proLékaře.cz | 7.8.2025

doi: 10.14735/amcsnn2017224

Anti-NMDAR encefalitida v dětském věku – kazuistika

Anti-NMDAR Encephalitis in Children – a Case Report

Souhrn

Autoimunitní encefalitidy jsou v dětském věku vzácným postižením centrálního nervového systému. V případě, že jsou primárně postiženy struktury limbického systému s odpovídající klinickou symptomatologií, pojednáváme o limbické encefalitidě. Vyskytují se jako součást paraneoplastických projevů nebo jako autoimunitní zánětlivé postižení struktur limbického systému. Spektrum nespecifických příznaků může vést k mylné diagnóze s nesprávně vedenou terapií a následky pro pacienta. Kazuistika popisuje 15letou pacientku s autoimunitní formou anti-N-metyl-D-aspartát receptorovou (anti-NMDAR) encefalitidou. Primárními projevy byl *de novo* epileptický paroxysmus se subakutně se rozvíjející a progredující kvalitativní poruchou vědomí. Pro aseptický zánět v mozkomíšním moku byla pacientka odeslána s podezřením na infekční meningoencefalitidu. Diagnóza autoimunitní anti-NMDAR encefalitidy byla potvrzena přítomností protilátek z mozkomíšního moku i ze séra. Pro akutně se zhoršující stav byla nutná eskalace terapie zahrnující kortikoterapii, plazmaferézu, imunoglobuliny, imunosupresiva vč. biologické léčby. I přes řadu komplikací, vč. ohrožení vitálních funkcí, se pacientka uzdravila bez trvalých následků.

Abstract

Autoimmune encephalitis is a rare condition of the central nervous system in children. In cases of primary involvement of the limbic system structures with corresponding clinical symptoms, we use the term limbic encephalitis. They occur as part of paraneoplastic symptoms or as autoimmune inflammation of the limbic system structures. The spectrum of non-specific symptoms can lead to misdiagnosis with improperly selected therapy and sequelae for the patient. We present a case of a 15-year-old patient with an autoimmune form of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis. The primary manifestation was de novo epileptic paroxysmus with subacutely evolving and progressing qualitative impairment of consciousness. Aseptic inflammation in the cerebrospinal fluid led to a suspicion of infectious meningoencephalitis. Diagnosis of anti-NMDAR encephalitis was confirmed by the presence of antibodies in the cerebrospinal fluid and in the serum. Following acute deterioration of the condition, it was necessary to intensify therapy with corticosteroids, plasmapheresis, immunoglobulins, immunosuppressives and biological treatment. Despite complications, including impaired vital functions, the patient was cured without permanent sequelae.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
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. Mikolášek[1], Š Aulická[2], L. Homola[1], J. Štěrba[3], J. Bednářová[4], L. Krbková[1]

LF MU a FN Brno:
[1] Klinika dětských infekčních nemocí
[2] Klinika dětské neurologie
[3] Klinika dětské onkologie
[4] Oddělení klinické mikrobiologie

MUDr. Peter Mikolášek
Klinika dětských infekčních nemocí
LF MU a FN Brno
Černopolní 22a
Brno 625 00
e-mail:
petermikolasek@yahoo.com

Přijato k recenzi: 14. 1. 2016
Přijato do tisku: 10. 11. 2016

Klíčová slova
limbická encefalitida – paraneoplastické protilátky – anti-NMDAR

Key words
limbic encephalitis – paraneoplastic antibodies – anti-NMDAR

proLékaře.cz | 7.8.2025

Úvod

Klinická jednotka limbická encefalitida (LE) patří do široké skupiny autoimunitních encefalitid a představuje zánětlivé postižení struktur limbického systému na buněčné nebo receptorové úrovni. Literárně se často setkáváme s termínem autoimunitní LE, který vychází z dominantního postižení limbického systému potvrzeného autopticky dr. Corsellisem v roce 1968. U těchto pacientů byly histopatologicky popsány dominující zánětlivé a neurodegenerativní změny amygdaly a hipokampu. Klinická symptomatologie může tyto struktury přesahovat a v tomto případě je výstižnější termín autoimunitní difuzní encefalitida. Podle etiopatogeneze rozlišujeme LE na infekční, způsobené herpetickými viry; jedná se o buněčnou destrukci v rámci hemoragie nebo nekrózy tkáně limbického systému. Častěji se vyskytující LE jsou paraneoplastické (PLE), u kterých vzdálené tumory produkují onkoneurální protilátky proti receptorům neuronů limbického systému [1]. Nejčastější paraneoplastické protilátky mnohdy patognomické pro specifické neoplazie jsou anti-Hu (malobuněčný karcinom plic), anti-CRMP5 (malobuněčný karcinom plic, thymom), anti-Ma2 (seminom, ovariální karcinom, karcinom prsu), anti-amphiphysin (karcinom prsu), anti-GAD65^{+} (karcinom pankreatu), anti-AMPA (thymom, karcinom prsu), anti-NMDAR (ovariální teratom, teratom varlat), anti-caspr-2 (thymom), anti-LGI1 (karcinom štítné žlázy, karcinom ledvin, thymom). U výše popsaných protilátek se nemusí vždy podařit identifikovat tumor. Proto posledním typem LE jsou autoimunitní neparaneoplastické (NLE), u kterých byla popsána řada protilátek proti intracelulárním, membránovým nebo synaptickým antigenům [2,3]. Další dělení LE může být dle lokalizace antigenu, při izolovaném výskytu nebo v rámci jiného systémového onemocnění. Pro mnoho nepoznaných nebo nesprávně diagnostikovaných případů je odhad četnosti LE velmi vágní. Diagnóza LE předchází diagnózu tumoru až v 60 % případů [3]. Anti-NMDAR encefalitida je difuzní encefalitidou, často zahrnuje i postižení limbického systému a je nejvíce popsanou paraneoplastickou encefalitidou [1]. Klinické projevy jsou nespecifické, v prodromální fázi se mohou objevit „chřipkovité" příznaky následované subakutním rozvojem neuropsychiatrických symptomů. Mezi hlavní příznaky patří pozvolný rozvoj poruchy paměti, epileptický záchvat, bolesti hlavy, dezorientace, křeče a abnormní pohyby, jako dyskinézy a akinézy vyúsťující až do katatonie. Psychotickými příznaky bývají poruchy osobnosti, halucinace, agitace. Stav může vyústit až do autonomní dysregulace s poruchou spontánní ventilace s nutností intubace, mohou se dostavit poruchy spánku, příjmu potravy, neuroendokrinní poruchy a poruchy srdečního rytmu. Na magnetické rezonanci (MR) mozku mohou být přítomny oboustranně nebo jednostranně hyperintenzní signálové změny v T2 vážených obrazech v temporálních lalocích, amygdale a v hipokampech. Pozitivní nález na MR mozku je udáván jen u 55 % pacientů. Proto normální nález na MR mozku LE ani anti-NMDAR encefalitidu nevylučuje [4]. EEG je senzitivní, ale nízce specifické, s fokálním nebo generalizovaným zpomalením, popřípadě s výskytem epileptické abnormity. Nález v mozkomíšním moku bývá nespecifický, s mírnou lymfocytární pleocytózou (obvykle do 100 buněk/µl) a mírně zvýšenou bílkovinou (do 1,5 g/l). Pozitivní mohou být i oligoklonální IgG pásy. Diagnózu LE může podpořit pozitronová emisní tomografie mozku, u které bývá zvýšení metabolizmu v mediotemporálních oblastech. Současně má hlavní význam provedení celotělového PET vyšetření při hledání potenciální neoplazie. Zásadní pro diagnostiku je přítomnost specifických protilátek v séru a mozkomíšním moku. Diferenciální diagnostika je široká a zpočátku je důležité vyloučit infekční příčiny, jako jsou aseptická nebo purulentní meningitida, meningoencefalitida, mozkový absces, u rizikových pacientů potenciální oportunní infekce. Symptomy doprovázející LE můžou imitovat celou řadu patologických stavů, např. metabolická, endokrinní, neurodegenerativní onemocnění, vyloučit je nutno vaskulární genezi potíží, posthypoxické stavy, intoxikace nebo polékové encefalopatie, epilepsie. Podobné příznaky můžou mít i primární tumory CNS, karcinomatóza mening, či komplikace onkologické terapie a celá řada psychiatrických nozologických jednotek.

Kazuistika

Dosud zdravá 15letá pacientka byla přijata na neurologické oddělení okresní nemocnice pro *de novo* ataku epileptického paroxysmu typu grand mal. Bylo provedeno CT mozku, s normálním nálezem a na EEG bylo popsáno nedokonalé organizované pozadí s příměsí polymorfní pomalé abnormity nad zadními kvadranty s levostrannou převahou. Pacientka byla léčena valproátem a propuštěna do domácí péče s diagnózou epilepsie. Doma v průběhu týdne rodiče pozorovali u pacientky změnu chování a poruchu osobnosti se sklonem k vulgaritě, záškoláctví, krádežím a nákupu nesmyslných předmětů. Po vyšetření obvodním neurologem byla pacientka odeslána na kliniku dětské neurologie, kde byl v mozkomíšním moku nález lymfocytární pleocytózy (47 mononukleárů/µl). Proto byla odeslána na kliniku dětských infekčních nemocí s podezřením na infekční meningoencefalitidu. Pacientka byla léčena acyklovirem v dávce 3 × 10 mg/kg/dávku a dexametazonem 0,5 mg/kg/den. I přes komplexní terapii u pacientky dále progredovala kvalitativní porucha vědomí, dezorientace, dysartrie a na EEG vyšetření bylo popsáno zpomalení aktivity s nedokonalou organizací s nespecificky abnormním záznamem. Oční vyšetření bylo bez nálezu městnání na papile zrakového nervu. K vyloučení cévní etiologie potíží pacientka podstoupila vyšetření MR mozku s angiografií s normálním nálezem. Vyšetření jak mozkomíšního moku, tak i krevního séra bylo mikrobiologicky negativní. Dále se klinický stav zhoršoval, pacientka byla emočně instabilní s projevy anosognozie prstů i osob a odmítala potravu. Pro nelepšící se stav a podezření na autoimunitní encefalitidu byla zvolena v první linii eskalace terapie pulzy metylprednizolonu (celkem 4,5 g). Tato první imunoterapie byla zahájena 21. den od začátku prvních příznaků. Po terapii nastala další progrese do organického psychosyndromu se sklony k agresi, s dysartrií, třesem končetin a inkontinencí moče i stolice a pro intoleranci potravy i tekutin byla nutná plná parenterální výživa. 28. den bylo pro podezření na LE provedeno pět bloků akutní plazmaferézy, také bez efektu. Pacientka po plazmaferéze upadla do delirantní katatonie s hyperreflexií v kvadrudistribuci, s hypertonem, s ventilační instabilitou, kdy se střídala hypoventilace s hyperventilací, a počínaly i poruchy srdečního rytmu s bradykardií. Byla přítomna oboustranná mydriáza a stav vyústil do stuporu s rizikem rhabdomyolýzy. Ze séra i z mozkomíšního moku byly potvrzeny protilátky anti-NMDAR. Pacientka podstoupila celou řadu zobrazovacích vyšetření (UZ břicha, RTG plic, CT malé pánve, gynekologický UZ), celotělový PET/CT v rámci pátrání po tumorózním ložisku, všechny byly s normálním nálezem. 36. den od prvních příznaků jsme zahájili terapii intravenózními imunoglobuliny (IVIg) (Kiovig®), celkem 2 g/kg, ná-

proLékaře.cz | 7.8.2025

sledovala imunosupresivní terapie třemi bloky 1 g cyklofosfamidu (42., 78. a 119. den). Následně byla podána biologická léčba v podobě monoklonálních protilátek, celkem 3× (Rituximab®) v dávce 555 mg (39., 45. a 57. den). Po zahájení terapie Rituximabem® bylo opakovaně prováděno flowcytometrické vyšetření, vždy s nulovým nálezem $CD19^+$ a $CD20^+$ lymfocytů. Značně byl narušen cirkadiální rytmus, kdy se střídala insomnie s hypersomnií. Mezi nejvážnější komplikace patřily dvakrát febrilní neutropenie, urosepse, těžký katabolický stav s úbytkem hmotnosti 6 kg a povšechnou atrofií, dekubity, bradykardie, hypo- a hyperventilace, kontraktury a amenorea. Bylo nutné zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) a epicystostomie. V kontrolním vyšetření mozkomíšního moku 62. den od začátku onemocnění byly anti-NMDAR protilátky stále pozitivní a ze séra byly hraničně pozitivní. 75. den od prvních příznaků bylo poprvé naznačeno zlepšení klinického stavu. Odezněla mydriáza, pyramidové jevy, byl pozorován první náznak kontaktu a zafixování pohledu. EEG záznam se také zlepšil. Postupně začíná pacientka poznávat písmena, prodlužují se lucidní intervaly, dokáže se posadit s dopomocí. 100. den pacientka začíná mluvit a udrží pozornost několik minut. 112. den se pacientku podařilo vertikalizovat a učila se chodit. Zpočátku byla chůze frontálního typu. Další dny začala jíst a bylo možno zrušit PEG. Postupně se stávala kontinentní a 117. den byla zrušena epicystostomie. 119. den začala mluvit v souvislých větách, postupně i chůzi zvládala bez dopomoci. Kontrolní vyšetření séra i likvoru na anti-NMDAR byly již negativní. Pacientka byla 127. den od začátku prvních příznaků propuštěna v klinicky uspokojivém stavu do lázní s retrográdní amnézií na téměř celou hospitalizaci. Nadále byla léčena antiepileptiky (valproát), antidepresivy (escitalopram). Následujících 6 měsíců pacientka dostávala jednou měsíčně IVIg v dávce 2 g/kg. Po 6 měsících měla kontrolní MR malé pánve s normálním nálezem a po 1 roce pacientka zahájila školní docházku a byla jí vysazena všechna medikace. Kontrolní gynekologické vyšetření je bez patologického nálezu. V současné době nemá neuropsychický deficit, je zcela soběstačná.

Diskuze

NMDA receptory jsou heteromery se dvěma jednotkami, NR1 váže glycin a NR2 váže glutamát, které následně interagují s intracelulárními messengery [5]. Zvýšená aktivita NMDA receptorů je popsána u epilepsie nebo u demence a jejich snížená aktivita je spojována s příznaky schizofrenie [6,7]. Mezi antagonisty NMDA receptorů, které snižují jejich účinnost, patří ketamin a fencyklidin, při jejichž užívání se objevují příznaky velmi podobné anti-NMDAR encefalitidě. U anti-NMDAR encefalitidy se tvoří protilátky proti NR1 podjednotce receptoru. Onemocnění postihuje častěji mladé dospělé vč. dětských pacientů, přibližně 80 % tvoří ženy a přibližně u 60 % pacientů je asociována s nálezem tumoru. Nález tumoru je častěji popisován u žen starších 18 let a u černošské rasy [8]. U mladších dětí bývá etiopatogeneze převážně autoimunitní, což se potvrdilo i u naší pacientky, přestože již byla v menarche. Pacienti s prokázaným tumorem mají všeobecně vyšší titry protilátek ve srovnání s pacienty s intratékálně syntetizovanými anti-NMDAR protilátkami. Patogenetická úloha protilátek je zjevná při korelaci titru a neurologického nálezu u pacientů spolu se snížením postsynaptických klastrů NMDA receptorů [4]. Nebyl popsán zásadní rozdíl u PLE a NLE v rozvoji příznaků, nálezech v mozkomíšním moku, nálezech na MR mozku nebo v EEG záznamech. Centrální hypoventilace s nutností umělé plicní ventilace v délce několika týdnů je u dospělých popisována až u 66 % ve srovnání s 23 % u dětí. Ostatní autonomní poruchy jako inkontinence, insomnie, hypersomnie, hypertermie nebo hypertenze a poruchy srdečního rytmu se vyskytovaly u dospělých i u dětí stejně často. Těžké srdeční arytmie s nutností zavedení kardiostimulátoru byly přítomny jen u dospělých [9].

Terapie všech LE není zcela přesně definována. Včasná imunoterapie se ukazuje jako důležitý faktor pro snížení anti-NMDAR protilátek, s tím související celkový výsledek léčby pacientů a snižuje pravděpodobnost relapsů, které se vyskytují u autoimunitní etiopatogeneze v 23 %. Primárně je zahajována terapie pulzy kortikosteroidů, které, pokud jsou následovány minimálně jednou další imunoterapií, mají pacienti výrazně lepší celkové výsledky [10]. To se potvrdilo i u naší pacientky, která podstoupila celou řadu imunosupresivní terapie. Když byla vyloučena infekční etiologie, klinický stav se horšil a bylo podezření na autoimunitní encefalitidu, u pacientky jsme v první linii nasadili pulzy metylprednizolonu. V další linii jsou v literatuře uváděny na stejné úrovni IVIg nebo plazmaferéza [1]. U naší pacientky jsme zvolili ve druhé linii plazmaferézu a následně terapii IVIg, protože v případě aplikování IVIg a dále použití plazmaferézy by se při plazmaferéze odseparovala část imunoglobulinů a tím by byl efekt terapie nižší. Po iniciální terapii mohou být i při klinickém zlepšení stavu stále pozitivní NMDAR protilátky v likvoru i séru. Tento fakt koreluje i s našimi výsledky. V našem případě ještě 61. den od začátku onemocnění byly pozitivní protilátky jak z likvoru, tak i hraničně ze séra. Popisovaná úmrtí pacientů s vysokými titry protilátek a naopak výrazný pokles protilátek u pacientů, kteří přežili, naznačuje, že imunoterapie by měla být agresivní a měla by pokračovat i po klinickém zlepšení pacientů [10]. Tato léčba sestává z několika možností, většinou na sebe navazujících, jako jsou pulzy kortikosteroidů (metylprednizolon), plazmaferéza, IVIg, cyklofosfamid, azathioprin, monoklonální protilátky (Rituximab®) a další. Naše pacientka podstoupila až na azathioprin všechnu uvedenou terapii. Průměrná doba hospitalizace pacientů s LE je 160 dnů [11]. U pacientů s úzdravou je typická perzistentní amnézie na celý průběh onemocnění. Úzdrava pacientů je pomalá a může trvat měsíce. U pacientů s nedetekovaným tumorem bývá delší. Plná úzdrava nebo lehký neuropsychický deficit jsou popisovány u 75 % pacientů a 25 % končí s těžkým deficitem či smrtí postižených [4]. Nejlepší prognóza je uváděna u pacientů, kteří mají málo klinických příznaků a dobře reagují na iniciální terapii. Nejhorší prognóza je u pacientů v bezvědomí s autonomní instabilitou, u kterých selhává i maximálně rozšířená terapie [12]. Recidivy u PLE se vyskytují u 1–5 % a u NLE u 20–30 % pacientů s mediánem 18 měsíců [4]. I při vysoké pravděpodobnosti relapsu nebo recidivy je délka imunologické léčby nejednoznačná. Některé práce uvádějí jako zajišťovací léčbu mykofenolát mofetil nebo azathioprin min. 1 rok po odeznění příznaků [12].

Závěr

Autoimunitní LE se svojí širokou škálou klinických příznaků můžou imitovat celou řadu patologických stavů. Anti-NMDAR encefalitida je v dětském věku vzácné onemocnění. Primárně je nutné vyloučit infekční, vaskulární, organickou, psychiatrickou nebo jinou genezi. Proto určení správné diagnózy může mít značnou latenci, stejně jako tomu bylo i v našem případě. Otázky správně a rychle vedené diagnostiky, terapie a u autoimunitních forem i spouštěcí mechanizmus jsou

proLékaře.cz | 7.8.2025

předmětem zájmu recentních prací. S nárůstem onkologických a autoimunitních onemocnění v dospělém, ale i dětském věku se s LE budeme pravděpodobně potkávat častěji. Současně bychom se měli zamýšlet, jestli jsou dostatečně vyšetřeni všichni psychiatričtí pacienti předtím, než jim je stanovena diagnóza a než jsou jim nasazována psychofarmaka.

Literatura

1. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011;10(1):63–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.

2. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Brain 2010;133(9):2734–8.

3. Krýsl D, Marusič P. Autoimunitní limbické encefalitidy. Neurol Praxi 2012;13(3):160–4.

4. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysys of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008;7(12):1091–8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.

5. Lynch DR, Anegawa NJ, Verdoorn T, et al. N-methyl-D-aspartate receptors: different subunit requirements for binding of glutamate antagonists, glycine antagonists, and channel-blocking agents. Mol Pharmacol 1994;45(3):540–5.

6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol 2006;26(4–6):365–84.

7. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. Nat Rev Neurosci 2007;8(6):413–26.

8. Consoli A, Ronen K, An-Gourfinkel I, et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2011;5(1):15. doi: 10.1186/1753-2000-5-15.

9. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009;66(1):11–8. doi: 10.1002/ana.21756.

10. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-d-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. Brain 2010;133(6):1655–67. doi: 10.1093/brain/awq113.

11. Davies G, Irani SR, Coltart C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. Crit Care Med 2010;38(2):679–82.

12. Libá Z, Hanzalová J, Sebroňová V, et al. Anti-N-metyl-D-aspartát receptorová encefalitida. Cesk Slov Neurol N 2014;77/110(5):624–30.

www.csgh.info