

Neparaneoplastická limbická encefalitida s pozitivitou anti-LGI1 protilátek

MUDr. Irena Doležalová^{1,2}, doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Klára Musilová^{1,2},
doc. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.^{2,3}, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.^{1,2}

¹Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Středoevropský technologický institut CEITEC, MU Brno

³Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno Bohunice

Limbická encefalitida (LE) je onemocnění postihující limbický systém, které se typicky projevuje poruchami paměti, nejvíce je postižena paměť recentní, současně se mohou objevit epileptické záchvaty a psychiatrické příznaky. Rozlišujeme paraneoplastickou (PLE) a ne-paraneoplastickou (NLE) limbickou encefalitidu. Recentně byla popsána asociace NLE s anti-LGI1 protilátkami. Uvádíme případ 45leté pacientky s LE a pozitivitou anti-LGI1 protilátek. V článku se věnujeme i diferenciální diagnóze a terapii tohoto onemocnění.

Klíčová slova: limbická encefalitida, paraneoplastická limbická encefalitida, neparaneoplastická limbická encefalitida, anti-LGI1 protilátky.

Non-paraneoplastic limbic encephalitis with positivity of anti-LGI1 antibodies

Limbic encephalitis (LE) is a condition affecting the limbic system that typically presents with memory disorders, with recent memory being most affected; concurrently, epileptic seizures and psychiatric symptoms can occur. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and non-paraneoplastic limbic encephalitis (NLE) are distinguished. Recently, an association of NLE with anti-LGI1 antibodies has been described. We report a case of a 45-year-old female patient with LE and positivity of anti-LGI1 antibodies. The differential diagnosis and treatment of this disease are also discussed.

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic limbic encephalitis, non-paraneoplastic limbic encephalitis, anti-LGI1 antibodies.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 221–224

Seznam zkratek

EEG – elektroencefalografie

FDG-PET – fluoro-deoxy-glukózová pozitronová emisní tomografie

FLAIR – fluid attenuation inversion recovery

IQ – inteligenční kvocient

LE – limbická encefalitida

MQ – mnestický kvocient

MRI – magnetická rezonance

NLE – neparaneoplastická limbická encefalitida

PLE – paraneoplastická limbická encefalitida

Úvod

Autoimunitní limbická encefalitida (LE) je závažné onemocnění postihující převážně limbický systém. Klinický náleze je velmi často typický. Ve většině případů dominuje mnestický deficit (především postižení recentní paměti). Mezi další klinické symptomy patří parciální nebo generalizované epileptické záchvaty, psychiatrické příznaky (bludy, halucinace, deprese, změny osobnosti a chování), (Gultekin et al., 2000; Lawn et al., 2003).

Diagnostická kritéria LE se, kromě klinického obrazu, opírají o MRI, ev. FDG-PET mozku, EEG a vyšetření mozkomíšního moku (Lawn et al., 2003). Na MRI mozku je většinou přítomno zvýšení signálu v mediálních částech jednoho nebo obou temporálních laloků v T2 vážených obrazech (T2W) nebo ve FLAIR sekvencích (fluid attenuation inversion

recovery). U části pacientů s negativním nálezem na MRI lze při FDG-PET mozku prokázat hypermetabolismus v odpovídající lokalizaci. Pro EEG vyšetření je charakteristické regionální fronto-temporální zpomalení nebo epileptická abnormita ve stejné oblasti, avšak změny mohou být i generalizované, tj. generalizované zpomalení nebo generalizovaná epileptická abnormita. V mozkomíšním mozku nacházíme většinou mírnou lymfocytární pleocytózu a lehce zvýšenou celkovou bílkovinu, někdy jsou přítomny i oligoklonální pásy.

Rozlišujeme paraneoplastickou (PLE) a ne-paraneoplastickou limbickou encefalitidu (NLE). PLE, asi 60 % všech případů LE, je nejčastěji spojena s malobuněčným karcinomem plic, karcinomem prsu a varlete, tymomem, lymfomem (Gultekin et al., 2000). Diagnózu je možno podpořit průkazem specifických neuronálních

protilátek. PLE je asociována s protilátkami proti intracelulárním antigenům (Anti-Hu, Anti-Ma2/Ta, CRMP-5 protilátky), existuje vazba mezi typem protilátky, lokalizací a charakterem nádoru a klinickými příznaky (tabulka 1) (Anderson et Barber, 2007; Tüzün et Dalmau, 2007).

NLE, asi 40 % všech případů LE, je naopak spojována s protilátkami proti povrchovým buněčným antigenům, konkrétně napětovým káliovým kanálům (VGKC), NMDA receptorům (NMDAR), AMPA receptorům (AMPA), GABA B receptorům (GABABR) a glycinovým receptorům (GLYR), dále proti enzymu glutamát dekarboxyláze (GAD) (Vincent et al., 2011). Zde upozorňujeme na terminologickou nepřesnost, LE s pozitivitou anti-VGKC protilátek se běžně řadí k NLE, ale ve 20 % případů je možno u těchto pacientů prokázat nádorové onemocnění (Ances et al., 2005).

Tabulka 1. Vztah mezi typem antineurální protilátky, typem nádoru a přidruženými klinickými příznaky u PLE, dále uvedena prognóza

Protilátka	Nejčastější nádor	Syndrom	Prognóza
Anti-Hu	malobuněčný karcinom plic	encefalomyelitida	špatná
Anti-Ma2/Ta	karcinom varlete	hypotalamický syndrom pontinní syndrom mezencefalický syndrom	zlepšení u 30 % pacientů
Anti-CRMP5	malobuněčný karcinom plic	chorea cerebelární ataxie periferní neuropatie uveitida	špatná

Tabulka 2. Vztah mezi typem antineurální protilátky, klinickými příznaky a efektem terapie u NLE; uvedeno i riziko současného výskytu nádoru, ev. jeho typ (Modifikováno dle Vincent 2011)

Protilátka	Klinické příznaky	Spojitosť s nádorem nebo jiným onemocněním	Efekt terapie a průběh
Anti-LGI1	LE, v úvodu mohou být faciobrachiální dystonické záchvaty	velmi vzácné	dobrý, většinou monofázický průběh
Anti-CASPR2	LE, dále neuromyotonie (svalové fascikulace, křeče, ztuhlost, pocení) nebo Morvanův syndrom (neuromyotonie spojená s dysfunkcí centrálního a autonomního nervového systému, častá insomnie)	nezanedbatelná, především tymom a malobuněčný karcinom plic	dobrý, v případě výskytu nádoru je prognóza horší
Anti-NMDAR	většinou encefalitida (psychiatrické příznaky, vegetativní instabilita, hypoventilace, často nutnost zavedení umělé plicní ventilace), typická LE vzácná	v 50 % teratom, nejčastěji vaječníku	v případě výskytu teratomu je efekt dobrý; ostatní případy jsou chronické s častými relapsy
Anti-AMPA	LE, mohou dominovat psychotické příznaky	v 50 %, především teratom, karcinom prsu a plic	časté relapsy
Anti-GABABR	LE, mohou dominovat epileptické záchvaty	tymom a nádory plic	dobrý
Anti-GAD	dominuje epilepsie temporálního laloku, ovlivnění kognitivních funkcí mírné	vzácné	průběh chronický, význam chronické imunoterapie není dosud jasný

Nejnovější práce prokazují, že anti-VGKC protilátky nejsou namířeny proti samotným iontovým kanálům, ale proti proteinům, které se s nimi vyskytují v komplexu, jedná se konkrétně o LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) a CASPR2 (contactin-associated protein-2) (Irani et al., 2010; Lai et al., 2010; Vincent et al., 2011). Také u NLE existuje vztah mezi druhem protilátky, dominujícím klinickým příznakem a prognózou pacienta (tabulka 2) (Vincent et al., 2011).

Terapie NLE je imunomodulační (kortikosteroidy, plazmaferéza, intravenózní imunoglobuliny). Obecně lze říci, že efekt léčby je dobrý, dochází ke zlepšení klinického stavu pacienta, avšak často přetrvává reziduální deficit (Bataller et al., 2007). U PLE je základem terapie onkologického onemocnění (Gultekin et al., 2000).

Uvádíme kazuistiku pacientky s NLE s pozitivitou anti-LGI1 protilátek. Jedná se o první popsany případ v české literatuře.

Kazuistika

Prezentujeme případ 45leté ženy, která až do doby, kdy došlo k rozvoji nynějšího onemocnění, byla zdravá, pouze v minulosti prodělala kožní formu boreliózy. Pracovala jako administrativní pracovnice.

Počátkem února 2011 se u ní objevily subfebrilie, jež byly provázeny zvýšenou únavou a občasnými paresteziemi horních a dolních končetin. Vzápětí se několikrát za den objevily stavy úzkosti s bušením srdce, tlakem na hrudi a třesem rukou, obdobné obtíže pacientka nikdy v minulosti neměla. Tyto potíže se rozvinuly v návaznosti na závažné onemocnění otce pacientky (těžká cévní mozková příhoda).

V polovině února 2011 byla psychiatrem na základě anamnestických dat a klinického obrazu

diagnostikována úzkostná porucha, následně byl nasazen escitalopram.

V průběhu dalších dvou týdnů, tj. koncem února až počátkem března 2011, se začaly objevovat intermitentní "výpadky" paměti, tyto se postupně zhoršovaly až do obrazu hrubé mnestické poruchy. V této době bylo provedeno EEG vyšetření a CT mozku, obojí s normálním nálezem.

Vzhledem k návaznosti mnestických poruch na závažné stresové období byla pacientka v květnu 2011 odeslána k hospitalizaci na psychiatrickou kliniku s pracovní diagnózou "dissociativní amnézie".

Při přijetí na psychiatrické klinice byla v popředí dezorientace místem a časem a těžká porucha recentní paměti.

Bylo provedeno psychologické vyšetření, které svědčilo pro organické postižení paměti, intelektový výkon se pohyboval v pásmu hraničícím s defektem (IQ 76). Dominovalo postižení recentní paměti (retence nových informací byla jen několik málo minut), dlouhodobá paměť byla narušena méně.

První MRI mozku byla provedena 3. června 2011, na této byl popsán – až na drobné ložisko zvýšení signálu bílé hmoty v T2W obrazech vpravo frontálně – normální nále. Při dalším MRI vyšetření (obrázek 1A) z 21. června 2011 bylo zjištěno zvýšení signálu v T2W a ve FLAIR sekvencích v oblasti obou amygdalo-hipokampálních komplexů a temporálních pólů, nále byl výraznější vlevo. Při zpětném posouzení první MR byly i zde nalezeny diskrétní změny postihující danou oblast. V EEG bylo přítomno intermitentní zpomalení do theta pásma v obou temporoparietálních oblastech.

Pacientka byla 28. června 2011 přeložena na naši neurologickou kliniku, při příjmu byl neurologický nále, až na výrazný mnestický deficit,

v normě. Byl doplněn FDG-PET mozku s nálezem hypermetabolismu v mediálních částech obou temporálních laloků (obrázek 2) a vyšetření mozkomíšního moku. V mozkomíšním moku byly 3 mononukleáry/ul, celková bílkovina 240 mg/l a 5 oligoklonálních pásů s korelátem v séru.

Na základě těchto vyšetření byla stanovena diagnóza LE.

K vyloučení onkologického onemocnění byla provedena následující vyšetření – CT plic a mediastina, USG břicha, malé pánve, prsou a štítné žlázy, celotělový PET, gynekologické vyšetření a vyšetření tumorových markerů, vše s negativním nálezem.

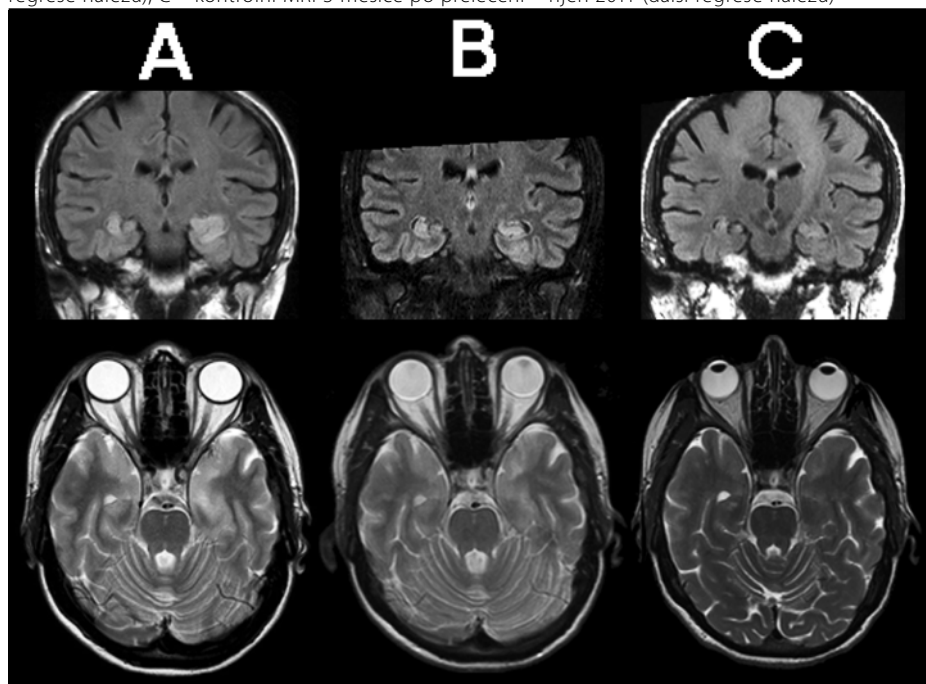
Vzorky séra i mozkomíšního mozku byly odeslány do Centra pro epilepsie Bethel, v Bielefeldu v Německu ke stanovení přítomnosti antineurálních protilátek (anti-LGI1, anti-Hu, anti-Ri, Anti-Ma2/Ta, anti-Yo, anti-CASPR2, anti-NMDAR, anti-GABAR, anti-AMPA, anti-GlyR, anti-GAD). Po vyšetření mozkomíšního moku a onkologickém screeningu, bez znalosti výsledků antineurálních protilátek, byla zahájena terapie.

Iniciálně, od 4. července 2011 do 7. července 2011, byla provedena série 5 plazmaferéz. Poté jsme pokračovali v další léčbě, bylo podáno 5 g metylprednisonu intravenózně s následnou perorální kortikoterapií (počáteční dávka 60 mg prednisonu denně, snižováno o 5 mg každý druhý den, dávka 10 mg prednisonu ponechána dlouhodobě).

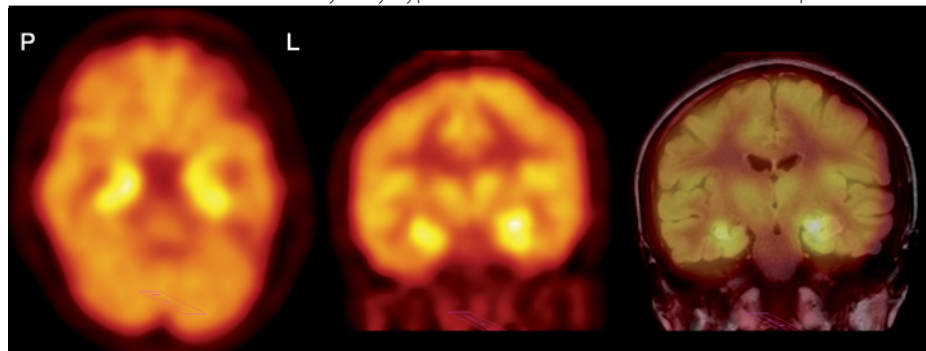
Diagnóza NLE byla cca za 14 dnů po zahájení plazmaferéz podpořena i průkazem anti-LGI1 protilátek (v séru titr 1:8000, v likvoru titr 1:32) (obrázek 3).

Na kontrolních MRI mozku, první byla provedena jeden měsíc po přeléčení, tj. v srpnu 2011, druhá za tři měsíce po zahájení terapie, tj. v říjnu 2011, je patrná postupná regrese popsanych zánětlivých změn (obrázek 1B, 1C).

Obrázek 1. Vývoj změn na MRI – koronární řezy FLAIR, transverzální řezy T2W; A – MRI mozku – červen 2011 – typické změny pro LE, zvýšení signálu v obou amygdalo-hipokampálních komplexech a v obou temporálních pólech – akcentace vlevo; B – kontrolní MRI 1 měsíc po přeléčení – srpen 2011 (částečná regrese nálezu); C – kontrolní MRI 3 měsíce po přeléčení – říjen 2011 (další regrese nálezu)



Obrázek 2. Fúze FDG-PET/MRI – výrazný hypermetabolismus oboustranně meziotemporálně



U pacientky postupně dochází ke zlepšování kognitivních funkcí. Intelektové schopnosti se v listopadu 2011 pohybovaly ve střední části populačního průměru (IQ 100), paměťový výkon byl však i nadále výrazně oslaben (MQ 67), výrazněji byla narušena paměť vizuální než paměť verbální.

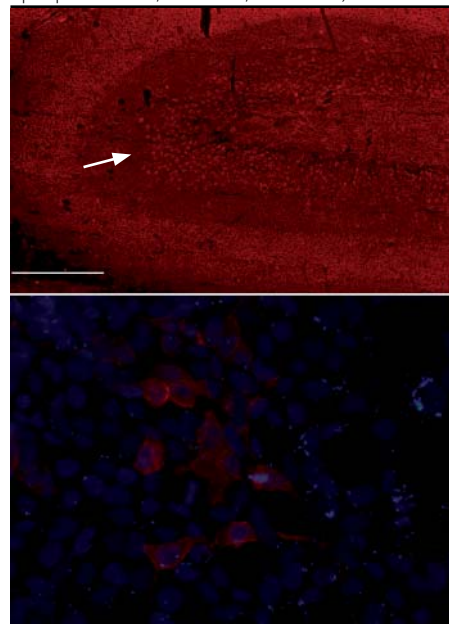
Čtyři měsíce po zahájení imunomodulační terapie (listopad 2011) stále přetrvával vysoký titr (1:3 000) anti-LGI 1 protilátek v séru (v mozkomíšním moku protilátky nebyly průkazné). Na základě tohoto výsledku byla v prosinci 2011 opakována série plazmaferéz s následnou kortikoterapií (opět podáno 5 g metylprednisonu intravenózně, poté se pokračovalo v léčbě perorálními kortikoidy). Klinicky dochází, i díky intenzivnímu tréninku kognitivních funkcí, k úpravě kognitivního deficitu.

Diskuze

“Amnestický syndrom”, tj. porucha paměti a učení při plně zachovalém vědomí, může vznik-

nout jak z příčiny “organické”, tak na podkladě psychogenním. Z “organických příčin” je nejčastěji třeba zvažovat strategicky umístěné mozkové infarkty, nádory a traumatické změny, tj. které postihují mediální části temporálních laloků, diencefalón nebo jejich spojení, infekce (herpetická encefalitida), karenci vitaminů skupiny B (Korsakovův syndrom), vliv léků, abúzus drog a alkoholu. Samostatnou jednotkou je tranzitorní globální amnézie (Kopelman, 2002). Jednotlivá onemocnění je možno odlišit na základě anamnézy, klinického průběhu a výsledků paraklinických vyšetření. Na “psychogenní” příčinu obtíží pomýšlíme v případě traumatizujícího, stresujícího faktoru, který rozvoji poruchy paměti předchází, častěji se vyskytuje u osob s preexistujícími poruchami osobnosti či jinou psychiatrickou komorbiditou, jakou jsou úzkostné či afektivní poruchy. V diferenciální diagnostice amnestického syndromu se objevuje i LE, kterou popisujeme v naší kazuistice.

Obrázek 3. Průkaz anti-LGI 1 protilátek pomocí imunofluorescence: A – sérum pacienta inkubováno s hippocampem potkana; typický vzorec pro anti-LGI1 protilátky – pozitivita v molekulární vrstvě gyrus dentatus (označenou šipkou); B – sérum pacienta inkubováno s buňkami, které exprimují LGI-1 antigen; červené buňky mají na svém povrchu navázanu anti-LGI1 protilátku (publikováno se souhlasem prof. Christiana Biena, Centrum pro epilepsie Bethel, Bielefeld, Německo)



Ke konečnému stanovení diagnózy LE u naší pacientky vedl průkaz anti-LGI1 protilátek. Přítomnost tohoto typu protilátek má význam jak pro prognózu onemocnění, tak v dalším sledování pacienta (v našem případě jsme na základě přetrvávajícího vysokého titru anti-LGI1 protilátek v séru opakovali imunomodulační léčbu).

Průkaz antineurálních protilátek je časově náročný, protilátky navíc nemusí být vždy přítomné či průkazné standardními vyšetřovacími metodami, dle některých prací až ve 40 % případů (Gultekin et al., 2000; Ancess et al., 2005; Battaler et al., 2007). Jedná se však o starší práce, je pravděpodobné, že by se alespoň u části pacientů podařilo detekovat jednu z později popsanych protilátek. Vzhledem k těmto diagnostickým úskalím bylo vytvořeno následující terapeutické doporučení (Ancess, 2005; Darnell et Posner, 2005). U všech pacientů s podezřením na LE má být zahájena včasná imunomodulační léčba. Pro zahájení této léčby je dostatečným důvodem klinické podezření, vyloučení strukturální patologie a herpetické encefalitidy, není nutné vyčkávat výsledku vyšetření antineurálních protilátek. U všech pacientů by měl být proveden onkologický screening, včetně CT hrudníku a břicha a celotělového PET vyšetření. U pacientů bez průkazu nádorového onemocnění by se mělo postupovat dle nálezu v mozkomíšním

moku. Pokud je v mozkomíšním moku přítomen normální počet buněk, jedná se spíše o NLE a je doporučeno pokračovat v imunoterapii. Pokud je počet buněk v mozkomíšním moku zvýšený, je vyšší pravděpodobnost PLE a je nutné intenzivně pátrat po onkologickém onemocnění, avšak imunoterapie nemá být přerušena.

V běžné klinické praxi vyvstává otázka, jaký typ imunoterapie zvolit. Nabízí se zde možnost podání intravenózních imunoglobulinů, intravenózní či perorálně podávaných kortikoidů, plazmaferéz nebo jiné imunosuprese (publikovány byly kazuistiky s azathioprinem, cyklofosfamidem a rituximabem) (Ishura et al., 2008). V současné době neexistuje jednoznačné doporučení, spíše je zdůrazňována nutnost rychlého zahájení terapie (Bataller et al., 2007; Darnell et Posner, 2005). Tento názor je odůvodňován ireverzibilním deficitem, který se objevuje u části pacientů, kteří nejsou včas léčeni. My jsme iniciálně – bez znalosti výsledků vyšetření antineurálních protilátek – provedli sérii plazmaferéz a následně pokračovali v léčbě kortikoidy. Tento relativně „agresivní“ postup jsme zvolili vzhledem k tomu, že se jednalo o mladou pacientku, bez interních onemocnění a postižení paměti bylo těžkého stupně, avšak nemůžeme jej opřít o výsledky klinických studií.

V současné době je u naší pacientky přítomen těžký, i když postupně regredující deficit recentní paměti. I přes tento deficit je schopná

žít v domácím prostředí. Bude pravidelně sledována jak po stránce neurologické, tak i po stránce onkologické, protože v současné době není jednoznačně vyloučena možnost asociace anti-LGI1 protilátek s onkologickým onemocněním (Ancess et al., 2005; Vincent et al., 2011).

*Tato práce vznikla díky projektu
“CEITEC – Středoevropský technologický institut”
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu
regionálního rozvoje.*

*Kazuistika je publikovaná se souhlasem
rodiny pacienta.*

Literatura

1. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005; 128(Pt 8): 1764–1777.
2. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis – a review. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 961–971.
3. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 381–385.
4. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–1494.
5. Darnell RB, Posner JB. A new cause of limbic encephalopathy. *Brain* 2005; 128(Pt 8): 1745–1746.
6. Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, Smith S. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008; 71: 1647–1648.
7. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734–2748.
8. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology*. 2008; 71(23): 1921–1923.
9. Keime-Guibert F, Graus F, Broët P, Reñé R, Molinuevo JL, Ascaso C, Delattre JY. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology* 1999; 53: 1719–1723.
10. Kopelman MD. Disorders of memory. *Brain* 2002; 125: 2152–2190.
11. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LG1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776–785.
12. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363–1368.
13. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261–271.
14. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759–772.

Článek doručen redakci: 4. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2012

MUDr. Irena Doležalová

*I. neurologická klinika,
LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
irena.dolezalova@fnusa.cz*

