

Autoimunitní meningoencefalitida asociovaná s anti-GFAP protilátkami – kazuistika

MUDr. Hana Mojžišová¹, MUDr. Martin Elišák, Ph.D.¹, RNDr. Jitka Hanzalová², MUDr. David Krýsl, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.¹

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

²Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Gliální fibrilární acidický protein (GFAP) astrocytopatie, poprvé popsána v roce 2016, patří mezi autoimunitní onemocnění CNS. Toto onemocnění typicky postihuje pacienty kolem padesátého roku věku, podobné četnosti u mužů i žen. Klinický obraz může být různorodý, ale typicky se manifestuje jako meningoencefalitida. V pětině případů je asociovaná s tumorem a jiným autoimunitním onemocněním v anamnéze. Diagnózu podporuje typický nálezn na magnetické rezonanci mozku – T2 hyperintenzní léze a perivenulární radiální syčení v T1 obraze po podání gadolinia. Toto onemocnění dobře odpovídá na imunoterapii, a to zejména terapii kortikosteroidy. Relapsy jsou popisovány zejména při rychlé detakci kortikoterapie. Prezентujeme kazuistiku pacienta ve věku 45–49 let jako prvního zachyceného případu v České republice.

Klíčová slova: autoimunitní encefalitida, gliální fibrilární acidický protein, radiální enhancement, astrocytopatie.

Autoimmune meningoencephalitis associated with anti-GFAP antibodies – a case study

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy, first described in 2016, belongs to the group of autoimmune diseases of the central nervous system. This disease typically manifests around 50 years of age, without sex predilection. Clinical picture is variable, but typically is that of meningoencephalitis. In approximately one fifth of cases, the patient suffers from another autoimmune disease and has a malignancy. Diagnosis is supported with typical findings on brain MRI – T2 hyperintense lesions and perivenular radial enhancement in contrast-enhanced T1 sequence. The disease responds well to immunotherapy, particularly corticosteroids. Relapses occur, mostly with fast detracton of corticotherapy. We present the first case of GFAP astrocytopathy in the Czech Republic.

Key words: autoimmune encephalitis, glial fibrillary acidic protein, radial enhancement, astrocytopathy.

Rádi bychom prezentovali kazuistiku v české literatuře dosud ojedinělou – pacienta s autoimunitní meningoencefalitidou asociovanou s protilátkami proti gliálnímu fibrilárnímu acidickému proteinu (GFAP), intermediárnímu filamentu přítomnému intracelulárně v astrocytech. Tato autoimunitní astrocytopatie byla poprvé popsána v roce 2016 (Fang et al., 2016). Jedná se o steroid-responzivní onemocnění, které typicky probíhá pod obrazem meningitidy a/nebo encefalitidy a/nebo myelitidy a které je asi v 20 % asociovaná s tumorem (Long et al.,

2018; Flanagan et al., 2017; Iorio et al., 2018; Kimura et al., 2019). Typickým obrazem v likvoru je lymfocytární pleocytóza a hyperproteinorhachie a charakteristický obraz perivenulárního radiálního syčení na MR mozku po aplikaci gadolinia (Fang et al., 2016). Specifické vyšetření protilátek proti GFAP není v současné době v ČR dostupné. Dle epidemiologických studií je prevalence odhadována na 0,6 na 100 000 obyvatel (Dubey et al., 2017) (v ČR tedy kolem 60 pacientů), což svědčí pro významnou poddiagnostikovanost tohoto onemocnění u nás.

Pacient ve věku 45 až 49 let s anamnézou diabetes mellitus 2. typu a morbus Bechtěrev, bez předchozí imunosupresivní léčby, byl na naše pracoviště přeložen z infekčního oddělení, kde byl hospitalizován od září 2021 pro dva měsíce progredující poruchy paměti, změnu osobnosti a poruchu spánku. Těmito obtížím předcházely měsíce trvající zvýšená únava, artralgie a váhový úbytek při průměrné Vstupně vykazoval poruchu krátkodobé paměti, intermitentní neklid a halucinace. Při přijetí na infekční oddělení byla provedena



MUDr. Hana Mojžišová
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
hana.mojzisova@fnmotol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):155-157

Článek přijat redakcí: 7. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 18. 12. 2022

lumbální punkce s nálezem proteinocytologické asociace: hyperproteinorachie (2,1 g/l), pleocytózy (108/3 μ l) a pozitivitu izoelektrické fokuse imunoglobulinu G (IgG) typu 3 (17 oligoklonálních páسů v likvoru, 11 v séru). S předpokladem infekční etiologie byl pacient zajištěn ceftriaxonem, ampicilinem, aciklovirem a antiedematózní léčbou manitem, paralelně s vyšetřením možných mikrobiálních agens. MR mozku (Obr. 1) s podáním gadolinia ukázala T2 hyperintenzní ložiska v bílé hmotě, u části z nichž byla patrná restrikce difuze na DWI sekvenci a po podání gadolinia byl také patrný nenápadný radiální enhancement. MR obraz odpovídal možné encefalitidě, případně se složkou vaskulitidy.

PCR detekce bakteriálních a virových agens v likvoru, protilátky proti treponema pallidum, HIV, hepatitis B a C, tularemii, leptospiróze, testy na *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) (Quantiferon, Mantoux, mikroskopie), viru klíšťové encefalitidy, PCR na

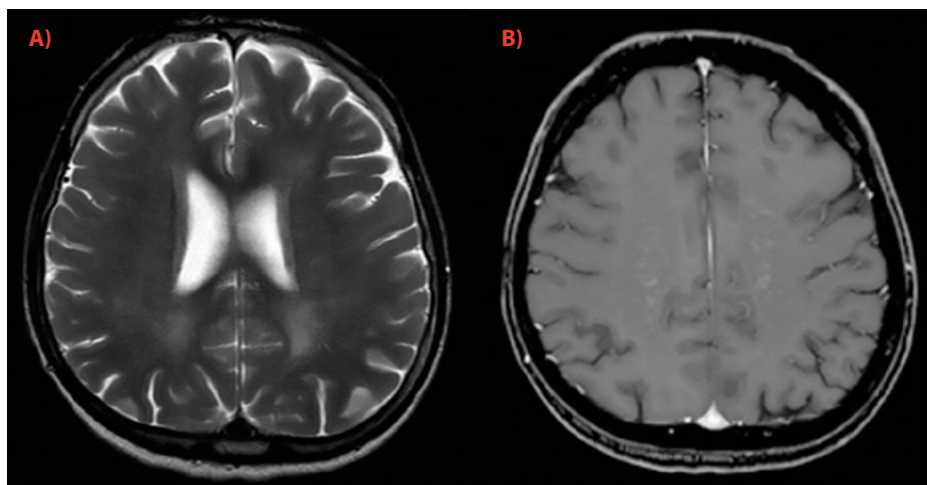
John-Cunningham virus (JCV), kryptokokový antigen v likvoru, byly všechny negativní. Na EEG byl abnormální nález svědčící pro difúzní encefalopatii (generalizovaná pomalá příměs v pásmu theta). Vzorky likvoru a séra byly odeslány do Likvorové laboratoře ve FN Motol, kde byla zjištěna hraniční pozitivita anti-NMDAR protilátek v likvoru. Během hospitalizace na infekčním oddělení bylo nutné farmakologické tlumení kontinuálně intravenózně podávaným tiapridalem. Vzhledem k negativitě provedených vyšetření infekčních agens a hraniční pozitivitě anti-NMDAR protilátek v likvoru byl pacientovi podán SoluMedrol intravenózně v celkové dávce 5 gramů s navazujícím podáváním Prednisonu per os 60 miligramů denně. Na této terapii došlo ke zlepšení stavu. Vzhledem k možnosti paraneoplastické příčiny bylo doplněno celotělové ^{18}F -FDG PET/CT, které neprokázalo FDG viabilní neoplazii.

V době překladu na naše pracoviště byl pacientův stav částečně zlepšen stran kvality

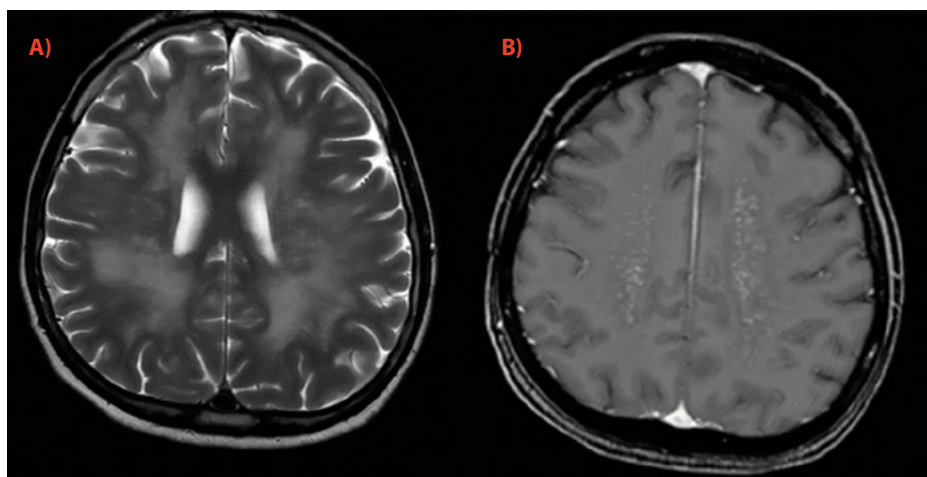
vědomí, ale přetrvávala porucha krátkodobé paměti a na EEG známky bilaterální dysfunkce (intermitentní nepravidelná theta FT bilaterálně místy s převahou vpravo a intermitentní rytmická theta FC bilaterálně). V průběhu hospitalizace dominoval psychomotorický neklid s nutností opakované úpravy psychiatrické medikace. V krevních odběrech byla zjištěna mírná lymfopenie ($0,780 \times 10^9/\text{litr}$), zánětlivé parametry byly v normě. V rámci onkoscreeningu bylo doplněno i sonografické vyšetření skrota – bez patologického nálezu. Pacientovi byly aplikovány intravenózní imunoglobuliny v celkové dávce 125 g během 5 dnů a na této terapii došlo k dalšímu zlepšení stavu. Pacient odmítl kontrolní lumbální punkci a vzhledem ke zlepšení stavu byl propuštěn do domácí péče se zahájením postupného snižování Prednisonu během dvou měsíců na dávku 10 mg denně. Etiologicky jsme zvažovali autoimunitní encefalitidu – protilátky anti-NMDAR v likvoru však byly jen hraničně pozitivní. Na plánované kontrole s odstupem 3 měsíců byl stav dle rodiny i pacienta bez progresu, ale část obtíží přetrvávala (únava, apatie, porucha paměti). Byla naplánována kontrolní MR mozku a kontrolní celotělové FDG PET/CT. Dále bylo provedeno vyšetření séra i mozkomíšního moku z iniciálního odběru (září 2021) na tkáňových řezech potkaních mozků (imunohistochemické barvení), které je doporučováno doplnit v klinicky suspektních případech autoimunitní encefalitidy bez záchytu antineurálních protilátek při použití standardně dostupných metod, či slouží k ověření hraničního či nejasného nálezu autoprotilátek. Nelze jím prokázat specifickou protilátku, ale přítomnost či nepřítomnost specifického vzorce barvení slouží ke confirmaci výsledků testování pomocí cell-based assay (CBA). Vyšetření u našeho pacienta nepotvrdilo výše uvedenou hraniční pozitivitu anti-NMDAR protilátek metodou CBA.

Po dalších 3 měsících rodina pacienta kontaktovala naše pracoviště – od poslední kontroly došlo k postupnému zhoršení stavu (pacient byl dezorientovaný, ležící, udával bolesti nohou). Proběhlé kontrolní celotělové ^{18}F -FDG PET/CT bylo bez průkazu neoplazie. Vzhledem k nálezu na kontrolním MR mozku (Obr. 2) a k relapsu při snížení kortikoterapie byl nález hodnocen jako suspektní autoimunitní anti-GFAP astrocitopatie (Fang et al., 2016) a pacient byl rehospitalizován.

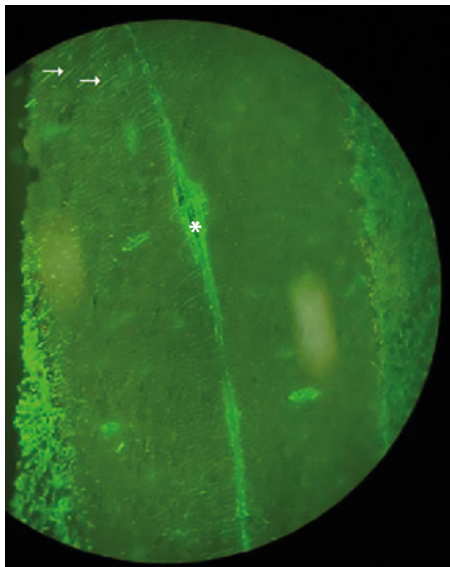
Obr. 1. A) T2 vážený obraz, B) T1 vážený obraz po podání gadolinia



Obr. 2. A) T2 vážený obraz – splývající ložiska zvýšeného signálu v bílé hmotě obou hemisfér, B) T1 vážený obraz po podání gadolinia – charakteristické perivenulární radiální syčení



Obr. 3. Detekce protilátek na tkáňových řezech potkaního mozečku (likvor) pomocí nepřímé imunofluorescence (fluoresceinem značené sekundární protilátky proti lidskému IgG, neředěný vzorek, zvětšení 200×), typické barvení v oblasti pia mater s radiálním barvením subpiálně (* – pia mater, bílá šipka – radiální výběžky Bergmannových glií)



V likvoru byla lymfocytární pleocytóza (40/3 μ l), hyperproteinorachie (1,4 g/l), tentokrát s izolovanou pozitivitou 5 oligoklonálních pásov v likvoru na izoelektrické fokusaci (typ 2). Antineurální protilátky detekovatelné v současné době v ČR komerčními kity byly včetně anti-NMDAR negativní. Z ostatních markerů byl zvýšený laktát (3,7 mmol/l) a chemokin CXCL13 (50,4 pg/ml). Mini-mental state examination (MMSE) screening svědčil pro těžký kognitivní deficit (9/30 bodů). EEG nález byl hodnocen jako možný nekonvulzivní status epilepticus dle modifikovaných Salcburských kritérií (Beniczky et al., 2013), což vedlo k zahájení terapie lacosamidem. Vzhledem k suspekci na autoimunitní GFAP astrocytopatii byly likvor i sérum vyšetřeny na tkáňových řezech značených imunofluorescenčně (Euroimmun

Neurology Mosaic 8) a toto vyšetření podpořilo naši suspekci na anti-GFAP protilátky typickým barvením (v oblasti pia mater a subpiálně) (Obr. 3) (Fang et al., 2016). K potvrzení, že se jedná o anti-GFAP protilátky, byly vzorky odeslány do neuroimunologické laboratoře na Univerzitní klinice Schleswig-Holstein v Kielu v Německu.

Vzhledem k předchozímu dobrému efektu byla opakována léčba první linie: celkem 3 gramy SoluMedrolu intravenózně s následující terapií IVIG v celkové dávce 125 gramů. V rámci diferenciální diagnostiky byla doplněna vyšetření k vyloučení vaskulitidy CNS – nález na očním pozadí i DSA mozkových tepen s přiměřeným nálezem, protilátky asociované s vaskulitidami (a-ANA, a-dsDNA, a-RF i složky komplementu, C3 a C4) byly negativní s výjimkou nespecificky slabě pozitivní ANCA protilátky typu P. Ke konci hospitalizace jsme obdrželi potvrzující výsledek vyšetření anti-GFAP protilátek metodou cell based assay – pozitivní v likvoru, slabě pozitivní v séru. Vzhledem k pozitivitou protilátek potvrzené diagnóze a proběhlému relapsu jsme indikovali druhou linii léčby: cyklofosfamid v dávce 1,5 gramu. Pacient se dostavil s odstupem týdne k jeho aplikaci a krátkodobé hospitalizaci. EEG a MMSE bylo zlepšeno (intermitentní nevýrazná pomalá FT bilaterálně a 30/30 bodů). Bylo pokračováno v podávání cyklofosfamidu v měsíčním intervalu a v pravidelném onkoscreeningu. Klinický stav pacienta je stabilizovaný, kontrolní MR mozku ze září 2022 je s regresí nálezu ve smyslu zmírnění sycení po gadolinu a rozsahu T2 hyperintenzních lézí. Kontrolní vyšetření likvoru pacient odmítá, přesto vzhledem ke stabilizovanému nálezu nyní plánujeme prodloužení intervalu podávání cyklofosfamidu ve stejné dávce na dva měsíce.

Prezentujeme tedy první kazuistiku GFAP astrocytopatie v České republice. Jde o autoimunitní onemocnění s častým multisystémovým postižením CNS – typicky probíhá pod obrazem meningoencefalomyelitidy s možným dominujícím postižením supratentoriálních oblastí s/nebo bez edému optického disku. Příznaky mohou být heterogenní. V menšině případů je možná i paraneoplastická příčina, nejčastěji popisovaným asociovaným tumorem je ovariální teratom (ale i adenokarcinomy různé lokalizace, karcinom ledvin, lymfomy). V našem případě vedly k diagnóze zánětlivý obraz v likvoru a typický MR nález lineárního perivaskulárního radiálního sycení po podání gadolinia, podpořené odpovědí na imunoterapii. Iničiální hraniční pozitivita anti-NMDAR v našem případě je v souladu s nálezem možné vícečetné positivity antineurálních protilátek publikované v literatuře (Gravier-Dumonceau et al., 2022) a demonstruje nutnost vyšetření více metodami v klinicky nejasných případech. Potvrzení diagnózy přinesla pozitivita autoprotilátek třídy IgG anti-GFAP v likvoru, detekce v mozkomíšním moku je více senzitivní i specifická pro toto onemocnění (Gravier-Dumonceau et al., 2022). Vzhledem k tomu, že toto onemocnění často dobře odpovídá na imunoterapii, je v klinicky suspektních případech vhodné pátrat i po autoprotilátkách, které nelze vyšetřit běžně dostupnými komerčními metodami.

Poděkování: Děkuje Infekčnímu a Radiologickému oddělení Slezské nemocnice Opava za referování tohoto zajímavého pacienta a jeho následné předání do naší péče.

Děkujeme Justině Dargvaineine za konzultace případu.

LITERATURA

1. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:28-9. doi:10.1111/epi.12270.
2. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-77. doi:10.1002/ana.25131.
3. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *Jama Neurol*. 2016;73:1297. doi:10.1001/ja-

maneuro.2016.2549.

4. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81:298-309. doi:10.1002/ana.248812.
5. Gravier-Dumonceau A, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity. *Neurology*. 2022;98:e653-68. doi:10.1212/wnl.00000000000013087.
6. Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. Clinical and immunologi-

cal characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:138. doi:10.1136/jnnp-2017-316583.

7. Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol*. 2019;332:91-8. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.04.004.
8. Long Y, Liang J, Xu H, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol*. 2018;25:477-83. doi:10.1111/ene.13531.