

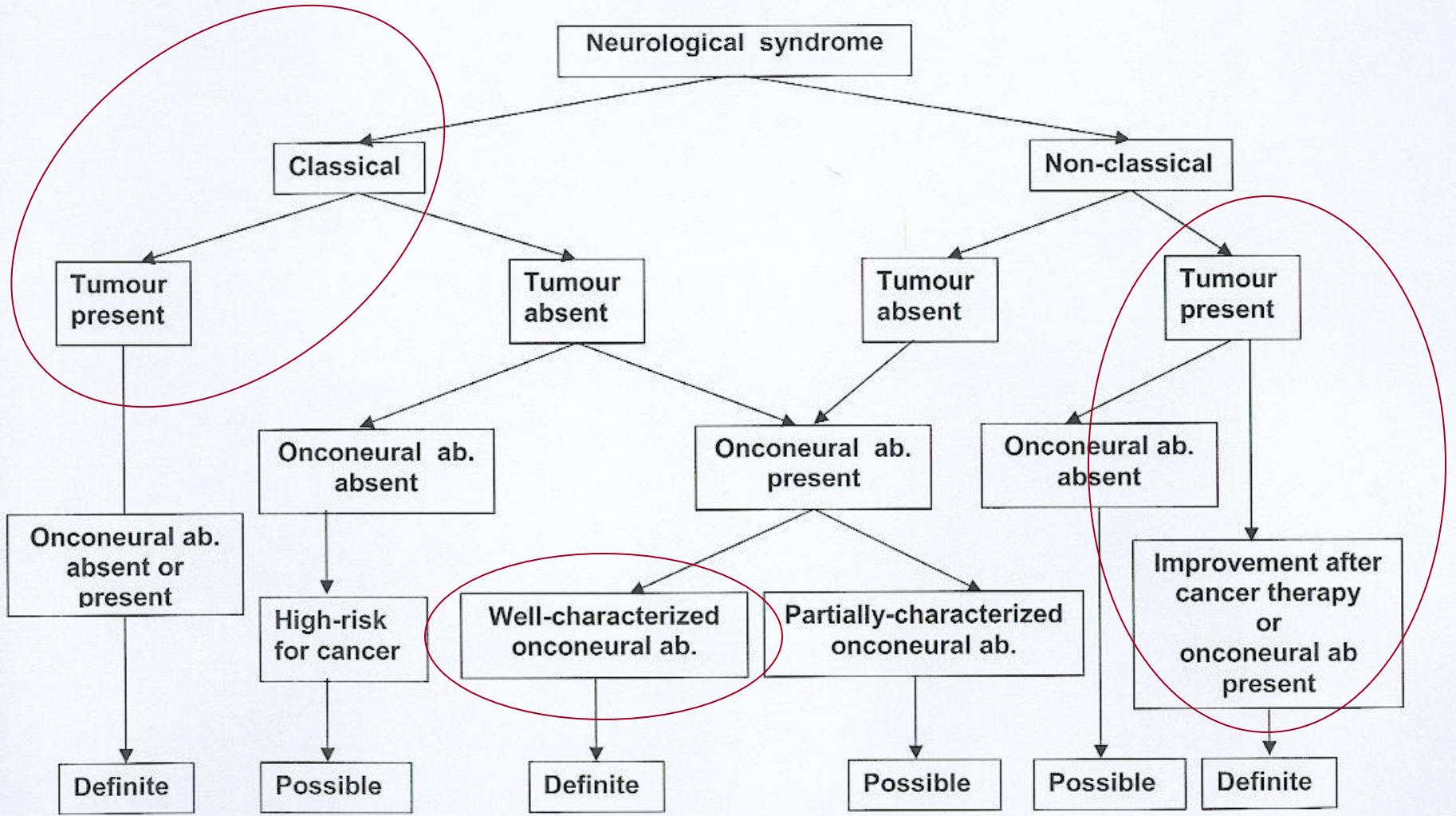
# Autoimunitní encefalitidy, paraneoplastické syndromy

Pavel Štourač

Neurologická klinika  
Fakultní nemocnice Brno  
Masarykova univerzita Brno

# Klasické a non - klasické paraneoplastické syndromy

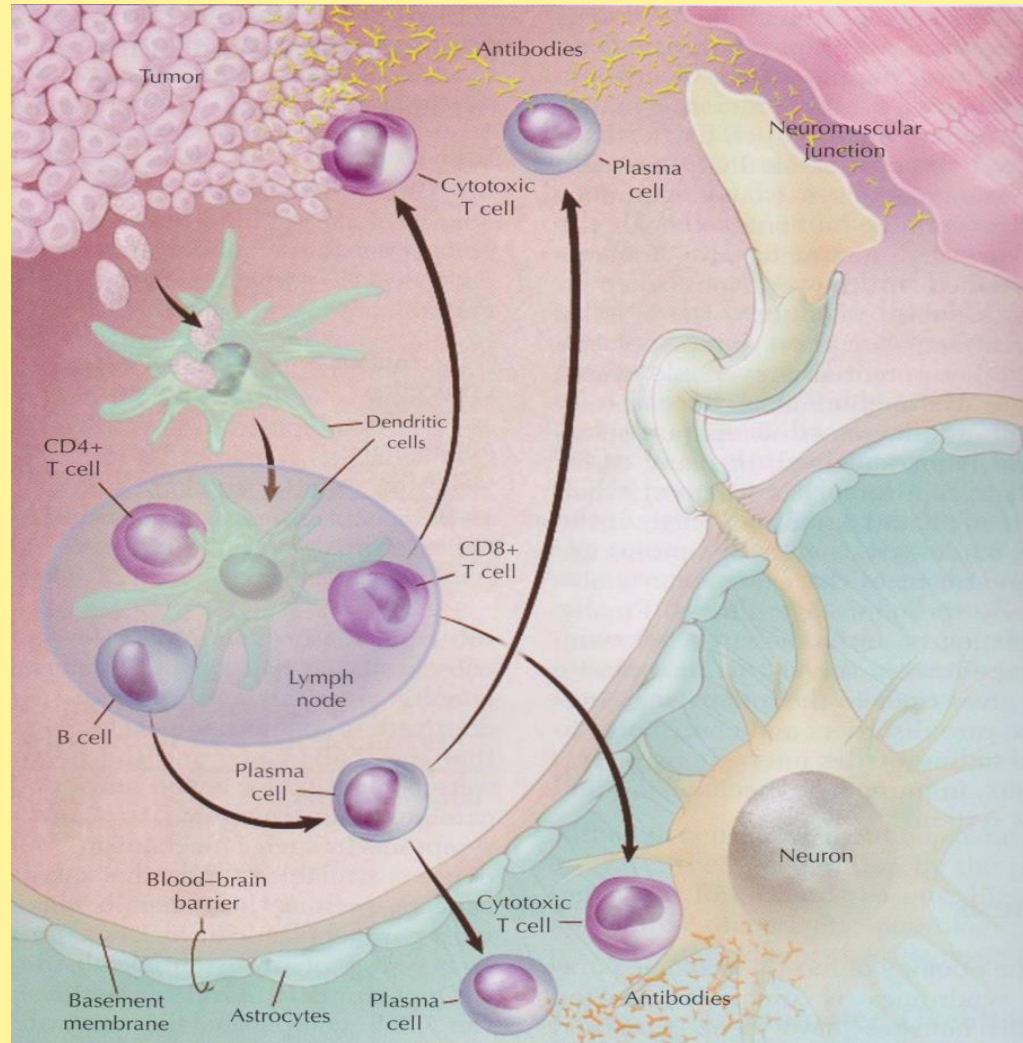
| <b>Klasické syndromy</b>             | <b>Non-klasické syndromy</b>                    |
|--------------------------------------|---|
| <b>Centrální nervový systém</b>      |   |
| Encefalomyelitida                    | Kmenová encefalitida                            |
| Limbická encefalitida                | Optická neuritida                               |
| Subakutní cerebelární degenerace     | Myelitida/nekrotizující myelopatie              |
| Syndrom opsoklonus - myoklonus       | Stiff-person syndrom a jeho varianty            |
| <b>Periferní nervový systém</b>      |   |
| Subakutní senzorická neuronopatie    | Distální - symetrická senzomotorická neuropatie |
| Chron. intestinální pseudo-obstrukce | Polyradikuloneuropatie (akutní/chronická)       |
|                                      | Mononeuropatie multiplex                        |
|                                      | Autonomní neuropatie                            |
| <b>Nervosvalová ploténka a sval</b>  |   |
| Lambert-Eaton myastenický syndrom    | Myasthenia gravis                               |
| Dermatomyozitida                     | Neuromyotonie                                   |



# Dobře - charakterizované onkoneurální protilátky u paraneoplastických syndromů

| Protilátky       | Asociované syndromy a symptomy  | Nejčastější nádory  |
|------------------|---|---|
| Anti-Hu (ANNA-1) | Encefalomyelitida, limbická encefalitida, cerebelární degenerace, kmenová encefalitida, multi-segmentová myelitida, senzorická neuronopatie, senzo-motorická neuropatie, autonomní neuropatie | plicní karcinom (85%), nejčastěji SCLC, neuroblastom, karcinom prostaty |
| Anti-Yo (PCA-1)  | Paraneoplastická cerebelární degenerace   | karcinom ovarií a prsu  |
| Anti-CV2/CRMP5   | Encefalomyelitida, polyneuropatie, optická neuritida, limbická encephalitida, choreatický syndrom, cerebelární degenerace   | SCLS, thymom  |
| Anti-Ta/Ma2      | Limbická encefalitida, rhombencefalitida, muži >> ženy  | testikulární karcinom   |
| Anti-Ri (ANNA-2) | Opsoklonus-myoklonus, rhombencefalitida, cerebelární degenerace, myelitida, dystonie, laryngospasmus  | SCLC, karcinom ovarií a prsu  |
| Anti-amphiphysin | Stiff-person syndrome, limbická encefalitida, rhombencefalitida, cerebelární degenerace<br>polyneuropatie   | karcinom prsu, SCLC   |
| Anti-recoverin   | Retinopatie   | SCLC  |
| Anti-Tr (DNER)   | Paraneoplastická cerebelární degenerace   | Hodgkinský lymfom   |

# Patofyziologie paraneoplastických neurologických syndromů



# Protilátky proti neurálním povrchovým antigenům

- pravděpodobně patogenní
- dobrá odpověď na imunoterapii
- neprokazují, že syndrom je paraneoplastický

| <b>Protilátka</b> | <b>Syndrom</b> | <b>% nádor</b> | <b>Typ nádoru</b>   |
|-------------------|----------------|----------------|---------------------|
| NMDAR             | Encefalitida   | 50             | Ovariální teratom   |
| AMPAR             | LE             | 60             | Karcinom prsu; SCLC |
| GABA(B)R          | LE             | 70             | SCLC                |
| mGluR5            | LE             | 100?           | Hodgkinský lymfom   |
| CASPR2            | Morvan/LE      | 50/0           | Thymom              |
| LGI1              | LE             | 0              | -                   |
| Glycin R          | PERM           | <1?            | -                   |
| DPPX              | Encefalitida   | 0              | -                   |
| GABAaR            | Encefalitida   | 0?             | -                   |

**PERM: progresivní encefalomyelitida/rigidita/myoklonus;**

**LE: limbická encefalitida; SCLC: small cell lung cancer**

# Paraneoplastické syndromy CNS - relevantní onkoneurální protilátky a protilátky proti povrchovým antigenům

| Syndromy                                     | Protilátky                                   |
|--|--|
| Subakutní mozečková degenerace<br>25%        | Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Tr, amphiphysin, VGCC |
| Encefalomyelitida<br>6%                      | Hu, CV2/CRMP5, amphiphysin                   |
| Limbická encefalitida<br>10%                 | Hu, Ma2, GABA(b)-, AMPA-, mGluR5,            |
| Opsoklonus-myoklonus syndrom (dospělí)<br>2% | Ri   |
| Retinopatie<br>1%                            | CV2/CRMP5, recoverin                         |
| Stiff-person syndrom<br>1%                   | Amphiphysin                                  |
| Chorea                                       | CV2  |
| Encefalitida                                 | NMDAR  |



# Screening tumoru (Titulaer *et al.*)

| Tumor                              | Diagnostics                             |                                      |  |
|------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
|                                    | Primární                                | Sekundární                           | Terciární  |
| Plicní karcinom                    | hrudník CT (80-85%),<br>hrudník MRI     | FDG-PET or FDG-PET/CT                | Bronchoskopie<br>Jehlová biopsie<br>Mediastinoskopie |
| Thymom                             | hrudník CT (75-90%),<br>hrudník MRI     | FDG-PET or FDG-PET/CT                |  |
| Karcinom prsu                      | mammografie (80%),<br>ultrazvuk         | MRI prsu                             |  |
| Karcinom ovarií                    | ultrazvuk(69-90%) +<br>CA-125           | CT pánve a břicha                    | FDG-PET  |
| Karcinom ovarií                    | ultrazvuk (69-90%)                      | MRI (93-98%)                         | CT hrudníku (extra-pánevní teratom)                  |
| Testikulární karcinom              | ultrazvuk (72%) + $\beta$ -<br>HCG, AFP | pánev/břicho CT (76%),<br>MRI břicha | FDG-PET (maligní teratom)                            |
| Lymfom                             | hrudní/abdominální<br>CT, ultrazvuk     | FDG-PET or FDG-PET/CT                |  |
| Tumor kůže (Merkel-cell carcinoma) | dermatologické<br>vyšetření, biopsie    |                                      |  |

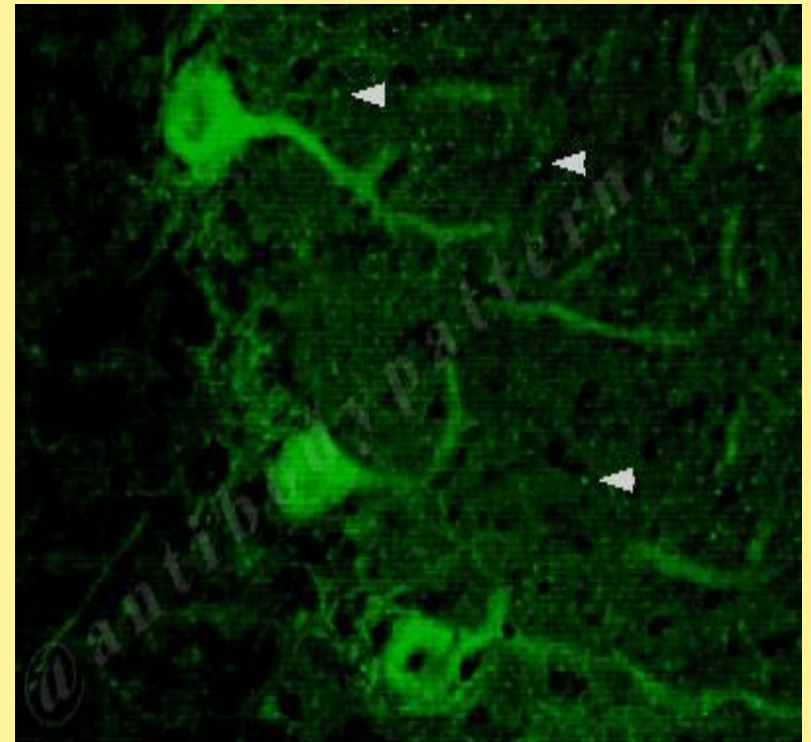
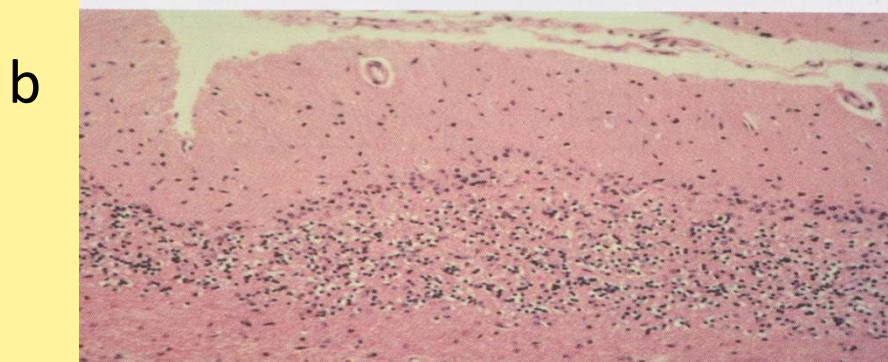
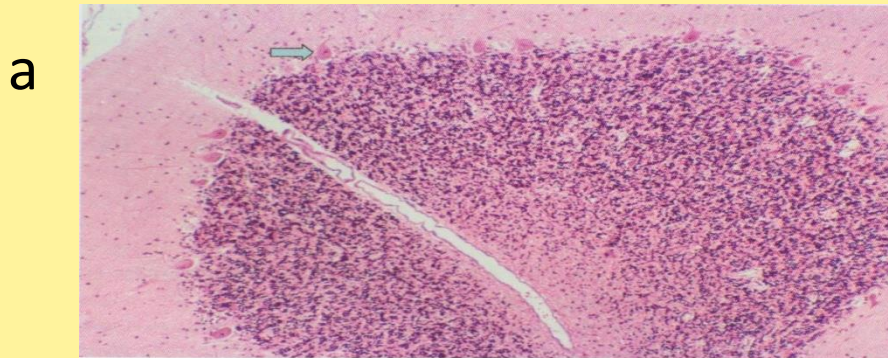
# Paraneoplastická cerebelární degenerace – nejčastější PN syndrom CNS

- MRI - obvykle normální, v pozdní fázi cerebelární atrofie
- CSF - pleocytóza, oligoklonální IgG pásy - 60%
- anti - Yo (PCA-1) protilátky (gynekologická malignita)
- anti - Hu (ANNA-1)/VGCC protilátky (SCLC)
- CV2/CRMP5 - (SCLC)
- anti - Tr protilátky (Hodgkinský lymfom) – nově objevený **antigen delta notch - like epidermal growth factor related receptor (DNER)**
- anti - Ri protilátky (karcinom plic a prsu) + POM
- amphiphysin, Zic4, mGluR1, VGCC

a) normální mozečková struktura - Purkyňovy buňky stratum granulare

b) PCD - absence Purkyňových buněk a redukce granulární vrstvy

c) nepřímá imunofluorescence s pozitivními anti -Yo protilátkami



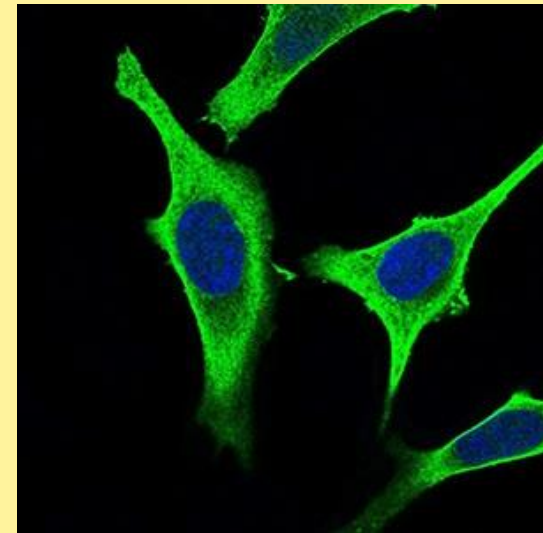
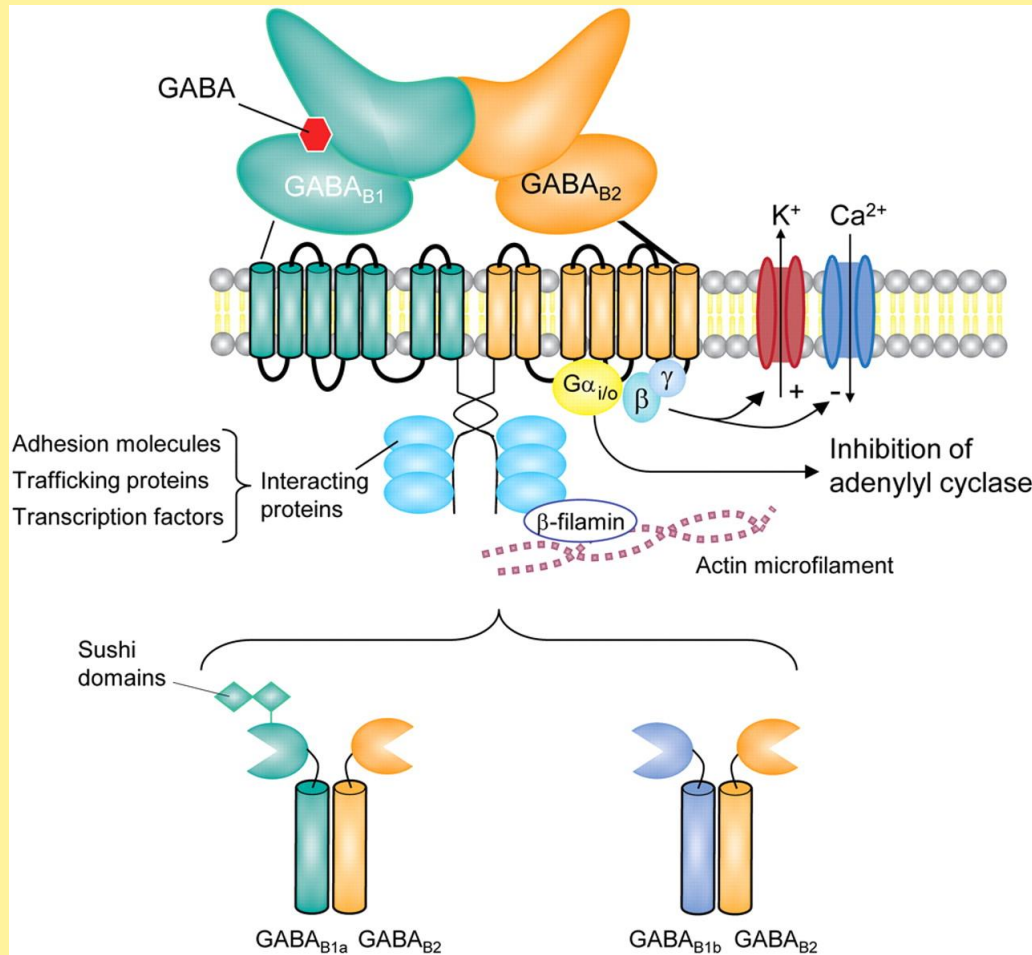
# Nové protilátky a paraneoplastická cerebelární degenerace

- Kazuistika a malé soubory:
  - ✓ anti - protein kináza C $\gamma$ /PCD/**adenokarcinom**
  - ✓ anti - RhoGTPase - activating protein 26/PCD/**ovariální karcinom**
  - ✓ anti-CARP7/**melanom**
  - ✓ idiopatická cerebelitida - asociovaná:
    - VGKC complex antibodies, GAD, mGluR1 and Homer 3

# Anti-GABA (B) receptorové protilátky a PNS

- anti- **GABA(B)** - *GABA(B1)* a *GABA(B2)* receptorové protilátky, podjednotky inhibičního receptoru
- protilátky proti povrchovému neuronálnímu antigenu
- limbická encefalitida s křečemi; limbická dysfunkce (MRI, EEG)
- **50-80% pacientů má paraneoplastickou etiologii**
- léčitelné onemocnění, nejčastěji spojené s **SCLC** v případě paraneoplastické etiologie

# GABA (B) receptor

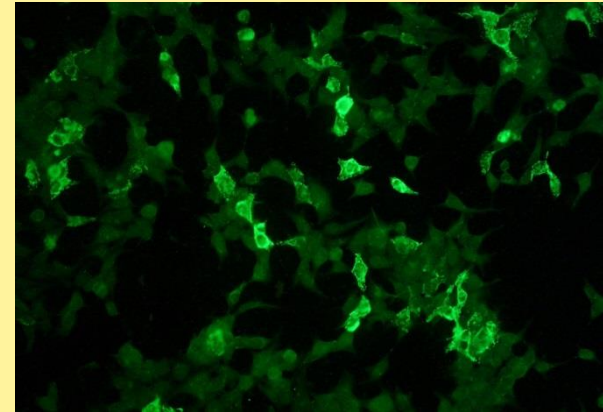
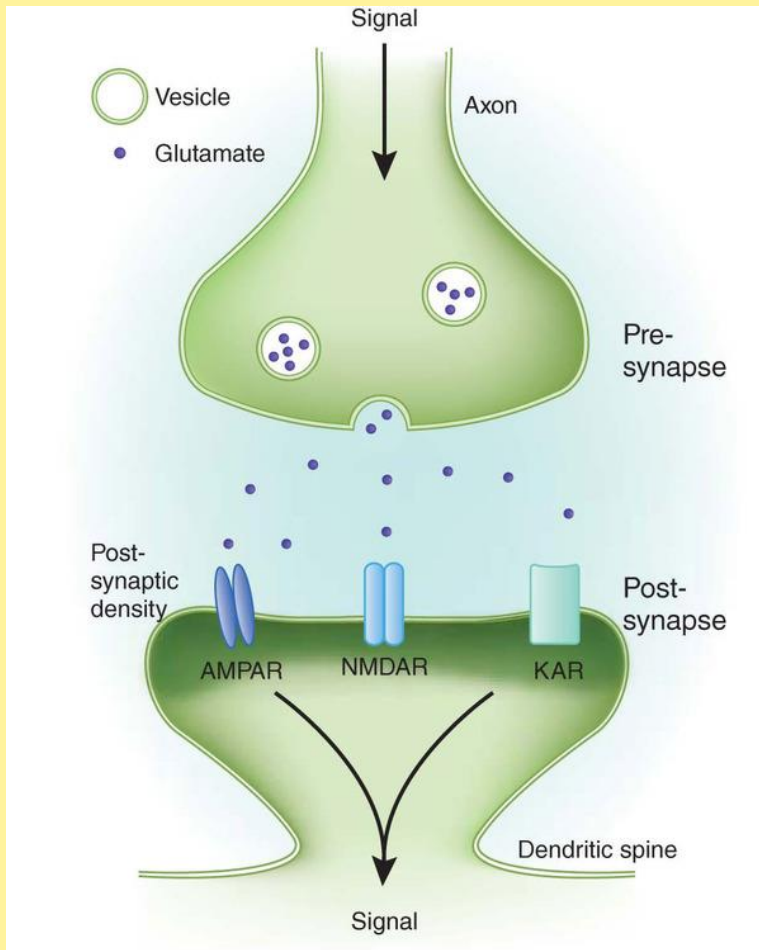


Immunofluorescent analysis of HeLa cells labeling GABA B Receptor 2 with ab181736 at 1/200 (green). Blue: DRAQ5 fluorescent DNA dye.

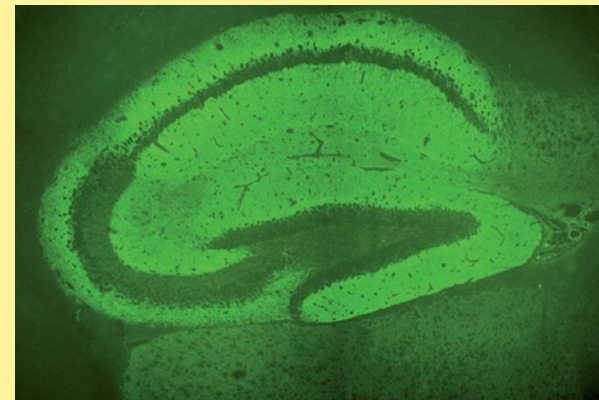
# Protilátky proti NMDA receptoru a PNS

- glutamátový (inotropní) excitační receptor:
- N-methyl-D-aspartate (**NMDA**) receptor (4 podjednotky; 2 NR1 a 2 NR2)
- (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole - 4 - propionic acid (**AMPA** receptor)
- kainátový receptor
- metabotropní glutamátový receptor (**mGluR**) spojený s G proteinem
- glutamát a glycin se váží na iontové kanály
- paraneoplastické protilátky se váží na **NR1 podjednotku** NMDA receptoru a downregulují NMDA receptory

# NMDA receptor



NMDAR antibodies determined using commercially available NR1 transfected cells.



Fluorescence of the hippocampus (neuropil staining)

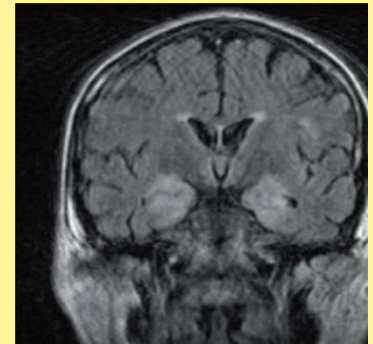


# Anti-NMDA receptorové protilátky a PNS

- klinická manifestace
- kortiko-subkortikální encefalopatie
- psychiatrické symptomy; behaviorální a kognitivní poruchy, paranoidita, bludy, halucinace
- mimovolní pohyby; orofaciální dyskinézy, choreoatetoidní dystonie, svalový hypertonus
- vegetativní symptomy; dysrytmie, instabilita krevního tlaku, hyperhidróza, dystermie, sialorhea, ileus, centrální hypoventilace
- křeče; generalizované, fokální a atypické
- kvantitativní poruchy vědomí, bezvědomí, umělá plicní ventilace a pobyt na JIP

# NMDA receptorové protilátky a PNS

- **asociace s nádory:  $\leq 50\%$  většinou ovariální teratom, endokrinní tumory, SCLC**
- **diagnóza:**
  - ✓ EEG pomalá a epileptická aktivita (100% pts)
  - ✓ abnormální MRI mozku (55%)
  - ✓ likvorové nálezy; (100 %) lymphocytární pleocytóza, zvýšená celková bílkovina a pozitivní oligoklonální IgG pásy
- potenciálně léčitelné onemocnění, ne však vždy
- eskalační léčba - cyklofosfamid, rituximab



# AMPA receptorové protilátky a PNS

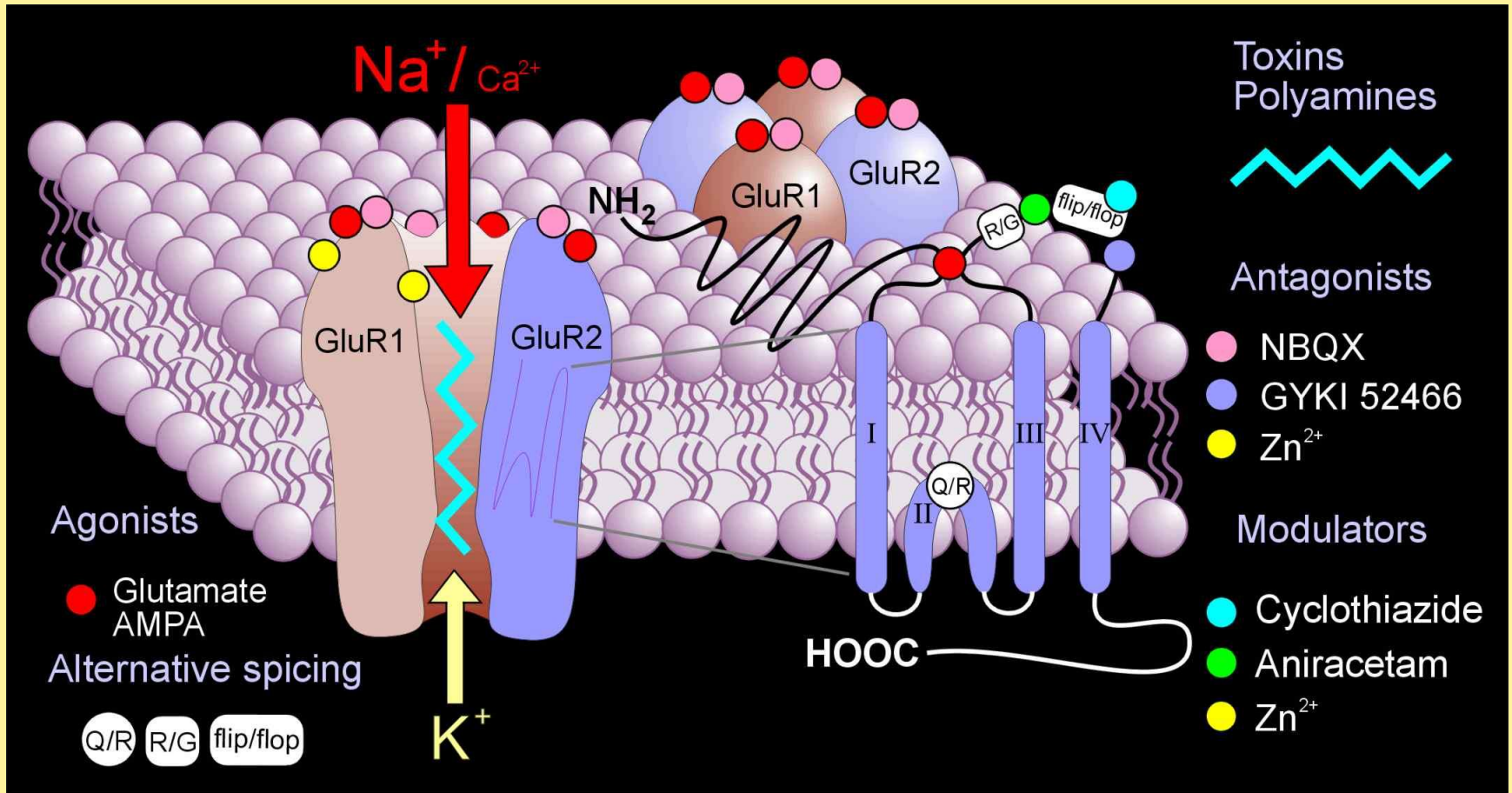
- protilátky proti GluR1/GluR2 podjednotce AMPA receptoru
- klinická manifestace
- limbická encefalitida, amnézie, křeče, psychóza
- **70-75% paraneoplastický původ - tymom, nádory plic, gynekologické tumory**
- abnormální MRI 85%

*Bataller et al., 2010; Titulaer et al. 2014*

- protilátky proti mGluR1
- **paraneoplastická cerebelární degenerace (2 pacienti)**

*Sillevis-Smitt, 2000*

# AMPA receptor

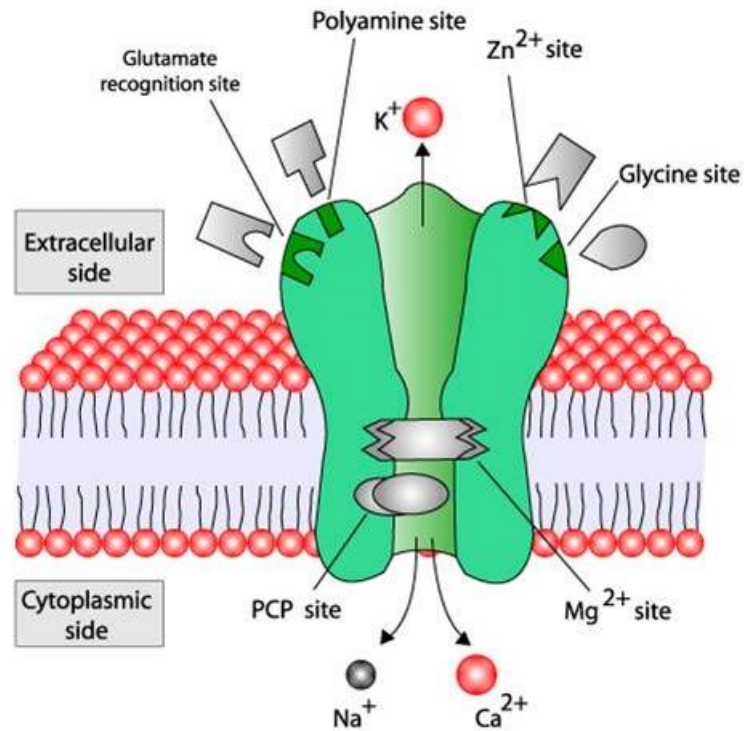


# Protilátky proti glycinovému receptoru a PNS

- glycin je inhibiční neurotransmitter CNS
- součást (superfamily) inotropních receptorů
- PERM syndrom - progresivní encefalomyelitida, rigidita a myoklonus
- kognitivní a kmenové symptomy, křeče
- **plicní karcinom, thymom**
- typický non-paraneoplastický syndrom

# Glycinový receptor

Schematic representation of the NMDA (N - Methyl D- Aspartate) receptor complex

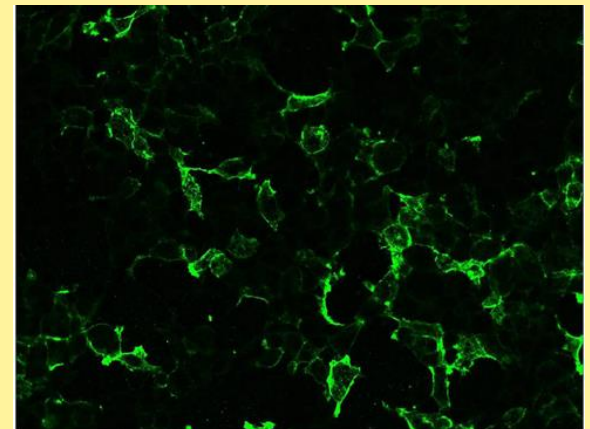


# Anti-VGKC protilátky a PNS

- komplex napěťových kaliových kanálů (VGKC)
- LGI1 = leucine-rich glioma inactivated 1 (70% VGKC)
- CASPR 2 = contactin associated protein 2 (20% VGKC)
- Contactin 2 (10% VGKC)
- cell based assay pro detekci LGI1, CASPR 2, Contactin 2
- radioimmunoassay pro diagnostiku VGKC

# Protilátky proti LGI1 and PNS

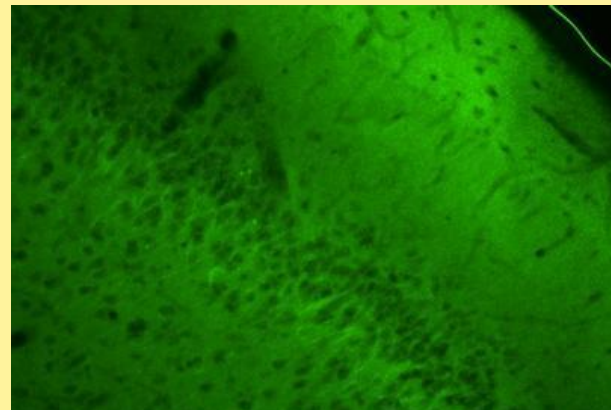
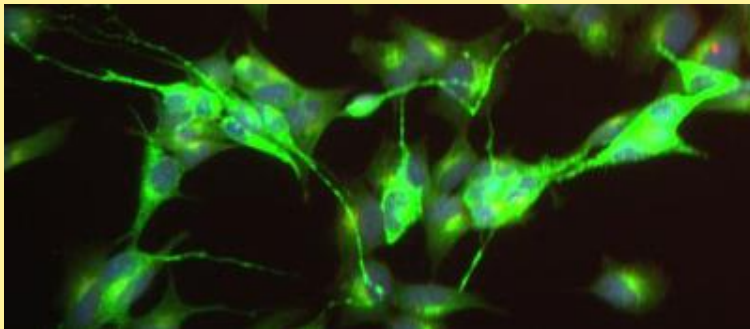
- protilátky proti LGI1 leucine rich glioma inactivated 1
- klinická manifestace:  
limbická encefalitida, amnézie, epileptické křeče, psychiatrické příznaky, faciobrachiální dystonické křeče, myoklonus, dysautonomie
- **paraneoplastický původ: thymom, karcinom štítné žlázy, SCLC, ovariální teratom, nádor ledvin**  
paraneoplastický původ - vyjímečně  
**0-10 %**





# Protilátky proti CASPR2 a PNS

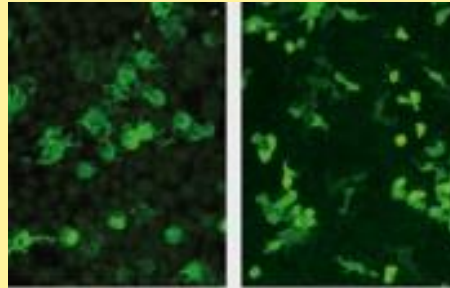
- CASPR2 - contactin- associated protein 2
  - klinická manifestace: limbická encefalitida, Morvanův syndrom, neuromyotonie, zmatenost, poruchy paměti, dysautonomie a neuronální hyperexcitabilita
  - **paraneoplastický původ 0-35 %**
- asociované tumory: thymom, endometriální karcinom**



Buňky a tkáň exprimující antigen

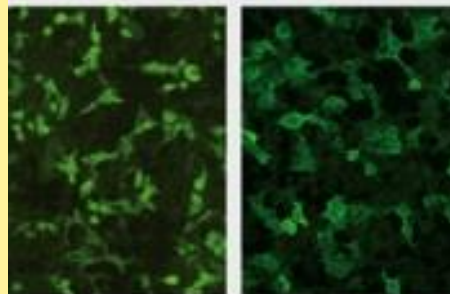
# IIFT: Autoimunitní Encefalitida Mosaic 1

NMDAR



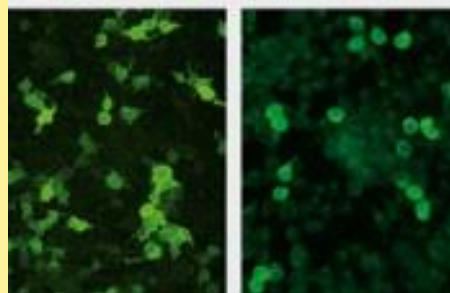
CASPR2

AMPAR1



LGI1

AMPAR2



GABA(B)R



# Limbecká encefalitida

- klasifikována jako „**new classical paraneoplastic syndrome**“
- klinické příznaky: epileptické záchvaty, poruchy krátkodobé paměti, behaviorální a psychiatrické poruchy
- méně výrazné příznaky z jiných oblastí nervového systému
- **asociace s onkoneurálními protilátkami: Hu, Ma2, CV2/CRMP5, Ri, amphiphysin**
- **asociace s anti- neuronálními povrchovými protilátkami: NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA(B)R, AMPAR, mGluR5, GlyR**
- **asociace s tumory: plicní karcinom, SCLC, karcinom prsu a ovarií, testikulární karcinom, lymfom, thymom**

# Léčba PNS CNS

## Imunoterapie

- syndromy s onkoneurálními protilátkami - málo důkazů o účinnosti léčby
- není konsenzus o typu imunosuprese:
  - ✓ 1.linie: steroidy, plasmaferéza, IVIG, imunoadsorpce
  - ✓ 2.linie: cyklofosfamid, azathioprin, methotrexat, cyclosporin A, tacrolimus, mycofenolát mofetil
- NMDAR encefalitida (LGI1, CASPR2, GABA(b), AMPAR)
  - ✓ 1.linie: steroidy, IVIG a plasmaferéza
  - ✓ 2.linie: cyklofosfamid, rituximab