

Autoimunitní encefalitidy

MUDr. David Krýsl, Ph.D.

Klinisk neurofysiologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Autoimunitní limbické encefalitidy (LE) a encefalitida s protilátkami proti glutamátovým NMDA receptorům (NMDAR encefalitida) jsou významnými zástupci autoimunitních encefalitid. LE jsou charakterizovány přítomností subakutně rozvinuté poruchy paměti, epileptickými záchvaty a psychiatrickými symptomy. Klinické projevy, nálezy pomocných metod, efekt imunoterapie a prognóza jsou v případě LE ovlivněny typem přidružených autoprotilátek, namířených buď proti intracelulárním antigenům, nebo antigenům lokalizovaným na buněčné membráně. NMDAR encefalitida je autoimunitní encefalitida postihující difúzně celý kortex. Vyskytuje se relativně často, postihuje převážně mladé ženy a děti, její průběh je charakteristicky stupňovitý a většinou vyžaduje dlouhodobou hospitalizaci na lůžku intenzivní péče. Při včasné zahájené a agresivně vedené imunoterapii je NMDAR encefalitida reverzibilní. Včasná diagnóza je jak u limbických encefalitid, tak NMDAR encefalitidy zásadním prognostickým faktorem.

Klíčová slova: encefalitida, limbická encefalitida, NMDA receptor, protilátky.

Autoimmune encephalitis

Autoimmune limbic encephalitis (LE) and encephalitis with antibodies against glutamate NMDA receptors (NMDAR encephalitis) are important subtypes of autoimmune encephalitis. LE are characterised by the presence of subacute-onset memory impairment, epileptic seizures and psychiatric symptoms. Autoantibodies associated with LE may be directed either against intracellular or membrane-bound antigens and the nature of clinical symptoms, findings of supplementary methods, effect of immunotherapy and prognosis are largely determined by the type of associated antibody. NMDAR encephalitis is a diffuse cortical autoimmune encephalitis. It is relatively common, occurs predominantly in young females and children, has a characteristic build-up of clinical symptoms and usually requires long hospital stays and intensive care support. Nevertheless, with timely and aggressive immunotherapy, NMDAR encephalitis is a reversible disorder. Early diagnosis and treatment is the key factor for outcome in patients with NMDAR encephalitis and limbic encephalitis.

Key words: encephalitis, limbic encephalitis, nmda receptor, antibodies.

Neurol. praxi 2015; 16(6): 317–323

Úvod

Autoimunitní encefalitidy (AIE) lze definovat jako akutní či chronická zánětlivá onemocnění mozku s predominantním poškozením mozkové kůry podmíněná tvorbou patogenních auto-protilátek či působením autoagresivních efektorových buněk. Onemocnění řadí se mezi AIE jsou vzácná, mohou však být diferenciatně diagnosticky zvažována v řadě klinických situací.

V 90. letech minulého století byla u některých paraneoplastických neurologických syndromů s poškozením CNS popsána přítomnost autoprotilátek (Moll et al., 1990). Dnes jsou některé z těchto protilátek (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-Ma, anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin) známy jako tzv. dobře charakterizované onkoneurální protilátky (PNP-Abs), neboť jejich přítomnost signalizuje přítomnost okultního tumoru. Příčinný vztah PNP-Abs ke klinickým příznakům však nebyl potvrzen a předpokládá se, že jsou, spolu s ostatními protilátkami proti intracelulárně uloženým antigenům, spíše epifenomenem T-buněčně zprostředkovaného zánětu. Objev protilátek proti napěťově řízeným draslíkovým kanálům (anti-VGKC) v roce 2001 (Buckley et al., 2001) a protilátek proti NR1 (GluN1) podjednotce glutamátových NMDA receptorů (anti-NMDAR)

v roce 2007 (Dalmau et al., 2007) znamenal zásadní přelom v oblasti neuroimunologie. Díky těmto objevům byla identifikována nová skupina protilátek, jejichž cílové antigeny jsou umístěny nikoli intracelulárně, ale na buněčné membráně a v oblasti synapse (angl. neuronal surface antibodies – NSAbs). Současně byla dokumentována přímá patogenita NSAbs a u řady protilátek z této skupiny posléze definován i mechanismus jejich působení. Hlavním motorem výzkumu je příznivý efekt imunoterapie u neurologických syndromů sdružených s NSAbs. Přehled jednotlivých typů autoimunitních encefalitid nalezne čtenář v jiných souhrnných článcích (Armangue et al., 2012; Krýsl et Eliáš, 2015; Leypoldt et al., 2015; Štourač et Ambler, 2013). Cílem této práce je poskytnout čtenáři souhrn informací významných pro diagnostiku a léčbu limbických encefalitid a NMDAR encefalitidy.

Limbické encefalitidy

Limbická encefalitida je klinický syndrom charakterizovaný subakutním rozvojem příznaků (v řádu dnů až týdnů) s dominující poruchou krátkodobé paměti, epileptickými záchvaty (včetně různých forem status epilepticus – SE) a psychiatrickými příznaky (manickými či depresivními

stavy, psychotickými projevy, změnou osobnosti a chování, aj.). Tato trias však nemusí být vždy plně vyjádřena a dominovat mohou jiné, často velmi pestré příznaky (obrázek 1). Přestože je LE nejčastěji vnímána jako autoimunitní syndrom, je třeba upozornit na vzácnou možnost infekčně podmíněné LE – konkrétně virem HHV6 (Howell et al., 2012), virem Epstein a Barrové (Kremer et al., 2010) a cytomegalovirem (Tam et al., 2012) u pacientů po transplantaci kostní dřeně, virem varicella-zoster u imunokompromitovaných jedinců (Tattevin et al., 2001), virem HIV (Scriven et al., 2011), v rámci terciární syfilis (Hama et al., 2008) a jako projev Whippleovy choroby s poškozením CNS (Blanc et al., 2011). Autoimunitní LE mohou být paraneoplastické či neparaneoplastické a mohou být sdruženy s řadou rozdílných typů protilátek. Značná část LE je séronegativních, přestože s rostoucím počtem nově identifikovaných protilátek těchto případů ubývá. Séronegativní LE jsou častěji paraneoplastické a obvykle relativně dobře reagují na imunoterapii. Konkrétní spektrum klinických příznaků, efekt terapie a prognóza LE závisí na typu přidružené protilátky (Asztely et Kumlien, 2012) a nelze vyloučit, že i na jejím titru. Přehled jednotlivých typů LE je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1. Přehled autoimunitních limbických encefalitid

Typ LE	Výskyt	Pohlaví	Věk – medián (min-max)	Klinické příznaky	MRI nález	Likvor	Výskyt nádoru	Typ nádoru	Sdružené protilátky	Prognóza
Anti-LGI1	častý	65 % muži	60 (30–80 let)	klasická trias LE, hyponatrémie (60 %), FBDS (40 %)	86 %	40 %	11 % (N = 53)	thymom, plíce, štítná žláza, ledviny, teratom	GAD, TPO, ANA < 10 %	příznivá (relapsy u 18 %)
Anti-CASPR2	velmi vzácný	85 % muži	60	klasická trias LE; další anti-CASPR2 sy: Morvanův syndrom†, získaná neuromyotonie	40 %	25 %	31 % (N = 19)	thymom	GAD, MuSK, AChR	relativně příznivá
Anti-AMPA	velmi vzácný	90 % ženy	60	klasická trias LE (dominují psychiatrické příznaky)	90 %	90 %	70 % (N = 10)	plíce, prs, thymom	GAD, ACLA, ANA, VGCC, CRMP5, TPO	relativně příznivá (ovlivněno tu)
Anti-GABABR	velmi vzácný	stejně	62	klasická trias LE (dominují epileptické záchvaty)	66 %	90 %	60 % (N = 15)	SCLC, neuro-endokrinní	GAD, VGCC	relativně příznivá (ovlivněno tu)
Anti-Hu	častý	stejně	61,5 (28–70 let)	klasická trias LE, často CPSE; další anti-Hu sy: EPC, PEM, KE, PCD, PSN, autonomní dysfunkce	50–70 %	80 %	90 % (N = 18)	SCLC	CRMP5, amphiphysin, Zic	nepříznivá
Anti-CRMP5	vzácný	stejně	–	klasická trias LE; další anti-CRMP5 sy: PEM, neuropatie, cerebelární ataxie, chorea, uveitis, myelitis, RBNŠ	–	–	100 % (kazuistiky)	SCLC, thymom	Hu, amphiphysin, Zic	nepříznivá
Anti-Ma2	relativně častý	68 % muži	30M, 64Ž° (22–82 let)	klasická trias LE, EDS, N/K, endokrinní dysfunkce, hypokineze, porucha vertikálního pohledu	70 %	80 %	90 % (N = 38)	seminom, prs, ovariální ca, plíce (ženy)	Hu	relativně příznivá u mladých mužů se seminomem
Anti-GAD	relativně častý	stejně	23 (17–66 let)	klasická trias LE, temporální epilepsie; další anti-GAD syndromy: SPS, cerebelární ataxie, extra-limbická encefalitida	25–100 %*	86 %	50 % (N = 4 muži)	SCLC, pankreas	GABABR, AMPAR, LGI1, CASPR2, TPO, ANA	nejistá
Séronegativní	relativně častý	stejně	40 (28–60 let)	klasická trias LE	66 %	100 %	33 % (N = 3)	Ca prostaty, SCLC (kazuistiky)	–	relativně příznivá (ovlivněno tu)

Klinické příznaky = příznaky daného podtypu LE. Za středníkem uvádíme další klinické projevy sdružené s danou protilátkou.

MRI nález = % pacientů s MRI nálezem charakteristickým pro LE (viz text).

Likvor = % pacientů s abnormním likvorovým nálezem (pleocytóza, známky intratékální syntézy IgG: IgG index, oligoklonální pásy).

Výskyt nádoru = % paraneoplastických případů. Pro lepší představu je procento doplněno celkovým počtem pacientů v daném souboru.

Zkratky: ANA = antinukleární protilátky, AChR = nikotinové acetylcholinové receptory, CPSE = parciální komplexní status epilepticus, CRMP5 = collapsin response mediator protein 5, EDS = nadměrná denní spavost, EPC = epilepsia partialis continua, FBDS = facio-brachiální dystonické záchvaty, KE = kmenová encefalitida, MuSK = muscle specific kinase, N/K = narkolepsie-kataplexie, PCD = paraneoplastická cerebelární degenerace, PEM = paraneoplastická encefalomyelitida, PSN = paraneoplastická senzorická neuronopatie, RBN = optická neuritida, SCLC = malobuněčný karcinom plicní, SPS = stiff-person syndrom, VGCC = napětově řízené vápníkové kanály, Zic = Zinc finger protein family. Ostatní zkratky jsou vysvětleny v textu.

° Limbická encefalitida anti-Ma2 má odlišný medián věku u mužů a u žen, rozpětí v daném souboru bylo u mužů 22–70, u žen 53–82 let.

† Morvanův syndrom = kombinace získané neuromyotonie, neuropsychiatrických příznaků, autonomní dysfunkce a neuropatické bolesti.

* Největší série pacientů s LE anti-GAD zahrnuje 9 pacientů, je však publikováno více kazuistik. Údaje jsou proto značně heterogenní.

§ Protilátky anti-CRMP5 mohou být sdruženy s průběhem připomínajícím neuromyelitida optica.

Autoprotilátky sdružené se syndromem limbické encefalitidy

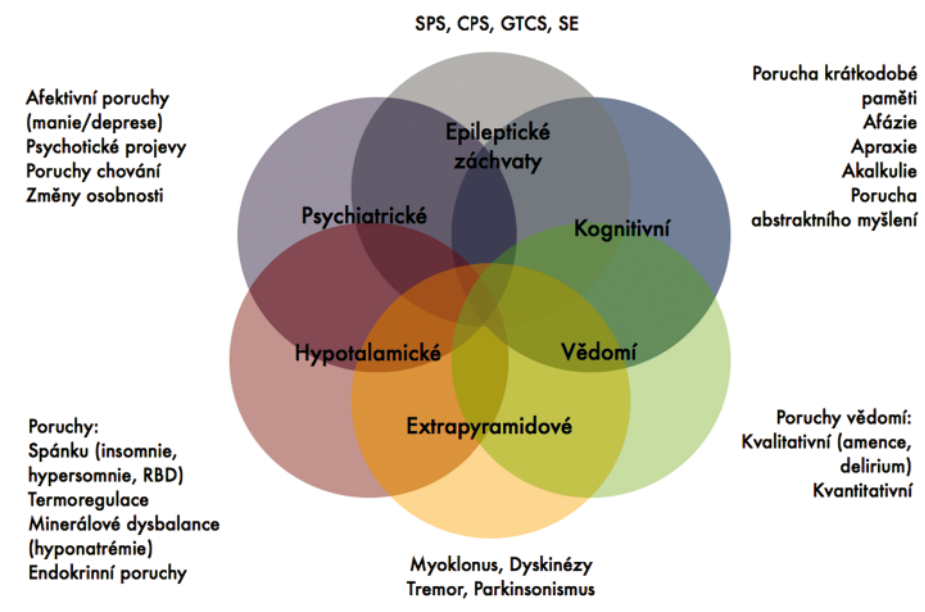
Termín limbická encefalitida použil poprvé britský patolog Corsellis u pacientů se subakutně rozvinou paraneoplastickou encefalopatií sdruženou s karcinomem plic (Corsellis et al., 1968). Z později objevených PNP-Abs jsou s LE sdruženy nejčastěji protilátky anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 a anti-Ma2 (Dalmau et Rosenfeld, 2008).

V roce 2001 byla popsána první neparaneoplastická LE (Buckley et al., 2001) sdružená s pro-

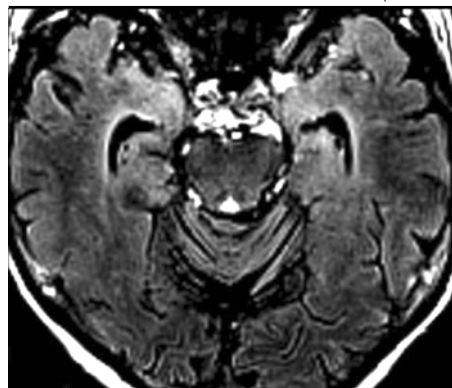
tilátkami proti napětově řízeným draslíkovým kanálům (anti-VGKC). Později se ukázalo, že tyto protilátky, detekované radioimunoesejí (RIA), nejsou ve skutečnosti namířeny přímo proti iontovému kanálu, ale proti jiným proteinům, sdruženým s těmito kanály v makromolekulárním komplexu (Irani et al., 2010). Konkrétně jde o 1) leucin-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1 – sekreční protein významný pro synaptickou plasticitu a synaptogenezi), 2) contactin-associated protein 2 (CASPR2 – strukturální axonální

protein exprimovaný jak v CNS, tak v periferním nervovém systému), 3) dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX) a 4) contactin-2. Protilátky anti-DPPX jsou spojeny se vzácným syndromem kombinující neuropsychiatrické (zmatenost, neklid, myoklonus, tremor) a gastrointestinální symptomy (Boronat et al., 2013). Přítomnost gastrointestinálních obtíží u anti-DPPX syndromu se vysvětluje autoimunitním zánětem v oblasti myenterického plexu. Limbická encefalitida je v rámci této skupiny nejčastěji sdružena s pro-

Obrázek 1. Příznaky limbických encefalitid. Pro diagnózu limbické encefalitidy je klíčová přítomnost subakutně rozvinuté poruchy krátkodobé paměti, epileptických záchvatů a psychiatrických příznaků. Výskyt ostatních symptomů je značně závislý na typu přidružené protilátky. Jak se snaží obrázek naznačit, míra vyjádření klinických symptomů je variabilní (např. pouze epileptické záchvaty – vs. celý soubor příznaků)



Obrázek 2. Charakteristický MR nález u limbické encefalitidy. Axiální FLAIR sekvence s charakteristickým zvýšením signálu bilaterálně mediotemporálně u pacientky s paraneoplastickou limbickou encefalitidou s pozitivitou anti-Hu (v době diagnózy); MR snímky reprodukovány se souhlasem Kliniky zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha



tilátkami anti-LGI1 (méně často anti-CASPR2). Protílátky anti-LGI1 jsou kromě LE sdruženy s tzv. facio-brachiálními dystonickými záchvaty (viz níže). Protílátky anti-CASPR2 jsou nejčastěji přítomny u pacientů s Morvanovým syndromem – kombinace získané neuromyotonie s akutní encefalopatií s dominující insomnií a autonomní nestabilitou, vzácněji s late-onset mozečkovou ataxií (Vincent et Irani, 2010). Jak anti-LGI1, tak zejména anti-CASPR2 (Sunwoo et al., 2015) mohou být přítomny u pacientů s epilepsií temporálního laloku (TLE), přičemž není jasné, zda se v těchto případech jedná o chronickou LE, sekundární séropozitivitu po dříve prodělané LE, či zcela specifickou asociaci mezi epilepsií a zmíněnými protílátkami.

Kromě protilátek proti komplexu proteinů sdružených s napětově řízenými draslíkovými kanály může být LE sdružena s dalšími typy NSAbs: protílátkami proti receptoru typu-B pro kyselinu γ-aminomáselnou (anti-GABABR) a protílátkami proti glutamátovému AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionát) receptorům (anti-AMPA). Zcela specifické místo z pohledu terapie a prognózy zaujímá LE s protílátkami proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD).

Při podezření na LE či NMDAR encefalitidu lze jednoznačně doporučit vyšetření celého spektra protilátek, a to paralelně v séru a v mozkomíšním moku.

Pomocné metody v diagnostice limbických encefalitid

Přítomnost klíčových symptomů LE (porucha krátkodobé paměti, epileptické záchvaty, psychiatrické příznaky) se vysvětluje zánětlivým poškozením mediotemporálních struktur (zejm. hippocampu a ncl. amygdalae). Tomu odpovídá nález obvykle stranově asymetrických T2 hypersignálních změn mediotemporálně na magnetické rezonanci (MR), který je pro LE charakteristický (obrázek 2). MR nález však může být nenápadný. Míra abnormality na MR koreluje spíše s typem přidružené protilátky, než s tíží klinických příznaků. Normální MR nález diagnózu LE nevylučuje (je častý např. u LE anti-GAD). Řádově během měsíců trvání onemocnění dochází k rozvoji hippocampální atrofie, obvykle asymetricky vyjádřené, přičemž T2 hyperintenzní signálové změny nadále přetrvávají (Urbach

et al., 2006). MR nález připomínající LE můžeme pozorovat u pacientů s kumulací epileptických záchvatů či SE, v případě protrahované hypoxie, podobný obraz může mít nádorové poškození temporálních laloků, např. iniciální fáze gliomatosy cerebri. Určitý problém může činit také odlišení fokální kortikální dysplazie nebo benigního tumoru v oblasti amygdaly a pólu temporálního laloku od velmi asymetricky (jednostranně) vyjádřené LE. MR protokol by při podezření na LE měl zahrnovat mj. axiální a koronární T2 sekvenční, axiální a koronární FLAIR, koronární T1 sekvenční včetně postkontrastních skenů a difúzně vážené sekvenční (DWI, ADC).

V mozkomíšním moku nacházíme u LE obvykle zánětlivý obraz – v prvních dnech–týdnech obvykle mírnou lymfo-monocytární pleocytózu, která postupně mizí a je nahrazena známkami intratekální produkce protilátek, jako je pozitivní IgG index a přítomnost oligoklonálních IgG proužků (OCB) při vyšetření izoelektrickou fokusací (IEF). Ani normální nález v likvoru však diagnózu LE nevylučuje (je přítomen až u 60 % LE anti-LGI1). Významnou roli hraje vyšetření likvoru u séronegativních LE – podpoří úvahu o autoimunitním původu klinických příznaků. Významnou roli v diagnostice LE hraje elektroencefalografie (EEG). Nález na EEG je u pacientů s LE prakticky vždy abnormní, což umožňuje odlišení LE od psychiatrického onemocnění. EEG umožňuje také diagnostiku subklinických epileptických záchvatů a nekonvulzivního SE a je velmi užitečné při sledování vývoje encefalopatie. Nálezy na EEG u LE zahrnují difúzní zpomalení základní aktivity, generalizovanou pomalou aktivitu, intermitentní a perzistentní ložiskovou pomalou aktivitu (zejména v anterotemporálních oblastech), epileptické grafoelementy (zejména v anterotemporálních oblastech), iktální vzorce nebo obraz nekonvulzivního SE. Role pozitronové emisní tomografie s využitím ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (¹⁸FDG-PET) v diagnostice LE je prozatím omezená, neboť nálezy mohou být ovlivněny četnými epileptickými záchvaty a pacienti jsou navíc v akutní fázi LE jen stěží schopni zvládnout PET vyšetření bez celkové anestezie. ¹⁸FDG-PET je však vysoce senzitivní a může prokázat bilaterální mediotemporální hypermetabolismus v případech, kdy je nález na MR unilaterální nebo negativní (Fauser et al., 2005). Biopsie mozku se v diagnostice LE běžně neužívá, ale může být indikována z diferenciálně diagnostických důvodů. Vzácně byla diagnóza LE zjištěna a posteriori z neuropatologického nálezu u pacientů operovaných pro refrakterní epilepsii temporálního laloku (Bien et Elger,

2007). Přestože LE mohou být neparaneoplastické, podrobná onkoscreeningová vyšetření jsou indikována vždy a je vhodné řídit se publikovanými doporučeními (Krýsl et Eliáš, 2015; Titulaer et al., 2011).

Limbecká encefalitida s protilátkami anti-VGKC (anti-LGI1)

LE s protilátkami anti-LGI1 postihuje nejčastěji muže středního či staršího věku (Leyboldt et al., 2015). Projevuje se typickou triádou příznaků (viz výše); často je doprovázena refrakterní hypopnózi (cca 60 % nemocných) a poruchami spánku (insomnií, hypersomnií nebo poruchou chování v REM spánku (Cornelius et al., 2011; Montiel et al., 2008)). Rozvoj LE anti-LGI1 bývá často předcházen charakteristickými facio-brachiálními dystonickými záchvaty (FBDS) (Irani et al., 2011). Jedná se o mimovolní krátké spazmy v oblasti mimického svalstva a svalstva končetin – typická je krátká unilaterální tonická grimaasa doprovázená abdukci a flexí ipsilaterální horní končetiny. FBDS se mohou dostavovat v sériích, často mnohokrát za den a mohou být doprovázeny iktálním vzorcem v EEG (cca 25 %) (Irani et al., 2011). Antiepileptická léčba obvykle nepomáhá, vynikající efekt však má kortikoterapie. Předpokládá se, že při včasné agresivní léčbě FBDS je možné předejít následnému rozvoji LE. U některých pacientů s LE anti-LGI1 může být v diferenciální diagnostice (vzhledem k rychle progredujícímu kognitivnímu postižení) zvažována Creutzfeldt-Jakobova choroba (CJD). V této situaci pomůže přítomnost anti-LGI1 protilátek v séru nebo likvoru a příznivá reakce na imunoterapii. MR náález je u LE anti-LGI1 obvykle charakteristický – bilaterální T2/FLAIR hypersignální změny mediotemporálně, zejména v oblasti amygdaly a hippocampu, stranově symetrické či asymetrické s pozdějším rozvojem atrofie těchto struktur. Náález v mozkomíšním moku je často normální (Irani et al., 2011). EEG náález je u většiny pacientů abnormní (Irani et al., 2011). LE anti-LGI1 je obvykle neparaneoplastická, vzácně však může být sdružená thymomem či nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).

Efekt imunoterapie je u LE anti-LGI1 poměrně dobrý. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve (ideálně ve stadiu FBDS) a léčit dostatečně agresivně. Doporučuje se iniciální podání i.v. metylprednisolonu v dávce 3–5 g během 3–5 dnů, s následným převedením na p.o. kortikoterapii v dávce 1 mg/kg/den po dobu 6 týdnů. Po těchto šesti týdnech se doporučuje pomalé vyklusání (během cca 6 týdnů) na dávku 5 mg

denně. Udržovací dávku je vhodné dlouhodobě ponechat (cca po dobu 1 roku). Je třeba důsledně dodržovat pravidla bezpečné kortikoterapie (prevence peptického vředu, prevence osteoporózy, hypokalémie atd.). Není-li po 7 dnech kortikoterapie patrné klinické zlepšení, je možné pokračovat léčbou 2. volby, tj. intravenózními imunoglobuliny (IVIg) v dávce 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů, případně podáním 5 cyklů plazmaferézy (PLEX) či selektivní IgG imunoabsorpce (Ig-IA). Léčbu 2. volby lze využít též jako postup 1. linie, je-li kortikoterapie kontraindikována (aktivní peptický vřed, výrazná dekompenzace DM 1. typu apod.). Volba mezi IVIg, PLEX a Ig-IA závisí na dostupnosti jednotlivých typů léčby a preferencích daného pracoviště. Pokud nedojde ke zlepšení pacientova stavu během 14 dnů od 1. dne podání terapie 2. volby, lze v léčbě pokračovat podáním cytostatik – cyklofosfamid (3–6 i.v. pulzů CFM 750 mg/m² + 1 g metylprednisolonu aa 1 měsíc) či rituximabu (2 × 750 mg/m² s odstupem 14 dnů, nebo 4 × 375 mg/m² s odstupem 1 týden). Léčba v tomto stadiu by již měla probíhat na specializovaném pracovišti. V ojedinělých publikovaných případech neléčené LE anti-LGI1 byla sice pozorována spontánní remise encefalitidy, avšak s reziduálním kognitivním postižením a rozvojem bilaterální hippocampální sklerózy na MR mozku (Szots et al., 2014). Též u pacientů léčených pouze kortikosteroidy byl u 77 % pozorován rozvoj hippocampální atrofie a pouze u 33 % došlo k normalizaci paměťových funkcí (Malter et al., 2014). Cílem intenzivní imunoterapie je proto zejména snaha o minimalizaci reziduální kognitivní poruchy.

Limbecké encefalidy sdružené s protilátkami anti-GABABR a anti-AMPA

Klinické příznaky těchto vzácných typů LE se podobají LE anti-VGKC (LGI1), chybí však FBDS a hyponatrémie. V případě LE anti-GABABR dominují epileptické záchvaty, v případě LE anti-AMPA zejména psychiatrické projevy s agitací a agresivitou. Náález na MR a v mozkomíšním moku je většinou abnormní. Obě tyto LE jsou obvykle paraneoplastické (45–70 %), sdružené zejména s malobuněčným karcinomem plic (SCLC), thymomem a karcinomem prsu. Velmi častá je sdružená pozitivita jiných protilátek, zejména anti-GAD, ANA, anti-TPO a dalších. LE anti-GABABR a anti-AMPA na rozdíl od paraneoplastických LE sdružených s PNP-Abs poměrně dobře reagují na imunoterapii, pro kterou lze využít podobná doporučení jako pro LE anti-LGI1. Zejména v případě LE anti-AMPA jsou však časté relapsy (Leyboldt et al., 2015).

Limbecké encefalidy sdružené s dobře charakterizovanými onkoneurálními protilátkami

Paraneoplastická LE je stále druhým nejčastějším klasickým paraneoplastickým neurologickým syndromem (přibližně 10 % pacientů z multicentrické databáze PNS Euronetwork (Giometto et al., 2010)), hned po paraneoplastické cerebelární degeneraci (PCD). Nejčastěji je sdružená s protilátkami anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 a anti-Ma2, vzácně s protilátkami anti-amphiphysin a anti-Ri.

LE anti-Hu postihuje nejčastěji muže staršího středního věku, zejména kuřáky. Je ve více než 90 % případů sdružená se SCLC, podobně jako LE anti-CV2/CRMP5. Rozvoj klinických příznaků LE zpravidla předchází diagnózu samotného nádoru, a to v řádu měsíců až několika let. Kromě obvyklých příznaků se může projevovat refrakterním parciálním komplexním SE, případně epilepsia partialis continua. Obraz na MR mozku je většinou charakteristický, často ve spojení s multifokálními signálovými změnami, někdy s nepravidelným postkontrastním syčením. V dalším průběhu dochází k rozvoji difúzní kortikální atrofie s maximem mediotemporálně. Náález v likvoru je obvykle abnormní, přítomna je lymfo-monocytní pleocytóza (obvykle v řádu desítek buněk v µl) a známky intratékální syntézy protilátek (zvýšený IgG index, oligoklonální pásy). V terapii se u těchto pacientů obvykle zkouší léčba kortikosteroidy, případně léky 2. linie (IVIg, plazmaferéza), avšak obvykle s malým efektem. Prognóza tohoto onemocnění je nepříznivá pro nedostatečný efekt imunoterapie a pro agresivní povahu základního onkologického onemocnění.

LE anti-Ma2 postihuje pacienty ve dvou věkových kategoriích, jednak mladé muže ve 3. dekádě, jednak ženy v 6. deceniu. V prvním případě je LE nejčastěji sdružená s diagnózou seminomu, nejčastěji v oblasti testes, vzácněji v jiných lokalizacích (např. mediastinálně). U žen bývá LE anti-Ma2 sdružená s NSCLC, karcinomem prsu a karcinomem ovaria. Pro LE anti-Ma2 je charakteristické současné postižení limbického systému, mozkového kmene a diencefalón. Kromě klasických příznaků LE se tak anti-Ma2 syndrom může projevovat poruchami spánku, jako je nadměrná denní spavost, narkolepsie-kataplexie, REM parasomnie, dále hyperfagií a endokrinními poruchami, poruchou vertikálního pohledu, vícečetnými poruchami kraniálních nervů, hypokinezi a atypickými parkinsonskými příznaky, případně orofaciální dystonií. LE anti-Ma2 poněkud lépe reaguje na imunomodulační léčbu a zvláště u mladých mužů, u kterých

se brzy podaří odhalit přítomnost seminomu, má relativně dobrou prognózu. V terapii se doporučuje podobný přístup jako u LE anti-LGI1. Současně je u LE anti-Ma2 imperativní onkologický screening. Je třeba též zdůraznit, že testikulární seminomy u pacientů s LE anti-Ma2 mohou být mikroskopické a suspektním nálezem může být pouze přítomnost mikrokalcifikací na ultrazvukovém vyšetření testes.

Limbická encefalitida s protilátkami anti-GAD

Diagnóza LE s protilátkami proti glutamát dekarboxyláze (LE anti-GAD) je kontroverzní, zejména proto, že není vyjasněn příčinný vztah mezi anti-GAD protilátkami a klinickými symptomy. Projevuje se klasickou triádou příznaků LE. Často bývají postiženy mladé ženy a v anamnéze lze vysledovat iniciální nespecifické infekční onemocnění či febrilie. Kromě syndromu LE jsou anti-GAD protilátky nacházeny také u pacientů s epilepsií temporálního laloku (též obvykle mladých žen), late-onset mozečkovou ataxií a stiff-person syndromem. V nedávné době byl kromě toho identifikován syndrom extralimbické anti-GAD autoimunitní encefalitidy s multifokálním postižením CNS na MR (Najjar et al., 2011). Přítomnost anti-GAD protilátek je často spojená s pozitivitou dalších autoproti látek, konkrétně anti-TPO, ANA, anti-GABABR, anti-GABAAR, vzácněji též anti-LGI1, anti-CASPR2. Je možné, že přítomnost přidružených (zvl. patogenních) protilátek je zodpovědná za část klinických projevů anti-GAD asociovaných neurologických syndromů a za jejich značnou heterogenitu. U anti-GAD pozitivních pacientů jsou častá přidružená autoimunitní onemocnění, např. autoimunitní tyreoiditida či vzácněji autoimunitní polyglandulární syndrom. Anti-GAD protilátky jsou často v nízkém titru přítomny u pacientů s DM 1. typu. V případě neurologických syndromů sdružených s pozitivitou anti-GAD by titry protilátek měly být vysoké (koncentrace vyšší než 2 000 U/ml) (Malter et al., 2010). Je-li hodnota anti-GAD protilátek vysoká, je nutné laboratoř cíleně požádat o další přesné roztitrování, neboť většina laboratoří uvádí pouze horní cut-off hodnotu (obvykle 2 000 U/ml). Stejně jako u jiných LE je i u LE anti-GAD vhodné stanovení protilátek paralelně v séru a v likvoru.

Terapeutická rozhodnutí jsou v případě LE a epilepsie anti-GAD velmi obtížná. Je třeba přihlídnout k typu a závažnosti klinických projevů, MR nálezu (a jeho vývoji v čase), titrům anti-GAD v séru a v likvoru, nálezu v likvoru a přítomnosti jiných přidružených protilátek. Pro hodnocení

efektu léčby je nutné tíži klinických příznaků pokud možno kvantifikovat pomocí škál (depresivita – např. Beck Depression Inventory, kognice – Montreal Cognitive Assessment, Mini-Mental Status Examination, celkový stav – Modifikované skóre podle Rankinové, Karnofsky score aj.). Imunoterapie první volby je indikována u všech pacientů s přesvědčivými klinickými projevy a titry anti-GAD >2 000 U/ml. V terapii lze využít kortikosteroidů (v podobném režimu jako u LE anti-LGI1); u pacientů s aktivním DM 1. typu raději IVlg v dávce 0,4 g/kg/den po 5 dní. Nedojde-li po této léčbě ke zlepšení a pacientovy klinické příznaky jsou mírné, lze doporučit postupné vykládání p.o. kortikoterapie a pokračování pouze v symptomatické léčbě. K eskalaci imunoterapie (podání IVlg, PLEX, případně cytostatik) lze přistoupit tehdy, pokud imunoterapie 1. linie navodí jen přechodnou remisi, nebo v případě přetrvávajících či progresivních závažných příznaků (např. refrakterního SE či progredujícího kognitivního postižení). Podpůrným argumentem pro eskalaci imunoterapie je sdružená pozitivita jiných NSAbs (např. anti-GABABR) a přítomnost zánětlivého obrazu v likvoru. Informační hodnotu může mít též vývoj titrů anti-GAD, zvláště v likvoru, a vývoj nálezu na MR. Prognóza LE anti-GAD je však ze všech výše uvedených důvodů nejistá.

NMDAR encefalitida

NMDAR encefalitida může v iniciálních stadiích připomínat LE, má však zcela charakteristický stupňovitý průběh a postihuje demograficky poněkud odlišnou skupinu pacientů. NMDAR encefalitida je způsobena přímo patogenními autoproti látkami, jejichž vazba na NR1 (GluN1) podjednotku glutamátových NMDA receptorů způsobuje internalizaci těchto receptorů a reverzibilní snížení jejich počtu na postsynaptické membráně. Tímto způsobem přítomnost protilátek zásadně narušuje rovnováhu mezi excitačními a inhibičními mechanismy, což sekundárně ovlivňuje řadu dalších neurotransmiterových systémů.

NMDAR encefalitida patří mezi nejčastější autoimunitní encefalitidy (Granerod et al., 2010). Postihuje zpravidla děti a mladé ženy (s maximem výskytu v druhém deceniu). Asi u 1/3 pacientů je NMDAR encefalitida sdružená s přítomností ovariálního teratomu (tj. je paraneoplastická) (Irani et al., 2010; Titulaer et al., 2013). Teratomy se mohou vzácněji vyskytovat v atypických lokalizacích a mohou být mikroskopické. Zralé teratomy nevykazují hypermetabolismus na celotělovém ¹⁸FDG-PET/CT a je třeba po nich pátrat pomocí ultrazvukového,

či MR vyšetření. U dětí je NMDAR encefalitida častěji neparaneoplastická (Florance et al., 2009). Specifický problém představuje rozvoj sekundární NMDAR encefalitidy po prodělané herpetické encefalitidě (HSE) (Desena et al., 2014; Leypoldt et al., 2013). U HSE dochází jednak k „pravým“ relapsům, u nichž je detekována DNA herpes simplex viru (HSV) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) a dále k „atypickým“ relapsům, u nichž je vyšetření PCR negativní a které nereagují na léčbu acyklovirem. Zdá se, že za tyto „atypické“ relapsy je zodpovědná autoimunitní reakce proti NMDA receptoru. Při rozhodování, zda se u pacienta jedná o sekundární rozvoj NMDAR encefalitidy v důsledku prodělané HSE, nebo o relaps této HSE, může být nápomocné sledování vývoje počtu kopií HSV v mozkomíšním moku, přítomnosti nových nekrotických lézí na MR (neobvyklých pro NMDAR encefalitidu) a výskytu anti-NMDAR protilátek v likvoru.

Klinický obraz NMDAR encefalitidy je charakteristický. Přibližně u čtvrtiny pacientů předchází rozvoji neurologických příznaků nespecifická virové onemocnění, febrilie, či vakcinace (Irani et al., 2010). Po několika dnech až týdnech se dostávají psychiatrické příznaky: akutní mánie či deprese s psychotickými projevy (bludy a halucinacemi, často paranoidního rázu). Doprovází je buď výrazná iritabilita a agitovanost, nebo naopak behaviorální útlum, který může přejít až do obrazu maligní katatonie (Consoli et al., 2012). U některých pacientů byly popsány paradoxní reakce na zevní stimuly (např. nepřítomnost reakce na bolest a zároveň odpor při pokusu o pasivní otevření očí) (Dalmau et al., 2008). U dětí bývá pozorována porucha chování s agresí a agitací, úzkostné stavy, zmatenost, regres řeči a dalších dříve nabytých schopností. V úvodní fázi NMDAR encefalitidy mohou být pacienti chybně hospitalizováni na psychiatrických odděleních. K psychiatrickým příznakům se u většiny pacientů následně přidávají epileptické záchvaty (nejčastěji parciální komplexní a generalizované tonicko-klonické), relativně častý je též výskyt SE (cca 6 % pacientů) (Dalmau et al., 2008). Extrapyramidové příznaky postihují až 90 % pacientů s NMDAR encefalitidou a často bývají prvním příznakem u dětí. Zahrnují orofaciální dyskineze s grimasováním, pohyby připomínajícími přežvýkování, či prudké svírání a otevírání úst, choreoatetoidní pohyby končetin a pánve, choreatické pohyby prstů připomínající hru na klavír, dystonické postury končetin, nucené stáčení očí, myoklonus, tremor a balismus. Diferenciálně diagnosticky je třeba brát v úvahu možnou polékovou etiologii dyskinez.

V řádu několika týdnů od počátku onemocnění se u více než poloviny nemocných dostavuje progredující porucha vědomí a centrální hypoventilace. Značné riziko představuje pro pacienta autonomní nestabilita, zahrnující tachykardii, bradykardii, asystolii, hypotenzi, hypertenzi, hypotermii, hypertermii, hyperhidrózu, sialoreu a u 4 % pacientů paralytický ileus. Vzhledem k přítomnosti autonomní dysfunkce není překvapující výskyt poruch srdečního rytmu až iktální asystolie během epileptických záchvatů. Někteří pacienti mohou vyžadovat dočasnou kardiostimulaci. Průběh NMDAR encefalitidy bývá protrahovaný (měsíce) a vyžaduje dlouhodobý pobyt pacientů na intenzivním lůžku, což s sebou přináší řadu rizik.

Diagnóza NMDAR encefalitidy spočívá v přítomnosti anti-NMDAR protilátek v séru či likvoru. Komerčně dostupné diagnostické kity jsou senzitivní a specifické, přesto však existuje riziko falešně pozitivních a negativních výsledků. Anti-NMDAR protilátky mohou být přítomny u některých dalších diagnóz, např. u pacientů s Creutzfeldt-Jakobovou chorobou, HSE a u pacientů s roztroušenou sklerózou (Titulaer et al., 2014). Hlavní příčinou falešně negativních výsledků je obvykle vyšetřování samotného séra. Až 13 % pacientů s NMDAR encefalitou vykazuje přítomnost protilátek pouze v likvoru (Leypoldt et al., 2015) a vyšetření samotného séra u těchto pacientů vede k chybnému závěru, že se o NMDAR encefalidu nejedná. Klinické zlepšení koreluje s poklesem titru protilátek, zvláště v likvoru. Podobně dochází k opětovnému vzestupu titrů protilátek při relapsu onemocnění. Kromě vyšetření protilátek je pro diagnózu NMDAR encefalitidy přínosné vyšetření likvoru – zánětlivý obraz je přítomen až u 95 % nemocných, a to nejprve v podobě lymfomonocytární pleocytózy (v rozmezí 5–380 buněk v μ l, medián 32 buněk v μ l) (Dalmau et al., 2008). V pozdější fázi onemocnění klesá pravděpodobnost zachycení pleocytózy a pozorujeme spíše známky intratékální produkce IgG a pozitivní IEF. Nový výskyt pleocytózy v likvoru může signalizovat relaps encefalitidy. Nález na MR mozku je u většiny pacientů normální a přínos MR mozku u pacientů s podezřením na NMDAR encefalidu spočívá zejména ve vyloučení jiné etiologie. EEG nálezy u NMDAR encefalitidy zahrnují (v různých fázích onemocnění) zpomalení základní aktivity, intermitentní či perzistentní generalizovanou či lokalizovanou pomalou aktivitu, fokální a multifokální epileptické grafoelementy, iktální vzorce a epizody nekonvulzivního SE. U přibližně 30 % pacientů s anti-NMDAR encefalitou může být

přítomen diagnostický EEG vzorec, tzv. extreme delta brush (EDB) (Schmitt et al., 2012). Jedná se o pomalou aktivitu v pásmu delta s převahou nad předními kvadranty se superponovanou rychlou aktivitu o frekvenci kolem 20 Hz.

Při včasné a agresivně vedené imunoterapii je NMDAR encefalida reverzibilním onemocněním. Léčba první linie zahrnuje kortikosteroidy (u dospělých i.v. metylprednisolon v dávce 5×1 g i.v. s následným převedením na p.o. prednison v dávce 1 mg/kg denně) s navazujícím podáním IVIg (v dávce $5 \times 0,4$ g/kg/den) nebo zahájením eliminační metody (PLEX nebo IgG imunoabsorbce, 5–10 sezení). Nedojde-li do dvou týdnů od zahájení této léčby ke zlepšení stavu, je vhodné přistoupit k 2. linii – léčbě cytostatiky. Opakování léčby 1. linie se nedoporučuje (Titulaer et al., 2013). Pro léčbu druhé linie se doporučuje rituximab v dávce 2×750 mg/m² (maximálně 1 g) v odstupu 14 dnů nebo měsíční pulzy CFM v dávce 750 mg/m² (dle literatury obvykle 3–6 pulzů, max. 12 pulzů). Jinou citovanou variantou je kombinace rituximabu a CFM. Závažné komplikace cytostatické léčby jsou kupodivu vzácné, přesto by tato terapie měla probíhat na specializovaném pracovišti. Pro léčbu refrakterních pacientů neexistují jednotná doporučení. Mezi jinými byl v jednotlivých kazuistikách zkoušen tacrolimus, mykofenolát mofetil, alemtuzumab či intratékálně podaný metotrexát. Negativními prognostickými faktory z hlediska efektu léčby jsou: nepřítomnost nádoru, závažný klinický průběh s rychlou progresí poruchy vědomí, přítomnost EDB vzorce v EEG a iniciálně vysoké titry protilátek v séru a likvoru. V případě úspěšné léčby je vhodné pacienta postupně převést na udržovací dávku prednisonu (10 mg denně) a tuto léčbu ponechat na cca 1 rok. Alternativou k chronické kortikoterapii může být azathioprin či mykofenolát mofetil. Až u 25 % pacientů může dojít k relapsu encefalitidy. V takovém případě je možné vrátit se k plné dávce kortikoterapie, případně podat novou kúru léčby 1. linie.

Při správně vedené léčbě se asi polovina pacientů uzdraví ad integrum (Dalmau et al., 2008). Naopak u neléčených nebo nedostatečně léčených případů byla pozorována mortalita 7–25 % (Dalmau et al., 2008; Tumbi et al., 2011). V kontrastu k původně velmi optimistickému pohledu na prognózu NMDAR encefalitidy ukazují nové práce dosti četný výskyt reziduálních deficitů, a to i u úspěšně a včas zaléčených pacientů. Mezi tyto deficity lze zahrnout dysexekutivní syndrom, impulzivitu, poruchy recentní paměti a poruchy spánku (zejm. inverzí cyklu spánku a bdění a hypersomnií).

Závěr

Autoimunitní limbické encefalitidy a NMDAR encefalida jsou významnými zástupci autoimunitních encefalitid. Efekt léčby a prognóza pacientů závisí zejména na typu přidružené protilátky a přítomnosti nádoru; zásadní význam má také včasné zahájení imunoterapie a její správné vedení. Díky intenzivnímu klinickému a základnímu výzkumu v oblasti autoimunitních encefalitid mají dnes tito pacienti výrazně lepší šanci na plnou úzdravu.

Literatura

1. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol* 2012;
2. Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2012;
3. Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007; 10(4): 529–538.
4. Blanc F, Ben Abdelghani K, Schramm F, Jaulhac B, Chatelus E, Sordet C, Gottenberg JE, Sibilia J. Whipple limbic encephalitis. *Arch Neurol* 2011; 68(11): 1471–1473.
5. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Rudy B, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73(1): 120–128.
6. 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(1): 73–78.
7. Consoli A, Raffin M, Laurent C, Bodeau N, Campion D, Amoura Z, Sedel F, An-Gourfinkel I, Bonnot O, Cohen D. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: a prospective case-control study. *Schizophrenia Res* 2012; 137(1–3): 151–158.
8. Cornelius JR, Pittcock SJ, McKeon A, Lennon VA, Aston PA, Josephs KA, Tippmann-Peikert M, Silber MH. Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity. *Arch Neurol* 2011; 68(6): 733–738.
9. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. „Limbic encephalitis“ and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91(3): 481–496.
10. 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.
11. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 327–340.
12. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 25–36.
13. Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases. *JAMA Neurol* 2014; 71(3): 344–346.
14. Fauser S, Talazko J, Wagner K, Ziyeh S, Jarius S, Vincent A, Schulze-Bonhage A. FDG-PET and MRI in potassium channel antibody-associated non-paraneoplastic limbic encephalitis: correlation with clinical course and neuropsychology. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(5): 338–343.
15. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66(1): 11–18.
16. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67(3): 330–335.

17. 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.
18. Hama K, Ishiguchi H, Tuji T, Miwa H, Kondo T. Neurosyphilis with mesiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities. *Intern Med* 2008; 47(20): 1813–1817.
19. Howell KB, Tiedemann K, Haeusler G, Mackay MT, Kornberg AJ, Freeman JL, Harvey AS. Symptomatic generalized epilepsy after HHV6 posttransplant acute limbic encephalitis in children. *Epilepsia* 2012; 53(7): e122–126.
20. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friese MA, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133(Pt 6): 1655–1667.
21. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJ, A SZ, Bleasler A, Somerville ER, Smith SM, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69(5): 892–900.
22. 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.
23. Kremer S, Matern JF, Bilger K, Lioure B, Fornecker Y, Stoll-Keller F, Namer IJ, Dietemann JL, Fafi-Kremer S. EBV limbic encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Neuroradiol* 2010; 37(3): 189–191.
24. Krýsl D, Eliáš M. Autoimunitní encefaliditidy. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 7–23.
25. Leypoldt F, Armangué T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1338: 94–114.
26. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bonstrup M, Havemeister S, Teegen B, Lutgehetmann M, Rosenkranz M, Magnus T, Dalmau J. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* 2013; 81(18): 1637–1639.
27. Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, Helmstaedter C, Wandinger KP, Stoecker W, Urbach H, Surges R, Elger CE, Vincent AV, Bien CG. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol* 2014; 261(9): 1695–1705.
28. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67(4): 470–478.
29. Moll JW, Henzen-Logmans SC, Vecht CJ. Anti-neuronal antibodies in paraneoplastic neurological disorders with small-cell lung carcinoma. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92(3): 223–228.
30. Montiel P, Sellal F, Clerc C, Richard P, Bataillard M. [Limbic encephalitis with severe sleep disorder associated with voltage-gated potassium channels (VGKCs) antibodies]. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164(2): 181–184.
31. Najjar S, Pearlman D, Najjar A, Ghiasian V, Zagzag D, Devinsky O. Extralimbic autoimmune encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: an underdiagnosed entity? *Epilepsy Behav* 2011; 21(3): 306–313.
32. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79(11): 1094–1100.
33. Scriven J, Davies S, Banerjee AK, Jenkins N, Watson J. Limbic encephalitis secondary to HIV seroconversion. *Int J STD AIDS* 2011; 22(4): 236–237.
34. Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogeneze a diagnostika. *Neurol. praxi* 2013; 14(1): 9–12.
35. Sunwoo JS, Lee ST, Byun JI, Moon J, Shin JW, Jeong DE, Lee GH, Jeong SH, Shin YW, Jung KH, Lee DY, Jeon D, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *J Neuroimmunol* 2015; 28: 17–22.
36. Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z. Natural course of LGI1 encephalitis: 3–5 years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci* 2014; 343(1–2): 198–202.
37. Tam DY, Cheng FW, Chan PK, Leung WK, Lee V, Shing MK, Cheung JL, Li CK. Intact survival of refractory CMV limbic encephalitis in a patient with severe aplastic anemia after unrelated bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34(6): 472–474.
38. Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, Dautheville S, Wolff M. Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(10): 786–788.
39. Titulaer MJ, Hoftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, Benson LA, Shu H, Irioka T, Hirano M, Singh G, Cobo Calvo A, Kaida K, Morales PS, Wirtz PW, Yamamoto T, Reindl M, Rosenfeld MR, Graus F, Saiz A, Dalmau J. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 75(3): 411–428.
40. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flanagan N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld M, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology* 2013; 12(2): 157–165.
41. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevs 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.
42. Tumbi A, Gilani A, Scarff JR, Kaur G, Lippmann S. Anti-N-methyl-D Encephalitis. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8(9): 24–25.
43. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48(6): 380–386.
44. Vincent A, Irani SR. Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10 Suppl 4): S277–280.

Článek doručen redakci: 3. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2015

MUDr. David Krýsl, Ph.D.

Klinisk neurofysiologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Blå Stråket 5, 413 45 – Göteborg, Švédsko
david.krysl@vgregion.se

