

Základní informace o antineurálních protilátkách sdružených s autoimunitními encefalitidami a dalšími syndromy postihujícími centrální nervový systém

Neurologická klinika FN Motol ve spolupráci s Likvorovou laboratoří Ústavu imunologie FN Motol nabízí možnost vyšetření antineurálních protilátek sdružených nejčastěji s autoimunitními encefalitidami (limbickou encefalitidou a NMDAR encefalitidou), ale i dalšími syndromy (např. Stiff person, Morvanův, rychle progredující mozečkový syndrom a dalšími).

Diagnostika autoimunitních encefalitid a dalších onemocnění postihujících CNS sdružených s antineurálními protilátkami se opírá o klinický obraz v kombinaci s nálezy dalších pomocných vyšetření, zejména MR mozku, vyšetření mozkomíšního moku, EEG; přičemž specifické antineurální protilátky v séru a/nebo likvoru mohou, ale nemusí být přítomny. Normální nálezy uvedených pomocných vyšetření včetně antineurálních protilátek však diagnózu autoimunitního onemocnění nervového systému nevyklučují - nález v mozkomíšním moku v závislosti na typu syndromu a protilátky může být často normální (např. až v 75% u LGI1 encefalidity), stejně jako nález na MRI (u více než 50% pacientů s NMDA encefalitidou), vyšetření antineurálních protilátek může být u minimálně 7% autoimunitních encefalitid negativní (tzv. seronegativní autoimunitní encefalidity - diagnostická kritéria viz níže). Proto je kromě vyšetření na komerčně dostupných kitech (PNP, AE mosaic/mozaika) při přetrvávajícím podezření na autoimunitní postižení CNS vhodné doplnit i vyšetření na tkáňových řezech. Vyšetření ale není vhodné indikovat jako screening pacientů s jinak nevysvětlenou neurologickou symptomatikou. Opatrně je vhodné interpretovat pozitivitu protilátek v klinicky nejasných případech, kdy je vhodné jejich pozitivitu (vzhledem k možnosti falešně pozitivních nálezů) verifikovat další metodou, typicky vyšetřením na tkáňových řezech.

Včasná stanovení diagnózy autoimunitní encefalidity významně ovlivňuje prognózu pacientů. Jednak proto, že správně indikovaná imunologická léčba může vést k úplné úpravě stavu a to zvláště u syndromů s protilátkami proti povrchovým antigenům. Dále proto, že při nálezů okultního maligního tumoru, a tedy předpoklad paraneoplastické příčiny, je prognóza závislá na co nejčasnějším zahájení onkologické léčby.

Ošetřující lékaři mohou klinický nález a rozsah požadovaných vyšetření konzultovat:

emailem: neuroimunologie@fnmotol.cz

telefonicky dr. Martin Elišák - 601 082 777

Klinické syndromy postihující CNS a s nimi sdružené antineurální protilátky

Syndrom	Obvyklé příznaky	Sdružené protilátky	Riziko tumoru	Asociované tumory	Další specifika
NMDAR encefalitida	změna chování až psychóza poruchy řeči epileptické záchvaty dyskineze (typické cirkumorální) kvalitativní porucha vědomí dysautonomie	NMDAR	38 %	teratom u mladých žen, u mužů či dětí <12 let i jiné	poměrně častá izolovaná pozitivita v likvoru normální/nеспецифický nález na MR extreme delta brushes na EEG
difuzní kortikální encefalitis	změna chování, epileptické záchvat, multifokální neurologické příznaky	GFAP GABA _A R MOG mGluR1	24 % 50 % raritní 50 %	různé (popsáno málo pacientů) maligní thymom teratom Hodgkinský lymfom	
limbická encefalitida	epileptické záchvaty, změny chování, porucha paměti	Hu (ANNA-1) Ma2 GAD65 AMPA GABA _B R LG11 CASPR2 GlyR DPPX	85 % > 75 % < 15 % > 50 % > 50 % < 10 % < 30 % < 10 % < 10 %	SCLC, NSCLC a další neuroendokrinní karcinom testes, NSCLC SCLC, neuroendokrinní, maligní thymom SCLC, neuroendokrinní, maligní thymom SCLC neuroendokrinní, maligní thymom maligní thymom maligní thymom, Hodgkinský lymfom B lymfomy	možné další příznaky z postižení dalších částí nervového systému dle typu protilátek T2 hyperintezita na MR meziotemporálně (bilat. či unilat.)
kmenová encefalitis	okohybné poruchy, bulbární příznaky, diencefalické postižení (spavost, hyperphagie, hypertermie, endokrinní poruchy)	Ma2 Hu Ri	> 75 % 85 %	NSCLC, nádory varlat SCLC, NSCLC a další neuroendokrinní	

rychle progredující mozečkový syndrom	těžký oboustranný mozečkový syndrom rozvinutý za méně než 3 měsíce (vzácně unilaterální, akutní či naopak chronický průběh)	Yo (PCA-1) SOX1 Ri (ANNA-2) Tr (DNER) mGluR1 GAD65	> 90 % > 90 % > 70 % > 90 % 50 % < 15 %	karcinom prsu, karcinom vaječníku SCLC karcinom prsu, karcinom plic Hodgkinův lymfom Hodgkinův lymfom	
stiff person syndrom	bolestivé svalové křeče (spontánní nebo vyvolané činností či vnějšími smyslovými podněty) ve spojení s trvalou ztuhlostí v důsledku koaktivace agonistických a antagonistických svalů	GAD65 amphiphysin GlyR	< 15 % 80 %	SCLC, neuroendokrinní, maligní thymom SCLC, karcinom prsu	možné varianty stiff limb, další sdružené syndromy s GAD (temporální epilepsie, mozečkové,...)
Morvanův syndrom	encefalopatie (hl. změny chování, halucinace, dysautonomie a poruchy spánku) s hyperexcitabilitou periferních nervů	CASPR2 LGI1	< 30 % < 10 %	maligní thymom neuroendokrinní, maligní thymom	častá porucha spánku agrypnia excitata
izolovaná myelopatie	paraparéza, hranice cití sfinkterová porucha	CV2 amphiphysin	> 80 % 80 %	SCLC, maligní thymom SCLC, karcinom prsu	MR míchy longitudinálně rozsáhlé, symetrické abnormality bílé nebo šedé hmoty často seronegativní
neuromyelitis optica spectrum disorder	myelitida, optická neuritis, syndrom area postrema, (akutní kmenový syndrom, narkolepsie a diencefalické syndromy)	APQ4	< 5 %	adenokarcinomy	MR léze postihující oblasti s expresí AQP4 (viz Doporučené postupy pro diagnostiku NMOSD)
MOG asociovaná onemocnění	monofázická nebo recidivující akutní optická neuritida, myelitida, kmenová, difúzní/kortikální encefalitida	MOG	raritní	teratom	

IgLON5 asociované onemocnění	kombinace příznaků - porucha spánku (parasomnie v REM i non-REM fázi, insomnie) porucha stability chůze kmenové symptomy extrapyramidové poruchy kognitivní deficit, centrální hypoventilace dysautonomie hyperexcitabilita periferních nervů	IgLON5	?	?	starší věk oproti jiným autoimunitním postižením (kolem 60 let věku) možný chronický, progredientní i relaps remitentní průběh
---	---	--------	---	---	--

Zkratky: AQP4 = aquaporin 4; CASPR2 = contactin-associated protein-like 2; DPPX = dipeptidyl peptidase-like protein; GABAAR = gamma-aminobutyric acid-A receptor; GAD = dekarboxyláza kyseliny glutamové (glutamic acid decarboxylase); GFAP = glial fibrillary acidic protein; GlyR = glycine receptor; LE = limbic encephalitis; LGI1 = leucine-rich glioma-inactivated protein 1; mGluR1 = metabotropic glutamate receptor type 1; MOG = myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMDAR = NMDA receptor; SCLC = malobuněčný karcinom (small-cell lung cancer); SPS = stiff-person syndrom.

Diagnostická kritéria seronegativní pravděpodobné autoimunitní encefalitidy -- splněna všechna čtyři následující kritéria:

1. rychlá progresse (méně než 3 měsíce) ztráty krátkodobé paměti, kvalitativní/kvantitativní prouchy vědomí nebo psychiatrické příznaky
2. vyloučení dobře definovaných syndromů autoimunitní encefalitidy
3. nepřítomnost dobře charakterizovaných autoprotilátek v séru a mozkomíšním moku a alespoň dvě z následujících kritérií:
 - a. abnormality MRI svědčící pro autoimunitní encefalitidu*
 - b. CSF pleocytóza, CSF specifické oligoklonální pásy nebo zvýšený CSF IgG index, nebo obojí
 - c. mozková biopsie prokazující inflamatorní infiltráty a vylučující jiné poruchy (např. nádor)
4. vyloučení jiné pravděpodobnější příčiny

*MR hyperintenzní léze v T2/FLAIR sekvencích lokalizované v mediálních temporálních lalocích (uni či bilaterálně) nebo v mnohočetných lokalizacích v šedé a/nebo bílé hmotě kompatibilních s obrazem demyelinizace či zánětlivým postižením

Základní doporučená literatura:

Graus, F. *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology* 15, 391–404 (2016).

Graus, F. *et al.* Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology - Neuroimmunol Neuroinflammation* 8, e1014 (2021).

Cellucci, T. *et al.* Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology - Neuroimmunol Neuroinflammation* 7, e663 (2020).

Abboud, H. *et al.* Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 92, 897–907 (2021).

Abboud, H. *et al.* Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 92, 757–768 (2021).