

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek – kazuistika

MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Zuzana Eichlová⁴, MUDr. Eva Řeháčková⁴, MUDr. Martin Jíra⁴,
MUDr. David Krýsl, Ph.D.⁵, MUDr. Martin Elišák, Ph.D.⁵, prof. MUDr. Petr Suchomel, Ph.D.¹

¹Neurochirurgické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

²Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

³Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

⁴Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

⁵Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek je relativně vzácná choroba s charakteristickým nálezem anti-CASPR2 protilátek v séru, případně v likvoru. Projevuje se řadou různých symptomů – z centrálního nervového systému (porucha kognitivních funkcí, epilepsie a mozečkové příznaky), z periferního nervového systému (hyperexcitabilita periferního nervu a neuropatická bolest) a z autonomního nervového systému (autonomní dysfunkce, insomnie a ztráta hmotnosti). Kazuistika: 61letý pacient byl přijat na jednotku intenzivní péče neurologického oddělení pro myoklonické záškuby abdominálního svalstva s intermitentní generalizací a myoklony pravé horní končetiny, poruchy chování, kognitivní deterioraci, intermitentní dezorientaci a agresi, bulbární syndrom, dysartrii a dysautonomii (hypersomnii, hypersalivaci, bronchiální hypersekreci a oběhovou instabilitu). Pro progresi poruchy vědomí hyperkapnické etiologie musel být pacient zaintubován a napojen na umělou plicní ventilaci. Na EMG byla prokázána axonální motorická polyneuropatie s postižením HKK i DKK. Na MR mozku bylo několik drobných ložisek gliózy paraventrikulárně vlevo. Ze séra i likvoru byla potvrzena výrazná pozitivita anti-CASPR2 protilátek. Pro diagnózu autoimunitního onemocnění byla aplikována terapie v podobě i. v. methylprednisolonu a intravenózních imunoglobulinů. Pacientův neurologický stav se postupně zlepšil až ke schopnosti vertikalizace, nicméně progredovala již jeho vstupní kachektizace i přes maximálně možnou výživu. Opakovaně došlo k poruchám vědomí na podkladě respirační insuficience. Při jedné z nich nastala i srdeční zástava s nutností kardiopulmonální resuscitace. Následně se opětovně objevily myoklonické záškuby. Pro zhoršení celkového stavu pacienta bylo rozhodnuto o nerozšiřování jeho terapie se zachováním maximálního komfortu. Při dalším respiračním selhání pacient zemřel.

Komentář: Uvedená kazuistika pacienta s autoimunitním onemocněním s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek ilustruje na jedné straně pestré a často nespecifické klinické symptomy tohoto onemocnění, a na straně druhé jeho závažný průběh, který, i přes počáteční efekt imunosupresivní léčby, skončil fatálně. Včasné odhalení diagnózy spolu s časnou a agresivní imunoterapií jsou u těchto pacientů klíčové.

Klíčová slova: CASPR2 protilátky, autoimunitní onemocnění, limbická encefalitida, imunosupresivní léčba, plazmaferéza.

Autoimmune disease with positivity of anti-CASPR2 antibodies – a case report

Autoimmune disease associated with anti-CASPR2 antibodies is a relatively rare neurological illness characterized by the presence of anti-CASPR2 antibodies in serum and/or CSF. It manifests with a variety of symptoms – from the central nervous system (cognitive impairment, epilepsy and cerebellar symptoms), from the peripheral nervous system (peripheral nerve hyperexcitability and neuropathic pain), and from the autonomic nervous system (autonomic dysfunction, insomnia and weight loss).

Case report: The 61-year-old patient was admitted to the intensive care unit of our neurological department with myoclonic



MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D.
Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec
lubomirjurak@nemlib.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):60-64

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2022

abdominal muscle twitching with intermittent generalization and right upper limb myoclonus, associated with behavioral change, cognitive deterioration, intermittent disorientation and aggression, bulbar syndrome, dysarthria, and dysautonomia (hypersalivation, bronchial hypersecretion, and circulatory instability). Due to progressive hypercapnia and loss of consciousness, the patient had to be intubated and connected to artificial pulmonary ventilation. EMG investigation demonstrated axonal motor polyneuropathy of both upper and lower limbs. Several unspecific gliotic lesions located in the white matter adjacent to the left cerebral ventricle were described on the brain MRI. Significant anti-CASPR2 antibody positivity was found both in serum and cerebrospinal fluid. Treatment with i.v. methylprednisolone and intravenous immunoglobulins was applied. With this treatment, the patient's neurological status gradually improved to the ability of verticalization. However, his cachectization, which was already present on admission, progressed despite the maximal effort in nutrition therapy. Also, repeated episodes of respiratory insufficiency resulting in transitory impairment of consciousness occurred. One such episode resulted in cardiac arrest followed by successful cardiopulmonary resuscitation. However, myoclonic jerks reappeared afterward and the patient's overall condition worsened. At this stage, it was decided not to further escalate and extend the treatment. Palliative treatment was commenced. The patient died during the following episode of respiratory failure.

Comment: This case report of a patient with autoimmune disease associated with anti-CASPR2 antibodies highlights its multiple and often disease-unspecific clinical symptoms on the one hand, and on the other, its severe and ultimately fatal clinical course despite the initial effect of immunotherapy. Early diagnosis and early and aggressive immunomodulatory treatment are crucial in patients with this disorder.

Key words: CASPR2 antibodies, autoimmune disease, limbic encephalitis, immunosuppressive therapy, plasmapheresis.

Úvod

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou protilátek proti membránovému proteinu Contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) je choroba projevující se řadou různých symptomů – z centrálního nervového systému (CNS) – porucha kognitivních funkcí, epilepsie a mozečkové příznaky, z periferního nervového systému (PNS) – hyperexcitabilita periferního nervu a neuropatická bolest a z autonomního nervového systému (ANS) – autonomní dysfunkce, insomnie a ztráta hmotnosti (van Sonderen et al., 2016). V rámci diagnostiky autoimunitního onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek je podstatné vyšetření séra a likvoru, provedení elektromyografie (EMG) a magnetické rezonance (MR). V likvoru detekujeme abnormní nález u přibližně 25 % pacientů (Lancaster et al., 2010). Při séropozitivitě anti-CASPR2 protilátek v dostatečných titrech při klinicky odpovídajícím průběhu není pozitivita v likvoru nutná. EMG je zásadní v případě podezření na periferní hyperexcitabilitu (Latta, Ehler et Zámečník, 2009). MR může u zhruba 40 % pacientů odhalit změny svědčící pro limbickou encefalitidu (Lancaster et al., 2010).

Předkládáme kazuistiku pacienta přijatého do nemocnice pro atypické neurologické příznaky s finální diagnózou autoimunitního onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek. Dále uvádíme základní fakta o této chorobě z dostupných literárních zdrojů.

Kazuistika

61letý pacient byl přijat na jednotku intenzivní péče (JIP) neurologického oddělení pro myoklonické záchvaty abdominálního svalstva s intermitentní generalizací a myoklony pravé horní končetiny (PHK), poruchu chování, kognitivní deterioraci, intermitentní dezorientaci a agresi, bulbární syndrom, dysarthrii a dysautonomii (hypersalivaci, bronchiální hypersekreci a oběhovou instabilitu). Potíže se začaly objevovat přibližně jeden rok před přijetím. Zhruba poslední dva týdny došlo k dekompenzaci stavu s epizodou hypersomie s asi 28 hodin trvajícím spánkem. Na dolních končetinách (DKK) byly patrné otoky do 1/3 bérků se zarudnutím. Hmotnost pacienta byla 50 kg. V osobní anamnéze pacienta byla léčba hypertenze a úzkostně depresivního syndromu. Rodinná anamnéza stran případných dědičných chorob nebyla použitelná, jelikož pacient byl adoptovaný a neznal své biologické rodiče.

Stimulační EMG odhalila polyneuropatii lehkého až středně těžkého stupně axonálního typu. Výpočetní tomografie (CT) mozku a CT angiografie mozkových cév byly bez zásadní patologie. V mineralogramu či krevním obraze nebyla žádná anomální hodnota. V krevních plynech byla přítomna hyperkapnie a hypoxemie. Na elektrokardiogramu byl sinusový rytmus, bez záchyty arytmií. Byla provedena lumbální punkce s nálezem čirého

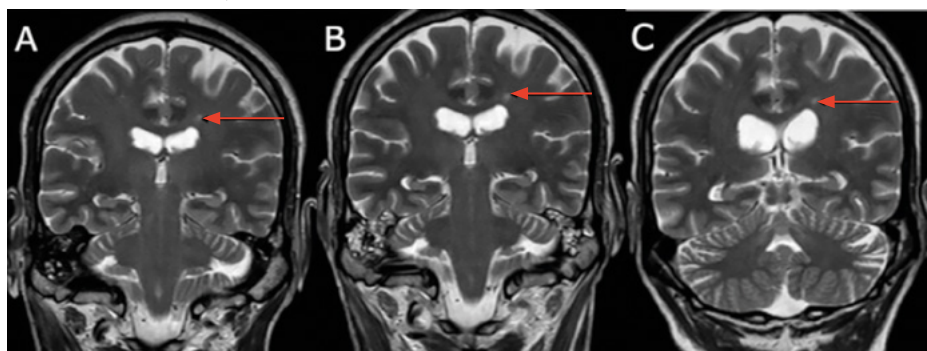
likvoru, s normální proteinorachií a počtem buněk 3/μl, z toho 95 % bylo aktivovaných lymfocytů, s prokázanou oligoklonální intratékální syntézou IgG typu II s nálezem 12 pářů v alkalické a neutrální oblasti. Za tři hodiny od přijetí došlo u pacienta k progresi poruchy vědomí do úrovně Glasgow Coma Scale (GCS) 4 hyperkapnické etiologie s nutností akutní orotracheální intubace a umělé plicní ventilace (UPV). Na elektroencefalogramu (EEG) byla frontotemporálně vlevo zachycena epileptická aktivita (v F7-T3 opakovaný výskyt ostrých vln, odlišující se amplitudou, trváním 100–140 ms, se zvratem fáze přes oblast F7-T3). V séru nebyly zjištěny onkomarkery ani paraneoplastické protilátky. Na MR mozku a krční a hrudní páteře bylo zjištěno několik drobných nespecifických ložisek gliózy paraventrikulárně vlevo (Obr. 1A). Na CT hrudníku a břicha byla zachycena zánětlivá infiltrace téměř celého levého dolního plicního laloku, ovšem žádné tumorózní změny. Jelikož pacient nebyl schopen extubace, byla pro možné odvykání od sedace a ventilátoru provedena perkutánní dilatační tracheostomie. Po vysazení sedace byl pacient v bazálním kontaktu. Znovu se ale objevily myoklonické záchvaty a hypersalivace s výtokem slin z dutiny ústní bez jakékoliv schopnosti pacienta polykat. Z toho důvodu byl pacientovi aplikován botulotoxin do obou příušních a podčelistních žláz. Ze séra byla v té době potvrzena výrazná pozitivita

Obr. 1. Magnetická rezonance mozku, koronární projekce

A: první MR – ložisko gliózy paraventriculárně vlevo (šipka) – nález dva dny po přijetí na JIP neurologického oddělení

B: druhá MR – ložisko gliózy paraventriculárně vlevo (šipka) – nález tři dny od ukončení i. v. aplikace Solumedrolu

C: třetí MR – ložisko gliózy paraventriculárně vlevo (šipka) – nález 68 dnů od ukončení aplikace IVIG



anti-CASPR2 protilátek metodou nepřímé imunofluorescence na transfekovaných buňkách (kit Autoimmune-Encephalitis-Mosaic – Euroimmun) v titru 1 : 20 480. Pozitivita anti-CASPR2 protilátek byla detekována i v likvoru.

Devátý až 13. den po přijetí byla pacientovi aplikována pětidenní kúra Solumedrolem v celkové dávce pět gramů s následným užíváním 60 mg Prednisonu denně. Antiepileptická terapie byla započata s levetiracetamem a následně byla, pro stále patrné myoklony, doplněna o valproát. Nakonec byla provedena výměna levetiracetamu za karbamazepin. Odběr na protein 14-3-3 byl negativní, hodnoty h-TAU, p-TAU i beta amyloid zvýšené, nicméně jejich vzájemné poměry byly v normě. Druhá MR mozku ukázala stacionární nález několika ložisek gliózy paraventriculárně vlevo (Obr. 1B). Na kontrolní EMG včetně jehlové metodiky byl nezměněný nález axonální motorické polyneuropatie na horních končetinách (HKK) i na DKK. V rámci eskalace terapie byly pacientovi osmý den po ukončení intravenózní terapie Solumedrolem v pěti dnech podány intravenózní imunoglobuliny (IVIG; Flebogamma DIF®) v celkové dávce 2 g/kg. Pacient se na této léčbě postupně probral k vědomí – otevřel oči, vypláznul jazyk, objevila se hybnost s HKK i DKK. Byl kachektický s výrazným poklesem svalové hmoty. Jeho hmotnost byla 48 kg. U pacienta se podařilo zahájit perorální příjem výživy a díky intenzivní rehabilitaci byl postupně vertikalizován do vysokého chodítka. Na kontrolním EEG nebyla zachycena epileptická aktivita. Po 68 dnech od ukončení aplikace IVIG proběhla tře-

tí MR mozku opět s nálezem několika ložisek gliózy paraventriculárně vlevo (obrázek 1C). Po snížení dávky kortikoidů a karbamazepinu se opět objevily intermitentní myoklony a nystagmoidní záškuby. Kortikoidy byly proto navraceny do původního dávkování (Prednison 60 mg denně), pro možné nežádoucí účinky charakteru zhoršené pohybové koordinace, mimovolních pohybů, ospalosti a celkového útlumu byl karbamazepin nahrazen eslikarbazepin acetátem, který měl v kombinaci s valproátem pozitivní efekt na myoklony. U pacienta však dále progredovala celková slabost se znovu zhoršením dysfagie. Jelikož pacient netoleroval nazogastrickou ani nazojejunální sondou, byla mu provedena perkutánní endoskopická gastrostomie. Pro výrazné depresivní příznaky a dysforii byla změněna antidepressivní medikace z citalopramu na mirtazapin. Po 93 dnech od ukončení aplikace IVIG se u pacienta opět rozvinula respirační insuficience s nutností znovu napojení pacienta na UPV při opakující se hyperkapnii s poruchou vědomí. Zhoršení celkového stavu bylo kombinací více faktorů – kromě základního onemocnění byl přítomen výrazný podíl dekonidice, malnutrice a abulie. Jeho hmotnost byla 46 kg. V daný okamžik nebyl pacient schopen zvládnout další plánovanou specifickou imunosupresivní léčbu. Do medikace byl přidán azathioprin 25 mg denně a následně byla postupně snížena dávka Prednisonu z původních 60 mg denně na finálních 20 mg denně. Znovu byl proveden odběr séra na anti-CASPR2 protilátky s jejich opakovanou výraznou pozitivitou v titru 1 : 320.

Po 172 dnech od ukončení aplikace IVIG došlo při dalším respiračním selhání (s možným podílem epileptického záchvatu) k srdeční zástavě s úspěšnou kardiopulmonální resuscitací a návratem pacienta k plnému vědomí. Opětovně se u pacienta objevily myoklony břišního svalstva jako úleková (startle) reakce až hyperekplexie. Vzhledem k postupující kachektizaci, apatii a abulii, recidivujícím infekčním onemocněním a opakovaným sklonům k respirační insuficienci bylo po 199 dnech od primárního přijetí do nemocnice (175 dnů od ukončení aplikace IVIG) rozhodnuto o nerozšiřování léčby pacienta se zachováním jeho maximálního komfortu. Při dalším respiračním selhání den po nastavení nerozšiřující terapie pacient zemřel.

Diskuze

CASPR2 je membránový protein exprimovaný v CNS a PNS. Je nezbytný pro správnou lokalizaci napětově řízených draslíkových kanálů (voltage-gated potassium channels – VGKC). Protilátky proti VGKC byly zpočátku diagnostikovány u pacientů s neuromyotonií, Morvanovým syndromem a limbickou encefalitidou (LE) (van Sonderen et al., 2016). Morvanův syndrom („la chorée fibrillaire de Morvan“) byl poprvé popsán v roce 1890 (Morvan, 1890). Je charakterizován neuromyotonií s periferní autonomní hyperexcitabilitou a encefalopatií s psychiatrickými příznaky (zmatenost, insomnie) (Krýsl et Elišák, 2015). Neuromyotonie a myokymie jsou velmi důležité ke stanovení Morvanova syndromu, nicméně jejich nepřítomnost tuto diagnózu kompletně nevylučuje (Abou-Zeid et al., 2012). Neuromyotonie neboli Isaacsův syndrom se projevuje svalovou ztuhlostí, křečemi, opožděnou relaxací svalů a patologickou kontinuální aktivitou svalových vláken (Junkeroval et Novák, 2013). Pro limbickou encefalitidu je typický subakutní rozvoj symptomů – porucha krátkodobé paměti, epileptické záchvaty a psychiatrické příznaky (Krýsl, 2015; Elišák et Marušič, 2015).

Postupně bylo zjištěno, že protilátky u těchto syndromů nebyly namířeny proti samotným VGKC, ale proti s nimi souvisejícím proteinům. V roce 2010 byly identifikovány leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) (Lai et al., 2010), námi již zmíněný CASPR2

a Contactin-2 (Irani et al., 2010) a v roce 2013 dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (DPPX) (Boronat et al., 2013).

U anti-CASPR2 protilátek byla nalezena přímá úměra mezi jejich titry a pacientovými příznaky. Pacienti s nízkými titry anti-CASPR2 protilátek v séru mají projevy postižení PNS. Naopak pacienti s vysokými titry anti-CASPR2 protilátek v séru mají známky postižení CNS (Paterson et al., 2014). Rovněž ovšem můžeme konstatovat, že anti-CASPR2 protilátky pouze v séru nacházíme u pacientů s neuromyotonií či Morvanovým syndromem, zatímco anti-CASPR2 protilátky v likvoru mají jen pacienti s příznaky encefalitidy (Joubert et al., 2016).

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek se častěji vyskytuje u mužů (van Sonderen et al., 2016), a to až v 85 % s průměrným věkem kolem 60 let (Lancaster et al., 2010). Naším pacientem byl muž ve věku 61 let.

Pacienti s autoimunitním onemocněním s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek mají dobře definované, ale široké spektrum známých symptomů: z CNS – porucha kognitivních funkcí, epilepsie a mozečkové příznaky, z PNS – hyperexcitabilita periferního nervu a neuropatická bolest, a z ANS – autonomní dysfunkce, insomnie a ztráta hmotnosti (van Sonderen et al., 2016). Rozvoj příznaků i celkový průběh choroby nebývá tak rychlý jako v případě ostatních autoimunitních encefalitid (van Sonderen et al., 2016), např. anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encefalitida (Shin et al., 2017). U Morvanova syndromu je popsáno zvýšené riziko srdečních arytmií z důvodu narušené funkce draslíkových kanálů způsobené protilátkami proti VGKC, resp. s nimi souvisejícím proteínům (Latta, Ehler et Zámečník, 2009). Klinické příznaky našeho pacienta zahrnovaly myoklonické záškuby abdominálního svalstva s intermitentní generalizací a myoklony PHK, poruchy chování, kognitivní deteriorace, intermitentní dezorientace a agrese, bulbární syndrom, dysartrie, hypersomnie a dysautonomie (hypersalivace, bronchiální hypersekrece a oběhová instabilita). Předpokládáme, že opakovaná respirační selhání byla rovněž neurogenní etiologie.

Diagnostika autoimunitních onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek se opírá

o zhodnocení klinického stavu pacienta, vyšetření mozkomíšního moku a séra a metodiku neurofyzilogickou a radiologickou.

V likvoru detekujeme abnormní nález (lymfocytární pleocytóza se zvýšenou bílkovinou a oligoklonální intratékální syntéza IgG) u přibližně 25 % pacientů (Lancaster et al., 2010). U našeho pacienta byla v likvoru prokázána oligoklonální intratékální syntéza typu II s nálezem 12 pášů v alkalické a neutrální oblasti. U autoimunitních onemocnění se séropozitivitou anti-CASPR2 protilátek v dostatečných titrech při klinicky odpovídajícím průběhu není pozitivita v likvoru nutná. Námi sledovaný pacient měl potvrzenou pozitivitu anti-CASPR2 protilátek jak v séru, tak i v likvoru.

V případě podezření na periferní hyperexcitabilitu je zásadní provedení EMG (Latta, Ehler et Zámečník, 2009). EMG u námi popisovaného pacienta prokázalo axonální motorickou polyneuropatii na HKK i DKK.

Při epileptických záchvatech je nutné provedení EEG, stejně tak v případě akutně vzniklé encefalopatie k vyloučení nekonvulzivního status epilepticus (Elišák et Marušič, 2015). Jak už bylo uvedeno v naší kazuistice, vstupní EEG zachytilo epileptickou aktivitu frontotemporálně vlevo, na dalších kontrolách již epileptická aktivita zaznamenaná nebyla.

MR může u zhruba 40 % pacientů odhalit změny svědčící pro limbickou encefalitidu (vyšší intenzita signálu v oblasti mediálních částí temporálních laloků) (Lancaster et al., 2010). Na MR mozku našeho pacienta bylo opakovaně několik stacionárních nespecifických drobných ložisek gliózy paraventrikulárně vlevo.

Je důležité pátrat po případném tumoru v rámci možné paraneoplastické etiologie pacientova stavu (Majerová et al., 2011), ovšem ve většině případů autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek nebývá asociováno s výskytem nádorového onemocnění (Zborníková et al., 2012), resp. současný výskyt nádoru (nejčastěji thymomu) je zjištěn asi u 31 % pacientů (Lancaster et al., 2010). Jak jsme již zmínili v naší kazuistice, CT hrudníku a břicha, onkomarkery ani paraneoplastické protilátky neodhalily tumorózní patologii.

Diferenciálně diagnosticky bylo u našeho pacienta vzhledem k postižení centrálního, periferního a autonomního nervového systému při pozitivitě anti-CASPR2 protilátek primárně uvažováno o diagnóze inkompletně vyjádřeného Morvanova syndromu pro absenci neuromyotonie.

Dále byla posuzována varianta syndromu progresivní encefalomyelitidy s rigiditou a myoklonem (PERM), u našeho pacienta bez výrazněji vyjádřené rigidity. Tento syndrom je zejména asociovaný s protilátkami proti glycinovým receptorům (anti-GlyR). Nicméně nezřídka bývá zaznamenána pozitivita i jiných protilátek, ať už samostatně, nebo v kombinaci. Nejčastěji se jedná o protilátky proti glutamát dekarboxyláze (anti-GAD), anti-DPPX, anti-NMDAR a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) (Su et al., 2020). Protilátky proti glycinovým receptorům nejsou ke dnešnímu dni v České republice vyšetřovány, a proto se v daných případech vzorky séra a likvoru pacientů s podezřením na encefalitidu autoimunitní etiologie musí zasílat na rozbor do zahraničí.

Také anti-DPPX encefalitida jakožto možná diagnóza nebyla opomenuta. Její symptomatologie v podobě progresivní kognitivní dysfunkce, hyperexcitability gastrointestinálního traktu (GIT) a nervového systému, výrazného váhového úbytku, startle reakce, myoklonů, rigidity a hyperreflexie (Boronat et al., 2013) byla velmi blízká potížím našeho pacienta až na, jak již bylo dříve uvedeno, nepřítomnou rigiditu.

Terapie autoimunitních onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 či jiných antineurálních protilátek zahrnuje symptomatickou terapii v podobě nasazení analgetik, antiepileptik či psychiatrické medikace a dále imunoterapii, u které rozlišujeme dvě léčebné linie. Do první linie patří intravenózní kortikoidy ve formě methylprednisolonu, intravenózní imunoglobuliny a eliminační metody (plazmaferéza a selektivní IgG imunoabsorpce). Do druhé terapeutické linie řadíme cytostatickou léčbu (cyklofosfamid) a rituximab (Krýsl et Elišák, 2015). Dále je možné využít alternativní terapii ve formě tocilizumabu, u kterého byl prokázán efekt u autoimunitního onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek rezistentního na

klasickou terapii (Krogias et al., 2013). O udržovací terapii mluvíme při podávání perorálních kortikoidů (prednison), v dávce 1 mg/kg váhy pacienta, a kortikoid-šetřících léků (azathioprin, mykofenolát mofetil) (Shin et al., 2017). V antiepileptické léčbě je jako lék první volby obvykle volen levetiracetam. Nicméně účinnější se zdají antiepileptika ovlivňující sodíkové kanály – karbamazepin s 19% a lakosamid s 17% úspěšností dosažení bezzáchvatového období (Feyissa, Chiriboga et Britton, 2017). Většina pacientů s autoimunitním onemocněním s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek dobře reaguje na imunosupresivní léčbu (Zborníková et al., 2012), přičemž přibližně 25 % pacientů má relapsy (van Sonderen et al., 2016). Prognóza onemocnění bývá dobrá (Lancaster et al., 2010), 73 % pacientů dosahuje hodnoty 0–2

na modifikované Rankinově škále (mRS) (van Sonderen et al., 2016). Léčba našeho pacienta zahrnovala imunoterapii první linie (kortikoidy a intravenózní imunoglobuliny), udržovací terapii v podobě perorálních kortikoidů a azathioprinu a symptomatickou terapii antiepileptiky a antidepresivy. V případě zlepšení celkového stavu pacienta bylo po třech měsících od ukončení aplikace IVIG uvažováno o terapii rituximabem, k čemuž bohužel z důvodu zhoršení stavu při infekčních komplikacích a následnému úmrtí pacienta již nedošlo. Ze stejného důvodu a s ohledem na fakt, že efekt této imunosuprese se dal očekávat až s odstupem týdnů od nasazení, nebyla ani navýšena počáteční dávka azathioprinu 25 mg denně na terapeutické množství 2 mg/kg/den. Rozhodování o intenzitě terapie u takto komplikovaných pacientů je dosud

nedořešenou otázkou z řady důvodů, jakými jsou např. absence prospektivních studií.

Závěr

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek je relativně vzácná choroba charakterizovaná signifikantním titrem anti-CASPR2 protilátek v séru a v některých případech v likvoru. Klinické projevy ani výsledky pomocných vyšetření nejsou specifické pouze pro tuto klinickou jednotku, ale i pro některá další onemocnění sdružená s antineurálními protilátkami. Imunosupresivní léčba je ve většině případů účinná s příznivým dopadem na prognózu pacientů, zvláště pokud je aplikována v časně fázi rozvoje onemocnění. Bohužel u části pacientů s touto diagnózou i přes imunosupresivní léčbu bývá průběh závažný až fatální.

LITERATURA

1. Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13(4):214-27. doi: 10.1097/CND.0b013e31822b1977.
2. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013;73(1):120-8. doi: 10.1002/ana.23756.
3. Eliáš M, Maruši P. Kdy v klinické praxi myslet na vzácná autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. *Neurol. praxi*. 2015;16(6):340-344.
4. Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(4):e353. doi: 10.1212/NXI.0000000000000353.
5. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. 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):2734-48. doi: 10.1093/brain/awq213.
6. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospi-

- nal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1115-24. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1585.
7. Junkerová J, Novák V. Neuromyotomie. *Neurol. praxi*. 2013;14(2):105-108.
8. Krogias C, Hoepner R, Müller A, et al. Successful treatment of anti-Caspr2 syndrome by interleukin 6 receptor blockade through tocilizumab. *JAMA Neurol*. 2013;70(8):1056-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.143.
9. Krýsl D. Autoimunitní encefalitidy. *Neurol. praxi*. 2015;16(6):317-323.
10. Krýsl D, Eliáš M. Autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(1):7-23.
11. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):776-85. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X.
12. Latta J, Ehler E, Zámečník J. Získaná neuromyotomie s nevelkými centrálními příznaky s průkazem protilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N*. 2009;72/105(4):373-377.
13. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):67-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2.
14. Majerová V, Roth J, Waishaupt J, et al. Limbická encefalitida – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N*. 2011;74/107(3):335-338.
15. Morvan A. De la chorée fibrillaire. *Gazette Hebdomadaire de médecine et de Chirurgie*. 1890;27(15):173-176/16;186-189/17:200-202.
16. Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):625-30. doi: 10.1136/jnnp-2013-305218.
17. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11:1756285617722347. doi: 10.1177/1756285617722347.
18. Su Y, Cui L, Zhu M, Liang Y, Zhang Y. Progressive Encephalomyelitis With Rigidity and Myoclonus With Thyoma: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2020;11:1017. doi: 10.3389/fneur.2020.01017.
19. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of CASPR2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002917.
20. Zborníková P, Krasulová E, Bušek P, et al. Autoimunitní limbická encefalitida asociovaná s LGI1 protilátkami. *Neurol. praxi*. 2012;13(6):343-346.