proLékaře.cz | 22.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn2020251

Autoimunitní encefalitidy s negativitou neurálních protilátek – klinické charakteristiky a možnosti detekce protilátek

Autoimmune encephalitis with negative anti-neuronal antibodies – clinical characteristics and available methods of antibody detection

Souhrn

Autoimunitní encefalitidy jsou poměrně nově popsanou klinickou jednotkou. Diagnóza se opírá o klinické projevy a může být potvrzena pozitivitou specifických neurálních protilátek. Navzdory tomu, že se spektrum vyšetřovaných protilátek neustále rozšiřuje, se v klinické praxi setkáváme s případy autoimunitních encefalitid bez jejich pozitivity. Příčiny mohou být následující: 1) protilátky sdružené s těmito případy nebyly ještě rozpoznány a popsány; 2) používané metody pro jejich detekci nejsou dostatečně senzitivní; nebo 3) v patogenezi onemocnění v daném případě nehraje humorální imunita hlavní roli. Absence neurálních protilátek potvrzujících diagnózu autoimunitní encefalitidy komplikuje diagnostiku. Rozpoznání a časná identifikace této skupiny pacientů bez pozitivity neurálních protilátek je zásadní, protože zahájení imunoterapie se pojí s lepšími výsledky.

Abstract

Autoimmune encephalitis is a relatively recently recognized clinical unit. Diagnosis is based on clinical manifestations of the disease, and can be further confirmed by positivity of specific anti-neuronal antibodies. In spite of the fact that there are new types of antibodies discovered almost every year, there are still patients who manifest with clinical signs of autoimmune encephalitis, and yet do not test positive on anti-neuronal antibody assay testing. The reasons for this can be as follows: 1) specific antibodies for these cases might not have been discovered yet; 2) methods used for their detection are not sensitive enough; or 3) humoral immunity does not play a major role in the autoimmune response in a particular case. The absence of anti-neuronal antibodies to confirm the diagnosis of autoimmune encephalitis complicates clinical diagnosis. Recognition and early identification of the group of patients with negativity of anti-neuronal antibodies is crucial, because prompt initiation of immunotherapy is associated with a better outcome.

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.

H. Mojžišová[1], M. Elišák[1], J. Hanzalová[1,2], M. Petržalka[1], P. Marusič[1]

[1] Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2] Ústav imunologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

✉ MUDr. Hana Mojžišová
Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha
e-mail: hana.mojzisova@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 28. 1. 2020
Přijato do tisku: 29. 4. 2020

Klíčová slova

autoimunitní encefalitida – neurální protilátky – limbická encefalitida

Key words

autoimmune encephalitis – anti-neuronal antibodies – limbic encephalitis

Klasifikace autoimunitních encefalitid

Pojem encefalitida označuje zánětlivé onemocnění mozku spojené s neurologickou dysfunkcí [1], její incidence je kolem 5–7 případů na 100 000 obyvatel [2–4]. Etiologicky se v pětině až třetině jedná o autoimunitní příčinu [5–7]. Autoimunitní encefalitida (AIE) je pojem vyskytující se v literatuře od 80. let 20. století. Původně popisoval imunitní humorální reakci vůči epitopům nacházejícím se v nádorové tkáni, která je ale také zároveň namířena vůči intracelulárním neurálním antigenům (tab. 1) [8–11]. Tyto protilátky se v asociaci s paraneoplastickými neurologickými syndromy (PNS) označují jako dobře charakterizované onkoneurální protilátky. Nejsou přímo patogenní, ale jsou pouze epifenoménem paraneoplasticky podmíněného autoimunitního zánětu. S objevem přímo patogenních, ve většině případů neparaneoplastických, protilátek proti povrchovým (membránovým a synaptickým) antigenům se objevily v klasifikaci AIE neshody. Někteří autoři oddělují klasické PNS jako samostatnou kategorii a jako AIE označují výlučně ty s protilátkami namířenými proti povrchovým antigenům (tab. 1). Jiní autoři pojem používají pro všechny encefalitidy, u kterých hraje roli autoimunita, bez ohledu na lokalizaci antigenu. V roce 2016 byl vypracován konsenzus AIE jako skupiny klinicky definovaných syndromů s možnou, ale nikoliv nezbytnou pozitivitou neurálních protilátek [12]. Autoři definují následující klinické syndromy – limbickou encefalitidu (LE)

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 1. Protilátky asociované s autoimunitními encefalitidami [14,19,20].

Proti povrchovým antigenům		Proti intracelulárním antigenům	
název	nejčastěji asociované tumory (%)	název	asociované tumory
NMDAR	teratom (40 %)	Hu	SCLC
LGI1	tymom (< 10 %)	Ma2/Ta	varle, plíce
CASPR2	tymom (38 %)	CV2/CRMP5	SCLC, tymom
GABAbR	SCLC (50 %)	Ri	prs, SCLC
GABAaR*	tymom (< 25 %)	amphiphysin	SCLC, prs
AMPAR	tymom, SCLC (50 %)	GAD	málo časté
DPPX	lymfomy (< 10 %)	Yo	gynekologické
mGLUR1*	Hodgkinův lymfom (30–40 %)	Tr/DNER	Hodgkinův lymfom
GlyR*	tymom, plíce, Hodgkinův lymfom (< 5 %)	Ma1	varle, plíce
Neurexin-3α*	žádné	Zic4	SCLC
mGLUR5*	Hodgkinův lymfom, SCLC (55 %)	SOX1	SCLC
IgLON5*	žádné		

*v ČR vyšetření není dostupné
SCLC – malobuněčný karcinom plic

Tab. 2. Diagnostická kritéria pro jistou autoimunitní limbickou encefalitidu, volně dle [12].

Je nutné splnit **všechna čtyři kritéria** nebo **4., dvě z 1.–3., a zároveň detekovat neurální protilátky.**

1. Subakutní rozvoj (progrese za < 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, epileptických záchvatů, nebo psychiatrických symptomů s příznaky shodnými s poruchou limbického systému.
2. Bilaterální hypersignální změny omezené na oblast mediálních temporálních laloků na sekvenci FLAIR na MR *NEBO* hypermetabolismus v těchto oblastech na FDG-PET.
3. Alespoň jedno z následujících:
   - pleocytóza v mozkomíšním moku (> 5 leukocytů/mm^3);
   - EEG nález specifických epileptických grafoelementů nebo příměs pomalých vln v oblasti temporálních laloků.
4. Jsou vyloučeny jiné příčiny.*

*např. infekční encefalitidy, tumory a další; doporučujeme [12,49]
FDG-PET – fluordeoxyglukosová pozitronová emisní tomografie; FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

(tab. 2), akutní diseminovanou encefalomyelitidu (ADEM), N-metyl-D-aspartát receptor (NMDAR) encefalitidu, steroid-responzivní encefalitidu asociovanou s tyreopatií (SREAT; také označovanou jako Hashimotova encefalopatie) a Bickerstaffovu kmenovou encefalitidu. Dále jsou definovány kromě výše uvedených jistých také AIE možná (tab. 3) a pravděpodobná (tab. 4). Pro stanovení diagnózy pravděpodobné AIE není pozitivita žádného typu protilátek nezbytná [13].

Klasifikace neurálních protilátek a metody jejich detekce

Neurální protilátky lze dělit na protilátky proti intracelulárním a proti povrchovým antigenům. Toto dělení má kromě patofyziologických odlišností i klinické konsekvence.

Protilátky proti intracelulárním antigenům jsou onkoneurální protilátky sdružené s klasickými PNS a dále proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (glutamic acid decarboxylase; GAD) a amphiphysinu. Jsou namířeny vůči lineárním epitopům – tedy jejich antigeny nemusí být v jejich nativní konformaci (tj. 3D struktuře), aby vazba protilátka-antigen proběhla [14]. V závislosti na typu antigenu je lze detekovat různými metodami (Western blot či line blot, ELISA [enzyme linked immunosorbent assay], RIA [radioimmunoassay], fixované TBA [tissue-based assay] nebo-li tkáňové řezy, CBA [cell-based assay]). Protilátky je doporučeno detekovat kombinací a) nepřímé detekce na tkáňových řezech a poté b) konfirmovat jejich specificitu. Při nepřímé detekci prokážeme specifickým barvením vazbu protilátky proti přítomným intracelulárním epitopům. Specificitu vůči konkrétnímu antigenu, např. Hu, Yo a jiným, detekujeme pomocí některé z dalších metod [14–16]. Paraformaldehydem fixované tkáňové řezy mozků laboratorních zvířat slouží k detekci vazby protilátek nepřímými metodami – imunohistochemií nebo imunofluorescencí. Tyto tkáňové řezy jsou skríningovou metodou s vyšší senzitivitou, která zachytí vazbu téměř jakýchkoliv protilátek – tedy i vzácné onkoneurální protilátky, které v komerčních kitech testovány nejsou [14]. Na druhé straně je ale testování vzorku séra limitováno možnou přítomností různých systémových protilátek (např. antinukleární protilátky [antinuclear antibodies; ANA]), které mohou nespecificky „obarvit"

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro možnou autoimunitní encefalitidu, volně dle [12].

Je nutné splnit **všechna tři kritéria:**

1. Subakutní rozvoj (progrese za < 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, poruchy vědomí, letargie, změny osobnosti či psychiatrických symptomů.
2. Alespoň jedno z následujících:
   - nové fokální neurologické příznaky;
   - epileptické záchvaty (nevysvětlitelné dříve známou epilepsií);
   - nález pleocytózy v mozkomíšním moku (> 5 leukocytů/mm^3);
   - známky na MR mozku podporující diagnózu encefalitidy:
     - hypersignální změny na sekvenci FLAIR mediálně temporálně (uni- nebo bilaterálně) *NEBO*;
     - multifokální hypersignální změny na sekvenci FLAIR v šedé a/nebo bílé hmotě kompatibilní s obrazem demyelinizace nebo zánětu.
3. Jsou vyloučeny jiné příčiny.*

*např. infekční encefalitidy, tumory a další; doporučujeme [12,49]
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Tab. 4. Diagnostická kritéria pro pravděpodobnou autoimunitní encefalitidu s negativitou neurálních protilátek, volně dle [12].

Je nutné splnit **všech pět kritérií**:

1. Subakutní rozvoj (progrese za < 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti *NEBO* poruchy vědomí *NEBO* psychiatrických symptomů.
2. Vyloučení jiných dobře definovaných syndromů autoimunitní encefalitidy – typické limbické encefalitidy, akutní diseminované encefalomyelitidy, N-metyl-D-aspartát receptor encefalitidy, Bickerstaffovy encefalitidy.
3. Nepřítomnost dobře charakterizovaných protilátek v séru *A* v likvoru.
4. Alespoň dvě z následujících:
   - známky na MR podporující diagnózu autoimunitní encefalitidy:
     - hypersignální změny na sekvenci FLAIR mediálně temporálně (uni- nebo bilaterálně) *NEBO*;
     - multifokální hypersignální změny na sekvenci FLAIR v šedé a/nebo bílé hmotě kompatibilní s obrazem demyelinizace nebo zánětu;
     - pleocytóza v likvoru *NEBO* syntéza oligoklonálních pásů v likvoru *NEBO* intratékální syntéza výpočtem;
     - mozková biopsie se zánětlivými infiltráty a vylučující jinou etiologii (tumor aj.).
5. Jsou vyloučeny jiné příčiny.*

*např. infekční encefalitidy, tumory a další; doporučujeme [12,49]
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

celý řez a maskovat tak vzor tkáňového barvení typický pro neurální protilátky [17]. Konfirmační metodou pro konkrétní protilátky jsou imunoblotové metody, které jsou aktuálně jedinou používanou diagnostickou metodou v ČR a samotné mají nedostatečnou senzitivitu [14,17,18]. Při imunoblotových technikách se používají kity ve formě diagnostických proužků obsahující purifikované rekombinantní proteiny (Yo, Hu, Ri a další), které jsou inkubovány se vzorkem séra nebo likvoru. Je zde také možnost falešné pozitivity – u zdravých kontrol nebo pacientů nesplňujících diagnostická kritéria klasických PNS [18]. Dobře charakterizované onkoneurální protilátky jsou jen ty, které jsou pozitivní na tkáňových řezech a zároveň je daná protilátka detekována imunoblotovými metodami [16]. Pro diagnózu klasického PNS je pak nutná korelace této pozitivity s klinickým obrazem dle kritérií diagnostiky PNS [16].

Druhou skupinou jsou **protilátky proti povrchovým antigenům**. Jejich spektrum se neustále rozšiřuje, aktuálně je jich celkem 16, z toho 12 s možnou klinickou manifestací AIE [14,19,20]. Laboratorní detekce je zde obtížnější vzhledem k nutnosti zachovat antigeny v jejich nativní konformaci. Standardně se v rutinní laboratorní diagnostice využívají komerčně dostupné kity CBA (cell-based assay). CBA využívají buňky, které jsou transfekované komplementární DNA – je do nich pomocí vektoru zavedena genetická informace kódující protein, proti kterému cílí konkrétní protilátka, např. NMDAR (N-metyl-D-aspartát receptor), který pak tyto buňky exprimují na svém buněčném povrchu v jeho nativní konformaci. Po vazbě protilátky ze vzorku pacienta je tato vazba nepřímo detekována fluorescenčně značenou sekundární protilátkou. Při testování séra může být také problémem nespecifický signál pozadí (jiných protilátek přítomných v séru), který může být nesprávně interpretován jako pozitivita [15]. Druhou metodou jsou senzitivnější povrchově fixované tkáňové řezy, které jsou v ČR aktuálně nedostupné. Dále existují ještě další více specializované metody detekce (např. neurální buněčné kultury, imunoprecipitace, hmotnostní spektrometrie), jejichž popis však přesahuje rozsah tohoto článku [14].

Interpretace výsledků vyšetření neurálních protilátek

Vyšetření protilátek je nezbytné hodnotit v klinickém kontextu – izolovaná pozitivita

proLékaře.cz | 22.11.2026

při absenci typických klinických příznaků by určitě neměla vést k terapeutickému zásahu. U některých závisí specificita pro AIE na titru. GAD protilátky se v nízkých titrech vyskytují až u 80 % pacientů s DM 1. typu a u 1 % kontrol [21,22]. Sporný význam mají nízké titry CASPR2 protilátek [23,24]. NMDAR protilátky jen v séru detekované pomocí CBA byly v nízkých titrech popsány např. u gliomu, Creutzfeldt-Jakobovy choroby [25,26], v jiných studiích u kontrol detekované nebyly [13]. Ve všech těchto pracích navíc nebyla pozitivita protilátek konfirmována další metodou, takže u nízkých titrů nelze vyloučit falešnou pozitivitu danou zkříženou vazbou jiného typu protilátek vzniklých při imunitní reakci na rychle progredující destruktivní proces CNS.

S opatrností tedy je nutno interpretovat u všech slabou izolovanou séropozitivitu protilátek, nemusí být pro AIE specifická [25,27]. V případě nejasností je vhodné vyšetřit také likvor dvěma metodami. Standardně se doporučuje neurální protilátky testovat párově v séru i likvoru – u určitých typů je jejich pozitivita detekována jen v jednom ze vzorků [19]. U NMDAR je u 13 % izolována pozitivita v likvoru, u protilátek proti LGI1 je až polovina pacientů izolovaně séropozitivní [13,28].

Protilátky proti povrchovým antigenům, u nichž byla přímo prokázána patogenita, jsou třídy IgG [20]. NMDAR protilátky byly popsány i ve třídách IgA a IgM, ale ty byly detekovány u pacientů s různými dalšími onemocněními (schizofrenie, systémový lupus erythematodes aj.), často se vyskytovaly i u zdravých kontrol [29–34] a *in vitro* jejich patogenní efekt prokázán nebyl [35].

Ve studii zaměřené na detekci neurálních protilátek mělo až 12 % klinicky suspektních AIE falešně negativní výsledek při použití jen rutinně prováděných komerčních CBA. Pozitivita protilátek byla správně identifikována až v rámci specializované výzkumné laboratoře při využití detekce na tkáňových řezech a poté potvrzena pomocí „in-house" (v dané laboratoři vyvinuté) CBA [36]. Párovou detekcí protilátek a využitím dvou různých metod – tedy implementací tkáňových řezů do rutinní diagnostiky – lze snížit počet falešně negativních výsledků u pacientů s AIE [14].

Nově popsané protilátky u imunitně mediovaných onemocnění CNS

Důležité je zmínit se o nových protilátkách, které zatím dostupné ve standardních diagnostických kitech nejsou. Jejich detekce je tedy v našich podmínkách nutně falešně negativní. Onemocnění s protilátkami namířenými proti IgLON5 (immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5), membránovému proteinu s neznámou funkcí, se vymyká běžným AIE – v histopatologických studiích nebyly nalezeny očekávatelné zánětlivé změny, ale změny neurodegenerativní [37–39]. Protilátka je však pravděpodobně patogenní – při vazbě na IgLON5 na neurálních buněčných kulturách došlo k ireverzibilní internalizaci tohoto proteinu [40]. Možným vysvětlením histopatologického nálezu je, že interakce protilátky s IgLON5 vede sekundárně k dysfunkci neuronů a neurodegeneraci. Klinicky dochází k rozvoji poruch spánku s progresí měsíce až léta, iniciálně se však často objevují úplně jiné příznaky – porucha stability, bulbární symptomatika, dysautonomie, extrapyramidové poruchy, kognitivní deterioráce a supranukleární („PSP-like") obrna pohledu, proto je medián do stanovení správné diagnózy až 3 roky. Výsledky paraklinických vyšetření jsou nespecifické a efekt imunoterapie je malý [37]. Dalším nově popsaným onemocněním je syndrom asociovaný s protilátkami proti neurálním intermediárním filamentům (NIF), proteinům, které hrají roli i u jiných onemocnění CNS, např. roztroušené sklerózy. Klinicky se pacienti prezentují mozečkovou ataxií či encefalopatií. Asociované nádory jsou ze skupiny neuroendokrinních tumorů a imunoterapie je u těchto pacientů efektivní [41]. Třetím příkladem je onemocnění s protilátkami proti GFAP (glial fibrillary acidic protein) (intracytoplazmatický filamentární protein astrocytů). Probíhá jako meningoencefalitida, v některých případech v asociaci s myelitidou a je steroid-responzivní [42]. Klinicky se projevuje bolestí hlavy, subakutní encefalopatií, optickou papillitidou, myelitidou, posturálním tremorem a mozečkovou ataxií. Na MR mozku je typický nález sycení lineárně perivaskulárně, v likvoru je zánětlivý obraz [43]. Asi u třetiny pacientů je onemocnění asociováno s tumorem. U pacientů došlo ke zlepšení po imunosupresivní terapii, ale s tendencí k relapsům [44].

Autoimunitní encefalitidy s negativitou neurálních protilátek

Nově popsané protilátky přibývají rychlostí 2–3 za rok. Ve většině laboratoří je však omezená možnost detekce na ty nejčastější pomocí komerčně dostupných detekčních kitů, a tedy nutně je část pozitivních vzorků vyhodnocena nesprávně jako negativní. Např. u pacientů retrospektivně suspektních pro prodělanou NMDAR encefalitidu (s původní diagnózou encefalitidy neznámé etiologie) bylo doporučeným způsobem detekce protilátek (párově a dvěma různými metodami) zpětně diagnostikováno 1 % z revidovaných případů [45]. Proto je důležité, že byla v roce 2016 definována kategorie AIE s negativitou neurálních protilátek (tab. 4), u které je důraz kladen více na syndromologickou diagnostiku než na vlastní detekci protilátek. Až do té doby se v literatuře pracovalo s různými definicemi a na téma AIE s negativitou neurálních protilátek byly publikovány spíše ojedinělé kazuistiky.

Ve studii pediatrických pacientů s encefalopatií nejasné etiologie, ze které po vyloučení jiných etiologií autoři vybrali 48 pacientů s možnou AIE, detekovali u části z nich specifické protilátky, u části nikoliv [46]. Nicméně i u pacientů s negativitou protilátek došlo k jasné příznivé reakci na imunoterapii – autoři dokonce nenalezli žádný rozdíl v efektu terapie ani významné klinické rozdíly mezi oběma skupinami.

Od sjednocení definice AIE s negativitou neurálních protilátek byla publikována zatím jen jedna větší studie, a to se zaměřením na skupinu limbických encefalitid [47]. Po podrobném testování na protilátky asociované s LE proti 23 povrchovým i intracelulárním antigenům několika metodami (CBA diagnostické kity, tkáňové řezy, neurální buněčné kultury) bylo 12 ze 163 pacientů negativních. Pacienti splňovali kritéria jisté LE (tab. 4), a proto u nich byla podána imunosupresivní terapie – u více než 50 % došlo ke zlepšení. Při srovnání se skupinou s pozitivitou převažovali ve skupině s negativitou neurálních protilátek muži, pacienti vyššího věku a hlavním (v části případů dokonce izolovaným) klinickým příznakem byla porucha krátkodobé paměti. Naopak minimum těchto pacientů mělo epileptické záchvaty či psychiatrické symptomy. U pacientů byl pozorován častý výskyt tumorů jiných než typicky asociovaných s LE [47]. Všechny tyto výsledky ale bude vzhledem k malému počtu pacientů nutné konfirmovat na větší skupině či v dalších studiích. Pro porovnání: v roce 2008, kdy bylo spektrum známých protilátek výrazně menší, byla jejich negativita u LE pozorována u 11 % pacientů [48]. V tomto kontextu je nález až 7,36 % (12/163) negativity stimulující k dalšímu výzkumu, který by identifikoval nové protilátky či jiné, dosud neobjevené markery autoimunitního zánětu CNS u pacientů s jejich negativitou.

proLékaře.cz | 22.11.2026

Závěr

Diferenciální diagnostika encefalitid byla v posledním desetiletí rozšířena o autoimunitní etiologii s protilátkami proti povrchovým a synaptickým antigenům. Od popsání nejčastěji se vyskytující protilátky proti NMDAR před 12 lety přibylo dalších 11 protilátek asociovaných s AIE, i přesto zůstává až 7 % pacientů negativních. V prostředí České republiky a Slovenské republiky je žádoucí zavedení diagnostické metody na tkáňových řezech, která pomůže zvýšit záchyt protilátek. Pro klinickou praxi je ale zásadní zavedení kategorie „pravděpodobné AIE s negativitou protilátek", kdy po naplnění kritérií může být zahájena adekvátní léčba bez zbytečného prodlení. Imunoterapii je pak vhodné řídit dle doporučení [49].

V budoucnu lze očekávat objevení dalších markerů autoimunitně zprostředkovaného zánětu než jen protilátek, a to zejména u PNS sdružených s dobře charakterizovanými onkoneurálními protilátkami, u kterých je známo, že nejsou přímo patogenní.

Grantová podpora

Práce byla podpořena Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 746120).

Konflikt zájmů

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

Literatura

1. Johnson RT. Acute encephalitis. Clin Infect Dis 1996; 23(2): 219–224. doi: 10.1093/clinids/23.2.219.

2. Gubala A, Warrilow D. Many encephalitis cases still a medical mystery. Aust N Z J Public Health 2018; 42(1): 106–107. doi: 10.1111/1753-6405.12740.

3. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000–2010. PLoS One 2014; 9(9): e104169. doi: 10.1371/journal.pone.0104169.

4. Granerod J, Cousens S, Davies NW et al. New estimates of incidence of encephalitis in England. Emerg Infect Dis 2013; 19(9): 1455–1462. doi: 10.3201/eid1909.130064.

5. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome. Neurology 2015; 84(4): 359–366. doi: 10.1212/WNL.0000000000001190.

6. Pillai SC, Hacohen Y, Tantis E et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. Pediatrics 2015; 135(4): 974–984. doi: 10.1542/peds.2014-2702.

7. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis 2010; 10(12): 835–844. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X.

8. Solimena M, Folli F, Aparisi R et al. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. N Engl J Med 1990; 322(22): 1555–1560. doi: 10.1056/NEJM199005313222202.

9. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. Ann Neurol 2001; 50(3): 339–348. doi: 10.1002/ana.1288.

10. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2003; 53(5): 580–587. doi: 10.1002/ana.10518.

11. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2005; 58(1): 96–107. doi: 10.1002/ana.20529.

12. 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.

13. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. Lancet Neurol 2014; 13(2): 167–177. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.

14. Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D et al. Detection Methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. Front Neurol 2018; 9: 841. doi: 10.3389/fneur.2018.00841.

15. Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5-2012: updated guideline for the diagnosis of antineuronal antibodies. Clin Neuropathol 2012; 31(5): 337–341. doi: 10.5414/NP300545.

16. 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.

17. Tampoia M, Zucano A, Antico A et al. Diagnostic accuracy of different immunological methods for the detection of antineuronal antibodies in paraneoplastic neurological syndromes. Immunol Invest 2010; 39(2): 186–195. doi: 10.3109/08820130903513431.

18. Storsein A, Monstad SE, Haugen M et al. Onconeural antibodies: improved detection and clinical correlations. J Neuroimmunol 2011; 232(1–2): 166–170. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.009.

19. Dalmau JG, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. Physiol Rev 2017; 97(2): 839–887. doi: 10.1152/physrev.00010.2016.

20. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. N Engl J Med 2018; 378(9): 840–851. doi: 10.1056/NEJMra1708712.

21. Meinck H, Faber L, Morgenthaler N et al. Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71(1): 100–103. doi: 10.1136/jnnp.71.1.100.

22. Saiz A, Blanco Y, Sabater L et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain 2008; 131(10): 2553–2563. doi: 10.1093/brain/awn183.

23. Bien CG. Contactin-associated protein-like 2 antibodies: tackling the issue of syndrome diversity. JAMA Neurol 2016; 73(9): 1058–1059. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1739.

24. 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. doi: 10.1111/ene.13180.

25. Armangue T, Santamaria J, Dalmau J. When a serum test overrides the clinical assessment. Neurology 2015; 84(13): 1379–1381. doi: 10.1212/WNL.0000000000001425.

26. Zandi MS, Paterson RW, Ellul MA et al. Clinical relevance of serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86(7): 708–713. doi: 10.1136/jnnp-2014-308736.

27. Bien CG, Vincent A, Barnett MH et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. Brain 2012; 135(5): 1622–1638. doi: 10.1093/brain/awv32.

28. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology 2016; 4; 87(14): 1449–1456. doi: 10.1212/WNL.0000000000003173.

29. Prüss H, Dalmau J, Harms L et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. Neurology 2010; 75(19): 1735–1739. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06.

30. Zandi MS, Irani SR, Lang B et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. J Neurol 2011; 258(4): 686–688. doi: 10.1007/s00415-010-5788-9.

31. Steiner J, Walter M, Glanz W et al. Increased prevalence of diverse N -methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N -methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. JAMA Psychiatry 2013; 70(3): 271–278. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.86.

32. Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H et al. Anti-NR2A antibody as a predictor for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2011; 50(9): 1578–1585. doi: 10.1093/rheumatology/keq408.

33. Mackay G, Ahmad K, Stone J et al. NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 2012; 259(9): 1979–1981. doi: 10.1007/s00415-012-6489-3.

34. de Witte LD, Hoffmann C, van Mierlo HC et al. Absence of N-methyl-D-aspartate receptor IgG autoantibodies in schizophrenia: the importance of cross-validation studies. JAMA Psychiatry 2015; 72(7): 731–733. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0526.

35. Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. Neurology 2018; 90(16): e1386–e1394. doi: 10.1212/WNL.0000000000005329.

36. McCracken L, Zhang J, Greene M et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4(6): e404. doi: 10.1212/NXI.0000000000000404.

37. Gaig C, Graus F, Compta Y et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology 2017; 88(18): 1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000003887.

38. Sabater L, Gaig C, Gelpi E et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. Lancet Neurol 2014; 13(6): 575–586. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1.

39. Gelpi E, Hoftberger R, Graus F et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. Acta Neuropathol 2016; 132(4): 531–543. doi: 10.1007/s00401-016-1591-8.

40. Sabater L, Planagumà J, Dalmau J et al. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. J Neuroinflam 2016; 13(1): 226. doi: 10.1186/s12974-016-0689-1.

41. Basal E, Zalewski N, Kryzer T et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. Neurology 2018; 91(18): e1677–e1689. doi: 10.1212/WNL.0000000000006435.

42. Fang B, McKeon A, Hinson SR et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy a novel meningoencephalomyelitis. JAMA Neurol 2016; 73(11): 1297–1307. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2549.

43. Long Y, Liang J, Xu H et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a ret-

proLékaře.cz | 22.11.2026

rospective study. Eur J Neurol 2018; 25(3): 477–483. doi: 10.1111/ene.13531.
44. Iorio R, Damato V, Evoli A et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89(2): 138–146. doi: 10.1136/jnnp-2017-316583.
45. Prüss H, Höltje M, Maier N et al. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. Neurology 2012; 78(22): 1743–1753. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258300d.
46. Hacohen Y, Wright S, Waters P et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(7): 748–755. doi: 10.1136/jnnp-2012-303807.
47. Graus F, Escudero D, Oleaga L et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. Eur J Neurol 2018; 25(8): 1011–1016. doi: 10.1111/ene.13661.
48. Graus F, Saiz A, Lai J et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis. Neurology 2008; 71(12): 930–936. doi: 10.1212/01.wnl.0000325917.48466.55.
49. Krýsl D, Elišák M. Autoimunitní encefalitidy. Cesk Slov Neurol N 2015; 78/111(1): 7–23. doi: 10.14735/amcsnn20151.

