

Autoimunitní syndromy mozkového kmene a mozečku

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika MU a FN Brno

Autoimunitní syndromy mozkového kmene a mozečku jsou nejčastěji paraneoplastického původu a rozvoj v jejich diagnostice a léčbě souvisí s objevením onkoneurálních protilátek a využitím zobrazovacích metod. Znalost klinických obrazů umožňuje včasnou diagnostiku a v některých případech i úspěšnou léčbu.

Klíčová slova: autoimunitní syndromy, mozeček, mozkový kmen.

Autoimmune syndromes of brainstem and cerebellum

Autoimmune syndromes of brainstem and cerebellum are usually of paraneoplastic origin. The diagnostics is based on the detection of onconeural antibodies and imaging methods. The early diagnostics enables effective treatment in some cases.

Key words: autoimmune syndromes, cerebellum, brainstem.

Neurol. praxi 2015; 16(6): 324–326

Mezi nejčastější autoimunitní syndromy mozkového kmene a mozečku patří paraneoplastické autoimunitní syndromy, které mohou být v případě mozečku izolované a asociované buď s jednou protilátkou, nebo s kombinací různých protilátek. V případě mozkového kmene se obvykle jedná o lézi v rámci širšího postižení tzv. paraneoplastické encefalomyelitidy. Relativně lokalizovaným syndromem s postižením mozkového kmene je syndrom opsoklonus–myoklonus v dětství a dospělosti. V případě mozečkového postižení v rámci diferenciální diagnostiky je nutné zvážit i jiné autoimunitní jednotky, jakými jsou Miller-Fisherův syndrom, mozečková ataxie asociovaná s protilátkami GAD a glutenová ataxie.

Autoimunitní kmenová encefalitida

Autoimunitní kmenová encefalitida je nejčastěji paraneoplastického původu, obvykle jako součást encefalomyelitidy, příznaky kmene však mohou být dominantní (tabulka 1). Autoimunitní kmenová encefalitida je asociována s protilátkami anti-Hu, anti-Ri u malobuněčného karcinomu plic nebo s protilátkami proti N-metyl-D-aspartátovému receptoru (NMDAR) nejčastěji při ovariálním teratomu, zde jako součást širšího

postižení nervového systému. V literatuře je popsán soubor 22 pacientů s izolovanou kmenovou encefalitidou s přítomností anti-Hu protilátek. V tomto souboru 11 pacientů vykazovalo dysfunkci medulla oblongata s příznaky dysfagie, dysartrie a centrální hypoventilace. Šest pacientů mělo pontinní příznaky – diplopii, nystagmus a ataxii při chůzi. U pěti pacientů byl nalezen ponto-mezencefalický syndrom s diplopií, vyšetření magnetickou rezonancí bylo iniciálně v normě a u dvou pacientů byla přítomna lehká pleocytóza v likvoru (Saiz et al., 2009). V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet na herpetické infekce a autoimunitní encefalitidy, obvykle jako komplikace systémových autoimunit. Paraneoplastické syndromy postihující mozkový kmen mohou mít těžký průběh i s fatálním ukončením vzhledem k riziku centrálního respiračního selhání a také aspirace při dysfagii. U encefalitidy spojené s anti-NMDAR protilátkami a kmenovými příznaky je prognóza mnohdy příznivá.

Izolovaný autoimunitní paraneoplastický syndrom opsoklonus-myoklonus

Opsoklonus je příznak charakterizovaný mimovolními, arytmiickými vícesměrnými a vysokoamplitudovými, sakadickými pohyby očních bulbů. Často jsou tyto pohyby doprovázeny mrkáním a přetrvávají i ve spánku, což lze pozorovat i při zavřených očích (Wong, 2007). Opsoklonus je často doprovázen myoklonem, což jsou krátké mimovolní svalové záškuby, které mohou postihovat trup, končetiny, bránici, larynx, farynx a měkké patro a nejsou spojeny s poruchou vědomí (Shibasaki, 2005). Mozečková ataxie často doprovází tyto oční

pohyby a myoklony. Syndrom opsoklonus–myoklonus se vyskytuje u dětí i dospělých a je paraneoplastického i neparaneoplastického původu.

Syndrom opsoklonus-myoklonus u dětí

Syndrom často krátce předchází nespecifické příznaky virového onemocnění s následným rozvojem neurologických příznaků, jako jsou poruchy chůze, pády, myoklonické záškuby a ataxie. Opsoklonus je často provokován snahou o fixaci pohledu. Asi u 40 % dětí je opsoklonus-myoklonus paraneoplastického původu a nejčastěji se jedná o asociaci s neuroblastomem. Neurologické příznaky předcházejí v 50 % případů diagnostiku tumoru (Tate et al., 2005). Diagnostika je provedena vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI), kde můžeme detekovat hyperintenzity v oblasti mozkového kmene a mozečku a zánětlivý nález v mozkomíšním moku s lehkou pleocytózou (Hayward, Jeremy et Jenkins, 2001). Řada autoprotilátek se vyskytuje u pacientů se syndromem opsoklonus-myoklonus, ať již ve spojení s infekcí nebo neuroblastomem ve třídách IgG a IgM, a tyto protilátky se váží na neurony granulární vrstvy a na Purkyňovy buňky mozečku. Prognóza je u pacientů s paraneoplastickým syndromem příznivější než bez přítomnosti tumoru (neuroblastomu). Nicméně řada pacientů má perzistentní neurologický deficit a léčba tumoru může, ale i nemusí příznivě ovlivnit další průběh onemocnění. V léčbě onemocnění se nejdříve používal ACTH (adrenokortikotropní hormon), dalšími možnostmi léčby jsou dexametazon, rituximab, plazmaferéza a symptomaticky klonazepam (Wirtz et al., 2002).

Tabulka 1. Autoimunitní paraneoplastická kmenová encefalitida – klinické nálezy

Mezencefalon
■ parkinsonismus, pohledová obrna, Parinaudův syndrom
Pons Varolli /Medulla oblongata
■ surditas, nystagmus, nestabilita/závrať, diplopie, hypoventilace, dysfagie, ataxie, pohledová obrna, dysartrie, léze lícního a trojklaného nervu

Tabulka 2. Doporučené postupy při diagnostice tumoru (Titulaer et al.)

Tumor	Diagnostika primární	Diagnostika sekundární	Diagnostika terciární
karcinom plic	CT hrudníku (80–85 %) MRI hrudníku	FDG-PET FDG-PET/CT	bronchoskopie jehlová biopsie mediastinoskopie
thymom	CT hrudníku (75–90 %) MRI hrudníku	FDG-PET FDG-PET/CT	
karcinom prsu	mammografie (80 %) ultrazvuk	MRI	
karcinom ovarií	ultrazvuk (69–90 %) CA -125	MRI (93–98 %)	FDG-PET
nádor varlat	ultrazvuk (72 %) beta-HCG AFP	CT břicha a pánve (76 %) MRI břicha	FDG-PET (maligní teratom)
lymfom	CT břicha / hrudníku ultrazvuk	FDG-PET nebo FDG-PET/CT	
nádor kůže	kožní vyšetření biopsie		

FDG-PET fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie; beta-HCG – choriový gonadotropin; AFP – alfa-fetoprotein; CA-125 – cancer antigen

Syndrom opsoklonus-myoklonus u dospělých

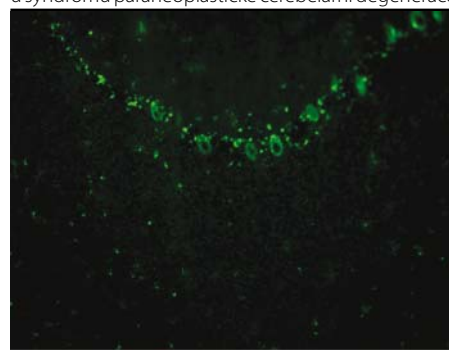
Řada výše uvedených faktů je platná u syndromu opsoklonus-myoklonus i u dospělých, existují však i rozdíly. Syndrom je paraneoplastického původu u dospělých ve 20 % případů (Wilken et al., 2008). Opsoklonus vzniká často společně s ataxií a pacienti udávají i oscilopsii. Nejčastěji se vyskytující nádory v dospělém věku spojené se syndromem opsoklonus-myoklonus jsou karcinom prsu, karcinom ovarií a malobuněčný karcinom plic (Digre, 1986). Na MRI nacházíme často hyperintenzity v oblasti mozkového kmene a lehkou pleocytózu nebo normální nález při vyšetření likvoru. Léčba a prognóza se zásadně neliší od léčby v pediatrii, někteří pacienti mohou dosáhnout spontánní remise nebo relabujícího průběhu, avšak mnozí pacienti nereagují na léčbu vůbec.

Autoimunitní mozečkové syndromy

Paraneoplastická subakutní mozečková degenerace

Subakutně vznikající mozečkový syndrom u žen nad 50 let je ve 2/3 případů paraneoplastického původu a je nejčastějším klasickým paraneoplastickým syndromem nervového systému. Mozečkový syndrom vzniká subakutně a může začínat prodromálními symptomy virového onemocnění a často i nauzeou, zvracením a závratěmi. Tyto příznaky jsou zpravidla následovány těžkou ataxií, diplopií, dysartrií a dysfagií rozvíjející se většinou v řádu dnů až týdnů s následným těžkým reziduálním cerebelárním syndromem. Asociace s některými dalšími mimomozečkovými příznaky, jako jsou pocit rozmazaného vidění,

oscilopsie a tranzitorní myoklonus, jsou obvyklé a nevylučují uvedenou diagnózu. Syndrom může být asociovan s onkoneurálními protilátkami anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri nebo anti-Tr (obrázek 1). Pacienti s anti-Hu vykazují průměrnou dobu přežití 9 až 12 měsíců a spojitost s malobuněčným karcinomem plic, syndrom je obvykle přítomen jako součást encefalomyelitidy. V tomto případě by mělo být ještě provedeno vyšetření zaměřené na diagnostiku Lambert-Eatonova syndromu (vyšetření protilátek proti napětovým kalciovým kanálům) a elektrofyziologické vyšetření. U pacientů s anti-Yo protilátkami, což jsou téměř výlučně ženy s nádorem prsu (výjimečně popsáno i u mužů) nebo gynekologickým tumorem, je syndrom paraneoplastické autoimunitní cerebelární degenerace izolovaným syndromem bez známek širšího postižení nervového systému a pacientky přežívají obvykle dlouhodobě invalidizované v důsledku neurologického postižení. Gynekologický nádor, nejčastěji ovariální karcinom, bývá malý a je nutně opakované vyšetření včetně laparoskopie a PET (pozitronové emisní tomografie) ke stanovení diagnózy (Marchand et al., 2007). Pacienti se syndromem paraneoplastické cerebelární degenerace s přítomností protilátek anti-Tr mají zpravidla diagnostikovaný Hodgkinův lymfom. Obvykle zde bývá lehčí klinické postižení a lepší prognóza než v případech s protilátkami anti-Hu a anti Yo (Hammack et al., 1992). Výjimečně se syndrom mozečkové degenerace objevuje u protilátek s anti-Ri a opsoklonem, raritně ve spojitosti s přítomností anti-Ma1, anti-CRMP-5, anti-mGluR1 (metabotropní glutamátový receptor R1) (Brieva-Ruiz et al., 2008). Léčba je primárně zaměřena na odstranění tumoru a na základě klinické zkušenosti vede

Obrázek 1. Anti-Yo protilátky lokalizované intracelulárně v cytoplasmě Purkyňových buněk mozečku u syndromu paraneoplastické cerebelární degenerace

ke stabilizaci klinického obrazu, avšak imuno-modulační a imunosupresivní léčba (kortikoidy, plazmaferéza, IVIG, cyklofosamid apod.) obvykle nevede ke zlepšení klinického stavu, i když některé kazuistiky zlepšení popisují (Shams'ili et al., 2003). Vyšetření mozku magnetickou rezonancí je v iničiálních fázích obvykle normální, v pozdějším období bývá přítomna difúzní mozečková atrofie. Obdobně PET prokazuje v chronické fázi známky hypometabolizmu.

Autoimunitní syndrom – mozečková ataxie s přítomností protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (glutamate acid decarboxylase – GAD)

Vysoké hladiny protilátek proti GAD byly detekovány v séru pacientů s několika neurologickými syndromy: mozečkovou ataxií, stiff-person syndromem, epilepsií a limbickou encefalitidou. U všech těchto syndromů byla prokázána dysfunkce GABAergního systému. Důvod, proč u jednotlivých pacientů vznikají odlišné syndromy, nebo se tyto syndromy u jednotlivých pacientů překrývají, není objasněn. U mozečkové ataxie spojené s přítomností anti-GAD protilátek je intratékální produkce 2,5 krát vyšší než u ostatních syndromů a zatím nebyla prokázána souběžná přítomnost protilátek proti dalším antigenům inhibiční synapse (Gresa-Arribas et al., 2015). Ataxie se rozvíjí obvykle subakutně (v průběhu týdnů až měsíců) a má pomalu progredující charakter. Dominuje trupová ataxie, ale jsou přítomny i další příznaky z postižení mozečku.

Syndrom mozečkové ataxie asociované s protilátkami proti gliadinu

Deset až dvacet procent pacientů se sporadickou progredující mozečkovou ataxií má přítomny protilátky proti gliadinu. Tento syndrom je spojen s intolerancí glutenu. V patofyziologii hraje roli imunitní reakce. Patogeneze neurologických syndromů není objasněna, histopatolo-

gicky je však prokázána ztráta Purkyňových buněk mozečku. U pacientů, u nichž jsou prokázány cirkulující protilátky proti gliadinu, je terapeuticky možno podat intravenózní imunoglobuliny v dávce 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů.

Literatura

1. Brieva-Ruiz L, Diaz-Hurtado M, Matias-Guiu X, Márquez-Medina D, Tarragona J, Graus F. Anti-Ri associated paraneoplastic cerebellar degeneration and breast cancer: an autopsy case study. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(10): 1044–1046.
2. Burk K, Melms A, Schulz J.B, Dichgans J. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol* 2001; 50(6): 827–828.
3. Digre KB. Opsoclonus in adults. Report of three cases and review of the literature. *Arch Neurol* 1986; 43(11): 1165–1175.
4. Gresa-Arribas N, Ariño H, Martínez-Hernández E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121364. doi: 10.1371/journal.pone.0121364.
5. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. clinical and immunological findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992; 42(10): 1938–1943.
6. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, Barkovich AJ, Gultekin SH, Kramer J, Crittenden M, Matthay KK. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J Pediatr* 2001; 139(4): 552–559.
7. Marchand V, Graveleau J, Lanctin-Garcia C, Bourbonloux E, Bridji B, Resche I, Kraeber-Bodéré F, Rousseau C. A rare gynecological case of paraneoplastic cerebellar degeneration discovered by FDG-PET. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 545–547.
8. Saiz A, Bruna J, Stourac P, Vigliani MC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Psimaras D, Voltz R, Graus F. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 404–407.
9. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevs Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1409–1418.
10. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005; 31(2): 157–174.
11. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005; 22(1): 8–19.
12. Wilken B, Baumann M, Bien CG, Hero B, Rostasy K, Hanefeld F. Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 51–55.
13. Wirtz PW, Sillevs Smitt PA, Hoff JI, de Leeuw B, Lammers GJ, van Duinen SG, Verschuuren JJ. Anti-Ri antibody positive opsoclonus-myoclonus in a male patient with breast carcinoma. *J Neurol* 2002; 249(12): 1710–1712.
14. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(1): 25–31.

Článek doručen redakci: 29. 7. 2015

Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2015

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pstourac@fnbrno.cz

