

Kdy v klinické praxi myslet na vzácná autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému

MUDr. Martin Elišák, doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS) mohou být projevem systémové či orgánově specifické autoimunity, ale existuje i celá řada syndromů s primárním či dominujícím postižením CNS. Klinicky se mohou projevovat různými příznaky – kromě obecných je popisována celá řada klinicky definovaných neurologických syndromů, u nichž je nutné po autoimunitní příčině cíleně pátrat – zejména limbická a NMDAR encefalitida, opsoklonus-myoklonus nebo stiff person syndrom. Další skupinou jsou onemocnění CNS, u kterých je autoimunitní etiologie zvažována po vyloučení jiných příčin – myelitis, mozečková ataxie, akutní nebo subakutní encefalopatie, nově vzniklý status epilepticus nebo některé epilepsie. Autoimunitní příčinu mohou naznačovat i výsledky pomocných vyšetření – autoprotilátky, zánětlivý obraz v likvoru, nález na MRI mozku nebo míchy, které musí být vždy ale hodnoceny v celém kontextu klinického obrazu. Cílem článku je upozornění na možné varovné příznaky anamnestické, klinické a nálezy pomocných metod, které budí podezření na autoimunitní postižení.

Klíčová slova: autoimunitní encefalitida, antineuronální protilátky, paraneoplastické syndromy, systémová onemocnění.

When to consider autoimmune etiology of central nervous system disorders in clinical practice

Autoimmune involvement of CNS can accompany systemic or organ specific autoimmune diseases or is a primary CNS affection. Clinically, autoimmune CNS disorders present with a variety of symptoms and there are distinctive neurological syndromes where autoimmune etiology should be suspected like limbic and NMDAR encephalitis, opsoclonus-myoclonus or stiff person syndrome. In other CNS disorders (myelitis, cerebellar ataxia, acute/subacute encephalopathy, status epilepticus and some types of epilepsy), autoimmune etiology should be considered if no other cause has been identified. Autoimmune etiology can be suggested by results of some investigations – autoantibodies, cerebrospinal fluid pleocytosis, specific brain or spinal cord MR findings, which should be always interpreted within the clinical context of an individual patient.

Key words: autoimmune encephalitis, antineuronal antibodies, paraneoplastic syndromes, rheumatologic diseases.

Neurol. praxi 2015; 16(6): 340–344

Úvod

Autoimunitních onemocnění centrálního nervového systému (CNS) je v současnosti identifikována celá řada a do budoucna lze očekávat další nárůst popsaných jednotek i počtu pacientů s touto diagnózou. S výjimkou roztroušené sklerózy je výskyt ostatních autoimunitních onemocnění CNS vzácný – přesná incidence a prevalence většiny syndromů není dosud známa. Stále přibývajícím počtem nově identifikovaných autoprotilátek a s nimi asociovaných onemocnění otevírá nově otázku autoimunitní příčiny i u řady neurologických onemocnění, kdy je příčina považována za nejasnou. Úloha autoprotilátek je ale v řadě případů stále otázkou dalšího výzkumu. Na druhou stranu lze i při negativním průkazu dosud známých protilátek identifikovat pacienty s rozvojem typických neurologických onemocnění asociovaných s autoimunitou. Jde o jednotky, u nichž by již jejich klinický obraz měl vést ke stanovení diagnózy a zahájení léčby. Možnost kauzální imunoterapie klade důraz na správnou a včasnou identifikaci pacientů postižených těmito chorobami.

Z hlediska didaktického lze varovné signály rozdělit na oblast: 1) anamnestických údajů, 2) vlastních klinických projevů a 3) výsledků pomocných vyšetření (tabulka 1). Ve skutečnosti se ale tyto tři oblasti úzce prolínají a bylo by nesprávné vytrhávat ojedinělý údaj či výsledek z kontextu celkového klinického obrazu. Tento text má za cíl propojit přehledové články tohoto čísla věnované v detailu jednotlivým oblastem autoimunitního postižení CNS (myelitidy, encefalitidy, kmenové a mozečkové postižení, vaskulitidy) a doplnit je určitým návodem, kdy na ně v klinické praxi pomyslet. Doplněny jsou také detailní popisy některých klinických jednotek, které nejsou zmíněny v přehledových člancích tohoto čísla.

Anamnestické údaje

Při různorodosti neurologických příznaků onemocnění CNS autoimunitní etiologie je obtížné najít zcela specifické anamnestické údaje. Mezi obecné varovné signály patří **onkologické onemocnění** v anamnéze (může být i několik let před rozvojem neurologických příznaků) a **febrilní stav** bezprostředně předcházející rozvoji onemocnění.

Vzhledem k častému výskytu současného autoimunitního postižení různých orgánů je autoimunitní onemocnění jiného systému v osobní anamnéze jistě významným údajem, který ale nelze přeceňovat. Významnější je z tohoto pohledu **autoimunitní onemocnění systémové** s postižením plic, ledvin nebo pojiva a dále diabetes mellitus I. typu. Do určité míry by měla pozornost zvýšit i pozitivní rodinná anamnéza výše uvedených autoimunitních onemocnění u příbuzných 1. stupně.

Klinický obraz

Na autoimunitní nebo paraneoplastickou etiologii jako nejpravděpodobnější příčinu onemocnění je nutné myslet v případě některých klinicky definovaných syndromů. Další skupinou jsou klinické obrazy, u kterých je autoimunitní nebo paraneoplastické postižení jednou z možných příčin.

Klinicky definované syndromy

Typický klinický obraz má **NMDAR encefalitida** vyskytující se zejména u dívek a mladých žen. Iniciálně se objevují psychiatrické příznaky – akut-

Tabulka 1. Anamnestické údaje, klinický obraz a výsledky pomocných vyšetření vedoucí k podezření na autoimunitní postižení CNS

Anamnestické údaje
- Autoimunitní onemocnění v osobní nebo rodinné anamnéze - Onkologické onemocnění v osobní anamnéze - Febrilní stav před rozvojem neurologických příznaků
Klinické příznaky nebo syndrom
Typický neurologický syndrom - Limbická encefalitida - NMDAR encefalitida - Opsoklonus-myoklonus - Stiff person syndrom - Progresivní encefalomyelitida rigidita a myoklonus syndrom - Morvanův syndrom (neuromyotomie s akutní encefalopatií s dominující insomnií a autonomní nestabilitou, vzácněji s late-onset mozečkovou ataxií) Neurologická onemocnění s možnou autoimunitní příčinou - Získaná cerebelární ataxie nejasné etiologie - Myelitis - MS like - Subakutně se rozvíjející encefalopatie nejasné etiologie - Epilepsie nejasné etiologie - Status epilepticus de novo vzniklý nejasné etiologie - Cévní mozková příhoda nejasné etiologie (zejména u mladších) Postižení jiných systémů - Artritida, Raynaudův fenomén, keratokonjunktivitis, postižení plic či ledvin
Výsledky pomocných vyšetření
Laboratorní - Zvýšená sedimentace a/nebo proteiny akutní zánětlivé fáze - Hypochromní anémie nejasné etiologie - Snížená hladina komplementu Autoprotilátky - Antineuronální (NSAbs, onkoneuronální, AQP-4) - Systémové/orgánově specifické (anti-TPO, anti-GAD, ANA, ANCA, ds-DNA, aPL, transglutamináza, gliadin) MRI mozku - Bilaterální zvýšení intenzity signálu v T2 vážení, restrikce difuze či sycení mezeitemporálně - Mnohočetné léze zvýšeného signálu v T2 vážení – kortikálně i subkortikálně - Sycení pln po podání gadolinia - Vícečetné ischemie nejasné etiologie MR míchy - T2 hyperintenzní léze přesahující 2 segmenty, centrálně umístěné a symetrické Likvor - Pleocytóza (desítky až stovky buněk/μl) bez průkazu infekčního agens - Intratékální syntéza imunoglobulinů, oligoklonální pásy (i zrcadlový obraz) EEG - Abnormní nález - u akutní mánie či deprese s psychotickými projevy nebo katatonie (před léčbou) - u akutně nebo subakutně se rozvíjející kognitivní poruchy (zejména paměti) - Vzorec extreme delta brushes - Obraz nekonvulzivního status epilepticus (nejasné etiologie)

ní mánie či deprese s psychotickými projevy s výraznou iritabilitou a agitovaností, nebo naopak útlumem, které mohou přejít až do obrazu maligní katatonie, dále epileptické záchvaty či status epilepticus a následný rozvoj extrapyramidových příznaků, autonomní instabilita a komatu (Irani et al., 2010). U plně rozvinuté **limbické encefalitidy** je přítomna typická trias – subakutní rozvoj poruchy krátkodobé paměti, epileptické záchvaty či status epilepticus a psychiatrické příznaky – afektivní porucha, psychotické projevy, aj.

Dalším příkladem, kdy klinický obraz musí vzbudit podezření na autoimunitní příčinu, je **syndrom opsoklonus-myoklonus, Morvanův syndrom** – získaná neuromyotomie s projevy encefalopatie (Irani et al., 2012) a dále onemocnění s klinickým obrazem **neuromyelitis optica** nebo **stiff person syndromu**. Klinický obraz většiny uvedených jednotek je detailně popsán v přehledových článcích tohoto čísla. **Stiff person syndrom** je onemocnění charakterizované lokalizovaným či generalizovaným svalovým

hypertonem a bolestivými spazmy jako reakcí na úlek či psychický stres. Bývá sdružené s anti-GAD, případně také s anti-amphiphysin protilátkami. K diagnóze vede klinický obraz, ve kterém se mohou kombinovat i další projevy postižení nervového systému asociované s anti-GAD jako je limbická encefalitida nebo mozečkové postižení, nález EMG, pozitivita asociovaných protilátek a odpověď na benzodiazepiny (Dalakas, Fujii et McElroy, 2000). Blízkou jednotkou je **progresivní encefalitida s rigiditou a myoklonem** (PERM) – subakutně progredující onemocnění s možným letálním koncem, které je sdružené zejména s protilátkami proti glycinovému receptoru (anti-GlyR) (Carvajal-González et al., 2014).

Onemocnění a syndromy s možnou autoimunitní etiologií

Do této skupiny spadá hlavně obraz **MS like, myelitis, subakutní cerebelární ataxie**, v širším slova smyslu **akutně/subakutně rozvinutá encefalopatie** a nově vzniklý **status epilepticus** nejasné etiologie, případně některé typy **epilepsie** nejasné etiologie. Jde o jednotky, u kterých je nutné autoimunitní etiologii zvažovat při vyloučení jiných příčin.

MS like klinický obraz napodobující příznaky a/nebo průběh roztroušené sklerózy se může vyskytovat v rámci systémových autoimunit – zejména Sjögrenova syndromu, systémového lupusu (SLE), antifosfolipidového syndromu a vaskulitid. Neurologické postižení může vznikat v mozku i v míše, akutně i subakutně, může mít relabující i progresivní charakter, nebo může být i prvním příznakem systémové autoimunity. K diagnóze vedou další systémové příznaky (onemocnění pojiva, ledvin, plic, Raynaudův fenomén, hematologické), nebo výsledky pomocných metod (zánětlivé parametry, autoprotilátky, nálezy zobrazovacích metod – tabulka 2). U klinického obrazu **myelitis** je nutné zvažovat kromě roztroušené sklerózy i neuromyelitis optica (NMO) nebo poruchy spektra NMO, případně i výše uvedené systémové autoimunity (viz přehledový článek v tomto čísle).

Akutní nebo subakutní encefalopatie může být při vyloučení metabolických, strukturálních, degenerativních a infekčních příčin projevem autoimunitního postižení. Kromě NMDAR encefalitidy, limbické encefalitidy a vaskulitid, je nutné zvažovat možnost systémového autoimunitního onemocnění (zejména SLE – neuro-lupusu a antifosfolipidového syndromu) a dále steroid-responzivní encefalopatie asociované s autoimunitní tyreoiditidou. V některých případech je zvažována **steroid-responzivní encefalopatie**.

Tabulka 2. Postižení CNS u vybraných systémových a orgánově specifických autoimunit

Onemocnění	Postižení CNS	Nejčastější typ	Doprovodné příznaky	MRI obraz	Laboratorní vyšetření †
Systemový lupus erythematosus	30–40 %	Psychózy MS like CMP Epileptické záchvaty	Viz dg. kritéria	Ischemické léze T2 hyperintenzity v bílé hmotě	ANA, ds-DNA, Sm, aPL ↓ C3 a C4, IL6 (likvor)
Sjogrenův sy	6–25 %	MS like Izolovaná ON MND	Sicca syndrom Uveitis	T2 hyperintenzity v bílé hmotě LETM	Ro (SSA), La (SSB), +/- AQP4
Sarkoidóza	10–17 %	Myelitida Fokální encefalitida	Postižení HN Uveitis Postižení ledvin, plic	Meningeální sytí se noduly LETM	+/- ACE-I, IL2
Sklerodermie	raritní	Vaskulitis Epileptické záchvaty	Neuritidy (kraniální) Myositidy	T2 hyperintenzity v bílé hmotě (v místě morphey)	Scl-70 (topoizomeráza I)
SREAT	100 %	Encefalopatie Epileptické záchvaty (status epilepticus)	Eutyrióza	Nespecifický	TPO Negativní NSAbs
Asociované s glutenovou senzitivitou	10–22 %	Cerebrální ataxie Encefalopatie Okcipitální epilepsie	Gastrointestinální příznaky (nemusí být)	T2 hyperintenzity v bílé hmotě Kalcifikace (lépe CT)	Gliadin Endomysium Transglutamináza 2 a 6 Varianty HLA DQ2 a 8

aPL – antifosfolipidové protilátky (lupus antikoagulans, antikardiolipinové, anti-β2-glykoprotein I); CMP – cévní mozková příhoda; HN – hlavové nervy; IL – interleukin; LETM – longitudinálně extenzivní transversální myelitida; MND – nemoc motoneuronu (Motor Neuron Disease); MS – multiple sclerosis; NSAbs – protilátky proti membránovým a synaptickým antigenům (Neuronal Surface Antibodies); ON – optická neuritis; SREAT – Steroid-responzivní encefalopatie sdružená s autoimunitní tyreoiditidou (Hashimotova encefalitida); anti-TPO – protilátky proti tkáňové peroxidáze

lopatie asociovaná s autoimunitní tyreoiditidou (SREAT, Hashimotova encefalitida). Jde o akutní encefalopatii často doprovázenou epileptickými záchvaty s variabilními (nespecifickými) klinickými symptomy i MRI nálezem. Diagnostickým vodítkem jsou vysoké hodnoty anti-TPO při eutyreóze, vyloučení jiných příčin encefalopatie a dobrá klinická odpověď na kortikosteroidy (Castillo et al., 2006). Přímá patogenní úloha anti-TPO protilátek nebyla prokázána a jejich elevace může být jen nespecifickým markerem autoimunity. Je tedy pravděpodobné, že část encefalitid, dříve popisovaných jako SREAT, mohla být projevem jiných autoimunitních encefalitid a je nutné vyloučit zejména encefalitidy sdružené s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigenům.

Epileptické záchvaty jsou častým projevem autoimunitního onemocnění CNS – mohou být akutní symptomatické v době vzniku léze, či podmíněné přímým působením autoprotlátek na buněčné kanály či receptory. Obdobně i **de novo vzniklý epileptický status** bez jiné prokázané příčiny musí vzbudit podezření na možnou autoimunitní etiologii (Spatola et al., 2015). Odlišení (opakovaných) akutních symptomatických záchvatů od epilepsie může být v některých případech obtížné a teoreticky

může dojít i ke kombinaci epilepsie a akutních symptomatických záchvatů doprovázejících relaps základního onemocnění, např. u vaskulitid. Epileptické záchvaty mohou být jediným nebo dominujícím projevem oligosymptomatické limbické encefalitidy. Antineuronální protilátky u **epilepsie** jako chronického onemocnění byly popsány až u 11–17 % pacientů a limbická encefalitida byla identifikována jako jedna z možných příčin hipokampální sklerózy. Role těchto protilátek v epileptogenezi a možnost ovlivnění imunoterapií je předmětem dalšího výzkumu.

Výsledky pomocných metod

MR nálezy

U řady autoimunitních postižení CNS není MR obraz charakteristický, v bílé hmotě mohou být vícečetné hyperintenzity v T2 vážených obrazech nebo může být nález i normální, např. u NMDAR encefalitidy, u SREAT nebo u systémového onemocnění pojiva.

Zvýšení intenzity signálu v T2 vážených obrazech a restrikce difuze mediotemporálně (uni – nebo bilaterálně) je typické pro limbickou encefalitidu, v některých případech je pozorováno i syčení po gadolinu (Urbach et al., 2006). V počátku onemocnění dochází ke zvětšení objemu

mediotemporálních struktur, v průběhu měsíců se pak rozvíjí atrofie až do obrazu hipokampální sklerózy (Bien et al., 2007).

Akutní vícečetné teritoriální ischemie mohou být obrazem vaskulitidy, granulomy v oblasti mozkových plen mohou vzbudit podezření na sarkoidózu.

Na MR míchy je pro systémové autoimunity typický obraz longitudinální extenzivní transversální myelitidy (LETM). Diagnosticky může tuto úvahu v těchto případech podpořit absence nebo nízký počet (méně než 4) oligoklonálních pásů v likvoru.

EEG

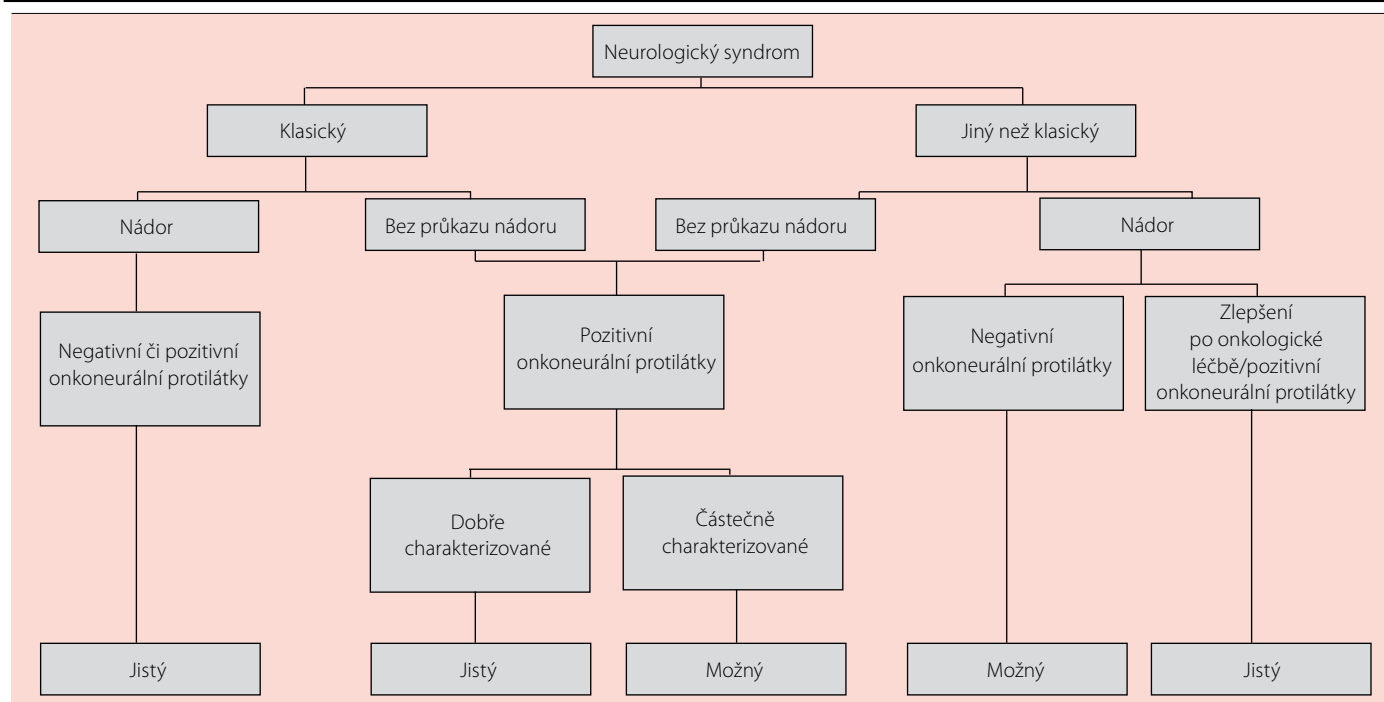
Abnormní EEG může vést k podezření na autoimunitní encefalitidu u pacientů s akutní encefalopatií nebo u pacientů s akutně vzniklou afektivní poruchou či psychózou – tento nález je ale nespecifický a může i chybět. U pacientů se subakutně se rozvíjející kognitivní poruchou může abnormita zejména ve fronto-temporálních oblastech (i nespecifická) vést k podezření na limbickou encefalitidu. Jediným specifickým vzorcem jsou **extreme delta brushes** u NMDAR encefalitidy (Schmitt et al., 2012). V případě akutně vzniklé encefalopatie je obecně nutné vyloučit nekonvulzivní status epilepticus, který může mít různé příčiny, ale může být také projevem autoimunitního postižení.

Antineuronální protilátky

Kromě typických nálezů MRI a vzácně i EEG pomáhá v diagnostice autoimunitního onemocnění vyšetření specifických autoprotlátek v séru a/nebo v likvoru. V případě syndromů asociovaných s antineuronálními protilátkami (protilátky proti membránovým a synaptickým antigenům a tzv. dobře charakterizované onkoneurální protilátky a dále proti dekarboxyláze kyseliny glutamové) je postup v interpretaci positivity nutné rozlišovat podle jednotlivých typů autoprotlátek i podle charakteru neurologického postižení.

Jasnou indikací vyšetření těchto protilátek jsou klinicky definované syndromy – **NMDAR encefalitida, limbická encefalitida, syndrom opsoklonus-myoklonus, stiff person a Morvanův syndrom**. Ve vybraných případech je vhodné je vyšetřit také u pacientů se **získanou cerebelární ataxií** nejasné příčiny, u pacientů s **psychiatrickými příznaky s doprovodnými neurologickými příznaky**, u **status epilepticus nejasné etiologie** a případně u některých **epilepsií nejasné etiologie**.

Výsledky je vždy nutné hodnotit v klinickém kontextu – izolovaná pozitivita autoprotlátek

Tabulka 3. Diagnostická kritéria neurologického paraneoplastického syndromu (volně dle Grause)

- Encefalomyelitida
- Limbická encefalitida
- Opsoklonus-myoklonus
- Subakutní cerebelární ataxie

- Stiff person syndrom
- Kmenová encefalitida
- Nekrotizující myelopatie

- Již prokázaná vysoká specifita pozitivního nálezu (nízká pravděpodobnost nálezu u pacientů bez tumoru i nízká pravděpodobnost nálezu u pacientů s tumorem bez vyjádřeného paraneoplastického syndromu).

Autoprotilátka	Paraneoplastický neurologický syndrom	Nádor
Hu	Encefalomyelitida, LE, Crbl	SCLC
Yo	Crbl	Ovarium, prs
CV2	Encefalomyelitida, LE, Crbl	SCLC, thymom
Ri	Kmenová encefalitida	Prs, SCLC
Ma2/Ta	LE, kmenová encefalomyelitida, Crbl	Testes, plíce
Amphiphysin	Stiff person syndrom	Prs, SCLC

- Specifita nálezu je nízká, nebo dosud nebyla přesně stanovena.

Autoprotilátka	Paraneoplastický neurologický syndrom	Nádor
Tr	Crbl	Hodgkinský lymfom
ANNA3	Různé	SCLC
PCA2	Různé	SCLC
Zic4	Crbl	SCLC
mGluR1	Crbl	Hodgkinský lymfom

Crbl – paraneoplastická cerebelární ataxie; LE – limbická encefalitida; SCLC – malobuněčný karcinom plic

nemusí i přes přímou patogenicitu znamenat kauzální souvislost, např. pozitivita NMDAR protilátek byla kazuisticky zachycena u pacientů s glioblastomem (Fujii et al., 2013) nebo Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (Fujita et al., 2012).

Naopak negativita v séru diagnózu nevylučuje – u NMDAR encefalitidy má až 13% pacientů protilátky pozitivní pouze v likvoru (Leypoldt, Armangue et Dalmau, 2015) a i část limbických encefalitid je dosud seronegativních. U někte-

rých protilátek (např. CASPR2) byla prokázaná korelace příznaků s titry – nízké titry jsou sdruženy pouze s projevy postižení periferního nervového syndromu (neuromyotonie), vysoké titry s projevy encefalitidy (Paterson et al., 2014).

Pro vyšetřování **protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům** platí následující doporučení: 1) vždy je vhodné vyšetřovat párové sérum a mozkomíšni mok (přestože titry protilátek bývají až na výjimky vyšší v séru), neboť existuje riziko izolované positivity v likvoru; 2) vzorky je vhodné do laboratoře odesílat ještě před zahájením imunoterapie; 3) je-li to možné, před odesláním vzorků konzultovat klinické projevy a výsledky pomocných metod na specializovaném pracovišti (z důvodů případného rozšíření panelu vyšetření a pomoci v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy). U protilátek proti membránovým a synaptickým antigenům je prokázána jejich přímá patogenicitá – ovlivnění iontových kanálů nebo receptorů, případně strukturálního poškození podmíněné imunopatologickými procesy (např. komplementem zprostředkovaná buněčná léze). Klinický obraz závisí tedy kromě věku a genetických faktorů i na koncentraci autoprotilátek v likvoru.

U tzv. **dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek** (hl. anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amphiphysin) je situace odlišná. Jedná se o protilátky prakticky vždy asociované s tumorem. Nádor jako cíl autoimunitní odpovědi je v periférii, protilátky tedy nejsou přímo patogenní, proto nemá jejich vyšetření v mozkomíšním moku zásadní význam. Protilátky mohou být přítomny i řadu let po onkologickém onemocnění nebo po rozvoji neurologických příznaků. Skupina dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek má vysokou specifitu a v případě jejich průkazu je nezbytný onkologický screening (Graus et al., 2004; Titulaer et al., 2011). Vodítkem v určení paraneoplastického syndromu postihujícího CNS jsou doporučená diagnostická kritéria shrnutá v tabulce 3.

Specifickou skupinou jsou protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD). Jejich patogenicitá je nejasná a je možné, že jsou pouze epifenomenem zánětu. Variabilita klinických příznaků (stiff-person syndrom, limbická encefalitida, epilepsie, mozečkový syndrom) může být způsobena jinými dosud neznámými protilátkami či jinými imunitními mechanismy. Příčina může být paraneoplastická nebo primárně autoimunitní (vyskytují se v nižších titrech u pacientů s diabetem I. typu). U pacientů s neurologickými příznaky obvykle nacházíme tyto protilátky v séru ve vysokých titrech.

Další vyšetření séra a likvoru

Z laboratorních vyšetření je kromě panelu vylučujícího metabolickou etiologii indikován imunologický screening, zejména sedimentace, CRP, ANA, ANCA, ENA, dsDNA, anti-Sm, anti-TPO, antifosfolipidové protilátky, revmatoidní faktor, hladina C3 a C4 složek komplementu. Hladiny komplementu mohou korelovat s aktivitou nemoci u systémových autoimunit a vaskulitid – např. pokles C4 je asociován s poškozením CNS u Sjögrenova syndromu (Massara et al., 2010). Výsledky je ale nezbytné interpretovat v klinickém kontextu – např. pozitivita anti-TPO i ve vysokých titrech (>1 000 IU) bez změny hladiny hormonů štítné žlázy může být pouze markerem autoimunitního zánětu a dle našich zkušeností se vyskytuje např. u pacientů s NMDAR encefalitidou.

Normální nálezy v likvoru autoimunitní poškození CNS nevylučuje. Naopak nález leukocytózy (desítky až stovky buněk/μl), intratékální syntézy imunoglobulinů výpočtem či pozitivita OCB (včetně mirror pattern) může svědčit pro autoimunitní etiologii.

Závěr

Autoimunitní podklad je v současnosti vyhledávaným vysvětlením řady onemocnění CNS, u kterých nelze určit jinou příčinu. Je jisté správné na autoimunitní etiologii v těchto situacích pomyšlet a v nejasných klinických situacích, zejména při závažných nebo progredujících příznacích, je odůvodnitelný i terapeutický pokus imunosupresivní léčbou. Ten je ale nutné vždy také následně kriticky vyhodnotit. Důležité je vyvarovat se chybné interpretace nejednoznačných či náhodných výsledků pomocných vyšetření, zejména v situacích, kdy klinický obraz s těmito výsledky nekoreluje.

*Práce byla podpořena projektem 189215
Grantové agentury Univerzity Karlovy.*

Literatura

1. Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, Vincent A, Elger CE. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2007 Sep 18; 69(12): 1236–1244.
2. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, Lang B, Pettingill P, Carr A, Sheerin UM, Press R, Lunn MP, Lim M, Maddison P, Meinck HM, Vandenberghe W, Vincent A. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014; 137(Pt 8): 2178–2192.
3. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, Hunder G, Fatourech V, Mokri B, Drubach D, Pittock S, Lennon V,

Boeve B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63(2): 197–202.

4. Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology*. 2000 Nov 28; 55(10): 1531–1535.
5. Fujii H, Kubo S, Yunoki T, Sato K, Takamatsu K, Tanaka K, Takahashi Y, Kuriyama M. Glioblastoma with ovarian teratoma having N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody in CSF – a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53(9): 712–715.
6. Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Sako W, Koizumi H, Iwasaki Y, Yoshida M, Izumi Y, Kaji R. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunol* 2012; 251(1–2): 90–93.
7. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1135–1140.
8. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friesse MA, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010 Jun; 133(Pt 6): 1655–1667.
9. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012 Aug; 72(2): 241–255.
10. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1338, 94–114.
11. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, Feggi L, Govoni M. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable—clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8): 1540–1549.
12. 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): 625–630.
13. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012 Sep 11; 79(11): 1094–100.
14. Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, Dalmau J, Rossetti AO. Status epilepticus of inflammatory etiology: a cohort study. *Neurology*. 2015 Aug 4; 85(5): 464–470.
15. Titulaer MJ, Sofietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevis Smitt PA, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren JJ. European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011 Jan; 18(1): 19–e3.
16. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2006 Jun; 48(6): 380–386.

Článek doručen redakci: 26. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 16. 11. 2015

MUDr. Martin Elišák

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
martin.elisak@gmail.com