

Anti-NMDA encefalitida? Ne. Falešná pozitivita anti-NMDA protilátek u pacienta s Creutzfeldt-Jakobovou nemocí

MUDr. Barbora Sklenářová^{1,2}, MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.¹

¹I. neurologická klinika, LF MU, FN u sv. Anny v Brně

²Středoevropský technologický institut (CEITEC), Brno

Anti-NMDA encefalitida je významným zástupcem autoimunitních encefalitid (AIE), na které se v dnešní době v rámci diferenciální diagnostiky stále častěji pomýšlí. Mezi základní klinické projevy AIE patří subakutní rozvoj poruchy paměti, epileptické záchvaty a psychiatrické symptomy. V rámci diagnostiky je důležité potvrzení positivity protilátek, u anti-NMDA encefalitidy se jedná o protilátky proti N-metyl-D-aspartát receptorům. Existují i případy positivity anti-NMDA protilátek nejasného klinického významu, v literatuře se objevuje vzácná asociace anti-NMDA protilátek a Creutzfeldt-Jakobovy nemoci, jak je tomu i v naší kazuistice.

Klíčová slova: anti-NMDA encefalitida, autoimunitní encefalitida, Creutzfeldt-Jakobova nemoc.

Autoimmune encephalitis? Not. False positivity of anti-NMDA antibodies in patient with Creutzfeldt-Jacob disease

Anti-NMDA encephalitis is one of many types of autoimmune encephalitis (AIE), about which we are thinking during diagnostic process even more in these days. Typical symptoms of AIE are loss of memory, epileptic seizures and psychiatric symptoms. During diagnostic process is important to find positivity of antibodies, in the case of anti-NMDA encephalitis there are antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors, which are placed on almost all neurons in the brain and spinal cord. Early diagnosis and treatment of this disease is an important prognostic factor. However there are some cases, in which there is no association between anti-NMDA antibodies and autoimmune encephalitis, as we can see in the following case report.

Key words: anti-NMDA encephalitis, autoimmune encephalitis.



videozáznam ke kazuistice na www.neurologiepropraxi.cz

Úvod

Autoimunitní encefalitida (AIE) je v dnešní době rozšířená diagnostická jednotka, na kterou se stále častěji pomýšlí v souvislosti s výskytem poruchy paměti, epileptických záchvatů a psychiatrické symptomatologie. Její lepší diagnostiku nám umožnilo zejména dobře dostupné

laboratorní vyšetření protilátek asociovaných s tímto onemocněním (anti-NMDA, anti-GAD, anti-LGI1, anti-CASPR2).

Anti-NMDA encefalitida je jednou z nejčastějších autoimunitních encefalitid (Granerod et al., 2010). Výskyt je častější u mladých žen a dětí, průběh je charakteristicky stupňovitý.

Při včasné stanovené diagnóze a následné imunoterapii je anti-NMDA encefalitida plně reverzibilní. V rámci léčby první linie se využívají kortikosteroidy, IVIG nebo plazmaferéza. Pokud nedojde ke zlepšení stavu do dvou týdnů, je vhodné sáhnout po terapii 2. linie, kterou představuje léčba rituximabem nebo

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Sklenářová, barbora.sklenarova@fnusa.cz

I. neurologická klinika, LF MU, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 68–70

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2019

cyklofosfamidem, opakování léčby 1. linie se nedoporučuje (Titulaer et al., 2013).

V současnosti ale víme, že pozitivita anti-NMDA protilátek není zcela patognomická pro diagnózu AIE a tyto protilátky se můžou vyskytovat také u demyelinizačních onemocnění (Titulaer et al., 2014) nebo u Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (Rossi et al., 2015), o čem se přesvědčíme i v následující kazuistice.

Kazuistika

Poprvé byl pacient vyšetřen na naší klinice v únoru 2016, v této době mu bylo 57 let. Stěžoval si na necharakteristické obtíže, udával bolesti hlavy, obtíže s řečí, zpomalení psychomotorického tempa. V neurologickém nálezů byla popisována lehká anomická expresivní afázie, dysgrafie a hyporeflexie na horních končetinách. CT vyšetření mozku s kontrastní látkou a EEG byly v normě. V mozkomíšním moku byl přítomen hraniční nález 10 monocytů/ μ l, protilátky proti boreliím a neurovirům byly negativní. Doplnili jsme neuropsychologické vyšetření, dle kterého psycholog konstatoval alteraci myšlení a chování, místy až paranoidní a bludné nastavení. Vzhledem k tomuto nálezu jsme pacienta přeložili do Psychiatrické nemocnice v Černovicích k dalšímu došetření a terapii.

Asi po měsíci, tj. v březnu 2016, jsme obdrželi výsledky protilátek asociovaných s autoimunitními encefalitidami, byl přítomen vysoký titr anti-NMDA protilátek jak v séru, tak i v likvoru. Pacienta jsme opětovně hospitalizovali, při přijetí byla přítomna balbuties, končetinová a axiální rigidita, instabilita chůze. Doplnili jsme MR vyšetření mozku, kde byl přítomen pouze nález drobných nespecifických periventrikulárních hypersignálních lézí. U pacienta jsme realizovali terapii intravenózními kortikoidy, současně jsme po domluvě s konziliárním psychiatrem zredukovali antipsychotickou medikaci. Výše uvedená terapie vedla u pacienta ke zlepšení zdravotního stavu, následně byl pacient propuštěn do domácí péče.

Pacient se dostavil na ambulantní kontrolu na naši kliniku v květnu 2016, rodina referovala opětovně zhoršení stavu, dle vyjádření partnerky „nechce nic dělat, nechce se umývat, nekomunikuje“. Na základě těchto faktů jsme realizovali další hospitalizaci, byla provedena plazmaferéza a aplikovány intravenózní imunoglobuliny (IVIG), avšak tato terapie byla bez výraznějšího efektu.

Vzhledem k možnosti paraneoplastické etiologie anti-NMDA encefalitidy jsme provedli onkologický screening (CT břicha, CT plic, celotělový PET), tento byl negativní, následně byl pacient propuštěn do ambulantní péče. Pacient se na další kontrolu dostavil v červnu 2016, rodina referovala další zhoršení zdravotního stavu, byla provedena kontrolní lumbální punkce, která prokázala opětovně vysoký titr anti-NMDA protilátek jak v séru, tak v likvoru (video).

Vzhledem k selhání první linie terapie (IVIG, plazmaferéza) jsme se rozhodli zahájit terapii druhé linie, tj. aplikaci cyklofosfamidů. Po podání 3 gramů cyklofosfamidů v období od července 2016 do září 2016 se u nás objevily výrazné pochybnosti stran správnosti diagnózy autoimunitní anti-NMDA encefalitidy. Stav pacienta přes intenzivní imunosupresivní terapii progredoval, navíc docházelo k recidivujícím závažným infekcím, zvláště urogenitálního traktu, s nutností hospitalizace na interní jednotce intenzivní péče (JIP). Zopakovali jsme likvorologické vyšetření, cytologické vyšetření bylo v normě, avšak přetrvávala jednoznačná pozitivita anti-NMDA protilátek. Onkologický screening byl opětovně negativní, EEG vyšetření bylo hodnocené jako lehce až středně nespecificky abnormní pro intermitentní zpomalení nad oběma frontotemporálními oblastmi. Na pozitronové emisní tomografii (PET) byl přítomen bifrontální hypometabolismus. Byl vyšetřen rovněž protein 14-3-3, který byl negativní.

Na základě neefektivity imunosupresivní terapie a opakovaných život ohrožujících infekcí jsme se po dlouhých rozvahách a rozhořování s rodinou rozhodli diagnózu přehodnotit, vyjádřili jsme podezření na rychle progredující neurodegenerativní onemocnění, nejspíše Creutzfeldt-Jakobovu nemoc (CJD) a ukončili jsme neefektivní imunosupresivní terapii. Pacient v listopadu 2016, tj. po deseti měsících trvání nemoci, zemřel na přidružené interní komplikace. Následně byla provedena pitva s potvrzením diagnózy sporadické formy CJD.

Diskuze

AIE jsou zánětlivá onemocnění asociovaná s tvorbou patogenních autoprotiátek. Mezi základní klinické projevy AIE patří subakutní rozvoj poruch paměti, epileptické záchvaty a psychiatrické symptomy (Krýsl, 2015). U na-

šeho pacienta byla v úvodu přítomna psychiatrická symptomatologie, která nás ihned na začátku onemocnění nutila pomýšlet na diagnózu AIE. Následně nám náš předpoklad „potvrdil“ průkaz anti-NMDA protilátek jak v séru, tak v likvoru. Pozitivita tohoto typu protilátek byla lehce překvapivá, protože anti-NMDA jsou pozitivní zvláště u mladých žen, u nichž bývají asociovány s ovariálním teratomem, ale mohou být přítomny i v jiných věkových skupinách. Po zjištění positivity anti-NMDA protilátek jsme aplikovali kortikoidy, následně došlo k částečnému zlepšení klinického stavu pacienta. Otázkou je souvislost aplikovaných kortikoidů a zlepšení stavu pacienta. Dle dostupné literatury není popisován žádný efekt kortikoidní terapie u CJD. Toto klinické zlepšení proto připisujeme významné redukci antipsychotické medikace, která byla pacientovi nastavena za hospitalizace v Psychiatrické nemocnici.

Následně vzhledem k opětovnému zhoršení stavu jsme aplikovali IVIG, plazmaferézu a zahájili druhou linii terapie, tj. aplikaci cyklofosfamidů. Výše uvedená terapie neměla žádný efekt, z tohoto důvodu jsme se rozhodli přehodnotit diagnózu. K jejímu přehodnocení nás vedl: (1) atypický charakter pacienta, (2) neefektivita imunosupresivní terapie, (3) nežádoucí účinky terapie. Vyjádřili jsme klinické podezření na CJD, kterou jsme potvrdili histopatologicky po smrti pacienta. Pozitivita anti-NMDA protilátek je patognomická pro anti-NMDA encefalitidu, ale může se vyskytovat rovněž u pacientů s CJD, herpetickou encefalitidou a roztroušenou sklerózou (Elišák et al., 2017). Existuje studie, která prokazuje pozitivitu anti-NMDA protilátek u 5 % pacientů se sporadickou formou CJD (Rossi et al., 2014).

Závěr

Touto kazuistikou bychom chtěli upozornit na fakt, že při diagnostice neurologických onemocnění bychom na základě jednoho vyšetření neměli upírat svoji pozornost pouze jedním směrem, je nutné zvažovat zejména klinický stav pacienta a efektivitu terapie. Při aplikaci imunosupresivní terapie je pacient ohrožen nežádoucími účinky této léčby. Bohužel, u námi prezentovaného pacienta správné určení diagnózy nevedlo k vyléčení, ale prezentace tohoto případu nám může posloužit při další diagnostice v budoucnu.

LITERATURA

1. Eliáš M, Meluzínová E, Hanzalová J, Lišková P, Krýsl D, Do-
ležalová I, Štětkařová I, Marušíč P. Anti-NMDAR protilátky
u demyelinizačních onemocnění. *Cesk Slov Neurol N* 2017;
80/113(3): 332–335.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh
AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ,
Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown
DW, Crowcroft NS. Causes of encephalitis and differences
in their clinical presentations in England: a multicentre, po-
pulation-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;
10(12): 835–844.
3. Krýsl D. Autoimunitní encefalitidy. *Neurol. praxi* 2015; 16(6):
317–323.
4. Rossi M, Mead S, Collinge J, Rudge P, Vincent A. Neuronal
antibodies in patients with suspected or confirmed sporadic
Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
Published Online First: 22 September 2014. doi: 10.1136/
jnnp-2014-308695.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Gla-
ser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-
Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N,
Torrents A, Saiz A, Rosenfeld M, Balice-Gordon R, Graus F,
Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term
outcome in patients with anti-NMDA receptor encephali-
tis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*
2013; 12(2): 157–165.
6. Titulaer MJ, Hoftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCrac-
ken L, Cellucci T, Benson LA, Shu H, Irioka T, Hirano M, Sin-
gh G, Cobo Calvo A, Kaida K, Morales PS, Wirtz PW, Ya-
mamoto T, Reindl M, Rosenfeld MR, Graus F, Saiz A, Dal-
mau J. Overlapping demyelinating syndromes and anti-
-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*
2014; 75(3): 411–428.

13. Valašsko-lašské neurologické symposium



6.–7. 11. 2020
Hotel Soláň, Karolinka

VÍCE INFORMACÍ NA
www.solen.cz
SOLE N

