

Autoimunitní limbické encefalitidy

MUDr. David Krýsl, doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Autoimunitní limbické encefalitidy (LE) představují heterogenní skupinu imunitně podmíněných onemocnění CNS, pro něž je charakteristický subakutní rozvoj poruch paměti, psychiatrických příznaků a epileptických záchvatů. LE lze dělit na 1) syndromy s protilátkami proti intracelulárním antigenům, kam patří LE s dobře charakterizovanými paraneoplastickými autoprotiilátkami (anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin) a LE s protilátkami anti-GAD, a 2) na syndromy s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům (anti-LGI1, anti-caspr-2, anti-AMPA, anti-GABAB), které mají obecně lepší prognózu. Úspěšná léčba pacientů s LE vyžaduje včasnou diagnózu. Cílem tohoto přehledného článku je seznámit čtenáře s hlavními charakteristikami LE.

Klíčová slova: limbická encefalitida, paraneoplastické syndromy, autoprotiilátky, záchvaty.

Autoimmune limbic encephalitis

The term autoimmune limbic encephalitis (LE) denotes a heterogeneous group of immune-mediated CNS disorders with characteristic clinical symptoms including subacute memory dysfunction, psychiatric problems and epileptic seizures. LE can be divided into 1) syndromes with antibodies against intracellular antigens and 2) syndromes with antibodies against membrane and synaptic antigens. The first group includes LE with well characterized paraneoplastic antibodies (anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin) and LE with anti-GAD antibodies. The latter group comprises LE with antibodies against LGI1, caspr-2, AMPA receptors and GABAB receptors, which generally have a better prognosis. Early diagnosis is the most important factor for successful treatment of LE patients. The aim of this review is to provide readers with main characteristics of LE.

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic syndromes, autoantibodies, seizures.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 160–164

Seznam zkratk

AMPA – α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionát
 Anti-AMPA-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti AMPA glutamátovým receptorům
 Anti-amphiphysin-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti amphiphysinu
 Anti-caspr-2-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti contactin associated proteinu-2
 Anti-CRMP5-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti collapsin response mediator proteinu 5
 Anti-GABAB-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti GABAB receptorům
 Anti-GAD-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti dekarboxyláze kyseliny γ-amino máselné
 Anti-Hu-LE – limbická encefalitida s protilátkami anti-Hu (ANNA1)
 Anti-LGI1-LE – limbická encefalitida s protilátkami proti leucine-rich glioma inactivated protein 1
 Anti-Ma2-LE – limbická encefalitida s protilátkami anti-Ma2
 Anti-NMDAR – protilátky proti N-methyl D-aspartát (NMDA) glutamátovým receptorům
 Anti-TPO – protilátky proti tyroidální peroxidáze
 Anti-VGKC – protilátky proti komplexu napěťově řízených draslíkových kanálů
 FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

¹⁸FDG-PET – pozitronová emisní tomografie s využitím ¹⁸fluoro-deoxyglukózy
 GABA – γ-amino máselná kyselina
 GAD – dekarboxyláza kyseliny γ-amino máselné
 LE – limbická encefalitida
 NLE – neparaneoplastická limbická encefalitida
 PLE – paraneoplastická limbická encefalitida
 SCLC – malobuněčný karcinom plic

Úvod

Autoimunitní encefalitidy zahrnují heterogenní skupinu onemocnění, jejichž společným rysem je poškození mozku imunitně zprostředkovanými mechanismy. Z pohledu etiopatogeneze je můžeme dělit na dvě skupiny: 1) onemocnění způsobená tvorbou primárně patogenních autoprotiilátek – interakce autoprotiilátky se specifickým antigenem v mozkové tkáni vede k přímému narušení funkce a 2) onemocnění, u kterých autoprotiilátky zjišťované v séru či likvoru nejsou primárně patogenní a poškození CNS je zprostředkováno jinými mechanismy, zřejmě zejména prostřednictvím buněčné imunity. V prvním případě jsou patogenní autoprotiilátky namířeny proti membránově vázaným a synaptickým antigenům, v druhém případě jsou obvykle antigeny lokalizovány intracelulárně. Toto dělení má zásadní klinický význam, neboť syndromy s protilátkami proti synaptickým

a membránovým antigenům lépe reagují na léčbu, a mají proto obecně lepší prognózu.

Termín **limbická encefalitida** (LE) zavedl v roce 1968 Corsellis u skupiny pacientů se subakutní encefalopatií doprovázející nádorové onemocnění, u nichž byly neuropatologicky zjištěny zánětlivé a neurodegenerativní změny postihující převážně struktury limbického systému (zejména amygdalu a hipokampus). Úvaha o autoimunitní etiologii tohoto syndromu byla později podpořena nálezem tzv. dobře charakterizovaných paraneoplastických (onkoneurálních) protiilátek v séru pacientů – u **paraneoplastické LE (PLE)** mají největší význam protiilátky anti-Hu, anti-Ma2, anti-amphiphysin a anti-CV2/CRMP5. V roce 2001 upozornili britští autoři na možnost **LE neparaneoplastické (NLE)**. Současně identifikovali jeden z typů protiilátek sdružených s tímto syndromem – autoprotiilátky namířené proti napěťově řízeným draslíkovým kanálům (VGKC) (Buckley et al., 2001). *Anti-VGKC-LE* se stala na řadu let synonymem NLE se všemi charakteristickými klinickými a MRI projevy. V posledních letech bylo zjištěno, že cílem autoprotiilátek není přímo iontový kanál, ale dva proteiny s ním vázané v komplexech značených ¹²⁵I-α-dendrotoxinem: leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1) a contactin-associated protein-2 (caspr-2) (Irani et al., 2010). V posledních letech byla popsána řada dalších protiilátek sdružených s LE (kromě anti-LGI1 a anti-caspr-2 ještě anti-AMPA1, anti-AMPA2,

Tabulka 1a. Limbické encefalitidy s protilátkami proti intracelulárním antigenům (klasické paraneoplastické LE a Anti-GAD-LE). Relativní četnost jednotlivých typů je zobrazena pomocí šipek (↑ četná, ↓ vzácná). Klinické příznaky zahrnují charakteristický syndrom LE (viz text), v tabulce uvádíme další projevy specifické pro daný syndrom. MRI nález = procento pacientů s MRI nálezem charakteristickým pro LE. Likvor = procento pacientů s abnormním likvorovým nálezem, tj. přítomnost pleocytózy, zvýšené bílkoviny, oligoklonální pásy. Procento paraneoplastických případů (pacientů s nálezem sdruženého nádoru) je pro lepší představu o spolehlivosti údajů doplněn celkovým počtem pacientů v souboru. Vysvětlení použitých zkratk abecedně

Typ LE	Anti-Hu	Anti-CRMP5	Anti-Ma2	Anti-amphiphysin	Anti-GAD65+
Výskyt	↑	↓	↑	↓	↑
Pohlaví	50 : 50	50 : 50 (kazuistiky)	68% muži		50 : 50
Věk – medián (rozmezí)	61,5 (28–70)	-	30 M, 64 Ž* (22–82)	-	23 (17–66)
Specifické klinické příznaky	EPC či CPSE Ostatní syndromy: PEM, KE, PCD, PSN, autonomní dysfunkce	Ostatní syndromy: PEM, neuropatie, cerebelární ataxie, chorea, uveitis, myelitis, RBN (Devic-like obraz)	EDS, narkolepsie, kaptaplexie, endokrinní poruchy kmenové, hypokineze, rigidita	Ostatní syndromy: SPS, PEM, myelopatie, neuropatie	Ostatní syndromy: SPS, cerebelární ataxie
MRI nález	50–70%	-	70%	-	25 %
Likvor	80%	-	80%	-	86 % (i.t. syntéza)
Výskyt nádoru	90% (N = 18)	100% (kazuistiky)	90% (N = 38)	100% (N = 5)	50 % (N = 4 muži)
Typ nádoru	SCLC	SCLC, thymom	seminom, prs, ovariální Ca, plíce (ženy)	SCLC, prs	SCLC, pankreas
Sdružené protilátky	CRMP5, amphiphysin, Zic	Hu, amphiphysin, Zic	Hu	Hu, P/Q VGCC, VGKC komplex, CRMP5	LG11, AMPA, caspr-2, GABAB, TPO, ANA
Prognóza	nepříznivá jen 38 % reaguje	-	relativně dobrá u seminomu	-	reaguje hůře na imunoterapii

Tabulka 1b. Limbické encefalitidy (LE) s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům

Typ LE	Anti-LGI1	Anti-caspr-2	Anti-AMPA	Anti-GABAB	Anti-NMDAR
Výskyt	↑	↓	↓	↓	↑↑
Pohlaví	65 % muži	85 % muži	90 % ženy	50:50	80 % ženy
Věk – medián (rozmezí)	60 (30–80 let)	60	60	62	19
Specifické klinické příznaky	hyponatrémie (60%) FBDS (40%)	Morvanův syndrom (neuro-myotonie + LE) (cca 15 %)	klasická LE	klasická LE	charakteristický průběh
MRI nález	86 %	40 %	90 %	66 %	není typický nález
Likvor	40 %	25 %	90 % (i.t. syntéza)	90 %	94 % (i.t. syntéza)
Výskyt nádoru	11 % (N = 53)	31 % (N = 19)	70 % (N = 10)	60 % (N = 15)	9–55 % (závislost na věku, pohlaví a etniku)
Typ nádoru	plíce, štítná žláza, ledviny, thymom, ovariální teratom	thymom	plíce, prs, thymom	SCLC, tumory neuroendokrinní	ovariální teratom, u mužů teratom varlat a SCLC
Sdružené protilátky	TPO, GAD65, ANA < 10 %	MuSK, AChR, GAD65	ANA, GAD65, kardiolipin, VGCC, SOX1, CRMP5, TPO	N-type VGCC, SOX1, GAD 65	TPO, ANA
Prognóza	příznivá relapsy u 18 %	příznivá	-	-	příznivá relapsy u 25 %

ANA = antinukleární protilátky; AChR = nikotinové acetylcholinové receptory; EDS = excessive daytime sleepiness (syndrom nadměrné denní spavosti); EPC = epilepsia partialis continua; FBDS = facio-brachial dystonic seizures (relativně specifický typ záchvatu předcházející u části pacientů rozvoj anti-LGI1 limbické encefalitidy); KE = kmenová encefalitida; MuSK = muscle specific kinase; PCD = paraneoplastická cerebelární degenerace; PEM = paraneoplastická encefalomyelitida; PSN = paraneoplastická senzorická neuronopatie; SOX1 = sex determining region box protein 1; SPS = stiff-person syndrom; VGCC = napětově řízené vápníkové kanály; Zic = Zinc finger protein family (ostatní viz seznam zkratk v úvodu článku)
* Anti-Ma2-LE má odlišný medián věku u mužů a u žen, rozpětí v daném souboru bylo u mužů 22-70, u žen 53-82 let
+ Anti-GAD-LE nepatří mezi obvykle paraneoplastické syndromy, avšak vzhledem k intracelulární lokalizaci cílového antigenu je uvedena spolu s klasickými PLE. Oproti LE s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům se odlišuje také horším efektem imunoterapie. Protilátky anti-GAD jsou často pozitivní u DM 1. typu, u neurologických syndromů jsou však titry výrazně vyšší (> 1 000 MJ)

anti-GABAB) a byl identifikován zcela specifický syndrom difúzní kortikální encefalitidy *anti-NMDAR*. Ukázalo se také, že ačkoli existují vyhraněné paraneoplastické LE (např. *anti-Hu-LE* je sdružená téměř vždy s malobuněčným karcinomem plicním), ne-

existuje podtyp LE (dle specifické autoprotilátky), o kterém by bylo možné říci, že je za všech okolností neparaneoplastický. **Pátřání po přítomnosti neoplazie je z těchto důvodů indikováno u všech případů LE.**

Dělení a epidemiologie

Pro dělení LE jsou významná různá hlediska: typ a lokalizace antigenu, přítomnost nádorového onemocnění a výskyt izolovaně či v rámci jiného (systémového) autoimunitního

onemocnění. Četnost výskytu LE v populaci lze odhadovat jen velmi obtížně. Neexistuje jednotná definice LE ani statistický kód pro tuto diagnózu. Situaci komplikuje, že LE se vyskytují jak v paraneoplastické (PLE), tak neparaneoplastické (NLE) podobě. PLE zaujímá zhruba 5 % všech paraneoplastických neurologických syndromů (Project group on paraneoplastic neurological syndromes 1997) a diagnóza LE předchází diagnózu nádoru až v 60 % (Gultekin et al., 2000). Četnost výskytu NLE je přinejmenším srovnatelná s četností PLE. LE s protilátkami proti synaptickým a membránovým antigenům (tabulka 1b) jsou asi 5x častější než klasické PLE (tabulka 1a) (Lancaster et al., 2011). Mnoho případů LE zůstává pravděpodobně nepoznaných.

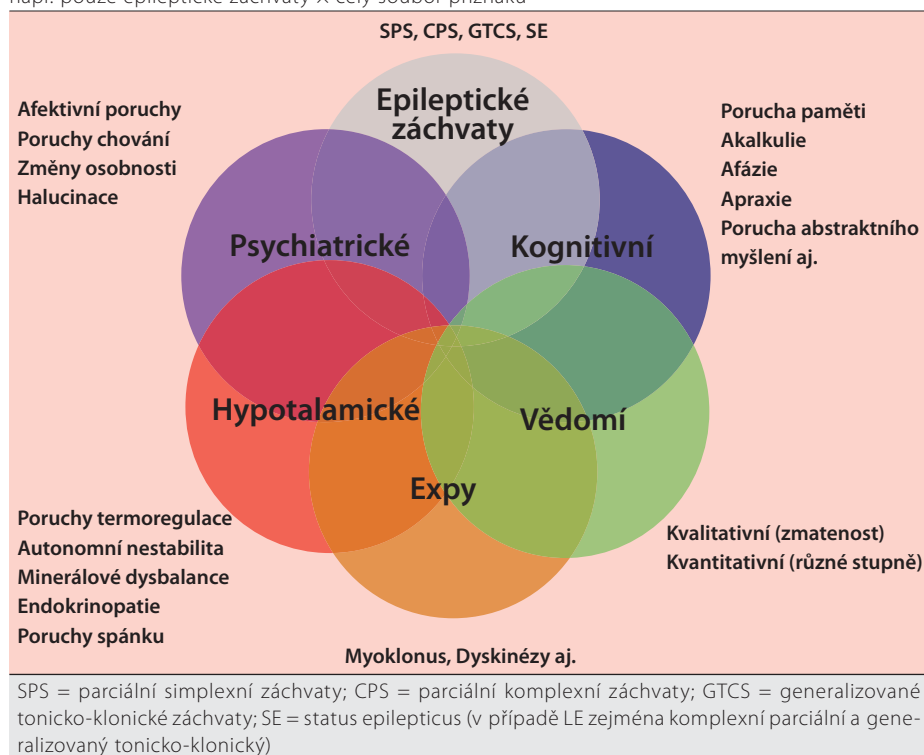
LE mohou postihovat pacienty všech věkových kategorií, i když např. u dětí jsou méně zastoupeny klasické paraneoplastické syndromy (Haberlandt et al., 2011). LE se vyskytují u žen i u mužů, nicméně u některých syndromů je rozložení podle pohlaví značně nerovnoměrné.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Mezi hlavní klinické příznaky LE patří subakutně rozvinutá porucha paměti a epileptické záchvaty. Spektrum možných projevů je však daleko širší (viz obrázek 1). Složitě a mnohdy bizarní kombinace příznaků mohou snadno vést k chybné dg. psychogenní poruchy, zejména v začátku nemoci. V diferenciální diagnostice LE mají proto značný význam pomocné vyšetřovací metody.

Základním vyšetřením je **MRI mozku** včetně sekvence FLAIR v rovině koronární (a nejlépe i axiální). Charakteristickým nálezem u LE jsou hyperintenzní signálové změny v T2 vážených obrazech v mediální temporální oblasti s maximem postižení amygdaly, hipokampů a temporálních pólů. Dle našich zkušeností mohou však být tyto změny relativně nenápadné. U pacientů s epileptickým statem může být těžké rozhodnout, zda jsou signálové změny na MRI způsobeny zánětlivým postižením či tímto statem. Je třeba též zdůraznit, že normální MRI nálezy diagnózu LE nevylučuje – je negativní např. u asi 10–20 % klasických PLE a u 10–15 % anti-LGI1-LE (viz tabulka 1a a 1b). **Nález v mozkomíšním moku** je často abnormální, ale nespecifický. Lymfocytární pleocytózu nacházíme u cca 40 % klasických PLE, u podobného počtu anti-LGI1-LE a až u 90 % anti-GABAB-LE. Záchyt pleocytózy je obvykle vyšší na počátku choroby. Z dalších nálezů může být přítomno zvýšení celkové bílkoviny, u některých syndromů pak intratékální syntéza protilátek

Obrázek 1. Příznaky limbických encefalitid. Variabilita v míře vyjádření klinických příznaků je vysoká, např. pouze epileptické záchvaty x celý soubor příznaků



včetně průkazu oligoklonálních páسů (Stourac et al., 2001; Psimaras et al., 2010). Vzhledem k vývoji likvorového nálezu v čase je v nejistých případech vhodné vyšetření s odstupem několika týdnů opakovat. **Vyšetření EEG** je rovněž značně senzitivní, nevýhodou je opět jeho nízká specifita. V jedné z prací byla EEG abnormita zjištěna u všech případů – nejčastěji v podobě fokálního či generalizovaného zpomalení, nebo specifických epileptických grafoelementů (Lawn et al., 2003). V klinicky nejistých případech může být nálezy EEG abnormity jediným dokladem podporujícím organicitu onemocnění, přináší též určitou informaci o vývoji onemocnění v čase, včetně možnosti záchytu nepozorovaných záchvatů či komplexního parciálního status epilepticus. V posledních letech nabývá v diagnostice LE na významu **pozitronová emisní tomografie**, a to jednak v podobě ^{18}F FDG-PET mozku, která se zdá být pro záchyt aktivní LE senzitivnější než MRI, tak i celotělového vyšetření ^{18}F FDG-PET/CT, které má zásadní význam ve screeningu okultních neoplazií. ^{18}F FDG-PET mozku zobrazuje akutní LE jako ložiskový hypermetabolismus v mediotemporálních oblastech. S ohledem na dostupnost však toto vyšetření není rutinní metodou pro sledování dynamiky nemoci a případně efektu léčby.

Zcela zásadní a nezastupitelný diagnostický význam má **vyšetření specifických autoprotilátek**. V současné době je dostupné vyšetření protilátek proti dobře charakterizovaným

paraneoplastickým antigenům (onkoneurální protilátky anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2/Ta, anti-amphiphysin a anti-CRMP5/CV2) metodou Western blot a nepřímou imunofluorescencí, stejně jako vyšetření anti-TPO protilátek a protilátek anti-GAD. Dále lze provést screeningové vyšetření protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům (anti-LGI1, anti-caspr-2, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-GABAB, a anti-NMDAR) nepřímou imunofluorescencí. Pro většinu případů postačuje vyšetření séra, nicméně u syndromů s významnou intratékální produkcí protilátek (*anti-NMDAR*, *anti-GAD-LE*) je výhodné párové vyšetření séra i likvoru.

Indikace onkoscreeningových vyšetření by se měla řídit doporučeními Evropské federace neurologických společností (Titulaer et al., 2011). U pacientů s klinickými projevy LE je indikována MRI mozku, LP, EEG a vyšetření všech dostupných specifických autoprotilátek. **U pacientů se známým nádorem a průkazem pozitivit** některé z typických paraneoplastických protilátek je dg. PLE jistá. **U pacientů s nádorem a negativním panelem protilátek** je nutné zvážit možnost jiné etiologie, zejména jiných komplikací onkologického onemocnění. Je-li jiná příčina vyloučena, podporuje dg. PLE buď zánětlivý obraz v likvoru, či obraz zánětu při neuropatologickém vyšetření bioptického vzorku CNS. **U pacientů bez známého nádoru, ale s pozitivitou** protilátek je diagnóza PLE považována za jistou a je namístě extenzivní onkoscreening (ideálně celotělové

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika limbických encefalitid. Přehled významnějších etiologií – diferenciální diagnostiku je nutné přizpůsobit konkrétní klinické situaci

Infekční	Encefalitida vyvolaná virem herpes simplex Encefalitida vyvolaná virem HHV6 (zejm. po transplantaci kostní dřeně) Neuroleues HIV encefalopatie Whippleova choroba
Autoimunitní	Primární angiitida CNS Systémový lupus erytematoses Sjögrenův syndrom Antifosfolipidový syndrom
Metabolické a endokrinní	Wernickeova encefalopatie Cushingova choroba
Vaskulární a hypoxické	Trombózy mozkových žil a žilních splavů Globální hypoxie
Nádorová onemocnění a komplikace onkologické léčby	Gliomatosi cerebri Primární lymfom CNS Metastázy CNS Leptomeningeální karcinomatóza či lymfomatóza Projevy toxicity chemoterapie a radioterapie Oportunní infekce
Neurodegenerativní onemocnění	Sporadická forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby Alzheimerova choroba
Intoxikace a polékové encefalopatie	
Epilepsie	

¹⁸FDG-PET/CT a ultrazvukové vyšetření pánve či testes). **U pacientů s klinickými příznaky LE bez známého nádoru a negativními autoprotilátkami** je vhodné primárně zvážit jiné příčiny stavu, avšak pokud podezření na LE trvá (např. pro zánětlivý obraz v likvoru), je vhodné též provést komplexní onkoscreening. Pokud není nádor nalezen, doporučuje se tento screening opakovat v intervalu 6 měsíců.

Diferenciální diagnostika LE je pestrá – základní přehled poskytuje tabulka 2. Kromě uvedených jednotek je třeba zmínit Hashimotovu encefalitidu a LE sdruženou se senzitivitou vůči glutenu. Na tato onemocnění je třeba myslet v iniciačním diagnostickém screeningu a vždy vyšetřit anti-TPO, anti-TG a protilátky proti gliadinu. V případě Hashimotovy encefalidity umocňuje význam včasné diagnostiky dobrá odezva na podání kortikosteroidů.

Klinicky významné charakteristiky jednotlivých syndromů podle konkrétních typů autoprotilátek jsou uvedeny v tabulkách 1a a 1b. V tabulce 1b je uvedena též **anti-NMDAR encefalitida** (Dalmau et al., 2011), která sice mezi LE nepatří, v úvodu však má velmi podobné příznaky a je relativně velmi častá. Typický obraz zahrnuje subakutní rozvoj psychiatrických příznaků (bizarní poruchy chování, afektivní poruchy a psychotické projevy – bludy, halucinace, katatonie), poruchy paměti a spánkové poruchy (insomnie, či hypersomnie), následně epileptické záchvaty, nejčastěji komplexní parciální, ale též generalizované tonicko-klonické a status

epilepticus (konvulzivní i nekonvulzivní). Cca dny až týdny od prvních příznaků se přidává autonomní dysfunkce a progreduje kvantitativní porucha vědomí s centrální hypoventilací. Později se dostávají extrapyramidové příznaky (zejména orofaciální dyskinezy a myoklonus). MRI bývá u **anti-NMDAR** syndromu ve většině případů negativní. Likvor bývá naopak často abnormní – v úvodu lze zachytit lymfocytární pleocytózu, později je obvyklá intratékální syntéza s pozitivitou oligoklonálních proužků. Onemocnění je častější u žen, kde je až v polovině případů sdruženo s ovariálním teratomem (častěji u žen starších 18 let a afroamerického etnika). Ovariální teratom nevykazuje hypermetabolismus na ¹⁸FDG-PET a pro jeho průkaz je nutné ultrazvukové vyšetření nebo ideálně MRI pánve. U mužů bývá syndrom sdružen s testikulárním teratomem a malobuněčným karcinomem plicním. I přes těžký průběh je prognóza relativně dobrá, zvláště při odstranění nádoru a intenzivní imunoterapii.

Terapie a prognóza

Léčbu LE lze rozdělit na onkologickou, imunologickou a symptomatickou. Odstranění nádoru obecně zlepšuje prognózu pacientů s PLE, zejména u všech paraneoplastických případů LE s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům a dále u **anti-Ma2-LE** sdružen s testikulárním seminomem. Imunoterapie by měla být zahájena co nejdříve, a to i u syndromů s protilátkami proti intracelulárním antigenům, které na ni

reagují hůře. Při charakteristickém klinickém obrazu a pozitivitě autoprotilátek není nutné čekat s jejím zahájením na výsledky onkoscreeningu. Volba konkrétního léčebného schématu může být ovlivněna řadou faktorů, zejména komorbiditami a tíží příznaků, ale i možnostmi daného pracoviště. Přesto je vhodné vycházet z určitých schémat – např. schéma University College of London (UCL; Velká Británie) zahrnuje iniciační pulzy i.v. metylprednisolonu (1 g/den, celkem 3–5 g) s následným převedením na p.o. kortikoterapii (Prednison 1 mg/kg po 6 týdnu s následným postupným vysazením), v druhé fázi pak podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIg; nejčastěji 0,4 g/kg denně po dobu 5 dní s opakováním cyklu po dvou týdnech) či plazmaferézu. Pro léčbu relapsů jsou v UCL schématu vyhrazena imunosupresiva druhé volby: cyklofosamid (15 mg/kg, maximálně 1 g i. v., 3 dávky ve dvoutýdenních intervalech, následně pulzy každé 3 týdny), či rituximab (750 mg/m², dvě dávky v intervalu dva týdny a následně 375mg každé 3 měsíce) (Ozkara a Vigevano, 2011). Kromě kauzální léčby je samozřejmě nutné léčit doprovodné symptomy, zejména epileptické záchvaty, často je nutné podávání antipsychotik a antidepresiv.

Prognóza se liší podle konkrétního syndromu LE. Z klasických PLE má nejhorší prognózu **anti-Hu-LE**, nejlepší **anti-Ma2-LE** u mladých mužů při včasné odhalení a odstranění seminomu. **Anti-GAD-LE** i v neparaneoplastických případech reaguje hůře na imunoterapii (Malter et al., 2011). Z LE s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům má relativně nejlepší prognózu **anti-LGI1-LE**, kde adekvátní léčba vede u většiny pacientů k přinejmenším částečnému zlepšení stavu – v jednom souboru se 24 % zotavilo zcela a 54 % se zlepšilo, avšak s reziduálním postižením, které neumožnilo plný návrat do práce (Lai et al., 2010). Rovněž u větší části pacientů **anti-GABAB-LE** byl zaznamenán příznivý efekt terapie (odstranění tumoru a imunosuprese), nicméně u tohoto syndromu, stejně jako u **anti-AMPA-LE**, není dosud počet publikovaných pacientů dostatečný k jednoznačným prognostickým závěrům. U LE nejsou výjimečné relapsy onemocnění – např. 18 % pacientů **anti-LGI1-LE** (Lai et al., 2010). Častější relapsy onemocnění byly zaznamenány zejména po rychlém klesání p.o. kortikoterapie či poddávkování léčby.

Závěr

Oblast autoimunitních a paraneoplastických LE prodělává v posledních letech bouřlivý vývoj jak v diagnostice, tak v terapii. Jedná se o onemocnění s pestrými klinickými příznaky

a v řadě případů s relativně dobrou prognózou. Základem úspěchu je včasné stanovení diagnózy a zahájení adekvátní terapie.

*Poděkování: RNDr. Jitce Hanzalové,
MUDr. Haně Krijtové, MUDr. Markétě Krýslové*

Literatura

1. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73–78.
2. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
3. 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.
4. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanić R, Kroll-Seger J, Kurlemann G, Makowski C, Rostasy K, Tuschen-Hofstätter E, Weber G, Vincent A and Bien C. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96(2): 186–191.
5. 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.
6. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776–785.
7. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179–189.
8. 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.
9. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 67: 470–478.
10. Ozkara C, Vigeveno F. Immuno- and antiinflammatory therapies in epileptic disorders. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 3): 45–51.
11. Project group on paraneoplastic neurological syndromes NDRC, the Ministry of Health and Welfare, Japan. [A nationwide survey on paraneoplastic neurological syndromes. Project group on paraneoplastic neurological syndromes, Neuroimmunological Disease Research Committee, the Ministry of Health and Welfare, Japan]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37: 93–98.
12. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 42–45.
13. Stourac P, Kadanka Z, Palyza V. Paraneoplastic neurological syndromes – patients' cohort profile in the Czech Republic. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 72–77.
14. Titulaer MJ, Sofietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Silveis Smitt PA, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren JJ. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 19–23.

*Článek přijat redakcí: 12. 12. 2011
Článek přijat k publikaci: 1. 2. 2012*

MUDr. David Krýsl
Neurologická klinika 2. LF UK
a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
david.krysl@fnmotol.cz

