proLékaře.cz | 26.7.2025

doi: 10.48095/cccsnn2025101

Paraneoplastické neurologické syndromy a autoimunitní encefalitidy – 10letá monocentrická observační studie

Paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis – 10-year monocentric observational study

Souhrn

Cíl: Seznámit s aktuálními diagnostickými kritérii neurologických paraneoplastických syndromů a autoimunitních encefalitid a na vlastním souboru poskytnout zkušenosti s diagnostikou a léčbou. *Metodika:* Provedli jsme 10letou observační studii paraneoplastických neurologických syndromů a autoimunitních encefalitid na naší klinice v letech 2014–2023, jednalo se o kombinaci retrospektivního a prospektivního sledování. Dle diagnostických kritérií z roku 2021 byly stanoveny diagnóza, klinický syndrom, protilátky, typ nádoru, průběh nemoci, léčba a prognóza. *Výsledky:* Identifikovali jsme 23 pacientů s autoimunitními encefalitidami a paraneoplastickými neurologickými syndromy. Průměrný věk stanovení diagnózy byl 57,6 roku, 69,6 % bylo žen. Nejčastějším paraneoplastickým neurologickým syndromem / autoimunitní encefalitidou byla limbická encefalitida. Anti-Yo byla nejčastěji stanovenou protilátkou. Paraneoplastické neurologické syndromy byly asociovány nejčastěji s malobuněčným karcinomem plic (pět pacientů). Imunomodulační léčbu podstoupilo 95,7 % pacientů. K úmrtí během sledování došlo v souvislosti s nádorem či paraneoplastickým neurologickým syndromem / autoimunitní encefalitidou u 47,8 % pacientů. *Závěr:* Studie potvrzuje nízkou incidenci autoimunitních encefalitid a paraneoplastických neurologických syndromů, ale i přes vyvíjející se léčbu a diagnostické metody také vysokou mortalitu.

Abstract

Aim: To introduce the current diagnostic criteria of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis and to provide experience with diagnosis and treatment using our own cohort. *Methods:* We conducted a 10-year observational study of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis in our department from 2014 to 2023; it was a combination of a retrospective and prospective follow-up. Diagnosis, clinical syndrome, antibodies, tumor type, disease course, treatment, and prognosis were determined according to the 2021 diagnostic criteria. *Results:* 23 patients with autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurologic syndromes were identified. The mean age of diagnosis was 57.6 years, and 69.6% were female. The most common paraneoplastic neurologic syndrome/autoimmune encephalitis was limbic encephalitis. Anti-Yo was the most frequently determined antibody. Paraneoplastic neurologic syndromes were most frequently associated with small cell lung cancer (5 patients). 95.7% of patients underwent immunomodulatory therapy. Death during follow-up was related to tumor or paraneoplastic neurologic syndrome/autoimmune encephalitis in 47.8% of patients. *Conclusion:* The study confirms a low incidence of autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurologic syndromes, but also a high mortality rate despite evolving treatments and diagnostic methods.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Potužník[1], J. Vejskal[1], K. Štibraná[1], M. Peterka[1,2], R. Tupý[3]

[1] Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
[2] Neurologická klinika LF UK Hradec Králové
[3] Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.
Neurologická klinika
LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 923/80
323 00 Plzeň
e-mail: potuznikp@fnplzen.cz

Přijato k recenzi: 29. 8. 2024
Přijato do tisku: 26. 3. 2025

Klíčová slova

paraneoplastický neurologický syndrom – autoimunitní encefalitidy – mozkomíšní mok – protilátky – nádorové onemocnění – autoimunita

Key words

paraneoplastic neurologic syndrome – autoimmune encephalitis – cerebrospinal fluid – antibodies – cancer – autoimmunity

proLékaře.cz | 26.7.2025

Úvod

Současná diagnostika paraneoplastických neurologických syndromů (PNS) vyžaduje porozumění jejich klinické, imunologické a onkologické heterogenitě. PNS jsou způsobeny vzdáleným imunitně zprostředkovaným působením nádoru a tvoří asi 10 % všech nemetastatických neurologických komplikací u pacientů s nádorovým onemocněním [1,2]. Jsou definovány jako neurologické poruchy, které mohou postihnout jakoukoliv část nervového systému, mají obvykle stereotypní klinické projevy, asociaci s nádory a imunitně zprostředkovanou patogenezi, jež je podporována častou přítomností specifických neurálních protilátek [3].

Diagnóza PNS může být svízelná a současně vyžaduje i vyloučení přímého postižení nervového systému nádorem, nepřímého postižení způsobeného koagulopatií, neurotoxickou léčbou, metabolickými komplikacemi a infekcemi [1,4]. Incidence se pohybuje okolo 1,6–8,9 případů na 1 000 000 obyvatel/rok a tato jednotka je pravděpodobně poddiagnostikována [4,5].

Mezi vysoce rizikové fenotypy, které jsou sdružené s nádorovým onemocněním, patří encefalomyelitida, limbická encefalitida (LE), rychle progredující cerebelární syndrom (dle starší klasifikace subakutní cerebelární degenerace), syndrom opsoklonus – myoklonus, senzitivní neuronopatie, gastrointestinální pseudoobstrukce a Lambert-Eatonův myastenický syndrom [3].

Dle nových diagnostických kritérií z roku 2021 se protilátky dělí podle rizika jejich asociace s nádorem na vysoce rizikové (> 70% asociace s nádorovým onemocněním), středně rizikové (30–70% asociace s nádorovým onemocněním) a nízce rizikové (< 30% asociace s nádorovým onemocněním) [3], v tab. 1–3 jsou uvedeny protilátky stanovované v ČR.

Do našeho souboru jsme zařadili i autoimunitní encefalitidy (AIE) a pacienty s nově vzniklým refrakterním epileptickým statusem (new-onset refractory status epilepticus; NORSE).

Etiologie NORSE je ve většině případů kryptogenní, ale v některých případech již byla prokázána autoimunitní etiologie a zjištěny neurální protilátky [6].

Autoimunitní encefalitidy dělíme dle diagnostických kritérií na možné, pravděpodobné a definitivní. Pro stanovení diagnózy možné a pravděpodobné AIE ve většině případů není nutný průkaz neurálních protilátek, ale u definitivní AIE je zpravidla potřeba. Samozřejmě i jednoznačně autoimunitní LE se může vyskytnout bez detekovaných protilátek. Pro definitivní stanovení diagnózy séronegativní autoimunitní LE je nutné splnit všechna čtyři následující kritéria:

1. klinické známky postižení limbického systému (subakutně rozvinutá kognitivní po-

Tab. 1. Vysoce rizikové protilátky (> 70% asociace s nádorovým onemocněním) stanovované v ČR (upraveno dle Grause [3]).

Protilátka	Syndrom	Pravděpodobnost nádoru (%)	Obvykle asociované tumory	Pohlaví, věk a další specifika
Vysoce rizikové protilátky (> 70% asociace s nádorovým onemocněním)				
Hu (ANNA-1)	senzitivní neuronopatie, chronická gastrointestinální pseudoobstrukce, encefalomyelitida, limbická encefalitida	85	SCLC >> NSCLC, další neuroendokrinní tumory, neuroblastom	Limbická encefalitida je obvykle neparaneoplastická u pacientů < 18 let.
CV2/CRMP5	encefalomyelitida, senzitivní neuronopatie	> 80	SCLC, thymom	Pacienti s thymomem jsou mladší a mají častěji MG a méně často neuropatii.
SOX1	LEMS s anebo bez rychle progredujícího cerebelárního syndromu	> 90	SCLC	Větší korelace se SCLC než konkrétní neurologickou symptomatikou.
Amphiphysin	polyradikulopatie, senzitivní neuronopatie, encefalomyelitida, stiff-person syndrom	80	SCLC, karcinom prsu	Běžná koincidence protilátek. Pacienti s izolovanými anti-amphiphysin protilátkami jsou častěji ženy s karcinomem prsu a stiff-person syndromem.
Ri (ANNA-2)	kmenový/mozečkový syndrom, syndrom opsoklonus-myoklonus	> 70	karcinom prsu > karcinom plic (SCLC a NSCLC)	Karcinom prsu u žen, karcinom plic u mužů.
Yo (PCA-1)	rychle progredující cerebelární syndrom	> 90	karcinom ovaria, prsu	Téměř vždy u žen. U mužů by měl být prokázán tumor produkující protilátku.
Ma2 a/nebo Ma1	limbická encefalitida, diencefalitida, kmenová encefalitida	> 75	tumor varlat, NSCLC	Mladí muži: tumor varlat a izolovaná pozitivita Ma2; starší pacienti: SCLC a pozitivita Ma1/2 (obojí).
Tr (DNER)	rychle progredující cerebelární syndrom	90	Hodgkinův lymfom	

LEMS – Lambert-Eatonův myastenický syndrom; MG – myastenia gravis; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; SCLC – malobuněčný karcinom plic

proLékaře.cz | 26.7.2025

Tab. 2. Středně rizikové protilátky (30–70% asociace s nádorovým onemocněním) stanovované v ČR (upraveno dle Grause [3]).

Protilátka	Syndrom	Pravděpodobnost nádoru (%)	Obvykle asociované tumory	Pohlaví, věk a další specifika
Středně rizikové protilátky (30–70% asociace s nádorovým onemocněním)				
AMPAR	limbická encefalitida	> 50	SCLC, maligní thymom	Paraneoplastický původ je pravděpodobnější při současném výskytu jiných onkoneurálních protilátek.
$GABA_BR$	limbická encefalitida	> 50	SCLC	Paraneoplastický původ je častěji u starších mužů, kuřáků, a ve spojení s protilátkami anti-KCTD16. Většina případů u mladých pacientů není paraneoplastická.
NMDAR	anti-NMDAR encefalitida	38	ovariální nebo extraovariální teratom	Tumor (většinou ovariální teratom) převažuje u žen ve věku 25–45 let (50 %). Starší pacienti mají tumory méně často (< 25 %), obvykle karcinomy. Paraneoplastické případy dětí jsou velmi vzácné (< 10 %).
CASPR2	Morvanův syndrom	50	maligní thymom	CASPR2 protilátka by měla být považována za středně rizikovou pouze u Morvanova syndromu. Při výskytu s jinými neurologickými syndromy je riziko velmi nízké.

SCLC – malobuněčný karcinom plic

Tab. 3. Nízce rizikové protilátky (< 30% asociace s nádorovým onemocněním) stanovované v ČR (upraveno dle Grause [3]).

Protilátka	Syndrom	Pravděpodobnost nádoru (%)	Obvykle asociované tumory	Pohlaví, věk a další specifika
Nízce rizikové protilátky (< 30% asociace s nádorovým onemocněním)				
CASPR2	limbická encefalitida, získaná neuromyotonie (Isaacův syndrom), Morvanův syndrom	< 30	maligní thymom	Morvanův syndrom je častěji spojen s maligním thymomem (~50 %), zatímco limbická encefalitida je téměř vždy neparaneoplastická.
GAD65	limbická encefalitida, stiff-person syndrom, mozečková ataxie	< 15	SCLC, další neuroendokrinní tumory, maligní thymom	Paraneoplastický původ je pravděpodobnější u starších pacientů, mužů, a ve spojení s neuronálními protilátkami nebo atypickými klinickými projevy.
LGI1	limbická encefalitida	< 10	maligní thymom, neuroendokrinní tumory	Paraneoplastické případy jsou pozorovány hlavně u pacientů s Morvanovým syndromem a sérovou pozitivitou protilátek LGI1 a CASPR2.
DPPX	encefalitida s hyperexcitabilitou CNS, progresivní encefalomyelitida s rigiditou a myoklonem	< 10	neoplázie z B-buněk	

SCLC – malobuněčný karcinom plic

rucha, epileptické záchvaty a psychiatrické příznaky);
2. na MR mozku nález bilaterálních T2-hyperintenzivních změn v mediální části temporálních laloků;
3. pleocytóza v likvoru a/nebo epileptiformní nebo pomalá aktivita v temporální oblasti na EEG;
4. vyloučení jiných příčin [7].

Autoimunitní encefalitidy, vč. skupiny protilátkově negativních encefalitid, profitují z imunomodulační terapie a u některých se může vyskytnout nádorové onemocnění [8].

Soubor a metodika

Provedli jsme 10letou observační studii pacientů s PNS a AIE vyšetřených na Neurologické klinice LF UK a FN Plzeň v období 1. 1. 2014 – 31. 12. 2023, jednalo se o kombinaci retrospektivního a prospektivního sledování. Byli zařazeni pacienti hospitalizovaní a/nebo ambulantně sledovaní na naší klinice.

Dle diagnostických kritérií z roku 2021 byly stanoveny diagnóza PNS, klinický syndrom, protilátky a typ nádoru. U AIE neparaneoplastické etiologie byla diagnóza stanovena na základě typického klinického obrazu (např. LE – trias epileptických záchvatů, subakutně rozvinuté kognitivní poruchy a psychiatrických příznaků), MR mozku, protilátky, likvoru a popř. EEG nálezu.

U všech pacientů byly vyhodnoceny fenotyp autoimunitního onemocnění, věk a pohlaví, čas do stanovení diagnózy od objevení prvních symptomů, typ protilátek, cytobiochemické vyšetření likvoru, vč. oligoklonálních pásů, histologické stanovení nádorového onemocnění v případě jeho prokázání a zvolená imunomodulační léčba. Dále jsme hodnotili dobu trvání onemocnění k 31. 12. 2023 a v případě úmrtí pacienta dobu od prvních příznaků PNS/AIE do exitu.

proLékaře.cz | 26.7.2025

Pomocí zobrazovacích metod (MR, fluordeoxyglukózové [^{18}FDG] PET/CT), elektrofyziologických metod (EEG, EMG, EP) a vyšetření likvoru jsme vyloučili jinou etiologii postižení nervového systému. U žádného z pacientů nebylo prokázáno přímé postižení nervového systému nádorem, nepřímé postižení způsobené koagulopatií, neurotoxickou léčbou, metabolickými komplikacemi a infekcemi (kompletní laboratorní vyšetření, vč. likvorologického).

Neurální protilátky byly stanoveny ze séra a likvoru v laboratořích FN Motol a/nebo Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Vyšetřovány byly protilátky proti titinu (Tit), recoverinu (Rec), proteinkináze C (PKC), dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD65), Zic4, delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER, Tr), sex determining region Y-box 1 (SOX1), Ma2 a Ma1, amphiphysinu, collapsin response mediator protein 5 (CV2/CRMP5), Ri, Yo, Hu, glutamátovému N-metyl-D-aspartátovému receptoru (NMDAR), podjednotkám glutamátových AMPA receptorů (AMPAR1, AMPAR2), contactin-associated protein 2 (CASPR2), leucin-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1), podjednotkám receptorů pro gamma-aminomáselnou kyselinu (GABAB1/BR), dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX).

Všichni pacienti měli provedené screeningové onkologické vyšetření – RTG plic, UZ břicha, ^{18}FDG PET/CT trupu, v případě negativity jsme ^{18}FDG PET/CT trupu zopakovali po 6 měsících či při opětovném navrácení nebo zhoršení příznaků na již zavedené imunomodulační terapii. U všech pacientů s AIE, NORSE a PNS postihujícími CNS byla provedena MR mozku, popř. míchy při myelitidě.

Výsledky

Na Neurologické klinice LF UK a FN Plzeň bylo za 10leté období (1. 1. 2014 – 31. 12. 2023) stanoveno 23 případů PNS/AIE (tab. 4). Jednalo se o 16 žen a 7 mužů, průměrný věk pacientů byl v době prvních příznaků PNS/AIE 57,6 roku. Doba do stanovení diagnózy byla průměrně 4,8 měsíce, medián 1 měsíc.

Byly popsány tyto fenotypy autoimunitních onemocnění: 9× LE, 5× rychle progredující cerebelární syndrom, 2× subakutní senzitivní neuronopatie, 2× stiff-person syndrom, 2× NORSE, 1× syndrom opsoklonus-myoklonus, 1× akutní nekrotizující myelitida a 1× encefalomyelitida.

Tab. 4. Paraneoplastické neurologické syndromy a autoimunitní encefalitidy stanovené na Neurologické klinice LF UK a FN Plzeň v období 1. 1. 2014–31. 12. 2023.

Pacient	Typ PNS/AIE	Pohlaví	Věk 1. příznaků (roky)	Protilátka	Likvor – celková bílkovina a buněčnost	OP L/S	Nádor	Imunoterapie	Doba do stanovení dg. (měsíce)	Doba přežití od prvních příznaků PNS/AIE k 31. 12. 2023 (měsíce)
1	limbická encefalitida	ž	57	negat.	0,94 g/l + 3 mononukleáry/mm^3	neprov.	0	KS	1	exitus (7)
2	limbická encefalitida	ž	70	Ma2/Ta	0,47 g/l + 9 mononukleárů + 1 polynukleár/mm^3	neprov.	ovarium	KS	1	exitus (11)
3	stiff-person syndrom	m	71	GAD65	0,38 g/l + 3 mononukleáry/mm^3	18/0	0	KS +IVIG +RTX	16	50
4	subakutní nekrotizující myelitida	ž	69	negat.	1,21 g/l + 1 mononukleár/mm^3	0	CLL	KS +IVIG	4	31
5	rychle progredující cerebelární syndrom	ž	58	Yo	0,82 g/l + 160 mononukleárů/mm^3	0	ovarium	KS +IVIG	1	exitus (5)
6	limbická encefalitida	ž	67	negat.	0,33 g/l + 44 mononukleárů + 1 polynukleár/mm^3	24/10	0	KS	1	116
7	limbická encefalitida	ž	48	negat.	0,47 g/l + 1 mononukleár/mm^3	0	0	KS	4	13
8	limbická encefalitida	m	46	LGI1	0,38 g/l + 1 mononukleár/mm^3	0	0	KS	1	18

AIE – autoimunitní encefalitida; CLL – chronická lymfocytární leukemie; dg. – diagnóza; IVIG – intravenózní imunoglobuliny; KS – kortikosteroidy; L/S – likvor/sérum; m – muž; negat. – negativní; neprov. – neprovedeno; OP – oligoklonální pásy; PNS – paraneoplastický neurologický syndrom; RTX – rituximab; ž – žena

proLékaře.cz | 26.7.2025

Tab. 4 – pokračování. Paraneoplastické neurologické syndromy a autoimunitní encefalitidy stanovené na Neurologické klinice LF UK a FN Plzeň v období 1. 1. 2014–31. 12. 2023.

Pacient	Typ PNS/AIE	Pohlaví	Věk 1. příznaků (roky)	Protilátka	Likvor – celková bílkovina a buněčnost	OP L/S	Nádor	Imunoterapie	Doba do stanovení dg. (měsíce)	Doba přežití od prvních příznaků PNS/AIE k 31. 12. 2023 (měsíce)
9	NORSE	ž	28	negat.	0,21 g/l + 2 mononukleáry/mm^3	0	0	KS+IVIG	1	exitus (6)
10	rychle progredující cerebelární syndrom	ž	77	Yo	1,33 g/l + 16 mononukleárů/mm^3	neprov.	ovarium	KS+IVIG	1	exitus (1)
11	rychle progredující cerebelární syndrom	ž	66	Yo	0,36 g/l + 6 mononukleárů + 1 polynukleár/mm^3	8/2	tuba	KS+IVIG	1	5
12	senzitivní neuronopatie	ž	66	Hu	0,39 g/l + 2 mononukleáry + 1 polynukleár/mm^3	0	SCLC	KS +IVIG	24	24
13	limbická encefalitida	ž	73	LGI1	0,37 g/l + 3 mononukleáry/mm^3	0	0	KS+IVIG +RTX	4	1
14	limbická encefalitida + uveitida	ž	70	CV2 a Ri	2,3 g/l + 187 mononukleárů/mm^3	10/0	SCLC	KS	1	exitus (16)
15	limbická encefalitida	ž	69	negat.	1,02 g/l + 2 mononukleáry/mm^3	0	MM	KS	1	exitus (2)
16	encefalomyelitida	m	65	amphiphysin +Hu	0,65 g/l + 13 mononukleárů + 1 polynukleár/mm^3	10/3	SCLC	KS+IVIG	6	exitus (8)
17	rychle progredující cerebelární syndrom	ž	62	Yo	0,69 g/l + 6 mononukleárů/mm^3	16/0	ovarium	KS	1	exitus (19)
18	senzitivní neuronopatie	m	71	neprov.	0,61 g/l + 6 mononukleárů/mm^3	17/5	SCLC	0	1	exitus (6)
19	rychle progredující cerebelární syndrom	ž	62	negat.	0,29 g/l + 1 mononukleár/mm^3	0	SCLC	KS +IVIG	8	exitus (39)
20	NORSE	m	33	negat.	0,39 g/l + 3 mononukleáry/mm^3	0	MM	KS +IVIG	1	17
21	stiff-person syndrom	ž	43	GAD65	0,31 g/l + 4 mononukleáry/mm^3	12/0	0	IVIG	22	45
22	syndrom opsoklonus-myoklonus	m	1	neprov.	0,23 g/l + 28 mononukleárů + 2 polynukleáry/mm^3	neprov.	neuroblastom	KS	1	57
23	limbická encefalitida	m	52	LGI1	0,75 g/l + 3 mononukleáry/mm^3	0	0	KS +PLEX	8	32
průměr			57,6						4,8	exitus u 47,8 % pacientů
medián									1	(průměrná doba přežití 10,9 měsíce)

AIE – autoimunitní encefalitida; CLL – chronická lymfocytární leukemie; dg. – diagnóza; IVIG – intravenózní imunoglobuliny; KS – kortikosteroidy; L/S – likvor/sérum; m – muž; MM – maligní melanom; negat. – negativní; neprov. – neprovedeno; NORSE – new-onset refractory status epilepticus; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; OP – oligoklonální pásy; PLEX – výměnné plazmaferézy; PNS – paraneoplastický neurologický syndrom; RTX – rituximab; SCLC – malobuněčný karcinom plic; ž – žena

proLékaře.cz | 26.7.2025

U 13 pacientů byly detekovány neurální protilátky, nejčastěji stanovenou protilátkou byla anti-Yo (4×), následovaly anti-LGI1 (3×), anti-Hu a anti-GAD65 (2×), 1× byly přítomny anti-amphiphysin, anti-Ma2/Ta, anti-CV2 a anti-Ri. U dvou pacientů byly přítomny dvě protilátky, osm pacientů bylo séronegativních. V případě dvou pacientů nebylo vyšetření provedeno. U ročního dítěte hospitalizovaného na Dětské klinice primárně s podezřením na cerebelitidu se vyvinul syndrom opsoklonus-myoklonus a byl diagnostikován neuroblastom, vyšetření protilátek pak již nebylo doplňováno. U pacienta s malobuněčným plicním karcinomem (SCLC) v terminálním stadiu hospitalizovaného na Plicní klinice s diagnostikovanou subakutní senzitivní neuronopatií také již nebyly protilátky doplněny.

Definitivní PNS byl diagnostikován u 13 pacientů a jeden pacient s NORSE měl v anamnéze maligní melanom, celkem tedy bylo nádorové onemocnění zjištěno u 14 pacientů (60,9 %). Anamnesticky známý nádor byl přítomen u šesti z nich, u osmi pacientů PNS předcházel onkologické diagnóze. Nejčastěji asociovaným nádorem byl SCLC, jednalo se o pět pacientů, u nichž se vyskytla 2× subakutní senzitivní neuronopatie, 1× LE s paraneoplastickou uveitidou (potvrzeno očním lékařem), 1× rychle progredující cerebelární syndrom a 1× encefalomyelitida (resp. encefalomyeloradikuloneuritida). SCLC byl asociován s protilátkami anti-Hu, anti-Ri, anti-amphiphysin a anti-CV2. U čtyř pacientek byl diagnostikován karcinom ovaria a u jedné karcinom tuby s generalizací vč. ovarií. Tyto pacientky měly ve čtyřech případech rychle progredující cerebelární syndrom a jedna pacientka LE. Protilátkami asociovanými s karcinomy ovarií byly anti-Yo (rychle progredující cerebelární syndrom) a anti-Ma2/Ta (LE). Dalšími nádorovými onemocněními byly maligní melanom, chronická lymfocytární leukémie a neuroblastom.

Z autoimunitních onemocnění neparaneoplastické etiologie byla nejčastější LE, 3× se jednalo o LGI1 encefalitidu, 3× o séronegativní LE, 2× o stiff-person syndrom s anti-GAD65 protilátkami a 1× o NORSE. U tří séronegativních pacientek s LE byl odpovídající klinický obraz (trias epileptických záchvatů, subakutně rozvinuté kognitivní poruchy a psychiatrických příznaků), MR mozku s nálezem bilaterálních T2-hyperintenzivních změn v oblasti hipokampů a epileptiformní EEG nález, 1× byla v likvoru pleocytóza, 1× proteinocytologická disociace (v tomto případě byla diagnóza LE potvrzena pitvou). I přes negativitu neurálních protilátek splnily tyto pacientky kritéria definitivní autoimunitní LE dle Grause [7]. U dvou pacientek také diagnózu podpořila velmi dobrá odpověď na léčbu kortikosteroidy (KS).

S výjimkou jediného pacienta byly všichni pacienti (95,7 %) léčeni imunomodulační léčbou, vždy KS s nebo bez kombinace s další léčbou – intravenózní imunoglobuliny (IVIG), výměnné plazmaferézy (PLEX), rituximab. U jednoho pacienta nebyla již léčba podána z důvodu terminálního stadia onkologického onemocnění.

K úmrtí během sledování došlo v souvislosti s nádorem či PNS/AIE u 47,8 % pacientů, průměrně 10,9 měsíce od prvních příznaků. Přítomnost nádorového onemocnění predikovala horší průběh. V případě souvislosti PNS s nádorem došlo k úmrtí u 64,3 % pacientů (devět pacientů, pouze pět pacientů s nádorovým onemocněním přežívá k 15. 7. 2024), a to průměrně 12 měsíců od začátků prvních neurologických příznaků. Ve skupině bez prokázané malignity zemřeli dva pacienti (22,2 %) během doby sledování, příčinou úmrtí byl prolongovaný superrefrakterní status epilepticus trvající průměrně 6,5 měsíce. Při rozdělení pacientů dle vysoce rizikových fenotypů zemřeli z devíti pacientů s LE čtyři (44,4 %), u tří z nich bylo přítomno nádorové onemocnění. U všech pěti pacientek s rychle progredujícím cerebelárním syndromem byla zjištěna malignita a k úmrtí došlo v 80 % případů (čtyři pacientky). Senzitivní neuronopatie byla vždy asociována se SCLC a úmrtnost byla 50 % (zemřel jeden pacient ze dvou). Zemřel také pacient s paraneoplastickou encefalomyelitidou, resp. encefalomyeloradikuloneuritidou, asociovanou se SCLC. Jediný dětský pacient s neuroblastomem a syndromem opsoklonus-myoklonus žije.

Diskuze

V roce 2021 byla publikována nová diagnostická kritéria PNS, na naší klinice jsme v posledních 10 letech diagnostikovali PNS a AIE u 23 pacientů. Lze předpokládat, že všichni pacienti v Plzeňském kraji (578 707 obyvatel k 31. 12. 2021 [9]) jsou s PNS a AIE vyšetřeni na naší klinice (hospitalizace či konziliární vyšetření), a incidence se tím pádem pohybuje okolo čtyř případů na 1 000 000 obyvatel/rok, což odpovídá celosvětovým epidemiologickým datům [4,5].

V našem souboru byly nejčastějším autoimunitním onemocněním LE, konkrétně LE s LGI1 protilátkami. LE lze rozlišit dle asociace s protilátkami na téměř vždy neparaneoplastické (protilátky anti-LGI1 a anti-CASPR2), paraneoplastické ve více než 50 % (anti-$GABA_B$R a anti-AMPAR) a paraneoplastické téměř vždy (anti-Hu, anti-Ma2). LE patří mezi akutní či subakutní nebo progresivní zánětlivá onemocnění mozku [3].

LGI1 encefalitida je příkladem onemocnění s dominantní úlohou patogenních protilátek. Tyto protilátky se váží na extracelulární epitop lokalizovaný na cytoplazmatické membráně a jejich vazba indukuje fixaci komplementu a následnou komplementem zprostředkovanou buněčnou smrt [10]. LE s protilátkami LGI1 postihuje častěji muže, hlavně ve věku kolem 50–60 let. Klinicky se projevuje typickou triádou příznaků LE – epileptickými záchvaty, subakutně rozvinutou poruchou krátkodobé paměti a psychiatrickými změnami. Přibližně u 50 % nemocných je přítomna hyponatremie z inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). V rozsáhlé nizozemské studii s retro- i prospektivním sledováním byla incidence LGI1 encefalitidy 0,83/1 000 000 obyvatel [11]. Nejčastěji se vyskytují fokální záchvaty autonomní, kognitivní a faciobrachiální dystonické záchvaty, které většinou předchází poruchám paměti [11–13]. U našich pacientů potíže začaly autonomními záchvaty, vč. typických záchvatů s piloerekcí jako popisují Yang et al. [14], faciobrachiálními dystonickými záchvaty a superrefrakterním epileptickým statusem. Zvolenými protizáchvatovými léky byly levetiracetam, brivaracetam, lamotrigin a eslikarbamazepin, který je doporučeným lékem u LGI1 encefalitidy [15]. MR mozku prokáže T2-hyperintenzitu hipokampu u 74 % pacientů a tyto léze se ve 44 % procentech vyvíjejí do mesiotemporální sklerózy [11], u 2/3 našich pacientů byla MR negativní. Dle Durra et al. je likvor u LGI1 encefalitidy abnormální pouze u 36 % pacientů, tj. chybí intratekální syntéza imunoglobulinů, může být pleocytóza a porušená hematoencefalická bariéra [16]. LGI1 protilátky se typicky vyskytují v séru, v likvoru jsou vzácné [17], i u našich pacientů byly protilátky detekovány pouze v séru. Imunomodulační terapie je s dobrou klinickou odpovědí u 80 % pacientů, výrazně dochází k poklesu frekvence záchvatů, kognitivní funkce se obnovují pomaleji. Časté jsou relapsy (35 %) a 2letá mortalita byla

proLékaře.cz | 26.7.2025

v nizozemské studii 19 % [11]. V našem souboru byla velmi dobrá odpověď na léčbu u 2/3 pacientů, 73letá pacientka prodělala superrefrakterní status epilepticus. Byla léčena KS, IVIG a rituximabem, přesto je její stav nadále velmi vážný a trvá hospitalizace na jednotce dlouhodobé intenzivní péče (k 15. 7. 2024).

I v našem souboru se potvrdilo, že LE s LGI1 protilátkami jsou často neparaneoplastické. Paraneoplastický původ se prokáže u méně než 10 % pacientů, nejčastěji se jedná o maligní thymom a neuroendokrinní tumory [3].

Paraneoplastická LE s anti-Ma2 protilátkami se vyskytla u karcinomu ovaria.

U pěti pacientek v menopauze byl diagnostikován rychle progredující cerebelární syndrom. Klinické případy potvrzují i bez ohledu na přítomnost protilátek (obvykle protilátky anti-Yo), že u tohoto syndromu se nejčastěji jedná o PNS asociovaný s karcinomem ovaria a/nebo nádory prsu, dále následuje karcinom tuby [18]. I v našem souboru byl histologicky u tří pacientek potvrzen karcinom ovaria a u jedné karcinom tuby s generalizací do ovarií, u všech čtyř byly pozitivní protilátky anti-Yo. Jedna pacientka měla SCLC bez průkazu protilátek. V případech s karcinomem ovaria u tří pacientek rychle progredující cerebelární syndrom předcházel diagnostice nádoru o 1 měsíc, u pacientky s nádorem tuby se PNS rozvinul 1,5 měsíce po gynekologické operaci, po které zůstalo nádorové reziduum. I přes rychlou diagnostiku a léčbu primárního onemocnění došlo u 80 % pacientek k exitu. Pacientka s karcinomem tuby má nyní (k 17. 7. 2024) progresi onkomarkeru CA 125 i PNS a čeká ji opětovné zahájení chemoterapie, prognóza je nejistá.

Dalším příkladem typického fenotypu s nádorovou asociací je syndrom opsoklonus-myoklonus u ročního chlapce a jeho spojení s neuroblastomem, v rozsáhlé demografické studii je uváděn medián výskytu v 1,5 roku života [19].

Senzitivní neuronopatie byla u našich dvou pacientů asociovaná se SCLC, u jedné pacientky byly přítomny protilátky anti-Hu, u druhého pacienta nebyly vyšetřeny. Senzitivní neuronopatie se kromě SCLC také pojí s thymomem a karcinomem prsu. Typickými protilátkami jsou anti-Hu, anti-CV2 a anti-amphiphysin [20–22].

Paraneoplastická encefalomyelitida, která je charakterizována dysfunkcí více systémů, vč. možnosti postižení zadních míšních kořenů, radikulopatie a periferní neuropatie, je nejčastěji spojena se SCLC a protilátkami anti-Hu a anti-CV2 [3,23–25]. U našeho pacienta začala klinicky jako nebolestivá motorická polyradikulopatie asociovaná se SCLC a protilátkami anti-Hu a anti-amphiphysin. Pitva prokázala v mozku a míše intenzivní zejména lymfocytární perivaskulární infiltrát a potvrdila tak paraneoplastickou encefalomyeloradikuloneuritidu.

U pacientů s NORSE v našem případě nebyly prokázány neurální protilátky a likvorologické vyšetření bylo také negativní. Třicetitříletý pacient s anamnézou maligního melanomu v remisi se po intenzivní léčbě epileptického statusu, vč. imunomodulační, stabilizoval. Dvacetiosmiletá pacientka na superrefrakterní status epilepticus zemřela za 6 měsíců od začátku potíží. Také 69letá pacientka s maligním melanomem v anamnéze přijatá pro epileptický status zemřela za 2 měsíce od prvních příznaků, neurální protilátky byly negativní, ale diagnózu potvrdil pitevní nález subakutní bilaterální LE s perivaskulární infiltrací drobnými lymfoidními elementy s tmavými jádry a mikrogliální aktivací. Jednalo se tedy o protilátkově negativní LE.

V pátrání po primárním tumoru je indikována ^{18}FDG PET/CT trupu. Při negativním nálezu a vysoce rizikovém fenotypu, přítomnosti vysoce rizikových protilátek nebo středně rizikových protilátek v kombinaci s kouřením a vyšším věkem je doporučeno její opakování v intervalu 6 měsíců po dobu 2 let. Dále bychom kontrolní ^{18}FDG PET/CT trupu měli zopakovat při snížení odpovědi na imunomodulační terapii, tj. pokud u již stabilních pacientů na imunomodulační terapii dojde k navrácení nebo zhoršení jejich neurologických příznaků [3].

Z imunomodulační terapie volíme jako léky první volby vysokodávkované KS, IVIG či PLEX. Jako druhou volbu jsme u pacientky se superrefrakterním epileptickým statusem při LE asociované s LGI1 protilátkami indikovali rituximab, ev. lze ve 2. linii použít cyclofosfamid [26].

Závěr

Náš soubor s incidencí okolo čtyř případů na 1 000 000 obyvatel/rok potvrzuje vzácný výskyt PNS a AIE. Z praktického hlediska je důležité na PNS a AIE myslet a v případě rizikových faktorů intenzivně a i opakovaně pátrat po primárním nádoru. Vyšetření neurálních protilátek bychom měli indikovat vždy ze séra a likvoru.

Bohužel i při zvyšujícím se povědomí o těchto vzácných jednotkách, lepších možnostech diagnostiky a léčby trvá vysoká mortalita těchto onemocnění.

Poznámka

V online rozšířené verzi článku formou typických kazuistik ukazujeme průběh LE asociované s LGI1 protilátkami, rychle progredujícího cerebelárního syndromu s anti-Yo protilátkami a senzitivní neuronopatie s anti-Hu protilátkami.

Etické aspekty

Studie nepodléhá schválení etickou komisí, pacienti podepsali souhlas s diagnostickým a léčebným procesem.

Finanční podpora

Podporováno projektem Institucionálního výzkumu MZČR – FNPl, 00669806 a the Cooperatio Program of Charles University, research area NEUR.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007; 2(1): 22. doi: 10.1186/1750-1172-2-22.

2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003; 349(3): 1543–1554. doi: 10.1056/NEJMra023009.

3. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S et al. updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8(4): e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014.

4. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J Neurol 2019; 267(1): 26–35. doi: 10.1007/s00415-019-09544-1.

5. H'ebert J, Riche B, Vogrig A et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7(6): e883. doi: 10.1212/NXI.0000000000000883.

6. Hanin A, Cespedes J, Huttner A et al. Neuropathology of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). J Neurol 2023; 270(8): 3688–3702. doi: 10.1007/s00415-023-11726-x.

7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016; 15(4): 391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.

8. Mojžišová H, Krýsl D, Hanzalová J et al. Antibody-negative autoimmune encephalitis: a single-center retrospective analysis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023; 10(6): e200170. doi: 10.1212/NXI.0000000000200170.

9. Český statistický úřad, Obyvatelstvo Plzeňského kraje – 2021 [online]. Dostupné z URL: https://csu.gov.cz/produkty/obyvatelstvo-plzenskeho-kraje-2022.

10. Krýsl D, Elišák M. Autoimunitní encefalitidy. Cesk Slov Neurol N 2015; 78/111(1): 7–23. doi: 10.14735/amcsnn20151.

11. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology 2016; 87(14): 1449–1456. doi: 10.1212/WNL.0000000000003173.

12. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment

proLékaře.cz | 26.7.2025

in a broadening phenotype. Brain 2013; 136(Pt 10): 3151–3162. doi: 10.1093/brain/awt212.
13. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. Ann Neurol 2017; 82(1): 79–92. doi: 10.1002/ana.24979.
14. Yang J, Sun Q, Yang G. Pilomotor seizures in a patient with LGI1 encephalitis. Front Neurol 2020; 11: 61. doi: 10.3389/fneur.2020.00061.
15. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. Neurology 2019; 92(19): e2185–e2196. doi: 10.1212/WNL.0000000000007475.
16. Dürr M, Nissen G, Sühs KW et al. CSF Findings in acute NMDAR and LGI1 antibody-associated autoimmune encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8(6): e1086. doi: 10.1212/NXI.0000000000001086.
17. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. Pract Neurol 2021; 21(5): 412–423. doi: 10.1136/practneurol-2020-002567.
18. McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: the cerebellum and beyond. Arch Neurol 2011; 68(10): 1282–1289. doi: 10.1001/archneurol.2011.128.
19. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. Front Neurol 2017; 8: 468. doi: 10.3389/fneur.2017.00468.
20. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001; 124(Pt 6): 1138–1148. doi: 10.1093/brain/124.6.1138.
21. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. Neurology 2018; 90(2): e103–e110. doi: 10.1212/WNL.0000000000004803.
22. Dubey D, Jitprapaikulsan J, Bi H et al. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: a recognizable clinicopathologic syndrome. Neurology 2019; 93(20): e1873–e1880. doi: 10.1212/WNL.0000000000008472.
23. Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(8): 1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
24. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001; 124(Pt 6): 1138–1148. doi: 10.1093/brain/124.6.1138.
25. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Ann Neurol. 2001; 49(2): 146–154.
26. Verma N, Jaffer MH, Kolli AS et al. Updates in the management of paraneoplastic syndrome. Semin Neurol 2024; 44(1): 36–46. doi: 10.1055/s-0043-1777353.

Na webu csnn.eu naleznete kazuistiky k tomuto článku.

Soutěž o nejlepší práci

publikovanou v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie

V roce 2025, stejně jako v předchozích letech, probíhá soutěž o nejlepší článek v časopise Cesk Slov Neurol N.
Zařazeny budou práce otištěné v číslech 2025/1–6.

Předem děkujeme všem autorům za zaslané příspěvky.