

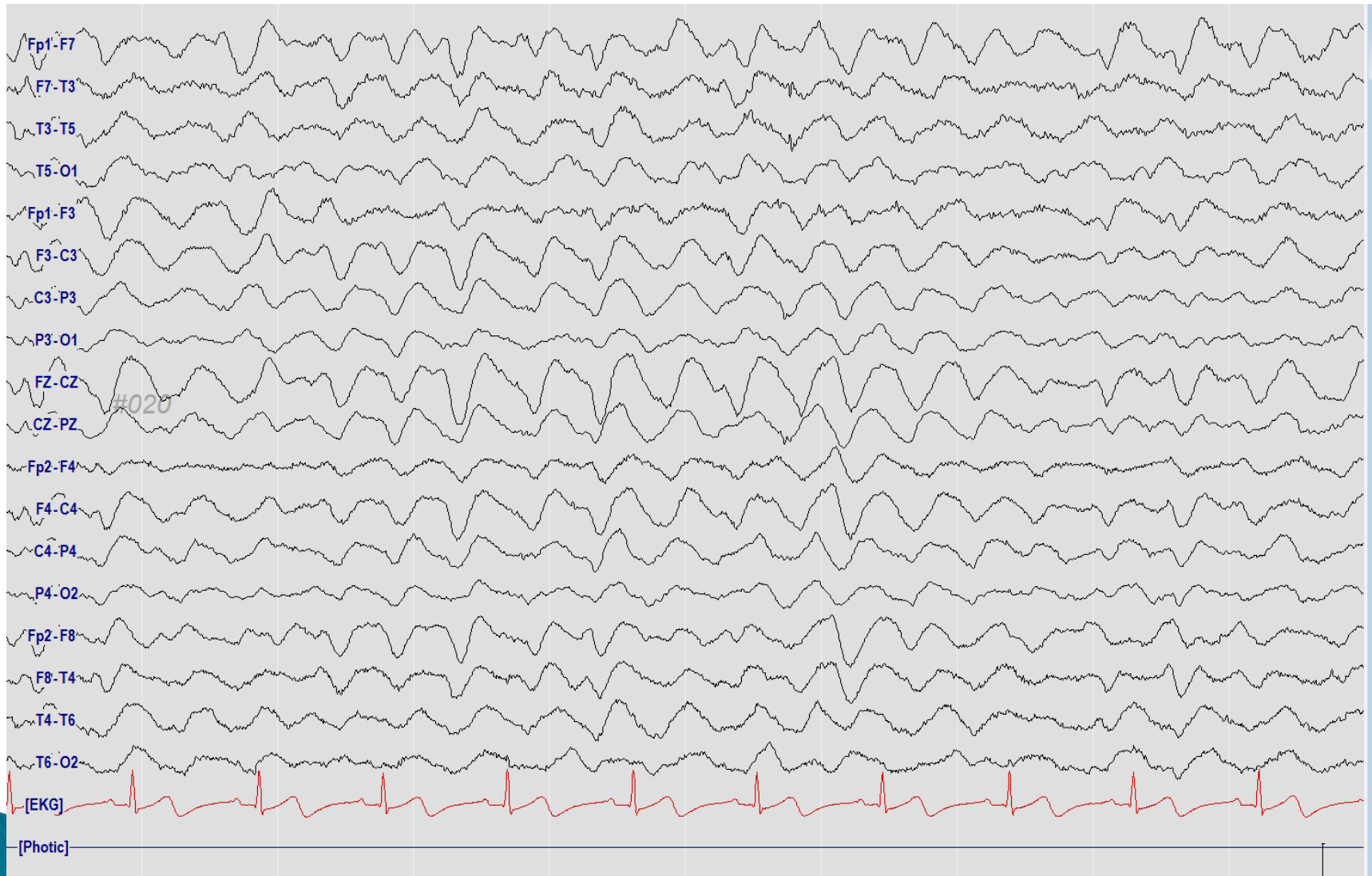
**Pułapki w neurologii**  
**Padaczka na podłożu**  
**zaburzeń immunologicznych**

Danuta Ryglewicz  
Instytut Psychiatrii i Neurologii

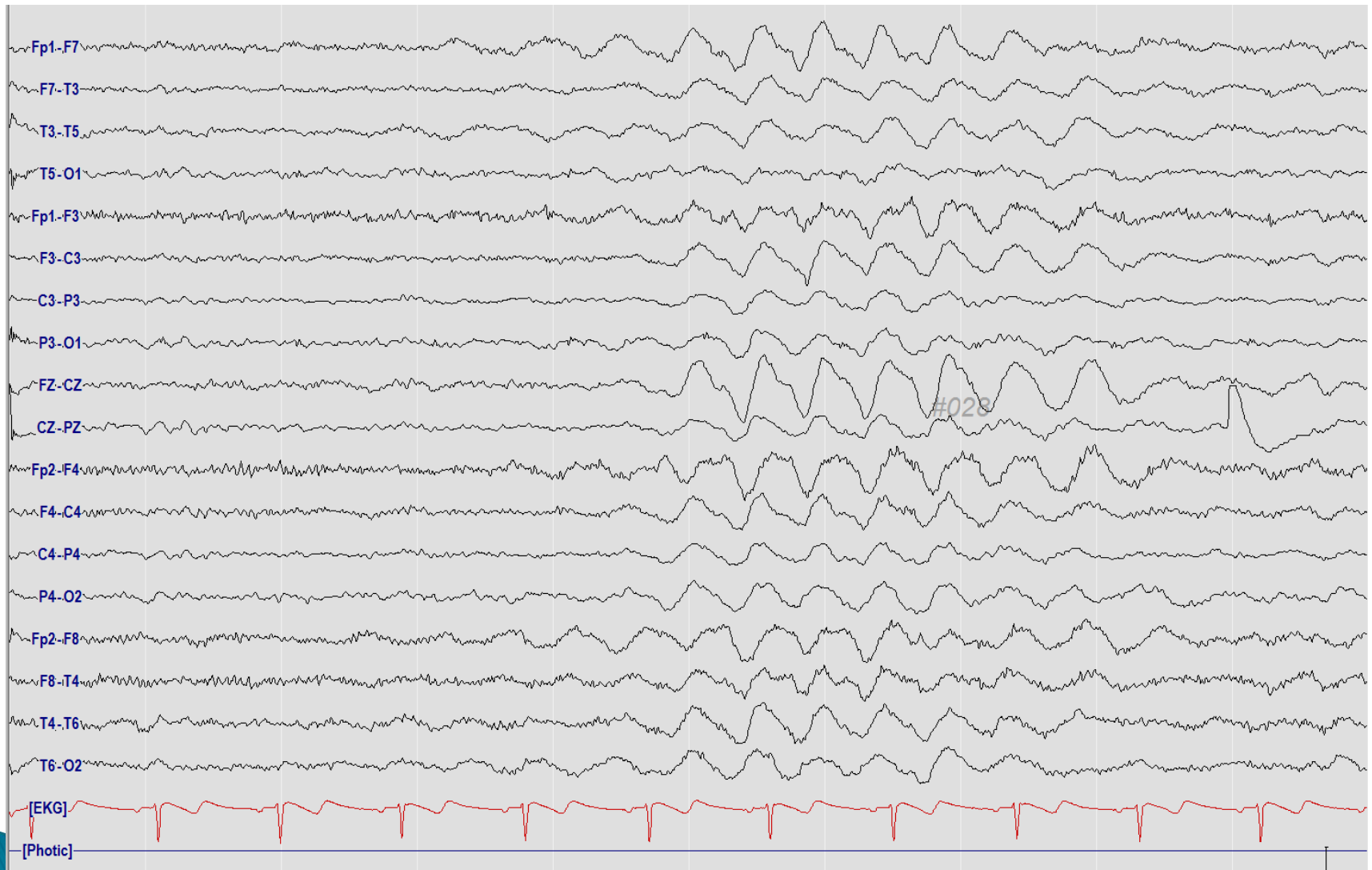
# Pułapki w neurologii

- ▶ Chora l.66, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm. Skierowana do szpitala z powodu narastających objawów niepokoju.
- ▶ Przy przyjęciu pobudzona z zaburzenia orientacji , objawy lęku. Neurologicznie stan prawidłowy
- ▶ Rodziny podała, że od ok. 3 miesiące u pacjentki występowały zaburzenia pamięci.
- ▶ Badania laboratoryjne: hiponatremia. TK głowy drobne ogniska naczyniopochodne w strukturach podkorowych..
- ▶ Ze względu na narastający niepokój, pacjentka przyjęta do Kliniki Psychiatrycznej . W Klinice obserwowano falujące zaburzenia świadomości,.
- ▶ Terapia - leczymy hiponatremie, brak poprawy
- ▶ **Jakie badania diagnostyczne?      CSF, EEG, RM.**

# Przed włączeniem leczenia (04.04.2016)

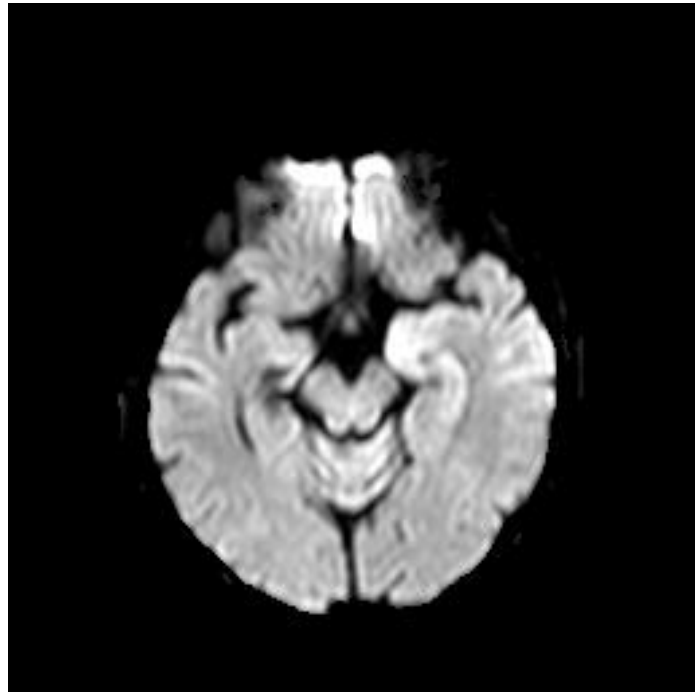
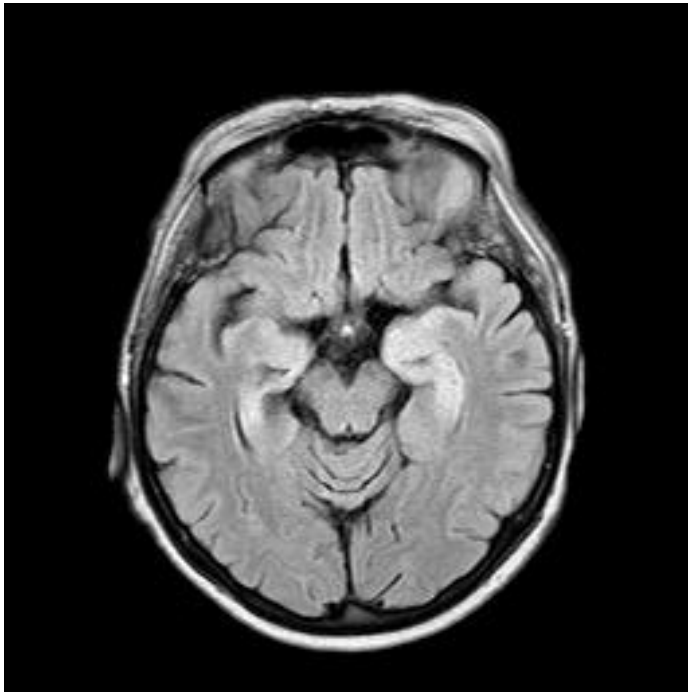


# Po Depakine Chrono IV (06.04.2016)



## Chora I.66

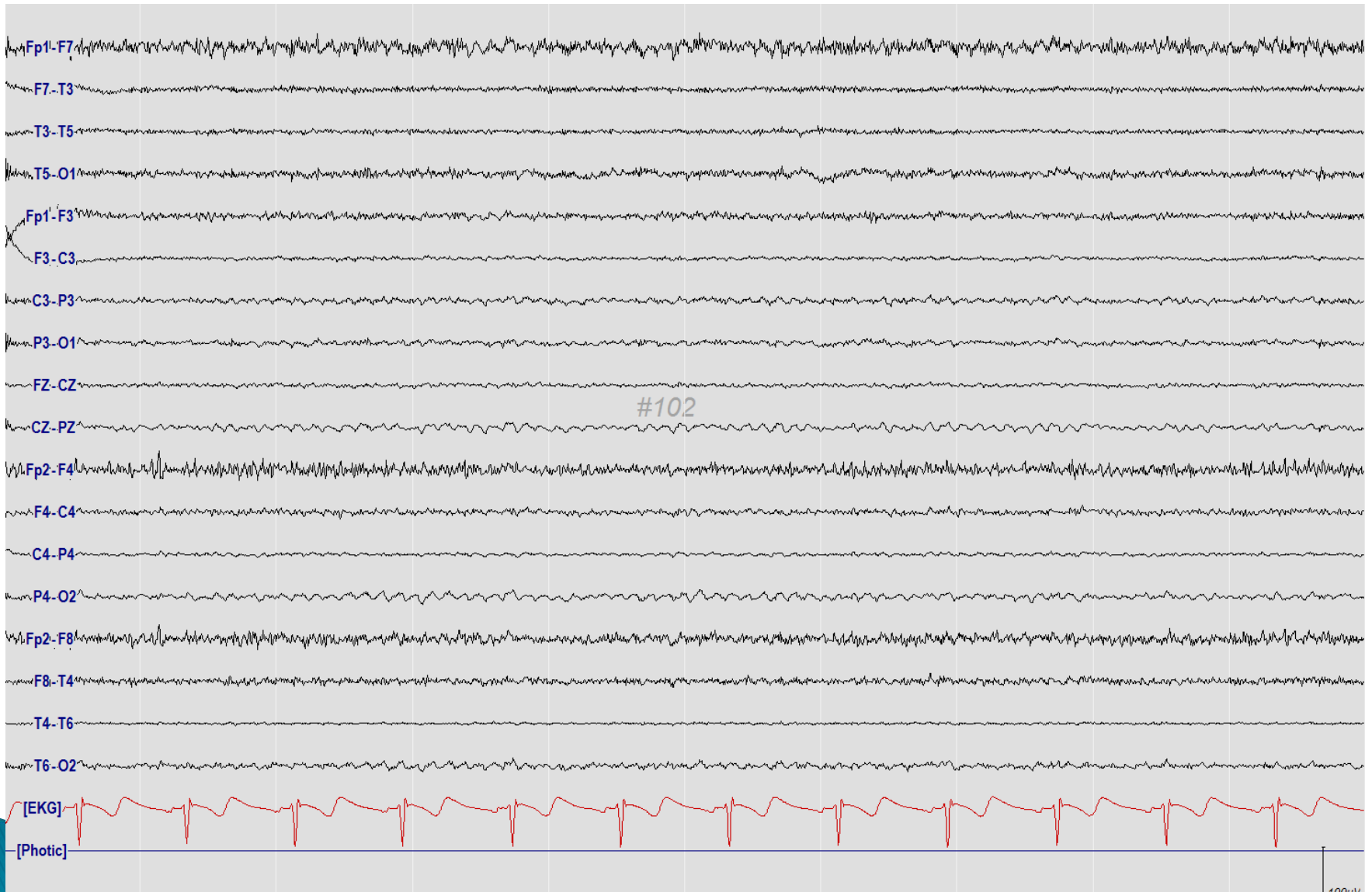
- ▶ EEG stan padaczkowy – uogólnione fale delta
- ▶ Włączono VPA – bez efektu.
- ▶ Pacjentka miała wykonane badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym nie wykazano cech zapalnych.



# Niespodzianki w neurologii

- ▶ Stan padaczkowy - kwas walproinowy iv.
- ▶ brak poprawy - lekooporny stan padaczkowy
- ▶ RM- hiperintensywne zmiany z obrzękiem w okolicy lewego hipokampa
- ▶ Potwierdzono obecność przeciwciał VGKC
  - ▶ Immunoglobuliny dożylnie poprawa zapisu EEG i stanu klinicznego

# Po leczeniu IVIG (31.04.2016)





# Autoimmunologiczne zapalenie mózgu

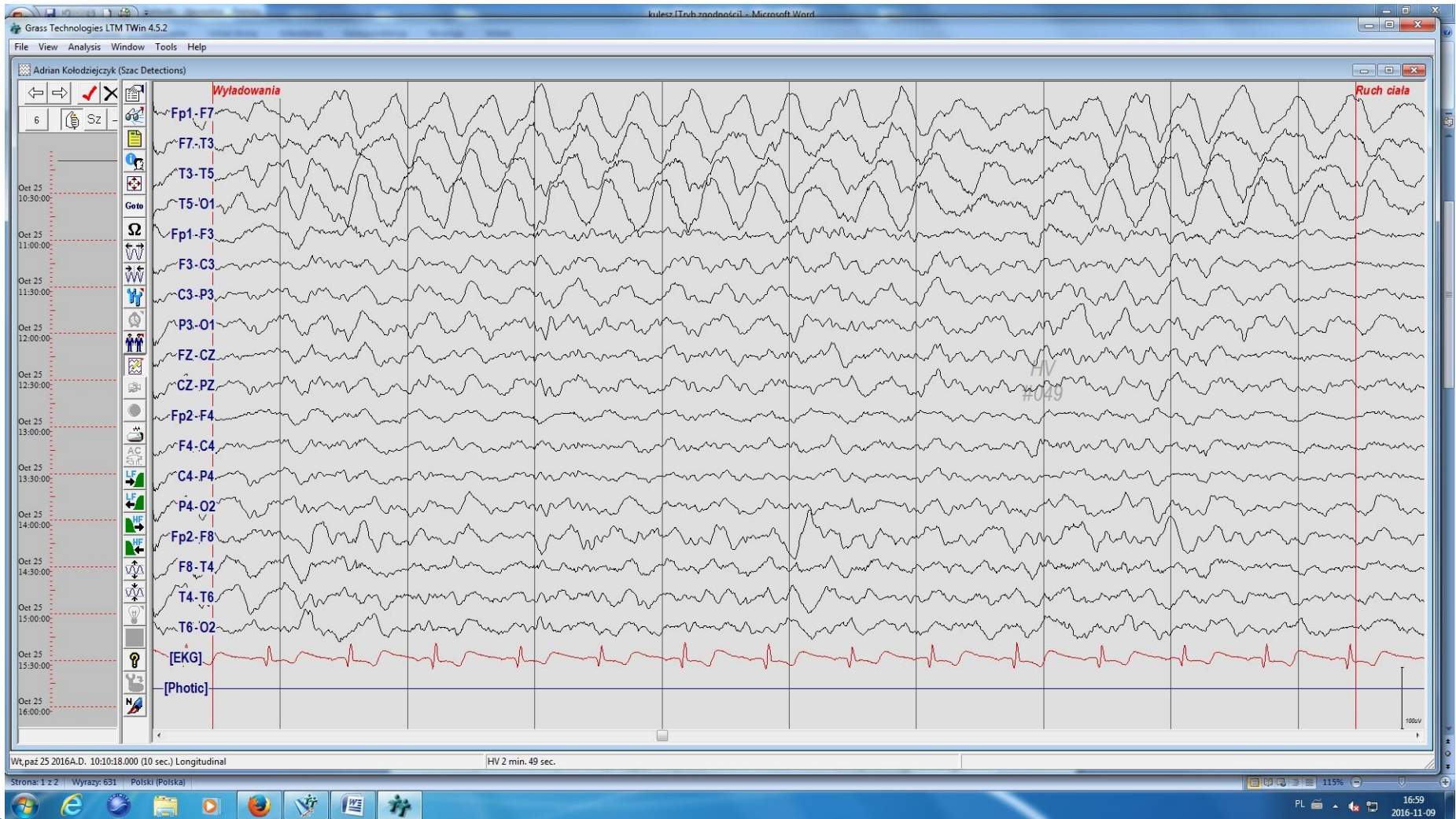
## Co dalej?

# Pułapki w neurologii

- ▶ Chora l.18, uczennica liceum, dotychczas zdrowa. Od ok. 2 miesięcy kłopoty z koncentracją, obniżenie nastroju, zaburzenia pamięci. Przed 2 tygodniami zgłosiła, że ma napadowe kurcze połączone z przymusowym ustawieniem stopy, lewej incydenty powtarzały się przez kilka dni, przyjęta na neurologię, wykluczono tężyczkę, RM głowy prawidłowy, rozpoznano padaczkę, włączono CBZ, wypisano chorą do domu.. Ze względu na zawroty głowy chora odstawiła lek. Po 3 dniach napad uogólniony toniczno-kloniczny ponownie przyjęta do oddziału neurologicznego. Rozpoznano stan padaczkowy, włączono fenytoinę. W EEG wyładowania fal wolnych zmienne co do strony. Włączono LEV. Brak pełnej normalizacji zapisu. U chorej pojawił się objawy leku, pobudzenia. Chora z objawami ostrej psychozy skierowana do Oddziału Psychiatrycznego. W Oddziale włączono neuroleptyki bez poprawy,.

co dalej ?.

# Chora I.20



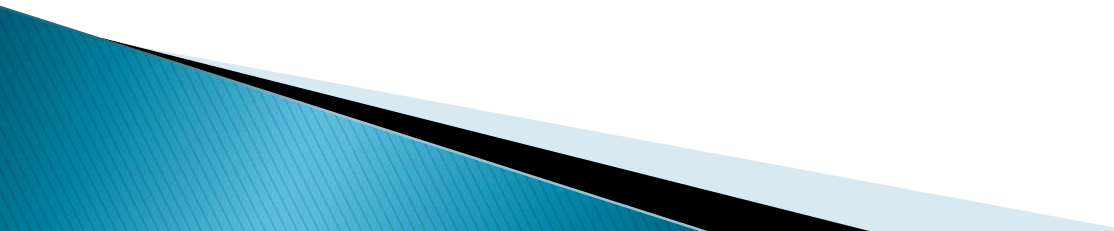
# Niespodzianki w neurologii

- ▶ wykonano badanie CSF podwyższony poziom białka, pleocytoza 10,
- ▶ wykluczono opryszczkowe zap. mózgu met. PCR
- ▶ RM – hiperintensywne zmiany obustronnie w przyśrodkowych częściach płata skroniowego
- ▶ potwierdzono obecność przeciwciał NMDAR
- ▶ włączono Solumedrol.
- ▶ objawy stanu padaczkowego ustąpiły.
- ▶ utrzymywały się zaburzenia pamięci, obniżony nastrój
- ▶ podano Immunoglobuliny w dawce 0.4g/kg przez 5 dni, uzyskując częściową poprawę stanu klinicznego

# Co dalej ?

## Autoimmunologiczne zapalenie mózgu

## Autoimmunologiczne zapalenie mózgu

- ▶ **Zespoły paranowotworowe**
  - ▶ **Zespoły nieparanowotworowe**
- 

## Przeciwciała związane z zespołami paranowotworowymi OUN

Przeciwciała	Nowotwór	Zespół chorobowy
Anty-CV2 lub anty-CRMP1-5	Drobnokomórkowy rak płuca	Ogniskowe zapalenie mózgu, Zapalenie rdzenia kręgowego, Zwyrodnienie mózdzku, Neuropatia czuciowa
Anty-Ma	Nowotwory jądra z pierwotnych kom. rozrodczych	Zap. układu limbicznego, Zap. pnia mózgu, Zwyrodnienie mózdzku
Anty-NMDA	Potworniak jajnika	Zapalenie układu limbicznego
Anty-Hu	Drobnokomórkowy rak płuca	Ogniskowe zapalenie mózgu Zapalenie rdzenia kręgowego Neuropatia czuciowa
Anty-VGKC	Grasiczak	Zapalenie układu limbicznego,

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu  
często występują przed rozpoznaniem  
nowotworu leżącego u jego podłoża.

Rozpoznanie tego zespołów  
może prowadzić do rozpoznania nowotworu.



# Pułapki w neurologii chora I.20

- ▶ Utrzymywały się zaburzenia pamięci, obniżony nastrój,
- ▶ Podano immunoglobuliny w dawce 0.4g/kg przez 5 dni, uzyskując częściową poprawę stanu klinicznego,
- ▶ Rozpoznano guz jajnika po str. lewej
- ▶ Wykonano zabieg operacyjny
- ▶ Stopniowe ustępowanie zaburzeń pamięci, zaburzeń emocjonalnych (pacjentka zdała maturę z wynikiem bardzo dobrym)

# Autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu zespół paranowotworowy anti NMDAR

- ▶ 12 kobiet (14–44 r.ż.) ostra encefalopatia (zab. psychiczne, napady padaczkowe, zab. funkcji poznawczych, zab. autonomiczne, zab. ruchowe, zab. świadomości), u 11 guz jajnika, istotna poprawa kliniczna po usunięciu guza i immunoterapii . Dalmau J et al. Ann Neurol 2007;61:25–36
- ▶ obecnie antiNMDAR stwierdza się często w zespołach nieparanowotworowych
- ▶ EEG – „extreme delta brush” – rytmiczna aktywność delta, z nakładającą się czynnością beta

# Autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu autoimmune limbic encephalitis

Zespół chorobowy o ostrym lub podostrym początku  
w którym dominują zaburzenia funkcji poznawczych,  
zaburzenia psychiczne, napady padaczkowe

**Zespół neuropsychiatryczny**

# Zapalenie limbiczne mózgu

- ▶ zaburzenia funkcji poznawczych – zaburzenia pamięci świeżej
- ▶ zaburzenia psychiczne – zaburzenia emocjonalne (pobudzenie, depresja), zmiany osobowości, zaburzenia świadomości, halucynacje)
- ▶ napady padaczkowe – częściowe złożone, wtórnie uogólnione, mioklonie,
- ▶ zespół paranowotworowy – rak drobnokomórkowy płuca, rak piersi, guzy jąder, potworniaki jajnika, chłoniak Hodgkina, grasiczak,
- ▶ objawy kliniczne nowotworu poprzedzają wystąpienie zapalenia limbicznego mózgu 60–75%

# Zapalenie limbiczne mózgu (LE limbic encephalitis) diagnostyka różnicowa

- ▶ Zapalenie opryszczkowe mózgu (obraz RM podobny–HSV PCR),
- ▶ HIV,
- ▶ kiła

# Autoimmune limbic encephalities nonpareneoplastic syndrome

Diagnostic criteria (Bien i Elger, s. Epilepsy Behav 2007)

- ▶ Okres podostry choroby < 5 lat oraz jeden z 4-ech parametrów :
  1. zidentyfikowane przeciwciała NMDA, VGKC (LGI1), AMPA, GABA, GAD,
  2. RM – zmiany w przyśrodkowej częściach płata skroniowego (sekwencja Fleur i T2),
  3. histopatologicznie limfocytarne zapalenie mózgu,
  4. zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym (pleocytoza, białko)

# Autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu zespół nieparanowotworowy anti VGKC-complex LGI1, CASPR2

- ▶ Zespół paranowotworowy i nie paranowotworowy
- ▶ Napadowe dystonie twarzowo-ramienne (FBDS), często na początku procesu chorobowego,
- ▶ RM – hiperintensywne zmiany – płat skroniowy – przyśrodkowe części hipokampa, jądra podstawy,
- ▶ Brak reakcji na LPP
- ▶ Dobra reakcja na immunosupresja : sterydy
  
- ▶ FBDS + RM zmiany w jadrach podstawy mogą być podstawą do włączenia terapii

# Treatment of VGKC Complex Antibody Associated Limbic Encephalities. A systematic review.

G.K.Radja, A.E. Cavanna. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013, 25,4,264–270

- ▶ Przegląd baz danych MEDLINE, EMBASE i PsycINFO: grupa 60 chorych spełniających kryteria BIEN i Elger's, u których nie stwierdzono przeciwciał onkoneuralnych
- ▶ 46 mężczyzn, w wieku: poniżej 45 lat 2 chorych, 45–54 lat – 10 chorych, 55–64 lat – 20 chorych, 65–74 – 20 chorych, 75–84 lat 8 chorych,
- ▶ Objawy kliniczne: zaburzenia pamięci 58 ch. 97%, napady padaczkowe u 51 ch. 85%, zaburzenia emocjonalne u 20 ch. 33%,
- ▶ Przeciwciała VGKC wzrost > 90% u ponad 50% chorych



# Treatment of VGKC Complex Antibody Associated Limbic Encephalities. A systematic review.

G.K.Radja, A.E. Cavanna. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013, 25,4,264–270

- ▶ Metody leczenia:  
sterydy – 49 ch. 82%, (1-sza linia)  
dożylnie immunoglobuliny – 37 ch. 62%,  
plazmafereza – 30 ch. 50%.
- ▶ Badania kontrolne spadek VGKC:  
> 90% u 28 ch. 47%,  
80–90% 14 ch. 23%,  
> 50% u 9 ch. 15%,  
> 10% u 6 ch. 10%

Efekt terapii: dobry u 50 chorych (83%)

# Over 10-year follow-up of limbic encephalitis associated with anti-LGHI1 antibodies. Agazzi O et al. J Neurol 2015;262,469470

- ▶ W 2003 u chorego l.67 – pobudzenie zaburzenia węchu, po 1m – zab. orientacji w czasie i przestrzeni, zaburzenia pamięci, napadowe objawy dystonii twarzowo-ramieniowej, RM zmiany hiperintensywne w przyśrodk. części pł. skroniowego, hiponatremia.
- ▶ Zlecono CBZ (zmiany skórne) VPA 1000 mg/d, PHT 300mg/d, LEV 1g/d bez efektu
- ▶ Solumedrol 1g/d – 3 dni i 0.5g/d 2 dni następnie prednizone
- ▶ Poprawa stanu klinicznego, napadowe objawy dystonii ustąpiły,

# Over 10-year follow-up of limbic encephalities associated with anti-LGHI1 antibodies. Agazzi O et al. J Neurol 2015;262,469470

- ▶ 2003–2007 stan stabilny bez napadów (PHT 300 mg/d,
- ▶ w 2007 roku ponowne pogorszenie funkcji poznawczych oraz FBDS. Włączono pregabaline 300mg/d oraz Solumedrol.
- ▶ Poprawa stanu klinicznego w zakresie pamięci, ustąpienie napadów ruchowych. Włączono zonisamide 300 mg/d, odstawiono PHT,
- ▶ W 2013 roku ponownie FBDS, hiponatremia
- ▶ Pregabalina do 600 mg/d bez efektu

# Over 10-year follow-up of limbic encephalities associated with anti-LGI1 antibodies. Agazzi O et al. J Neurol 2015;262,469470

- ▶ W surowicy i pł m-rdz. przeciwciała VGKC i LGI1, badanie próbek zachowanych z 2003 roku – przeciwciała VGKC i LGI1,
- ▶ Podano Solumedrol, prednizone 3 m, a następnie azatiopryna 200 mg/d,
- ▶ Klinicznie poprawa już w trakcie leczenia Solumedrolem
- ▶ Rozpoznano limbiczne zapalenie mózgu, obserwowane poprzednio napadowe zaburzenia dystoniczne rozp. jako FBDS
- ▶ Wnioski: FBDS brak reakcji na LPP, konieczna immunosupresja (sterydy) + leczenie immunosupresyjne jako profilaktyka przed nawrotem limbicznego zapalenia mózgu

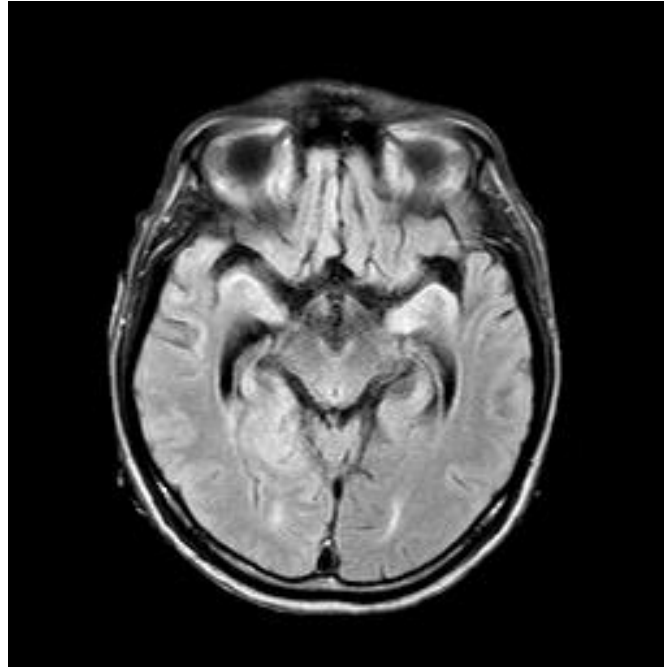
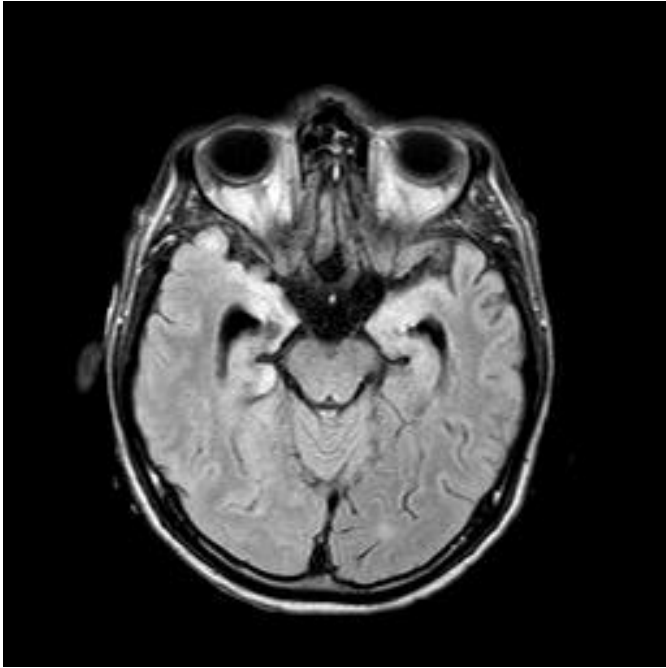
# autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu

- ▶ Autoimmunologiczne LE z przeciwciałami przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem (VGPC – Voltage Gated Potassium Channel) jest jednym z częstszych zespołów klinicznych, w przebiegu którego nie stwierdza się występowania nowotworów
- ▶ Podejrzewa się, że LE z VGPC może być przyczyną utraty neuronów i stwardnienia przyśrodkowej części hipokampa

- ▶ Chory I.40 przyjęty do Kl. Psychiatrycznej z objawami pobudzenia psychoruchowego, TK prawidłowa, ze względu na utrzymujące się przez 2 dni zaburzenia świadomości wykonano bad. EEG, które uwidocznilo objawy niedrgawkowego stanu padaczkowego.
- ▶ Chory przeniesiony do Kl. Neurologicznej, włączono VPA .
- ▶ Rozszerzony wywiad – od ok. roku rodzina zauważyła zmianę zachowania chorego – okresowo spowolniały, nadmiernie senny, niczym niezainteresowany, w dn. 05.09.2015 skierowany do IPIŃ po prawdopodobnie napadzie padaczkowym.
- ▶ W Klinice Neurologicznej nie zorientowany auto i allopsychicznie, bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Kontynuowano leczenie przeciwpadaczkowe i.v. kwasem walproinowym, a następnie wobec utrzymywania się w EEG czynności napadowej dodano topiramát we wzrastających dawkach.
- ▶ Płyn mózgowo-rdzeniowy (pleocytoza 10 kom/mm<sup>3</sup> z przewagą limfocytów, podwyższone białko, nieprawidłowy indeks immunoglobulin).
- ▶ Badanie RM uwidocznilo zmiany hiperintesywne w obu płatach skroniowych, wyraźniejsze po stronie prawej, które ulegały wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego – obraz radiologiczny w pierwszej kolejności sugeruje opryszczkowe zapalenie mózgu.

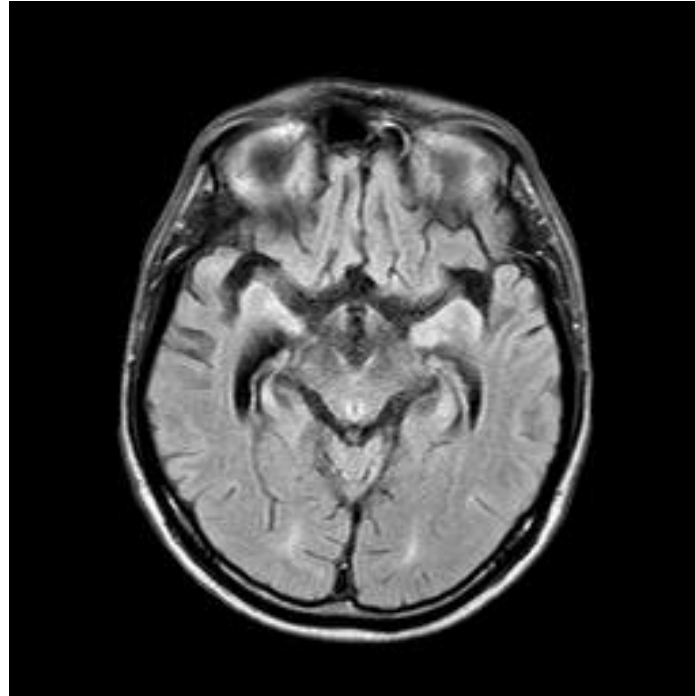
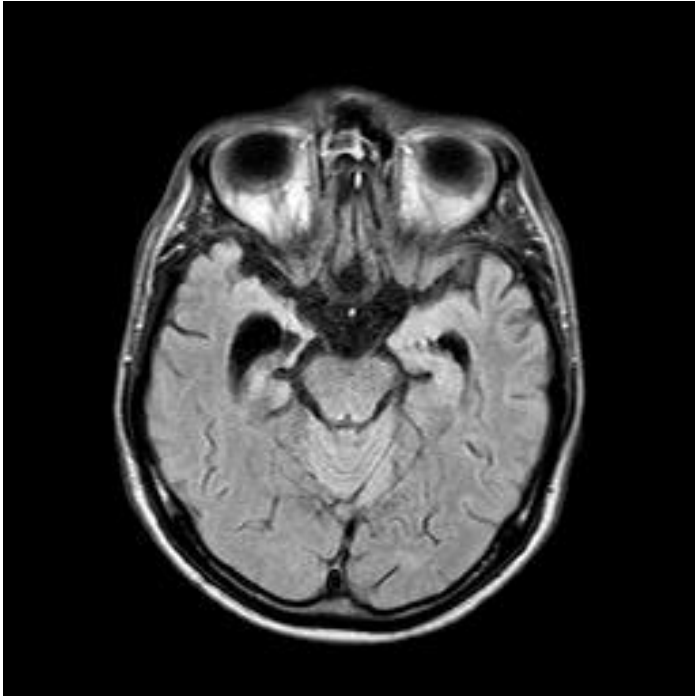
- ▶ Włączono acyklowir i ceftriaxon i.v. (wynik PCR w kierunku DNA HSV ujemny). W kontrolnym badaniu PMR pobranego po 14 dniach terapii acyklowirem, cytoza 1kom/mm<sup>3</sup>, natomiast utrzymuje się wysokie stężenie białka oraz nieprawidłowy indeks immunoglobulin.
- ▶ Pobrano także surowicę i PMR w kierunku przeciwciał onkoneuronalnych i chorób tkanki łącznej (wyniki ujemne) oraz w kierunku HIV (wynik ujemny).
- ▶ **Otrzymano dodatnie wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku przeciwciał przeciwko VGPC, LGI1.**
- ▶ Rozpoznano limbiczne zapalenie mózgu, włączono sterydoterapie (Solumedrol 1g/dz). U chorego obserwowano znaczne pobudzenie psychoruchowe wymagające zastosowanie przymusu bezpośredniego, podano neuroleptyki (haloperido, kwetiapine) bez efektu, zmniejszenie pobudzenia uzyskiwano po zastosowaniu klonazepamu. Badanie EEG liczne fale wolne głównie nad półkulą lewą, zmodyfikowano leczenie LPP zwiększając dawki kwasu walproinowego i karbamazepiny oraz kontynuując wycofywanie topiramatu – w kontrolnym EEG nieznaczna poprawa zapisu.
- ▶ **25.11.2015 zastosowano leczenie immunoglobulinami w dawce 04, g/kg mc. przez 5 dni, uzyskując poprawę w zakresie orientacji auto- i allopsychicznej – obecnie pacjent bez zaburzeń orientacji i świadomości, samodzielny w większości czynnościach dnia codziennego. W kontrolnym EEG poprawa zapisu.**

09.09.2015

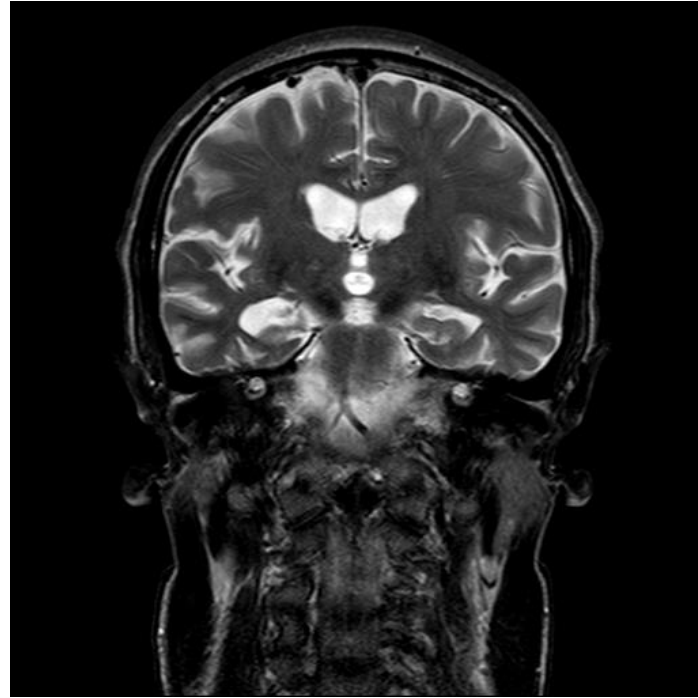
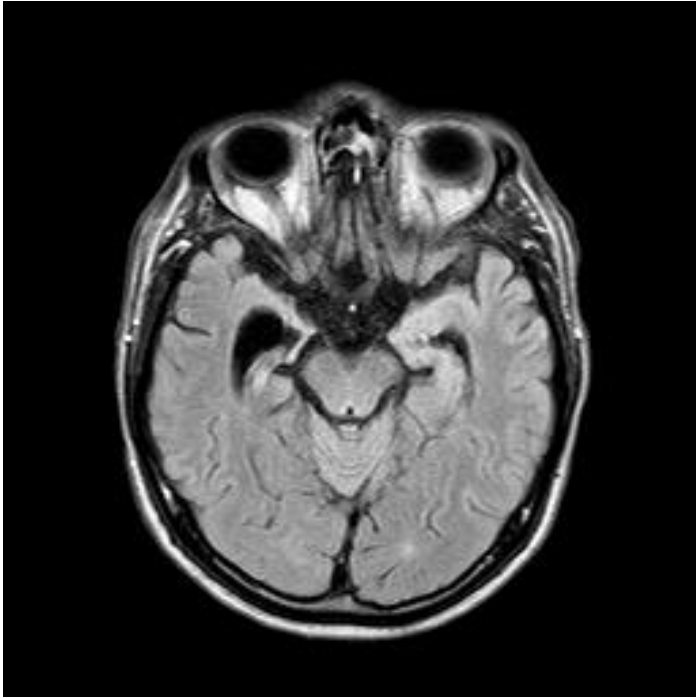




25.11.2015



18.02.2016



MRI Findings with Autoimmune Voltage-Gated Potassium Channel Complex Encephalities .with Seizures. One potential etiology for Mesial Temporal Sclerosis. Am J Neuroradiol 2014;35:84-89

- ▶ W grupie 42 chorych z nowo rozpoznana padaczką (22 mężczyzn, śr. wiek 56 lat) i przeciwciałami przeciw VGPC u 33 (78,6%) stwierdzono powiększenie i zmiany hiperintensywne w przyśrodkowej części hipokampa.

## MRI Findings with Autoimmune Voltage-Gated Potassium Channel Complex Encephalities .with Seizures. One potential etiology for Mesial Temporal Sclerosis. Am J Neuroradiol 2014;35:84-89

- ▶ Analiza wyników RM wykazała, że w tej grupie chorych poza jedno lub obustronnym powiększeniem hipokampów, podwyższeniem intensywności sygnałów widocznym w sekwencji FLEUR i T2 w przekrojach czołowych, stwierdza się reakcję GD+ w sekwencji T1
- ▶ Ogółem u 29 chorych (69%) stwierdzono zmiany w sekwencji T2 i FLEUR, w tym u 15 jednostronne, a u 14 obustronne. Z grupy 32 chorych, u których wykonano badania przed i po podaniu kontrastu u 9 (28.1%) stwierdzono w T2 reakcję GD+. U 32 chorych, u których wykonano badanie dyfuzji, u 13 (43%) stwierdzono objawy restrykcji
- ▶ W badaniach kontrolnych przeprowadzonych w okresie od 12-33 m u 48.5% stwierdzono objawy MTS.

# Autoimmunologiczny LE z przeciwciałami przeciw VGPG

- ▶ Może być rozpoznawany w oparciu o obraz RM i badania immunologiczne,
- ▶ Może być również skutecznie leczony – sterydami, przetoczeniami immunoglobulin
- ▶ Brak prawidłowego rozpoznania, brak zastosowania odpowiedniej terapii może powodować zwiększone ryzyko padaczki lekoopornej.

**Stąd istotne znaczenia ma wczesna i prawidłowa  
diagnoza oraz szybkie włączenie leczenia**

Dziękuję za uwagę