

Encefaliti virali: escludendo la forma erpetica, la diagnosi cambia la terapia in fase acuta?

Encefalopatia: alterato stato di coscienza che perduri oltre le 24h

(letargia, irritabilità, modificazioni del comportamento o della personalità)

dovute a intossicazioni, patologie endocrine e metaboliche, ipossia, traumi, infezioni sistemiche

Encefalite: encefalopatia con evidenza di infiammazione del SNC evidenziata dalla presenza di almeno 2 tra:

- Febbre
- Crisi epilettiche o segni neurologici focali
- Pleiocitosi (>4 cel)
- EEG suggestivo
- Neuroimaging indicativo

Eziologia e Patogenesi

Encefaliti **infettive**

- Virali, batteriche, parassitarie, fungine

Encefaliti non infettive

- Autoimmuni
- Paraneoplastiche
- Tossiche e metaboliche

Encefaliti para/post-infettive

- Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)
- Leucoencefalopatia emorragica acuta (AHLE)
- Encefalite acuta necrotizzante dei bambini (ANE)
- Encefalite di Bickerstaff

Encefaliti virali

I virus sono la causa più comune di infezione del SNC

Herpes Virus	Enterovirus	Paramyxovirus	Cause rare	Trasmessi da artropodi (Arbovirus)
HSV1 e 2	Enterovirus 70 e 71	Virus del morbillo	Influenza	<u>Flavivirus</u> (WNV, encefalite giapponese, encefalite trasmessa da morso di zecca, Dengue)
VZV	Poliovirus	Virus della parotite	Adenovirus	<u>Alfavirus</u> (virus dell'encefalite equina orientale, occidentale e venezuelana, Chikungunya)
EBV	Coxsackie		Eritrovirus B19	<u>Bunyavirus</u> (Lacrosse virus)
CMV	Echovirus		Virus della coriomeningite linfocitaria	<u>Coltivirus</u> (febbre da zecca del Colorado)
HHV6 e 7	Paraechovirus		Rubella virus	<u>Rhabdovirus</u> (Rabbia) <u>Henipa virus</u> (Chandipura e Nipah virus)

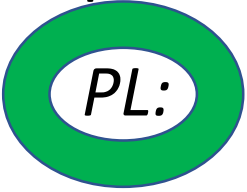
Diagnosi

Ellul et al. 2018

L'encefalite è un'emergenza neurologica!

Anamnesi: indagare storia di viaggi, contatto con animali, punture di zecche

EON: livello di coscienza, deficit neurologici focali, attività critica, disordini del movimento, rash, morsi di animali o punture di insetti

 **PL:** il prima possibile in assenza di controindicazioni

Neuroimaging ed EEG

Terapia

Empirica (Aciclovir 10 mg/Kg 3 volte/die) se:

- LCR o RMN suggestivi
- Comunque entro 6 ore dal ricovero
- Se persiste sospetto clinico per encefalite erpetica

Altri antivirali: dimostrata efficacia Ribavirina su Enterovirus 71

Corticosteroidi: possono essere somministrati in caso di

↑ PIC o shift linea mediana se HSV negativo. Ruolo controverso.

IVIg: trial (2003-2006) su 55 pazienti con encefalite da WNV.

14 pz comatosi ➡ 1 al follow-up

25 pz con deficit cognitivo ➡ 9 al follow-up

Ellul et al. 2018

Bookstaver et al. 2017

Venkasten et al. 2015

Alcuni virus possono evadere la risposta immunitaria adattativa e rimanere indefinitamente nel SNC.

Manghani et al. 2018

L'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento di queste infezioni:

❖ **Immunomodulanti** (INF, cito e chemochine, inib. checkpoint): da soli spesso falliscono nell'eradicazione del reservoir virale, ma possono riattivare/facilitare la clearance da parte dell'immunità adattativa

- Anti-CXCR4:  passaggio dei CD8+ dagli spazi perivascolari al parenchima in corso di encefalite a WNV
- Bloccanti PD1/PDL-1: trial in corso su pz HIV-1 +

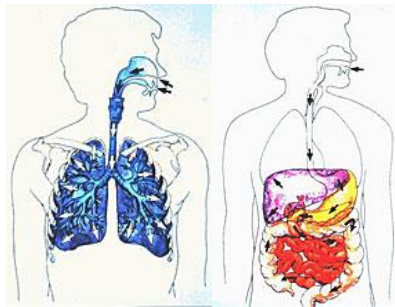
❖ **Immunocitoterapia** (trasferimento adottivo di cellule)

- Trasferimento di cellule della memoria virus-specifiche CD8+ e CD4+ in corso di coriomeningite linfocitaria  ERADICAZIONE non-citopatologica del virus da parenchima, meningi e plessi corioidei
- Case report di **PML JCV-indotta** trattata con trasferimento adottivo di CD8+ (trial in corso)

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

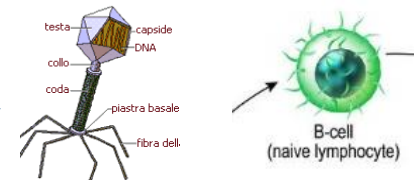
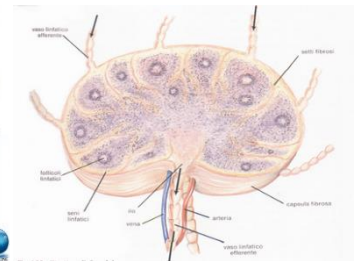
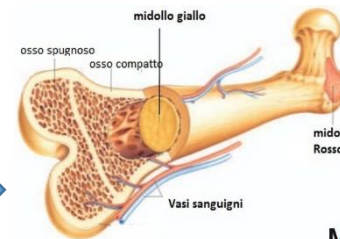
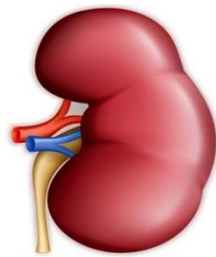
Causata dal **JCV**, poliomavirus opportunistico che si riattiva in condizioni di **immunodepressione**

Demielinizzante → distruzione litica degli oligodendrociti infetti



Inalazione o ingestione

La **clinica** dipende dalle aree interessate (emiparesi, atassia, deficit visivo, afasia, deficit cognitivi). Esordio insidioso e andamento progressivo, senza febbre.



Prognosi altamente infausta

Terapia della PML

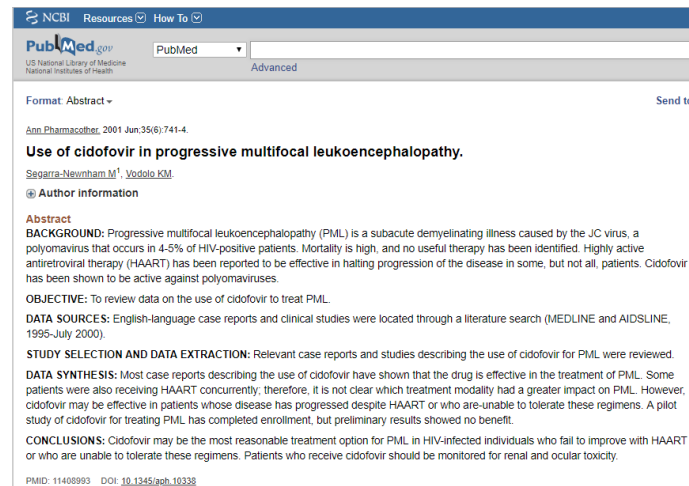
Ricostituire l'immunità cellulo-mediata (sospendere/ridurre eventuali farmaci immunosoppressori)



Mirtazapina: blocca il meccanismo attraverso il quale il JCV infetta le cellule astrogliali tramite 5HT2A-R

Efficaci in alcuni case reports, non ancora disponibili trials:

- Ganciclovir
- Cidofovir
- Brincidofovir
- Citarabina
- Topotecan



Meflochina (agente antimalarico)

Prospettive future: immunoterapia

(IL2 ed IL7 per ristabilire adeguata risposta cellulare T)

Sospensione
Natalizumab (≠da
Fingolimod) e
Plasmaferesi



Tapering
corticosteroidi

O Major et al. 2018

Caso clinico

Donna di 39 anni affetta da LES in terapia con AZT 100 mg/die e Prednisone 10 mg/die

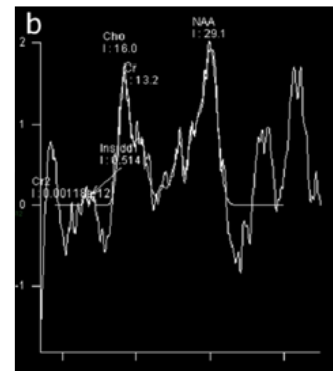
Comparsa di capogiro e disturbi dell'equilibrio per cui si rivolge ad altro ospedale

EON: atassia, dismetria in AS sin, nistagmo nello sguardo eccentrico

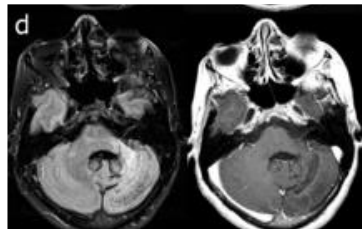
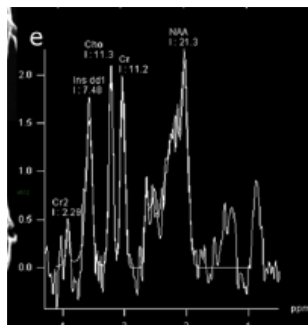
Peggioramento del quadro clinico nei 2 mesi successivi: **SIENA**

RM e spettroscopia

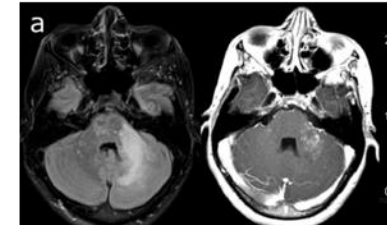
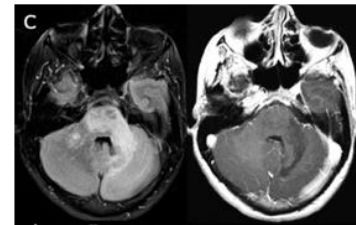
Riduzione di NAA, aumento di cho e myo, presenza di lattato e lipidi



A 1 anno dalla dimissione: cho e lipidi ancora elevati
Atrofia della regione ponto-cerebellare sin



Progressione della lesione con coinvolgimento dell'intero ponte e del peduncolo cerebellare dx



Lesione ponto-cerebellare sin con disomogeneo enhancement

Progressiva riduzione copie DNA-JCV
Miglioramento clinico stabile nei follow-up

Prednisolone ev 1 g per 5 gg
Cidofovir ev 5 mg/Kg ogni 2 settimane per 5 mesi
Prednisone e Mirtazapina invariati

PML-IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome)

Quadro reumatologico di LES non attivo: sospesa AZT, ridotto prednisone a 5 mg e inserita Mirtazapina 30 mg/die

Conclusioni

Encefaliti virali: escludendo la forma erpetica, la diagnosi cambia la terapia in fase acuta?

Si!

- Riconoscere il patogeno responsabile cambia drasticamente l'approccio terapeutico
- Benchè non siano ancora disponibili antivirali specifici per ogni agente l'outcome migliora con una terapia mirata