

Anti-NMDAr-panecefalitida – klinická kazuistika

MUDr. Michaela Tomečková, MUDr. Ondřej Horák, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Akademické centrum pro epilepsie, Brno

Anti-NMDAr-panecefalitida je v současnosti druhou nejčastější autoimunitní encefalitidou u adolescentů a mladých dospělých, zejména žen. Díky prudkému rozvoji laboratorní diagnostiky a objevení podstaty tohoto onemocnění, tedy protilátek proti N-metyl-D-aspartatovým receptorům byla vyčleněna ze skupiny autoimunitních encefalitid a stala se nedávno samostatnou podjednotkou (Dalmau et al., 2007). Přesná incidence a prevalence onemocnění není však doposud známá a předpokládá se poddiagnostikování pacientů. Anti-NMDAr-panecefalitida je onemocnění se subakutním počátkem, manifestující se komplexem progredujících neurologicko-psychiatrických potíží. Vyžaduje intenzivní a prolongovanou imunosupresivní terapii, ne zřídka s podporou a monitorací vitálních funkcí na jednotkách intenzivní péče. Tato práce přináší stručný souhrn informací o anti-NMDAr-panecefalitidě. Zaměřuje se zejména na klinickou manifestaci a průběh, dále stanovení diagnózy, včetně výsledků pomocných paraklinických vyšetření, managementu imunosupresivní terapie a prognózy onemocnění. Prezentujeme kazuistické sdělení naší pacientky s typickým průběhem autoimunitní anti-NMDAr-panecefalitidy, která by měla sloužit jako vodítko při stanovování diagnózy a následném terapeutickém postupu.

Klíčová slova: N-metyl-D-aspartatový receptor, autoimunitní encefalitis, oligoklonální pásy, katatonie.

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor panencephalitis – case report

Encephalitis with antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) is currently the second most common autoimmune encephalitis in adolescents and young adults (after ADEM – acute disseminated encephalomyelitis). Due to the rapid development of laboratory diagnostics and the discovery of the nature of this disease, namely antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors, the diagnosis has been taken out of a subset of autoimmune encephalitis and has become a separate, independent unit (Dalmau et al., 2007). Because of the above, the exact incidence and prevalence of the disease is not yet known and an underdiagnosis of the patients is anticipated. Anti-NMDAR encephalitis is a disease with subacute onset, manifested by a complex of progressing neurological-psychiatric problems. It requires intensive and prolonged immunosuppressive therapy, not rarely with the support and monitoring of vital functions in intensive care units. Disease prognosis, however, is favorable, and the "outcome" is based on early diagnosis and subsequently properly chosen therapy. This paper offers a brief summary of information about anti-NMDAR encephalitis. It mainly focuses on clinical manifestation and progression, diagnosis, including the results of secondary paraclinical examinations, immunosuppressive therapy management, and prognosis of the disease. In the conclusion, we present a case report of our patient with a typical course of autoimmune encephalitis with antibodies against NMDAR.

Key words: N-methyl-D-aspartate receptor, autoimmune encephalitis, oligoclonal bands, catatonia.

Úvod, etiopatogeneze

V Japonsku v roce 2003 bylo poprvé popsáno onemocnění neznámé etiologie, které postihovalo převážně mladé ženy s akutním počátkem manifestujícím se změnami v chování až psychiatrického rázu, epileptickými záchvaty a minimálním nálezem na MR mozku (Yuasa et

al., 2004). Při nepoznané etiopatogenezi mělo toto onemocnění různá synonyma – akutní juvenilní non-herpetická encefalitida, akutní reverzibilní limbická encefalitida apod. (Hao Ding et al., 2015). Zpočátku byla tato encefalitida považována za výhradně paraneoplastickou jednotku, protože ve většině případů byla

zjevná koexistence s onkologickou diagnózou. S detekcí řady protilátek proti synaptickým receptorům neuronů byl předpokládán i imunitní podklad onemocnění. V r. 2007 Dalmau a kol. prokázal patogenní protilátky proti N-metyl-D-aspartatovým receptorům a již v r. 2008 vymezil a popsal na případě 100 pacientů s pozitivitou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michaela Tomečková, michaela.tomeckova@fnbrno.cz

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno 25

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(2): 135–138

Článek přijat redakcí: 3. 10. 2017

Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2017

anti-NMDAR protilátek nový syndrom, dnes znám jako anti-NMDAR-panencefalitida.

N-metyl-D-aspartatový receptor je ionotropní glutamátový receptor exprimován na postsynaptických membránách neuronů s maximem zastoupení v hipokampu, amygdale, hypotalamu a prefrontálním kortexu. Strukturou je heterotetramer, který je tvořen dvěma podjednotkami NR1 s vazebným místem pro glycin a dvěma podjednotkami NR2 s vazebným místem pro glutamát. Patogenní protilátky se vážou přímo proti NR1 podjednotce, čímž dochází k internalizaci receptorů, jejich reverzibilní dysfunkci a rozvoji typických klinických příznaků (Hao Ding et al., 2015; Braakman et al., 2010).

Demografická data

Anti-NMDAR-panencefalitida postihuje zejména mladé ženy. Graus et kol. uvádí že 95 % pacientů z celkového počtu 577 je mladších <45 let a 37 % pacientů <18 let věku. Genderové zastoupení je v poměru 4:1 (ženy : muži), přičemž se rozdíl zmenšuje u dětí <12 let a dospělých >45 let věku. Nejmladší popsáný pacient s touto diagnózou byl ve věku osmi měsíců a věkový medián u dětí je 8–12 let (Dalmau et Rosenfeld, 2017). U 30–50 % pacientů je popsán současný výskyt uni- anebo bilaterálního ovariálního teratomu (Florance et al., 2009). U mužů je detekce tumoru vzácná.

Klinická manifestace

Iniciálně jsou přítomny prodromální příznaky, jako nespecifické virové onemocnění, bolesti hlavy, subfebrilie v trvání 1–2 dnů, které předchází zhruba 2–3 týdny rozvoji neurologických a psychiatrických symptomů (téměř u 90 % pacientů) (Dalmau et al., 2008).

Psychiatrická symptomatologie na počátku onemocnění, jako úzkost, agitovanost, paranoia, bizarní chování, zrakové či sluchové halucinace, je popisována až u 77–85 % pacientů. Většina adolescentů má obdobné psychiatrické potíže (výbuchy vzteku, změny chování, agitovanost, agrese, zhoršení řečového projevu), které však mohou být vzhledem k věku v úvodu přehlíženy. Epileptické záchvaty jsou referovány až u 3/4 pacientů, nejvíce zastoupeny jsou generalizované tonicko-klonické (45 %), méně frekventně fokální či jiné záchvaty. Téměř u 90 % pacientů jsou přítomny extrapyramidové příznaky; z toho nejvíce orofaciální dyskineze (30 %); chore-

oatetóza (30 %); dystonické postury, svalová rigida či narůstající svalový tonus (30 %) a jiné. Poruchy spánku (insomnie/hypersomnie) jsou popisovány u více než poloviny dětí. Zpočátku je také typický rozvoj „maligního neuroleptického like syndromu“. V průběhu tří týdnů od manifestace prvních symptomů dochází k progredujícím poruchám vědomí až do obrazu katatonního stuporu s alternujícími stavy akineze s agitací, může být přítomna echolálie, často mutismus. V této fázi se u velké části pacientů rozvíjí poruchy funkce autonomního nervového systému a centrální hypoventilace s nutností oběhové a dechové podpory (Dalmau et al., 2008; Florance et al., 2009; Wright et al., 2015).

Po progresi akutních potíží následuje jejich stabilizace a poté postupné odeznívání, které většinou souvisí již s probíhající imunoterapií. Symptomy odeznívají v opačném pořadí, než vznikly (Dalmau et al., 2008).

Stanovení diagnózy a pomocná paraklinická vyšetření

Na diagnózu anti-NMDAR-panencefalitidy by mělo být pomýšleno u pacientů v případě výskytu výše uvedených klinických symptomů. V akutní atace onemocnění provádíme vyšetření likvoru (PCR – neuroviry, itrátékální syntéza borreliových protilátek, panel se zaměřením na paraneoplastické, limbické encefalitidy vč. protilátek proti NMDAR) a MR mozku.

Likvorologické vyšetření: Dalmau popisuje u 90 % případů lymfocytární pleocytózu, dále téměř u 1/3 pacientů elevaci celkové bílkoviny a přítomnost oligoklonálních páسů (OP).

MR mozku je často s normálním nálezem anebo s nespecifickými abnormitami charakteru přechodného sycení kontrastu či zvýšení signálu zejm. v T2 vážených projekcích a FLAIR medio-temporálně, v mozečku, mozkovém kmeni, periventrikulárně, v bazálních gangliích; u některých pacientů bývá popisováno i leptomeningeální sycení (Dalmau et Rosenfeld, 2017).

EEG je abnormní u více než 90 % pacientů, z toho jedna pětina pacientů má přítomnost epileptické aktivity a u zbylé většiny dominuje zpomalení základní aktivity do pásma delta/theta generalizovaně anebo s maximem ve frontotemporálních oblastech (Dalmau et al., 2008). Vysoce specifický je nález „extreme delta brushes“ popísaný až u 30 % pacientů (Schmitt et al., 2012), kte-

rý je tvořen rytmickou delta 1–3 Hz se superpozicí rytmické beta 20–30 Hz na každé delta vlně.

Definitivní diagnóza je stanovena při průkazu pozitivit protilátek třídy IgG proti NR1 (GluN1) podjednotce NMDA-receptorům, přičemž nejvyšší specifitu i senzitivitu má komparace vyšetření séra i likvoru.

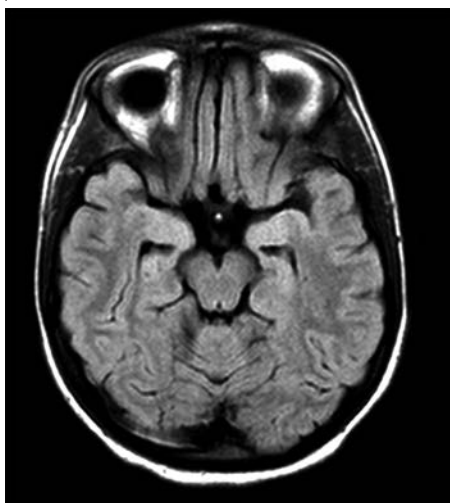
Vzhledem k vysoké asociaci s ovariálním tumorem u žen, raritně s testikulárním teratomem a seminomem u mužů, je důležité současné pátrání po neoplazii. Doplnění zobrazení břicha a malé pánve u žen, testes u mužů (UZ, CT či nejlépe MR) a dále alespoň rtg hrudníku (vzácně se může teratom vyskytnout i v mediastinu). V případě negativních výsledků je vhodné tato vyšetření opakovat v půlročních intervalech po dobu alespoň dvou let (Dalmau et Rosenfeld, 2017; Florance et al., 2009).

Terapeutický postup a prognóza onemocnění

Terapie anti-NMDAR-panencefalitidy obnáší chirurgickou resekci tumoru a/nebo imunosupresivní léčbu. Iniciální terapie spočívá v aplikaci iv. metylprednisolonu (v dávce 1 g/den po dobu pěti dnů u dospělých; 30 mg/kg u dětí) spolu s aplikací imunoglobulinu G (IVIG v dávce 400 mg/kg/den po dobu pěti dnů) nebo provedení plazmaferézy. Načasování podání terapie 2. linie je velkým problémem a doposud nejsou jednotná kritéria. Dle recentní souhrnné práce „Paraneoplastic and autoimmune encephalitis“, kterou zpracoval Dalmau a Rosenfeld, se k eskalaci léčby přistupuje v případě, že není evidentní klinické zlepšení do deseti dnů od podání imunoterapie 1. linie. V druhé řadě se aplikuje rituximab a/nebo cyklofosfamid. Rituximab v dávce 375 mg/m² 1x týdně, čtyři následující týdny po sobě anebo 1g celkem dvě dávky, s dvoutýdenním rozestupem. Cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² 1x měsíčně, celkem 4–6 dávek (Dalmau et Rosenfeld, 2017). Odpověď na imunosupresivní léčbu je zdoluhavá (řádově týdny až měsíce) a často vyžaduje multidisciplinární přístup (Hacohen et al., 2013).

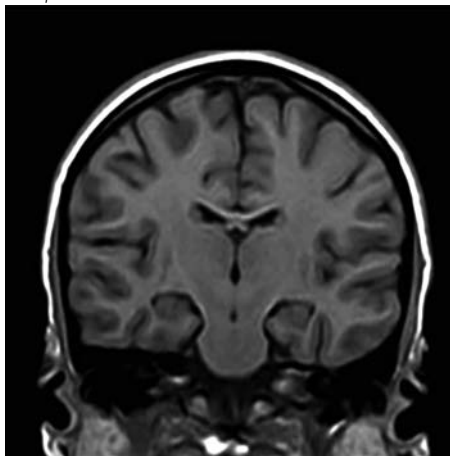
Relaps onemocnění se rozvine až u 1/4 pacientů, medián relapsu je 12,5 měsíce od primární manifestace anti-NMDAR-panencefalitidy (Wright et al., 2015). Z toho důvodu je doporučováno pokračovat v udržovací imunosupresivní terapii alespoň jeden rok. K této léčbě se užívá prednison, azathioprin (oba v kombinaci) anebo mykofenolát mofetil (Krýsl et Elišák, 2015).

Obr. 1a. MR mozku, FLAIR – axiální řez: bez přesvědčivých signálních změn bilaterálně mediotemporálně



Snímky MR z archivu Kliniky dětské radiologie LF MU a FN Brno, převzato s laskavým souhlasem.

Obr. 1b. MR mozku, T1W – koronární řez: hippocampální oblasti s normálním nálezem



Snímky MR z archivu Kliniky dětské radiologie LF MU a FN Brno, převzato s laskavým souhlasem.

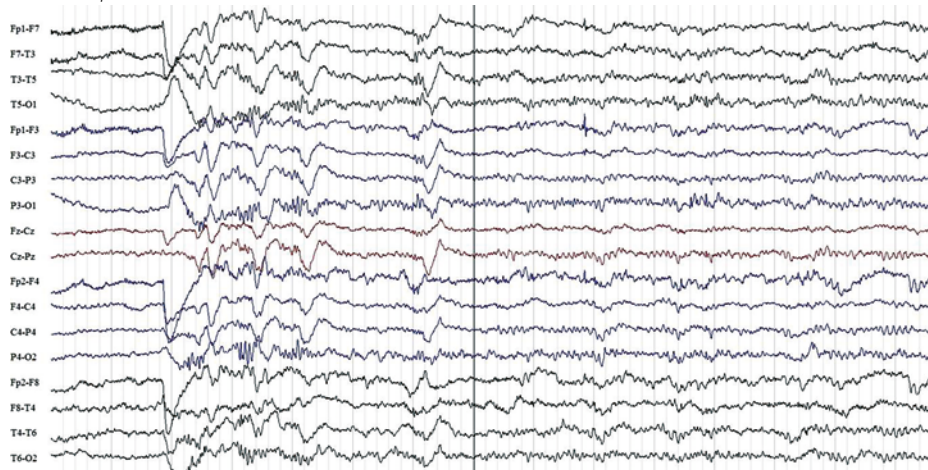
Kazuistika

Pacientka byla v době manifestace potíží dvanáctiletá, s rodinnou i osobní anamnézou bez pozoruhodností. Sledována byla pouze cestou praktického lékaře pro děti a dorost a s ničím se dlouhodobě neléčila. Navštěvovala 6. třídu ZŠ s uspokojivým prospěchem.

Začátkem léta prodělala jednodenní afebrilní virózu, byla mírně nachlazená, zvýšeně unavená s doprovodnou cefaleou.

U dívky se v intervalu do dvou týdnů začalo objevovat neobvyklé až bizarní chování (oslovovala a komunikovala s cizími lidmi přes sociální sítě, vyvíjela snahu krást předměty apod.). Postupně se přidala agresivita, přestávala slovně komunikovat a objevily se poruchy spánkového rytmu (obrácení cirkadiánní rytmicity). Pacientka pro agravaci potíží byla odeslána k hospitaliza-

Obr. 2. EEG nativní – na poměrně dobře organizovaném pozadí s dominující alfa, vzorec charekteru „delta brushes“ opakovaně



ci do spádové nemocnice, kde byla narůstající slovní i brachiální agresivita střídána psychomotorickým útlumem.

Pro podezření na akutní psychózu charakteru katatonní schizofrenie byla dívka transferována na Psychiatrickou kliniku FN Brno. V průběhu dvoudenní hospitalizace na Psychiatrické klinice proběhla konzultace Kliniky dětské neurologie FN Brno, diferenciálně diagnosticky se již zvažovala encefalitida s autoimunitním podkladem. Pacientka byla předána na jednotku intenzivní péče Kliniky dětských infekčních nemocí k vyloučení organicity onemocnění (odkud neurologické kontroly probíhaly konziliárně).

Vstupní neurologické vyšetření ve FN Brno proběhlo devět dnů od manifestace prvních klinických potíží. Objektivnímu neurologickému nálezu dominovaly dyskineze v obličejí, ataxie horních končetin, pozitivní meningeální iritace. Vzhledem k dosavadnímu průběhu onemocnění bylo neurologem vyjádřeno vysoké suspicium na autoimunitní encefalitidu, v diferenciální diagnostice se zvažovaly dále také infekční encefalitidy. V prozatímní medikaci měla antibiotika a antivirotika parenterálně a bylo indikováno provedení akutní lumbální punkce a MR mozku.

Vyšetření MR mozku bylo s normálním nálezem (viz. obrázek 1a: FLAIR – axiální řez, obrázek 1b: T1W – koronární řez). Výsledky likvorologického vyšetření: základní biochemie – lymfocytární pleocytoza (mono – 14, polymorfonukleáry – 0); dále 11 OP, v séru OP nepřítomny, Q Albumin nízký – nesvědčilo tedy pro poruchu hematoencefalické bariéry, ale pro intratékální syntézu protilátek. Pomocí nepřímé imunofluorescence byly prokázány pozitivní anti-NMDAR v likvoru

i v séru. Vyšetřen byl také panel protilátek asociovaných s limbickými, paraneoplastickými encefalitidami, PCR neurovirů (HSV1, HSV2, enteroviry, klíšťová encefalitis) – vše negativní. Klinický stav pacientky rychle progredoval, rozvinula se plně vyjádřená generalizovaná hypertonie plastického až katatonního stuporu, dyskineze v obličejí přetrvávaly a objevily se i tendence k bradykardiím. Záchvaty však i nadále nebyly pozorovány. Vstupní EEG ukázalo nespecifickou abnormitu – na poměrně dobře organizovaném pozadí s aktivitou alfa záchyt celkem tří epizod charakteru „delta brushes“ (viz obrázek 2). Na základě těchto výsledků a klinického průběhu byla stanovena diagnóza anti-NMDAR-panencefalitidy.

Z diagnostického hlediska se dále pátralo po případné neoplazii. Laboratorně byly doplněny onkomarkery, dále UZ břicha a rtg hrudníku, MR malé pánve a celotělový PET – vše s normálním nálezem; anti-NMDAR-panencefalitida byla vedena jako neparaneoplastická.

Z terapeutického hlediska byla nasazena terapie 1. linie – podání IVIG v pětidenním schématu (0,4 g/kg × 5 dnů iv.) se současným podáním pulzů kortikosteroidů (methylprednisolon 1 g iv. po dobu pěti dnů, s následnou konverzí na per os formu v dávce 1 mg/kg/den). Klinický obraz byl po této terapii stacionární. Katatonní stupor s orofaciálními dyskinezami byl střídán agitovaností a agresivitou. Po komplexním multioborovém přehodnocení, za účasti neurologa, infekcionista, revmatologa a imunologa, bylo přikročeno k terapii 2. linie. Iniciálně k podání cyklofosfamidu v dávce 750 mg/m², celkem šest aplikací v měsíčních intervalech, čemuž předcházela ovariální protekce s podáním triptoreli-

nu. Po první dávce jsme u pacientky pozorovali mírnější stupor, jinak byla klinicky bez podstatnějších změn. Po druhé dávce cyklofosfamidů byl již klinický stav zlepšen (nikoliv však upraven ad integrum), ale přetrvávala pozitivita anti-NMDAR protilátek. Z těchto důvodů, opět po multiborovém zasedání, proběhla eskalace imunosupresivní terapie o rituximab, monoklonální protilátku proti CD20 B-lymfocytům, v dávce 375 mg/m² celkem 6x v týdenních rozmezích.

Pacientka byla téměř po čtyřměsíční hospitalizaci (celkem 105 dnů na Klinice dětských infekčních nemocí ve FN Brno) propuštěna do domácí péče v klinicky uspokojivém stavu, neurotopicky v normě. V kontrolním likvorologickém vyšetření, po ukončení imunosupresivní terapie, tj. po podání poslední dávky cyklofosfamidů s odstupem šesti měsíců, byly i nadále pozi-

tivní anti-NMDAR protilátky. Komplexním přehodnocením, ve snaze o snížení rizika relapsu, byla indikována dlouhodobá imunosupresivní terapie – azathioprin v dávce 1 mg/kg/den. Dále probíhá pátrání po neoplazii a 6 měs. – kontrolní MR malé páneve a laboratorní onkomarkery.

Závěrem

Anti-NMDAR-panencefalitida je velmi progresivní onemocnění postihující zejména mladé dívky a ženy s narůstající četností z důvodu rozšiřování možností laboratorní diagnostiky. Přesná incidence v ČR ani celosvětově však není zatím známá. Klinicky se manifestuje komplexem psychiatricko-neurologických obtíží. V diferenciální diagnostice zvažujeme nejčastěji encefalitidy jiné etiologie (infekční, limbické či jiné autoimunitní) a psychiatrické onemocnění. Důležitá je

včasná diagnostika onemocnění pomocí likvorologického vyšetření s komparací krevního séra, průkazem protilátek třídy IgG proti NR1 podjednotce NMDA-receptoru. Imunosupresivní léčba by měla být podána co nejdříve od rozvoje akutních potíží. Lepší „outcome“ mají pacienti s časnějším zahájením léčby a mírnější klinickou symptomatologií. Terapie je mnohdy kombinovaná a prolongovaná, často s nutností podpory vitálních funkcí. Navzdory výše uvedenému však prognóza onemocnění bývá uspokojivá a velká část pacientů se zcela uzdraví. Vzhledem k tomu, že téměř u poloviny pacientů je vysoká koinkidence s ovariálním teratomem, je důležité pátrání po této neoplazii. V tomto kazuistickém sdělení prezentujeme typickou manifestaci anti-NMDAR – encefalitidy se všemi svými důležitými atributy.

LITERATURA

1. Armangue T, Mar Petit-Pedro, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol* 2012; 27(11): 1460–1469.
2. Barry H, Hardiman O, Healy DG, Keogan M, Moroney J, Molnar PP, Cotter DR, Murphy KC. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 2011; 199(6): 508–509.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1091–1098.
4. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. <https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis>. Last update: Jul 26, 2017.
5. Ding Hao, Jian Z, Stary CD, Yi Wei, Xiong X. Molecular pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis. *BioMed Research International Volume 2015 (2015)*, Article ID 643409.
6. Florance NR, David RL, Lam Ch, Szperka Ch, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman SJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology* 2009; 66(1): 11–18.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391–404.
8. Hacohen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, De Sousa C, Devile C, Fallon P, Gupta R, Hedderly T, Hughes E, Kerr T, Lascelles K, Lin JP, Philip S, Pohl K, Prabakar P, Smith M, Williams R, Clarke A, Hemingway C, Wassmer E, Vincent A, Lim MJ. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2013; 84(7): 748–755.
9. Krýsl D, Eliáš M. Autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 7–23.
10. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79(11): 1094–1100.
11. Wingfield T, McHugh C, Vas A, Richardson A, Wilkins E, Bonington A, Varma A. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *Q J Med* 2011; 104: 921–931.
12. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, Smith M, Lim M, Wassmer E, Vincent A. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child* 2015; 0: 1–6.
13. Yuasa T, Nemoto H, Kimura A. Four cases of acute reversible limbic encephalitis predominantly affecting juvenile female and presenting with psychosis with minimal changes on MRI. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2003; 59: 45–50.