sutrikimas, epilepsijos priepuoliai, sąmonės sutrikimas, šizoafektiniai ir elgesio sutrikimai. Uždelstą diagnozę lemia klinikinių simptomų heterogeniškumas ir atipiniai LE simptomai kaip lėtinis skausmas, smegenėlinė ataksija, galvos skausmas, nistagmas. 2019 m. atliktoje retrospektyvioje studijoje nustatyta, kad 34-iesiems iš 50 (68 %) pacientų, sergančių LE, pirminė diagnozė buvo kita patologija, o vidutinė trukmė nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo iki LE diagnozės suformavimo – 8 mėnesiai. Siekiant AE diferencijuoti nuo kitų ligų, svarbu įvertinti ligos simptomų atsiradimo aplinkybes ir gretutines būklės kaip onkologinės ligos, kepenų ligos, imunodeficitas. Simptomų trukmė padeda atskirti ūmias neurologines būklės (pvz.: apsinuodijimą), autoimuninę encefalitą ir staiga paūmėjusias anksčiau nenustatytas neurodegeneracines ligas

. Taip pat svarbu kritiškai vertinti komorbiditumą ir socialinę anamnezę, nes šie veiksniai ne visada yra paciento būklės priežastis. AE diferencinės diagnostikos iššūkis yra atpažinti priežastinius veiksnius bei įvertinti, ar jie paciento būklę lemia veikdami kartu, ar priežastis yra tik vienas iš veiksnių.

LE diagnozuojamas, jei pacientas atitinka visus keturis Graus kriterijus: 1) trumpiau nei 3 mėnesius progresuojantys simptomai, kurie būdingi limbinės sistemos pažeidimui; 2) MRT T2W/FLAIR stebimi abipusiai temporalinių skilčių pakitimai; 3) likvoro citozė (leukocitų $> 5 \times 10^6/l$) arba EEG stebimas epilepsinis ar lėtų bangų aktyvumas temporalinėse skiltyse; 4) atmetos kitos priežastys. Jei galvos smegenų MRT T2W stebimi hiperintensiniai židiniai yra tik vienoje smegenų skiltyje, tokie pokyčiai vertinami kaip LE, jei randami specifiniai antikūnai. Mūsų pacientės galvos smegenų MRT stebėti vienpusiai LE būdingi pakitimai, bet specifinių antikūnų neaptikta. Jos likvoro tyrimų rezultatai buvo nebūdingi uždegiminės kilmės encefalopatijai. Tokiais atvejais LE negalima atmeti, nes likvoro pleocitozės ir baltymo kiekio padidėjimo dažnis gali skirtis tarp skirtingų antikūnų sukulto LE. Nors aprašyta pacientė neatitiko visų Graus diagnostinių kriterijų, LE diagnozuotas atmetus kitas galimas etiologijas, kliniškai ir radiologiškai nustačius limbinės srities pažeidimą.

4. Išvados

Su kitomis būklėmis persidengiantys limbinio encefalito klinikiniai požymiai ir keletu galimų priežastinių veiksnių nustatymas lemia sudėtingą diferencinę diagnostiką. Svarbu išlaikyti budrumą vertinant gretutines patologijas ir gyvensenos veiksnius, nes šie faktoriai ne visada yra paciento būklės priežastis.

Literatūros šaltiniai

1. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis—a systematic analysis. *Front Neurol*. 2019;10:804.
2. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166–77.
3. Ding JB, Dongas J, Hu K, Ding M. Autoimmune Limbic Encephalitis: A Review of Clinicoradiological Features and the Challenges of Diagnosis. *Cureus*. 2021;13(8).
4. Ellul MA, Wood G, van Den Tooren H, Easton A, Babu A, Michael BD. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):389–92.
5. Sadamatsu H, Kurihara Y, Takahashi K, Komiya K, Ogusu S, Hirakawa H, et al. Paraneoplastic Limbic Encephalitis Complicated with Small Cell Lung Cancer at the Time of Recurrence. *Case Rep Oncol*. 2019;12(2):466–72.
6. Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ*. 2019;191(19):E529–34.
7. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22(1):19–31.
8. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757–68.
9. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020;267(1):26–35.
10. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):1014.
11. Saraya AW, Worachotsueptrakun K, Vutipongsatorn K, Sonpee C, Hemachudha T. Differences and diversity of autoimmune encephalitis in 77 cases from a single tertiary care center. *BMC Neurol*. 2019;19(1).
12. Baumgartner A, Rauer S, Hottenrott T, Leyboldt F, Ufer F, Hegen H, et al. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis. *J Neurol*. 2019;266(1):124–32.
13. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S, et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2023;80(1):30–9.
14. Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ*. 2019;191(19):E529–34.
15. 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