

PARANEOPLASTICKÁ LIMBICKÁ ENCEFALITIDA

PARANEOPLASTIC LIMBIC ENCEPHALITIS

kazuistika

Jiří Jandura¹
Pavel Ryška¹
Jan Žižka¹
Ludovít Klzo¹
Pavel Eliáš¹
Petr Štěpán²
Jaroslav Adamkov³

¹Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Neurologické oddělení Oblastní nemocnice Náchod a.s.

³Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Přijato: 15. 9. 2011.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiří Jandura
Radiologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové 5
e-mail: jandura@seznam.cz

SOUHRN

Jandura J, Ryška P, Žižka J, Klzo L, Eliáš P, Štěpán P, Adamkov J. Paraneoplastická limbická encefalitida

Paraneoplastická limbická encefalitida je vzácné onemocnění náležící do skupiny paraneoplastických neurologických syndromů. V diagnostice hraje zásadní roli zobrazení mozku magnetickou rezonancí. Předkládáme kazuistiku 57letého muže, u něhož vyšetření magnetickou rezonancí jistě přispělo ke stanovení této diagnózy. Další významnou součástí diagnostického postupu je průkaz specifických, takzvaných antineuronálních autoprotilátek. Prognóza choroby nebývá dobrá, je závislá především na možnostech suprese základního tumorózního onemocnění.

Klíčová slova: limbická encefalitida, paraneoplastické syndromy, poruchy paměti, magnetická rezonance.

SUMMARY

Jandura J, Ryška P, Žižka J, Klzo L, Eliáš P, Štěpán P, Adamkov J. Paraneoplastic limbic encephalitis

Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare disorder which belongs to a group of paraneoplastic neurologic syndromes. The diagnostic role of magnetic resonance imaging (MRI) is of utmost importance. We report a case of a 57-year-old man in whom MRI significantly contributed to establishing of proper diagnosis. Other important diagnostic test includes identification of specific, so called antineural autoantibodies. Typically, the prognosis of the disease is not good; it depends mainly on the ability to control the underlying malignant disease.

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic syndromes, memory disorders, magnetic resonance imaging.

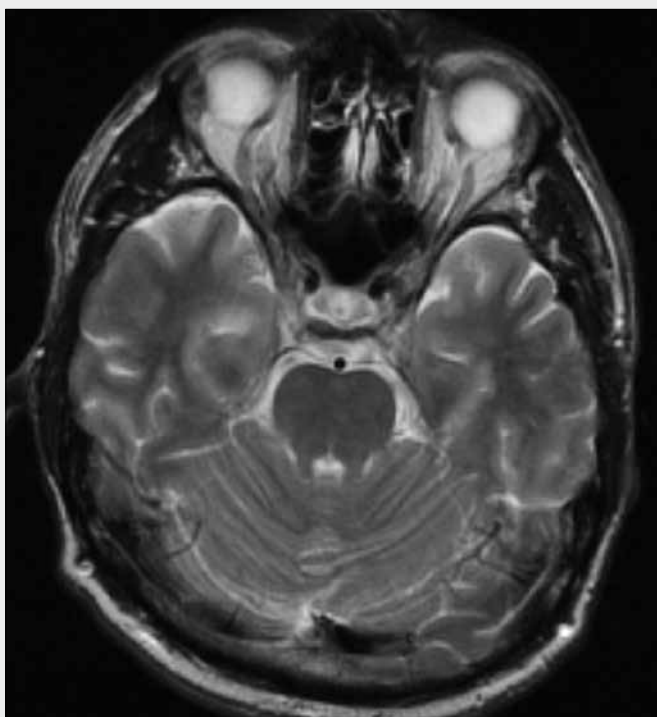
ÚVOD

Limbická encefalitida je vzácné zánětlivé onemocnění struktury centrálního nervového systému (CNS), které existuje ve dvou formách. Ve více než polovině případů se jedná o paraneoplastickou limbickou encefalitidu (PLE), která je řazena do skupiny paraneoplastických neurologických syndromů a signalizuje přítomnost zhoubného nádorového onemocnění (1). U neparaneoplastické formy limbické encefalidity (NPLE) etiologicky dominují virové infekce vyvolané zejména virem herpes simplex, ale i jinými neurotrofními viry. V literatuře jsou popsány případy paraneoplastické encefalidity s lokalizací zánětlivých fokusů v různých oblastech

CNS, například v mozkovém kmeni, mozečku, míše s odpovídající neurologickou symptomatikou.

Pro onemocnění PLE je charakteristický subakutní počátek a průběh s alterací funkcí limbického systému. Dominují zejména poruchy recentní a střednědobé paměti, dále změny chování a osobnostních charakteristik. Mohou se vyskytnout chuťové a čichové halucinace. Mezi méně časté příznaky encefalidity lze zahrnout deprese, epileptické záchvaty a někdy demenci (2).

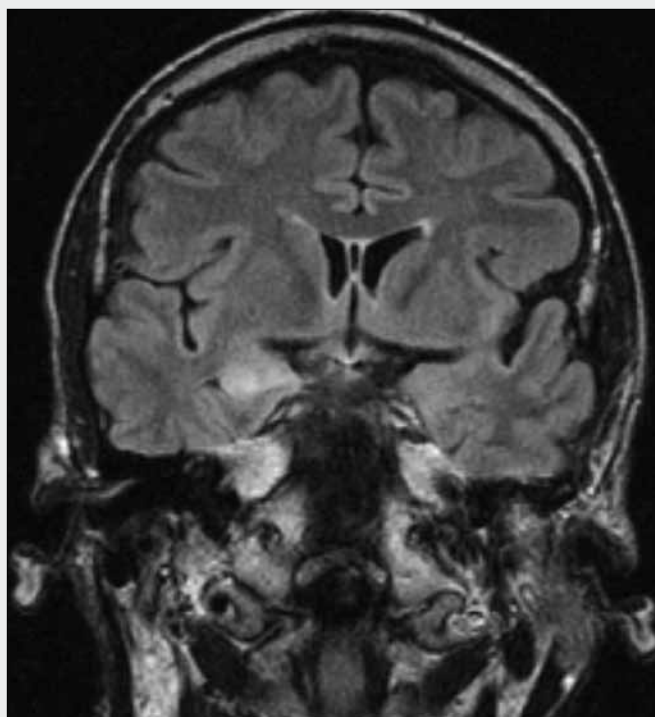
Důležitým znakem paraneoplastických neurologických syndromů bývá přítomnost takzvaných antineuronálních



▲ Obr. 1

Obr. 1. T2 axiální rovina – hyperintenzní zánětlivé ložisko vpravo mesiotemporálně

Fig. 1. T2W axial – hyperintense inflammatory mesial temporal lesion on the right side



▲ Obr. 2

Obr. 2. FLAIR, koronární rovina – ložisko zánětu vpravo mesiotemporálně

Fig. 2. FLAIR, coronal – inflammatory mesial temporal lesion on the right

autoprotilátek obvykle prokazatelných v séru a likvoru. Tyto mohou potvrdit paraneoplastický původ procesu, ale i napovědět etiologii tumoru. V diagnostickém procesu mají prakticky nezastupitelný význam zobrazovací metody, zejména magnetická rezonance (MRI). Charakteristickým MRI obrazem onemocnění jsou bilaterální, či méně často unilaterální hyperintenzní ložiska v mesálních částech temporálních laloků, v oblasti insuly, gyrus cinguli, hippocampu a subfrontálního kortexu v T2 vážených sekvencích (T2W) a ve fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvencích (3). Po podání kontrastní látky je opacifikace ložisek sporadická. Lokální hyperintenzita v T2W sekvenci a edém postižené oblasti mohou přetrvávat měsíce až roky. Ve většině případů dochází v čase k rozvoji lokální atrofie v oblasti hipokampů (3). Prognóza PLE je obecně špatná a je vztažena k možnostem léčby a prognózy primárního maligního onemocnění. Symptomaticky se užívá kortikoidů či jiných látek s imunosupresivním účinkem (4).

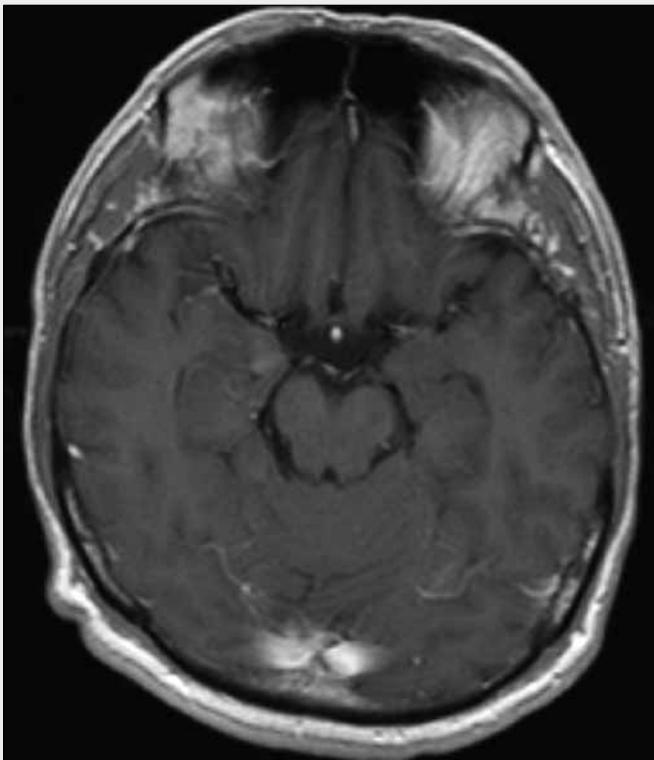
KAZUISTIKA

Padesátisedmiletý muž vyhledal na přelomu července a srpna 2007 lékařskou pomoc pro náhle vzniklé poruchy paměti, recentní a střednědobé, imponující jako v.s. tranzitorní globální amnézie. Nemocný byl upozorňován rodinou, že si nepamatuje. Když odpoledne nic nevěděl o ranní návštěvě opraváře, nebo byl něco koupit do obchodu a po návratu nevěděl, proč tam šel. Doma se choval zmateně, nepamatoval si uložení některých předmětů. Dále udával pocity na omdlení, které

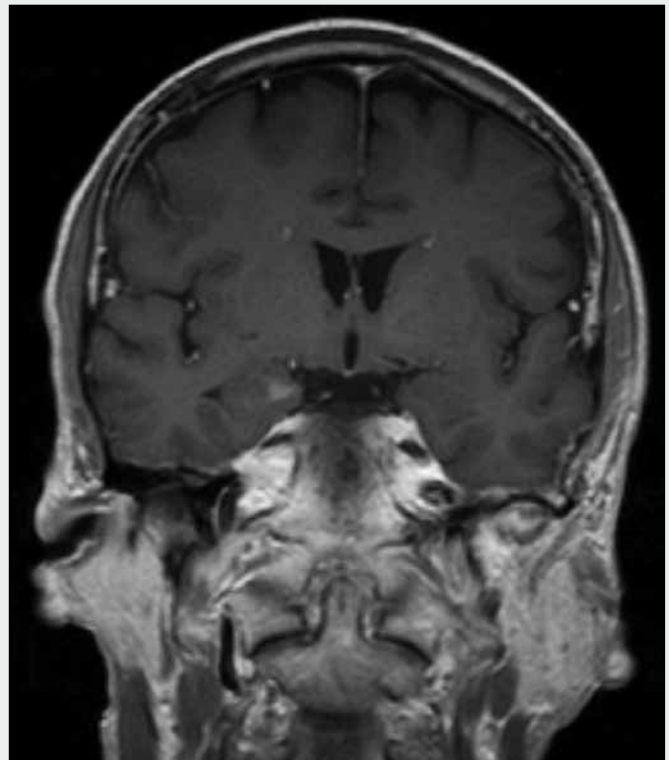
vyvolávaly zejména myšlenky na nepříjemné situace. Bylo poukázáno na zmatené chování, nespavost, podrážděnost až agresivitu a postupně se objevující pocity úzkosti a bezraděje, které však mohly být ovlivněny povědomím o zdravotním stavu, nebo také časově a psychicky náročným zaměstnáním. Charakter obtíží kolísavý, s postupnou progresí. Nemocný byl dlouhodobým silným kuřákem, léčený s ischemickou chorobou dolních končetin a hyperlipidemií. V prosinci 2006 byl u něho diagnostikován periferní tumor dolního laloku levé plíce se stagingem T2-4N3Mx, cytologicky vyhodnocený jako v.s. malobuněčný karcinom. Chemoterapeutická léčba byla ukončena v květnu 2007. Při fyzikálním vyšetření bylo oslabené dýchání vlevo, jinak bez pozoruhodností.

Indikované MRI mozku v červenci 2007 s vizualizací vyššího signálu v T2W (obr. 1) a FLAIR (obr. 2) sekvencích v oblasti mesálních temporálních struktur vpravo rostrálně a diskrétní postkontrastní opacifikací v oblasti mediální části amygdaly (obr. 3A,B) nutilo pomýšlet na zánětlivou etiologii procesu. Jednoznačná přítomnost primární tumorózní expanze či metastatického ložiska tehdy nebyla zjištěna. Druhotným nálezem pak byly postischemické změny staršího data v paraventriculární lokalizaci. V diferenciální diagnostice na první místo byla dána možnost paraneoplastické limbické encefalitidy.

Ačkoli vstupní základní laboratorní hodnoty byly poměrně nespecifické, cílený průkaz antineuronálních protilátek třídy Anti-Hu (ANNA 1) ve vzorcích z likvoru a séra pracovní diagnostu potvrdzoval. Následovalo psychologické a EEG vyšetření s pozitivním nálezem. Nemocný podstoupil další chemoterapeutickou léčbu s částečným zlepšením psychických



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B

Obr. 3A,B. T1 axiální a koronární rovina, po podání kontrastní látky – diskrétní opacifikace v oblasti mediální části amygdaly vpravo
 Fig. 3A,B. T1W axial and coronal, after administration of contrast medium – mild enhancement in the medial part of right amygdala

funkcí, zejména paměti. Po 9 měsících se ale stav pacienta opět výrazně zhoršil. V mozečkové hemisféře bylo na nativním CT zobrazeno ložisko, velmi suspektně metastatické etiologie, které komprimovalo čtvrtou mozkovou komoru a působilo ascendentní herniaci s deformitou cisterna laminae quadrigeminatae. Doplněné MRI mozku potvrdilo nález a dále ozřejmilo hyperintenzní signál v hipokampu vpravo s mírnou hypotrofií, bez postkontrastní opacifikace. Tento obraz byl hodnocen jako stav po prodělané encefalitidě. Metastáza byla exstirpována s následnou adjuvantní radioterapií. Histologické hodnocení bylo uzavřeno jako velkobuněčný neuroendokrinní karcinom. Nemocný byl poté propuštěn domů s medikací kortikoidů a anxiolytik. K ambulantní kontrole se nemocný naposledy dostavil v červnu 2008, kdy byl ještě zhotoven kontrolní RTG snímek hrudníku. Další zobrazovací vyšetření mozku již nebyla provedena. Dle dostupných údajů nemocný zemřel přibližně za rok po poslední kontrole, mimo zdravotnické zařízení.

DISKUSE

Jako příčina PLE se předpokládá přítomnost extracerebrálního maligního tumoru a autoimunitní reakce proti takzvaným onconeuronálním antigenům lokalizovaným ve strukturách CNS. PLE tedy není způsobena expanzí primárního tumoru či metastáz v CNS ani průvodními metabolickými, ischemickými a nutričními komplikacemi základního nádorového onemocnění (5).

Mezi tumory nejčastěji spojované s PLE patří nejčastěji malobuněčný plicní karcinom. U mladých mužů bývají příči-

nou tumory testes. PLE se vyskytuje v souvislosti se zhoubnými tumory prsu, močového měchýře, ledvin, Hodgkinovým i non-hodgkinskými lymfomy, maligním tymomem a řadou dalších (1, 4, 5). Diagnóza při skrytém základním onemocnění není snadná. Jednak pro sporný výskyt onemocnění a také pro širší diferenciální diagnózy. Pokud není potvrzena přítomnost malignity, lze uvažovat herpetickou virovou encefalitidu (HVE) nebo rychle progredující demenci u neurodegenerativního onemocnění. Avšak i u potvrzeného maligního tumoru mohou být neuropsychologické symptomy přisouzeny jiným a běžnějším projevům zhoubného onemocnění, například nitrolebním metastázám, metabolickým abnormalitám, oportunní infekci, cévním mozkovým příhodám či nežádoucím účinkům chemoterapeutické či radioterapeutické léčby (1, 2).

Projevem paraneoplastické encefalitidy je celá řada neuropsychologických příznaků, dle kterých lze usuzovat na lokalizaci léze. Kromě postižení struktur limbického systému je známo i postižení talamu, hypotalamu, mozkového kmene, diencefala, mozečku, míchy, ale i struktur periferního nervového systému. Neurologické symptomy často předcházejí detekci zhoubného tumoru, nežádka v řádu měsíců a mohou vést k mylnému diagnostickému závěru, neboť encefalitida může být též jediným projevem přítomnosti nádorového onemocnění.

K onemocněním postihujícím limbický systém se také mimo HVE řadí Wernickeho encefalopatie, projev lupus erythematoses a v některých případech systémových malignit (1, 4, 6).

U nemocného byla přítomnost zhoubného tumoru známa již před propuknutím neurologických příznaků a v kontextu

s nimi vedla k rychlému a cílenému vyšetřovacímu postupu zahrnujícímu vyšetření MRI, vyloučení možné přítomnosti virové etiologie onemocnění a potvrzení specifických antineuronálních imunoglobulinů. Je známa řada skupin těchto auto-protilátek, některé z nich se relativně častěji vyskytují společně s určitými druhy tumorů. Například protilátky anti-Hu (ANNA 1) u malobuněčných plicních karcinomů, anti-Ta (Ma2) u testikulárních tumorů (2), anti-Ma, anti-Yo, anti-Ri (7) a další. Existuje i skupina autoprotilátek prokazatelných u NPLE. Například autoprotilátky k povrchovým antigenům napětím řízených draslíkových kanálů (VGKC). Jejich přítomnost může korelovat s odpovědí k imunosupresivní terapii (8). Ne vždy však bývají specifické imunoglobuliny prokázány (9). U nemocného byly potvrzeny autoprotilátky třídy anti-Hu.

EEG je také důležitým nástrojem prokazujícím atypickou aktivitu neuronální činnosti, s možností topické lokalizace.

Z pohledu dnes již standardních zobrazovacích metod je největším přínosem MRI mozku, kde se PLE obvykle manifestuje jako hyperintenzní ložisková či atrofická léze v mesio-temporobazální oblasti, a to zejména v T2W a FLAIR sekvencích (2–5). Bývá patrné i postižení oblasti inzuliny či bazálních ganglií. V sekvenci FLAIR bývají zánětem postižené oblasti patrné nejzřetelněji, avšak hyperintenzní signál lézí může být také více falešně pozitivní. U asi 20 % nemocných však nemusí být změny na MRI zachyceny (9). U našeho pacienta bylo zobrazeno unilaterální postižení, ač z hlediska stranové lokalizace je běžnější postižení bilaterální (3). V čase může dojít k normalizaci signálu postižených oblastí s rozvojem atrofických změn (1). Při následném MRI mozku za 9 měsíců, během kterých pacient absolvoval chemoterapeutickou léčbu, byl již původní obraz hyperintenzního ložiska méně vyjádřen a byl modifikován lokálními atrofickými změnami, což tedy považujeme v souladu s popisovaným obvyklým vývojem onemocnění. V diferenciální diagnostice MR zobrazení je při lézi v oblasti temporálního, eventuálně i frontálního laloku jistě nutné zejména pomýšlet na možnost HVE, která bývá nejčastější diferenciálně diagnostickou možností (1, 6, 10). U fokální HVE je odlišeni od PLE poměrně složitě, neboť obraz obou entit bývá velmi

podobný. Ve srovnání s PLE však u HVE můžeme pozorovat edém a mass efekt postižené oblasti s postkontrastním sycením a poměrně často také přítomnou hemoragií (1). Postižení u HVE je na rozdíl od PLE výrazně častěji unilaterální, nezdívka zasahující celý temporální lalok (10). Hirai a kolektiv popisují možnost koincidence PLE, HVE a jiné neherpetické akutní encefalidity (10). Další diferenciálně diagnostickou možností je mesální temporální skleróza (MTS), která postihuje hipokampální oblast a projevuje se její částečnou atrofizací s lokálním zvýšením signálu v T2 a FLAIR sekvenci. U limbické encefalidity je v protikladu k MTS v akutním stadiu patologicky změněná oblast lehce expandovaná. Po podání kontrastní látky nedochází u MTS k sycení. Mezi další léze temporálního laloku mohou také patřit ischemická, hemoragická ložiska či tumory, která mají na MRI relativně specifický obraz.

Z ostatních zobrazovacích metod může být užito hybridní modalita FDG-PET/CT, kde lze ozřejmit zánětlivé fokusy na podkladě lokální akumulace radiofarmaka v tkáních s vyšším metabolickým obratem (8). FDG-PET/CT zobrazení lépe koreluje s tíží a vývojem funkčního postižení, kdežto MRI mozku lépe zobrazí vlastní morfologii léze a její rozsah. Klasické CT vyšetření nebývá příliš přínosné, neboť nativní CT obvykle poskytuje jen nespecifický obraz edematózního ložiska v oblasti temporálních laloků. Postkontrastně obvykle také nedochází k výraznější demarkaci léze.

ZÁVĚR

Při alteraci neurologických funkcí, topicky zařaditelných do oblasti limbického systému by mělo být v diferenciální diagnostice pomýšleno i na možnost paraneoplastické limbické encefalidity, zejména pokud je známa přítomnost zhoubného nádorového onemocnění. MRI mozku může být klíčovým vyšetřením vedoucím k určení správné diagnózy. Zásadní je nepochybně indikace MRI v kontextu s klinickými příznaky, EEG a laboratorními vyšetřeními, kde je cenný průkaz specifických antineuronálních protilátek.

LITERATURA

1. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Commun Oncol* 2007; 4(8): 491–494.
2. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123(7): 1481–1494.
3. Urbach H, Soeder MH, Jeub M, et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48(6): 380–386.
4. Pearce JMS. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Eur Neurol* 2005; 53(2): 106–108.
5. Mihara M, Sugase S, Konaka K, et al. The pulvinar sign in a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with non-Hodgkin's lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 882–884.
6. Bakhait AMO, Kennedy PGE, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis – clinical pathological correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1084–1088.
7. Kettnerová Z, Vlachová I, Herzig R, et al. Autoimunitní paraneoplastická limbická encefalida (PLE) a paraneoplastická cerebelární degenerace (PCD) u nemocného s invazivním tymomem. *Cesk Slov Neurol N* 2001; 3: 182–187.
8. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128(8): 1764–1777.
9. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(11): 1363–1368.
10. Hirai M, Ayabe M, Shoji H, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Internal medicine* 2005; 44(9): 1006–1008.