

Autoimunitní limbická encefalitida asociovaná s LGI1 protilátkami

MUDr. Pavlína Zborníková¹, MUDr. Eva Krasulová¹, MUDr. Petr Bušek¹, MUDr. Petra Nytrová¹, MUDr. Věra Peterová^{1,2}, MUDr. Nataša Špačková¹, prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²Oddělení magnetické rezonance, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Autoimunitní encefalitidy bez prokázané paraneoplastické etiologie představují dosud poddiagnostikovanou skupinu onemocnění. Díky rozvoji poznání v oblasti neuronálních autoproti látek v posledních letech se diagnostické možnosti značně rozšířily. Stanovení správné diagnózy nás opravňuje k užití imunosupresivní/imunomodulační terapie. Předložená kazusitika přináší případ 67letého muže s limbickou encefalitidou charakterizovanou poruchou paměti a komplexními parciálními epileptickými záchvaty s epigastrickou aurou a ústupem příznaků po léčbě intravenózními imunoglobuliny. U tohoto pacienta byla zjištěna přítomnost protilátek proti LGI1, který je součástí komplexu proteinů asociovaných s napětově řízeným kaliovým kanálem, tzv. „VGKC komplexu“.

Klíčová slova: limbická encefalitida, autoimunitní encefalitida, neuronální protilátky, LGI1 protilátky, VGKC protilátky.

Autoimmune limbic encephalitis associated with LGI antibodies

Autoimmune non-paraneoplastic encephalitis is underdiagnosed neurological disorder. Thanks to recent research progression in the field of neuronal autoantibodies, neurologists are equipped with a new diagnostic tool and, therefore, are able to offer adequate immunosuppressant therapy to their patients. The case reported here is a 67 year old man who presented with limbic encephalitis with memory disorder and partial epileptic seizures. These symptoms resolved after treatment with intravenous immunoglobulines. We have found LGI1 antibodies in this patient, antibodies targeted against one of components of voltage-gated potassium channels (VGKC) complexes.

Key words: limbic encephalitis, autoimmune encephalitis, neuronal antibodies, LGI1 antibodies, VGKC antibodies.

Neurol. praxi 2012; 13(6): 343–346

Seznam zkratk

AMPA – α-amino-3-hydroxy-5-methyl 4-izoxazopropionát
AVLT – Rey's Auditory Verbal-Learning Test
CASPR2 – contacin associated protein-like 2
CNS – centrální nervový systém
FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery
GABAB – γ-amino-butyrate
GAD – glutamát dekarboxyláza
IVIg – intravenózní imunoglobulin
LE – limbická encefalitida
LGI1 – leucine-rich glioma inactivated
MR – magnetická rezonance
NMDAR – N-methyl-D-asparát
PCD – paraneoplastická cerebellární degenerace
PCR – polymerázová řetězová reakce
RIA – Radio Immuno Assay
VGKC – napětově řízený kaliový kanál
WAIS-R – Wechsterova revidovaná intelektová škála

tí nebo depresí, čichovými nebo chuťovými halucinacemi, poruchami spánku a poruchou homeostatických funkcí.

Magnetická rezonance (MR) mozku obvykle ukáže změny signálu v T2 vážených obrazech a v sekvencích FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) v oblasti spánkových laloků jednostranně nebo oboustranně, méně často se tyto oblasti navíc sytí gadoliniem (Hauser et Josephson, 2010). Při negativním nálezů na MR

může patologické změny detekovat a diagnózu LE podpořit nález na FDG-PET/CT mozku – vyšetření, které je pravděpodobně na LE citlivější (Basu et al., 2008). Na počátku onemocnění mohou být přítomny pouze epileptické záchvaty s pozitivním EEG nálezem, komplexní klinický obraz a nález na MR mozku se může rozvíjet postupně (Irani et al., 2011a).

Kromě infekční etiologie encefalitidy v této lokalizaci, kde je nejčastějším agens virus Herpes

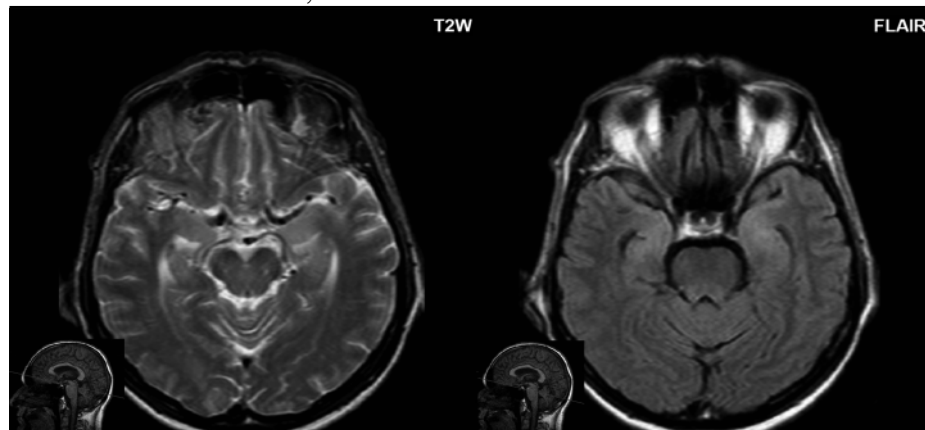
Tabulka 1. Protilátky asociované s limbickou encefalitidou (podle Graus et al., 2010)

Protilátka	Predominantní tumor	Jiné klinické projevy	Typ protilátky
Hu (ANNA1)	malobuněčný plicní karcinom	encefalomyelitida, rombencefalitida, paraneoplastická cerebellární degenerace (PCD)	onkoneuronální; proti intracelulárnímu antigenu
CV2 (CRMP5)	malobuněčný plicní karcinom, tymom	encefalomyelitida, chorea, PCD	onkoneuronální; proti intracelulárnímu antigenu
Ma2	testikulární	rhombencefalitida	onkoneuronální; proti intracelulárnímu antigenu
VGKC – LGI1	přítomnost tumoru u 10–30% případů; malobuněčný plicní karcinom, tymom		proti povrchovému antigenu
AMPA receptor	přítomnost tumoru do 70% případů; malobuněčný plicní karcinom, tymom	psychotické projevy	proti povrchovému antigenu
GABAB receptor	malobuněčný plicní karcinom		proti povrchovému antigenu

Úvod

Limbická encefalitida (LE) je zánětlivé onemocnění mozku, s akutním až subakutním rozvojem, charakterizované poruchou krátkodobé paměti, výskytem parciálních nebo generalizovaných epileptických záchvatů popř. epileptického statu, změnou osobnosti, úzkos-

Obrázek 1. MR mozku pacienta s limbickou encefalitidou – patrné hyperintenzity v temporálních lalocích oboustranně v T2 vážených a FLAIR obrazech



simplex 1 a 2, je nutné zvažovat, zda se jedná o LE asociovanou s nádorovým onemocněním. Non-paraneoplastické LE asociované s protilátkami proti neuronálním proteinům jsou častější a jejich prognóza je lepší ve srovnání s paraneoplastickými LE asociovanými např. s Hu, Ma2/Ta nebo CRPM5/CV2 protilátkami. Prognóza paraneoplastických encefalitid závisí na úspěšnosti léčby primárního nádoru, i když vzácněji mohou dobře reagovat i na imunosupresivní léčbu (viz tabulka 1).

V současné době jsou známy autoimunitní LE asociované s protilátkami proti proteinům komplexu napětově řízeného kaliového kanálu (VGKC), tj. proti LGI1 (Leucine-rich glioma inactivated 1), CASPR2 (Contactin associated protein-like 2) a contactinu 2, vzácnější jsou LE asociované s protilátkami proti NMDA receptoru (NMDAR), AMPA receptoru, glycinovému receptoru, GABAB receptoru, proti glutamát dekarboxyláze (GAD) a popsány budou pravděpodobně další (Vincent, 2011). Většina protilátek, o kterých se dříve předpokládalo, že jsou namířené proti samotnému VGKC, se ve skutečnosti váží na proteiny, které jsou s VGKC asociované a ovlivňují jeho funkci. Nejčastěji se vyskytují protilátky proti LGI1, což je glykoprotein asociovaný se synaptickým Kv1 VGKC a který je vysoce exprimován v hippocampu a neokortexu. Mutace LGI1 jsou spojené s autozomálně dominantní epilepsií temporálního laloku (Morante-Redolat et al., 2002). CASPR2 je membránový protein, který má význam pro seskupení (clustering) VGKC v juxtaparanodi axonu, společně s contactinem 2 (Poliak et al., 1999). Nepřímá imunofluorescence (cell-based assay) k identifikaci protilátek proti LGI1, CASPR2 a contactinu 2 a radioimunofluorescence k detekci protilátek proti VGKC komplexu se stávají komerčně dostupnými (Vincent et al., 2004; Lancaster et al., 2011; Vincent et al., 2011). Podle britské retrospektivní studie byl zjištěn výskyt protilátek proti VGKC komplexu u 3 % pacientů s encefalitidou z 203 (Granerod et al., 2010) a podle jiné britské studie

byla incidence stanovena na 1–2/milion obyvatel/rok (Irani et al., 2010). Údaje pro českou populaci nejsou k dispozici, i vzhledem k obtížnému přístupu k diagnostickým testům se dosud pravděpodobně jedná o poddiagnostikované onemocnění.

Kazuistika

Pacient, 67 let, sledovaný pro arteriální hypertenzi, dyslipidémii, lehký syndrom spánkové apnoe, autoimunitní tyreoiditidu s hypotyreózou, hepatitidu pravděpodobně autoimunitní etiologie a s anamnézou poststreptokokové myokarditidy, prodělal v říjnu 2010 respirační infekci, která byla přeléčena antibiotiky. S přibližně čtrnáctidenním odstupem od ústupu infekce se u něho začaly objevovat opakované parciální komplexní epileptické záchvaty s epigastrickou aurou v trvání do 30 s, s denním i nočním výskytem. Ve stejné době došlo i k povahovým změnám ve smyslu úzkosti a plačtivosti, narušena byla i krátkodobá paměť.

Topický neurologický i somatický nález byl zcela normální. Neuropsychologické vyšetření zahrnovalo klinický pohovor, WAIS-R, AVL T a Reyovy figury a prokázalo poruchu krátkodobé verbálně sluchové paměti a učení, oslabení krátkodobé vizuoprostorové paměti a spontánní výbavnosti při zachování retence naučeného, dále celkové zpomalení psychomotorického tempa a emoční labilitu, to vše bez postižení intelektu.

V rámci diferenciálně diagnostického procesu byla provedena následující zobrazovací, funkční a laboratorní vyšetření. Na MR mozku byly hyperintenzity v oblasti hippocampů v T2 vážených a FLAIR obrazech, tedy obraz odpovídající limbické encefalitidě. V T1 vážených obrazech se hippocampální oblasti zobrazovaly normálně, k syčení gadolinem nedocházelo (obrázek 1). Interiktální EEG zprvu nezachytilo patologické změny, později došlo ke zpomalení alfa aktivity s lehkou příměsí theta aktivity, iktální záznam se bohužel nepodařilo zachytit.

V mozkomíšním moku byl přítomen syndrom proteinocytologické disociace s proteinorachií 0,72 g/l a porucha hematoencefalické bariéry bez intratékální syntézy imunoglobulinů. Ostatní parametry likvoru byly v normě. Infekční etiologie nebyla pomocí serologických a PCR metod prokázána. Analýza lymfocytárních subpopulací pomocí průtokové cytometrie vyloučila lymfom CNS.

Běžná laboratorní vyšetření kromě setrvalé mírné hyponatrémie s nejnižší hodnotou 131 mmol/l byla bez pozoruhodností, onkomarkery byly negativní. Zobrazovací vyšetření (CT hrudníku, břicha a malé pánve, celotělový PET/CT) neprokázaly přítomnost viabilní nádorové tkáně. Paraneoplastické protilátky Hu/ANNA 1, Ri/ANNA 2 a Yo, Ma/Ta, CV2 byly negativní.

V séru byla metodou nepřímé imunofluorescence (cell based assay) prokázána přítomnost LGI1 protilátek v titru 1:320 (norma 1:10), radioimunofluorescenční metodou byla prokázána přítomnost VGKC protilátek v koncentraci 163 pmol/l (norma do 85 pmol/l). Protilátky proti CASPR2 byly negativní.

Po nasazení karbamazepinu v dávce 600 mg dvakrát denně parciální záchvaty vymizely, ale přetrvávaly psychické změny a epigastrické aury několikrát denně.

Pacientovi byla následně podána série infuzí intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 15 gramů po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 1 g/kg tělesné hmotnosti), po ukončení IVIG byl nasazen prednison v dávce 5 mg denně. Již během prvního týdne od zahájení podávání IVIG došlo k výraznému snížení četnosti aury, zlepšení paměťových funkcí a zmírnění emoční lability, přičemž další zlepšení bylo patrné ještě v průběhu následujících šesti měsíců subjektivně a podle neuropsychologického vyšetření.

Sedm dnů po ukončení terapie IVIG byla provedena kontrolní MR mozku s téměř identickým nálezem jako v úvodu hospitalizace. Pacient dále užívá karbamazepin v dávce 2 × 600 mg a prednison 5 mg denně. Asi 3 měsíce po hospitalizaci přetrvávaly jen občasné epigastrické aury, poté došlo i k jejich vymizení a zůstaly přítomny pouze parciální záchvaty charakteru piloerectce na pravé horní končetině a epizodické pocity krátkého stavu „otřesení“, někdy i příjemného. Kontrolní vyšetření po půl roce zahrnující vyšetření neurologem a neuropsychologem, laboratorní vyšetření, MR mozku a celotělový PET/CT neprokázala recidivu LE ani přítomnost nádorového onemocnění. Nález na MR mozku zůstal beze změn ve srovnání s prvním vyšetřením. Subjektivně i podle neuropsychologického vyšetření došlo ke zlepšení paměti a koncentra-

Tabulka 2. Srovnání limbické encefalitidy s LGI1 a NMDAR protilátkami (podle Irani et al., 2011)

	LE s VGKC protilátkami (většinou LE s LGI1 protilátkami)	LE s NMDAR protilátkami
muži : ženy	2 : 1	1 : 3
věk	většinou nad 50 let	většinou pod 50 let
asociace s tumorem	méně než 10 % (malobuněčný plicní karcinom, tymom)	20–50 %, ovariální teratom, ostatní vzácně
klinické projevy	amnézie, zmatenost, epileptické záchvaty	psychotické projevy, amnézie, zmatenost, epileptické záchvaty; rozvoj do extrapyramidové poruchy, dysautonomie a centrální hypoventilace
specifické klinické projevy	faciobrachiální dystonické záchvaty	rozvoj extrapyramidové poruchy (většinou choreoatetoidní) do 10–20 dnů po vzniku psychotických příznaků
krevní testy	hyponatrémie (cca v 60 %)	bez pozoruhodností
MR mozku	hyperintenzity v obou temporálních lalocích (cca v 60 %)	často normální, příležitostně nespecifické hyperintenzity nebo hyperintenzity v temporálních lalocích
mozkomíšni mok	často normální	časně lymfocytární oligocytóza, později oligoklonální pásy
imunosuprese	většinou dobrá odpověď na kombinovanou imunosupresi (steroidy + IVIG/plazmaferézy)	nižší a déle trvající nástup efektu imunosuprese

ce, díky čemuž se pacient může plně věnovat svým předešlým činnostem.

Diskuze

Skutečnosti podporující diagnózu LE s LGI1 protilátkami jsou v prezentovaném případě následující: jednalo se o muže, staršího 50 let, s klinickou manifestací charakteru mnestických poruch a parciálních epileptických záchvatů, s typickým obrazem na MR mozku, likvorologický náález prokázal poruchu hematoencefalické bariéry bez intratékální syntézy imunoglobulinů. U pacienta nebyla prokázána přítomnost nádoru, v séru v době příznaků byla přítomna hyponatrémie a terapeuticky pacient dobře zareagoval na imunosupresivní léčbu – v tomto případě intravenózními imunoglobuliny (tabulka 2).

Zajímavý je výskyt dalších autoimunitně zprostředkovaných onemocnění u popsaného pacienta (autoimunitní tyreoiditida, autoimunitní hepatitida, poststreptokoková myokarditida). Existuje množství důkazů o etiopatogenních procesech společných pro různá autoimunitní onemocnění a dobře zdokumentovány jsou asociace jiných autoimunit než LE (tzv. clustering autoimunitních onemocnění) (Baranzini, 2009; Mackay, 2009). Na základě toho se domníváme, že výskyt autoimunitního onemocnění by mohl představovat rizikový faktor pro LE. Studie, které by se tímto tématem zabývaly, nicméně chybí.

EEG náález odpovídal literárním sdělením: počáteční normální interiktální EEG i pozdější zpomalení aktivity jsou často u pacientů s LE s LGI1 popisovány. Zřejmě méně často se mohou

vyskytnout i temporální ostré vlny, u velké části pacientů je však EEG zcela normální (v Iraniho studii v 9 z 22 případů (Irani et al., 2011a).

Poněkud překvapivý pro nás byl nezměněný náález na MR mozku po ústupu klinických příznaků. Tento jev je nicméně v souladu s publikovanými údaji. U pacientů s LE s oboustranným hippokampálním postižením lze očekávat i rozvoj atrofie hippokampů s odstupem několika měsíců (Irani et al., 2011a).

Protilátky proti VGKC byly popsány u kliniky značně odlišných jednotek: limbické encefalitidy, neuromyotonie, Morvanova syndromu (neuromyotonie plus halucinace, delirium, insomnie a dysautonomie) a faciobrachiálních dystonických záchvatů. To lze vysvětlit zjištěním, že protilátky mohou být namířeny nejen proti samotnému kanálu VGKC, ale častěji proti některému z asociovaných proteinů jako je LGI1 nebo CASPR2. Někteří pacienti mohou tvořit současně LGI1 i CASPR2 protilátky. Protilátky proti LGI1, který je exprimován v hippokampu a neokortexu, se podílejí na vzniku limbické encefalitidy a faciobrachiálních dystonických záchvatů. Protilátky proti CASPR2 exprimovanému v Ranvierových zářezích v centrálním i periferním nervovém systému se vyskytují u pacientů s neuromyonií a Morvanovým syndromem (Irani et al., 2011b).

U pacientů s LE je kromě LE s LGI1 protilátkami nutné diferenciatně diagnosticky pomýšlet na infekční encefalitidy (zejména herpetické), LE asociovanou s nádorovým onemocněním a LE s protilátkami proti AMPA receptorům, GABAB receptorům, glycinovým receptorům

nebo NMDAR. Podobné klinické projevy může mít Korsakovův syndrom, některé intoxikace, Creutzfeldtova–Jakobova nemoc, Hashimotova encefalitida (steroid rezpozivní encefalopatie asociovaná s tyreopatií) a non-konvulzivní status epilepticus (Vincent et al., 2011).

NMDAR protilátky jsou ovšem typické pro jiný fenotyp autoimunitní encefalitidy. V úvodu pacienti vykazují psychotické symptomy, zmatenost, amnézii a epileptické záchvaty, po 10 až 20 dnech se pak rozvíjí hyperkinetické extrapyramidové poruchy, zejména orofaciální dyskinezy, méně často se vyskytují hypokinétické extrapyramidové poruchy, dysautonomie a porucha vědomí. Toto onemocnění se vyskytuje i u dětí, v dospělém věku je často spojeno s výskytem ovariálního teratomu (Dalmau et al., 2008).

Z protilátek spojených s autoimunitními encefalitidami jsou LGI1 a NMDAR protilátky nejčastější. Oba typy autoproti-látek jsou namířeny proti extracelulárním proteinům a v případě obou takto způsobených LE lze očekávat příznivý efekt imunomodulační terapie. LGI1 protilátky do CNS pronikají z krve porušenou hematoencefalickou bariérou a pro jejich stanovení metodou nepřímé imunofluorescence (cell based assay) tedy postačuje vyšetření séra (vyšetření likvoru může být negativní). Naproti tomu u encefalitidy s NMDAR protilátkami je popsána intratékální syntéza protilátek s nálezem oligoklonálních pásů a stanovení protilátek v likvoru je tedy vhodné. Protože se projevy encefalitidy s LGI1 a NMDAR protilátkami mohou překrývat, doporučuje se tedy stanovení protilátek jak v séru, tak v likvoru a to společně s dalšími protilátkami, které mohou být s LE spojeny. Encefalitidy s NMDAR protilátkami jsou z jedné třetiny asociovány s ovariálním teratomem; limbická encefalitida s LGI1 protilátkami většinou vzniká bez přítomnosti nádoru, ovšem výskyt malobuněčného plicního karcinomu nebo tymomu byl popsán u 10–30 % případů v závislosti na studii (Dalmau et al., 2008; Graus et al., 2010). V obou případech může být spouštěcím momentem předcházející infekce, která mechanismem molekulárních mimiker spustí tvorbu těchto protilátek – podobně jako je tomu u řady jiných autoimunitních onemocnění – nicméně přesný mechanismus vzniku onemocnění je stále předmětem výzkumu.

Obecně se dá říci, že encefalitidy s protilátkami proti povrchovým neuronálním antigenům nejsou ve většině případů asociovány s výskytem nádorového onemocnění a dobře reagují na imunosupresivní léčbu (tabulka 3). Tyto charakteristiky je odlišují od typicky para-

Tabulka 3. Protilátky proti povrchovým neuronálním antigenům (podle Graus et al., 2010)

Protilátka	Tumor (%)	Neurologický syndrom	Pleiocytóza v likvoru (%) / IT syntéza	Detekční metoda	Poznámky
VGKC (LGI1, CASPR2, contactin 2)	malobuněčný plicní karcinom, tymom (31)	limbická encefalitida, Morvanův syndrom	41/ne	RIA (Radio Immuno Assay)	převaha mužů, hyponatrémie, porucha chování v REM spánku
NMDAR	ovarilární teratom (9–56)	encefalitida s úvodními psychotickými symptomy, následně katatonie, dyskineze, afázie a hypoventilace	91/ano	cell based analysis	převaha žen, normální MRI mozku u 45 % pac., tumor častější u dospělých pacientů
AMPA receptor	malobuněčný plicní karcinom (70)	limbická encefalitida atypická psychóza	90/ano	cell based analysis	převaha žen, časté relapsy (60 %)
GABAB receptor	malobuněčný plicní karcinom (47)	limbická encefalitida	80/ano	cell based analysis	záchvaty v 86 %, možný současný výskyt anti-GAD
glycinový receptor	karcinom plic (3)	progresivní encefalomyelitida s rigiditou, stiff man syndrom	neznámé	cell based analysis	málo publikovaných pacientů

neoplastických encefalitid, které jsou nejčastěji spojeny s Hu, Ma/Ta a CV2 protilátkami. Ty jsou namířeny proti intracelulárním antigenům. Imunosupresivní terapie je u nich většinou neúčinná nebo je účinná jen částečně, léčebně se dají ovlivnit výhradně léčbou primárního onkologického onemocnění. Po odstranění nádoru u nich ovšem nedochází k recidivám, které jsou naopak u autoimunitních encefalitid běžné (Graus et al., 2010; Honnorat et al., 2011).

Význam stanovení LGI1 a NMDA protilátek je především diagnostický. Pozitivita protilátek může přetrvávat i po ústupu klinických symptomů LE, proto k monitoraci efektu léčby nebo záchytu recidivy onemocnění není opakovaný odběr vhodný (Irani et al., 2011a).

Jasná léčebná doporučení autoimunitních LE chybí. Jako léky první volby jsou používány kortikosteroidy, IVIG nebo plazmaferézy – u těchto modalit lze očekávat odpověď u 60–80 % procent pacientů. Rituximab a cyklofosfamid jsou používány jako léky druhé volby (Lancaster et al., 2011; Vincent et al., 2011). Vzhledem k anamnéze jaterního onemocnění jsme dali přednost IVIG před kortikosteroidy. Protože u části pacientů dojde k léčebné odpovědi až po dvou léčích první volby, pravděpodobně bychom v případě potřeby následně přikročili k plazmaferézám a teprve potom volili mezi rituximabem a cyklofosfamidem.

Závěr

V oblasti autoimunitních encefalitid došlo v posledních letech k výraznému pokroku se zásadními klinickými konsekvencemi, díky objevu nových neuronálních autoprotilátek. U částí encefalitid, které byly dříve z nedostatku diagnostických možností uzavírány jako pravděpodobně infekční, dnes můžeme stanovit přesnou diagnózu autoimunitní encefalidity a nabídnout pacientovi

adekvátní a účinnou léčbu. Autoimunitní encefalidity jsou pravděpodobně poddiagnostikovanou skupinou onemocnění. Skutečnost, že jen na našem pracovišti byl v poslední době popsán další podobný případ (Majerová et al., 2011), je pro nás upozorněním, že na tuto diagnózu u svých pacientů s etiologicky nejasnými encefalitidami musíme myslet, zvláště v případech subakutního rozvoje epileptických záchvatů a mnestické poruchy s pozitivním nálezem na MR mozku.

Děkujeme za spolupráci Klaus–Peter Wandingerovi, Institute for Experimental Immunology, Luebeck, Germany, za stanovení LGI1 protilátek.

Podpořeno granty GAUK 132010,

VZ – MSM0021620849 a PRVOUK-P26/LF1/4.

Literatura

1. Baranzini SE. The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(6): 596–605.
2. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(3): 131–137.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1091–1098.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12): 835–844.
5. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257(4): 509–517.
6. Hauser SL, Josephson SA (eds). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. The McGraw-Hill Companies: 2010: 519.
7. Honnorat J, Vacciocci A. New concepts in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167(10): 729–736.
8. 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(9): 2734–2748.

9. Irani SR, Mitchell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJ, ASZ, Bleasel A, Somerville ER, Smith SM, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede Lg1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69(5): 892–900.

10. Irani SR, Vincent A. Autoimmune encephalitis – new awareness, challenging questions. *Discov Med* 2011; 11(60): 449–458.

11. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77(2): 179–189.

12. Mackay IR. Clustering and commonalities among autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009; 33(3–4): 170–177.

13. Majerová V, Roth J, Waishaupt J, Bezdiček O, Miler M, Růžicka E, Mitášová A, Bednář J, Jura R, Balabánová P, Rusina R. (2011) Limbická encefalitida – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N*; 2011; 74/107(3): 335–338

14. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Saenz A, Poza JJ, Galan J, Gesk S, Sarafidou T, Mautner VF, Binelli S, Staub E, Hinemann B, French L, Prud'homme JF, Passarelli D, Scannapieco P, Tassinari CA, Avanzini G, Marti-Masso JF, Kluwe L, Deloukas P, Moschonas NK, Michelucci R, Siebert R, Nobile C, Perez-Tur J, Lopez de Munain A. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002; 11(9): 1119–1128.

15. Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, Trimmer JS, Shrager P, Peles E. Caspr2, a new member of the neuroligin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K⁺ channels. *Neuron* 1999; 24(4): 1037–1047.

16. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10(8): 759–772.

17. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 3): 701–712.

Článek doručen redakci: 27. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2012

MUDr. Pavlína Zborníková

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 499/2, 128 00 Praha 2
zbornikova@gmail.com