



National University
of Athens
Greece

w w w . e p e m y . g r



Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση
περιστατικών

Με διαδικτυακή παρακολούθηση



Άνδρας 72 ετών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, επιληψία και αποπροσανατολισμό

Αιμίλιος Κακλαμάνος^{1*}, Λαμπρινή Μπούνου^{2*}, Ελισσάβητ Κεμανετζόγλου², Θεόδωρος Ανδρουτσάκος¹, Ιωάννα Μουστάκα², Αθηνά Ευθυμίου², Αθανάσιος Πρωτογέρου¹

¹Εργαστήριο και κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΈΚΠΑ

²Τμήμα νευρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

* Equal contribution in this work

Dept. of
Pathophysiology
School of Medicine



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων...

Παρουσίαση περιστατικού (1)

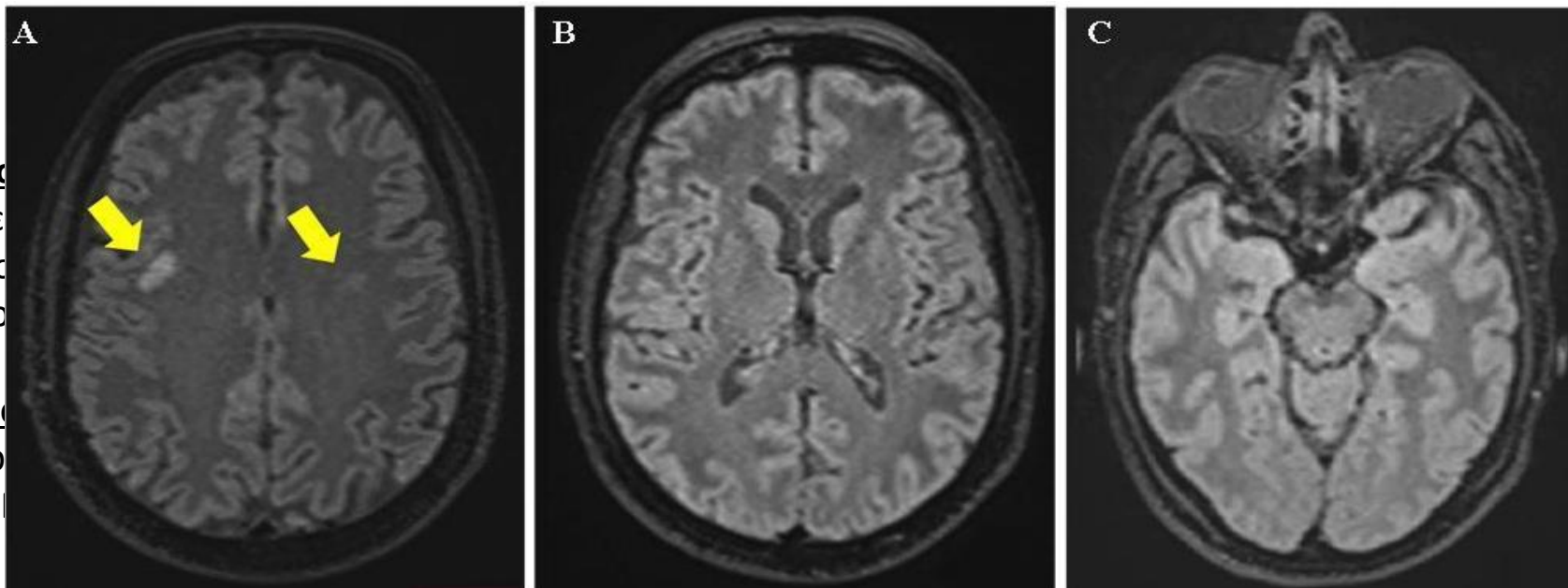
Αρχική παρουσίαση: 71 ετών Καυκάσιος άνδρας

➤ Γενικευμένη επιληπτική κρίση στο σπίτι (~2 λεπτά) με μετακριτική σύγχυση

Τελευταίος 1 μήνας:

- επεισόδια περιοδικής βραχείας διάρκειας απώλειας μνήμης + αποπροσανατολισμού
- Υποτροπιάζουσα ζάλη + διαλείπουσα σύγχυση (αναφερόμενη από τους συγγενείς)

Ατομικό αναμνηστικό: PA (σε χρόνια ύφεση) υπό λεφλουνομίδη
AY υπό φελοδιπίνη
Υπερλιπιδαιμία υπό ατορβαστατίνη



Φυο

Σε ε

Φυο

Χωρ

Εργ

Hgb

Ca, I

ικών

21)]

Διαφορική διάγνωση (1)

- ~~1. Ισχαιμικό ή αιμορραγικό ΔΕΕ~~
- ~~2. Υποσκληρίδιο αιμάτωμα~~
- ~~3. Υπαραχνοειδής αιμορραγία~~
- ~~4. Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών~~
- ~~5. Εγκεφαλική κάκωση~~
- ~~6. Θπίσθια αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια~~
- ~~7. Υποξεία ισχαιμική βλάβη~~
- ~~8. Εγκεφαλικό απόστημα~~
9. Μηνιγγίτιδα ή **εγκεφαλίτιδα**
- ~~10. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές~~
- ~~11. Απόσυρση~~
- ~~12. Μέθη Δηλητηρίαση ΟD~~
- ~~13. Υποκείμενο επιληπτικό σύνδρομο~~

Αρχικός έλεγχος με CT και MRI εγκεφάλου: χωρίς σημεία οξείας παθολογίας

Οσφυνωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ): 37 κύτταρα (λεμφοκύτταρα)

φυσιολογικά επίπεδα πρωτεϊνών και γλυκόζης

Μικροβιολογικές εξετάσεις ENY: (-) [Gram, India ink, Z-N χρώσεις, film array, καλλιέργειες, αντισώματα για West-Nile virus]

Παρουσίαση περιστατικού (2)

Υπόθεση εργασίας: ιογενής εγκεφαλίτιδα



Αρχική εμπειρική θεραπεία: IV ακυκλοβίρη 10mg/kg ΣΒ χ3
IV λεβετιρακετάμη 1000mg χ2



Κλινική πορεία: - αργή νευρολογική βελτίωση
- επιδεινούμενη υπονατρίαμια [$S_{Na}=123\text{mmol/L}$, $U_{Na}=143,5\text{mmol/L}$ (SIADH ή salt wasting syndrome?)]
- 2^η ΟΝΠ: 21 κύτταρα (λεμφοκύτταρα)



Συμπληρωματική Tx με υπέρτονο φυσιολογικό ορό για την υπονατρίαμια



Εξιτήριο: 14^η ημέρα νοσηλείας με σημαντική βελτίωση (3^η ΟΝΠ πλήρως φυσιολογική, $S_{Na}=139\text{mmol/L}$)



Tx μετά το εξιτήριο: Βαλακυκλοβίρη PO 1000mg χ2 για 7 ημέρες
Λεβετιρακετάμη PO 1000mg χ2
Νέα MRI εγκεφάλου και νευρολογική επανεκτίμηση σε 1 μήνα

Επανεισαγωγή

8 ημέρες μετά το εξιτήριο:

- Σταδιακά επιδεινούμενη επεισοδιακή μνήμη
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Παραφασίες
- Προσωπο-βραγχιόνιες δυστονικές κρίσεις (FBDS)*, > 100/ημέρα, ακόμη και στον ύπνο



Φυσική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος:

Εντός φυσιολογικών ορίων πλην της υπονατριάμιας ($S_{Na}=126\text{mmol/L}$)

Κ Ε Ν Π: 20 κινήσεις (20 κινήσεις) φυσιολογική επίπεδο παραϊόντων και ηλεκτάλυτα

Neuropsychological evaluation (upon readmission)

MMSE (Mini Mental State Examination) 24/30
(Orientation: 5/10, Registration: 3/3, Attention/Calculation: 5/5, Recall: 1/3, Language: 8/8, Copying: 1/1)

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) 16/30
(Visuospatial/Executive: 3/5, Naming: 3/3, Attention: 5/6, Language: 0/3, Abstraction: 2/2, Delayed recall: 0/5, Orientation: 2/6)

FAB (Frontal Assessment Battery) 8/18
(Similarities: 2/3, Lexical fluency: 0/3, Motor series: 3/3, Conflicting instructions: 0/3, Go-No Go: 0/3, Grasp reflex: 3/3)

Εμμένουσα υπονατριάμια παρά τη θεραπεία

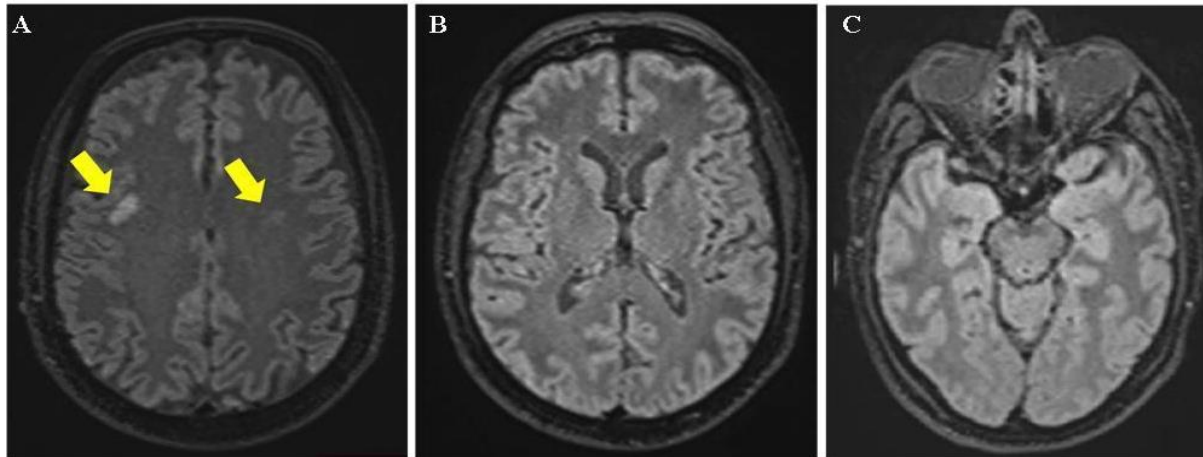
Διαφορική διάγνωση (2)

1. Λοιμώδης εγκεφαλίτιδα
2. Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα
3. Παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα
4. Νευροεκφυλιστική νόσος
5. Επιληπτικό σύνδρομο
6. Απομυελινωτική-φλεγμονώδης νόσος
7. Αγγειακά σύνδρομα
8. ~~Τοξική μεταβολική εγκεφαλοπάθεια~~
9. Ψυχιατρική νόσος

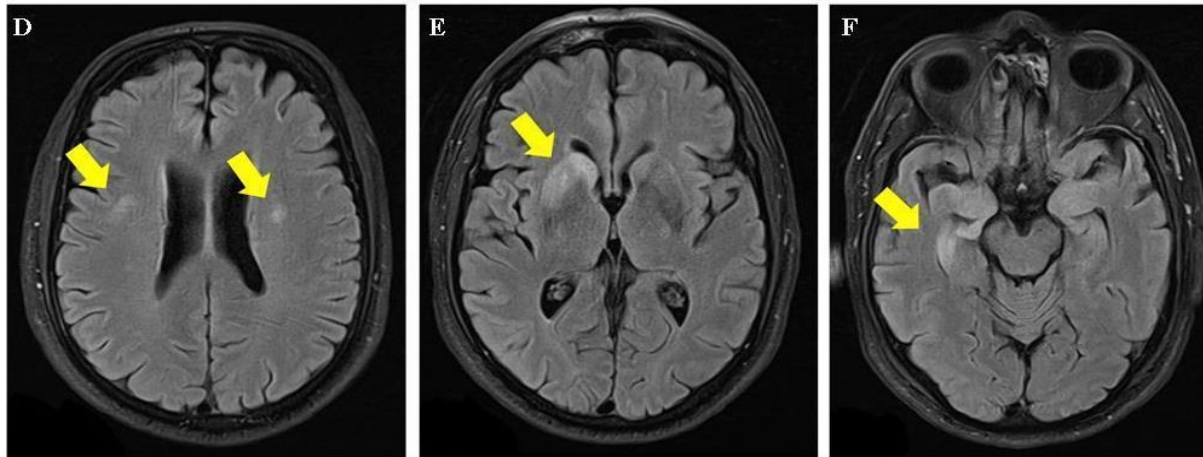
*ξαφνικές, ακούσιες, σύντομης διάρκειας, ασύμμετρες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις των άκρων και της κεφαλής που προσομοιάζουν σε μυοκλονίες

Περαιτέρω έλεγχος (1)

Αρχική παρουσίαση



Επανεισαγωγή



MRI εγκεφάλου στην ακολουθία FLAIR

A και D: παλιές βλάβες

E: **Φλεγμονώδεις βλάβες** στον έσω κροταφικό λοβό δίπλα στο πρόσθιο κέρας της πλάγιας κοιλίας.

F: **Φλεγμονώδεις βλάβες** στον έσω κροταφικό λοβό στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων μεταξύ του κερκοφόρου λοβού και του φακοειδούς πυρήνα

Διαφορική διάγνωση (2)

1. Λοιμώδης εγκεφαλίτιδα
2. Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα
3. Παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα
4. Νευροεκφυλιστική νόσος
5. Επιληπτικό σύνδρομο
6. Απομυελνωτική-φλεγμονώδης νόσος
7. Αγγειακά σύνδρομα
8. ~~Τοξική μεταβολική εγκεφαλοπάθεια~~
9. Ψυχιατρική νόσος

Περαιτέρω έλεγχος (2)

Δοκιμασία	Αποτέλεσμα
Απεικονίσεις	
CT θώρακος – κοιλίας	Φυσιολογική
Ολόσωμη PET-CT	Φυσιολογική
Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες	
ΗΕΓ	Φυσιολογικό
Εργαστηριακές εξετάσεις	
Ποικίλα αυτοαντισώματα	Μόνο anti-CCP [+]
Επίπεδα Ταυ, p-Ταυ και 14-3-3 στο ENY	Φυσιολογικά
Αντισώματα έναντι των γαγγλιοσιδίων στο ENY	Αρνητικά
Ολιγοκλωνικές μπάντες στο ENY	[+] ολιγοκλωνικές μπάντες τύπου 5 (ενδεικτικές για την παραγωγή αντισωμάτων στην περιφέρεια και παθητική μεταφορά τους στο ENY)
Αντισώματα για αυτοάνοσες / παρανεοπλασματικές εγκεφαλίτιδες (ENY και ορός)	[+] anti-LGI1 σε ορό και ENY [+] anti-VGKC στον ορό
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού και ανοσοκαθήλωση ορού	2 μονόκλωνα κλάσματα IgGκ
Οστεομυελική βιοψία	Διήθηση από 8% πλασματοκύτταρα → monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

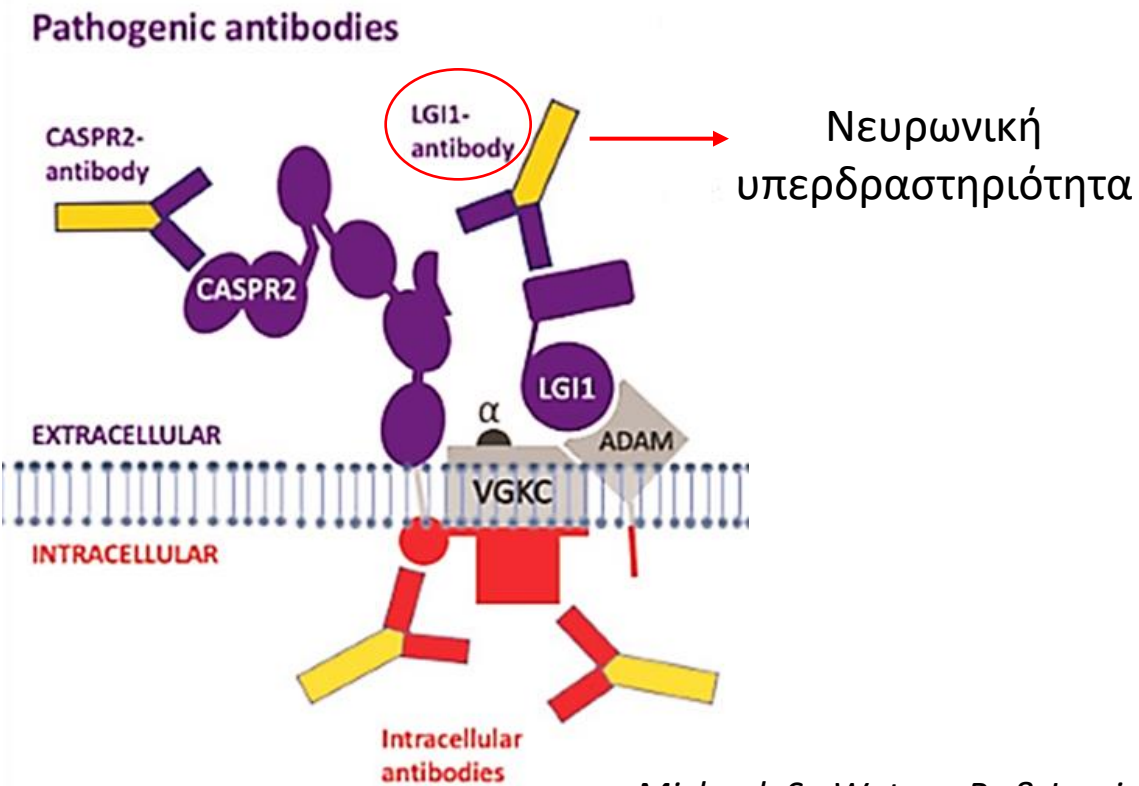
Differential diagnosis (2)

1. Λοιμώδης εγκεφαλίτιδα
2. Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα
3. Παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα
4. Νευροεκφυλιστική νόσος
5. Επιληπτικό σύνδρομο
6. Απομυελυνωτική-φλεγμονώδης νόσος
7. Αγγειακά σύνδρομα
8. Τοξική-μεταβολική εγκεφαλοπάθεια
9. Ψυχιατρική νόσος

Τελική διάγνωση

- ✓ [+] anti-LG1 αντισώματα σε ορό και ENY
- ✓ Υποξεία έναρξη ελλειμάτων μνήμης, FBDS και απαθητική συμπεριφορά
- ✓ Βλάβες στους κροταφικούς λοβούς στην T2-FLAIR ακολουθία της MRI
- ✓ Πλειοκυττάρωση του ENY
- ✓ Υπονατριαιμία

anti-LGI1 αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα
(Graus et al. *Lancet neurology*, 2016)
[LGI1: leucine-rich glioma inactivated 1]



Πρώτη περιγραφή της συνύπαρξης της LGI1 αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας με PA ή/και MGUS στη βιβλιογραφία!

Θεραπεία

Αρχική Tx: IV μεθυλπρεδνιζολόνη 1gr/ημέρα για 5 ημέρες, ακολουθούμενη από PO μεθυλπρεδνιζολόνη 48mg/ημέρα για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από tapering
+ IVIG 80gr μοιρασμένη σε 3 ημέρες
+ παρακολούθηση από αιματολόγο ανά 6μηνο

↓ (ένα μήνα αργότερα...)

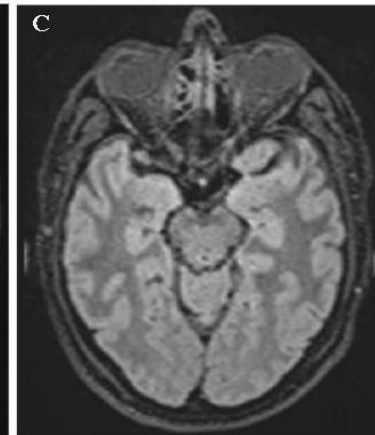
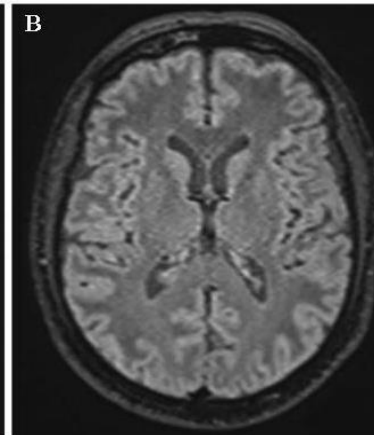
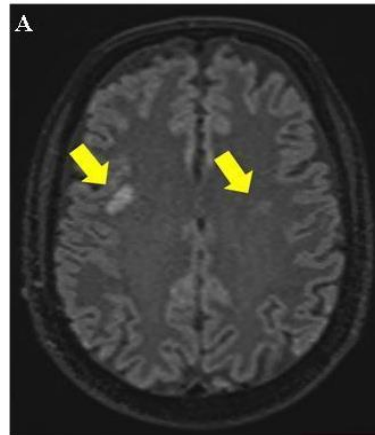
- ❖ Εμμένουσα ήπια συμπτωματολογία (δυσθυμία και απαθητική συμπεριφορά)
- ❖ Υψηλή πιθανότητα υποτροπής της νόσου

↓

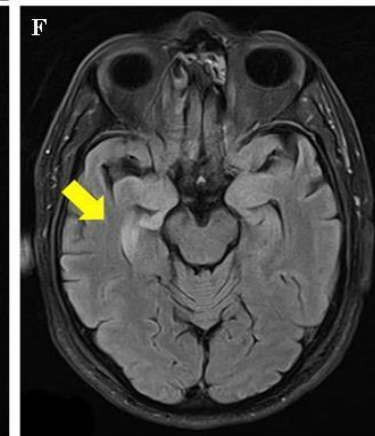
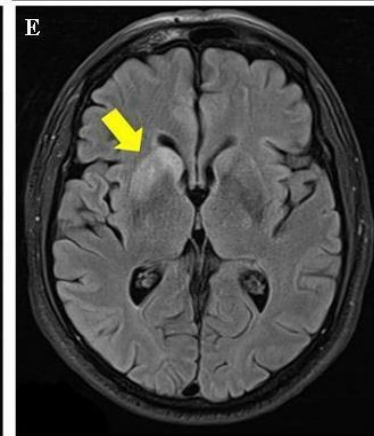
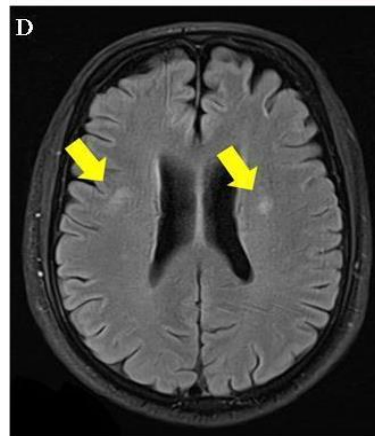
Συμπληρωματική Tx: IVIG 100gr μοιρασμένη σε 3 ημέρες
+ IV rituximab 1gr (μοιρασμένο σε 2 δόσεις με 15 ημέρες διαφορά)

1,5 μήνα αργότερα...

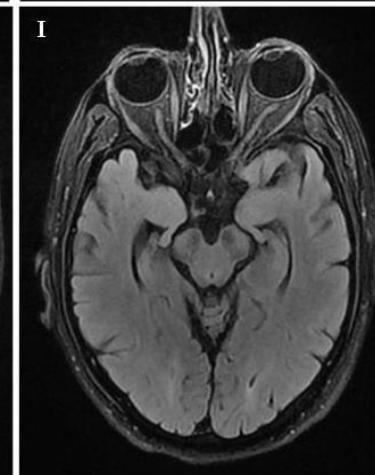
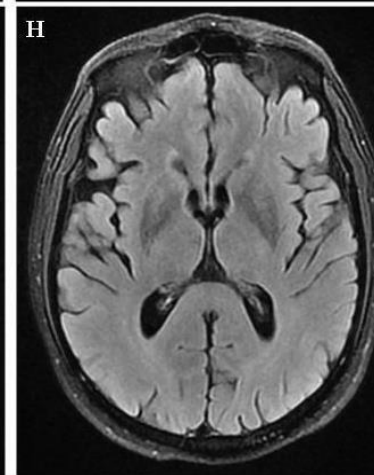
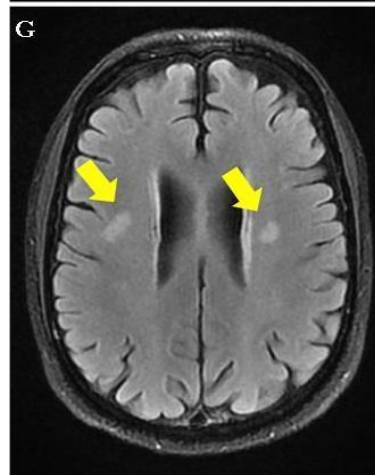
- Ασθενής κλινικά σταθερός
- Απουσία μεζόνων νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων
- Σημαντικά μειωμένοι τίτλοι anti-LGI1
- Φυσιολογικά επίπεδα Na στον ορό
- Πλήρης υποστροφή των ευρημάτων τη μαγνητική εγκεφάλου



Αρχική παρουσίαση



Επανεισαγωγή



2,5 μήνες αργότερα

Plot twist???

6 μήνες αργότερα



↑ τιμές PSA



Βιοψία προστάτη → **τοπικά περιορισμένος καρκίνος του προστάτη** [Gleason score 6(3+3), T2N0M0]

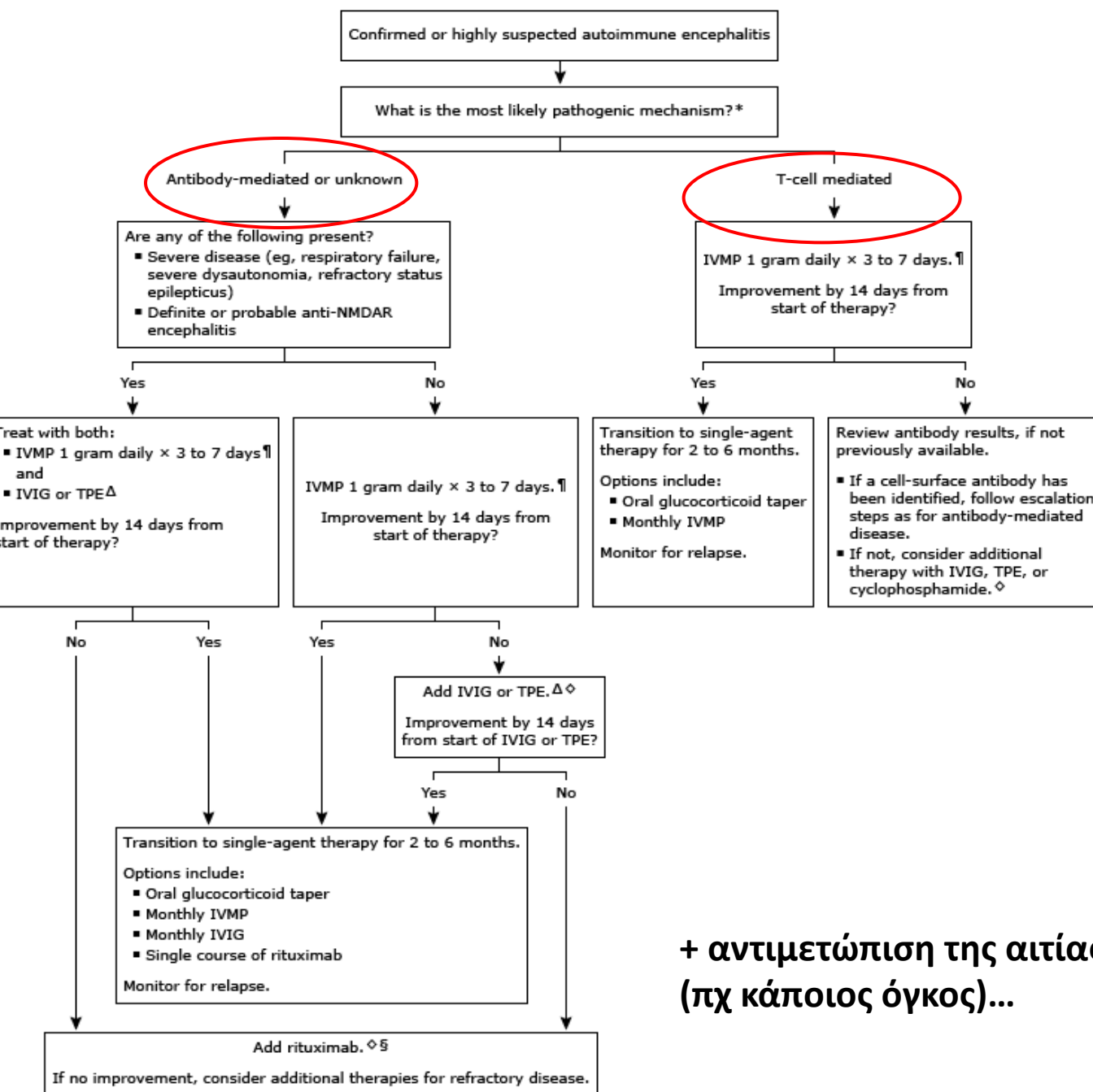


Επιτυχής ρομποτική προστατεκτομή



Καμία αλλαγή στη νευροψυχιατρική κατάσταση του ασθενούς

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία για την αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα



itis is a heterogeneous entity that includes paraneoplastic, idiopathic, drug-induced, In addition to immunomodulatory therapy, potential triggers of autoimmunity should be treated promptly. This includes treatment of the associated tumor in paraneoplastic cases.

NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; IVMP: intravenous methylprednisolone; IVIG: intravenous immune globulin; TPE: therapeutic plasma exchange; LGI1: leucine-rich glioma inactivated protein 1; CASPR2: contactin-associated protein-like 2.

* Examples of antibody-mediated encephalitides include those associated with antibodies against neuronal cell-surface antigens, such as anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-CASPR2. Examples of T-cell mediated encephalitides include paraneoplastic cases associated with high-risk onconeural antibodies.

¶ IVMP dose is for adults. For children, use 20 to 30 mg/kg once daily (maximum 1000 mg per day) for 3 to 5 days.

Δ The choice between IVIG and TPE is individualized and may vary by center. IVIG is often favored because it is more readily available and does not require a central line. TPE is an alternative to IVIG when there are relative contraindications to IVIG, such as high thromboembolic risk or severe hyponatremia.

◇ Before each escalation step, it is important to review the diagnosis and reconsider alternative diagnoses.

§ In severe cases, cyclophosphamide may be started at the same time as rituximab.

+ αντιμετώπιση της αιτίας εάν είναι γνωστή (πχ κάποιος όγκος)...



National University
of Athens
Greece

w w w . e p e m y . g r



Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση
περιστατικών

Με διαδικτυακή παρακολούθηση



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

Dept. of
Pathophysiology
School of Medicine

