

Anti-N-metyl-D-aspartát receptorová encefalitida

Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

Souhrn

N-metyl-D-aspartát receptorová (NMDAR) encefalitida je nedávno definované autoimunitní postižení centrálního nervového systému (CNS). Podstatou neurologických potíží je porucha synaptického přenosu v důsledku internalizace NMDA receptorů po navázání autoprotilátek. V následujícím sdělení přinášíme nejnovější informace o onemocnění a jeho diagnostice. Současně dokládáme klinický průběh, strategii léčby a sledování našich pěti pacientek.

Abstract

N-methyl-D-aspartate encephalitis is a recently defined autoimmune disorder of the central nervous system. Neurological symptoms are associated with antibody-dependent internalization of NMDA receptors that leads to synapse disruption. Information about the disease, therapy and diagnosis are followed by clinical experience with our group of five patients.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**Z. Libá¹, J. Hanzalová²,
V. Sebroňová¹, V. Komárek¹**

2. LF UK a FN v Motole, Praha:

¹ Klinika dětské neurologie, Ústav imunologie a neurologická klinika

² Likvorová laboratoř, Ústav imunologie a neurologická klinika



MUDr. Zuzana Libá, Ph.D.
Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: zuzana.liba@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 4. 2. 2014

Přijato do tisku: 31. 3. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2014624>

Práce byla podpořena z nadačního fondu Pohyb bez pomoci.

Děvana Dimmerová se podílela na zpracování mozkomíšních moků. MUDr. David Krýsl se společně s RNDr. Jitkou Hanzalovou aktivně podílel na zavedení vyšetření autoprotilátek spojených s encefalitidami do repertoáru likvorové laboratoře ve FN v Motole. MUDr. Zlata Baraniková se podílela na léčbě psychiatrických příznaků onemocnění. Kolegové z Pediatrické kliniky FN v Motole zajišťovali provedení eliminačních metod.

Klíčová slova

anti-NMDAR encefalitida – diagnostika – terapie

Key words

anti-NMDAR encephalitis – diagnosis – therapy

Úvod

Anti-N-metyl-D-aspartát receptorová (a-NMDAR) encefalitida patří do skupiny encefalitid na autoimunitním podkladě, kam se řadí i jiné autoimunitní encefali-

tidy postihující převážně limbický systém (tab. 1) [1,2]. Neurologické příznaky jsou spojené s internalizací NMDA receptorů po navázání autoprotilátek (schéma 1). Produkce protilátek byla poprvé identifi-

kována v rámci paraneoplastického (PNP) syndromu v roce 2007 u pacientek s teratomem ovarií, u kterých se rozvinuly akutní neuropsychiatrické příznaky. Pokles titru protilátek v mozkomíšním moku

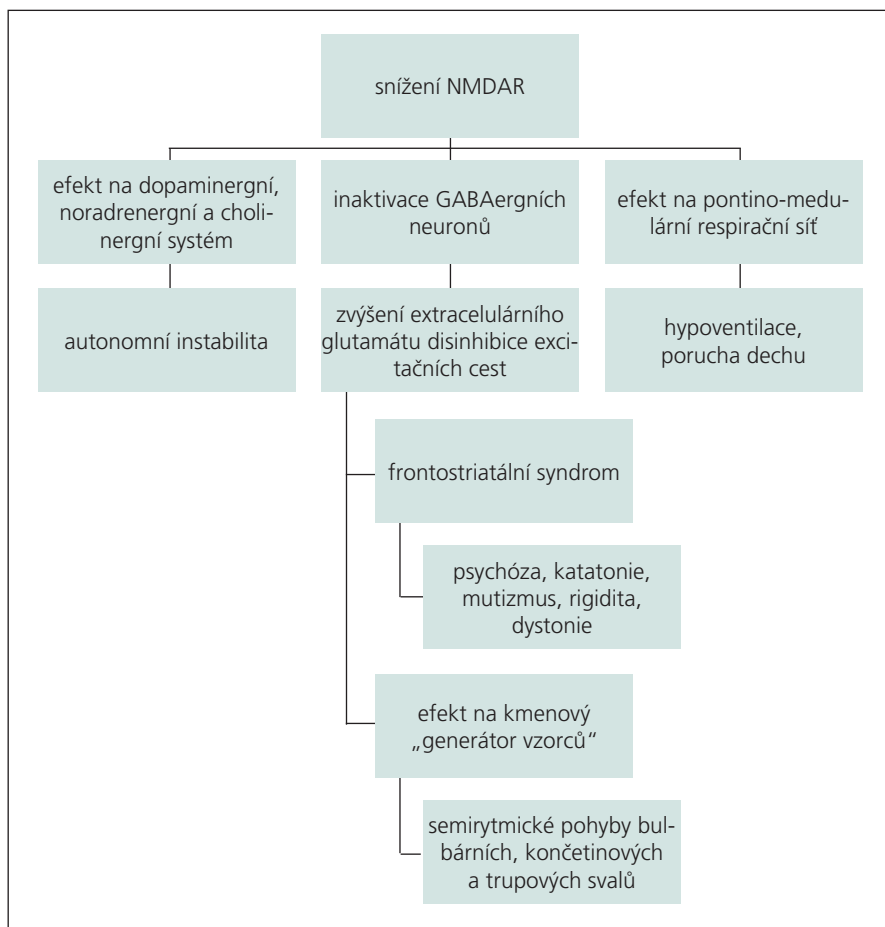


Schéma 1. Klinický korelát snižení a-NMDAR, převzato z [3].

Široké zastoupení excitačních glutamátových iontových N-metyl-D-aspartát receptorů (NMDAR) v centrálním nervovém systému vysvětluje pestrost a závažnost klinických projevů onemocnění. Schéma je založeno na poznání u zvířecích modelů po farmakologickém či genetickém snížení NMDAR. Protilátkami zprostředkovaný pokles NMDAR přednostně inaktivuje GABAergní neurony, čímž dochází k desinhibici excitačních cest a zvýšení extracelulárního glutamátu. Ovlivnění dopaminergního, noradrenergního a cholinergního systému vysvětluje autonomní projevy (hypersalivaci, hypertenzi, hypertermii a srdeční arytmiie). Přímé působení a-NMDAR protilátek na medulárně-pontinní jádro Kölliker-Fuse vede k hypoventilaci.

je spojen se zlepšením neurologického stavu [3].

Klinický průběh a-NMDAR encefalitidy je u většiny pacientů stupňovitý s postupnou progresí. Na počátku se objevují různé poruchy chování, akutní psychóza, porucha krátkodobé a střednědobé paměti, epileptické záchvaty. Postupně dochází ke zhoršování stavu, rozpadá se řeč, rozvíjí se katatonie s mimovolními pohyby a orofaciálními automatizmy, dostavuje se autonomní a dechová instabilita [2,3]. Všechny příznaky nemusejí být plně vyjádřeny. Onemocnění nejvíce postihuje děti a mladé dospělé, převážně ženy. V kalifornské studii 761 případů pacientů s en-

cefalitidou do 30 let věku byla a-NMDAR encefalitida diagnostikována u 32 případů a frekvence jejího výskytu byla více než čtyřikrát vyšší než frekvence výskytu encefalitidy způsobené virem herpes simplex (HSV) nebo varicella zoster (VZV) [4].

Diagnostika

Na počátku nemoci se klinické a laboratorní projevy nemusí lišit od projevů jiných encefalitid, včetně infekčních, které je třeba empiricky léčit (tab. 1) [5,6]. U 70 % pacientů s a-NMDAR encefalitidou bylo popsáno nespecifické prodromální stadium (katar horních cest dýchacích, gastrointestinální problémy, bolesti

hlavy, zvýšená teplota), které předcházelo až 14 dní nástupu vlastního onemocnění [7]. Stupňovitý průběh klinických potíží je popsán výše.

Elektroencefalografie (EEG)

Abnormální EEG záznam lze považovat za diagnostickou podmínku encefalitidy. U pacientů s a-NMDAR encefalitidou můžeme vidět nespecifické rytmické zpomalení aktivity do pásma theta-delta, difúzně, či s frontálním maximem, epileptiformní grafoelementy a nezářka status epilepticus v úvodu onemocnění [7]. Jako specifický nález se uvádějí „delta brushes“ (kartáče nízkovoltážních vysokofrekvenčních hrotů nasedajících na rytmické delta vlny), které však nejsou nutným diagnostickým kritériem [8].

Mozkomíšni mok

Lumbální punkce bývá na počátku onemocnění abnormální u 80 %. Můžeme vidět střední pleocytózu s lymfocytární převahou, mírnou proteinorhachií a v 60 % jsou přítomny oligoklonální pásy [2,7].

Magnetická rezonance (MR)

Až v polovině případů může být magnetická rezonance mozku normální. Při hodnocení je třeba se zaměřit na mediální části temporálních laloků a hipokampy, kde mohou být vidět diskretní signálové změny ve FLAIR nebo T2 vážených sekvencích. Signálové změny mohou být i v jiných částech mozku [2].

Stanovení protilátek

Stanovení a-NMDAR protilátek je diagnostická podmínka [1–3]. Vyšetření lze provést ze séra a likvoru. Pokud jsou protilátky v séru negativní, mohou být pozitivní v likvoru. Laboratorní testy jsou založeny na buněčných testech a fluorescenčních metodách, hodnocení je kvantitativní (obr. 1). Při diagnostice našich pacientek byly použity komerční laboratorní kity (Anti-Glutamate receptor (type NMDA) IIFT, Euroimmun, Německo).

Terapie

Symptomatická terapie obnáší léčbu epileptických záchvatů, psychomotorického neklidu, halucinací, insomnie, mimovolních pohybů, katatonie, stejně jako bazální péči o pacienty v bezvědomí.

Tab. 1. Diferenciální diagnostika encefalitid [5,6].

A) Infekční**Viry**

enteroviry
herpetické viry
respirační viry
(adenoviry, viry chřipky)
arboviry
(virus klíšťové meningoencefalitidy, virus západního Nilu atd.)
ostatní
(virus lidské imunodeficiency)

Bakterie

komplex borrelia burgdorferi, mykoplazma spp., listerie atd.

Houby**Paraziti****B) Non-infekční – autoimunitní**

1. Protilátky proti intracelulárním antigenům – onkoneurální protilátky:
anti-Yo – antigen v cytoplasmě Purkyňových buněk mozečku
anti-Hu; anti-Ri – antigen v cytoplasmě a jádře neuronů
anti-Ma1, anti-Ma2 – antigen v cytoplasmě neuronů
anti-amphiphysin – antigen v cytoplasmě neuronů
anti-CV2 – antigen v oligodendrocytech
2. Protilátky proti membránovým antigenům:
anti-NMDAR
anti-AMPA (anti-GluR1/2)
anti-LGI1, anti-caspr2 – napěťové řízené draslíkové kanály
anti-GABAB
3. Ostatní
anti-GAD, anti-GluR3, anti-mGluR1

A) V rámci infekční etiologie jsou ukázána nejběžnější vyšetřovaná agens, s ohledem na anamnestické a epidemiologické souvislosti lze pomýšlet i na další patogeny. Je dobré si uvědomit, že virus západního Nilu se vyskytl i na našem území – v oblasti jižní Moravy.

B) Přehled jednotlivých autoprotilátek, které mohou vést k neurologickým projevům encefalitidy, je uveden z důvodu zařazení a-NMDAR protilátek do širšího kontextu. Skupiny 1–3 jsou uvedeny podle současných možností vyšetření v rámci komerčně dostupných laboratorních panelů. Produkce protilátek proti intracelulárním antigenům je převážně paraneoplastická, protilátky proti membránovým antigenům mohou být i non-paraneoplastické. U dětí do 18 let je přítomnost a-NMDAR protilátek nejčastější.

NMDAR – N-metyl-D-aspartát receptor, AMPAR – alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol-propionát receptor, LGI – „Leucin-rich-Glioma Inactivated protein 1“, caspr-2 – „contactin-associated protein-like 2“, GABAB – receptor pro glutamát, GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové, GluR1,2,3 – podjednotky glutamátového receptoru, mGluR1 – podjednotka metabotropního glutamátového receptoru.

Kauzální terapie zahrnuje odstranění nádorové tkáně, je-li přítomna. Následně je nutné ovlivnit hladinu a-NMDAR protilátek. V rámci první linie je aplikován pulz metylprednizolonu (u dospělých 1 g/den, 5 dní) a souběžně vysokodávkované imunoglobuliny (IVIG; 0,4 mg/kg/den, 5 dní) [2,3,6]. V případě závažného stavu lze, dle možností pracoviště, upřednostnit provedení plazmaferézy, po kterém následuje podání kortikoidů (a IVIG). Limitací plazmaferézy může být věk pacienta, výrazný psychomotorický neklid a autoimunní instabilita [7]. Pokud je vidět malá nebo žádná odezva, doporučuje se zahájit léčbu druhé linie [7,9]. Podává se rituximab

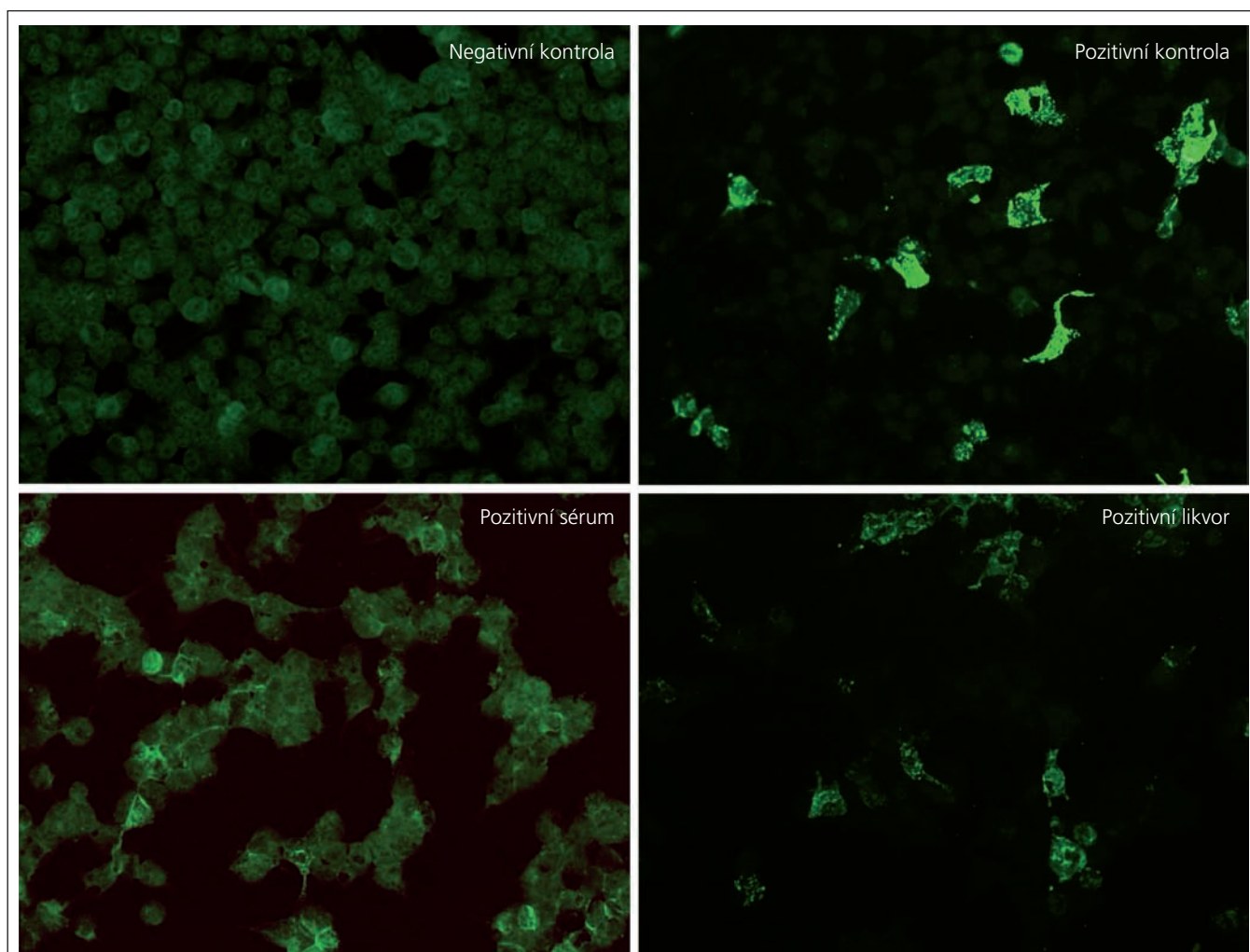
(375 mg/m² 1× týdně, celkově čtyři týdny, nebo u dospělých 2× 1 000 mg s odstupem dvou týdnů) samostatně či v kombinaci s cyklofosfamidem (750 mg/m², každý měsíc) [2,3,6,7]. Vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích reakcí se aplikace obou léků odehrává v premedikaci, v případě cyklofosfamidu se navíc provádí hydratace a ochrana močového měchýře. Kumulativní dávky cyklofosfamidu mohou vést k infertilitě [6]. Efekt rituximabu přetrvává několik měsíců. Při imunosupresi se výrazně zvyšuje riziko infekčních komplikací. O anti-infekční profylaxi a režimových opatřeních je vhodné poradit se s imunologem (či hemato-onkologem).

Onkologické sledování

A-NMDAR encefalitida může být součástí PNP syndromu, je nutné po přítomnosti nádoru pátrat. PNP produkce protilátek je věkově závislá a může předcházet vlastnímu nádorovému onemocnění, nicméně u pacientů pod 18 let je méně než v 50 % [7]. Nejčastější je přítomnost ovariálního teratomu, vzácně byl popsán neuroblastom, Hodgkinův lymfom, germinální testikulární nádor a u starších pacientů karcinom plic a prsu [7,9]. Strategie jednotlivých vyšetření (zobrazení, biologické markery atp.) je v kompetenci onkologa. U žen starších 12 let se doporučuje zobrazení (magnetická rezonance či ultrazvuk) břicha a malé pánve každých šest měsíců po dobu čtyř let. U mužů se provádí ultrazvuk varlat [7].

Vlastní soubor

Náš vlastní soubor je tvořen pěti dívkami, které sledujeme na Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN v Motole v Praze. První pacientku sledujeme od ledna 2012, poslední od června 2013. Základní klinické údaje jsou shrnuty v tab. 2, pořadí pacientek je udáno chronologicky, v závorce je věk na počátku diagnózy. U žádné dívky jsme dosud neprokázali PNP produkci a-NMDAR protilátek. Pacientky 2, 3 a 5 jsme léčili podle upraveného protokolu z nemocnice SickKids Hospital, Toronto, Kanada, který jsme získali osobní korespondencí. V úvodu jsme nechali provést sérii plazmaferéz (celkem pět sezení), aplikovali pulz metylprednizolonu (20–30 mg/kg/den, 5 dní, max. 3–5 g celkem) s následným tappingem kortikoidů (vstupní dávka prednison 1 mg/kg/den, max. 60 mg/den, nebo ekvivalent metylprednizolonu, snižování každé 1–2 týdny, celkem 8–12 týdnů) a poté podali vysokodávkované imunoglobuliny (IVIG 2 g/kg během pěti dní, max. 70 g celkem), které jsme opakovali s odstupem 14 dní (v dávce 1 g/kg celkem) a jednoho měsíce (v dávce 0,5 g/kg celkem) a pak pokračovali v měsíčním podávání IVIG 0,5 mg/kg (max. 20–25 g) dalších šest měsíců. Navíc jsme ponechali malou dávku kortikoidů s plánem vysazení po 24 měsících. Při použití léků druhé a další linie jsme podávali antiinfekční profylaxi. Dle potřeby dívky dostávaly antiépileptickou a psychiatrickou medikaci. Probíhá pravidelný onkologický screening.



Obr. 1. Ukázka positivity a-NMDAR protilátek v laboratorním testu pomocí fluorescenční mikroskopie.

Pacientka 1

Pacientka (7 let a 9 měsíců) měla ze všech sledovaných dívek nejkomplikovanější průběh onemocnění. I přes včasnou imunosupresivní dávku imunoglobulinů dosáhla maximálního počtu klinických příznaků, mimo dechové selhání s nutností intubace. Prvními příznaky byly nespecifické bolesti rukou a později problémy s chůzí do schodů, které budily podezření na polyradikuloneuritidu. Teprve po přijetí do nemocnice se v rychlém sledu objevovaly další postupně se zhoršující příznaky, změna chování se střídáním nálad – pláč vs nekontrolovatelný smích, senzitivní parciální záchvaty, rozpad řeči, sebepoškozování, bizarní pohyby, dystonické postury s rizikem poranění, plazení jazyka s křikem a vyvalením očí, porucha příjmu potravy atd. Do kómatu se dostala během 21 dní od přijetí. Kóma s autonomní instabilitou (hyposaturace, profuzní pocení,

retence moče) se postupně během týdnů proměnilo v kóma s výrazným psychomotorickým neklidem. Psychomotorický neklid trval celé týdny, pacientka byla kurtována a masivně psychiatricky medikována, nicméně bez efektu. Pak následovalo několikaměsíční vigilní kóma. Po devíti měsících neúspěšné terapie byla nakonec pro pacientku zvolena experimentální biologická léčba monoklonální protilátkou proti lymfocytům (alemtuzumab) kombinovaná s intratékální aplikací cytostatika (metotrexát). Tato léčba nebyla ve světě u této diagnózy nikdy vyzkoušena a vycházela ze znalostí imunopatologického procesu onemocnění a ze zkušeností léčby dětských hemato-onkologických pacientů a dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou [10]. Terapie byla úspěšná a pacientka se po 344 dnech probrala k vědomí. Pamatovala si vše do doby, než byla přijata do nemocnice a pak ještě

úvod hospitalizace. Krátce po probuzení se dotazovala na personál, který již v nemocnici nepracoval. Po propuštění z nemocnice u pacientky dominovaly poruchy chování a problémy s koncentrací, jež se pozvolna zlepšují. Dosud, 24 měsíců od rozvoje onemocnění, přetrvává pozitivita a-NMDAR protilátek v mozkomíšním moku, zatímco protilátky v séru jsou již negativní. Dívka začíná chodit do školy.

Pacientka 2

Pacientka (13 let a 8 měsíců) měla odložené stanovení diagnózy. Prvními příznaky u premiantky třídy byly změna chování a střídání nálad, např. bezdůvodně ukradla lízátko v obchodě. Po epizodě, kdy dorazila zmatená a pozdě do cizí třídy, aniž to dokázala vysvětlit, byla přijata na nemocniční lůžko pediatrického oddělení. Tam se s personálem prala a rozbíjela zařízení. I přes jasně zánětlivý

Tab. 2. Pacientky – přehled klinických dat.

	Věk	1. příznak/ /dny před přijetím do ZZ	Příj- mová dia- gnóza	Dny do stanovení diagnózy od přijetí do ZZ	EEG	MR mozku	Likvor	Nejtěžší příznak	Terapie	Jasně zlep- šení	Celková doba hospita- lizace
Pac. 1	7,75	bolesti rukou, problémy s chůzí/ /21 dní, resp. 6 dní	polyradikuloneuritida	23 dní	abnormální – pomalé vlny fronto-centro-parietálně a hroty s generalizací tamtéž	normální	abnormální – leu 20/3, s odstupem 1 týdne 200/3, převaha lymfocytů	kóma, autonomní instabilita, hyposaturace bez nutnosti intubace	IVIG, PE, SM, rituximab, CPA, IA, alemtuzumab, MTX	344. den	444 dní
Pac. 2	13,7	změna chování/ /21–28 dní	akutní psychóza	21 dní	abnormální – nedokonalá základní aktivita, epizody rytmické aktivity frontálně	normální	abnormální – leu 106/3, 11 OB, s odstupem 4 týdnů – leu 4/3 leu, 8 OB	akutní psychosyndrom s agresivitou	PE, SM, IVIG	42. den	100 dní
Pac. 3	13,3	epileptický záchvat/ /v den přijetí	1. epileptický záchvat	21 dní	abnormální – non-konvulzivní status epilepticus vycházející z pravého temporálního laloku	signálové změny frontálně a temporálně	normální – leu 10/3	non-konvulzivní status epilepticus, akutní psychosyndrom s agresivitou	PE, SM, IVIG	30. den	71 dní
Pac. 4	18,3	změna chování následovaná epileptickým statem/ /14–21 dní	encefalitida	8 dní	abnormální – non-konvulzivní status epilepticus	normální	abnormální – leu 60/3, s odstupem 2 měsíců leu 2/3, 4 OB	kóma, autonomní instabilita, paralytický ileus	PE, SM, IVIG, rituximab	150. den	110 dní
Pac. 5	10	změna chování/ /5 dní	akutní psychóza	10 dní	abnormální – pomalé vlny fronto-parietálně oboustranně	normální	abnormální – leu 13/3, 18 OB 18 v likvoru a 3 OB v séru	katatonní stav, anorexie	PE, SM, IVIG	28. den	87 dní

Všichni naši pacienti s a-NMDAR encefalidou byly dívky. Věk je uvedený v letech, dále je uvedený 1. příznak a počet dní před přijetím do zdravotnického zařízení (ZZ) a doba do stanovení správné diagnózy, vstupní EEG a MR nález na mozku, lumbální punkce a následná terapie.

PE – plazmaferéza, IVIG – imunoglobuliny, SM – SoluMedrol, CPA – cyklofosamid, IA – imunoabsorpce, MTX – metotrexát. Jasně zlepšení ukazuje den od zahájení adekvátní terapie, ke kterému jsme evidovali jednoznačné zlepšení – ústup agresivity, navázání kontaktu apod. Celková doba hospitalizace je celkovým součtem dní pobytu ve ZZ.

obraz v mozkomíšním moku byla, po vyloučení herpetické encefalitidy, překládána na psychiatrické lůžko s diagnózou akutní psychózy se stavy neklidu. Správná diagnóza byla stanovena na základě vyšetření séra. Další průběh byl již nekomplikovaný, dívka dobře reagovala na úvodní léčbu první linie. Svě onemocnění si pama-

tuje útržkovitě, vstupní lumbální punkce a ani pozdější plazmaferézy si nepamatuje vůbec. Ještě 18 měsíců po léčbě přetrvávala slabá pozitivita a-NMDAR protilátek v séru, kontrolní odběr mozkomíšního moku plánujeme až v odstupu 24 měsíců od začátku onemocnění. Dívka se nyní připravuje na zkoušky na gymnázium, má

nadprůměrný intelekt a její školní výsledky jsou vynikající.

Pacientka 3

Pacientka (13 let a 4 měsíce) je v našem sledování téměř 15 měsíců. V úvodu onemocnění prodělala několik epileptických záchvatů a docházelo ke změně cho-

vání, což vyústilo v přijetí na psychiatrické lůžko. Jako u předchozích dívek i u této pacientky se začaly náhle střídát nálady, plačtivost střídala nezvyklá sebejistota, záchvaty vzteku se střídaly s výraznou úzkostí, měnila se schopnost řeči, dívka šeptala, později byla i výrazně bradypsychická a objevovala se zmatenost. Následovala porucha vědomí s obrazem non-konvulzivního stavu na EEG, což bylo důvodem překládky na naše pracoviště. Během prvních dní byla dívka agresivní vůči personálu i vůči sobě, kousala sebe i sestry, prala se, vytrhávala invaze, musela být kurtována. I tato dívka velmi dobře reagovala na léčbu první linie, ale bohužel měla komplikace. Při zavádění dialyzačního katétru došlo ke vzniku hemotoraxu, při léčbě epileptického stavu se objevil hypersenzitivní syndrom jako odezva na podaná antiepileptika v kombinaci s podávanými antibiotiky. Obojí si vyžádalo opakovanou několikadenní anesteziologicko-resuscitační péči a umělou plicní ventilaci. Nakonec byla propuštěna v celkově dobrém stavu. S odstupem 12 měsíců přetrvává pozitivita a-NMDAR protilátek v mozkomíšním moku i séru. Přesto i tato dívka je již plně zařazena do běžného života, chodí do školy, má lehké problémy ve verbální oblasti, které však mohou být v souvislosti s pokračováním zajišťující léčby topiramátem.

Pacientka 4

Pacientka (18 let a 4 měsíce) je v našem sledování téměř devět měsíců. Onemocnění u ní propuklo při dlouhodobém studijním pobytu v zahraničí, na naše pracoviště byla překládána po dvou měsících léčby první linie. Prvními projevy byly opět změny chování – z veselé dívky se stala uzavřená osoba s výbuchy vzteku, stav kulminoval po několika dnech na softbalovém zápase, kde začala křičet, byla zmatená, s poruchou vědomí. Další příznaky přicházely v rychlém sledu – dys-tonie, katatonie, autonomní instabilita. Dívčino onemocnění mělo závažný průběh, včetně dva týdny trvajícího kómatu. Při přijetí na naši kliniku přetrvávala dezorientace, porucha paměti a kognitivní deficit na úrovni lehké mentální retardace. Rodina odmítla podání cyklofosfamidu, proto jsme dívce aplikovali pouze rituximab. V dalším průběhu došlo k pozvolné úpravě kognitivních funkcí, dosud je přítomen deficit v socio-emoční ob-

lasti. I u této pacientky přetrvává pozitivita a-NMDAR protilátek v likvoru i séru.

Pacientka 5

Pacientka (10 let) měla již premorbidně lehkou mentální retardaci a byla v péči dětského domova. V úvodu nemoci začaly nápadné poruchy chování – dívka původně spíše poslušná, v kolektivu tichá začala být agresivní, prala se, křičela. Pod obrazem akutní psychózy byla přijata na psychiatrické lůžko, odkud byla překládána na naše pracoviště k dalšímu vyšetření. Při přijetí jsme viděli bradypsychickou pacientku s dystonickou posturou trupu, prakticky neschopnou samostatné chůze, v „katatiformním stavu“, s výraznou hypersalivací a poruchou příjmu potravy. Dívka dobře reagovala na léky první linie. V době propuštění dosáhla své premorbidní úrovně, zvýraznily se však poruchy chování, které se postupně upravují. Dosud přetrvává pozitivita a-NMDAR protilátek v likvoru i séru.

Diskuze

Na vlastním souboru pacientek s a-NMDAR encefalitidou ukazujeme rozmanitý klinický průběh, složitost a komplikace léčby. Tři z našich pěti pacientek se dostaly do bezprostředního ohrožení života, jak v důsledku vlastního onemocnění, tak intenzivní terapie. Na druhé straně nelze vyloučit případy se spontánní úpravou. Jaký je tedy nejlepší přístup k pacientům s a-NMDAR encefalitidou a jejich vyhlídky?

Na velkých souborech se ukazuje, že po stanovení diagnózy je vhodné zahájit léčbu co nejdříve, a pokud není dostatečný efekt, přejít k razantnější léčbě druhé linie. I přes několikaměsíční rekonvalescenci se až 81 % pacientů uzdraví zcela nebo jen s mírnými následky. Očekávaná mortalita se pohybuje kolem 7 %. Neléčení anebo nedostatečně léčení pacientů má vyšší riziko relapsů, jež se obecně udává v 20–25 %, častěji u pacientů s non-PNP produkcí protilátek. Nejlepší prognózu mají pacienti, kteří mají malý počet klinických příznaků a dobře reagují na časnou léčbu první linie. Také PNP produkce protilátek s odstraněním nádoru a podáním léků první linie je spojena s dobrou prognózou. Nejhorší prognózu mají pacienti v bezvědomí, u kterých selhala léčba druhé linie [9].

Na základě těchto vědomostí jsme u pacientky 1 zvolili experimentální přístup, jehož podrobnější rozbor přesahuje rozsah tohoto sdělení [10]. Pacientka 5 byla příkladem toho, že v praxi může být někdy obtížné přejít ke druhé linii terapie. Rodina viděla pozitivní efekt léčby na stav vědomí a zlepšující se celkovou fyzickou kondici. Kognitivní deficit si ve světle nežádoucích účinků léků druhé linie nepřipouštěla.

S ohledem na možný relaps onemocnění je strategie dlouhodobé imunologické léčby po odeznění akutních neurologických příznaků nejednoznačná. V literatuře jsou zmínky o zajišťovací léčbě mykofenolát mofetilem nebo azatioprimem ještě minimálně rok [6,7,9]. U našich pacientek jsme na základě faktu, že žádná neměla PNP produkci protilátek, velmi obezřetní. Zvolili jsme podávání IVIG ještě šest měsíců a malé dávky kortikoidů, do celkové dávky 24 měsíců. Pacientka 1 dostává pouze substituční nízké dávky IVIG a je zajištěna mykofenolát mofetilem a nízkou dávkou kortikoidů. U všech probíhá pravidelný onkologický screening.

Je zajímavé, jak dlouho přetrvává pozitivita a-NMDAR protilátek v likvoru, a to i u dívek bez klinických obtíží. K tomuto faktu se neumíme vyjádřit. Stejně jak je uváděno v literatuře i v našem souboru, nejprve mizí pozitivita a-NMDAR protilátek ze séra [2]. Současné laboratorní techniky zatím neumožňují stanovení konkrétní koncentrace a-NMDAR protilátek, spoléháme se tedy na kvalitativní vyšetření vzorků.

Závěr

A-NMDAR encefalitida je potenciálně život ohrožující onemocnění. Péče o pacienta je dlouhodobá, složitá a vyžaduje kvalifikovaný a komplexní přístup lékařů i ošetřujícího personálu. Mimo vlastní neurologické projevy onemocnění jsme konfrontováni s řadou problémů, které vyžadují multioborový přístup. Po celou dobu je důležité mít na paměti, že při správné diagnóze, adekvátní terapii a následné péči mají pacienti velkou naději na úplné uzdravení.

Literatura

1. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12(3): 212–230. doi: 10.1007/s11940-010-0066-9.

2. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis and other synaptic autoimmune disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13(3): 324–332. doi: 10.1007/s11940-011-0116-y.
3. Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(6): 739–744. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283402d2f.
4. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012; 54(7): 899–904. doi: 10.1093/cid/cir1038.
5. Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl 1): i10–i15.
6. Grisold W, Giometto B, Vitaliani R, Oberndorfer S. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(4): 237–248. doi: 10.1177/1756285611405395.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigation in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1): 63–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
8. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79(11): 1094–1100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.
9. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Izuka T et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 157–165. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
10. Liba Z, Sebronova V, Komarek V, Sediva A, Sedlacek P. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol* 2013; 12(5): 424–425. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70070-X.

Projekt ncRNAPain

Rádi bychom vás informovali o projektu ncRNAPain, který bude zkoumat ncRNAs specificky u vybraných klinických jednotek porážených neuropatickou bolestí – zejména u bolestivé diabetické neuropatie (pDPN), traumatických neuropatií a chronického regionálního bolestivého syndromu (CRPS) s cílem získat poznatky o mechanismech chronické bolesti.

Na základě porozumění mechanismů indukce a udržení chronické bolesti a přenosu výsledků preklinického a klinického výzkumu do klinické praxe zlepší kvalitu života nemocných a sníží celospolečenskou zátěž způsobenou chronickou bolestí v Evropě.

Projekt je podporován ze 7. rámcového programu EU, na kterém se podílí řada center ostatních evropských zemí (Dánsko, Francie, Německo, Rakousko, Velká Británie) a Izraele.

Trvání projektu: 1. 11. 2013–31. 10. 2017.

Kteří pacienti a zdraví dobrovolníci se mohou účastnit výzkumu?

- pacienti s cukrovkou 1. nebo 2. typu a bolestivou nebo nebolestivou formou diabetické neuropatie (ať už prokázanou nebo při podezření na tuto komplikaci cukrovky),
- pacienti s poraněním periferního nervu déle než 3 měsíce od úrazu,
- zdraví dobrovolníci netrpící chronickou bolestí ve věku 40–70 let.

Výzkum bude probíhat v 1. fázi na Neurologické klinice Fakultní nemocnice Brno.

Pro více informací o projektu a pro ověření vhodnosti kandidáta k účasti ve studii, kontaktujte prosím:

Jana Novohradská

laborantka

E-mail: neuropain@seznam.cz

Telefon: +420 733 165 191

Pacientům a dobrovolníkům účast v projektu umožní kromě podílení se na zajímavém a špičkovém výzkumu, jehož výsledky mohou zásadně ovlivnit léčbu chronické bolesti, také upřesnění stupně a typu postižení periferních nervů a v případě zájmu zejména u bolestivé formy následná konzultace stran optimální léčby.

*prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA
garant projektu*