

MONIKA GOŁĄB-JANOWSKA, PRZEMYSŁAW NOWACKI

LIMBICZNE ZAPALENIE MÓZGU – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

LIMBIC ENCEPHALITIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Przemysław Nowacki*

Summary

Limbic encephalitis (LE) was described for the first time in 1960 as a clinico-pathologic syndrome in adults. Noninfectious LE usually demonstrates features of the paraneoplastic syndrome and is attributed in most cases to small cell lung cancer. Infectious LE is overwhelmingly caused by the herpes simplex virus. Non-paraneoplastic variants of LE (NPLE) are associated with autoimmune diseases and demonstrate antibodies against cell membrane antigens. However, there are cases of NPLE diagnosed on the basis of the clinical picture, MRI findings, absence of tumor, and long-term follow-up results, which do not reveal the aforementioned antibodies, are not preceded by symptoms of acute febrile infection, and present with temporal lobe epilepsy as the prominent symptom. NPLE is a potentially reversible variant of LE.

Until now, no diagnostic consensus as regards LE subtypes has been achieved. The authors present current diagnostic criteria and propose recommendations concerning treatment.

Keywords: limbic encephalitis – autoantibodies – paraneoplastic neurologic syndromes.

Streszczenie

Limbiczne zapalenie mózgu (*limbic encephalitis* – LE) zostało opisane po raz pierwszy w 1960 r. jako kliniczno-patologiczny zespół występujący u osób dorosłych. Przypadki nieinfekcyjne mają zazwyczaj charakter zespołu paranowotworowego i są związane głównie z rakiem drobnokomórkowym płuc. Limbiczne zapalenie mózgu na tle

infekcyjnym powodują zazwyczaj wirusy opryszczki pospolitej. Opisano również związane z chorobami autoimmunologicznymi nieparanowotworowe limbiczne zapalenie mózgu (*non-paraneoplastic limbic encephalitis* – NPLE), w którym obserwuje się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony komórkowej. W oparciu o obraz kliniczny, zmiany widoczne w obrazie tomografii rezonansu magnetycznego, brak guza i długofalową obserwację chorych wyodrębniono też NPLE, w którym nie stwierdza się wymienionych przeciwciał. Przypadki te nie były poprzedzone objawami ostrej infekcji gorączkowej. Podstawowym objawem tego wariantu są skroniowe napady padaczkowe. Nieparanowotworowe warianty limbicznego zapalenia mózgu są przykładem potencjalnie odwracalnych wariantów LE.

Dotychczas nie osiągnięto konsensusu diagnostycznego dla poszczególnych podtypów LE. W artykule przedstawiono obowiązujące kryteria diagnostyczne i podjęto próbę sformułowania zaleceń odnośnie leczenia.

Hasła: limbiczne zapalenie mózgu – autoprzeciwciała – neurologiczne zespoły paranowotworowe.

Wstęp

Podstawą do rozpoznania limbicznego zapalenia mózgu (*limbic encephalitis* – LE) są typowe objawy kliniczne w postaci podostrego, rzadziej ostrego początku zaburzeń poznawczych, napadów ogniskowych z zaburzeniami przytomności lub świadomości bądź uogólnionych napadów padaczkowych i zaburzeń psychiatrycznych (zaburzeń zachowania, afektywnych, zwłaszcza odhamowania i labilności emocjonalnej, a także lęku, psychozy), poparte charakterystycznym obrazem tomografii rezonansu magnetycznego

(TRM) w postaci patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowej części płata skroniowego jedno- lub obustronnie, w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR (*fluid light attenuation inversion recovery*) [1].

Limbiczne zapalenie mózgu na tle infekcyjnym powodują zazwyczaj wirusy opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV), w tym ludzki wirus *herpes* typu 6 [2]. Nieinfekcyjne LE ma zazwyczaj charakter neurologicznego zespołu paranowotworowego (*paraneoplastic neurological syndrome* – PNS) [3].

Opisano również związane z chorobami autoimmunologicznymi nieparanowotworowe limbiczne zapalenie mózgu (*non-paraneoplastic limbic encephalitis* – NPLE), w którym obserwuje się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony komórkowej, takich jak: przeciwciała przeciwko bramkowanym napięciem kanałom potasowym (*voltage-gated potassium channel antibodies* – VGKC) [4, 5, 6], przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (*glutamic acid decarboxylase*) [7, 8], przeciwciała przeciwko nowym antygenom błony komórkowej (*novel cell membrane antigen* – nCMAg) [9] i przeciwciała przeciwko receptorowi N-metylo-D-asparginianu (*N-methyl-D-aspartate* – NMDAR) [10]. Nieparanowotworowe warianty limbicznego zapalenia mózgu są przykładem potencjalnie odwracalnych wariantów LE.

Historyczny i systematyczny przegląd limbicznego zapalenia mózgu

Termin *limbic encephalitis* został użyty po raz pierwszy przez angielskich neurologów i neuropatologów w 1960 r. [11]. *Brierley i wsp.* oraz *Corsellis i wsp.* [11, 12] opisali sześciu chorych w wieku 50–80 lat, którzy zmarli w przebiegu postępującego schorzenia neurologicznego objawiającego się zaburzeniami pamięci epizodycznej, nastroju i napadami padaczkowymi. Dysfunkcji układu limbicznego towarzyszyły różnie nasilone zaburzenia funkcji mózdzku i pnia mózgu oraz objawy polineuropatii. Badania pośmiertne wykazały obecność przewlekłego procesu zapalnego z okolonaczyniowymi naciekami limfocytarnymi, zgrupowaniami mikrogleju oraz gliozą astrocytarną w obrębie haka i zakrętu hipokampa, ciała migdałowatego, wyspy, zakrętu kąтового. Proces uszkadzał również inne części układu nerwowego, w szczególności pień mózgu, mózdzek i zwoje rdzeniowe. U czterech z sześciu chorych *Corsellis i wsp.* [12] stwierdzili w badaniu autopsyjnym obecność guza poza układem nerwowym (w trzech przypadkach był to guz płuc). Związek LE z guzem dał początek koncepcji paranowotworowego limbicznego zapalenia mózgu (PLE).

Obecnie wiadomo, że schorzenie dotyczy równie często obu płci i ujawnia się ok. 60. r.ż. Charakteryzuje się zaburzeniami pamięci świeżej, orientacji, zachowania i zaburzeniami nastroju, przy względnie zachowanych innych funkcjach poznawczych. Nierzadko występują zaburzenia snu, objawy psychotyczne, porażenia lub niedowłady, napady

ogniskowe z zaburzeniami przytomności lub świadomości, bądź uogólnione napady padaczkowe. Konsekwencją zaangażowania podwzgórza mogą być hipertermia, żarłoczność oraz hipopituitaryzm [13]. Paranowotworowe limbiczne zapalenie mózgu należy do szerszego PNS, na który składają się LE, zapalenie pnia mózgu i ostre zapalenie rdzenia kręgowego (*paraneoplastic encephalomyelitis*), które może współistnieć z podostrą neuropatią czuciową (*subacute sensory neuropathy*). Paranowotworowe limbiczne zapalenie mózgu wiąże się przede wszystkim z drobnokomórkowym rakiem płuc (40%), zarodkowymi nowotworami jądra (20%), rakiem sutki (8%), ziarnicą złośliwą, grasiczakiem i potworniakiem niedojrzałym [3]. Na podstawie analizy kilkudziesięciu przypadków PLE *Gultekin i wsp.* [3] stwierdzili, że objawy neurologiczne mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu nawet u 2/3 chorych, z medianą 3,5 miesiąca.

W latach 80. i 90. XX w. umocniono koncepcję PLE odkryciem w surowicy krwi chorych z objawami neurologicznymi i z „obwodowym” guzem przeciwciał reagujących krzyżowo z tkanką guza i komórkami nerwowymi, określonych mianem „przeciwciał onkoneuronalnych”. Pierwsze wykryte przeciwciała nazwano anty-Hu [14, 16, 17, 25].

W 2002 r. międzynarodowy zespół neurologów zainteresowanych tematyką neurologicznego zespołu paranowotworowego PNSEURONET (<http://www.pnseuro.net.org>) dokonał podziału przeciwciał onkoneuronalnych na „dobrze” i „słabo scharakteryzowane”. Do przeciwciał „dobrze scharakteryzowanych”, mogących stanowić pewny wyznacznik diagnozy PNS, zaliczono przeciwciała skierowane przeciwko antygenom: Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2 i amfifizynie. Do „częściowo scharakteryzowanych” zaliczono m.in. anty-Tr, anty-PCA2, anty-Zic4 oraz anty-mGluR1. Dwa lata później tworząca PNSEURONET grupa opublikowała kryteria diagnostyczne PNS.

Rozpoznanie pewne stawiane jest w przypadkach, gdy: istnieje klasyczny zespół PNS, a nowotwór stwierdzany jest w okresie 5 lat od początku PNS; nieklasyczny zespół neurologiczny wycofa się po leczeniu guza, bez jednoczesnego stosowania immunoterapii; w zespole klasycznym lub nieklasycznym stwierdzono „dobrze określone” przeciwciała (z obecnością lub bez obecności nowotworu).

O możliwym PNS można mówić, jeśli występuje: zespół klasyczny bez obecności nowotworu, ale z wysokim ryzykiem jego rozwoju; zespół klasyczny lub nieklasyczny z obecnością częściowo scharakteryzowanych przeciwciał onkoneuronalnych, bez współwystępującego nowotworu; nieklasyczny zespół bez obecności przeciwciał, ale z nowotworem stwierdzanym w ciągu 2 lat od ujawnienia się PNS.

Nieparaneoplastyczne limbiczne zapalenie mózgu

W 2004 r. dwie grupy badaczy, jedna pod przewodnictwem Angela Vincenta, druga Vanda Lennona, opublikowały niezależnie i niemal równocześnie wyniki badań pacjentów

z podoстрыm LE, któremu nie towarzyszyła obecność guza. W surowicy krwi chorych stwierdzono obecność VGKC. Stan ten został zinterpretowany jako NPLE [5, 6]. Należy jednak zaznaczyć, że pojawiły się opisy przypadków VGKC dodatnich z guzem płuca [18]. Nakazuje to poszukiwanie i wykluczenie nowotworu nawet u chorych z dodatnim VGKC. Wydaje się, że potwierdzeniem NPLE u chorego z przeciwciałami VGKC jest poprawa po wcześniej wdrożonej immunoterapii [5].

Ostre nieopryszczkowe limbiczne zapalenie mózgu

W latach 90. XX w. badacze japońscy opisali mieszkańców wyspy Kiusiu z klinicznie odmiennym wariantem LE. Ostre LE z objawami sugerującymi infekcję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w postaci gorączki, zaburzeń świadomości, napadów padaczkowych, przy podwyższonych wykładnikach stanu zapalnego w surowicy krwi, łagodnej pleocytozie płynu mózgowo-rdzeniowego (*cerebrospinal fluid* – CSF), ale bez oczywistej infekcji HSV (i innych wirusów) oraz bez „obwodowej” choroby nowotworowej, zostało określone mianem ostrego nieopryszczkowego limbicznego zapalenia mózgu (*non-herpetic acute limbic encephalitis*) [19, 20, 21]. W kilku przypadkach w surowicy krwi i CSF chorych stwierdzono obecność przeciwciał GluEpsilon2 oraz NMDAR. W badaniu TRM wykazano obustronny wzrost sygnału z przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zmiany miały tendencję do częściowego wycofania się podczas kilkumiesięcznej obserwacji. Stwierdzono samoistną poprawę, bez powrotu pełnej sprawności intelektualnej.

Inne postacie nieparanowotworowego limbicznego zapalenia mózgu

W oparciu o typowe zmiany w obrazie TRM, brak guza i długofalową obserwację wyodrębniono grupę tzw. innych NPLE, u których nie występują przeciwciała VGKC, nCMAG i u których zachorowanie nie było poprzedzone objawami ostrej gorączkowej infekcji. Podstawowym objawem wariantu są skroniowe napady padaczkowe [22]. W przyszłości pojawią się prawdopodobnie dodatkowe procedury diagnostyczne, które poprawią klasyfikację chorych z LE.

Podsumowanie dotychczasowej wiedzy o wariantach LE przedstawiono w tabeli 1.

Diagnostyka limbicznego zapalenia mózgu

Wynik tomografii komputerowej (TK) mózgowia w LE jest zazwyczaj prawidłowy. Nieprawidłowości w badaniu TRM występują u ok. 60% chorych z PLE, a czułość metody wzrasta w przypadku zastosowania sekwencji

FLAIR. Zmiany w postaci patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowej części płata skroniowego jedno- lub obustronnie w sekwencji T2 i FLAIR są najlepiej widoczne w płaszczyźnie czołowej. W sekwencji T1 obszar skroniowo-limbiczny może być hipointensywny i atroficzny, rzadko ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu [23]. W wariantach PLE dodatkowo opisywano zajęcie kory pozaskroniowej [24]. Przy prawidłowym obrazie TRM pozytronowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography* – FDG-PET) powinna wykazać w ostrej fazie zapalenia wzmożony sygnał znacznika w przyśrodkowej części płata skroniowego [25]. Badanie EEG może wykryć zmiany napadowe z płata skroniowego lub – co ma miejsce w większości przypadków – fale wolne z okolic skroniowych, jedno- lub obustronnie [6]. Badanie CSF ma znaczenie wspomagające. Opisywano obecność nieznacznej pleocytozy, z przewagą limfocytów, nieznacznie podwyższony poziom białka, zwiększoną zawartość immunoglobulin i obecność prązków oligoklonalnych.

W badaniu neuropatologicznym chorych z LE stwierdza się ubytek neuronów w obrębie hipokampa i ciała migdałowatego, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne, zgrupowania mikrogleju oraz gliozę [26].

Kryteria diagnostyczne limbicznego zapalenia mózgu

Jak dotąd jednoznaczne kryteria diagnostyczne zostały ustalone dla tzw. „pewnych” przypadków PLE [7]. Ze względu na ewentualne korzyści immunoterapii, dla zwiększenia rozpoznawalności LE *Bien* i *Elger* [23] zaproponowali bardziej uniwersalne kryteria rozpoznania PLE i autoimmunologicznego NPLE (tab. 2).

Pytania o rozległość poszukiwań guza

Podejrzenie LE nakazuje poszukiwanie guza. Procedurą o największej czułości pozostaje FDG-PET, najlepiej przy wsparciu badaniem TK [27]. W przypadku chorych bez przeciwciał onkoneuralnych należy jednak pamiętać o możliwości wyników fałszywie dodatnich. Wiadomo bowiem, że ogniska niespecyficznego zapalenia mogą objawiać się w tej metodzie jako obszary zwiększonego metabolizmu [28]. Wydaje się, że poszczególne procedury diagnostyczne powinny być wdrażane indywidualnie, z uwzględnieniem obecności lub braku czynników ryzyka guza. Rekomendacje przedstawione przez *Bien* i *Elger* [23] w protokole Bonn zawierają wykonanie:

- TK klatki piersiowej i jamy brzusznej ze wzmocnieniem kontrastowym u wszystkich chorych oraz badania ginekologicznego i mammografii u kobiet,
- u mężczyzn poniżej 50. r.ż. badania urologicznego (pod kątem guza jąder),
- u mężczyzn po 50. r.ż. badania urologicznego pod kątem raka prostaty i oznaczenia poziomu PSA (*prostate-specific antigen*).

W przypadku obecności „dobrze scharakteryzowanych” przeciwciał, wieku chorego ≥ 60 lat, objawów sugerujących

Tabela 1. Charakterystyka wariantów limbicznego zapalenia mózgu (LE) [3, 5, 6, 9, 19, 21, 22, 23]

Table 1. Characteristics of limbic encephalitis (LE) variants [3, 5, 6, 9, 19, 21, 22, 23]

Wariant LE LE variant	Przeciwciała Antibodies	Lokalizacja antygeny Site of antigen	Typ guza związanego z zespołem Type of associated tumor	Charakterystyczne objawy Specific features	Najczęstsza lokalizacja uszkodzenia w TRM Most frequent lesion site in MRI	Rokowanie Prognosis
Klasyczne PLE z przeciwciałami/bez przeciwciał przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym “Classic” PLE with/without antibodies against intracellular antigens	„dobrze scharakteryzowane” przeciwciała: anti-Hu, anti-Ma, anti-amfifizyna, anti-CRMP5/CV2 “well characterized”: anti-Hu, anti-Ma, anti-amphiphysin, CRMP5/CV2 antibodies	wewnątrz komórki intracellular	najczęściej: płuca, jądro; możliwe inne most frequent: lung, testis; other types possible	50% napady skroniowe; możliwe zajęcie mózdzku, pnia mózgu, podwzgórze 50% temporal lobe seizures, possible involvement of cerebellum, brainstem, hypothalamus	34% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie* 34% bitemporomedial*	złe / poor
LE mózgu związane z przeciwciałami VGKC VGKC antibody-associated LE	anty-VGKC anti-VGKC antibodies	błona komórki cell membrane	zwykle NPLE; wyjątkowo rak płuca, grasiczak usually NPLE; exceptionally: lung cancer, thymoma	90% napady skroniowe; 80% hiponatremia 90% temporal lobe seizures; 80% hyponatremia	50% [5] /85% [6] przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie 50% [5] /85% [6] bitemporomedial	korzystne przy immunoterapii; czasami spontaniczna remisja favorable with immunotherapy, sometimes spontaneous remission
PLE związane z przeciwciałami nCMAg nCMAg antibody-associated PLE	anty-nCMAg anti-nCMAg antibodies	błona komórki cell membrane	jajnik (potwórniak), grasiczak; rzadko inne ovary (teratoma), thymoma, rarely other types	90% napady skroniowe; 88% chorych – kobiety; częste inne objawy z CUN 90% temporal lobe seizures; 88% females; frequently other CNS symptoms	50% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie 50% bitemporomedial	korzystne w przypadku guzów operacyjnych i dodatkowej immunoterapii favorable with tumor surgery combined with immunotherapy
Ostre nieopryszczkowe LE Acute nonherpetic LE	?	?	NLE	90–100% napady skroniowe; początek ostry, przebieg infekcyjno-podobny 90–100% temporal lobe seizures; acute onset, infection-like course	95% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie 95% bitemporomedial	deficyt od umiarkowanego do umiarkowanego bez immunoterapii mild to moderate deficit without immunotherapy
Inne NLE Other NLE	?	?	NLE	100% napady skroniowe 100% temporal lobe seizures	50% przyśrodkowa część płatów skroniowych obustronnie, 50% jednostronnie 50% bitemporomedial, 50% unilateral	korzystne przy wdrożeniu immunoterapii favorable with immunotherapy

*sugeruje się mniejszą niż aktualnie czułość wykonywanych przed 2000 r. badań TRM / smaller than current sensitivity of MRI before year 2000 has been suggested

Tabela 2. Proponowane kryteria diagnostyczne dla LE (PLE i autoimmunologiczne NPLE) [23]

Table 2. Proposed diagnostic criteria for LE (PLE and autoimmune NLPE)

„Świeże” (<5 lat) rozpoznanie klinicznego LE w wieku dorosłym plus jedno z poniższych kryteriów: Recent onset (< 5 years) clinical LE in adulthood plus one of the following:	Co najmniej jeden z następujących: zaburzenia pamięci epizodycznej, zaburzenia nastroju (typowo odhamowanie lub labilność emocjonalna), skroniowe napady padaczkowe At least one of the following: episodic memory affected, temporal lobe seizures, mood disorders (typically disinhibition or lability)
Guz / Tumor	stwierdzony w ciągu 5 lat od początku objawów neurologicznych diagnosed within 5 years from onset of neurologic symptoms
Przeciwciała / Antibodies	jedno z następujących (w surowicy): „dobrze scharakteryzowane” anty-Hu (ANNA-1), anty-Ma2 (anty-Ta), anty-CV2/CRMP5, anty-amfifizyna, anty-VGKC, inne: przeciwciała przeciwko nowemu antygenowi błony komórkowej z reaktywnością przeciwko EFA6A lub NMDAR. one of the following (in serum): “well-characterized”: anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma2 (anti-Ta), anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin, anti-VGKC antibodies, other: novel cell membrane antigen antibodies reacting against EFA6A or NMDAR.
TRM mózgu / Brain MRI	niemający innej przyczyny wzrost sygnału z przyśrodkowej części płatów skroniowych w sekwencjach T2/FLAIR unexplained bitemporomedial T2/FLAIR signal enhancement
Histopatologia / Histopathology	limfocytarno-mikrogrudkowe zapalenie mózgu dotyczące głównie przyśrodkowych części płatów skroniowych, przy braku histologicznych wskaźników innej pierwotnej patologii, takich jak: udar, guz, blizna pourazowa, choroba neurozwyrodnieniowa lymphocytic-micronodular encephalitis affecting mainly temporomedial areas, without histopathologic evidence of other primary pathology like stroke, tumor, post-traumatic scar, neurodegenerative disease

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa LE

Table 3. Differential diagnosis of LE

Diagnostyka różnicowa / Differential diagnosis	
LE i warianty LE and variants	opryszczkowe zapalenie mózgu / herpesviral encephalitis zespół Sjögrena / Sjögren’s syndrome encefalopatia Hashimoto / Hashimoto’s encephalopathy toczeń rumieniowaty układowy / systemic lupus erythematosus encefalopatie toksyczne i metaboliczne / toxic and metabolic encephalopathy zespół Korsakowa (niedobór tiaminy) / Korsakoff’s syndrome (thiamine deficiency) kiła układu nerwowego / neurosyphilis pierwotne zapalenia naczyń w OUN / primary angiitis of CNS inne (u pacjentów z nowotworem) / other causes (in tumor patients): – przerzuty do OUN / CNS metastases – opryszczkowe powodowane przez HSV-6 LE (zwłaszcza u chorych po transplantacji szpiku) / Herpesvirus 6 LE (particularly after bone marrow transplantation) – glejaki o niskim stopniu złośliwości / low-grade gliomas – glejakowatość mózgu / gliomatosis cerebri – pierwotne chłoniaki OUN / primary lymphomas in CNS

chorobę nowotworową (niewyjaśniona gorączka, poty nocne, spadek masy ciała), palenia papierosów lub innych czynników ryzyka choroby nowotworowej autorzy sugerują FDG-PET ze wsparciem TK.

Jednostki chorobowe uwzględniane w diagnostyce różnicowej LE zawarto w tabeli 3.

Leczenie limbicznego zapalenia mózgu

Ograniczona wiedza na temat skuteczności i możliwości leczenia LE wynika z rzadkości schorzenia. W PLE

największą szansę na poprawę neurologiczną i stabilizację objawów daje wczesne wykrycie i leczenie choroby podstawowej [29]. Ponieważ LE ma immunologiczną etiologię, właściwe wydają się próby leczenia immunosupresyjnego, jednak nie istnieją zalecenia odnośnie typu, dawki i schematu leczenia [30]. Zwykle stosuje się mono- lub politerapię przy użyciu immunoglobulin, plazmaferezy lub leków steroidowych [3]. Uważa się, że leki immunosupresyjne i immunomodulujące jako niepowodujące negatywnych skutków i niepogarszające prognozy guza mogą być

stosowane z korzyścią w niektórych przypadkach, jeśli pozwalają na to finanse [3, 29]. Według *Gultekin i wsp.* [3] przypadki PLE bez przeciwciał onkoneuronalnych lub z przeciwciałami anti-Ma2 (z lub bez anti-Ma1) są bardziej podatne na immunoterapię.

W celach praktycznych zalecane są: a) metyloprednizolon 500 mg/d przez 5 dni (w przypadku uzyskania poprawy lub stabilizacji ta forma leczenia może być powtarzana co 6–8 tyg.), b) immunoglobuliny dożylnie w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni (dawka całkowita 2 g/kg masy ciała).

W przypadku braku efektu należy rozważyć plazmaferezę lub alternatywnie cyklofosfamid (750 mg/m² powierzchni ciała i.v. co 4 tygodnie). W razie dalszego braku poprawy lub stabilizacji zalecane jest podjęcie próby długoterminowej terapii dodatkowym lekiem immunosupresyjnym [23].

Podkreśla się, że sukcesem terapeutycznym jest nie tylko poprawa, ale nawet zahamowanie postępu choroby.

W przypadkach PLE z obecnością przeciwciał onkoneuronalnych zalecane jest łączenie terapii guza z leczeniem immunosupresyjnym celem uzyskania co najmniej stabilizacji deficytu neurologicznego i poznawczego [23]. W przypadkach LE związanych z obecnością VGKC, immunoglobuliny, plazmafereza i steroidy dają szansę na zmniejszenie się lub wycofanie zaburzeń neurologicznych i poznawczych [5, 6].

Rokowanie

Rokowanie u chorych z PLE bez przeciwciał onkoneuronalnych wydaje się być złe pomimo leczenia [3]. Niektórzy chorzy z NPLE bez przeciwciał onkoneuronalnych odpowiadają na wysokie dawki steroidów [22]. Immunoterapia powinna być wdrożona niezwłocznie po rozpoznaniu LE [31].

Podsumowanie

1. Podostry lub ostry początek zaburzeń poznawczych i niektórych zaburzeń psychiatrycznych oraz pojawienie się napadów padaczkowych skroniowych w wieku dorosłym powinny budzić podejrzenie LE [32].

2. Przypadki LE o początku w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym są rzadkością, jednak wczesny wiek zachorowania nie stanowi kryterium wykluczającego.

3. W każdym przypadku podejrzenia LE należy wykonać badanie TRM mózgowia. Charakterystyczny obraz w postaci patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowej części płata skroniowego jedno- lub obustronnie w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR stanowi podstawę do rozpoznania LE.

4. U chorych z PLE objawy neurologiczne mogą wyprzedzać wykrycie nowotworu, dlatego rozpoznanie PLE powinno być rozważone u pacjentów z typowym obrazem klinicznym, zwłaszcza przy wsparciu charakterystycznym

obrazem TRM, nawet przy braku jawnej choroby nowotworowej.

5. Jeśli kliniczne objawy sugerują PLE, poszukiwanie nowotworu powinno być przeprowadzone jak najwcześniej.

6. W poszukiwaniu nowotworu kluczową rolę odgrywają badania radiologiczne. W przypadkach wątpliwych należy rozważyć wykonanie PET z użyciem fluorodeoksyglukozy.

7. Nawet kilkuletnia katamneza chorego, obejmująca regularne wizyty kontrolne w jednostkach specjalizujących się w leczeniu padaczki, zaburzeń pamięci i nastroju, jak również nadzór onkologiczny, powinny dotyczyć pacjentów, u których wstępne badania przesiewowe w kierunku nowotworu dały wynik ujemny.

8. W przypadkach PLE priorytetem jest leczenie guza. Uważa się, że wczesne wykrycie i leczenie nowotworu daje największe szanse na stabilizację kliniczną. Dane na temat skuteczności terapii immunologicznej w PLE są sprzeczne. Leczenie objawowe powinno być podjęte u wszystkich chorych z PLE.

Piśmiennictwo

1. *Tuzun E., Dalmau J.*: Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007, 13, 261–271.
2. *Wainwright M.S., Martin P.L., Morse R.P., Lacaze M., Provenzale J.M., Coleman R.E. et al.*: Human herpes virus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol*. 2001, 50, 612–619.
3. *Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R., Eichen J., Posner J.B., Dalmau J.*: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain*. 2000, 123, 1481–1494.
4. *Buckley C., Oger J., Clover L., Tuzun E., Carpenter K., Jackson M. et al.*: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001, 50, 74–79.
5. *Vincent A., Buckley C., Schott J.M., Baker I., Dewar B.K., Detert N. et al.*: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004, 127, 701–712.
6. *Thieben M.J., Lennon V.A., Boeve B.F., Aksamit A.J., Keegan M., Vernino S.*: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*. 2004, 62, 1177–1182.
7. *Saiz A., Blanco Y., Sabater L., Gonzales F., Bataller L., Casamitjana R. et al.*: Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008, 131, 2553–2563.
8. *Mata S., Muscas G.C., Naldi I., Rosati E., Paladini S., Cruciatto B. et al.*: Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol*. 2008, 199, 155–159.
9. *Ances B.M., Vitaliani R., Taylor R.A., Liebeskind D.S., Voloschin A., Houghton D.J. et al.*: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005, 128, 1764–1777.
10. *Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A. et al.*: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007, 61, 25–36.
11. *Brierley J.B., Corsellis J.A., Hierons R., Nevin S.*: Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960, 83, 357–368.

12. *Corsellis J.A., Goldberg G.J., Norton A.R.*: "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968, 91, 481–496.
13. *Dalmau J., Rosenfeld M.*: Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008, 7, 327–340.
14. *Graus F., Cordon-Cardo C., Posner J.B.*: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology*. 1985, 35, 538–543.
15. *Graus F., Elkouf K.B., Cordon-Cardo C., Posner J.B.*: Sensory neuropathy and small cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Med*. 1986, 80, 45–52.
16. *Anderson N.E., Rosenblum M.K., Graus F., Wiley R.G., Posner J.B.*: Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology*. 1988, 38, 1391–1398.
17. *Dalmau J., Furneaux H.M., Rosenblum M.K., Graus F., Posner J.B.*: Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *Neurology*. 1991, 41, 1757–1764.
18. *Zuliani L., Saiz A., Tavolato B., Giometto B., Vincent A., Graus F.*: Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies: value of anti-glial nuclear antibodies in identifying the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007, 78, 204–205.
19. *Asaoka K., Shoji H., Nishizaka S., Ayabe M., Abe T., Ohori N. et al.*: Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med*. 2004, 43, 42–48.
20. *Shoji H., Asaoka K., Ayabe M., Ichiyama T., Sakai K.*: Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern Med*. 2004, 43, 348.
21. *Mochizuki Y., Mizutani T., Iozaki E., Ohtake T., Takahashi Y.*: Acute limbic encephalitis: a new entity? *Neurosci Lett*. 2006, 394, 5–8.
22. *Bien C.G., Schulze-Bonhage A., Deckert M., Urbach H., Heimstaedter C., Grunwald T. et al.*: Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000, 55, 1823–1828.
23. *Bien C.G., Elger C.E.*: Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav*. 2007, 10, 529–538.
24. *McKeon A., Ahlskog J.E., Britton J.A., Lennon V.A., Pittock S.J.*: Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. *Arch Neurol*. 2009, 66, 268–271.
25. *Kassubek J., Juengling F.D., Nitzsche E.U., Lucking C.H.*: Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *J Neuroimaging*. 2001, 11 (1), 55–59.
26. *Nowacki P.*: Neuropatologiczne podłoże zespołów paranowotworowych. *Pol Przegl Neurol*. 2008, 4 (4), 168–174.
27. *Linke R., Schroeder M., Helmlinger T., Voltz R.*: Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*. 2004, 63, 282–286.
28. *Rees J.H., Hain S.F., Johnson M.R., Hughes R.A., Costa D.C., Ell P.J. et al.*: The role of [¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 2001, 124, 2223–2231.
29. *Keime-Guibert F., Graus F., Broet P., Rene R., Molinuevo J.L., Ascaso C. et al.*: Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology*. 1999, 53, 1719–1723.
30. *Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., Graus F., Grisold W., Hart I.K. et al.*: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006, 13, 682–690.
31. *Darnell R.B., Posner J.B.*: A new cause of limbic encephalopathy. *Brain*. 2005, 128, 1745–1746.
32. *Ruggles K.H., Haessly S.M., Berg R.L.*: Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia*. 2001, 42, 1594–1599.