

Autoimunitní encefalitidy – kazuistiky

Autoimmune Encephalitis – Case Reports

Souhrn

Úvod: Autoimunitní encefalitidy jsou heterogenní skupina neurologických onemocnění s akutně vzniklými epileptickými záchvaty, kognitivním deficitem, poruchami paměti nebo psychiatrickými příznaky při postižení limbických (případně extralimbických) struktur zánětem na podkladě tvorby autoimunitních protilátek. Od etiopatogeneticky různorodé skupiny limbických encefalitid (LE) se klinicky vyčlenila anti-NMDAr encefalitida s projevy difuzního postižení kortikálních struktur. LE můžeme dále dělit dle souvislosti s onkologickým onemocněním na neparaneoplastické (NPLE) a paraneoplastické limbické encefalitidy (PLE). **Metodika:** Retrospektivní analýzou pacientů bylo identifikováno pět případů s podezřením na autoimunitní encefalitidu. **Závěr a diskuze:** Pacienti s akutním vznikem epileptických záchvatů sdružených s rozvojem kognitivního deficitu a psychických změn by měli podstoupit následující vyšetření: neurologické, EEG, lumbální punkce vč. stanovení panelu protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům exprimovaných v CNS, protilátek proti dobře charakterizovaným onkoneurálním antigenům a MR mozku. Při podezření na NPLE by měla být imunoterapie zahájena neprodleně. Negativní výsledek vyšetření likvoru autoimunitní zánět mozku nevylučuje. Při PLE je primární terapií chirurgicko-onkologická léčba. Rozvoj sekundární epilepsie po sérii akutních symptomatických záchvatů není vyloučen. Multioborová klinická spolupráce neurologů, infektologů a psychiatrů je nezbytná.

Abstract

Introduction: Autoimmune encephalitis is a heterogeneous group of neurological diseases manifested by acute onset of epileptic seizures, cognitive impairment, memory dysfunction or psychiatric symptoms due to inflammation of limbic (or extralimbic) structures mediated by autoimmune antibodies. The anti-NMDAr encephalitis, characterized by symptoms of diffuse cortical structures impairment, differs clinically from this etiopathogenically heterogeneous entity. According to its association with neoplasm, we can distinguish paraneoplastic and non-paraneoplastic LE. **Methodology:** We retrospectively analysed patient records and identified five cases suspected of autoimmune encephalitis. **Conclusion and discussion:** Patients with an acute onset of epileptic seizures accompanied by cognitive impairment and psychiatric symptoms should undergo neurological assessment, EEG, lumbar puncture including detection of antibodies against intracellular antigens (onconeural paraneoplastic antibodies), detection of antibodies against membrane and synaptic antigens and magnetic resonance of the brain. Immunotherapy should be started immediately when non-paraneoplastic limbic encephalitis is considered. Negative findings in cerebrospinal fluid do not exclude autoimmune brain inflammation. In paraneoplastic limbic encephalitis, surgical and anticancer therapy is the first-line treatment. Onset of secondary epilepsy cannot be excluded after a series of acute symptomatic seizures. Cooperation of neurologists, infectionists and psychiatrists is essential.

Děkujeme všem, kteří se podíleli na této práci: MUDr. Janě Slonkové za odbornou konzultaci a poskytnutí elektroencefalografických záznamů, pracovišti Radiodiagnostického ústavu (Pracoviště magnetické rezonance FN Ostrava) za poskytnutí MR snímků. Za poskytnutí podrobného histologického nálezu limbického systému děkujeme doc. MUDr. Janě Dvořáčkové, Ph.D., přednostce Ústavu patologie FN Ostrava.

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.

V. Jakubčíková, J. Slonková

Neurologická klinika
LF OU a FN Ostrava



MUDr. Veronika Jakubčíková
Neurologická klinika
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail:
veronika.jakubciakova@fno.cz

Přijato k recenzi: 28. 1. 2016

Přijato do tisku: 21. 3. 2016

Klíčová slova

autoimunita – autoprotilátky – encefalitida – paraneoplastické syndromy – epilepsie – limbická encefalitida – NMDAr encefalitida

Key words

autoimmune diseases – autoantibodies – encephalitis – paraneoplastic syndromes – epilepsy – limbic encephalitis – NMDAr encephalitis

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2016707>

Úvod

Autoimunitní encefalitidy (AIE) jsou poměrně vzácná heterogenní skupina neurologických onemocnění, při kterých autoimu-

nitní zánět napadá převážně určité struktury centrální nervové soustavy (CNS). V případě postižení limbických struktur mluvíme o limbických encefalitidách (LE), o nichž se po-

prvé v literatuře zmínil Brierley v roce 1960. Popisuje zánětlivou reakci postihující hipokampus, amygdalu, frontobazální a inzulární oblast a projevující se záchvaty, psychiatric-

Tab. 1. Diferenciální diagnostika LE [4].

Klinická jednotka	Odišné klinické rysy	Léze na magnetické rezonanci	Likvor	Diagnostický test
metabolická encefalopatie	malátnost, zmatenost, porucha pozornosti	normální	normální	biochemie krve
Alzheimerova nemoc	pomalý nástup, jiné kognitivní abnormality	atrofie hippokampů	normální	–
psychiatrické poruchy	nepostižena krátkodobá paměť	normální	normální	–
herpesvirová encefalitida	akutní nástup, febrilie, bolest hlavy, kóma	temporální lalok	↑ leukocyty ↑ protein	HSV PCR z likvoru
posttransplantační encefalitida	transplantace	mediální temporální lalok	↑ leukocyty	HHV6 PCR z likvoru
PML	HIV infekce, imunosuprese	bílá hmota	normální	JCV PCR z likvidu, mozková biopsie
Creutzfeldtova-Jakobova nemoc	myoklonus, demence, mozečková ataxie	kortex, bazální ganglia	14-3-3 protein	biopsie mozku
Hashimotova encefalopatie	malátnost, zmatenost, kóma, myoklonus	nespecifické	↑ protein	anti-tyreoidální protilátky
NAIM	malátnost	nespecifické	normální	sérové protilátky
CNS vaskulitida	známky difuzního nebo víceložiskového postižení mozku	mnohočetné ischemie	± ↑ leukocyty	angiografie, biopsie mozku
ischemie thalamu	rychlý nástup, deficit zorného pole, abnormní pohyby očí	ischemie mediálního thalamu	normální	MR/MRA
tumor mozku	± cefalea	léze s prstenčítým enhancementem	± maligní buňky	biopsie mozku
Wernicke-Korsakoff syndrom	anterográdní a retrográdní amnézie, abnormality očních pohybů, ataxie	periventrikulární léze	normální	odpověď na tiamin

kými příznaky a subakutním progredujícím postižením krátkodobé paměti, které může vyústit do demence [1]. Dělení LE je poměrně komplikované, podle typu a lokalizace antigenu, přítomnosti či nepřítomnosti onkologického onemocnění, podle izolovaného onemocnění CNS či sdružení s jiným autoimunitním systémovým onemocněním. Četnost výskytu v populaci zatím není statisticky přesněji známa, nicméně je možné, že mnoho případů je skryto pod akutními psychiatrickými diagnózami bez další širší diagnostiky. Dle průkazu protilátek lze LE dělit na A1. syndromy s protilátkami proti intracelulárním antigenům, kam patří LE s dobře charakterizovanými onkoneurálními autoprotilátkami (anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-amfifyzin) a LE s protilátkami anti-GAD; A2. na syndromy s povrchovými protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům (anti-LGI1, anti-caspr-2, anti-AMPA, anti-

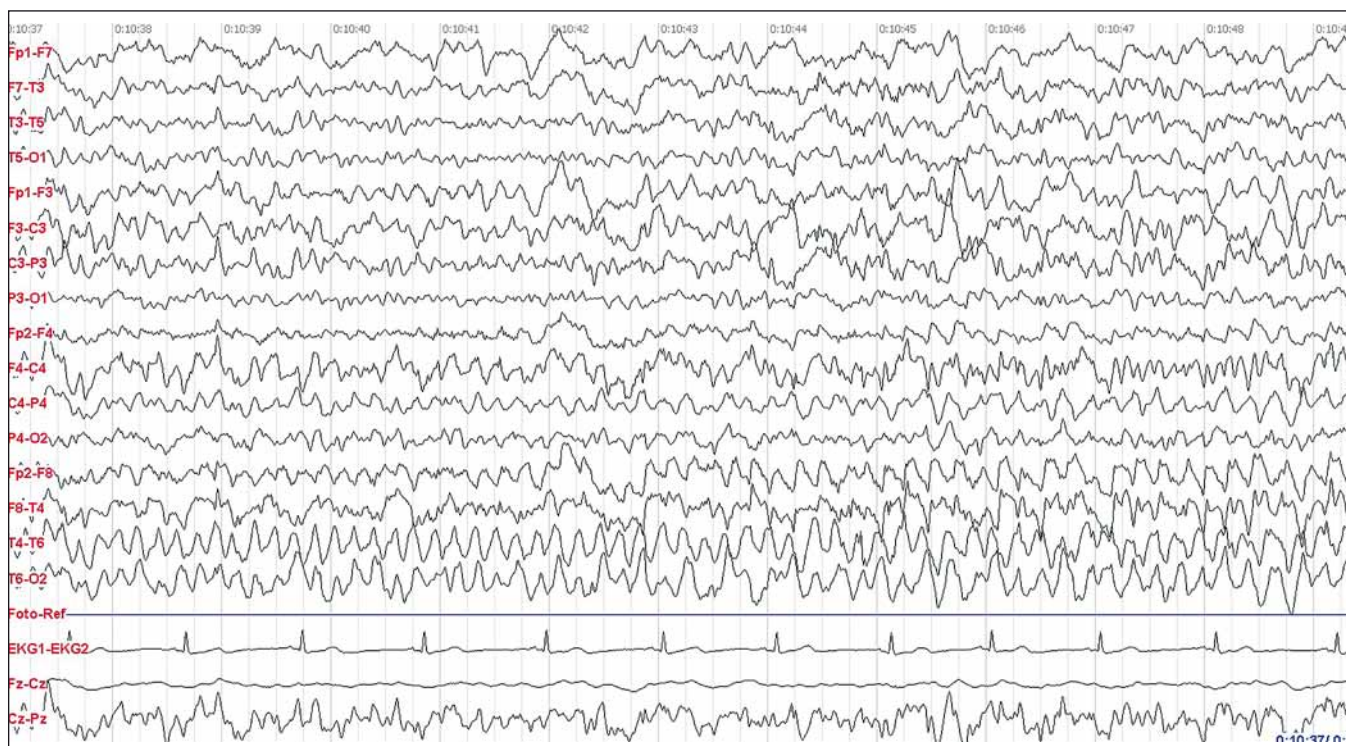
-GABA_B). B. Zvláštní klinickou jednotkou je anti-NMDAR difuzní kortikální encefalitida, pro kterou je typický průkaz protilátek proti ionotropnímu podtypu glutamátového antigenu anti-NMDAR patřícího mezi membránové a synaptické antigeny [2].

Klinické symptomy AIE se typicky rozvíjejí během pár týdnů nebo měsíců a časná detekce je složitá. Časně stanovení diagnózy je pro klinickou prognózu klíčové [3,4]. Z pohledu onkologických onemocnění rozlišujeme paraneoplastické LE (PLE) a neparaneoplastické LE (NPLE). PLE mají horší prognózu závislou na odpovědi na terapii základního onkologického onemocnění. NPLE vykazují dobrou odpověď na včasné zahájenou imunoterapii [2,5]. V případě PLE je syndrom sdružený převážně s malobuněčným karcinomem plic (SCLC), karcinomem prsu, tumory testes, teratomy, Hodgkinovým lymfomem a tymomy. Neuro-

logické příznaky předcházejí diagnózu malignity v 60–75 % těchto pacientů [6,7]. U diagnostikovaných LE je vždy na místě myslet na možnou souvislost s malignitou a původní negativní nálezy ověřovat v čase [8]. V určitých případech může být slabá pozitivita protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům sdružená i s jiným neurologickým onemocněním bez encefalitidy, jako je tomu např. u pozitivity anti-CASPR2 u neuromyotonie [9].

Etiopatogeneze

U PLE můžeme při základním onkologickém onemocnění diagnostikovat tvorbu dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek **proti intracelulárním antigenům anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2, anti-amfifyzin a anti-GAD**. Tyto protilátky obvykle spouští mechanismy T buněčné cytotoxicity a nezvratné poškození neuronů, a proto je pro-



Obr. 1. EEG nálezu u pacientky 1.

Fig. 1. Patient 1 EEG.

gnóza špatná. Výjimkou je přítomnost anti-GAD protilátek, kdy výskyt tumoru není běžný a je možné uzdravení, i když pacienti hůře odpovídají na imunoterapii [3]. Druhou skupinou detekovatelných protilátek jsou **protilátky proti povrchovým membránovým a synaptickým antigenům VGKC-komplexu (anti-LG1, anti-CASPR2, anti-contactin-2), anti-AMPA, anti-GABA_B a anti-glycinovým receptorům**. Tato kategorie je spojena s malignitami v menším procentu, ale např. anti-GABA_B pozitivita je až v 60 % sdružena s přítomností tumoru a onkologický skrínig je na místě [8]. Klinicky, terapeuticky a prognosticky odlišná jednotka s anti-NMDAR protilátkami může být sdružena ve vyšším procentu s teratomem ovaria s dobrou odpovědí na terapii [10,11].

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Klíčové příznaky u AIE zahrnují epileptické záchvaty, afektivní změny a poruchy paměti, které jsou běžné u psychiatrických poruch a mohou být mylně léčeny jen symptomaticky [5]. U LE v EEG bývá nálezu epileptické aktivity nad temporálními laloky unilaterálně nebo bilaterálně, s pomalými vlnami fokálně nebo difúzně [7]. Na MR mozku

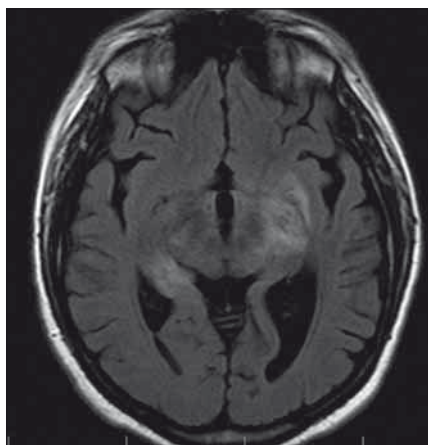
jsou charakteristické hyperintenzní signálové změny v T2 vážených obrazech a FLAIR sekvencích v mediální temporální oblasti s maximem postižení amygdaly, hipokampů a temporálních pólů. Pozorována bývá atrofizace postižených oblastí. U pacientů s anti-NMDAR encefalidou jsou klinicky příznaky poruchy paměti, afektivních změn a epileptických záchvatů provázeny často extrapyramidovým syndromem, hypoventilací a autonomní nestabilitou. V EEG jsou popisovány pro tuto jednotku specifické vlny tzv. extreme delta brushes s normální strukturou mozku nebo pouze nespecifickými změnami v MR obraze [12]. Normální MR nálezu diagnózu AIE nevylučuje [2]. Biochemický nálezu v lumbální punkci (LP) je často nespecifický. Lymfocytární pleiocytózu zachytíme asi u 40 % klasických PLE. Záchyt pleiocytózy je vyšší v počátcích onemocnění. Může být přítomno zvýšení celkové bílkoviny (CB), u některých syndromů může být prokázána intratékální syntéza protilátek a oligoklonálních páسů [13,14]. Vyšetření celotělové FDG-PET/CT má význam ve skrínigu okulárních neoplazií. Zásadní diagnostický význam má vyšetření dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek a protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům [2]. Diferenciální diagnostiku LE naleznete v tab. 1 [4].

Léčba

Léčbu AIE lze rozdělit na symptomatickou terapii, imunoterapii a v případech PLE také onkologickou léčbu [15].

Metodika a popis souboru

Retrospektivní analýzou případů v letech 2011–2015 se vstupní anamnézou akutní poruchy kognitivních funkcí, paměti, abnormního chování, s průvodními epileptickými záchvaty při vyloučení traumatu, akutního bakteriálního či virového zánětu a progresivního ložiskového onemocnění mozku bylo identifikováno pět pacientek, u kterých byla stanovena diagnóza AIE. Elektroencefalografie byla provedena na přístroji Alien, software Truscan. V některých případech byl proveden video-EEG monitoring se zachycením iktálního záznamu. Vyšetření panelu protilátek bylo realizováno v certifikované laboratoři nejprve v Oxfordu, později ve FN v Motole, Praha. MR byla provedena na přístroji Avanto, sekvence T1, T2, FLAIR a DWI. V souboru je zařazeno pět žen ve věku od 17 do 66 let. U všech pacientek byl v úvodu přítomen akutní epileptický syndrom a kognitivní deficit nebo psychiatrické příznaky. Na těchto kazuistikách je možné vidět široké spektrum klinických příznaků, záchytu autoimunitních protilátek, nálezů na MR a v EEG.



Obr. 2. Pacientka 3 – MR nález encefalidity v oblasti limbického systému a obou kapsul.

Fig. 2. Patient 3 – MRI of of encephalitis in the limbic system and both capsules.

Kazuistiky

Pacientka 1

Žena, 41 let, prodělala v prosinci 2012 parciální epileptický záchvat v zaměstnání, s poměrně rychlým rozvojem poruchy paměti. Asi čtyři týdny před záchvatem byla vyšetřována na interním oddělení nemocnice v místě bydliště pro „nechutenství“ a „poruchy polykání“ bez zjištění morfologické či funkční příčiny. Po epileptickém záchvatu byla akutně vyšetřena počítačovou tomografií (CT) mozku s normálním nálezem. Provedenou LP byla zjištěna lymfocytární pleiocytóza. Pro suspekci na herpetickou encefalitidu byla přeložena na kliniku infekčního lékařství, kde byla léčena acyklovirem a ampicilinem. S akutním a velmi těžkým kognitivním deficitem, poruchami paměti spolu s nálezem střídavě bilaterálního iktálního nekonvulzivního fokálního theta rytmického vzorce v EEG nálezů byla s podezřením na AIE přeložena na neurologickou kliniku. Video-EEG monitoring zachytil specifický iktální záznam charakteru parciálního nekonvulzivního epileptického statusu, byla přítomna vysokovoltážní theta/delta rytmizující specifická abnormita s ostrou složkou z temporální oblasti zleva i zprava, v bdělosti převaha pravé strany, ve spánku z levé, na frekvenčně nepravidelném pozadí záznamu (obr. 1). Semiologicky se jednalo o parciální simplexní záchvaty s epigastrickými aurami charakteru pocitu stahování hrdla. Ve výsledcích LP vyloučena virová či bakteriální etiologie vč. polymerázové řetězové reakce (PCR), acyklovir byl vysazen a zaveden levetiracetam (LEVE) 500 mg dvakrát

denně s dobrou klinickou odpovědí. Byla provedena kontrolní LP s výsledkem pozitivivity protilátek anti-LG1. Nález MR mozku v únoru 2013 byl v normě. Kognitivní skrínig prokázal deficit těžkého stupně (MMSE 16/30 bodů, ACE-R 58/100). Onkologický skrínig byl negativní. Byla zahájena léčba metylprednizolonem intravenózně. Stav byl akutně komplikován rozvojem steroidního diabetes mellitus, s terapií inzulinem. Bylo provedeno pět výměnných plazmaferéz (PE). Došlo k regresi symptomatiky a kognitivního deficitu: v 3/2013 MMSE 28/30 bodů, ACE-R 78/100 bodů. Kontrolní EEG v březnu 2013 bylo s výrazným zlepšením. Pacientka byla dimitována na medikaci LEVE 1 000 mg pro die a piracetam 3 600 mg pro die. V dalším průběhu po šesti měsících od zahájení léčby při reduci a vysazení LEVE došlo k recidivě epigastrických příznaků, bez zachycení EEG interiktálního abnormního vzorce v nativním skalpovém vyšetření, LEVE byl opět navýšen a ponechán v dávce 1 000 mg/den. Dále je pacientka kompenzovaná, terapii si nepřeje měnit.

Pacientka 2

Žena, 54 let, u které se po respiračním infektu v zahraničí od začátku února 2011 rozvinuly změny osobnosti, poruchy afektivity a amentní stav. Následně prodělala generalizovaný epileptický záchvat. Na interiktálním elektroencefalogramu zachycena specifická aktivita frontotemporálně vlevo. Nasazen acyklovir, ale LP a MR mozku byly s normálními nálezy. S odstupem jednoho měsíce již bylo popsáno poškození limbických struktur v MR obraze. V akutním stavu byl aplikován bolus kortikoterapie, po kompletním vyšetření v zahraničí, vč. PET skenů, s diagnostikovaným primárním tumorem plic, byla tato terapie následně vysazena. Byla nasazena symptomatická antiepileptická medikace LEVE a fenytoin (PHE). V České republice následně plánováno došetření bronchoskopií a onkologická léčba. Pro akutní progresi psychiatrických symptomů, halucinace, agrese až obraz akutní organické psychózy byla nutná akutní hospitalizace v psychiatrické léčebně. Za příznaků zhoršení a epileptického stavu byla pacientka přeložena na anesteziologicko-resuscitační oddělení, dále pak přeložena na Neurologickou kliniku LF OU a FN Ostrava. V EEG bez iktálních epileptických grafoelementů. Následně PHE vysazen. Kontrolní LP prokazuje přítomnost pěti oligoklonálních pásov v likvoru, žádný v séru, bez pleiocytózy. Cyto-

logií likvoru byly nalezeny ojedinělé plazmatické buňky nevylučující serózní zánět, testy na přítomnost onkoneurálních, membránových a synaptických protilátek (laboratoř Oxford) byly s negativním výsledkem. Na kontrolní MR mozku s odstupem dvou měsíců od začátku příznaků byl popsán stále nález bilaterální LE. Po extubaci přetrvávala dezorientace, psychoorganicitá a halucinace. Byla indikována primární onkologická terapie. Imunoterapie typu výměnné plazmaferézy nebo aplikace imunoglobulinů nebyla indikována z důvodu nedostatečných informací o efektu této terapie a spíše převládání názoru o možnosti negativního vlivu na chování primárního tumoru. Kombinace chemoterapie s imunomodulační terapií není onkologicky indikována [16]. Pacientka byla po domluvě přeložena na kliniku plicních nemocí a tuberkulózy, kde se podrobila dolní levostranné lobektomii. Histologicky byl verifikován malobuněčný karcinom plic. Následně absolvovala první cyklus chemoterapie etoposidem a cisplatinou. V klinickém obraze přetrvával kognitivní deficit. Pro následnou recidivu epileptického záchvatu jsme doporučili navýšení LEVE na 2000 mg pro die s dobrým efektem. V závěru propuštěna do domácí a ambulantní léčebné péče. Na doporučený druhý cyklus chemoterapie se nedostavila pro celkově zhoršující se stav (redukce hmotnosti, celková slabost) a následně v srpnu 2012 doma zemřela.

Pacientka 3

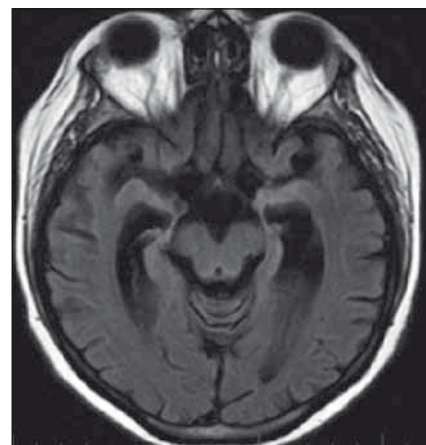
Žena, 36 let, v období hormonální stimulační léčby pro neplodnost měla od července 2010 progredující výpadky paměti a byla po generalizovaném epileptickém záchvatu hospitalizována na neurologii v místě bydliště. EEG záznam s difúzně zpomalenou aktivitou do pásma theta/delta, MR mozku popisuje mnohočetná ložiska v oblasti limbického systému a obou kapsul (obr. 2). V likvoru byla popsána lymfocytární pleiocytóza. Byla vyslovena suspekce na LE. Kortikoterapií a intravenózně podaným valproátem (VAL) s převodem na perorální formu se stav stabilizoval. Kortikoterapie byla následně vysazena. S odstupem čtyř měsíců v prosinci 2010 došlo ke zhoršení stavu. Pacientka byla hospitalizována na Neurologické klinice LF OU a FN Ostrava v únoru 2011, v kontrolní LP nález lymfocytární pleiocytózy. Na kontrolní MR mozku nález již těžké atrofie amygdalohipokampálního komplexu bilaterálně (obr. 3). Klinicky výrazně brady-psychická, s poruchou krátkodobé paměti,

MMSE 24/30. V EEG záznamu zachycena abnormální frekvenční labilita se sporadickým zpomalováním fronto-temporo-parietálně bilaterálně. Zjištěna elevace onkologického markeru CA125 a elevace thymidinkinázy. Gynekologické vyšetření v normě; PET negativní. Onkoneurální protilátky a protilátky proti membránovým a synaptickým antigenům negativní (laboratoř Oxford). Klinicky progresse do obrazu kvadrupyramidové symptomatologie a těžkého kognitivního deficitu. Pro akutní respirační selhání nutná intubace a později tracheostomie. Provedena třikrát PE se zlepšením vigily. Stav nicméně i nadále progredoval, opakovaně komplikace sepsemi, které se staly důvodem úmrtí srpnu 2011. Proběhla zdravotní pitva se závěrem: 37letá žena s klinicky udávanou LE v oblasti kapsuly a limbického systému mozku, se stavem po opakovaných bronchopneumoniích a opakovaných septických stavech, zmrázá na sepsi. Histopatologický nálezný CNS popisuje: mozková tkáň z oblasti limbického systému se známkami perivaskulárního i pericelulárního edému, místy perivazálně s prořídnutím mozkové tkáně, pod ependymem a kolem cév se nachází výrazně nahloučená corpora amylacea, ojediněle perivazálně přítomny zrnčkové buňky s pigmentem, a místy dochází k perivazálnímu zmnožení mikroglie. V periferních kapi-

lárách místy známky leukostázy. Mykotické hyfy nebyly prokázány. Tyto změny odpovídají degenerativnímu obrazu atrofie.

Pacientka 4

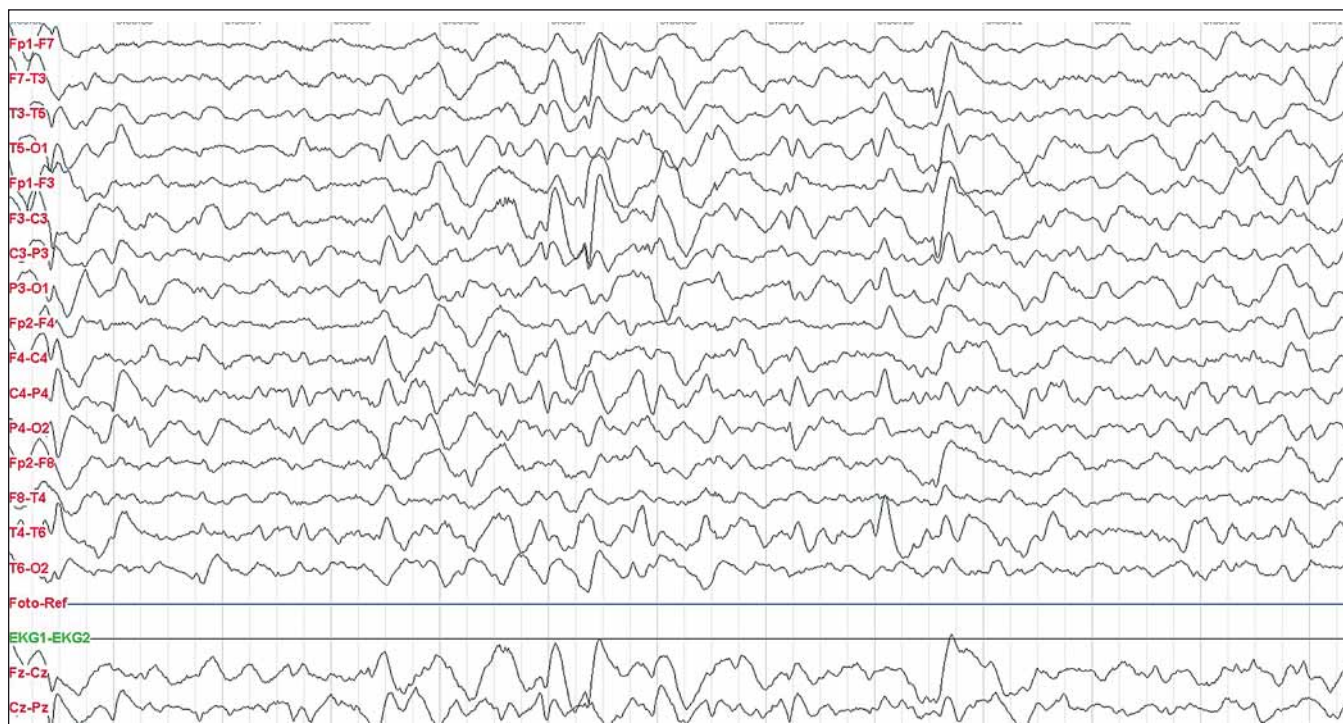
Popisujeme 17letou ženu s anamnézou profylaktického užití meflochinu a postvakcinační reakcí (žlutá zimnice) s febriliemi v předchorobí v prosinci 2012. V zahraničí (Afrika) došlo ke vzniku opakovaných epileptických záchvatů, s klonickými záškuby levostranných končetin a následně afektivním raptem, které vedly k akutní hospitalizaci a vyšetření CT mozku v zemi pobytu. Morfologicky bez patologie, léčena dexametazonem a benzodiazepiny intravenózně, stav zlepšen. Následně po návratu do České republiky rozvoj neuropsychiatrických symptomů, zrakové pseudohalucinace, porucha řeči, agresivita a těžká insomnie. Pacientka byla začátkem roku 2013 s obrazem akutní katatonie hospitalizována na psychiatrickém oddělení. MR mozku byla v normě. Nasazena neuroleptika, opakovaně elektrokonvulzivní terapie, uzavřeno jako akutní psychóza s katatonii. Po podání benzodiazepinů zlepšen spánek. V akutním stavu bylo provedeno neurologické konziliární vyšetření s indikací k provedení LP, z důvodu zlepšení celkového stavu ale nebylo provedeno, dimitována. Pokračovala ve školní docházce, s výrazně



Obr. 3. Pacientka 3 – na kontrolním MR mozku již rozvinutá atrofie limbického systému.

Fig. 3. Patient 3 – atrophy of limbic structures on the MRI.

zhoršeným prospěchem proti předchorobí. Po osmi měsících došlo k recidivě epileptického paroxysmu, opět s následnou výraznou poruchou řeči, ale také dysgrafie, dyskalkulie a dyslexie. EEG vyšetření s typickým obrazem tzv. extreme delta brushes vln s převahou vlevo (obr. 4). Nasazen lacosamid (LCM) 300 mg pro die, před dosažením optimální účinné dávky byla pro progresi parciálních epileptických záchvatů s komplexní



Obr. 4. Pacientka 4 – na EEG nález „extreme delta brushes“ vln.

Fig. 4. Patient 4 – EEG findings of extreme delta brushes waves.

symptomatologií akutně hospitalizována na jednotce intenzivní péče a do terapie přidán krátce venózní VAL 1 000 mg pro die. Provedena LP s nálezem sedmi oligoklonálních páسů v likvoru a čtyř v séru svědčící pro velmi lehkou intratékální syntézu oligoklonálního IgG. Prokázána diskretní syntéza volných lehkých řetězců, výhradně typu kappa a byla prokázána pozitivita anti-NMDAR protilátek. Zahájili jsme imunoterapii metylprednizolone intravenózně (celkově 4,5 g) a sérií pěti PE s dobrým klinickým efektem, zejména byla pozorována zlepšená expresivní složka poruchy řeči s fluentnějším projevem. V ambulantní péči jsme pokračovali intravenózní aplikací imunoglobuliny šestkrát co měsíc v celkové dávce 60 g. Dávka byla vzhledem k hmotnosti snížena, nicméně stav se nadále zlepšil a stabilizoval. V kontrolní LP byl konstatován pokles až negativita titru anti-NMDAR protilátek. Oligoklonální pásy a protilátky negativní, reziduálně dva lehké řetězce kappa, bez jednoznačné klinické interpretace závažného onemocnění CNS. V kontrolním EEG jsme popsali výboje specifické aktivity typu hrot-vlna (SW) temporálně bilaterálně, byla také pozorována paroxysmální delta aktivita s převahou vlevo. Onkologický skrínig je i nadále negativní, PET CT vyšetření popisuje při negativitě MR mozku patologický nález v oblasti CNS, charakteru rozdílného metabolismu bazálních ganglií (hyper) a mozkové kůry (hypo) při vzájemném srovnání, s obtížnou interpretací klinického významu z důvodu dlouhodobého trvání od začátku onemocnění. Nádorové ložisko v organismu nebylo identifikováno a teratom ovaria je dosud negativní (MR pánve). Došlo ke zlepšení klinického stavu za přispění soustavné neurologické a logopedické péče, zlepšila se prospěch ve škole, postupně jsme pozorovali lepší EEG nálezu. Doporučili jsme postupné vysazení antiepileptické léčby (AED) a následně redukování a vysazení kortikoterapie. LCM pacientka užívala do konce roku 2015, kortikoterapie k březnu 2016 vysazována. Dynamika změn titrů protilátek v likvoru jistě může pomoci v rozhodování o stabilitě onemocnění, interpretace jejich případné přítomnosti může vést k diskuzi o vedení, délce a dávkování terapie.

Pacientka 5

Žena, 66 let, léčena opiáty pro chronický vertebrogenní algický syndrom po operaci bederní páteře (failed back surgery syndrome) s náhlým rozvojem malátnosti a zhoršením

řeči. Na EEG je přítomna pomalá delta aktivita a areaktivní pozadí. CT mozku neprokazuje ložiskové změny. Odmítání perorálního příjmu vedlo k dehydrataci s projevy intoxikace opiáty, uremie, myoglobinemie, hodnoceno jako akutní renální selhání při rhabdomyolýze. Po rehydrataci se stav zlepšil. Následně ale nastal rozvoj tonicko-klonických epileptických záchvatů, centrální pravostranné hemiparézy s progresí psychoorganicity. Nasazen VAL a acyklovir pro suspekci na herpetickou encefalitidu. Provedena LP s normálním nálezem. Na kontrolním EEG byla vyjádřena intermitentní rytmická delta aktivita. Na MR mozku 31. den od začátku příznaků bylo vyjádřeno rozsáhlé téměř difuzní postižení bílé hmoty, diferenciálně diagnosticky jsme pomýšleli na progresivní multifokální leukoencefalitidu (PML). Vyšetření PCR na JC virus bylo negativní. Podezření na AIE vedlo k zahájení kortikoterapie, bylo podáno celkově 3,5 g metylprednizolonu. Skrínig dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek a protilátek proti synaptickým a membránovým antigenům byl negativní. Klinicky došlo k progresi psychoorganicity, poruchy řeči a komunikace (až obraz globální afázie), kolísání vědomí, nestabilních projevů emocí a paranoii. Rozvoj pseudochabé kvadruplegie a příznaky vegetativní dysautonomie. Selhání peristaltiky, byla zavedena nazogastrická sonda. Po terapii sérií pěti PE bylo konstatováno zlepšení kognitivních a emočních funkcí, pacientka začala slovně intermitentně srozumitelně komunikovat. V dalším průběhu došlo k mírné regresi motorického deficitu s přetrváváním těžké levostranné hemiparézy a inhibičním organickým psychosyndromem; MMSE 23/30 bodů. Přeložena na neurologické oddělení v místě bydliště, k rehabilitaci a následně do domácí péče, kde stav nadále neměnný, bez recidivy epileptického záchvatu, ponechána na medikaci VAL 2 × 500 mg denně. Při překladu ponechána dávka prednizonu 20 mg tbl. v dávce 60 mg denně s doporučením postupné redukce. Bylo vysazeno po zjištění negativity protilátek sdružených s AIE. Klinicky by tato pacientka odpovídala anti-NMDAr typu onemocnění, nicméně morfologicky dle MR nálezu by spíše vedla k diagnóze AIE s nálezem postižení i extralimbických struktur. O rehospitalizaci jsme nebyli ošetřujícím neurologem z místa bydliště požádáni a biopsie mozku pro věk a finální stabilitu stavu nebyla indikována. Výsledky pozorování jsou uvedeny v tab. 2.

Diskuze

Sdělení popisuje pět pacientek, u kterých jsme z klinického obrazu a dalších pomocných vyšetření usoudili, že se jedná o AIE, i když identifikace autoimunitní protilátky nebyla vždy možná. Aktuální spektrum dle dostupné nabídky certifikovaných laboratoří zahrnuje panel protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům metodou nepřímé imunofluorescence (anti-NMDAR, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-GABA_BR, anti-LG1, anti-caspr-2) a protilátek anti-NMDAR metodou nepřímé fluorescence, s možností konfirmovat vyšetření v zahraničí. Panel dobře charakterizovaných onkoneurálních (paraneoplastických) protilátek zahrnuje anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2/Ta, anti-CV2/CRMP5, anti-amfifyzin metodou Western blot a nepřímou imunofluorescencí a vyšetření anti-GAD protilátka anti-TPO. Lze předpokládat, že u pacientů negativních dle tohoto spektra jde o proces způsobený dosud neidentifikovanými protilátkami nebo v tomto případě není protilátkami zprostředkovaná imunitní reakce dominantní. V terapii jsme postupovali dle dostupných literárních údajů: v první linii pulzy metylprednizolonu intravenózně a sérií PE, případně podáváním intravenózních imunoglobulinů. K uváděné ad-on terapii (cyklofosamid, rituximab) jsme ani v jednom případě nepřistoupili. O ukončení terapie by mělo pomoci rozhodnout kontrolní vyšetření likvoru s posouzením dynamiky změn či konstatování snižování titru či negativity protilátek [15]. Onemocnění není vázáno na pohlaví a věk, jinými autory již byli popsáni nemocní muži i děti [17,18]. Na průběh nemoci, jak uvádí dostupná literatura, může mít vliv premorbidní stav a komorbidity pacienta, přítomnost a typ auto-protilátky, délka trvání nemoci, doba od prvních příznaků po zahájení imunoterapie, přítomnost okultního tumoru nebo titr protilátek [17]. U pacientky 1 a pacientky 4 došlo k dobré regresi nemoci. U pacientky 5 s netypickým víceložiskovým postižením bílé hmoty v MR obraze a s popisovanou klinickou epileptických záchvatů a alterací psychického stavu jsme se setkali s příznivým efektem imunitní terapie, bez průkazu přítomnosti protilátek autoimunitního typu. MR obraz může být ale v úvodu vzniku příznaků či během terapie normální [18]. V případě pacientky 4 byla imunoterapie zahájena až v odstupu osmi měsíců od prvních příznaků v důsledku iniciálně stanovené psychiatrické diagnózy (akutní psychóza), ale i přesto po stanovení diagnózy anti-NM-

Tab. 2. Charakteristika jednotlivých pacientů, u kterých jsme stanovili diagnózu AIE.

	Věk	První příznak	Kognitivní deficit	Epi záchvat	EEG	Protilátky MR mozku	Likvor	Tumor	Antiepileptika	Léčba	Výslední stav		
pac. 1	41	globální amnezie	+	+	vysokovoltážní theta/ /delta	anti-LG1	nespecifická	pleiocytóza	-	levetiracetam	plazmaferézy	regrese	
pac. 2	54	amentní stav	+	+	specifická aktivita F-T vlevo	-	ložiska v oblasti limbického systému	normální/pleiocytóza	+	(SCLC)	fenytoin levetiracetam	onkologická	smrt
pac. 3	36	epiparox	+	+	zpomalování FTP	-	ložiska v oblasti limbického systému	pleiocytóza	-	VAL	kortikoidy plazmaferézy	smrt	
pac. 4	17	febrilie, epiparox, psychiatrické příznaky	+	+	kontinuální delta a „delta brushes“	anti-NMDAR	bez patologie	pleiocytóza	-	lacosamid	kortikoidy plazmaferéz IVIG	regrese	
pac. 5	66	dysartrie, organický psychosyndrom	+	+	IDR	-	difúzní postižení bílé hmoty	normální	-	VAL	kortikoidy plazmaferézy	pozvolná regrese	

+ přítomen, - nepřítomen. Vysvětlivky v seznamu zkratk.

DAR encefalidity a zahájení imunoterapie a terapie antikonvulzivy došlo k regresi nemoci, s možností terapii postupně redukovat a vysadit. U této pacientky je pravidelně co 12 měsíců prováděna MR páne v rámci skriningu teratomu ovarí se zatím negativními výsledky. Ve dvou případech došlo k úmrtí pacientek. U pacientky 2 došlo k úmrtí v důsledku primárního tumoru plic. V literatuře nenacházíme jednoznačná data k indikaci imunoterapie do všeobecného léčebného doporučení, ale jistě je možné individuálně zvážit tuto terapii dle aktuálního stavu a prognózy. Nelze ji ale kombinovat s chemoterapií [16]. Pacientka 3 zemřela po 13 měsících od prvních příznaků s klinickým obrazem finálně areaktivního kómatu a umělé plicní ventilace, se selháním oběhu a dechu, podloženým těžkou oboustrannou atrofii limbických struktur bez průkazu specifických protilátek, a to ani konfirmačním testem. Ani při intenzivní imunoterapii první linie nedošlo ke zlepšení stavu a pro celkově špatný stav se sepsí jsme k terapii druhé linie nepřistoupili. Dvě pacientky (1 a 5) jsou nadále léčeny antikonvulzivy. Pacientka 3 (anti-NMDAR pozitivita) byla recentně z AED vysazena a kor-

tikoterapie redukována s cílem vysazení. Epileptické záchvaty mohou být považovány za symptomatické, tudíž s dobrou prognózou k odeznění po stabilizaci primárního autoimunitního zánětlivého onemocnění, nicméně klinická zkušenost nás vede k obezřetnosti a jistě nelze vyloučit ani rozvoj sekundární epilepsie v důsledku trvalých změn limbické oblasti. V čase se budeme jistě muset při bližším studiu těchto jednotek také vyjadřovat k reaktivitě na terapii, jak imunologické, tak antikonvulzivní a z epileptologického hlediska případně posuzování farmakorezistence.

Závěr

Pacienti s akutním vznikem záchvatů sdružených s rozvojem kognitivního deficitu a psychických změn by měli být směřováni preferenčně k neurologickému vyšetření, k EEG, k analýze likvoru vč. odběru vzorku na vyšetření dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek, panelu protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům, a k MR mozku. Imunoterapie (aplikace metylprednizolonu, výměnných plazmaferéz či IVIG) by měla být zahájena neprodleně po stano-

vení hypotézy autoimunitní (limbické, extralimbické) či anti-NMDAR encefalidity. Negativní výsledek vyšetření likvoru autoimunitní zánět mozku nevyklučuje. Při paraneoplastickém postižení je primární terapií hledání a odstranění nádorového ložiska a onkologická léčba. Multioborová klinická spolupráce neurologů, infektologů a psychiatrů je nezbytná.

Seznam použitých zkratk

AED – antiepileptická léčba
AIE – autoimunitní encefalidita
ACE-R – Addenbrooke's Cognitive Examination
anti-GABA_B – protilátky proti collapsing response mediator protein 5
anti-LG1 – protilátky proti leucin-rich glioma inactivated protein 1
anti-NMDAR – protilátky proti N-metyl-D-aspartát glutamátovým receptorům
anti-VGKC – protilátky proti komplexu napěťově řízených draslíkových kanálů
CT – počítačová tomografie
EEG – elektroencefalografie
FDG-PET – pozitronová emisní tomografie s využitím ¹⁸fluoro-deoxyglukózy
FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FTP – fronto-temporo-parietální
GAD – dekarboxyláza kyseliny gamma-aminomáselné
IDR – intermitentní delta aktivita
IVIG – intravenózní globulin

LCM – lacosamid
 LE – limbická encefalitida
 LEVE – levetiracetam
 LP – lumbální punkce
 MMSE – Mini-Mental State Examination
 MR – magnetická rezonance
 MRA – magnetická rezonance s angiografií
 NAIM – non-vaskulární autoimunitní zánětlivá meningoencefalitida
 NPLE – neparaneoplastická limbická encefalitida
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 PE – plazmaferéza
 PHE – fenytoin
 PLE – paraneoplastická limbická encefalitida
 PML – progresivní multifokální leukoencefalitida
 SCLC – malobuněčný karcinom plic
 VAL – valproát

Literatura

- Brierley JB, Corsellis JA, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357–68.
- Krýsl D, Marušič P. Autoimunitní limbické encefalidity. *Neurol Praxi* 2012;13(3):160–4.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10(8):759–72. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70096-5.
- Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis – a review. *J Clin Neurosci* 2008;15(9):961–71. doi: 10.1016/j.jocn.2007.12.003.
- Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007;10(4):529–38.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123(7):1481–94.
- Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003;78(11):1363–8.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9(1):67–76.
- Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, et al. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(6):625–30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127(3):701–12.
- Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multi-stage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011;231(1–2):86–91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.09.012.
- Hirsch LJ, Schmitt SE, Friedman D, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79(11):1094–100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.
- Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):42–5. doi: 10.1136/jnnp.2008.159483.
- Stourac P, Kadanka Z, Palyza V. Paraneoplastic neurological syndromes – patient's cohort profile in Czech Republic. *Acta Neurol Scand* 2001;104(2):72–7.
- Krýsl D, Elišák M. Autoimunitní encefalidity. *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/111(1):7–23. doi: 10.14735/amcsnn20157.
- Lewerenz J, Frank L. Paraneoplastic neurological syndromes. *Cerebrospinal fluid in clinical neurology*. Cham: Springer International Publishing 2015: 353–85.
- Elišák M, Krýsl M. Neurologické syndromy sdružené s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům. *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/111(4):453–8. doi: 10.14735/amcsnn2015453.
- Libá Z, Hanzalová J, Sebroňová V, et al. Anti-N-methyl-D-aspartát receptorová encefalitida. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110(5):624–30. doi: 10.14735/amcsnn2014624.