



PRZYPADKI KLINICZNE Z MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL*

Przypadek 34-2011: 75-letni chory z zaburzeniami pamięci i napadami częściowymi

Sydney S. Cash, MD, PhD,^{1,3} Mykol Larvie, MD, PhD,^{2,4} Josep Dalmau, MD, PhD⁵

Opis przypadku

¹ Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Stany Zjednoczone

² Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Stany Zjednoczone

³ Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone

⁴ Department of Radiology, Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone

⁵ Division of Neuro-oncology, Department of Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania, University of Pennsylvania, Filadelfia, Stany Zjednoczone

* Dział stworzył Richard C. Cabot.

Redaktorzy: Nancy Lee Harris, M.D., Eric S. Rosenberg, M.D., Jo-Anne O. Shepard, M.D., Alice M. Cort, M.D., Sally H. Ebeling, Christine C. Peters

N Engl J Med 2011; 365: 1825-33.

Neurologia po Dyplomie 2012; 7 (2): 41-48

Siedemdziesięcioletni lekarz zgłosił się do poradni przyklinicznej z powodu zaburzeń pamięci i zasłabnięć.

Pacjent był w stanie ogólnym dobrym. Zgłaszał jedynie łagodne, stopniowo narastające od siedmiu miesięcy zaburzenia pamięci. W tym czasie pojawiły się również epizody drętwień ciała z uczuciem gorąca, trwające około minuty. Od czterech miesięcy do wspomnianych objawów dołączyły się: uczucie oszołomienia i trudności ze znajdowaniem słów. Nasilenie dolegliwości stopniowo narastało i cztery tygodnie przed wizytą przybrały one ostatecznie postać krótkotrwałych zasłabnięć. Chory zgłaszał także okresową niemierność pracy serca, negował natomiast inne objawy czuciowe i ruchowe, jak również zaburzenia mowy i funkcjonowania narządów zmysłów.

U chorego stwierdzano graniczne wartości ciśnienia tętniczego, ponadto w wywiadzie podawał chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa lędźwiowego, dnę rzekomą i osłabienie słuchu. Cztery miesiące wcześniej pośliznął się na lodzie, bez zasłabnięcia i utraty przytomności, doznając zerwania ścięgna prawego mięśnia czworogłowego. Z leków przyjmował dotąd ibuprofen lub naproksen, acetaminofen z kodeiną i diazepam. Stosował aparat słuchowy. Był uczulony na penicylinę. Mieszkał z żoną, zakończył praktykę lekarską przed rokiem z powodu zaburzeń pamięci. Po przejściu na emeryturę występowały u niego lęki i łagodne stany depresyjne. Chory wypijał 30-60 ml alkoholu dziennie, papierosy przestał palić przed laty. Ojciec pacjenta zmarł w wieku 94 lat z powodu zaburzeń krążenia mózgowego, matka w wieku 76 lat z powodu guza mózgu. Dwie siostry zmarły w 5 i 6 dekadzie życia w wyniku udarów mózgowych. Trzecia siostra oraz jej dzieci są zdrowie.

W badaniu przedmiotowym ciśnienia tętnicze wynosiło 130/84 mm Hg, a tętno – 64/min. Temperatura, częstość oddechów i wynik badania ogólnego były prawidłowe. Nie stwierdzono również odchyżeń w zakresie OB, badania ogólnego moczu i testu w kierunku obecności przeciwciał przeciwjadrowych. W EKG zarejestrowano jedynie nieswoiste zmiany odcinka ST i załamka T. Dwa dni później ciśnienie wynosiło 188/96 mm Hg. W nieinwazyjnym badaniu tętnic szyjnych stwierdzono niewielkie obustronne zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych (1-19%). Badanie echokardiograficzne wykazało nieznaczne poszerzenie lewego przedsionka, frakcję wyrzutową lewej komory na poziomie 63%, pogrubiałe płatki zastawki aortalnej, śladową niedomykalność zastawki aortalnej i trójdzielnej oraz pogrubiałą przegrodę międzyprzedsionkową, która może odpowiadać przerostowi tłuszczakowatemu. Wykonano także MR mózgowia bez podania środka cieniującego, uwidaczniając na obrazach w czasie T2 zależnym mnogie drobne ogniska położone w istocie białej podkorowo i strukturach głębokich. Obraz sugerował łagodne zmiany o typie mikroangiopatii. Nie stwierdzono związanych ze zmianami zaburzeń dyfuzji. W badaniu

angio-MR nie uwidoczniło hemodynamicznie istotnych zwężeń w obrębie naczyń wewnątrzczaszkowych.

Dwanaście dni po pierwszej wizycie mężczyzna zgłosił się do neurologa. Chory, który był praworęczny, zgłosił wówczas występowanie epizodów napadowych, które poprzedzały lub którym towarzyszyły omamy zapachowe lub zaburzenia smaku. W trakcie epizodów pacjent zauważył ruchy mimowolne prawego ramienia z wzmocnionym napięciem mięśni prawego ramienia i łokcia, z mimowolną supinacją prawej dłoni, zgięciem palców i drżeniem w czasie pisania. Objawom tym ponadto towarzyszyły: spowolnienie mowy, trudności z doбором słów, parastezje twarzy (silniejsze po stronie prawej) i skurcze mięśni twarzy po prawej stronie. Nie występowały zaburzenia świadomości ani mowy, chory jednak zgłaszał uczucie omdlewania, ogólnego osłabienia i czasami wzmoczoną potliwość. Pogorszeniu uległa jakość snu, który stał się nieregularny z wybudzaniem się po około dwóch godzinach od zaśnięcia, czasami w trakcie trwania napadu. Epizody napadowe pojawiały się częściej w okresie niepokoju lub podenerwowania. Chory ponadto zgłaszał zaburzenia pamięci krótkotrwałej, wzmoczoną męczliwość, zmniejszenie apetytu i nocne poty.

W trakcie wizyty ciśnienie tętnicze wynosiło 140/90 mm Hg w pozycji siedzącej, a tętno – 84/min z jednym skurczem dodatkowym. W badaniu neurologicznym stwierdzono obustronny niedosłuch oraz wzmoczone odruchy skokowe. Poza tym wynik badania neurologicznego był prawidłowy. Wykonano panel badań laboratoryjnych, w którym stwierdzono następujące nieprawidłowości: hematokryt 40,7% (zakres normy 42-52), OB 22 mm/h (zakres normy <15). Pozostałe parametry morfologii krwi były prawidłowe. Nie wykazano również odchylenia w stężeniu elektrolitów, wapnia, magnezu, fosforanów, glukozy i parametrów nerkowych. Prawidłowy był wynik dobowej zbiórki moczu pod kątem oceny stężenia kwasu wanilinomandelinowego, adrenaliny, noradrenaliny, dopaminy i metanerfyny, wykonane 5 i 7 tygodni po wizycie. W ambulatoryjnym badaniu EEG (48-godzinnym, w trakcie którego pacjent zgłosił 9 epizodów napadowych) nie stwierdzono czynności napadowej. Włączono do leczenia lewetiracetam (500 mg 2 razy na dobę), odstawiono diazepam. Epizody zaburzeń mowy nadal pojawiały się codziennie, a zwiększyły się męczliwość i lęki. Rozpoczęto leczenie fluoksetyną.

Siedem tygodni po pierwszej wizycie pacjent zgłosił się do neurologa w celu wykonania badań kontrolnych. W badaniach biochemicznych hematokryt nie uległ zmianie. Stężenie chlorków w surowicy wynosiło 98 mmol/l (zakres normy 100-108), a wapnia – 11 mg/dl (2,8 mmol/l) (zakres normy 8,5-10,5 mg/dl [2,1 do 2,6 mmol/l]). Stężenie albumin wynosiło 5,1 g/dl (zakres normy 3,3-5,0). Wynik badania w kierunku kiły był ujemny. Prawidłowe były ponadto morfologia krwi, stężenia elektrolitów, glukozy, białka całkowitego, globulin i TSH. Nie wykazano odchylenia w zakresie parametrów nerkowych i wątrobowych. W MR mózgowia z podaniem

środka cieniującego obraz był podobny do poprzedniego, z niewielkimi nieprawidłowościami pod postacią nieznacznie wzrosła intensywności sygnału i powiększenia lewego ciała migdałowatego i hipokampa, jednak bez patologicznego wzmocnienia kontrastowego. Obecne były także niewielkie nieswoiste zmiany w istocie białej. Zwiększono dawkę lewetiracetamu do 1500 mg/24 h.

Pacjenta skierowano na oddział leczenia zaburzeń pamięci. Chory zgłaszał narastające trudności w zajmowaniu się sprawami finansowymi. Według żony deficyty pamięci narosły, pojawiły się też trudności z zapamiętywaniem numerów telefonów do rodziny i zwiększona drażliwość. Ciśnienie wynosiło 110/60 mm Hg, tętno – 64/min, okresowo nieregularne. Nie stwierdzono istotnych odchylenia w badaniu przedmiotowym.

Wyniki badań neuropsychologicznych czynności poznawczych były nierówne. Stwierdzono deficyty uwagi, funkcji wykonawczych i pamięci w odniesieniu do przybliżonego poziomu sprzed zachorowania. Nie wykazano istotnych odchylenia w zakresie innych funkcji poznawczych. Pacjent nieprawidłowo kopiował złożoną figurę, miał problemy z powtarzaniem listy słów i nazywaniem przedmiotów na obrazkach podczas badania zarówno ze wskazówkami, jak i bez nich. Podczas badania obserwowano skurcze mięśni twarzy po prawej stronie, dyzartrię i drżenie dłoni. Wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwnowotworowych (w tym przeciwciał przeciwko receptorom dla acetylocholiny, przeciwciał neuronalnych przeciwko receptorom dla acetylocholiny, przeciwko mięśniom prążkowanym, kanałom jonowym wapniowym typu N i P/Q, amfifizynie, CRMP-5 (IgG), przeciwciał przeciwiądrowych i przeciwko komórkom Purkiniego) były ujemne.

Dwa tygodnie później, około 11 tygodni po pierwszej wizycie, wykonano kolejny MR z podaniem środka cieniującego, w którym nie stwierdzono zmian w badaniu spektroskopowym i perfuzyjnym. Stabilny był obraz nieprawidłowości uwidoczniionych w poprzednim neuroobrazowaniu. Diagnostykę poszerzono o TK klatki piersiowej i jamy brzusznej, w których uwidoczniło mnogie torbiele nerkowe oraz niewielkiego tętniaka aorty brzusznej poniżej odejścia tętnic nerkowych o średnicy 3,3 cm w najszerszym miejscu. Nie stwierdzono radiologicznych cech choroby nowotworowej w obrębie klatki piersiowej, brzucha i miednicy.

Pacjenta skierowano następnie do kliniki neuroonkologicznej. W czasie badania przedmiotowego zaobserwowano dwa epizody zaburzeń mowy trwające 10-15 s, z towarzyszącymi skurczami prawej połowy twarzy i przemijającymi zaburzeniami emocjonalnymi. Obserwowano również krótkotrwałe skurcze mięśnia okrężnego oka, bardziej nasilone po stronie prawej, drżenie posturalne i niewielkie osłabienie siły mięśniowej prawego ramienia (5-) oraz spowolnienie ruchów precyzyjnych palców prawej ręki. Stwierdzono niewielkie osłabienie zginaczy grzbietowych prawej stopy i plackowate zaburzenia czucia dotyku obustronnie na podudziach

TABELA 1. BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO*

Parametr	Zakres normy, dorośli†	12 tygodni po pierwszej wizycie
Wygląd	Wodojasny przejrzysty	Bladoróżowy, nieco mętny
Krwinki czerwone (na mm ³)	0	985
Krwinki białe (na mm ³)	0-5	8
Rozmaz (%)		
Limfocyty	0	92
Monocyty	0	8
Białko (mg/dl)	5-55	79
Glukoza (mg/dl)	50-75	69
Analiza cytologiczna	Brak komórek nowotworowych	Brak komórek nowotworowych
Badanie kwasów nukleinowych pod kątem HSV typ 1 i 2, wirusa różyczki, cytomegalowirusa, wirusa Epsteina-Barr i enterowirusa	Ujemne	Ujemne

* Aby przedstawić stężenie glukozy w milimolach wynik należy pomnożyć przez 0,05551.

† Na zakres normy wpływa wiele czynników, w tym: wielkość populacji i stosowane metody laboratoryjne. Zakresy normy stosowane przez Massachusetts General Hospital przygotowane zostały na podstawie danych od mężczyzn i kobiet niebędących w ciąży, wszyscy pozostawali bez chorób, które mogłyby wpłynąć na wyniki. Dlatego nie można ich odnosić do wszystkich pacjentów.

i stopach. W pozostałym zakresie badania przedmiotowego nie było nieprawidłowości. Wykonano punkcję lędźwiową. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego przedstawiono w tabeli 1. Rozpoczęto leczenie fenytoiną.

Przeprowadzono dalsze badania diagnostyczne.

Diagnostyka różnicowa

Dr Sydney S. Cash: Przeanalizujmy badanie neuroobrazowe.

Dr Mykol Larvie: Najpierw wykonano MR mózgowia. W sekwencji FLAIR (ryc. 1) opisano prawidłowy obraz mózgowia i prawidłową intensywność sygnału. W lewym płacie skroniowym przyśrodkowym widoczny jest jednak niewielki obszar o wzmożonej intensywności sygnału w czasie T2 zależnym, który nie został początkowo zauważony, ale opisano go w badaniu kontrolnym. W obszarze tym nie stwierdzono zaburzeń dyfuzji ani patologicznego wzmocnienia kontrastowego.

Dr Cash: Podsumowując, pacjent choruje na postępujące schorzenie neurologiczne z objawami pod postacią epizodów omamów węchowych, dysautonomii, zaburzeń mowy lub trudności z fluencją słowną, drżenia posturalnego prawego ramienia, skurczów prawej połowy twarzy oraz postępujących zaburzeń pamięci i czynności wykonawczych.

PADACZKA NABYTA

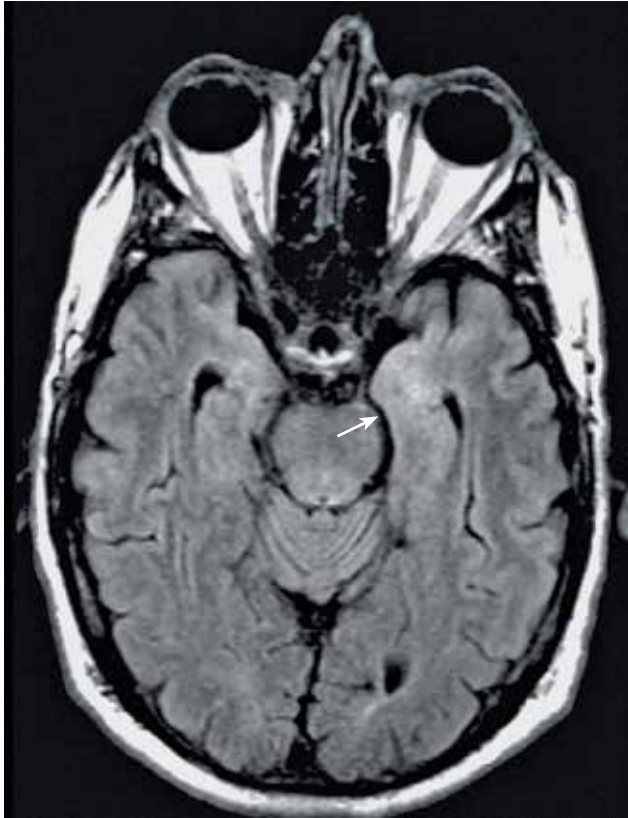
Epizody objawów mogą mieć charakter napadowy, a ognisko padaczkowe znajduje się w lewym płacie skroniowym. Wprawdzie wynik ambulatoryjnego badania EEG był prawidłowy (zapis EEG <72 godzin), nie wyklucza on

jednak padaczkowego podłoża objawów, zwłaszcza gdy ognisko znajduje się głęboko i jest niewielkie. U około 50% chorych na padaczkę wynik podstawowego badania EEG jest prawidłowy,¹ natomiast badanie ambulatoryjne EEG cechuje mniejsza liczba wyników fałszywie ujemnych.² Co więcej, doświadczenia autorów niniejszego doniesienia z zastosowaniem elektrod umieszczanych w otworze owalnym u chorych na padaczkę wskazują, że u niektórych z nich napady padaczkowe ze struktur głębokich mogą nie być uwidocznione w zapisie EEG z elektrod umieszczonych na powierzchni głowy.

W tabeli 2 przedstawiono diagnostykę różnicową padaczki objawowej i zaburzeń pamięci. W opisywanym przypadku szybka progresja objawów oraz prawidłowe wyniki badania przedmiotowego i badań dodatkowych (poza niewielkimi zmianami w MR i płynie mózgowo-rdzeniowym) sugerują jedynie dwie z wspomnianych w tabeli grup chorób: nowotworową i autoimmunologiczną. Przebieg choroby i wyniki badań dodatkowych pozwalają wykluczyć wiele typowych przyczyn, np. naczyniowe, metaboliczne, toksyczne, zakaźne, genetyczne, wrodzone, jak również przewlekłe choroby neurodegeneracyjne (np. chorobę Alzheimera).

CHOROBA NOWOTWOROWA

Nowotworowa etiologia dolegliwości jest bardzo prawdopodobna u tego chorego. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są jednak mało prawdopodobne ze względu na wyniki badań przesiewowych w kierunku choroby nowotworowej oraz obraz MR, w którym stwierdza się izolowane powiększenie hipokampa i ciała modzelowatego bez wzmocnienia kontrastowego. Pierwotne nowotwory ośrodkowego



RYCINA 1. MR mózgowia w płaszczyźnie osiowej, w sekwencji T2-FLAIR na poziomie płatów skroniowych. W lewym płacie skroniowym w obrębie ciała migdałowego i przedniej części hipokampa stwierdza się obszar o nieco zwiększonej intensywności sygnału w czasie T2 zależnym, w porównaniu do strony przeciwnej. Powiększone jest także lewe ciało migdałowe (strzałka).

układu nerwowego, na przykład glejaki o małym stopniu złośliwości cechuje niekiedy podostry przebieg z bardzo dyskretnymi zmianami radiologicznymi. Wiek chorego przewyższa średni wiek, w którym rozpoznawane są glejaki o dużym stopniu złośliwości (6 dekada życia). Glejaki o małym stopniu złośliwości zwykle rozpoznawane są u jeszcze młodszych osób.³ W grupie wiekowej pacjenta częstsze są pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego, które cechują się dużym zróżnicowaniem objawów klinicznych. W badaniu MR typowymi dla chłoniaków nieprawidłowościami są zmiany okołokomorowe silnie wzmacniające się po podaniu środka cieniującego. Postęp objawów może także być gwałtowny, czego nie stwierdza się w tym przypadku.

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Najbardziej prawdopodobne wydaje się autoimmunologiczne tło dolegliwości. Objawy chorego są typowe dla limbicznego zapalenia mózgu.^{4,5} Zapalenie limbiczne może

mieć podłoże paranowotworowe lub pierwotnie autoimmunologiczne.⁶ Znane są różne wzorce przebiegu tego schorzenia. Postać paranowotworowa postępuje zwykle szybciej niż u opisywanego pacjenta. Przebieg choroby o etiologii innej niż paranowotworowa jest bardziej przewlekły, co pasuje do przedstawianego przypadku. Brak wzmocnienia kontrastowego w obrazie MR, niewielka pleocytoza i nieznacznie podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym są także typowe dla autoimmunologicznego zapalenia mózgu niezależnie od jego podłoża.

AUTOIMMUNOLOGICZNE LIMBICZNE ZAPALENIE MÓZGU

Limbiczne zapalenie mózgu to proces zapalny zlokalizowany głównie w układzie limbicznym. Prowadzi do dysfunkcji tego układu, objawiającej się zaburzeniami psychicznymi i zachowania, upośledzeniem funkcji poznawczych i pamięci oraz napadami padaczkowymi – jak u opisywanego pacjenta.⁷ Obraz MR jest nieprawidłowy, zmiany zlokalizowane w płacie skroniowym stwierdza się zwykle na obrazach w sekwencji FLAIR. Nie stwierdza się natomiast – jak i w tym przypadku – zaburzeń dyfuzji. Niekiedy obserwowane jest nieznaczne wzmocnienie kontrastowe (zazwyczaj asymetryczne i nieregularne). Częściej jednak, podobnie jak w tym przypadku, nie stwierdza się wzmocnienia sygnału po podaniu środka cieniującego. Wynik płynu mózgowo-rdzeniowego zazwyczaj jest prawidłowy, czasami stwierdza się nieznacznie zwiększone stężenie białka i niewielką pleocytozę – podobnie jak u przedstawianego pacjenta. EEG nie jest przydatne w diagnostyce, można niekiedy zarejestrować wyładowania międzynapadowe, napady ogniskowe czy ogniskowe spowolnienie czynności bioelektrycznej. Często jednak wynik badania jest prawidłowy – podobnie jak w opisywanym przypadku.

Przy klinicznym podejrzeniu paranowotworowego limbicznego zapalenia mózgu istotną rolę odgrywa poszukiwanie przeciwciał, ponieważ typ przeciwciał może sugerować rodzaj nowotworu.⁸ Autoimmunologiczne zapalenia mózgu o etiologii nowotworowej i nienowotworowej można podzielić na związane z antygenami wewnątrzkomórkowymi, (np. Hu i Ma) oraz z neuronalnymi antygenami błonowymi. Typowymi przykładami są tutaj potencjałozależne kanały jonowe potasowe, receptory NMDA i GABA typu B. Ostatnio u niektórych chorych znaleziono również przeciwciała przeciwko receptorom glutaminergicznym AMPA.⁹ Rodzaj przeciwciał determinuje obraz kliniczny choroby. Na przykład zapalenie mózgu związane z przeciwciałami anti-NMDA spotykane jest głównie u młodych kobiet z rakiem jajnika i cechuje się szybkim i dramatycznym przebiegiem.¹⁰ Objawy kliniczne poszczególnych postaci choroby częściowo nakładają się, co wymusza szeroką diagnostykę przeciwciał. W opisywanym przypadku wykonano przesiewowe badanie w kierunku przeciwciał paranowotworowych, jednak zakres badania był niepełny (być może ze względu na dostępność testów diagnostycznych). Trzy istotne przeciwciała, które nie zostały

TABELA 2. MOŻLIWE PRZYCZYNY NABYTYCH NAPADÓW PADACZKOWYCH I POSTĘPUJĄCYCH ZABURZEŃ POZNAWCZYCH

Kategoria	Przykłady
Naczyniowe	Pojedynczy udar lub mnogie udary
Toksyczne	Leki, metale ciężkie, alkohol etylowy
Metaboliczne	Niewydolność nerek lub wątroby, hipoglikemia, hiperglikemia
Zakaźne	
Ostre	Infekcja wirusem <i>Herpes simplex</i> , wirusem różyczki, Zachodniego Nilu, zakażenie bakteryjne
Podostre	Borelioza, kiła, gruźlica, choroby prionowe (np. choroba Creutzfeldta-Jakoba)
Neurodegeneracyjne	Choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe, afazja pierwotnie postępująca
Genetyczne lub wrodzone	Ogniska dysplazji, urazy okołoporodowe
Nowotworowe	Pierwotne i wtórne guzy ośrodkowego układu nerwowego
Autoimmunologiczne	Toczeń układowy, zespół Sjögrena, encefalopatia Hashimoto, limbiczne zapalenie mózgu

uwzględnione to: przeciwciała przeciwko Ma2, receptorowi GABA_B i potencjałozależnemu kanałowi jonowemu potasowemu. Obraz kliniczny i wyniki badań mogą sugerować zapalenie związane z każdym z wspomnianych przeciwciał, mimo niewykrycia choroby nowotworowej.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, w opisanego pacjenta rozpoznano limbiczne zapalenie mózgu, najprawdopodobniej o etiologii autoimmunologicznej, ewentualnie paranowotworowej. Kolejnym krokiem w diagnostyce jest wykonanie testów serologicznych pod kątem przeciwciał przeciwko potencjałozależnym kanałom potasowym, receptorom GABA typu B i przeciwciałom anty Ma.

Dr Nancy Lee Harris (patolog): Dr Batchelor, proszę o przedstawienie klinicznej diagnozy.

Dr Tracy T. Batchelor (neuroonkolog): Podstawowym rozpoznaniem w tym wypadku jest limbiczne zapalenie mózgu. W drugiej kolejności, biorąc pod uwagę obraz radiologiczny, rozważano naciekający glejak. Wyniki badań w kierunku przeciwciał paranowotworowych, przeprowadzone w klinice Mayo były ujemne. Dodatkowe oznaczenia przeprowadzono w laboratorium dr. Josepa Dalmau na Uniwersytecie Pensylwanii.

Rozpoznanie kliniczne

Limbiczne zapalenie mózgu.

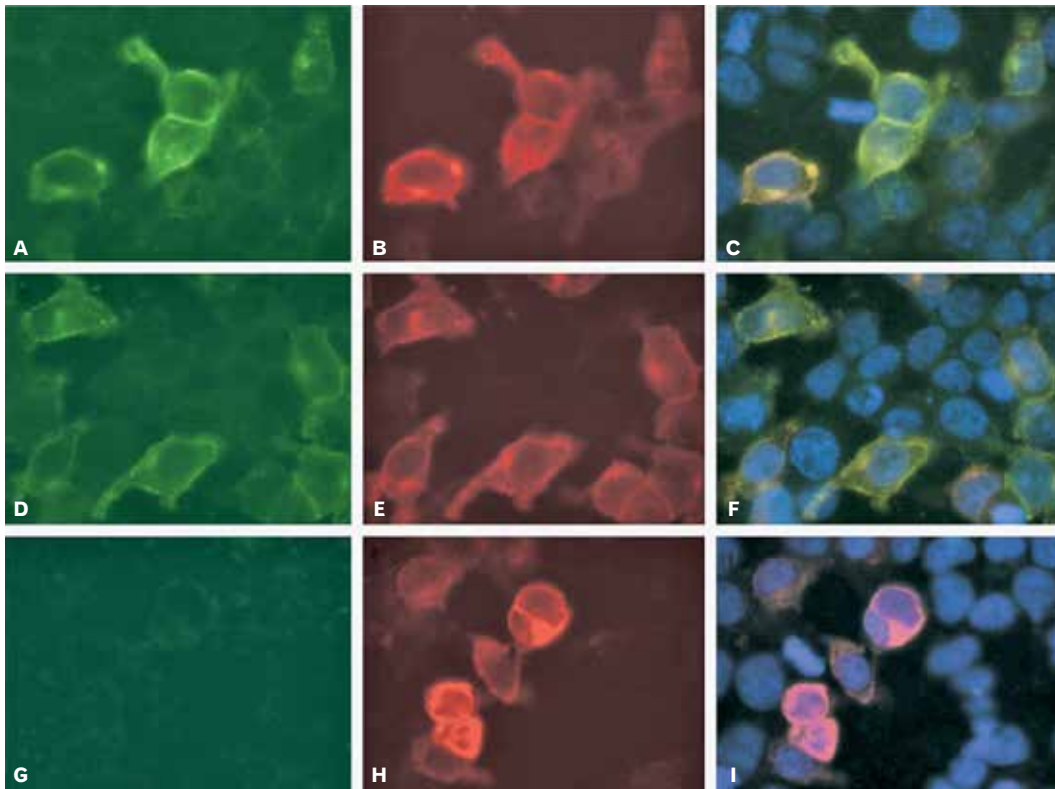
Diagnoza dr. Sydneya Casha

Autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu o podłożu paranowotworowym lub nieparanowotworowym.

Ocena patologiczna

Dr Josep Dalmau: Stwierdzono zwiększoną reaktywność surowicy pacjenta w stosunku do antygenów błony komórkowej szczurzych neuronów hipokampa. Dodatkowe badania immunohistochemiczne wskazują, że reaktywność ta jest podobna do występującej w odniesieniu do przeciwciał przeciwko potencjałozależnym kanałom potasowym, które szczególnie często stwierdza się w przebiegu limbicznego zapalenia mózgu.^{5,11} Ostatnio jednak wykazano, że docelowym antygenem w limbicznym zapaleniu mózgu o takim właśnie wzorcu reaktywności immunohistochemicznej jest białko neuronalne LGI1 (leucyne rich glioma inactivated 1).¹² W kolejnych badaniach stwierdzono, że surowica pacjenta zawierała przeciwciała przeciwko LGI1 już w czasie początkowej diagnostyki (ryc. 2A-C). Wynik ten potwierdza rozpoznanie limbicznego zapalenia mózgu związanego z przeciwciałami przeciwko LGI1, uznawanymi dotąd za przeciwciała przeciwko potencjałozależnym kanałom jonowym potasowym (pacjent brał nawet udział w opublikowanym wcześniej badaniu¹²). U chorych z tym schorzeniem obraz kliniczny jest podobny i obejmuje zaburzenia nastroju i zachowania, napady drgawek i zaburzenia pamięci. Częstą nieprawidłowością w badaniach biochemicznych jest hiponatremia. U większości chorych z przeciwciałami przeciwko LGI1 nie stwierdza się współistniejącego nowotworu.

LGI1 wchodzi w interakcję z białkami związanymi z epileptogenezą i zlokalizowanymi zarówno na błonie presynaptycznej, jak i postsynaptycznej (dysintegryna i białkiem 23 zawierającym domenę metaloproteazy [ADAM23 i ADAM22]). Jest najprawdopodobniej elementem konstrukcyjnym transsynaptycznego kompleksu, obejmującego potencjałozależny kanał jonowy potasowy Kv1.1 i postsynaptyczny receptor AMPA.¹³ Mutacja białka LGI1



RYCINA 2. Badanie przeciwciał w surowicy chorego. Komórki HEK293 (z ludzkiej embrionalnej nerki) transferowane LGI1 poddano działaniu surowicy pacjenta (**A, D i G**) (fluoresceina). Na rycinach **B, E i H** (rodamina) transferowane komórki uwidoczniło za pomocą komercyjnie dostępnego przeciwciała przeciwko LGI1. Na rycinach **C, F i I** (fluoresceina i rodamina, jądra komórkowe wybarwione 4',6-diamidino-2-fenylidolodihydrochlorkiem) przedstawiono kolokalizację reaktywności przeciwciał pacjenta z komercyjnymi przeciwciałami przeciwko LGI1. W surowicy pacjenta mieralne stężenie przeciwciał przeciwko LGI1 można było określić podczas pierwszego badania (**A-C**). W badaniu kontrolnym (**D-F**) przeciwciała były wciąż obecne. Po uzyskaniu znaczącej poprawy klinicznej, 17 miesięcy po pierwszym badaniu (**G-I**), nie stwierdzono już mieralnego miana przeciwciał (metoda immunofluorescencyjna).

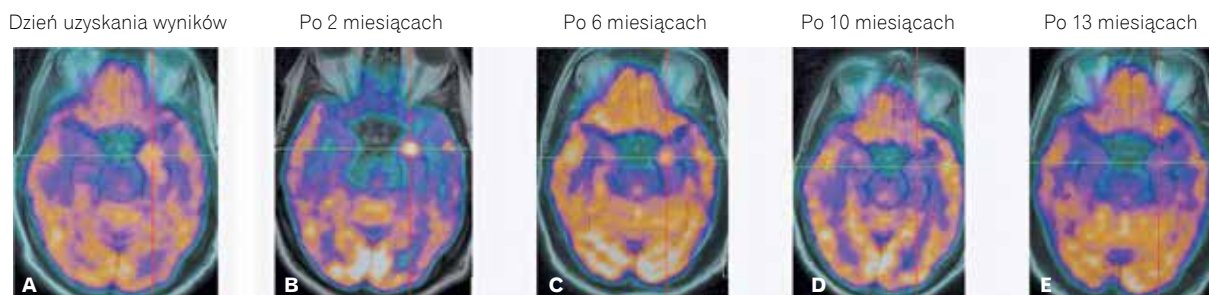
jest przyczyną dziedzicznej autosomalnie dominująco padaczki z napadami częściowymi i zaburzeniami słuchu,¹⁴⁻¹⁶ znanej także jako autosomalna dominująca padaczka płata skroniowego (autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy, ADLTE).¹⁷ U myszy transgenicznych posiadających zmutowany gen dla LGI1 wykazano hamowanie prawidłowego dojrzewania neuronów przez eliminację elementów drzewa dendrytycznego (dendritic pruning) i zwiększenie gęstości kolców dendrytycznych, czego skutkiem jest nasilona transmisja synaptyczna.¹⁸ Myszy pozbawione genu dla białka LGI1 giną w przebiegu nasilonych drgawek mioklonicznych.^{13,19} Zasugerowano, że obecność przeciwciał przeciwko LGI1 zakłóca funkcje tego białka, przyczyniając się do zwiększonej pobudliwości neuronów. Konsekwencją są napady drgawkowe i inne objawy limbicznej encefalopatii.¹² Przeciwciała te mogą także wpływać na działanie innych białek związanych z LGI1, np. białka ADAM 22 i 23, czego skutkiem może być inna konstelacja objawów klinicznych od tej spotykanej w przebiegu mutacji LGI1.

Dr Batchelor: W ramach diagnostyki wykonano także badanie PET-CT. Badanie próbek pobranej podczas biopsji aspiracyjnej guzka lewego płata tarczycy nie wykazało cech procesu nowotworowego. Pacjent otrzymał fenytoinę i leczenie to złagodziło objawy. W podstawowym badaniu biochemicznym stwierdzono hiponatremię.

Po otrzymaniu wyników badań serologicznych przeprowadzonych w laboratorium dr. Dalmau, choremu podano dożylnie immunoglobuliny przez pięć dni oraz dożylnie glikokortykosteroidy w czterech miesięcznych cyklach. Uzyskano umiarkowaną poprawę kliniczną z utrzymaniem się jedynie rezydualnych zaburzeń pamięci krótkotrwałej. Podjęto następnie decyzję o włączeniu do terapii rytuksymabu – chory otrzymał 6 miesięcznych dawek. W trakcie leczenia obserwowano dalszą (choć nie całkowitą) poprawę.

Zobaczmy wyniki kontrolnych badań obrazowych i laboratoryjnych.

Dr Larvie: W badaniu FDG-PET przeprowadzonym po uzyskaniu wyników badań diagnostycznych wykazano



RYCINA 3. Badanie mózgowia metodą PET z zastosowaniem radioznacznika ^{18}F -fluorodezoksyglukozy (FDG-PET).

Każda rycina przedstawia połączenie obrazu FDG-PET i MR w sekwencji T2-FLAIR wykonanym w tym samym czasie. W pierwszym badaniu PET (**A**), wykonanym wkrótce po uzyskaniu wyników badań serologicznych stwierdzono obszar wzmożonego metabolizmu (w jasnożółto-białym kolorze) w lewym płacie skroniowym przyśrodkowym (przecinające się linie). Nieprawidłowości metabolizmu nasiliły się w badaniu kontrolnym wykonanym 2 miesiące później (**B**), a następnie uległy zmniejszeniu w kolejnych badaniach wykonanych po 6 (**C**) i 10 miesiącach (**D**). W ostatnim badaniu, wykonanym po uzyskaniu znaczącej poprawy klinicznej, płaty skroniowe wydają się prawie całkowicie symetryczne (**E**). Przedstawione obrazy wskazują na falujący charakter zaburzeń metabolizmu FDG uwidocznionych badaniem PET, co koreluje ze zmiennym nasileniem objawów klinicznych.

obecność patologicznego ogniska wzmożonego metabolizmu w lewym płacie skroniowym przyśrodkowym (ryc. 3A). W kontrolnym obrazowaniu wykonanym po dwóch miesiącach nieprawidłowości metabolizmu w obrębie zmiany były bardziej nasilone (ryc. 3B). Obszar wzmożonego metabolizmu obejmował ciało migdałowate. W kolejnych badaniach, w okresie stopniowej redukcji nasilenia objawów klinicznych, obraz badania PET ulegał poprawie (ryc. 3C-E).

W diagnostyce różnicowej można uwzględnić pierwotny guz mózgu, guzy takie cechuje jednak mniejsza aktywność metaboliczna w porównaniu do prawidłowej tkanki nerwowej. Wynik obrazowania nie jest również typowy dla guza przerzutowego, ze względu na brak wzmocnienia kontrastowego i progresji w kontrolnych badaniach. Aktywność padaczkowa może sprzyjać wzmożonemu metabolizmowi, który wykazuje korelację z klinicznymi objawami napadów padaczkowych, nie tłumaczy jednak obecności zmiany w płacie skroniowym przyśrodkowym. Za zmiany uwidocznione w badaniach obrazowych odpowiada najprawdopodobniej stan zapalny wywołany przez proces autoimmunologiczny.

Dr Dalmau: Stężenie przeciwciał w surowicy chorego uległo zmniejszeniu 6 miesięcy po pierwszej wizycie (ryc. 2D-F). Przeciwciał nie wykryto po 17 miesiącach od pierwszej wizyty, co wykazywało korelację ze znaczną poprawą kliniczną (ryc. 2G-I). Poprawie klinicznej i serologicznej towarzyszyło także ustąpienie nieprawidłowości w FDG-PET.

Dr Harris: Dr Batchelor, proszę o przedstawienie dalszego przebiegu choroby.

Dr Batchelor: Poprawa utrzymywała się przez dwa lata po 6-miesięcznym leczeniu rytuksymabem. Trzy tygodnie przed obecnym spotkaniem chory został przyjęty na oddział ratunkowy tutejszego szpitala z powodu nasilenia zaburzeń chodu i splątania od 3 dni. Członkowie rodziny zauważyli dyskretne pogarszanie się funkcji poznawczych u pacjenta

od kilku miesięcy. W badaniu klinicznym przy przyjęciu uwagę zwracały falujące zaburzenia świadomości i stanu czuwania (objawy odpowiadające majaczeniu) oraz niestabilny chód na szerokiej podstawie. W badaniach laboratoryjnych ponownie stwierdzono hiponatremię. W MR głowy nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego uwagę zwracało podwyższone stężenie białka, zmniejszone stężenie glukozy oraz znaczna cytoza – 350 krwinek białych, głównie limfocytów. Wyniki testów mikrobiologicznych (posiew, barwienie metodą Grama, antygen kryptokokowy, testy w kierunku HSV typ 1, 2 i 6, wirusa różyczki, Epsteina-Barr i cytomegalowirusa) były ujemne. W kontrolnym PET-CT nie stwierdzono cech procesu nowotworowego. Ujemny był również wynik testu w kierunku przeciwciał paranowotworowych, w tym przeciwciał przeciwko potencjałozależnym kanałom potasowym. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko białku LGI1 w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Do czasu uzyskania wyników badań serologicznych pacjenta poddano pięciodniowej terapii acyklowirem. Następnie chory otrzymał dożylnie metyloprednizolon i immunoglobuliny ze względu na podejrzenie nawrotu autoimmunologicznego zapalenia mózgu. Po trzech dniach leczenia uzyskano zdecydowaną, choć nie całkowitą poprawę kliniczną.

Dr Harris: Czy są jakieś pytania?

Dr Anne B. Young (neurolog): Interesująca jest asymetria procesu autoimmunologicznego.

Dr Dalmau: Wrażenie asymetrii może być wynikiem niedoskonałości badań diagnostycznych. W badaniu FDG-PET można wykazać nieprawidłowości, które nie są uchwytne w MR. W badaniach histopatologicznych innych przypadków limbicznego zapalenia mózgu wykazano znacznie większe zmiany zapalne (obustronne lub wielogniskowe) w porównaniu do obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych.

Dr Andrew J. Cole (neurolog): Rodzinna padaczka płata skroniowego z zaburzeniami słuchu, powodowana mutacją genu *LGI1* mimo uogólnionej patologii strukturalnej lub biochemicznej charakteryzuje się jednostronnymi objawami. Co więcej, w badaniu autopsyjnym pacjentów z autoimmunologicznym limbicznym zapaleniem mózgu obecne są zmiany w obszarach odległych od ogniska padaczkowego. Świadczy to o niepełnej korelacji między patologią strukturalną i zaburzeniami funkcji.

Dr John B. Herman (psychiatra): Interesujące, że w trakcie omawiania z pacjentem problemów emocjonalnych wystąpiło istotne nasilenie zaburzeń mowy i skurcze prawej ręki – dolegliwości związane z przedmiotem rozmowy.

Dr Harris: Pacjent bierze udział w naszym spotkaniu i chciałby wygłosić komentarz.

Pacjent: Bardzo rzadko zdarza się brać udział w omawianiu przypadków klinicznych i jednocześnie samemu być jednym z nich.

Objawem, który najbardziej mi przeszkadza, są zaburzenia pamięci. Potrafię wskazać początek problemów z pamięcią świeżą i różnych zaburzeń pamięci długotrwałej. Zaburzenia pamięci są selektywne. Na przykład mam już dość odejmowania od stu po siedem. Robiłem to przez całe życie i do dzisiaj nie jest to dla mnie problemem. Ale przy próbie zapamiętania numeru telefonu cieszyłbym się, gdy udało mi się zapamiętać trzy cyfry. Podjąłem decyzję o zaprzestaniu praktyki lekarskiej ze względu na pogorszenie funkcji intelektualnych. Leczenie rytuksymabem było skuteczne. Na początku pierwszego cyklu zauważyłem znaczne zmniejszenie dolegliwości.

Ostatni epizod choroby był zdecydowanie inny. Przeszedłem od względnego zdrowia do zaburzeń świadomości w ciągu 48 godzin. Nie pamiętam niczego z pierwszych 3-4 dni pobytu w szpitalu, kiedy byłem unieruchomiony czteroosobowo, a przyjaciele opiekowali się mną. Majaczenie ustąpiło, utrzymują się natomiast zaburzenia pamięci, chyba nieco bardziej nasilone niż wcześniej i kłopoty z utrzymaniem równowagi, które są nowym objawem, ale dobrze odpowiadającym na rehabilitację.

To fascynujące – być po obu stronach barykady. Uważam, że miałem dużo szczęścia, pracując w miejscu, w którym diagnozowano i leczono przypadki podobne do mojego.

Dr Batchelor: (komentarz dodany później): Krótko po wypisaniu pacjenta ze szpitala rozpoczęto ponownie leczenie rytuksymabem w cotygodniowej dawce przez 8 tygodni. Jego stan ulegał poprawie i powrócił do stanu sprzed hospitalizacji. Rok później pacjent otrzymuje rytuksymab w comiesięcznych wlewach. Napady padaczkowe i zaburzenia świadomości nie utrzymują się. Podstawowym objawem są zaburzenia pamięci.

Rozpoznanie anatomiczne

Limbiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciwko białku *LGI1*

Dr Dalmau pracuje aktualnie w Institutó Catalana de Recerca i Estudis Avanats (ICREA), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona oraz w Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia.

Oświadczenia autorów dotyczące konfliktów interesów są dostępne wraz z pełną treścią artykułu na stronie NEJM.org.

Dziękujemy doktorom Jamesowi LeRichowi, Johnowi Growdenowi, Emadowi Eskandarowi, Janet Herman i Tracy Batchelor za pomoc w przygotowaniu prezentacji przypadku, doktorom Tracy Batchelor i Thomasowi Byrne za pomoc w zorganizowaniu posiedzenia, a pacjentowi za wsparcie i udział w nim.

From The New England Journal of Medicine 2011; 365: 1825-1833. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011, 2012 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

PIŚMIENNICTWO

- Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11:361-81.
- Ebersole J, Schomer D, Ives JR. Ambulatory EEG monitoring. In: Ebersole JS, Pedley TA, eds. *Current practice of clinical electroencephalography*. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:610-38.
- Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer* 2004;101:2293-9.
- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-71.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.
- Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;69:1236-44.
- Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:894-9.
- Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 2010;74:265-7.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40.
- Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62:1177-82.
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of *LGI1* as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85.
- Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of *LGI1*-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3799-804.
- Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. *LGI1* is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002;52:364-7.
- Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in *LGI1* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002;30:335-41.
- Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, et al. Mutations in the *LGI1/Epitempin* gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002;11:1119-28.
- Poza JJ, Sáenz A, Martínez-Gil A, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999;45:182-8.
- Zhou YD, Lee S, Jin Z, Wright M, Smith SE, Anderson MP. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 2009;15:1208-14.
- Yu YE, Wen L, Silva J, et al. *Lgi1* null mutant mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. *Hum Mol Genet* 2010;19:1702-11.