

Autoimunitní encefalitidy

MUDr. David Krýsl, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Department of Clinical Neurophysiology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg

Autoimunitní encefalitidy (AIE) jsou autoimunitně podmíněná onemocnění centrálního nervového systému s dominujícím postižením mozkové kůry. Prevalence AIE je srovnatelná s encefalitidami infekční etiologie. Mohou se vyskytovat jako paraneoplastické syndromy (u kterých je abnormální imunitní odpověď podmíněna přítomností periferního tumoru), nebo jako syndromy neparaneoplastické (kde zřejmě hraje roli kombinace virového triggeru a vrozené dispozice). Mezi nejčastější AIE patří encefalitida s protilátkami proti glutamátovým N-methyl-D-aspartátovým recetorům (NMDAR encefalitida), limbická encefalitida s protilátkami proti leucin-rich glioma inactivated proteinu 1 (LGI1 encefalitida) a některé syndromy dříve označované jako „klasické paraneoplastické“ – v dnešní terminologii „vysoce rizikové fenotypy“. Jedná se o limbickou encefalitidu s pozitivitou anti-Hu a anti-CV2, rychle progredující cerebelární syndrom (většinou sdružený s protilátkami anti-Yo) a stiff-person syndrom (včetně jeho variant). V posledních letech bylo popsáno několik nových fenotypů, které si zaslouží pozornost, např. anti-GFAP syndrom, anti-GABAA receptorová encefalitida (relevantní v kontextu new-onset refractory status epilepticus – NORSE) a syndrom s protilátkami anti-IgLON5. Tento článek přináší základní přehled aktuálních informací ohledně AIE.

Klíčová slova: encefalitida, autoimunitní onemocnění, NMDAR encefalitida, protilátky.

Autoimmune encephalitis

Autoimmune encephalitis (AIE) are autoimmune diseases of the central nervous system with predominant involvement of the cerebral cortex. The prevalence of AIE is comparable to that of encephalitis of infectious etiology. They can occur as paraneoplastic syndromes (in which the abnormal immune response is triggered by the presence of a peripheral tumor) or as non-paraneoplastic syndromes (where a combination of a viral trigger and an innate disposition seems to play a role). The most common AIEs include encephalitis with antibodies to glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR encephalitis), limbic encephalitis with antibodies to leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1 encephalitis) and syndromes formerly referred to as "classic paraneoplastic" – in today's terminology "high-risk phenotypes". These include limbic encephalitis with anti-Hu and anti-CV2 positivity, rapidly progressive cerebellar syndrome (usually associated with anti-Yo antibodies) and stiff-person syndrome (including its variants). In recent years, several new phenotypes have been described that deserve attention, such as anti-GFAP syndrome, anti-GABAA receptor encephalitis (relevant in the context of new-onset refractory status epilepticus - NORSE) and syndrome with anti-IgLON5 antibodies. This article provides a basic overview of current information regarding AIE.

Key words: encephalitis, autoimmune diseases, NMDAR encephalitis, antibodies.

1. Autoimunitní encefalitidy: obecné charakteristiky

1. 1. Úvod

Autoimunitní encefalitidy (AIE) jsou heterogenní skupinou imunitně podmíněných neinfekčních onemocnění mozku. Na rozdíl

od demyelinizačních onemocnění je pro ně typické postižení mozkové kůry, které však může být kombinováno s autoimunitním zánětem v oblasti bílé hmoty, mozkového kmene, míchy nebo mozkových obalů (Abboud, 2021). AIE patří mezi vzácná onemocnění, ne však tak vzácná, aby nebylo

možné se s touto diagnózou v běžné neurologické praxi setkat. Bodová prevalence AIE činila v roce 2004 cca 13,7 na 100 000 obyvatel, což je prevalence srovnatelná s encefalitidami infekční etiologie (Dubey, 2019). Jejich incidence roste i díky neustálému zdokonalování laboratorní diagnostiky AIE.



MUDr. David Krýsl, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Department of Clinical Neurophysiology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg

dkrysl@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):168-179

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2023

1. 2. Etiopatogeneze

AIE jsou zprostředkovány působením patogenních protilátek nebo autoagresivních imunitních buněk. U části AIE je tato dysimunitní od-

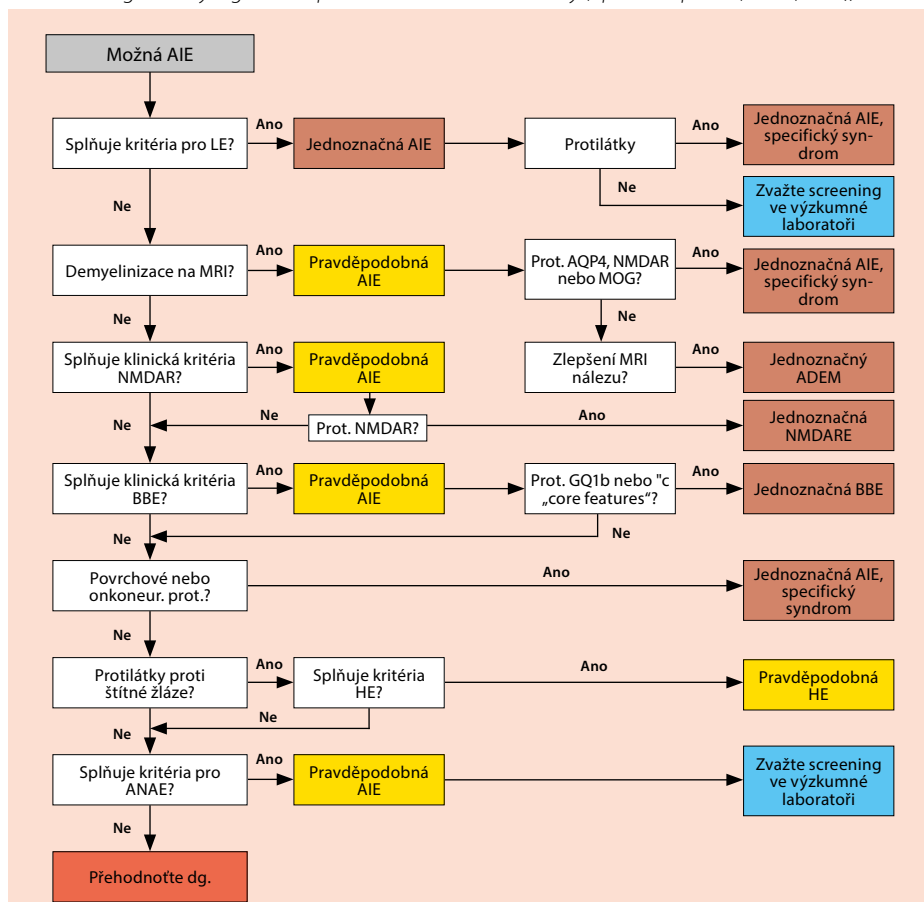
pověď způsobena přítomností nádoru a jedná se tedy o syndromy paraneoplastické. V ostatních neparaneoplastických případech není většinou spouštěč autoimunitní reakce znám – podobně

jako u dalších autoimunitních chorob se i zde spekuluje o vlivu některých virů v kombinaci s vrozenou dispozicí. U pacientů s AIE se v osobní nebo rodinné anamnéze často vyskytují další autoimunitní onemocnění (autoimunitní thyroditis, diabetes mellitus 1. typu, nespecifické střevní záněty, revmatologická onemocnění apod.).

Pro diagnostiku, léčbu a prognózu je zásadní, zda jsou u pacienta přítomny antineurální protilátky (NAbs) a zda se jedná o protilátky proti povrchovým antigenům (NSAbs) nebo intracelulárním antigenům (ICAbs). NSAbs jsou považovány za přímo patogenní – svou vazbou na cílový antigen (většinou jde o součást receptoru nebo jiný, funkčně významný protein), dochází buď k ovlivnění funkce cílového proteinu (receptoru), jeho internalizaci (a tím k úbytku funkčních receptorů na cytoplazmatické membráně), nebo ke zničení cílové buňky, např. mechanismem komplementem zprostředkované buněčné smrti. Pokud se pomocí imunomodulační léčby podaří snížit produkci NSAbs, nebo eliminačními metodami tyto protilátky odstranit, dochází postupně k přirozené obnově cílových proteinů/receptorů a k navození remise onemocnění. ICAbs nejsou považovány za přímo patogenní – jedná se spíše o vedlejší projev primárně celulárně zprostředkované autoimunity. Imunomodulační léčba u syndromů sdružených ICAbs je výrazně méně úspěšná.

Značná část pacientů s AIE nemá v séru a likvoru přítomny protilátky – hovoříme o tzv. protilátkově negativních AIE (antibody-negative AIE; ANAE). Dle literatury se procento pohybuje od 7 % u limbických encefalitid (LE) (Graus, 2016) až po 44 % v neselektovaných kohortách AIE (Lee, 2022). Přítomnost imunopatologických mechanismů lze v případech suspektní ANAE ozřejmit vyšetřením mozkomíšního moku (např. přítomnost pleocytózy, intratékální IgG syntézy výpočtem nebo izolovaných oligoklonálních pářů v likvoru), anebo použitím experimentálních metod, např. imunohistochemickým vyšetřením na tkáňových řezech. Prognóza ANAE je variabilní a velmi záleží na případné přítomnosti nádoru. Značná část těchto pacientů ale profituje z imunoterapie a bylo by chybou jim tuto léčbu odepřít s ohledem na negativitu protilátek. Laboratorní diagnostice protilátek je věnován zvláštní oddíl s názvem: Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS.

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pro autoimunitní encefalitidy (upraveno podle (Graus, 2016))



Zkratky: ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida, AIE – autoimunitní encefalitida, ANAE – protilátkově negativní autoimunitní encefalitida, AQP4 – aquaporin 4, BBE – Bickerstaffova kmenová encefalitida, HE – Hashimotova encefalitida, LE – limbická encefalitida, MOG – myelin oligodendrocyte protein, NMDAR – N-methyl-D-aspartátový receptor, prot. – protilátky. Kritéria pro jednotlivé dg.: Jednoznačná limbická encefalitida: Splnění všech čtyř následujících kritérií: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, epileptických záchvatů nebo psychiatrických příznaků naznačujících ovlivnění limbického systému, 2) bilaterální změny v T2-vážených obrazech a FLAIR na MR mozku s maximem mediotemporálně, 3) alespoň jedno z následujících: a) pleocytóza v likvoru, b) EEG nálezy epileptiformní aktivity nebo patologické pomalé aktivity temporálně, 4) vyloučení jiné diagnózy (viz Tab. 1). Bickerstaffova kmenová encefalitida: přítomnost hlavních klinických projevů tohoto onemocnění (hypersomnolence, oftalmoplegie a ataxie) nebo pozitivní protilátky anti- GQ1b, pokud nejsou klinické známky plně vyjádřeny. Jednoznačná diagnóza ADEM: splnění všech následujících pěti kritérií: 1) multifokální susp. zánětlivý, demyelinizační proces CNS jako první projev v životě, 2) encefalopatie nevysvětlitelná horečkou, 3) abnormní MR mozku: a) difúzní, nedokonalé ohraničené, velké (> 1–2 cm) léze v bílé hmotě hemisfér, b) vzácně i T1-hypointenzní léze v bílé hmotě, c) mohou být přítomny změny v šedé hmotě thalamu či bazálních ganglií, 4) vyloučení jiné diagnózy klinických projevů či MR změn 3 měsíce po začátku onemocnění, 5) vyloučení jiné diagnózy (viz Tab. 1). Jednoznačná diagnóza NMDAR encefalitidy: splnění těchto tří kritérií: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) alespoň čtyř ze šesti skupin příznaků: a) abnormální chování nebo změna kognice, b) porucha řeči, c) epileptické záchvaty, d) extrapyramidové příznaky, e) porucha vědomí, f) autonomní dysfunkce nebo centrální hypoventilace, 2) alespoň jeden z následujících laboratorních nálezů: a) abnormní EEG (fokální nebo difúzní patologická pomalá nebo zhoršená organizace pozadí grafu, epileptiformní aktivity, extreme delta brush), pleocytóza nebo oligoklonální proužky v likvoru, 3) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1). Diagnózu lze stanovit také v případě přítomnosti tří skupin klinických příznaků a známého systémového teratomu. Hashimotova encefalitida: Splnění těchto šesti kritérií: 1) encefalopatie se záchvaty, myoklonem, halucinacemi nebo stroke-like epizodami, 2) subklinická nebo mírná klinická tyreopatie (obvykle hypotyreóza), 3) normální, nebo nespecifický nálezy na MR mozku, 4) pozitivita protilátek proti štítné žláze v séru (anti-TPO, anti-thyroglobulin), 5) nepřítomnost onkoneurálních protilátek v séru nebo likvoru, 6) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1). Pravděpodobná ANAE: Je třeba splnit všechna čtyři následující kritéria: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, narušení kognitivních schopností nebo psychiatrických příznaků, 2) vyloučení dobře definovaných syndromů AIE (např. typická LE, Bickerstaffova kmenová encefalitida, ADEM), 3) nepřítomnost protilátek v séru a likvoru, 4) alespoň dvě z následujících kritérií: a) MR nálezy svědčící pro suspektní AIE, b) pleocytóza v likvoru, izolované OCB v likvoru nebo zvýšený IgG index (nebo obojí), c) mozková biopsie s nálezem zánětlivých změn a vylučující jinou etiologii (např. nádor), 4) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1).

Tab. 1. Diferenciální diagnostika autoimunitních encefalitid. Upraveno podle (Krýsl, 2015; Graus, 2016)

Infekce CNS
- Encefalitida vyvolaná virem herpes simplex (HSE) - Encefalitida vyvolaná virem HHV6 (zejm. u pacientů po transplantaci kostní dřeně) - Neurólues - HIV encefalopatie - Whippleova choroba
Vaskulitidy
- Primární angiitida CNS - Sekundární vaskulitidy CNS - Revmatologická onemocnění: - Systémový lupus erythematoses - Sjögrenův syndrom - Antifosfolipidový syndrom
Cerebrovaskulární onemocnění
- Trombózy mozkových žil a žilních splavů - Globální hypoxie
Metabolická encefalopatie
Wernickeova encefalopatie
Septická encefalopatie
Nádorová onemocnění a komplikace onkologické léčby
- Gliomatosis cerebri - Primární lymfom CNS - Metastázy CNS - Leptomeningeální karcinomatóza či lymfomatóza - Projevy toxicity chemoterapie a radioterapie - Oportunní infekce
Neurodegenerativní onemocnění
- Sporadická forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby - Alzheimerova choroba - Kleine-Levinův syndrom - Mitochondriální choroby - Vrozené poruchy metabolismu (zejm. u dětí) - Intoxikace a polékové encefalopatie* - Epilepsie

*včetně posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) a abstinčních syndromů

1. 3. Dělení AIE

Pro potřeby klinické praxe bylo mezinárodním konsenzem navrženo dělení na možnou (possible), pravděpodobnou (probable) a jednoznačnou (definite) AIE (Graus, 2016) (Obr. 1).

Pro diagnózu možné AIE musí být splněna všechna tři následující kritéria: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, kognitivní dysfunkce, nebo psychiatrických příznaků, 2) alespoň jedno z následujících: a) nové ložiskové neurologické příznaky, b) epileptické záchvaty nevysvětlitelné předchozím záchvatovým onemocněním, c) pleocytóza v likvoru, d) MR nález svědčící pro encefalitidu, 3) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1).

Diagnózu pravděpodobné AIE je možné stanovit u těch pacientů s možnou AIE, u kterých je přítomen charakteristický klinický obraz (např. NMDAR encefalitidy nebo Bickerstaffovy kmenové encefalitidy), nebo splňují kritéria protilátkově negativní (antibody-negative) AIE (ANAE) nebo jsou u nich přítomna ložiska

demyelinizace na MR (a jedná se tedy o pravděpodobnou akutní diseminovanou encefalomyelitidu – ADEM, nebo syndrom z NMO spektra či asociovaný s anti-MOG protilátkami).

Diagnóza jednoznačné (definite) AIE vyžaduje buď splnění kritérií pro jednoznačnou limbickou encefalitidu (LE), nebo diagnózu pravděpodobné AIE a současně přítomnost specifických protilátek. Např. diagnózu jednoznačné NMDAR encefalitidy lze stanovit u pacientů s pravděpodobnou NMDAR encefalitidou, u nichž je potvrzena přítomnost anti-NMDAR protilátek. Podobně diagnózu anti-MOG syndromu můžeme stanovit v případě pravděpodobné AIE s demyelinizačními lézemi na MR mozku a pozitivitou anti-MOG protilátek. Pro diagnostická kritéria jednotlivých podskupin AIE viz legenda k obrázku 1.

1. 4. Průběh AIE

AIE jsou nejčastěji onemocnění monofázická nebo progresivní; typický je subakutní rozvoj během dnů až týdnů (< 3 měsíce), často

po nespecifickém virovém onemocnění. Náhlý vznik příznaků v rámci minut a hodin je pro AIE necharakteristický a měl by vést k diferenciálně diagnostické úvaze o jiné (např. vaskulární) příčině. Chronický průběh v řádu let je také méně obvyklý, ale vyskytovat se může, např. u syndromů asociovaných s protilátkami proti leucine-rich glioma-inactivated proteinu 1 (LGI1 encefalitida), contactin-associated proteinu 2 (CASPR2 encefalitida), dipeptidyl-peptidase-like proteinu 6 (DPPX encefalitida) nebo u nověji definovaného syndromu s protilátkami proti Ig-Like Domain-Containing Proteinu 5 (IgLON5 syndrom).

S přibývajícimi informacemi z rozsáhlejších kohort pacientů a jejich delšího sledování je zjevné, že některé AIE relabují, např. u encefalitidy s protilátkami proti glutamátovému N-methyl-D-aspartátovému receptorům (NMDAR encefalitida) je během dvou let po zaléčení riziko relapsu 12 %, u LGI1 encefalitidy až 31 % (méně u pacientů léčených rituximabem – RTX) (Titulaer, 2013; Thaler 2021). Dobře dokumentován je také přechod AIE do obrazu jiného autoimunitního onemocnění nervového systému, např. roztroušené sklerózy. Konkrétní četnost těchto tzv. overlap syndromů není známa, stejně jako možný vliv imunologické léčby AIE na pozdější rozvoj jiného autoimunitního onemocnění u disponovaného jedince.

1. 5. Anamnéza a klinické příznaky

V anamnéze pacientů s podezřením na AIE je kromě autoimunitní komorbiditidy vhodné pátrat po možných triggerech autoimunitního zánetu v podobě febrilií, nespecifického virového onemocnění či vakcinace; s ohledem na možnou paraneoplastickou etiologii některých AIE je, zvláště u dospělých a zejména seniorů, důležitý údaj o kouření, abúzu alkoholu, nechťeném poklesu váhy, nechutenství, gastrointestinálních potížích apod. Důležitý je údaj o užívaných lécích. V poslední době byl zjištěn vyšší výskyt AIE u pacientů užívajících léky ze skupiny inhibitorů tumor necrosis faktoru alfa (TNF-alpha: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab) a onkologických léků ze skupiny imune checkpoint inhibitorů (anti-programmed cell death-1 (PD-1), např. pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab).

Klinické příznaky AIE jsou velmi pestré a mohou se prolínat. Charakteristická je kom-

Obr. 2. Klinické příznaky autoimunitních encefalitid. Jednotlivé okruhy příznaků se mohou vyskytovat izolovaně, ale častěji dochází k prolínání příznaků z různých oblastí, jak se snaží naznačit tento obrázek. Mezi velmi časté patří kombinace kognitivních a psychiatrických s epileptickými záchvaty



binace kognitivních a psychiatrických příznaků s epileptickými záchvaty (včetně status epilepticus – SE); mohou se však vyskytovat také příznaky extrapyramidové (myoklonus, dyskineze), autonomní, kmenové (např. poruchy vertikálních či horizontálních konjugovaných očních pohybů, opsoklonus), mozečkové (ataxie), hypotalamické (sekundární narkolepsie – kataplexie, endokrinní dysfunkce), míšní a v neposlední řadě také poruchy spánku (insomnie, hypersomnie, parasomnie) (Obr. 2). Postižení centrálního nervového systému se navíc může kombinovat s poruchou periferní. Díky této pestrosti příznaků mají AIE širokou diferenciální diagnostiku (Tab. 1); často jsou zvažována onemocnění neurodegenerativní a vzácnější metabolické či genetické syndromy. Mezi nejčastější diagnózy, u kterých je iniciálně chybně zvažována diagnóza AIE patří funkční neurologické poruchy, psychiatrické dg., neurodegenerativní onemocnění včetně Creutzfeldt-Jakobovy choroby, mozkové nádory (gliomy, primární lymfom CNS) a epilepsie (Flanagan, 2023).

V posledních letech byl detailněji studován výskyt protilátek u pacientů s de novo psychotickými příznaky a výskyt NMDAR encefalitidy u neselektovaných pacientů s psychózou se ukázal být nízký. Izolované psychiatrické příznaky mají jen asi 4 % pacientů s NMDAR encefalitidou. Pacienti s psychotickými příznaky a pozitivitou anti-NMDAR

protilátek měli častěji přidružená autoimunitní onemocnění, další neurologické příznaky, atypický obraz, abnormní EEG nálezy a obvykle rozvoji psychózy předcházelo nespecifické virové onemocnění (Guasp, 2021).

Problematika epileptických záchvatů a epilepsie sdružená s autoimunitní encefalitidou je podrobněji diskutována níže.

1. 6. Diagnostika

Diagnostika AIE se opírá o klinický obraz a vyšetření protilátek ze séra a likvoru. Mezi významné pomocné metody patří zejména magnetická rezonance (MR) mozku, elektroencefalografie (EEG) a vyšetření likvoru, v menší míře také pozitronová emisní tomografie (PET). Velký význam mají také onkoscreeningová vyšetření. Biopsie mozku nepatří mezi standardní vyšetření u AIE. Přehled nejčastějších AIE dle asociovaných protilátek je uveden v tabulce 2.

1. 6. 1. Vyšetření protilátek

Laboratorním vyšetřením protilátek se věnuje zvláštní oddíl: „Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS“. Nicméně několik základních principů vyšetření protilátek je vhodné zmínit i na tomto místě.

V případě, že pomýšlíme na AIE, je vhodné vyšetřovat párové sérum a likvor. Většina

protilátek je sice lépe diagnostikovatelná ze séra, existují však důležité výjimky. Zejména se jedná o protilátky proti N1 podjednotce glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů (anti-NMDAR), diagnostických pro NMDAR encefalitidu. Tyto protilátky mohou být přítomny pouze v likvoru a samotné vyšetření séra u pacienta s podezřením na toto onemocnění by mohlo vést k falešně negativním výsledkům. Intratékální produkce protilátek je významná dále u protilátek proti receptorům α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionové kyseliny (AMPA encefalitida).

Až na některé výjimky (např. NMDAR encefalitida) je klinicky velmi obtížné odlišit, o jaký typ AIE (tj. jaký typ přidružené protilátky) se jedná, a je proto vhodné vyšetřovat celý panel protilátek, který by v základu měl zahrnovat přinejmenším: 1) protilátky proti povrchovým antigenům ze séra i likvoru pomocí cell-based assay (CBA): anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABABR, 2) vysoce rizikové protilátky ze séra pomocí imunoblotu (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, anti-CV2 a anti-amfifyzin) a anti-GAD65 protilátky pomocí RIA/ELISA s konfirmací imunoblotem (ze séra).

Je potřeba si uvědomit, že komerční kity nemají 100% senzitivitu a specifitu a vyskytují se jak falešně negativní, tak falešně pozitivní nálezy. Ve velkém souboru 6 213 pacientů mělo 404 (6,5 %) potvrzenou přítomnost protilátek pomocí imunohistochemického vyšetření na tkáňových řezech, přičemž pouze 163 (40 %) z těchto pacientů bylo pozitivních na komerčních CBA kitech. 42 (18 %) bylo následně pozitivních pro anti-LGI1, anti-AMPA a anti-GABAAR při re-testu na in-house CBA kitech. Pro zmíněné protilátky bylo tedy procento falešně negativních na komerčních CBA kitech 18 % (Graus, 2016). Naopak falešná pozitivita na komerčních kitech (typicky při vyšetření séra na anti-NMDAR protilátky) souvisí s použitím permeabilizovaných transfekovaných buněk, u kterých může docházet k vazbě sérových protilátek na intracelulární, nikoli povrchové, antigeny.

Konečně je třeba zdůraznit, že značné procento pacientů s AIE (cca 10 %) nemá zjištěné známé protilátky ani pomocí vysoce citlivých experimentálních metod. Tito pacienti jsou tedy skutečně „protilátkově negativní“

Tab. 2. Vybrané syndromy autoimunitních encefalitid dle přidružených protilátek

Antigen	Mechanismy	Demografie	Klinické příznaky	Tu	Outcome
NMDAR	IgG1-anti-GluN1: ovlivnění vazby EphB2R, internalizace NMDAR	F : M = 4 : 1; 95 % < 45 let, 37 % < 18 let	viz příslušný oddíl	teratom (% dle věku, 58 % u žen nad 18 let)	Ad integrum ≈ 85 % Relapsy ≈ 12 %
AMPA	Anti-GluA2: disociace z TARP, internalizace AMPAR, inzerce Ca ²⁺ /AMPAR, zvýšení permeability pro Ca ²⁺ , Na ⁺	F : M = 9 : 1	LE	65 % (thymom, SCLC)	Léčba tumoru rozhoduje Parciální nebo úplná úprava v ≈ 70 % Relapsy ≈ 16 %
GABABR	Anti-GABAB1: interference s baklofenem indukovanou aktivací GABAB1R	F : M = 1 : 1 (> 50 let)	LE	50 % (SCLC)	Léčba tumoru rozhoduje Parciální nebo úplná úprava v ≈ 70 % Relapsy ano, frekvence nejasná
GABAAR	Anti-GABAAR: selektivní snížení GABAAR na synapsích (neznámý mechanismus)		Difúzní či multifokální encefalitida, NORSE	< 5 % (thymom)	Ad integrum 23 %, u 64 % částečná úprava 13 % mortalita (SE, sepse)
LGI1	IgG4-anti-LGI1: ovlivnění interakce LGI1 s disintegrinem a ADAM22, 23; redukce presyn. Kv1.1 kanálů a postsynaptických AMPAR	65 % M (> 60 let)	LE, FBDS	5–10 % (thymom)	Parciální nebo úplná úprava u 70–80 % Návrat do práce u 35 % Relapsy 27–34 %
CASPR2	Anti-CASPR2: ovlivnění gephyrinových clusterů na inhibičních synapsích		Morvanův syndrom, LE, získaná neuromyotonie	20–50 % (thymom)	48 % dobrý, 44 % částečný efekt terapie Relapsy ≈ 25 %
DPPX	IgG anti-DPPX: downregulace DPPX a draslíkových kanálů (Kv4.2)	57 (36–69 let)	GIT příznaky: průjem, pokles tělesné hmotnosti, následně psychiatrické příznaky, zmatenost, záchvaty, tremor, myoklonus, nystagmus; hyperekplexie; může připomínat PERM	< 10 % (lymfom)	60 % částečná úprava, 23 % bez zlepšení (většina neléčených), 17 % zemřelo
IgLON5	Neznámý	M; 64 (46–83 let)	Nestabilita, ataxie, expy, bulbární příznaky, kognitivní deficit, obstrukční spánková apnoe se stridorem, parasomnie	0 %	59 % zemřelo, menšina zlepšena po imunoterapii

Zkratky: AMPAR – protilátky proti receptoru α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionové kyseliny, CASPR2 – contactin-associated protein 2, DPPX – dipeptidyl-peptidase-like protein 6, F – ženy, GABAAR – receptor pro γ-aminomáselnou kyselinu typu A, GABABR – receptor pro γ-aminomáselnou kyselinu typu B, GIT – gastrointestinální, GluA2 – A2 podjednotka AMPA receptoru, GluN1 – N1 podjednotka glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů, IgLON5 – Ig-Like Domain-Containing Protein 5, LE – limbická encefalitida, LGI1 – leucin-rich glioma inactivated protein 1, M – muži, NMDAR – N-methyl-D-aspartátové receptory, PERM – progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, SCLC – malobuněčný karcinom plic, TARP – TCR gamma alternate reading frame protein

(„antibody-negative autoimmune encephalitis; ANAE“) – buď proto, že onemocnění je zprostředkováno převážně buněčnou imunitou, nebo proto, že přítomné protilátky nejsou dosud známy. Seznam protilátek je každý rok obohacen o nové, recentně např. protilátky proti SEZ6L2 (seizure-related 6 homolog like-2) nebo protilátky proti kainátovým receptorům (GluK2).

1. 6. 2. MR mozku

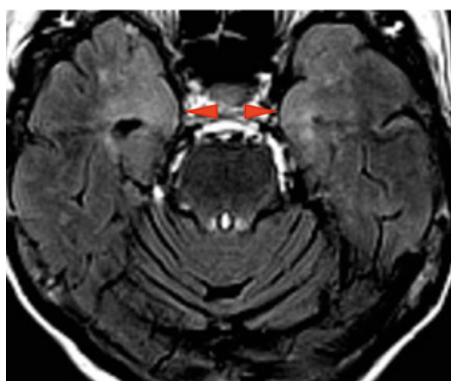
MR mozku je indikována u všech pacientů s podezřením na AIE, jednak k vyloučení některých diferenciálních diagnóz (Tab. 1) a dále k ověření přítomnosti určitých pro AIE, charakteristických nálezů. Pro LE, tj. AIE u které dominuje postižení limbického sys-

tému – zejména mediotemporálních oblastí, amygdaly a hipokampu – je charakteristický nález T2/FLAIR hypersignálních změn mediotemporálně oboustranně (Obr. 3a). Tyto změny mohou být asymetrické, nebo vzácně i unilaterální. Diferenciálně diagnosticky mohou být při tomto MR nálezu zvažovány signálové změny navozené proběhlým epileptickým záchvatem či SE, v případě unilaterálního nálezu tumoru či fokální kortikální dysplazie. V typických případech LE dochází následně během týdnů až měsíců k progresivnímu rozvoji atrofie hipokampů (Obr. 3 b) až do MR obrazu hipokampální sklerózy (HS). Až u 30 % LE je MR obraz normální (zvl. u LE sdružené s protilátkami anti-GAD65).

Z dalších AIE má na MR mozku poměrně charakteristický nález encefalitida s protilátkami proti GABAAR receptoru (GABAAR encefalitida), syndrom s protilátkami proti gliálnímu fibrilárnímu acidickému proteinu (anti-GFAP syndrom) a tzv. CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids).

GABAAR encefalitida je akutní encefalitidou postihující jak děti, tak dospělé. Vyskytují se u ní četné záchvaty a SE, kognitivní příznaky, změny chování a porucha vědomí. Syndrom může probíhat pod obrazem NORSE (new-onset refractory SE). Na MR mozku se objevují multifokální T2/FLAIR hyperintenzní změny kortikálně a kortiko-

Obr. 3a. Charakteristický MR obraz limbické encefalitidy (zvýšení signálu na FLAIR sekvencích mediotemporálně bilaterálně)



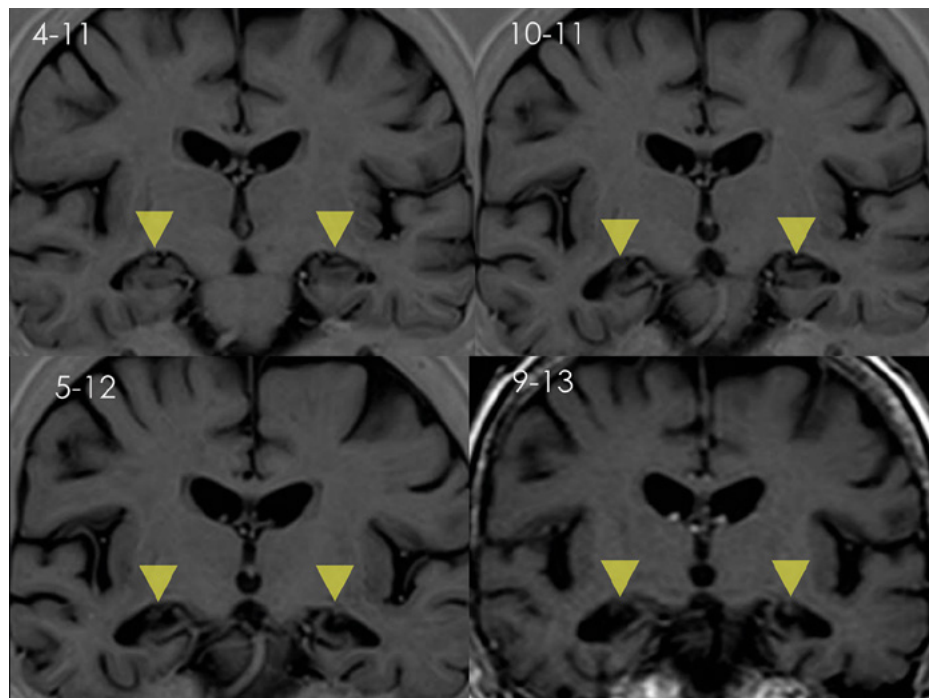
-subkortikálně temporálně, frontálně a v oblasti bazálních ganglií. U cca 1/3 pacientů může být přítomen periferní nádor, obvykle thymom. Imunomodulační a případně onkologická léčba bývá úspěšná.

Anti-GFAP syndrom je autoimunitní meningo-encefalomyelitida s dobrou odezvou na kortikosteroidy. Postihuje většinou pacienty ve 4. a 5. deceniu, projevuje se kognitivními a kmenovými příznaky v kombinaci s ataxií a myelitidou. U cca 20 % je přítomen periferní tumor. Na MR mozku je asi v 1/3 případů přítomen charakteristický obraz s mnohočetnými T2 hyperintenzními lézemi a perivaskulární radiální enhancement po podání Gd (Obr. 3c). Diagnostická je přítomnost anti-GFAP protilátek (vyšetření není dostupné v podobě komerčních kitů). Efekt léčby je dobrý, nicméně rekonvalescence bývá protrahovaná.

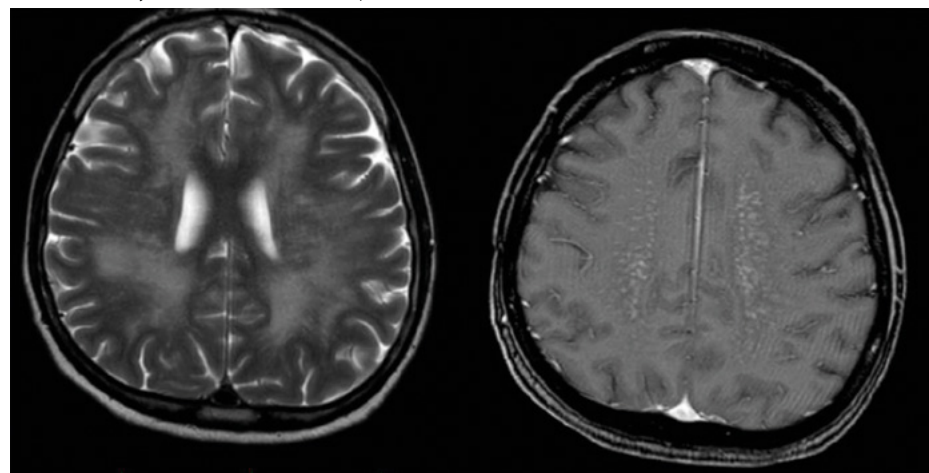
1. 6. 3. Likvor

Kromě MR mozku je vyšetření likvoru druhou významnou pomocnou metodou při podezření na AIE. Jednak je velmi důležité vyšetřovat přítomnost NAbů párově ze séra a likvoru (viz výše), ale další součástí likvorového vyšetření mohou přinést podpůrné argumenty pro přítomnost imunopatie. V případě patologického nálezu bývá u AIE přítomna mírná lymfo-monocytární pleocytóza (20–200 buněk/ μ l), může být vyšší bílkovina a albumin v likvoru a mohou být přítomny známky intratékální syntézy IgG (zvýšený IgG index, ≥ 2 izolovaných OCB v likvoru). Výraznější pleocytóza (maximálně 900 buněk/ μ l) byla u AIE publikována ve zcela ojedinělých kazuistikách a počet buněk

Obr. 3b. Charakteristický vývoj mediotemporální atrofie u limbické encefalitidy; na T1 vážených sekvencích je patrná postupná atrofizace hipokampů bilat (snímky zleva doprava a odshora dolů ukazují vývoj u limbické encefalitidy anti-Hu během cca 2,5 roku)



Obr. 3c. Charakteristický MR obraz u anti-GFAP syndromu; na T2 vážených sekvencích (vlevo) jsou patrné difúzní hypersignální změny v bílé hmotě, na postkontrastních T1 vážených obrazech je patrný charakteristický radiální enhancement periventrikulárně



nad 1 000/ μ l je třeba považovat za nález svědčící spíše proti diagnóze AIE a ve prospěch jiné, obvykle infekční příčiny. Pleocytóza bývá výraznější na počátku onemocnění, známky intratékální syntézy IgG se objevují s odstupem, u OCB většinou až několika týdnů. Nález v likvoru však u AIE může být normální – např. u značného procenta pacientů s LGI1 encefalitidou – a vyšetření likvoru proto nelze využít k vyloučení AIE.

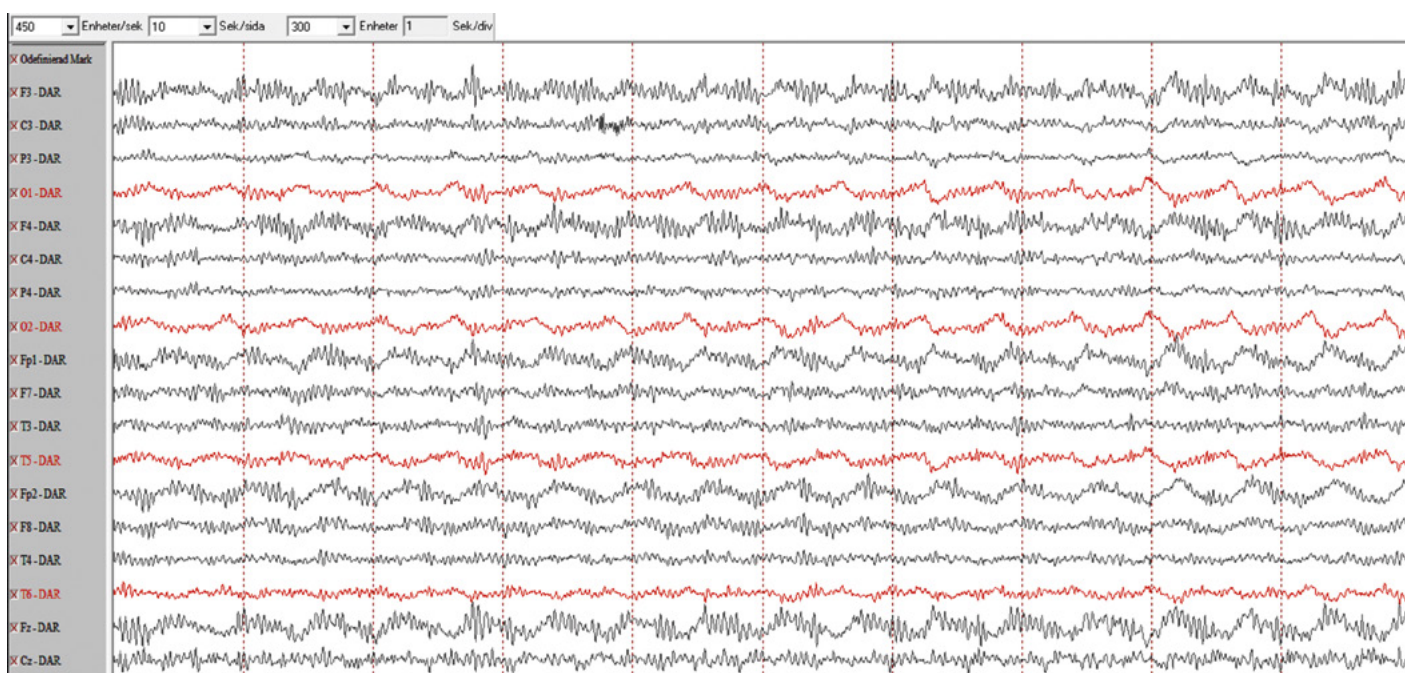
1. 6. 4. EEG

EEG je dobře dostupné, neinvazivní vyšetření, které u pacientů se suspektní AIE

přináší řadu užitečných informací. V první řadě pomáhá při odlišení AIE od psychiatrické diagnózy – u pacientů s AIE je EEG nález v naprosté většině případů abnormní. Pokud jsou psychiatrické příznaky atypické nebo jsou přítomny anamnestické red flags svědčící pro možnou AIE, abnormní EEG může podpořit podezření na AIE a posílit motivaci k doplnění dalších vyšetření (likvor, protilátky).

U řady pacientů s AIE se vyskytují, zvláště v časných fázích encefalitidy, epileptické záchvaty a SE, včetně nekonvulzivního SE. EEG pomáhá subklinické záchvaty a NCSE odhalit a nastavit patřičnou léčbu. U AIE probíhajících

Obr. 4. Extreme delta brush (EDB) u NMDAR encefalitidy; vzorec zahrnuje generalizovanou pomalou z pásma delta se superponovanými kartáčky rychlé aktivity z pásma beta, jejíž amplituda převažuje frontálně (Common average montáž, 10 s na stránku, dolnofrekvenční filtr 1,6 Hz, hornofrekvenční filtr 70 Hz)



pod obrazem NORSE je význam EEG zřejmý a tato situace vyžaduje kontinuální EEG monitorování.

EEG nálezy u AIE je ve velké většině případů etiologicky nespecifický – mohou se vyskytovat iktální vzorce, epileptiformní abnormalita, kontinuální nebo intermitentní pomalá aktivita, obraz difúzní encefalopatie. U NMDAR encefalitidy byl nicméně popsán charakteristický EEG obraz, tzv. extreme delta brush (EDB) (Obr. 4). Tento vzorec se vyskytuje asi u 30 % pacientů s NMDAR encefalitidou a je spojen s protražovaným a závažnějším průběhem encefalitidy. EEG napomáhá také v diferenciální diagnóze, např. je možné odlišit charakteristické vzorce u Creutzfeldt-Jakobovy choroby nebo periodické komplexy v iniciálních fázích herpetické encefalitidy.

1. 6. 5. ¹⁸F-FDG-PET mozku

Kromě zjevného přínosu celotělového PET/CT v rámci onkologického screeningu se novější studie zabývají též přínosem ¹⁸F-FDG-PET mozku v diagnostice AIE. Někteří autoři dokonce doporučují rutinní využití tohoto vyšetření u MR negativních pacientů s podezřením na AIE. U NMDAR encefalitidy byl pozorován hypermetabolismus frontálně a temporálně a naopak parieto-okcipitální hypometabolismus.

U LGI1 encefalitidy bývá hypermetabolismus v oblasti striata a pacienti bez hypermetabolismu mediotemporálně mají dle některých studií lepší prognózu.

2. Paraneoplastické syndromy a onkoscreeningová vyšetření

Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) jsou charakterizovány autoimunitně podmíněným poškozením nervového systému, které se rozvíjí v souvislosti s periferně uloženým nádorem.

V poslední době byla revidována klasifikace těchto syndromů. Tzv. „klasické paraneoplastické syndromy“ byly nahrazeny tzv. vysoce rizikovými fenotypy (z hlediska přítomnosti nádoru). Termín „onkoneurální protilátky“ byl nahrazen termíny: „vysoce rizikové protilátky“ (nádory u > 70 %), „středně rizikové protilátky“ (nádory u 30–70 %) a „nízce rizikové protilátky“ (nádory u < 30 %). Dále bylo zavedeno čtyřstupňové hodnocení diagnostické jistoty, že jde o paraneoplastický neurologický syndrom („jednoznačný“ – definite, „pravděpodobný“ – probable, „možný“ – possible a „vyloučený“ – not-PNS; PNS-Care score – viz Tab. 3) (Graus, 2021).

Mezi vysoce rizikové fenotypy patří především paraneoplastická encefalomyelitida, charakterizovaná multifokálním

poškozením centrálního a často současně i periferního nervového systému (např. kombinace encefalomyelitidy a senzorické neuronopatie). Nejčastěji přidružené protilátky jsou anti-Hu a anti-CV2. Dalšími vysoce rizikovými syndromy jsou limbická encefalitida, rychle progredující cerebelární syndrom (tj. subakutní cerebelární degenerace) obvykle sdružená s anti-Yo a anti-Tr(DNER), opsoklonus-myoklonus (OMS), charakterizovaný chaotickými sakadickými očními pohyby, myoklonem, mozečkovými příznaky a encefalopatií (obvykle sdružený u dětí s neuroblastomem a u dospělých s karcinomem prsu a protilátkami anti-Ri) a konečně senzorická neuronopatie, gastrointestinální pseudoobstrukce a Lambert-Eatonův myastenický syndrom.

U středně rizikových syndromů se nádory nacházejí v menším procentu případů. Obvykle se příznaky rozvíjí během méně než tří měsíců, nalézáme imunopatii v likvoru nebo zánětlivé změny na MR mozku. Patří sem NMDAR encefalitida, GABAAR encefalitida, encefalitida sdružená s protilátkami proti metabotropním glutamátovým receptorům typu 5 (mGluR5 encefalitida), kmenová encefalitida, Morvanův syndrom a stiff-person syndrom (SPS). Podrobný popis jednotlivých paraneoplastických syndromů přesahuje rámec tohoto člán-

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro paraneoplastické neurologické syndromy (PNS); v daném případě jsou přiřazeny body dle míry klinického a laboratorního podezření a podle přítomnosti nádoru; podle celkového počtu bodů je přiřazena diagnóza jednoznačného, pravděpodobného, možného PNS, případně je PNS vyloučen (v dané chvíli)

	Body
Míra klinického podezření	
Vysoce rizikové fenotypy	3
Středně rizikové fenotypy	2
Dobře definovaný fenotyp bez epidemiologické vazby k malignitě	0
Míra laboratorního podezření	
Vysoce rizikové protilátky (nádory > 70 %)	3
Středně rizikové protilátky (nádory u 30–70 %)	2
Nízce rizikové protilátky (nádory < 30 %)	0
Nádorové onemocnění	
Přítomno, konzistentní s klinickým fenotypem (a protilátkou, je-li přítomna), nebo nekonzistentní, ale prokázána exprese cílového antigenu	4
Nekonzistentní s klinickým fenotypem, nebo nepřítomno, ale sledování < 2 roky	1
Nepřítomno, sledování ≥ 2 roky	0
Diagnóza	
Jednoznačný PNS: ≥ 8	
Pravděpodobný PNS: 6–7	
Možný PNS: 4–5	
Nejedná se o PNS: ≤ 3	

ku, odkazujeme proto na vynikající souborné články, např. Graus, 2021.

Nádory sdružené s PNS jsou často malé a jejich odhalení vyžaduje podrobná vyšetření. Pouhé vyšetření rtg srdce a plic a sonografie břicha není dostačující. Onkoscreening by měl být přizpůsoben předpokládanému nádoru (dle klinického fenotypu, rizik). Celotělové ¹⁸F-FDG-PET/CT má velmi dobrou pozitivní i negativní prediktivní hodnotu a je z hlediska onkoscreeningu metodou volby. Některé nádory jsou ale PET negativní (např. teratomy). Je proto vhodné celotělové PET/CT doplnit u žen o gynekologické vyšetření včetně ultrazvukového vyšetření a následně MR pánve, u mužů o ultrazvukové vyšetření testes a vyšetření AFP, β-HCG v séru. V případě nedostupnosti PET/CT je vhodné vyšetření CT plic, břicha a malé pánve se stejnými doplňujícími vyšetřeními jako v předchozím případě. Je-li přítomen vysoce rizikový fenotyp nebo protilátka, měl by být onkoscreening opakován každých 4–6 měsíců minimálně do 2 let.

3. Vybrané autoimunitní encefalitidy

3. 1. Anti-NMDAR encefalitida

Encefalitida s protilátkami proti NR1 podjednotce glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR encefalitida)

má prevalenci asi 0,6 na 100 000 (Dubey) a patří tak mezi nejčastější AIE. Postihuje převážně mladé ženy a děti, ale výjimečně se může rozvinout i u mužů a u starších pacientů. Patogenní protilátky svou vazbou na cílový epitop způsobují internalizaci NMDAR receptorů. Úbytek NMDAR receptorů vede k nerovnováze mezi excitací a inhibicí a sekundárnímu ovlivnění dalších neuromediátorových systémů. Při odstranění patogenních protilátek dochází mechanismy receptorového traffickingu k obnově funkčních NMDA receptorů na membráně a k remisi onemocnění.

Klinický obraz NMDAR encefalitidy je charakteristický. Přibližně u čtvrtiny pacientů předchází rozvoji neurologických příznaků nespecifické virové onemocnění, febrilie, či vakcinace. Po několika dnech až týdnech se dostavují psychiatrické příznaky: mánie či deprese, často s psychotickými rysy. Psychotická produkce může zahrnovat paranoidní bludy a halucinace. Tyto projevy jsou doprovázené buď výraznou iritabilitou a agitací, nebo naopak behaviorálním útlumem, který může přejít až do obrazu maligní katatonie. Mohou se střídát epizody akineze a agitace a byla popsána přítomnost paradoxních reakcí na zevní stimuly. U dětí je na počátku onemocnění v popředí většinou porucha chování s agresí a agitací, úzkostné stavy, zmatenost, regres řeči

a dalších dříve nabytých schopností. V úvodní fázi NMDAR encefalitidy mohou být pacienti hospitalizováni na psychiatrických odděleních. K psychiatrickým příznakům se u 76–82 % pacientů (zejména dospělých) v dalším průběhu přidávají epileptické záchvaty. Převažují záchvaty generalizované tonicko-klonické (53 % pacientů) a fokální s poruchou vědomí (10 %), relativně častý je též výskyt SE (cca 6 % pacientů). Může být přítomna autonomní dysfunkce (69 %) a pacienti jsou ohroženi poruchami srdečního rytmu a iktální asystolií během záchvatu. Někteří pacienti mohou vyžadovat dočasnou kardiostimulaci. Dalším charakteristickým projevem NMDAR encefalitidy jsou extrapyramidové příznaky (až 89 % pacientů). U dětí mohou být extrapyramidové poruchy hybnosti prvním příznakem onemocnění. Nejčastěji se vyskytují orofaciální dyskineze s grimasováním, pohyby připomínajícími přežvýkování, či prudkým svíráním a otevíráním úst vedoucím často k poranění rtů, jazyka či zubů. Z dalších příznaků byly popsány mimovolní choreoatetoidní pohyby končetin a pánve, choreatické pohyby prstů připomínající hru na klavír, dystonické postury končetin, nucené stáčení očí či tzv. „ocular dipping“, myoklonus, tremor a balismus. Diferenciálně diagnosticky je třeba brát v úvahu možnou polékovou etiologii dyskinez. U 45–69 % pacientů se následně dostavuje porucha vědomí a centrální hypoventilace. Medián doby od vzniku příznaků k umělé plicní ventilaci je 8 týdnů (2–40 týdnů). V této fázi onemocnění bývají pacienti hospitalizováni na neurologických JIP či ARO. Průběh NMDAR encefalitidy bývá protrahovaný a dlouhodobá intenzivní péče s sebou přináší řadu rizik.

Diagnóza se opírá o přítomnost anti-NMDAR protilátek v likvoru. Až 95 % pacientů s NMDAR encefalitidou má abnormní nálezy v likvoru. Lymfo-monocytární pleocytóza se vyskytuje u 68–91 % pacientů (v rozmezí 5–380 buněk v µl, medián 32 buněk v µl). Pravděpodobnost zachycení pleocytózy je nejvyšší na počátku onemocnění. Později je častější přítomnost intratékální produkce IgG a oligoklonálních IgG pásů. Lymfo-monocytární pleocytóza se

může znovu objevit v případě relapsu encefalidity. Nález na MR mozku je u 45–89 % pacientů normální. U zbývajících pacientů jsou přítomny diskrétní, nespecifické abnormality, zahrnující zvýšení signálu na T2-vážených obrazech a FLAIR mediotemporálně, extratemporálně kortikálně, v oblasti mozečku, bazálních ganglií, mozkového kmene, hypotalamu, corpus callosum či multifokálně. Hlavní přínos MR mozku u pacientů s podezřením na NMDAR encefalitidu spočívá ve vyloučení jiné etiologie (Tab. 1).

Specifickou situací je v současnosti již dobře známý rozvoj sekundární NMDAR encefalidity po proběhlé herpetické encefalitidě (HSE). Na rozdíl od pravého relapsu HSE nebývají v tomto případě na MR přítomny nové nekrotické léze a v mozkomíšním moku nedetekujeme DNA herpes simplex viru (HSV), ale naopak přítomnost anti-NMDAR protilátek.

NMDAR encefalitida je ve 26–58 % sdružena s ovariaálním teratomem. U dětí mladších 12 let jsou nádory přítomny méně často. Teratomy se kromě ovaria mohou vzácněji vyskytovat i v jiných lokalizacích a mohou být mikroskopické (viz 5. 1). U mužů byly v jednotlivých případech NMDAR encefalidity nalezeny malobuněčný karcinom plic a teratom varlat.

Léčba NMDAR encefalidity spočívá, kromě léčby přidružených symptomů, v agresivní imunoterapii. Zahajujeme obvykle pulzem i. v. methylprednisolonu (5 g i. v. během 5 dní) s následným p. o. taperem prednisolonem a obvykle navazujeme intravenózními imunoglobuliny (IVIg v dávce $5 \times 0,4$ g/kg/den), nebo eliminační metodou (plazmaferéza – PLEX, případě je-li dostupná IgG imunoabsorpce, 5 sezení). Současně by měl probíhat intenzivní oncoscreening s cílem brzkého odhalení případného teratomu. Je-li léčba kortikoidy a IVIG (PLEX) neúspěšná, je vhodné po jejím ukončení přejít k léčbě cytostatiky (rituximab – RTX – v dávce 375 mg/m^2 týdně po 4 týdny, nebo $2 \times 1 \text{ g}$ v odstupu 14 dnů). V případě neúspěchu je indikována léčba cyklofosfamidem (často v kombinaci s RTX). V případě refrakterní NMDAR encefalidity se používají experimentální postupy, v poslední době se prosazuje např. borteomib. V případě

úspěšné léčby se doporučuje pokračovat v kortikoterapii s postupným snižováním dávky z původních 60–80 mg prednisonu denně po 10 mg týdně na dávku 10 mg denně. Vzhledem k riziku relapsu encefalidity doporučuje řada autorů pokračovat v imunoterapii ještě 1 rok po ukončení akutní léčby. Pro tuto udržovací léčbu lze použít prednison, kombinaci prednisonu s azathioprinem, monoterapii azathioprinem či mykofenolát mofetil. V případě relapsu encefalidity je možné vrátit se k plné dávce kortikoterapie, případně podat novou kúru léčby 1. linie.

Při včasné diagnóze, rychlém zahájení agresivní imunoterapie a léčby případného tumoru je prognóza NMDAR encefalidity příznivá, a to jak z hlediska přežití, tak i výsledného funkčního stavu. Téměř polovina pacientů se uzdraví ad integrum. Naopak u neléčených nebo nedostatečně léčených případů byla pozorována značně vysoká mortalita (podle různých studií 7–25 %). Mohou se vyskytovat relapsy encefalidity (viz výše) nebo rozvoj jiného autoimunitního onemocnění nervového systému (tzv. overlap syndromy).

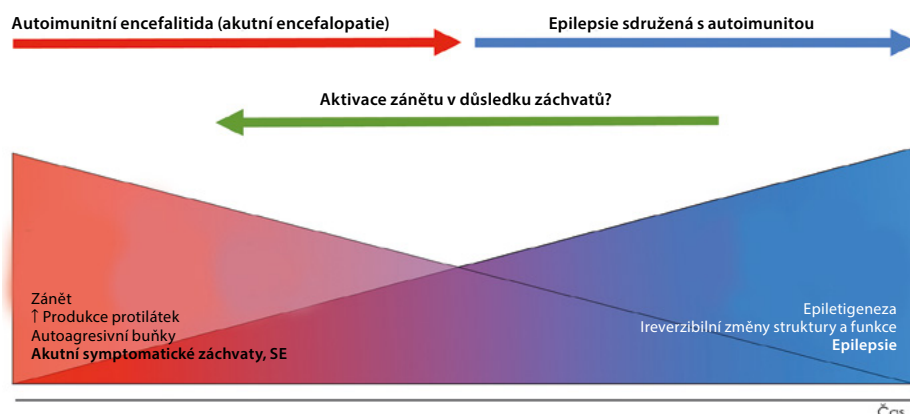
3. 2. Anti-LGI1 encefalitida

Encefalitida s protilátkami proti leucine-rich glioma-inactivated proteinu 1 (LGI1 encefalitida) má prevalenci asi 0,7 na 100 000 (Dubey, 2018) tedy podobnou jako NMDAR encefalitida. LGI1 encefalitida postihuje nejčastěji muže v 6. dekádě. Kromě klasické triády příznaků LE (porucha krátkodobé paměti, psychiatrické příznaky, epileptické záchvaty) se u více než poloviny případů vyskytuje hyponatremie, podmíněná syndromem inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). U 40 % pacientů se na samém počátku onemocnění vyskytují faciobrachální dystonické záchvaty (FBDS). Ty jsou charakterizovány mimovolními krátkými spazmy v oblasti mimického svalstva a svalstva končetin – typická je krátká unilaterální tonická grimasa doprovázená abdukci a flexí ipsilaterální horní končetiny. FBDS se mohou dostavovat v sériích, často jsou jich desítky za den. Vzhledem k tomu, že jsou FBDS v některých případech doprovázeny iktálním

vzorcem v EEG, jedná se pravděpodobně o epileptické záchvaty a nikoli o dystonické projevy. FBDS velmi dobře reagují na léčbu kortikoidy, zatímco protizáchvatová léčba bývá neúčinná. Na MR mozku jsou u LGI1 encefalidity přítomny typické signálové změny, zánětlivý obraz v likvoru naopak často chybí. LGI1 encefalitida je obvykle neoplastickejší, ale v malém procentu se nádor může vyskytnout (nejčastěji malobuněčný karcinom plic a thymom). I když je efekt imunoterapie u tohoto onemocnění poměrně dobrý, encefalitida může relabovat, zvláště je-li iniciální léčba nedostatečně agresivní.

3. 3. Anti-IgLON5 syndrom

Novou klinickou jednotkou na poli AIE je neurologický syndrom asociovaný s protilátkami proti Ig-Like Domain-Containing Proteinu 5 (Anti-IgLON5 syndrom) (Gaig, 2017; 2021). Jedná se o onemocnění ležící na pomezí mezi autoimunitou a neurodegenerací. Pro onemocnění diagnostické anti-IgLON5 protilátky jsou však patogenní a způsobují internalizaci cílového proteinu. Největší popsaná kohorta 53 pacientů s anti-IgLON5 pochází z celonárodního německého registru AIE GENERATE. Jednalo se častěji o muže v 5.–7. deceniu. Klinicky se anti-IgLON5 syndrom projevuje nestabilitou při chůzi, ataxií, extrapyramidovými příznaky zahrnujícími choreu, orofaciální dyskinezi, nebo naopak bradykinezi, rigiditu, dystonie, tremor, mnohdy bulbární příznaky a kognitivní deficit. Charakteristicky se u těchto pacientů vyskytují poruchy spánku ve smyslu obstrukční spánkové apnoe se stridorem (nikoli chrápáním), nepřítomnost atonie v REM spánku a různé parasomnie. V diferenciální diagnostice jsou na prvním místě zvažovány extrapyramidové poruchy a neurodegenerativní onemocnění z okruhu demence s Lewyho tělisky, progresivní supranukleární obrny, kortikobazální degenerace aj. Je velmi důležité na toto onemocnění pomyslet, zvláště v přítomnosti kombinace nově rozvinutého kognitivního deficitu, ataxie, dyskineze a charakteristických projevů spánkové apnoe, protože až u 41 % pacientů je pozorována příznivá odezva na imunoterapii.

Obr. 5. Akutní symptomatické záchvaty u AIE a epilepsie sdružená s autoimunitou**Tab. 4.** Záchvaty a epilepsie u pacientů s autoimunitními encefalitidami

Antigen	Záchvaty	Riziko epilepsie
NMDAR	≈ 75 %	< 5 %
AMPA	≈ 30–40 %	< 5 %
GABABR	90–95 %	< 5 %
GABAAR	88 % (48 % SE)	? ≈ 20–30 %
LGI1	40–50 % FBDS + (multi)fokální záchvaty a FBTCs	≈ 15 % (HS)
CASPR2	54 % celkem (24 % jako 1. příznak)	? ≈ <10 %

Zkratky: AMPAR – protilátky proti receptoru α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionové kyseliny, CASPR2 – contactin-associated protein 2, FBDS – faciobrachialní dystonické záchvaty, FBTCs – fokální záchvaty s rozvojem do bilaterálních tonicko-klonických záchvatů, GABAAR – receptor pro γ-aminomáselnou kyselinu typu A, GABABR – receptor pro γ-aminomáselnou kyselinu typu B, HS – hipokampální skleróza, LGI1 – leucin-rich glioma inactivated protein 1, NMDAR – N-methyl-D-aspartátový receptor, SE – status epilepticus

4. Záchvaty a epilepsie sdružená s autoimunitním onemocněním CNS

Epileptické záchvaty a status epilepticus (SE) jsou častým a nezdá se být prvním klinickým projevem autoimunitní encefalitidy (Tab. 4). Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) ve své poslední revizi klasifikace epilepsií uvádí imunitní etiologii („immune etiology“) jako jednu z možných příčin epilepsie (Schaeffer, 2017). Pro epileptické záchvaty u pacientů s pozitivitou antineurálních protilátek se proto v předchozích letech vžil termín „autoimunitní epilepsie“. Tento termín však není správný, protože zahrnuje jak pacienty s akutními symptomatickými záchvaty v rámci akutní fáze AIE, tak pacienty s epilepsií bez encefalopatie s pozitivitou protilátek. Zahrnutí velkého počtu pacientů v akutní fázi AIE do studií zabývajících se „autoimunitní epilepsií“ vedlo ke zkreslení výsledků, ať už stran zastoupení konkrétních typů protilátek, efektu léčby nebo prognózy.

V současné době se proto doporučuje dělení na 1) akutní symptomatické záchvaty v rámci AIE a 2) epilepsii sdruženou

s autoimunitou („autoimmune-associated epilepsy“, AAS) (Steriade, 2020). Akutní symptomatické záchvaty vznikají u AIE přímým patogenním působením protilátek a autoagresivních buněk, podílet se však mohou i jiné mechanismy zánětu, porucha hematoencefalické bariéry apod.

Pacienti s AAS byli popsáni na základě studií zabývajících se výskytem protilátek v neselektovaných kohortách pacientů s epilepsií. Termín „epilepsie sdružená s autoimunitou“ oproti termínu „autoimunitní epilepsie“ lépe akcentuje myšlenku, že u pacientů s epilepsií a současnou pozitivitou protilátek se mohou na vzniku záchvatů a epilepsie podílet různé (nejen autoimunitní) mechanismy (Obr. 5). Pacienti s AAS mají častěji obraz temporální epilepsie (TLE), vyskytuje se u nich častěji hipokampální skleróza (HS) na MR mozku a bývají častěji farmakorezistentní.

Prevalence AAS v kohortách pacientů s epilepsií se podle různých studií pohybuje v širokém rozpětí 5–35 %, v praxi však mezi 5–10 % (cca 10 % u dětí) (Elisak, 2018). AAS představuje asi 5 % TLE neznámé etiologie, častější je výskyt protilátek u de novo rozvi-

nuté TLE u pacientů nad 50 let bez časných rizikových faktorů a dále u žen mladších a středního věku s přidruženými autoimunitními onemocněními nebo pozitivní rodinnou anamnézou těchto autoimunit.

Mohou se vyskytovat určité charakteristické fenotypy, např. TLE s pozitivitou anti-GAD65 (TLE-GAD). TLE-GAD postihuje nejčastěji ženy mladšího a středního věku s anamnézou DM 1. typu (a dále také tyreopatie, nebo polyglandulárního autoimunitního syndromu), u kterých se náhle bez zjevné příčiny rozvíjí TLE, obvykle s doprovodnými psychiatrickými a kognitivními příznaky různé tíže. U malé části pacientů s TLE-GAD se mohou vyskytovat tzv. muzikogenní záchvaty (tj. temporální záchvaty vyvolané aktivní produkcí nebo imerzivním poslechem hudby) (Falip, 2018). Pro stanovení diagnózy anti-GAD asociované autoimunity je nutná přítomnost protilátek anti-GAD65 v séru ve vysokém titru (> 10 000 IU/ml v séru či > 100 IU/ml v likvoru metodou ELISA a metodou RIA > 20 nmol/l v séru – viz oddíl Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS). Nízké titry anti-GAD65 jsou nespecifické (vyskytují se u 1 % zdravých kontrol a u až 80 % pacientů s DM 1. typu) (Saiz, 2008). Optimální je nejen vyšetření titru anti-GAD65 v séru metodou RIA nebo ELISA, ale ještě potvrzení positivity další metodou (např. immunoblot, tkáňové řezy). Imunologická léčba anti-GAD asociované autoimunity bývá úspěšná pouze tehdy, je-li indikována velmi časně po vzniku symptomů. U pacientů s TLE trvající mnoho let a až pozdně zjištěnou pozitivitou anti-GAD65 jsou již autoimunitní mechanismy méně aktivní a efekt imunoterapie většinou minimální. Otázka epileptochirurgie u těchto pacientů je sporná a hojně diskutovaná.

Jinou charakteristickou situací může být de novo vzniklá TLE u seniora bez dalších vyvolávajících faktorů. Zde je třeba myslet jednak na anti-LGI1 autoimunitu, ale také na možnou paraneoplastickou etiologii (ať už sdruženou s vysoce rizikovými protilátkami – např. anti-Hu, Ma2, CV2 – tak bez těchto protilátek). K rozvoji TLE u seniorů může docházet i z jiných, např. vaskulárních či neurodegenerativních příčin, nicméně

v případě dysimunitní etiologie je možné účinně terapeuticky zasáhnout pomocí imunomodulační léčby. Ve srovnání s TLE non-autoimunitní etiologie jsou u těchto pacientů častěji popisovány záchvaty s autonomními symptomy, např. pilomotorické záchvaty (anti-Ma2, anti-LGI1), lateralizované iktální pocení (anti-Ma2), iktální bradykardie/asystolie. Dále je obvyklejší perisylvická iktální semiologie (např. multimodální senzorické aury a suprasylvické šíření s klonickými záškuby v oblasti obličeje, iktální senzorická afázie, iktální vertigo).

U dětí je charakteristickým představitelem epilepsie sdružené s autoimunitou Rasmussenova encefalitida – popis tohoto syndromu však přesahuje rámec tohoto článku.

Složitou otázkou je výběr vhodných kandidátů pro testování protilátek mezi pacienty s epilepsií. Bylo navrženo několik skórovacích systémů, které by v tomto rozhodování měly být nápomocné, např. tzv. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) skóre, jehož součástí jsou následující položky: 1) autoimunitní komorbidita, 2) změna chování, 3) kognitivní zhoršení, 4) porucha řeči, 5) autonomní příznaky, 6) T2-hyperintenzní změny mediotemporálně na MR mozku. Za přítomnost každé položky získá pacient 1 bod. V případě skóre 3 a více bodů je senzitivita a specifita (pro nález pozitivní protilátek) 100%, resp. 84,9% (de Bruijn, 2021). Je však znovu třeba zdůraznit, že u řady pacientů s AAS (po-

dobně jako u pacientů s AIE) jsou protilátky negativní a v případě silného klinického podezření je nutné jednak cíleně pátrat po případném tumoru a dále, v mnohých případech, i otestovat efekt imunoterapie.

5. Základní principy léčby autoimunitních encefalitid

Léčbu AIE lze rozdělit na symptomatickou terapii, imunoterapii a onkologickou léčbu (u paraneoplastických syndromů). Symptomatická léčba ovlivňuje příznaky onemocnění (epileptické záchvaty a SE, psychiatrické příznaky, extrapyramidové projevy, poruchy spánku, vegetativní příznaky, bolest, spasticitu aj.), z nichž některé mohou být pro pacienta život ohrožující. Pozornost je třeba věnovat nežádoucím účinkům této léčby, které mohou klinický obraz samotné AIE ovlivnit. Imunoterapii lze rozdělit na léčebné postupy 1. a 2. linie. Léčba první linie zahrnuje kortikosteroidy (KS), intravenózní imunoglobuliny (IVIg) a eliminační metody. V současné době neexistují randomizované studie srovnávající účinnost IVIg nebo eliminačních metod. Racionálním přístupem je volba takové léčby, se kterou má dané pracoviště dostatečné zkušenosti, aby bylo minimalizováno riziko komplikací. Léčba 2. linie zahrnuje cytostatika, zejména rituximab (RTX) a cyklofosfamid (CFM). Rozhodneme-li se zahájit imunoterapii, je třeba učinit tak co nejdříve a léčit agresivně. Nedostatečná léčba, či její oddálené zahájení zhoršuje u řady syndromů prognózu

a zvyšuje riziko relapsů. Zároveň je ale třeba respektovat rizika léčby (zvláště v podobě infekčních komplikací) a přístup diferencovat podle jednotlivých typů AIE a dle konkrétního pacienta. Anti-NMDAR encefalitida je příkladem onemocnění, u něhož je oprávněn agresivní přístup. Naproti tomu u klasických paraneoplastických syndromů zpravidla dostává léčba KS, přičemž hlavní důraz je kladen na brzké odhalení okultního tumoru, pokud není znám, a zahájení onkologické léčby. Větší problém než indikace imunoterapie činí zpravidla rozhodnutí o jejím vysazení. Vysazení udržovací léčby u LE nebo NMDAR encefalitidy v remisi lze zvažovat přibližně za rok od navození remise, za předpokladu, že u pacienta nejsou přítomny nové nebo fluktuující neurologické příznaky. I po vysazení je však nutné vždy pacienta nadále sledovat. Pro správné vedení léčby je důležité objektivní hodnocení klinického stavu, a to jak na počátku léčby, tak během pravidelných kontrol. Kognitivní výkon a psychiatrické příznaky je nutné kvantifikovat pomocí některé ze screeningových škál (Montreal Cognitive Assessment – MoCA, Mini Mental Status Examination – MMSE, Beckova škála deprese aj.), dle možností též neuropsychologickým vyšetřením. Soběstačnost lze kvantifikovat pomocí modifikovaného skóre dle Rankinové (mRS) nebo Karnofského skóre. Vzhledem k vzácnému výskytu AIE je, zvláště v komplikovaných případech, vhodná konzultace léčby na některém ze specializovaných pracovišť.

LITERATURA

- Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:757-768;
- de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisoava H, et al. Antibodies Contributing to focal epilepsy signs and symptoms score. *Ann Neurol*. 2021; 89: 698-710
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-77.
- Elisak M, Krysl D, Hanzalova J, et al. The prevalence of neural antibodies in temporal lobe epilepsy and the clinical characteristics of seropositive patients. *Seizure*. 2018;63:1-6. doi: 10.1016/j.seizure.2018. 09. 009. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30391660.
- Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:272-6. 10.1111/ane.12799.
- Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2023;80(1):30-39. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4251. PMID: 36441519; PMCID: PMC9706400.
- Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, et al. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. *Neurology*. 2021;97:e1367-1381. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012639>.
- Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017;88:1736-43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>.
- Grüter T, Möllers FE, Tietz A, et al. Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease. *Brain*. 2022;awac090. <https://doi.org/10.1093/brain/awac090>.
- Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1421-9.
- Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; published online Feb 19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014; 30.
- Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25:1011-1016.
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014.
- Guasp M, Guasp M, Giné-Servén E, et al. Clinical, Neuroimmunologic, and CSF Investigations in First Episode Psychosis. *Neurology*. 2021;97:e61-75.
- Krysl D, Eliáš M: Minimografie autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(1):7-23.
- Lee W-J, Lee H-S, Kim D-Y, et al. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain*. Epub 2022.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157-65.

20. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1088.
21. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131:2553-63. 10.1093/brain/awn183.
22. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
23. Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61(7):1341-51.
24. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-28.