

Monika Gołąb-Janowska<sup>1</sup>, Teresa Korwin-Piotrowska<sup>1</sup>,  
Anna Walecka<sup>2</sup>, Monika Mak<sup>3</sup>, Przemysław Nowacki<sup>1</sup>

Received: 24.10.2012

Accepted: 07.11.2012

Published: 30.11.2012

## Skuteczność sterydoterapii w leczeniu limbicznego zapalenia mózgu o prawdopodobnie nieparanowotworowej etiologii – opis przypadku

Successful steroid treatment for probable non-paraneoplastic limbic encephalitis – case report

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Monika Gołąb-Janowska, Katedra i Klinika Neurologii PUM, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel.: 509 873 801, 91 425 32 64, faks: 91 425 32 61, e-mail: monikagj@op.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Limbiczne zapalenie mózgu (*limbic encephalitis*, LE) zostało opisane po raz pierwszy w 1960 roku jako zespół kliniczno-patologiczny występujący u osób dorosłych. Przypadki nieinfekcyjne mają zazwyczaj charakter zespołu paranowotworowego i są związane głównie z rakiem drobnokomórkowym płuc. Na tle infekcyjnym powodują wirusy opryszczki pospolitej. Opisano również związane z chorobami autoimmunologicznymi nieparanowotworowe warianty LE (*non-paraneoplastic limbic encephalitis*, NPLE), w których obserwuje się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony komórkowej. Ostatecznie na podstawie obrazu klinicznego, zmian w obrazie tomografii rezonansu magnetycznego (TRM), braku guza i długofalowej obserwacji chorych wyodrębniono grupę innych NPLE, w których nie stwierdza się wymienionych przeciwciał. Przypadki te nie były poprzedzone objawami ostrej infekcji gorączkowej, a wiodącym symptomem wariantu są skroniowe napady padaczkowe. Nieparanowotworowe warianty LE są przykładem potencjalnie odwracalnych wariantów LE. W artykule przedstawiono przypadek LE u 62-letniego mężczyzny, u którego w wieku 60 lat rozwinęły się postępujące zaburzenia pamięci, orientacji i nastroju oraz napady padaczkowe ogniskowe przechodzące w obustronny napad drgawkowy. Badanie TRM uwidocznilo w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR patologiczny wzrost intensywności sygnału przyśrodkowych części obu płatów skroniowych. W surowicy krwi nie stwierdzono przeciwciał onkoneuronalnych. Badania dodatkowe pozwoliły z wysokim prawdopodobieństwem wykluczyć obecność nowotworu. Rozpoznano NPLE, którego koncepcję wydaje się umacniać wyraźna poprawa funkcjonowania intelektualnego oraz regresja zmian w badaniu TRM po wdrożeniu sterydoterapii. Brak pewnych kryteriów rozpoznania NPLE nakazuje kilkuletnią katamnezę, obejmującą regularną kontrolę neurologiczną oraz nadzór onkologiczny pacjentów, u których wstępne badania w kierunku nowotworu wypadły ujemnie.

**Słowa kluczowe:** limbiczne zapalenie mózgu, autoprzeciwciała, neurologiczne zespoły paranowotworowe, sterydoterapia, tomografia rezonansu magnetycznego

### Summary

Limbic encephalitis (LE) was first described in the '60s as a clinical-pathological syndrome in adults. Non-infectious cases are usually a manifestation of paraneoplastic syndrome, related mostly to small-cell lung cancer. Infection-related LE is usually caused by herpes simplex virus (HSV). Non-paraneoplastic LE subtype (NPLE) accompanying autoimmune diseases with antibodies directed against cell membrane antigens were also described. Basing on clinical symptoms, MRI findings, absence of tumour and long-term follow-up, a still another group of NPLE patients without the above-mentioned antibodies has been identified. Here, LE symptoms were not preceded by an acute infection. Temporal lobe

epilepsy is a prominent symptom of this variant. NPLE is a potentially reversible LE variant. We report a 62-year-old man, with a two years' history of memory loss, orientation and mood disorders and seizures. His brain MRI T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) scan revealed classic hyperintense foci within the temporal structures. He had no antibodies against onconeural antigens in serum. There was no evidence of a neoplasm. The entire clinical picture suggested a diagnosis of non-paraneoplastic limbic encephalitis. A course of steroids improved his clinical symptoms with significant resolution of radiological abnormalities. Lacking generally accepted diagnostic criteria of NPLE, we recommend a long-term follow-up with repeated neurological examination and oncological survey of patients presenting without evidence of a malignancy.

**Key words:** limbic encephalitis, autoantibodies, paraneoplastic neurological syndrome, steroid therapy, magnetic resonance imaging

## WPROWADZENIE

Typowa manifestacja kliniczna 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), poparta 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, stanowi podstawę do rozpoznania limbicznego zapalenia mózgu (*limbic encephalitis*, LE)<sup>(1)</sup>. Na tle infekcyjnym powodują tę chorobę zazwyczaj wirusy opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus*, HSV), w tym ludzki wirus *herpes* typu 6.<sup>(2)</sup> Nieinfekcyjne LE mają na ogół charakter zespołu paranowotworowego (*paraneoplastic limbic encephalitis*, PLE)<sup>(3)</sup>. Opisano również związane z chorobami autoimmunologicznymi nieparanowotworowe warianty LE (*non-paraneoplastic limbic encephalitis*, NPLE), w których obserwuje się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony komórkowej, takich jak: przeciwciała przeciwko bramkowanym napięciem kanałom potasowym (*voltage-gated potassium channel antibodies*, VGKC)<sup>(4-6)</sup>, przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (*glutamic acid decarboxylase*, GAD)<sup>(7,8)</sup>, przeciwciała przeciwko nowym antygenom błony komórkowej (*novel cell membrane antigen*, nCMag)<sup>(9)</sup> i przeciwciała przeciwko receptorowi N-metylo-D-asparagianu (*N-methyl-D-aspartate*, NMDAR)<sup>(10)</sup>. Nieparanowotworowe warianty LE są przykładem potencjalnie odwracalnych wariantów LE.

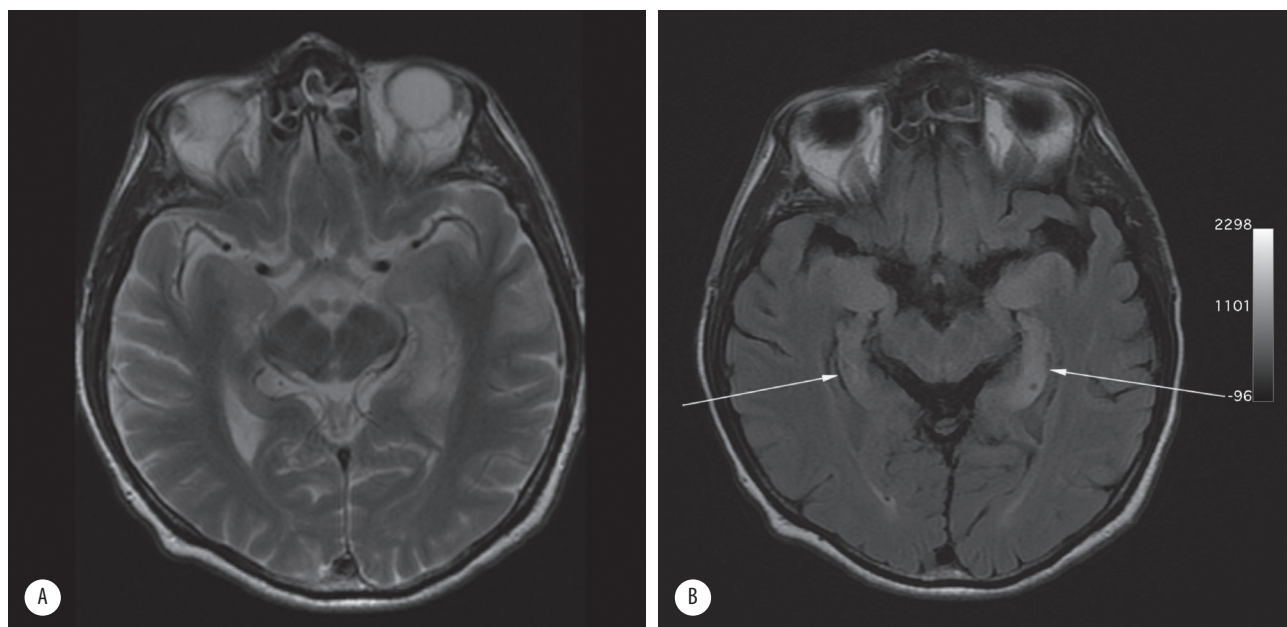
W pracy opisano przypadek pacjenta z prawdopodobną nieparanowotworową etiologią LE, u którego zastosowana immunoterapia przyniosła korzyści kliniczne oraz regresję zmian w badaniu TRM.

## OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletni, praworęczny mężczyzna został przyjęty do Kliniki Neurologii PUM w czerwcu 2010 roku z dwumiesięcznym wywiadem pogorszenia funkcjonowania intelektualnego,

zaburzeń nastroju i występującej okresowo nadmiernej senności. W początkowym okresie choroby mężczyzna, z wykształceniem wyższym, informatyk, był czynny zawodowo. Wywiad chorobowy – nieobciążony, wywiad rodzinny nieistotny, używki negował. W momencie przyjęcia w badaniu neurologicznym nie stwierdzano objawów ogniskowych. Objawy oponowe były ujemne. Uwagę zwracały zaburzenia poznawcze w postaci zaburzeń pamięci świeżej i orientacji, z wynikiem MMSE (Mini-Mental State Examination) 22/30 pkt. Konsultacja neuropsychologiczna ujawniła zaburzenia funkcjonowania poznawczego, szczególnie pamięci, sugerujące organiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badanie przebiegu procesów poznawczych przeprowadzone za pomocą eksperymentów klinicznych nie wykazało zaburzeń procesów myślenia charakterystycznego dla procesu psychotycznego. W hipotezach diagnostycznych brano pod uwagę również zaburzenia konwersyjne ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny i niecharakterystyczne wyniki testów neuropsychologicznych.

Podstawowe badania laboratoryjne były w normie. Nie stwierdzono obecności markerów nowotworowych (CEA, AFP, PSA, CA-19-9, CA-125), przeciwciał onkoneuronalnych (anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-Ma, anty-CV2, anty-amfifizyna, anty-Ma/Ta, anty-Tr) ani antyneuronalnych (anty-GAD, anty-MAG, anty-mielina, anty-włókna bezrdzenne, anty-neuroendotelium) w surowicy krwi. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) (ogólne, osad, immunoelektroforeza, analiza wirusologiczna) oraz badanie EEG wypadły prawidłowo. Tomografia rezonansu magnetycznego uwidoczniała w przyśrodkowych częściach obu płatów skroniowych obszary o podwyższonym sygnale w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR, bez cech patologicznego wzmocnienia kontrastowego (rys. 1 A i B). W piątej dobie hospitalizacji u chorego obserwowano napad padaczkowy toniczno-kloniczny. W kontrolnym zapisie EEG odnotowano obecność zmian napadowych w odprowadzeniach z przedniej części półkuli prawej (rys. 2). W trakcie badania zarejestrowano napad bioelektryczny z towarzyszącymi objawami klinicznymi. Do leczenia włączono leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina w dawce 900 mg/d). Kontrolny zapis EEG uwidoczniał niewielkie zmiany napadowe w odprowadzeniach skroniowych (rys. 3). Poszukując nowotworu, wykonano TK klatki piersiowej, USG jamy brzusznej,



Rys. 1 A i B. RM, widoczne zmiany o podwyższonym sygnale w przyśrodkowych częściach obu płatów skroniowych w czasach T2-zależnych

scyntyfografię tarczycy, endoskopię, kolonoskopię i wykluczo-  
no proces rozrostowy. Wysłunięto podejrzenie NPLE. Włączono  
steroidy (metylprednizolon w dawce 1 g i.v. przez 3 dni).  
Pacjent nie wyraził zgody na kontynuację leczenia doustnymi  
lekami immunosupresyjnymi.

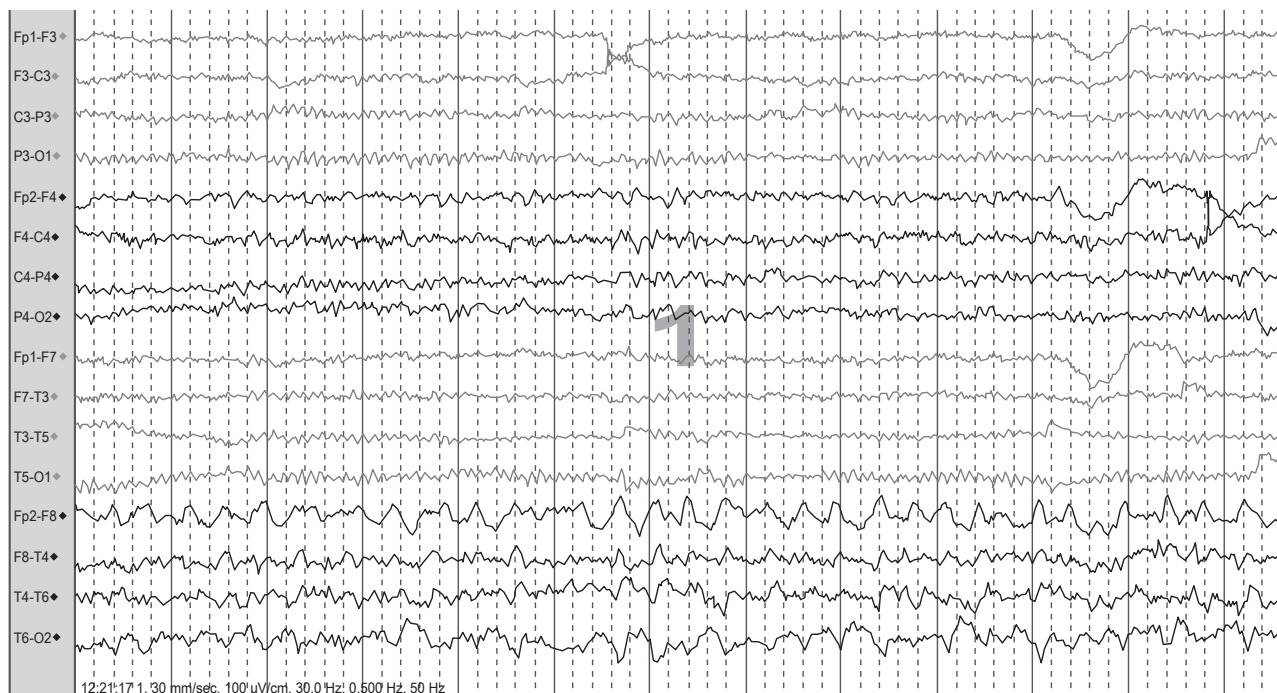
W kontrolnym badaniu neuropsychologicznym (po 3 miesią-  
cach) stwierdzono poprawę w zakresie funkcji poznawczych,  
z utrzymaniem się znacznych deficytów pamięci świeżej

i dawnej. Wynik MMSE – 30/30 pkt. Wykonane badanie TRM  
(rys. 4 A i B) wykazało niewielką regresję zmian.

Pacjent pozostaje pod stałą kontrolą neurologiczną, psychiatrycz-  
ną i neuropsychologiczną. Jest objęty programem wspomagane-  
j komputerowo rehabilitacji funkcji poznawczych (RehaCom)  
obejmującej następujące procedury: MEMO – pamięć topogra-  
ficzną, GESI – pamięć twarzy, WORT – pamięć słowną; uczest-  
niczy w zajęciach rehabilitacji neuropsychologicznej.



Rys. 2. Zmiany napadowe w odprowadzeniach z przedniej części półkuli prawej (ciągi fal wolnych o częstotliwości 4–5 Hz i napięciu do 110 mV)



Rys. 3. Niewielkie zmiany napadowe w odprowadzeniach skroniowych

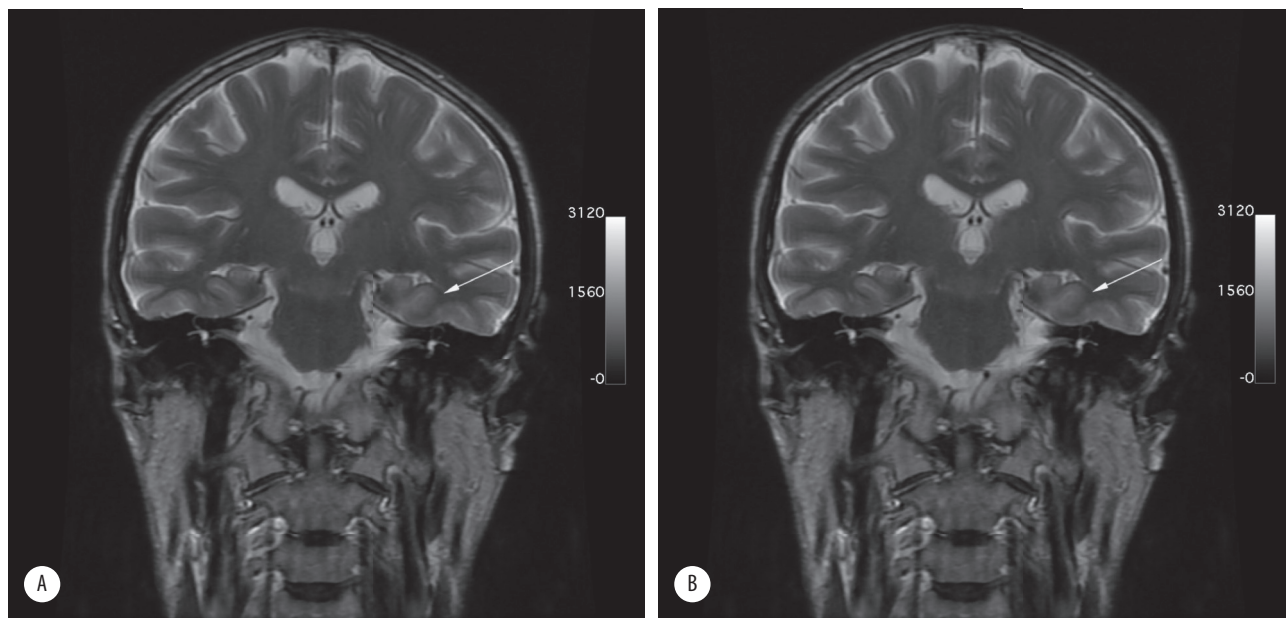
W chwili przygotowywania artykułu (prawie 36 miesięcy od momentu zachorowania) procesy pamięciowe chorego uległy znacznej poprawie w stosunku do badania pierwszego. Utrzymują się jedynie wybiórcze deficyty związane z pamięcią krótkoterminową materiału werbalnego, które również wykazują tendencję do ustępowania. Stopień poprawy pozwolił pacjentowi na powrót do pracy zawodowej.

Pacjent samowolnie odstawił leki przeciwpadaczkowe. Pomimo to nie występują napady padaczkowe, a kontrolne zapisy

EEG wypadły prawidłowo. W wykonanym badaniu TRM obserwuje się dalszą regresję zmian (rys. 5 A i B).

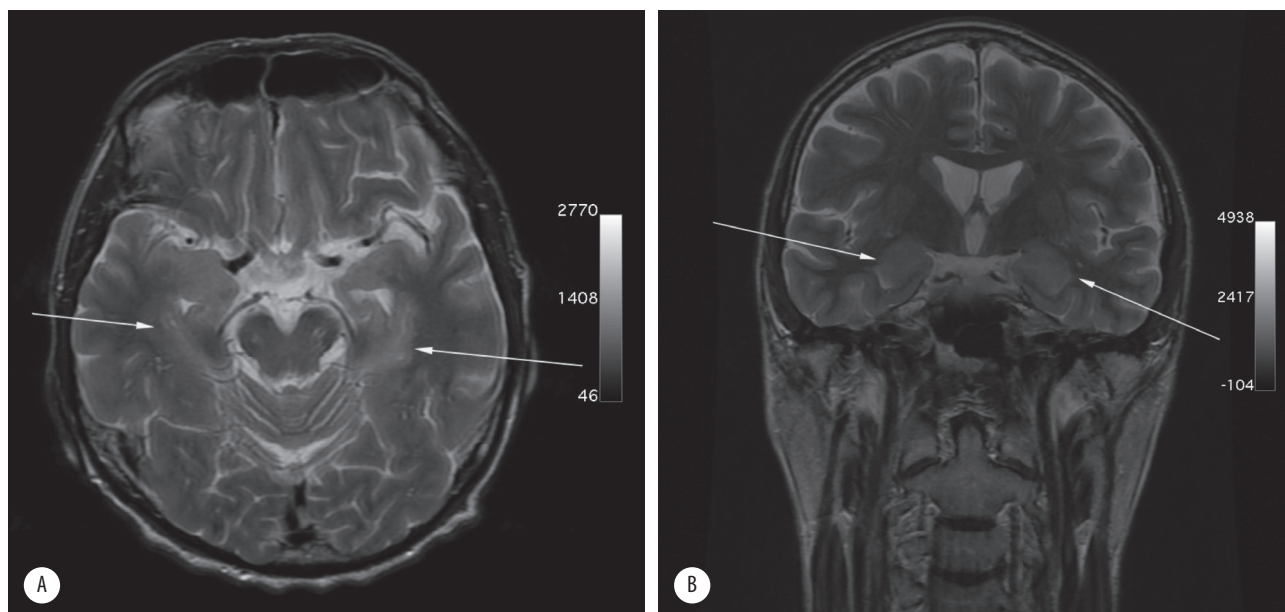
### OMÓWIENIE

Termin *limbic encephalitis* został użyty po raz pierwszy przez angielskich neurologów i neuropatologów w 1960 roku. Brierley i wsp. oraz Corsellis i wsp.<sup>(11,12)</sup> opisywali sześciu chorych, którzy zmarli w przebiegu postępującego schorzenia neurologicznego



Rys. 4 A i B. Badanie kontrolne RM po trzech miesiącach. Widoczna regresja zmian w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych, obszary o podwyższonym sygnale w obrazach T2-zależnych





Rys. 5 A i B. Dalsze kontrolne TRM. Regresja zmian w przyśrodkowych częściach obu płatów skroniowych w czasach T2-zależnych

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 okołonaczyniowymi naciekami limfocytarnymi, zgrupowaniami mikrogleju oraz gliozą astrocytarną w obrębie haka i zakrętu hipokampa, ciała migdałowatego, wyspy, zakrętu kąowego. Proces uszkadzał również inne części układu nerwowego, w szczególności pień mózgu, mózdzek i zwoje rdzeniowe. U czterech z sześciu chorych Corsellis i wsp.<sup>(12)</sup> stwierdzili w badaniu autopsyjnym obecność guza poza układem nerwowym (w trzech przypadkach był to guz płuca). Związek LE z guzem dał początek hipotezy LE na tle paranowotworowym. Lata 80. i 90. XX wieku umocniły koncepcję PLE odkryciem w surowicy krwi chorych z objawami neurologicznymi i guzem poza układem nerwowym przeciwciał reagujących krzyżowo z tkanką guza i komórkami nerwowymi, określonych mianem przeciwciał onkoneuronalnych<sup>(13-16)</sup>.

W 2004 roku dwie grupy badaczy, jedna pod przewodnictwem Angela Vincenta, druga Vanda Lennona, opublikowała niezależnie i niemal równocześnie wyniki badań pacjentów z podostrą manifestacją LE, któremu nie towarzyszyła obecność guza. W surowicy krwi chorych stwierdzono obecność przeciwciał VGKC. Powyższy stan został zinterpretowany jako NPLE<sup>(5,6)</sup>.

W latach 90. XX wieku badacze japońscy opisali mieszkańców wyspy Kiusiu z klinicznie odmiennym wariantem LE. Ostra manifestacja LE z objawami sugerującymi infekcję OUN w postaci gorączki, zaburzeń świadomości, napadów padaczkowych, przy podwyższonych wskaźnikach stanu zapalnego w surowicy krwi, łagodnej pleocytozie PMR, ale bez ewidentnej infekcji HSV i innych wirusów oraz bez „obwodowej” choroby nowotworowej, została określona mianem ostrego nieopryszczkowego limbicznego zapalenia mózgu (*non-herpetic acute limbic encephalitis*, NHALE)<sup>(17-19)</sup>. W kilku przypadkach w surowicy krwi i PMR

chorych stwierdzono obecność przeciwciał GluEpsilon2 oraz NMDAR. W badaniu TRM wykazano obustronny wzrost sygnału z przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zmiany miały tendencję do częściowego wycofywania się w kilkumiesięcznej obserwacji. Zaobserwowano samoistną poprawę, bez powrotu pełnej sprawności intelektualnej.

Ostatecznie na podstawie typowych zmian w obrazie TRM, braku guza i długofalowej obserwacji wyodrębniono grupę tak zwanych innych NPLE, w których nie występują przeciwciała VGKC, nCMAg i w przypadku których zachorowanie nie było poprzedzone symptomami ostrej gorączkowej infekcji. Wiodącym objawem wariantu są skroniowe napady padaczkowe<sup>(20)</sup>.

Przedstawiony w pracy przypadek stanowi niewątpliwie podostrą postać LE z zaburzeniami poznawczymi, psychiatrycznymi (nastroju) i napadami padaczkowymi. Został poparty charakterystycznym obrazem TRM w formie patologicznego wzrostu intensywności sygnału przyśrodkowych części obu płatów skroniowych. U chorego z dużym prawdopodobieństwem wykluczono chorobę nowotworową. Nie stwierdzono infekcji herpetycznej. Zastosowane leczenie w postaci sterydów i neurorehabilitacji w zdecydowanym stopniu usprawniło funkcjonowanie poznawcze, spowodowało ustąpienie napadów padaczkowych, normalizację zapisu EEG i regresję zmian w badaniu neuroobrazowym. Autorzy uznali opisywany przypadek za NPLE i jednocześnie podkreślają skuteczność sterydoterapii w leczeniu tego typu formy LE.

PIŚMIENICTWO:

*BIBLIOGRAPHY:*

1. Tüzün 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. i wsp.: 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. i wsp.: 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. i wsp.: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 73–78.
5. Vincent A., Buckley C., Schott J.M. i wsp.: 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. i wsp.: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62: 1177–1182.
7. Saiz A., Blanco Y., Sabater L. i wsp.: Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; 131: 2553–2563.
8. Matà S., Muscas G.C., Naldi I. i wsp.: 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. i wsp.: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764–1777.
10. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y. i wsp.: 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. i wsp.: 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. Graus F., Cordon-Cardo C., Posner J.B.: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538–543.
14. Graus F., Elkon K.B., Cordon-Cardo C. i wsp.: Sensory neuropathy and small cell lung cancer: antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am. J. Med.* 1986; 80: 45–52.
15. Anderson N.E., Rosenblum M.K., Graus F. i wsp.: Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38: 1391–1398.
16. Dalmau J., Furneaux H.M., Rosenblum M.K. i wsp.: 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.
17. Asaoka K., Shoji H., Nishizaka S. i wsp.: Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern. Med.* 2004; 43: 42–48.
18. Shoji H., Asaoka K., Ayabe M. i wsp.: Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern. Med.* 2004; 43: 348.
19. Mochizuki Y., Mizutani T., Isozaki E. i wsp.: Acute limbic encephalitis: a new entity? *Neurosci. Lett.* 2006; 394: 5–8.
20. Bien C.G., Schulze-Bonhage A., Deckert M. i wsp.: Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1823–1828.