

Autoimunitní encefalitida s pozitivitou anti-Caspr2 protilátek

MUDr. Martin Sabela^{1,2}, doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice v Ostravě

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Prezentujeme kazuistiku 61letého muže s rychlým rozvojem epileptických záchvatů, encefalopatie, deliria, syndromu periferní hyperexcitability a dysautonomie, u kterého byly prokázány anti-Caspr2 protilátky a jehož stav se rychle upravil po léčbě vysokými dávkami kortikosteroidů. Následně uvádíme krátký přehled patofyziologie anti-Caspr2 syndromů, přehled klinického spektra obtíží s důrazem na typický Morvanův syndrom, diagnostiku a terapii těchto syndromů.

Klíčová slova: anti-Caspr2, autoimunitní encefalitida, Morvanův syndrom.

Autoimmune encephalitis associated with anti-Caspr2 antibodies

We present a case report of a 61-year-old man with an acute onset of epileptic seizures, encephalopathy, delirium, peripheral nerve hyperexcitability syndrome and dysautonomy with identified anti-Caspr2 antibodies whose clinical status has promptly improved after a high dose of corticosteroids. Subsequently a short review of anti-Caspr2 pathophysiology, spectrum of clinical manifestation with emphasis put on a typical Morvan syndrome, diagnostics and treatment of these conditions is presented.

Key words: anti-Caspr2, autoimmune encephalitis, Morvan syndrome.

Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku 61letého muže akutně přijatého na Neurologickou kliniku Fakultní nemocnice Ostrava po ojedinělém neprovokovaném generalizovaném epileptickém záchvatu. Vstupně byla v neurologickém nálezu patrna pouze pozáchvatová zmatenost. Druhý den po přijetí přetrvávala zmatenost a známky kognitivního deficitu, stav se postupně zhoršoval s rozvojem deliria, slabosti dolních končetin, ojedinělých myoklonických záškubů a známek dysautonomie (hyperhidrózy, zácpy a retence močové). MR mozku prokázalo restriktci v difuzi s postižením čistě korové vrstvy temporo-okcipitálně vlevo. EEG bylo patologické s fotoparoxysmální reakcí frontálně vlevo a následným rozvojem epileptických výbojů fronto-temporálně vlevo.

Likvorologicky byla přítomna lehká lymfocytární pleocytóza (15 elementů/ μ l), proteinorachie byla v normě (0,27 g/l), nebyla prokázána intrathekální syntéza oligopásů, sérologie neurotrofních virů a borrelií byla negativní. Revmatologický screening, paraneoplastické protilátky byly rovněž negativní. Diagnóza autoimunitní encefalitidy byla podpořena pozitivitou anti-Caspr2 protilátek v séru v titru 1 : 40, které jsme vzhledem ke klinickému průběhu hodnotili jako signifikantní.

Zahájili jsme pulzní terapii methylprednisonem (celkem 5 g) s převedením na taper prednison, po které se stav pacienta rychle zlepšil, kognitivní funkce se upravily do normy, odezněly myoklonické záškuby, retence močová i projevy hyperhidrózy, nicméně stále přetrvávala slabost dolních končetin.

MR hrudní a bederní páteře neprokázalo myelopatii.

Počítačová tomografie (CT) s podáním kontrastní látky hrudníku, břicha a pánve neprokázala primární tumor, proto jsme etiologii onemocnění uzavřeli jako autoimunitní. Posléze byl pacient přeložen na rehabilitační kliniku, kde se jeho stav postupně upravil k normě.

Protilátky anti-Caspr2

Protein Caspr2 (contactin-associated protein 2) patří mezi tzv. buněčné adhezni molekuly a spolu s LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) je zásadní pro správnou lokalizaci a expresi napěťově řízených draslíkových kanálů (VGKC) v centrálním (CNS), autonomním (ANS) i periferním nervovém

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Sabela, martin.sabela@fno.cz

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice v Ostravě

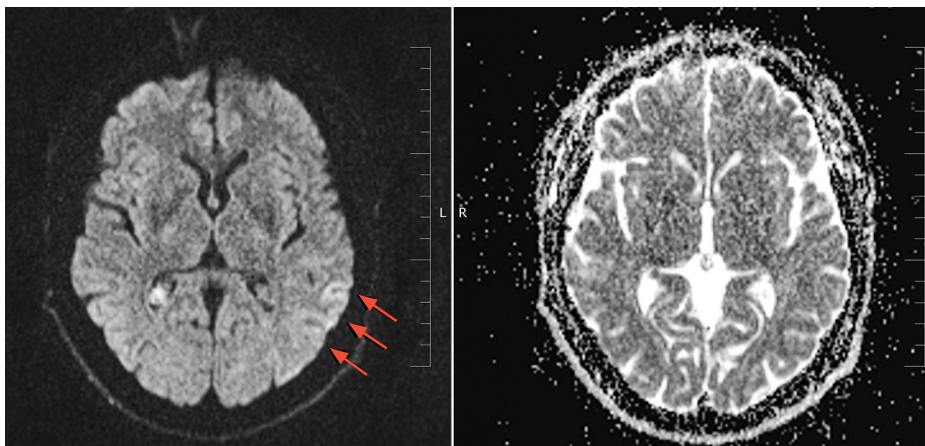
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):249-251

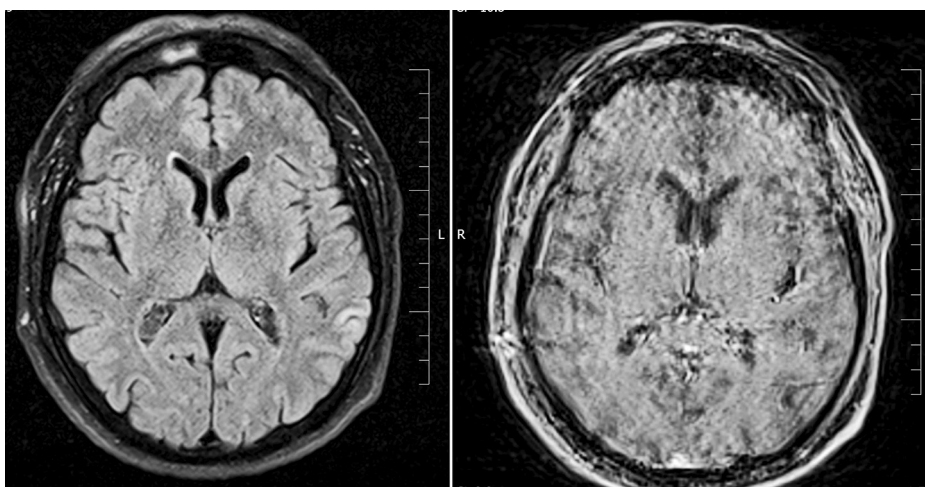
Článek přijat redakcí: 18. 10. 2021

Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2022

Obr. 1. Snímky MR mozku, DWI b1000 (vlevo) a ADC (vpravo). Šipky ukazují na restriktci v difuzi s rozšířením korové vrstvy temporo-okcipitálně vlevo



Obr. 2. Snímky MR mozku, zachycena stejná etáž ve FLAIR (vlevo) a T1 (vpravo)



systému (PNS) (Breis et al., 2020). Nejvíce je exprimován v mesiotemporální oblasti, limbickém systému, bazálních gangliích, senzitivních drahách a v periferním nervstvu (Boyko et al., 2020). V případech přítomnosti anti-Caspr2 protilátek dochází k dysfunkci VGKC, poruše repolarizace nervové membrány a následné hyperexcitabilitě nervového systému, což vede k širokému spektru klinických příznaků. Protilátky anti-Caspr2 mohou být jako typické antineuronální protilátky detekovány v séru i mozkomíšním moku.

Pozitivita anti-Caspr2 je v 70 % případů čistě dysimunní etiologie, v 20 % případů je doprovázena thymomem. Ostatní malignity jsou méně časté (okolo 10 %) (Boyko et al., 2020).

Klinické spektrum pacientů s anti-Caspr2

Vzhledem k expresi Caspr2 molekul v mnoha částech CNS, ANS i PNS je klinické spektrum

velice variabilní. V doposud nejrozsáhlejším systematickém přehledu (Boyko et al., 2020) čítajícím celkem 667 pacientů byly identifikovány tyto nejčastější syndromy:

- autoimunitní encefalitida 51,5 % pacientů,
- limbická encefalitida 38,7 % pacientů,
- syndrom periferní hyperexcitability 37,7 % pacientů,
- Morvanův syndrom 22,7 % pacientů,
- mozečkový syndrom 14,7 % pacientů.

Průběh neparaneoplastické formy onemocnění bývá typicky monofázický, ale relaps byl popsán ve 14 až 40 % případů (Binks et al., 2018).

Široké spektrum klinických obtíží činí diagnostiku anti-Caspr2 syndromů poměrně obtížnou. Typicky na ně pomýšlíme u pacientů se známkami akutní či subakutně se rozvíjející dysfunkce CNS s nově vzniklým kognitivním deficitem, psychózou, epileptickými projevy v kombinaci s hyperexcitabilitou periferního

nervového systému (křeče, myoklonie, fascikulace, neuropatická bolest). Možné jsou také známky dysfunkce autonomního nervového systému (hyperhidróza, kardiiovaskulární instabilita, zažívací obtíže). Jako nejtypičtější pro přítomnost anti-Caspr2 protilátek zůstává Morvanův syndrom.

Morvanův syndrom

Augustine Marie Morvan v roce 1890 popsal u pěti pacientů syndrom encefalopatie, neuromyotonie a dysautonomie, který nazval „la chorée fibrillaire de Morvan“. V rámci tohoto syndromu byl popisován postupný rozvoj deliria, insomnie, hyperhidrózy, pruritu, svalových záškubů a bolestivých svalových záškubů u starších mužů (Abou-Zeid et al., 2012).

Klinické spektrum Morvanova syndromu je tvořeno různě vyjádřenou poruchou všech tří složek nervového systému (Masood et al., 2020; van Sonderen et al., 2016):

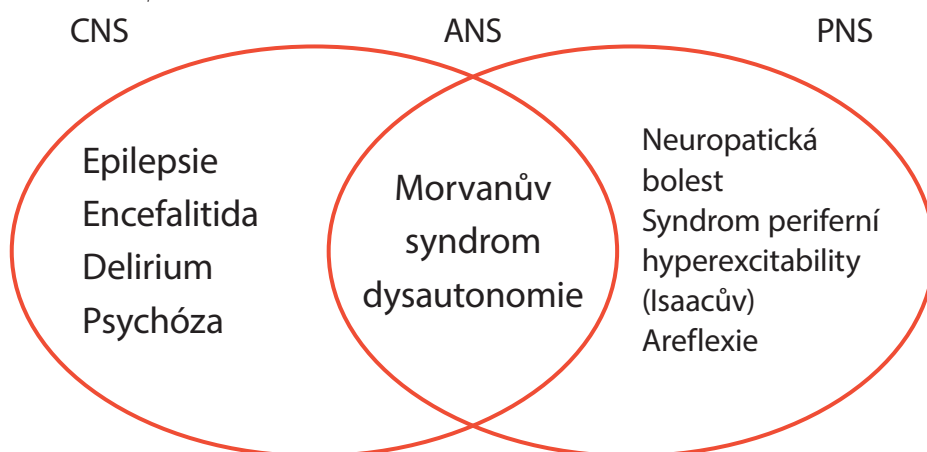
- CNS – encefalopatie, insomnie, delirium, halucinace, zmatenost, agitovanost,
- ANS – nadměrné pocení, febrilie, slinění, zácpa, pruritus, arytmie, hypertenze, vzácně SIADH,
- PNS – areflexie, neuropatická bolest, fascikulace, myokymie, periferní myoklonus, bolestivé křeče a pocit ztuhlosti.

Diferenciálně diagnosticky je potřeba pomýšlet na limbickou encefalitidu (asociovanou s jinými typy anti-neuronálních protilátek), Isaacův syndrom (syndrom periferní hyperexcitability bez známek poruchy CNS či dysautonomie), Guillain-Barré syndrom či fatální familiární insomnii.

Diagnostika

Základem určení správné diagnózy je znalost klinického spektra anti-Caspr2 syndromů, tedy typické kombinace autoimunitní encefalidity, syndromu periferní hyperexcitability a dysautonomie. MR mozku může ukazovat známky typické autoimunitní encefalidity, atrofii hippocampů či mesiotemporální sklerózy, ale nález na MRI může být zcela normální (až v 53 % případů). EEG graf může být normální, encefalopaticky zpomalený či prokáže epileptiformní grafoelementy. EMG potvrdí syndrom periferní hyperexcitability. Likvorologické vyšetření vyloučí infekční etio-

Obr. 3. Volně převzato z Breis et al., 2020



logii encefalitidy, ale jinak je nález nespecifický, někdy bývá přítomna lehká lymfocytární pleocytóza a mírná hyperproteinorhachie (Boyko et al., 2020). Základem je vyšetření spektra antineuronálních protilátek v séru i likvoru, které prokáže anti-Caspr2 protilátky. V případě jejich positivity je vhodné doplnit zobrazovací vyšetření k vyloučení paraneoplastické etiologie, typicky thymomu.

Terapie

V léčbě se využívá vysokých dávek methylprednisolonu, intravenózních imu-

noglobulinů a výměnných plazmaferéz. U pacientů refrakterních na tuto léčbu byla publikována efektivita rituximabu, cyklosporinu, cyklofosfamidů a mykofenolát mofetilu. V případě průkazu thymomu či jiného nádorového onemocnění je indikována léčba primárního tumoru (Nosadini et al., 2015).

Diskuze

Význam positivity anti-Caspr2 protilátek je vždy nutno hodnotit v kontextu klinického nálezu, paraklinických vyšetření a velikosti titru protilátek. Náhodný záchyt

nízkého titru v séru je častý a jejich význam bývá nadhodnocován. Pouze hladina titrů protilátek v séru vyšší než 1 : 128 je považována za jednoznačně signifikantní (Bien et al., 2017). Diagnostice napomůže i pozitivita protilátek v mozkomíšním moku. V případě prezentované kazuistiky pacient splňoval diagnostická kritéria autoimunitní encefalitidy a vzhledem ke klinickému průběhu jsme vyhodnotili i izolovanou seropozitivitu anti-Caspr2 v titru 1 : 40 za klinicky signifikantní. V klinicky méně jasných případech může být pozitivita anti-Caspr2 v nízkém titru zavádějící. Limitací práce nicméně zůstává absence verifikace seropozitivity anti-Caspr2 další metodou – pomocí imunofluorescence na cell based assay, absence průkazu anti-Caspr2 v mozkomíšním moku a absence kontrolního vyšetření séra po imunoterapii k průkazu snížení titru či vymizení anti-Caspr2 v séru.

Děkujeme Radiodiagnostickému ústavu Fakultní nemocnice Ostrava za poskytnutou obrazovou dokumentaci. Zvláštní poděkování patří MUDr. Pavle Hanzlíkové, Ph.D., za poskytnutí a popis snímků.

LITERATURA

1. Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2012;13(4): 214-227.
2. Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, et al. Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol*. 2017;24(1): 175-186.
3. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and re-

- lated antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(5):526-534.
4. Boyko M, Au KKL, Casault C, et al. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol*. 2020;267:1137-1146.
5. Breis LC, Schlindwein MAM, Gonçalves MVM. Anti-CASPR2 antibodies clinical significance and its main phenotypes. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7:330-334.
6. Masood W, Sitammagari KK. Morvan Syndrome (Morvan

- Fibrillary Chorea, MFC) [cit. 2020-10-10]. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507887/>.
7. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419.
8. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521-528.