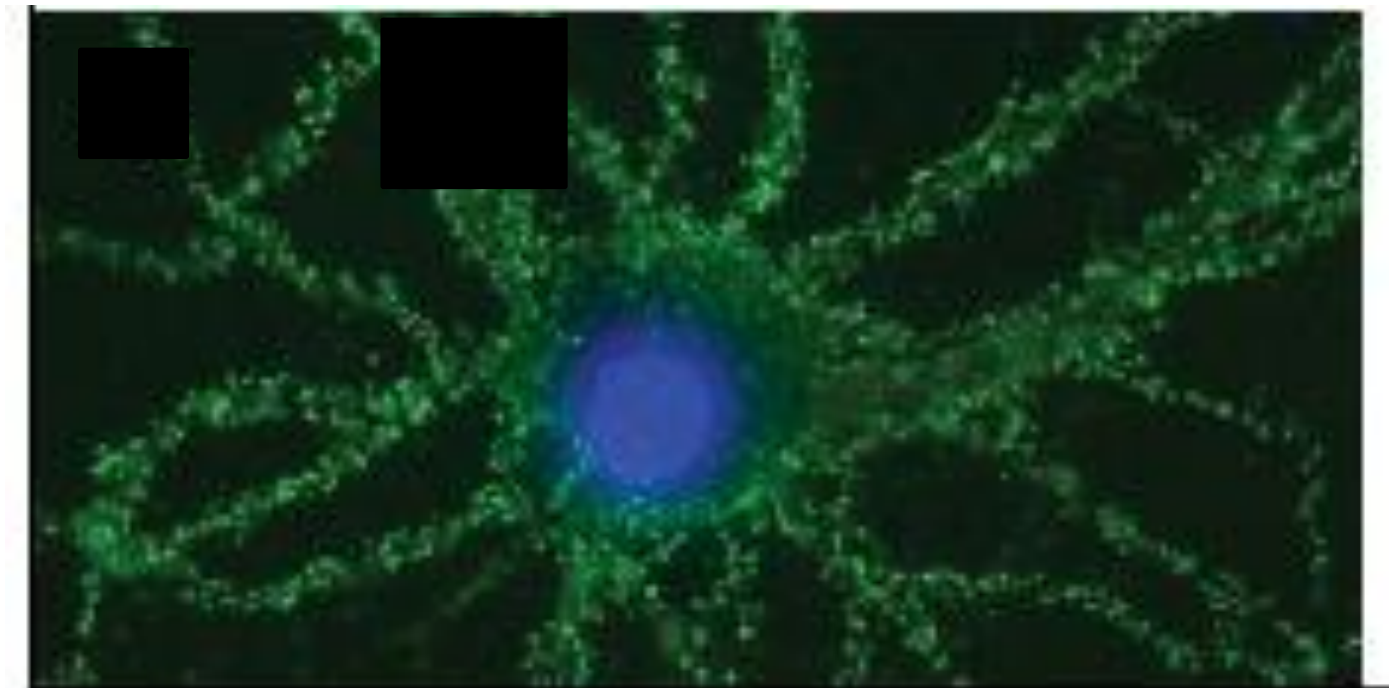




Padaczki o podłożu autoimmunologicznym

Elżbieta Szczepanik
Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży
Instytut Matki i Dziecka

Kurs CMKP 23-25. 09. 2019
Padaczka i inne stany napadowe
u dzieci

Padaczka i immunologia

Aktywacja układu immunologicznego w patogenezie padaczek

- Koncepcja > 20 lat temu:
 - z. Rasmussena,
 - z. Westa,
 - z . Lennox-Gastaut,

Aktywacja układu immunologicznego w patogenezie padaczek

- Koncepcja > 20 lat temu:
 - z. Rasmussena,
 - z. Westa,
 - z . Lennox-Gastaut,

Skuteczność immunoterapii, brak dowodów naukowych

Aktywacja układu immunologicznego w patogenezie padaczek

- Koncepcja > 20 lat temu:
 - z. Rasmussena,
 - z. Westa,
 - z. Lennox-Gastaut,

Skuteczność immunoterapii, brak dowodów naukowych

cukrzyca t.1,
celiakia
choroba Hashimoto,
SM
RZS

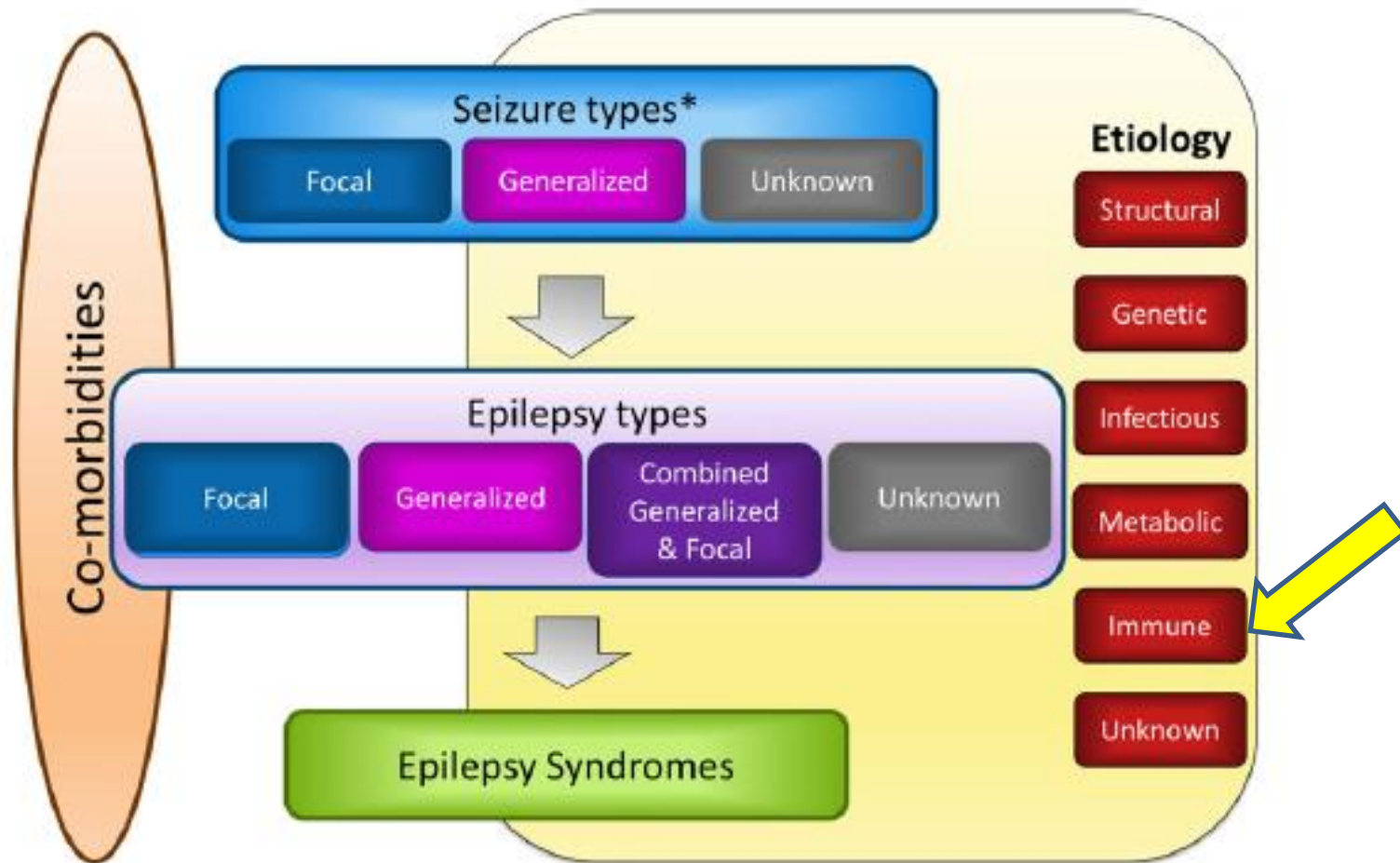
.....

ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshé, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjörn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, and ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017

Classification of the Epilepsies



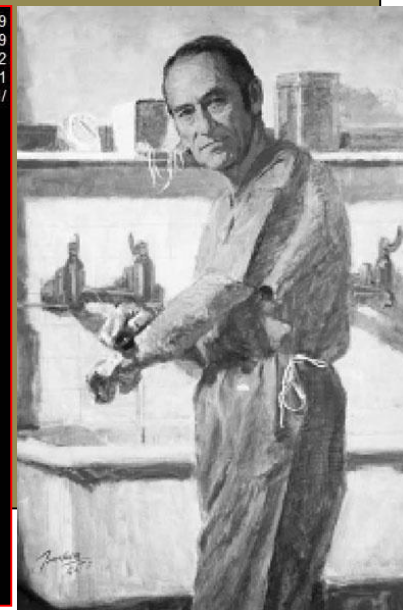
Padaczki autoimmunologiczne



**Autoprzeciwiała
p/c przeciwn neuronalne**



Cytotoksyczność limfocytów T



Theodore Brown **Rasmussen**
1910 - 2002

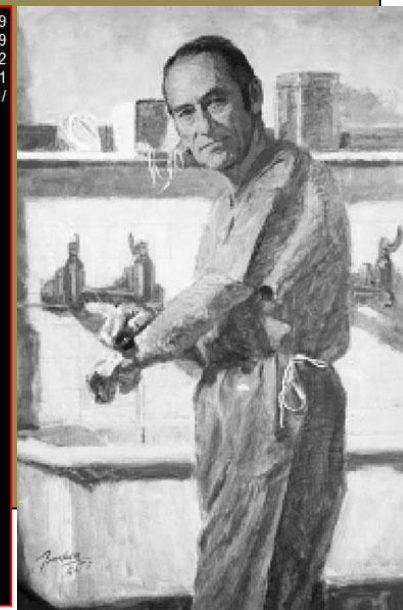
Padaczki autoimmunologiczne



**Autoprzeciwiała
p/c przeciwn neuronalne**



Cytotoksyczność limfocytów T



Theodore Brown **Rasmussen**
1910 - 2002

Autoprzeciwiała neuronalne (APN)

Różne rodzaje

The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis

Sang Kun Lee, Soon-Tae Lee

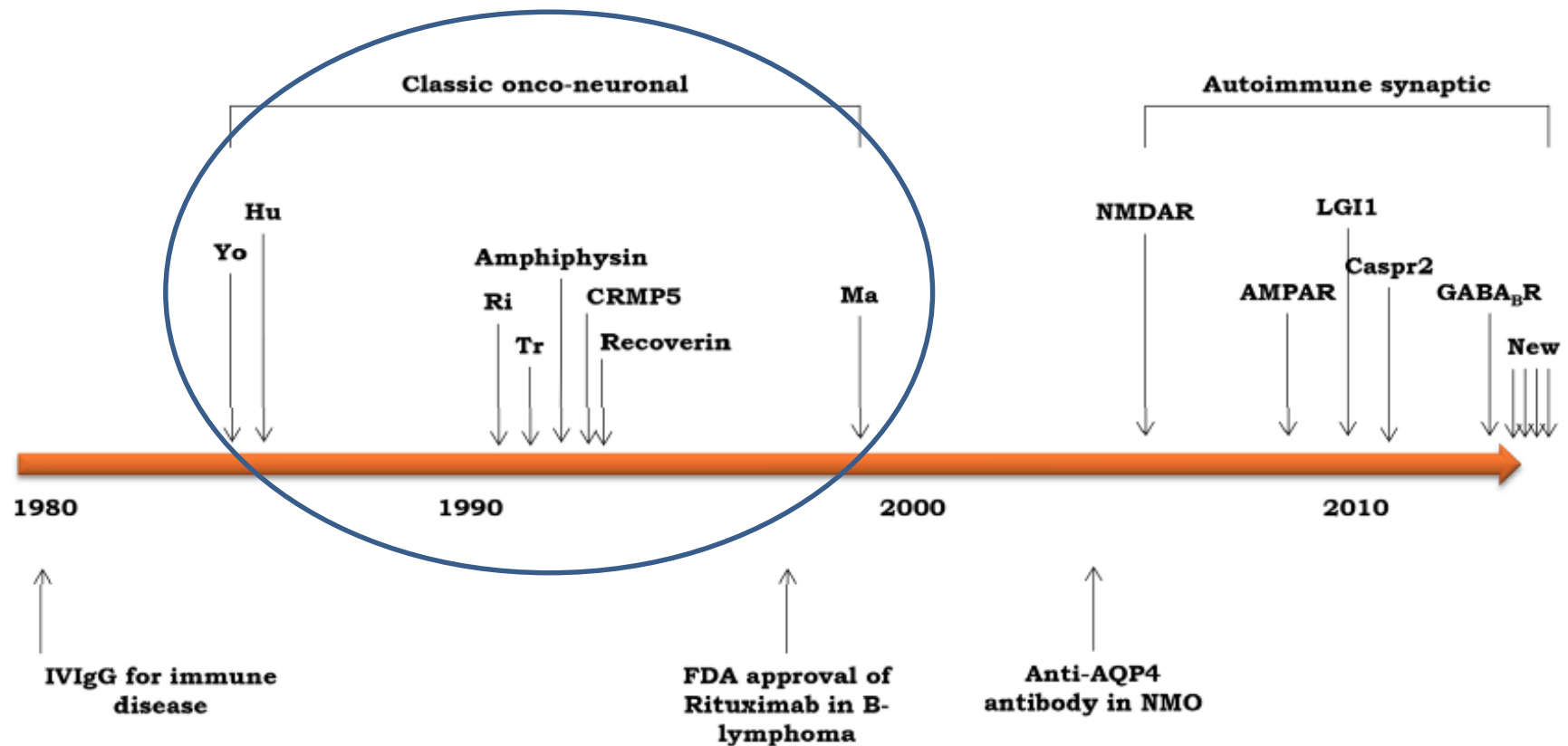


Figure 1. The discovery of antibodies of autoimmune encephalitis along the time axis.

The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis

Sang Kun Lee, Soon-Tae Lee

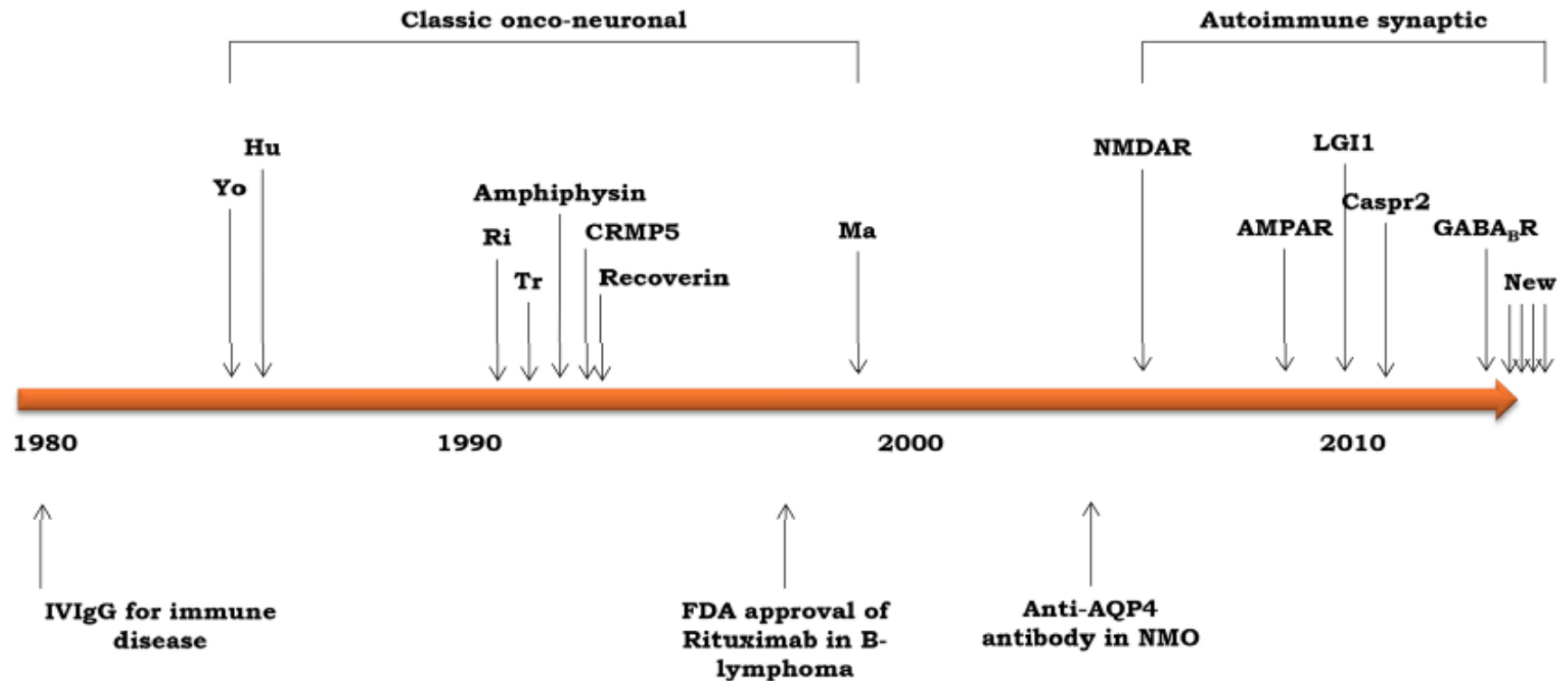


Figure 1. The discovery of antibodies of autoimmune encephalitis along the time axis.

The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis

Sang Kun Lee, Soon-Tae Lee

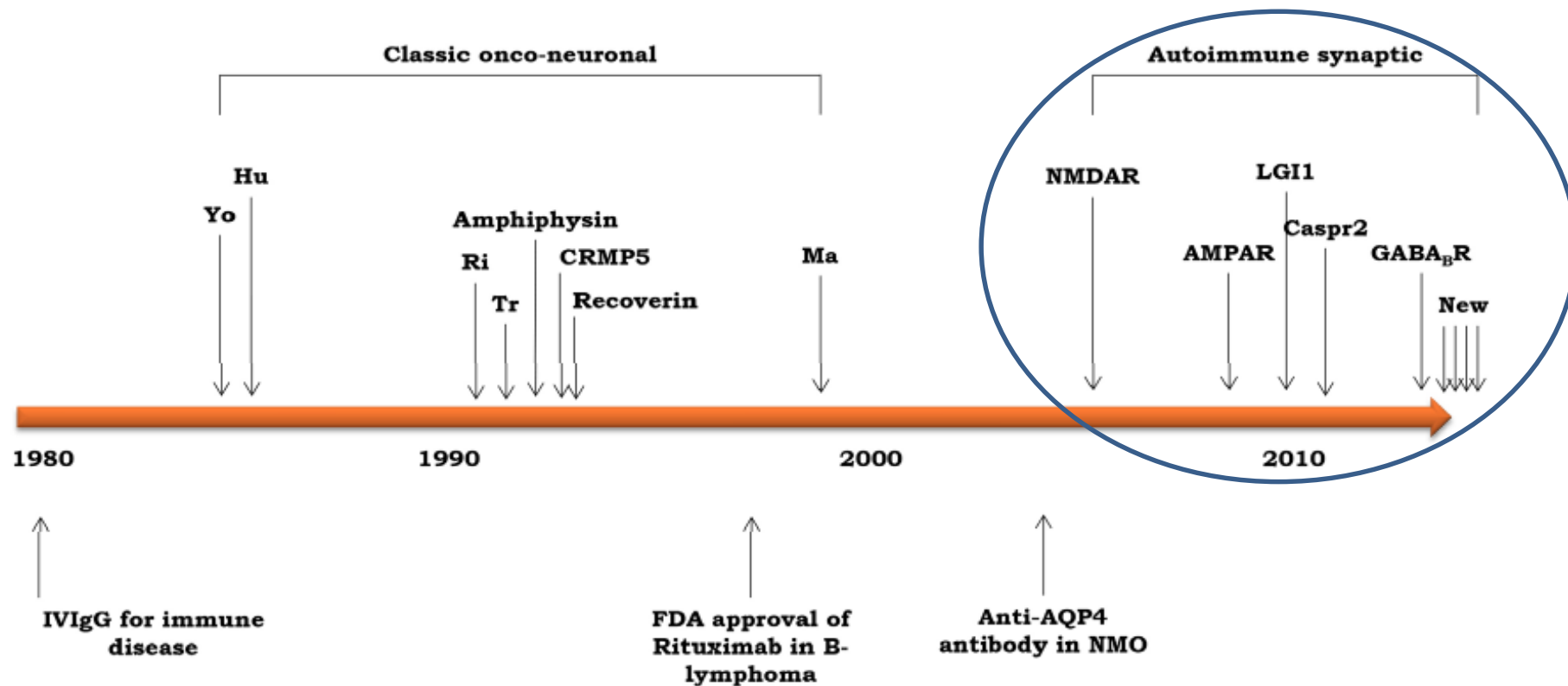


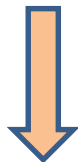
Figure 1. The discovery of antibodies of autoimmune encephalitis along the time axis.

Autoprzeciwiała neuronalne (APN)

Trzy rodzaje autoprzeciwciał

Autoprzeciwciała neuronalne

Trzy rodzaje autoprzeciwciał



p/wewnątrzkomórkowym Ag



Pc onkoneuronalne



anty **GAD**



p/białkom **powierzchni komórek
nerwowych i glejowych-**
receptorom i kanałom jonowym

Autoprzeciwiała neuronalne

Dwa rodzaje autoprzeciwciał



p/wewnątrzkomórkowym Ag



Pc onkoneuronalne



anty **GAD**



p/białkom **powierzchni komórek
nerwowych i glejowych-**
receptorom i kanałom jonowym

1 .Pc onkoneuronalne/paranowotworowe

Hu,
Yo,
Ri,
Ma2,
Cv2/CRMP5
Sox1/2

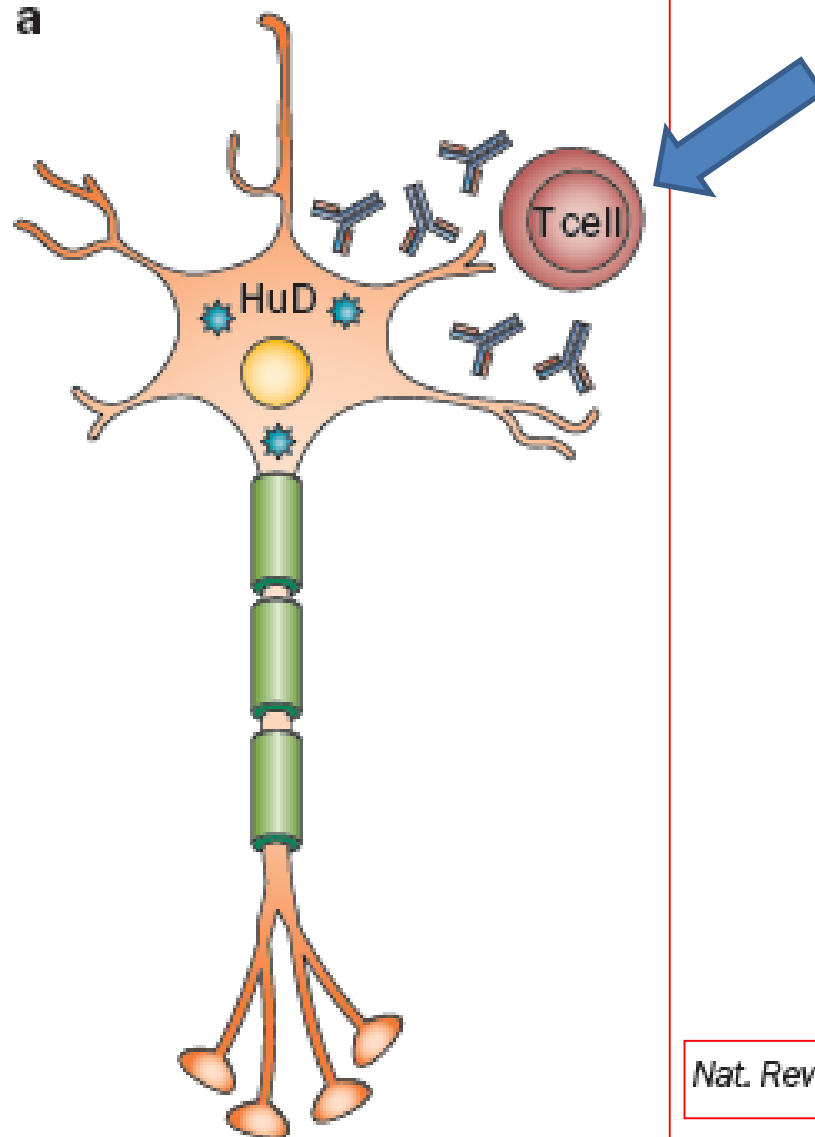
p/białkom jądrowym lub cytoplazmatycznym

- nie są bezpośrednio patogenne,
raczej wtórne do zapalenia i uszkodzenia komórki,
marker procesu nowotworowego
- Mechanizm uszkodzenia – za pośrednictwem **limfocytów T**
(nieodwracalne zwyrodnienie neuronów),

brak reakcji na leczenie immunomodulujące

Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing

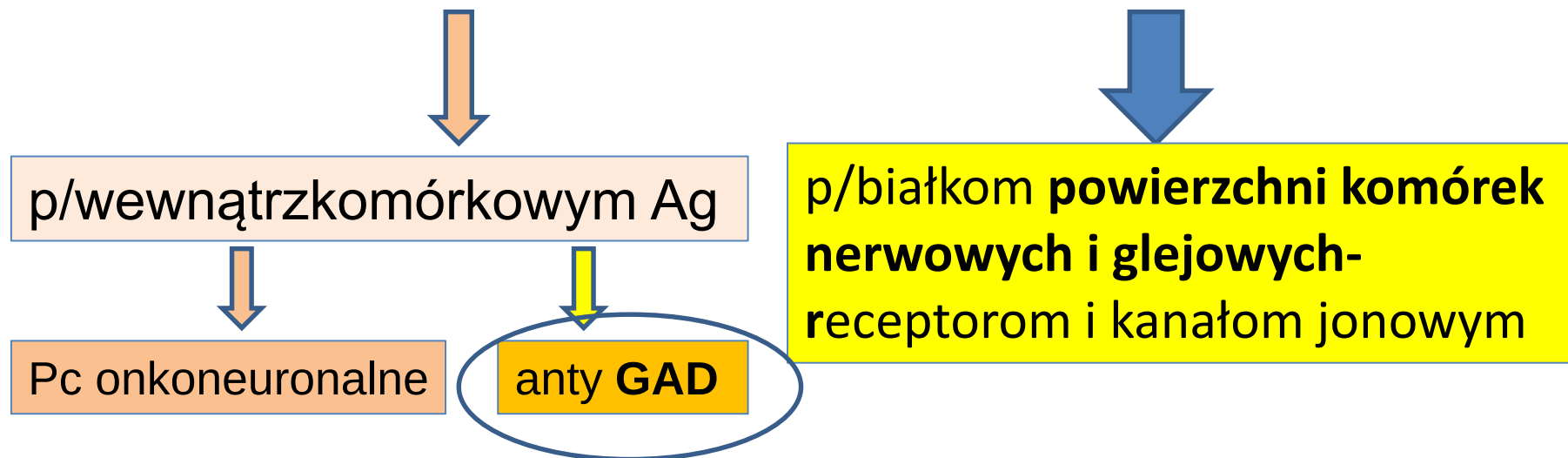
Eric Lancaster and Josep Dalmau



Nat. Rev. Neurol. 8, 380–390 (2012);

Autoprzeciwiała neuronalne

Trzy rodzaje autoprzeciwciał



Pc skierowane p/ białkom synaptycznym wewnątrzkomórkowym

- **GAD** –dekarboksylaza kwasu glutaminowego
enzym syntetyzujący **GABA w neuronach i komórkach B trzustki**

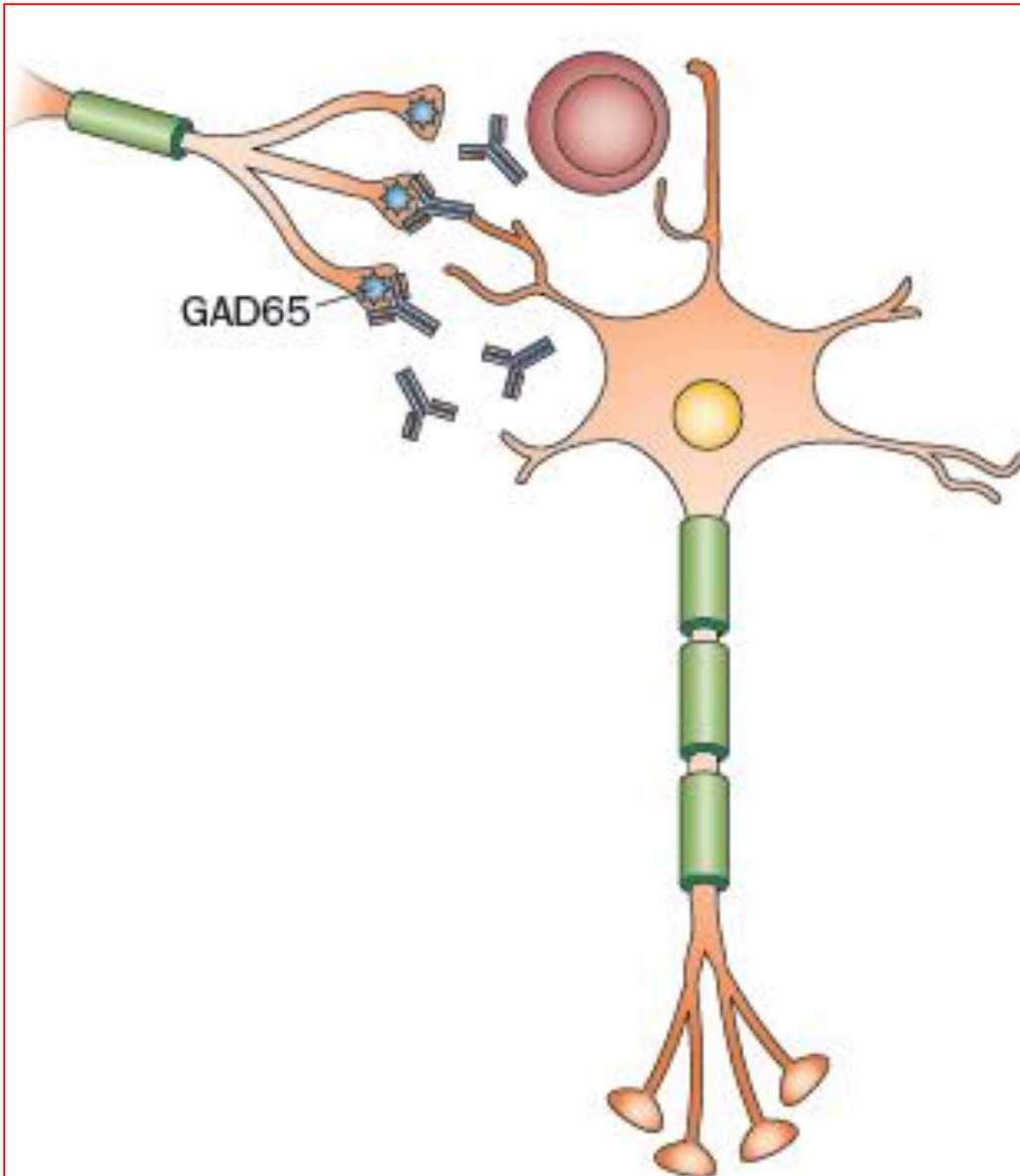


**dysfunkcja interneuronów hamujących GABA i komórek
Purkiniego**

Każdy wiek

Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing

Eric Lancaster and Josep Dalmau



Nat. Rev. Neurol. 8, 380–390 (2012);

Izoformy GAD

- **GAD 67** w cytoplazmie, stale aktywna =>synteza: stałe, podstawowe stężenie GABA
- **GAD 65** głównie w synapsach, pęcherzykach, podlega autoinaktywacji (50% zawartości). Generuje pulsy GABA odpowiadając na zapotrzebowanie. Odpowiada za transport GABA do pęcherzyków synaptycznych oraz jego uwalnianie

Anty - GAD

- W surowicy w niskim mianie u 1% zdrowych osób i 80% z cukrzycą typu I
- W schorzeniach **neurologicznych 100x większe** (> 1000 U/ml), **wysokie miano > 2000 U/ml**
- prążki oligoklonalne często
- **GAD index > 1** = wskazujący na intratekalną syntezę p/c (PMR GAD- Ab : surowica GAD-Ab/ PMR albuminy : surowica albuminy), czyli wyższy od indexu IgG

Anty - GAD

wysokie miano może sugerować cukrzycę, dlatego stw w PMR produkcji anty-GAD lub prążków oligoklonalnych potwierdza związek z zespołem neurologicznym

- W s i 80
- W schorzeniach **neurologicznych 100x większe** (> 1000 U/ml), **wysokie miano** > 2000 U/ml
- prążki oligoklonalne często
- **GAD index > 1** = wskazujący na intratekalną syntezę p/c (PMR GAD- Ab : surowica GAD-Ab/ PMR albuminy : surowica albuminy), czyli wyższy od indexu IgG

Anty - GAD

- Tylko marker procesu autoimmunologicznego ??
- Wbrew niedawnej opinii, **wewnątrzkomórkowy antygen** może być dostępny dla Pc
- Działanie uszkodzające: za pośrednictwem Pc , limfocytów T i obniżenia syntezy GABA (zaburzone procesy hamowania)

Anty GAD

- Ataksja mózdkowa,
- Zespół pniowy
- Stiff person syndrome,
- Zespół wielohormonalny autoimmunologiczny
- różne typy padaczki skroniowej, zapalenie limbiczne mózgu, stany padaczkowe
- Ciężka dysautonomia
- limbicznym zapaleniu mózgu

Ich kombinacje
+ DM1

Anty GAD

- Ataksja mózdkowa,
- Zespół pniowy
- Stiff person syndrome,
- Zespół w
- różne typy i
- stany pa
- Ciężka d
- W limbic

Ich kombinacje

+ DM1

I.9 lekooporna padaczka

i **lekooporne zaburzenia wegetatywne:**

dysrytmia, brady/tachykardia,

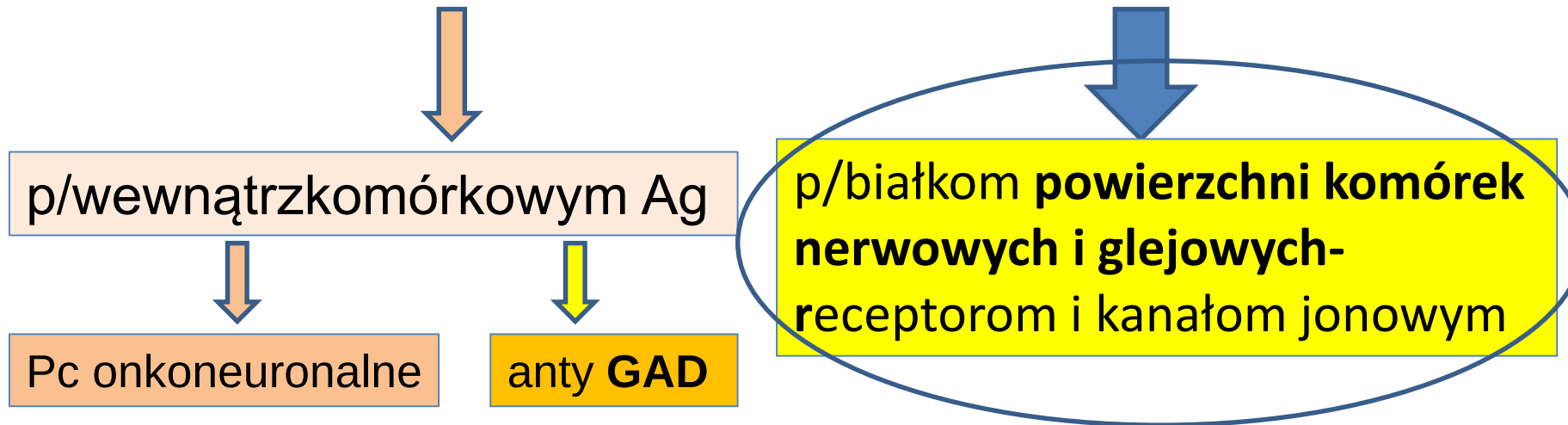
hipo/hipertensja, nadmierna potliwość,

zgon

sugerować cukrzycę, dlatego stw w PMR produkcji anty-GAD
lub prążków oligoklonalnych potwierdza związek z zespołem
neurologicznym

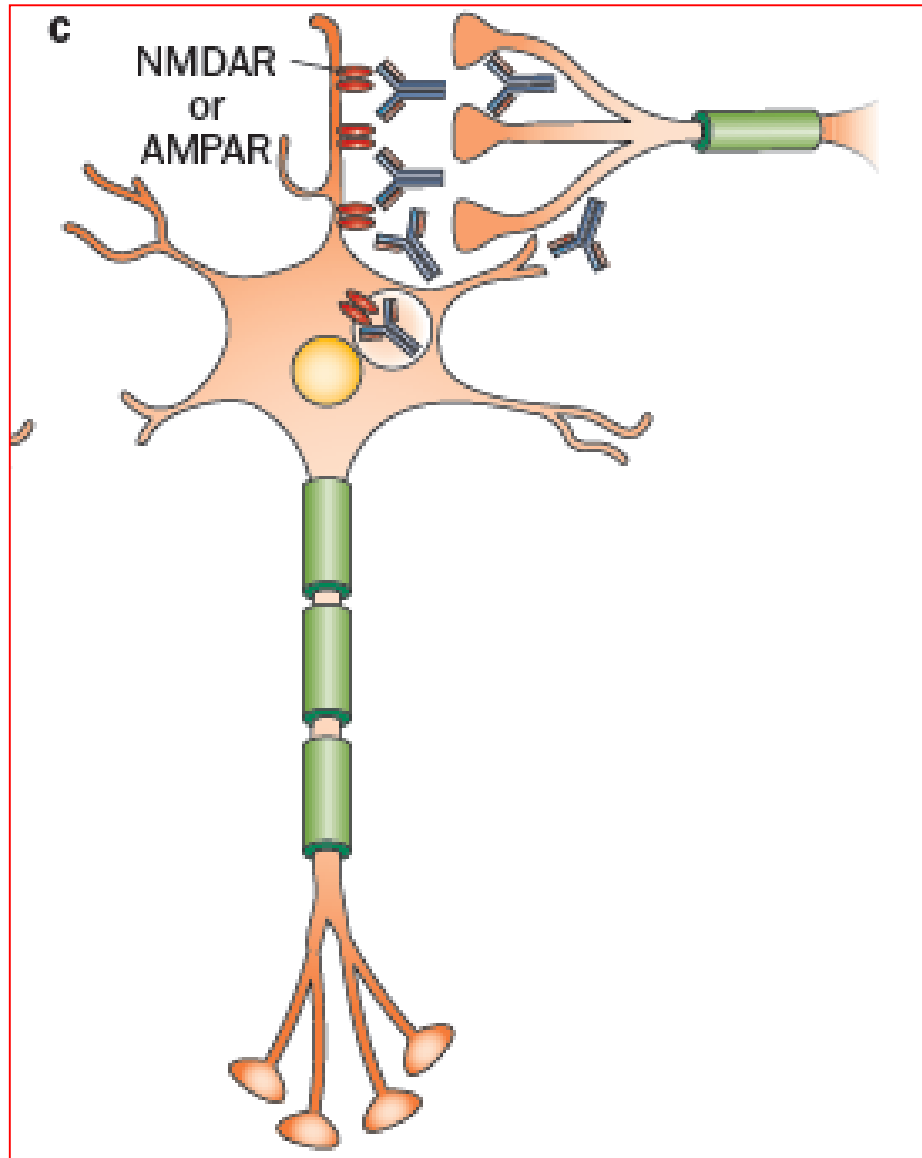
Autoprzeciwiała neuronalne

Trzy rodzaje autoprzeciwciał



Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing

Eric Lancaster and Josep Dalmau



Nat. Rev. Neurol. 8, 380–390 (2012);

Mechanizm działania autoprzeciwciał neuronalnych

- Agoniści, antagoniści, internalizacja receptorów, degradacja receptorów

3. Pc p/ białkom powierzchniowym neuronów i gleju - receptory i kanały jonowe

Pc - patogenne , uszkodzają kanały jonowe i receptory
istotne dla transmisji neuronalnej, plastyczności,



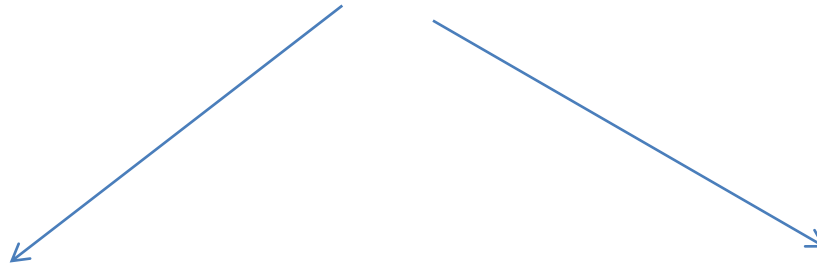
drgawki i zaburzenia neuropsychiatryczne

Dobra reakcja na leczenie immunomodulujące,
epitopy na zewn komórki,
możliwe odwrócenie ich zaburzonej funkcji

NMDA
AMPA
GABA_B, GABA_A
VGKC (LGI1, Casp2)
....
Nieodkryte.....

Padaczki o podłożu autoimmunologicznym

Obraz kliniczny



dobrze zdefiniowane zespoły

mało
charakterystyczne

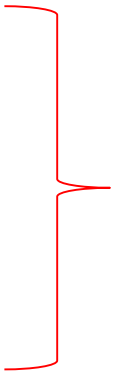
Padaczki o podłożu autoimmunologicznym

1. zapalenie mózgu limbiczne

2. Zapalenie mózgu anty- NMDAR

3. encefalopatia Hashimoto

4. mniej charakterystyczne



najczęstsze

limbiczne zapalenie mózgu

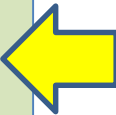
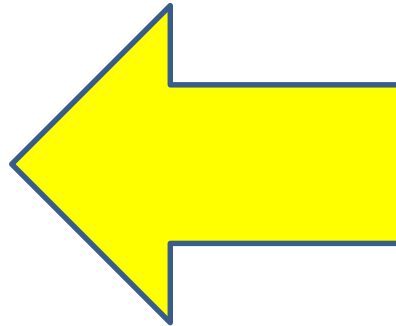
LE

Limbic encephalitis

Hu,
Yo,
Ri,
Ma2,
Cv2/CRMP5
Sox1/2

GAD

NMDA
AMPA
GABAb,
VGKC (LGI1, Casp2)
....
Nieodkryte.....



LE

- Najczęściej LGI1, GABAb, AMPA
- Onkoneuronalne p/c –najczęściej Hu i Ma2
- anty GAD –gł młode kobiety (śr 23 lata), dominują drgawki, bez guza.

Ryzyko guza > 50rż lub współistnienie anty-GAD i GABAb
(drobnokomórkowy rak płuca lub grasiczak)

Graus et al. Lancet
Neurol 2016

Limbiczne zapalenie mózgu

- Faza ostra :

gorączka,

objawy z przyśrodkowej części płata skroniowego

napady skroniowe lekooporne, stany padaczkowe

zaburzenia pamięci świeżej/ świadomości / halucynacje,

szybkie narastanie zaburzeń,

niewydolność oddechowa (respirator)

EEG zwolnienie lub padaczko-kształtne

Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins

Różnicowanie

Stan padaczkowy

wirusowe zapalenie

Glejak

LE , zmiany skroniowe i pozaskroniowe

Seizure 19 (2010) 446–449

Contents lists available at ScienceDirect

Seizure

at homepage: www.elsevier.com/locate/yseiz

Case report

Non-paraneoplastic limbic encephalitis characterized by mesio-temporal and extratemporal lesions: A case report

Vittoria Cianci^{a,b}, Angelo Labate^a, Pierluigi Lanza^d, Angela Vincent^e, Antonio Gambardella^f, Damiano Branca^c, Luciano Arcudi^c, Umberto Aguglia^{a,b,*}

Index anty-GAD > 1

Wysokie miano p/ciał
p/tarczycy

Limbiczne zapalenie mózgu

- **Zejście:** padaczka lekooporna, zaburzenia neuropsychiatryczne (upośledzenie, afazja, ataksja, agresja, tendencje samobójcze,).

MRI- stwardnienie hipokampa

**Po 15 m atrofia hipokampa
anty-GAD, GABA**

Pewne rozpoznanie LE

4 kryteria (łącznie)

1. Zaburzenia pamięci (krótkoterminowej), drgawki, objawy psychiatryczne sugerujące zajęcie układu limbicznego

Podostry początek (< 3mieś)

2. Obustronne zmiany w MRI dotyczące przyśrodkowej skroni

3. Co najmniej 1 z następujących objawów:

- pleocytoza PMR (> 5 leukocytów w mm³)
- EEG –w okolicach skroniowych czynność napadowa lub fale wolne

4. uzasadnione wykluczenie innych przyczyn

Pewne rozpoznanie LE

4 kryteria (łącznie)

1. Zaburzenia pamięci (krótkoterminowej), drgawki, objawy psychiatryczne sugerujące zajęcie układu limbicznego

Podostry początek (< 3mieś)

2. Obustronne zmiany w MRI dotyczące przyśrodkowej skroni

3. Co najmniej 1 z następujących objawów:

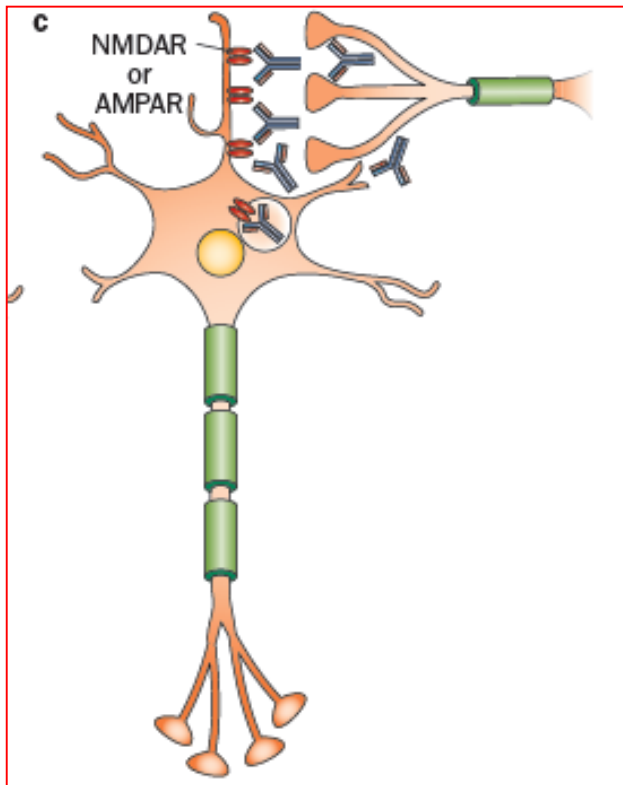
- pleocytoza PMR (> 5 leukocytów w mm³)
- EEG –w okolicach skroniowych czynność napadowa lub fale wolne

4. Jeśli któreś z pierwszych trzech kryteriów nie jest spełnione, pewne rozpoznanie można postawić gdy sa obecne autooprzeciwciała neuronalne

Anty- NMDAR encephalitis

zapalenie mózgu z Pc NMDAR

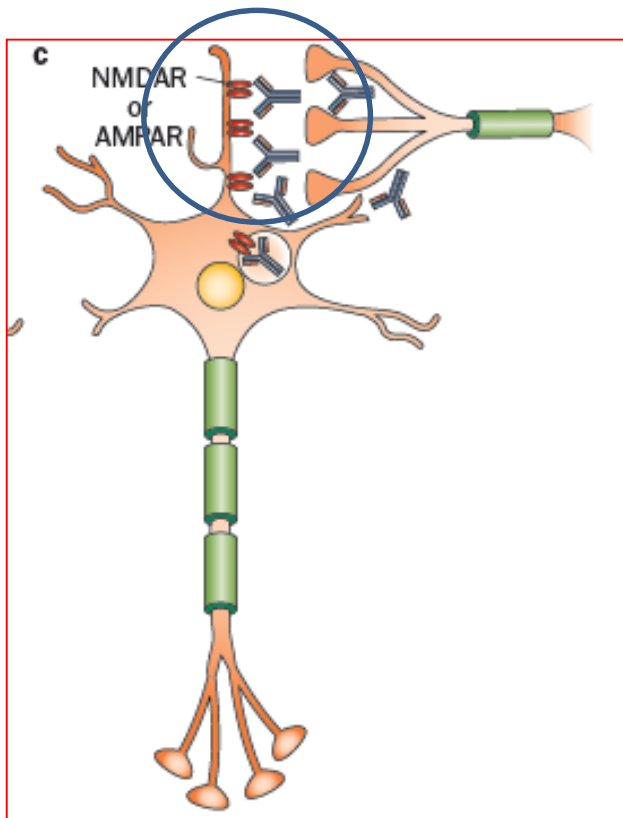
- receptory glutaminowe - podstawowa rola w procesach plastyczności (pamięć, procesy poznawcze, uczenie)



Anty- NMDAR encephalitis

zapalenie mózgu z Pc NMDAR

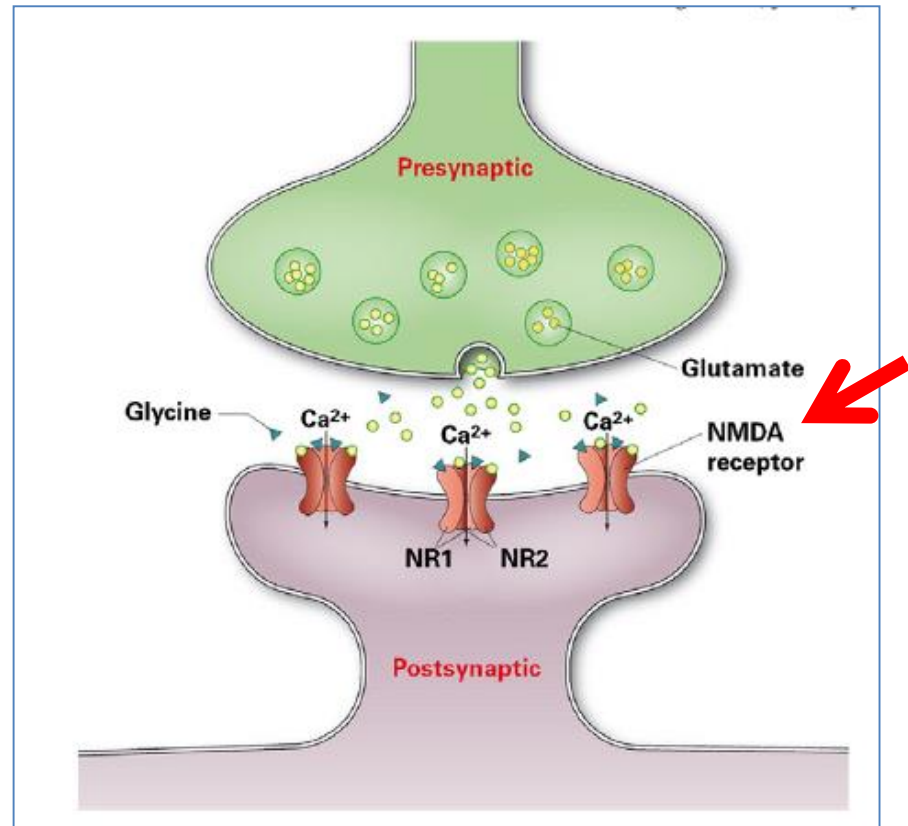
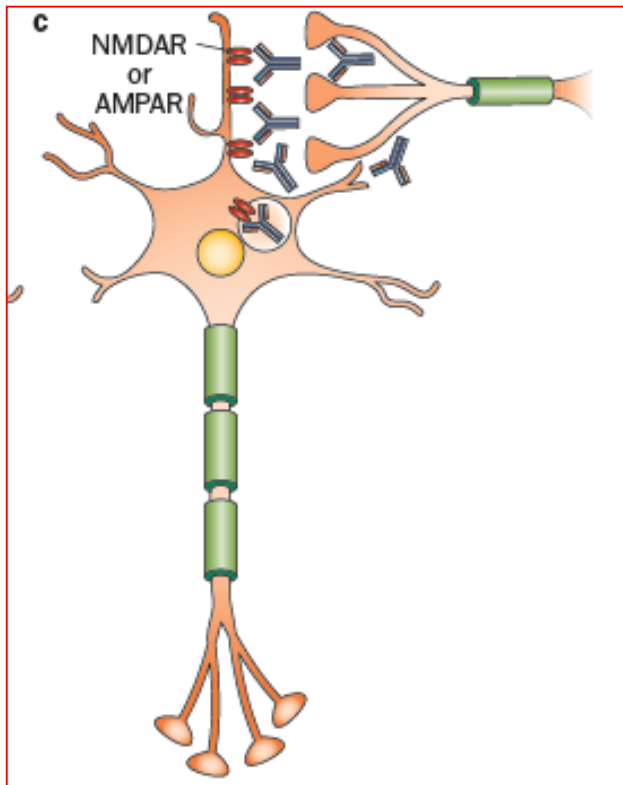
- receptory glutaminowe - podstawowa rola w procesach plastyczności (pamięć, procesy poznawcze, uczenie)



Anty- NMDAR encephalitis

zapalenie mózgu z Pc NMDAR

- receptory glutaminowe - podstawowa rola w procesach plastyczności (pamięć, procesy poznawcze, uczenie)

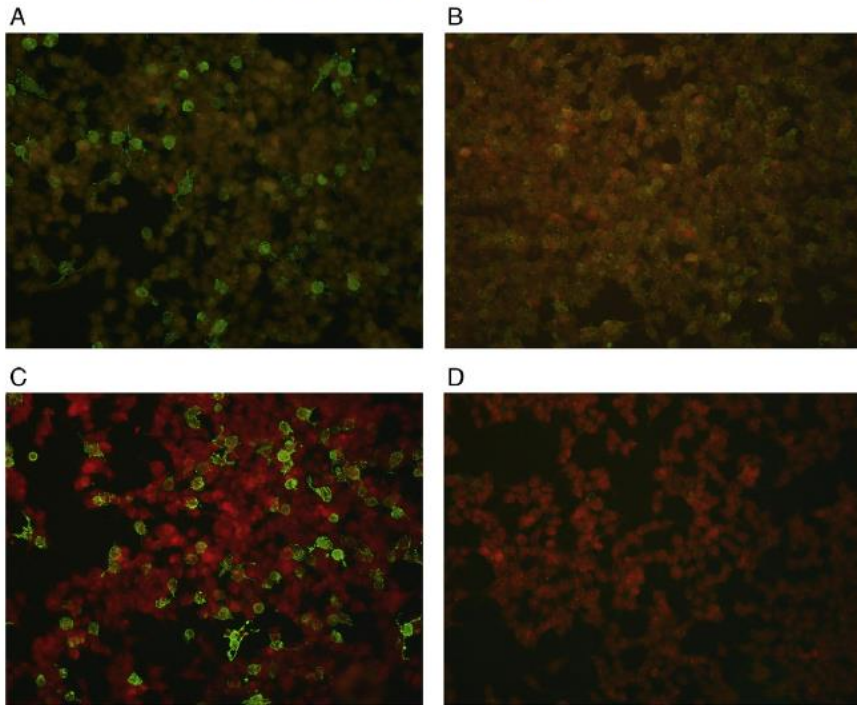


Anty- NMDAR encephalitis

zapalenie mózgu z Pc NMDAR

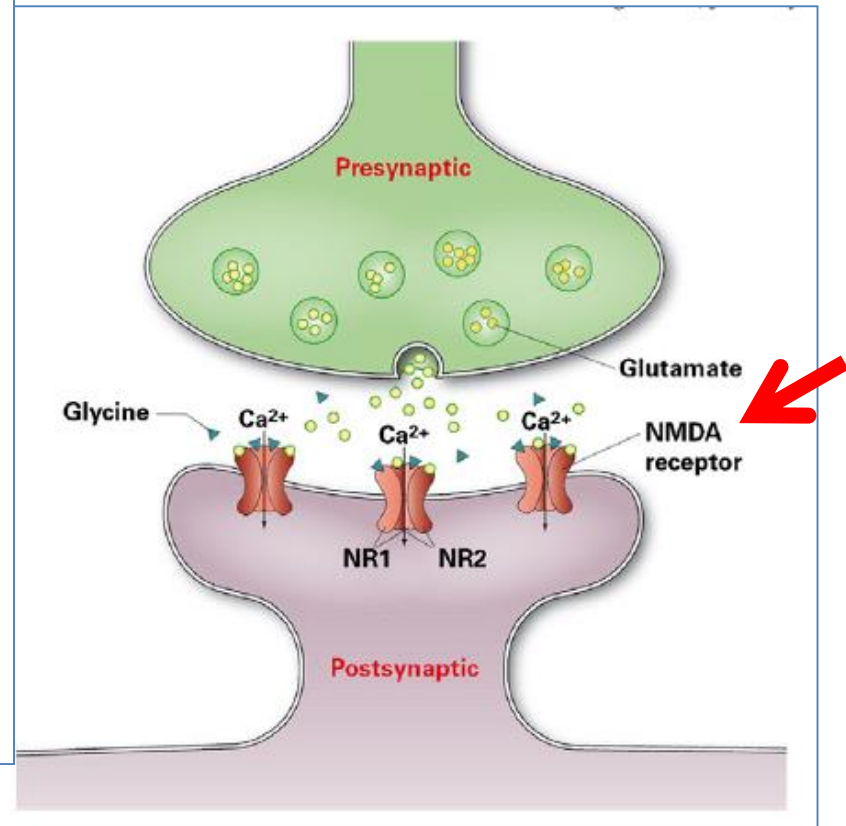
- receptory glutaminowe - podstawowa rola w procesach plastyczności (pamięć, procesy poznawcze, uczenie)

E. Izzar-Molnar, A.E. Tebo / Clinica Chimica Acta 438 (2015) 90-97



Chory

kontrola



The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis

Sang Kun Lee, Soon-Tae Lee

Ok 40% przypadków encefalitu NMDAR –u dzieci i niemowląt

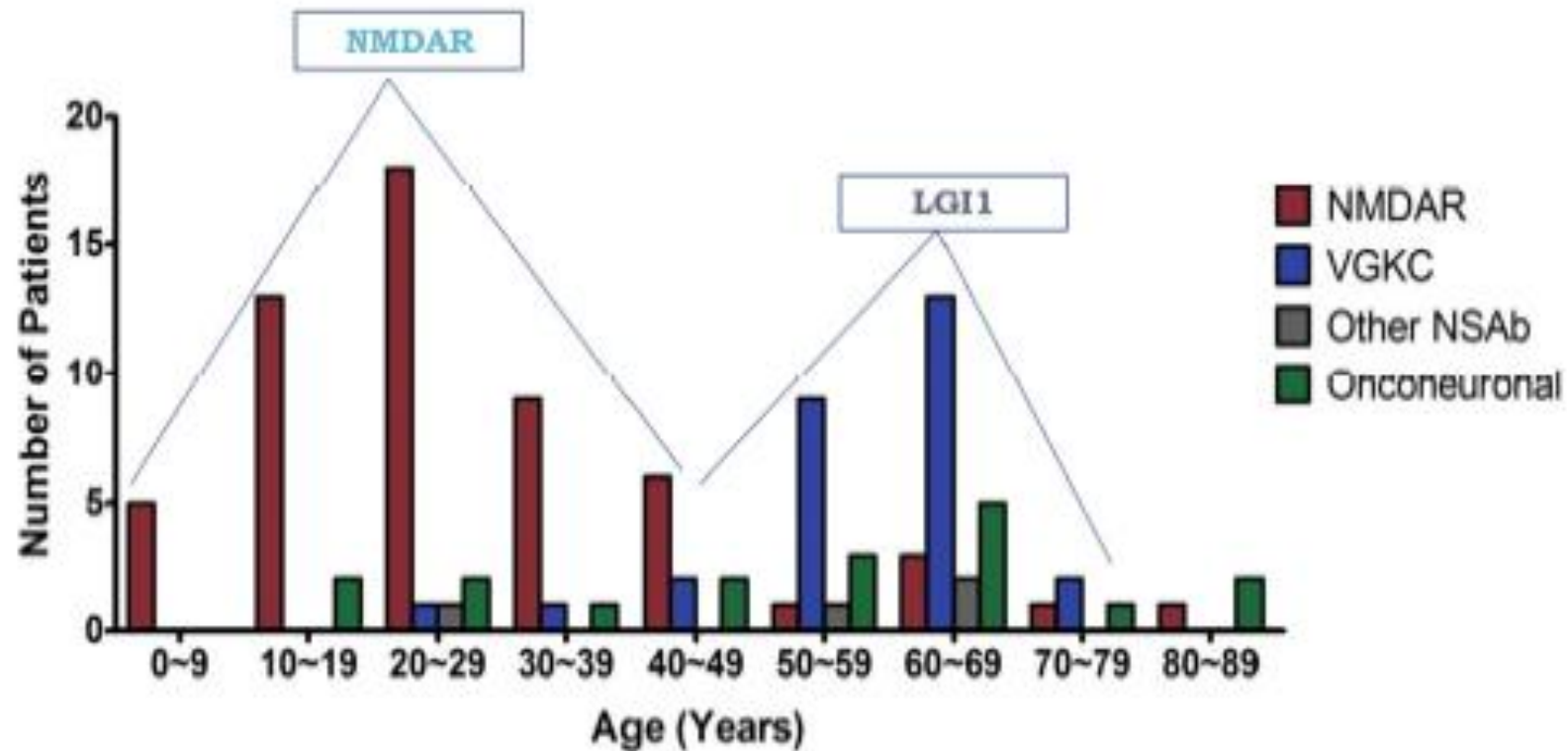


Figure 7. Two age peaks in autoimmune encephalitis. NMDAR encephalitis had the highest peak at the third decades and LGI1 at the 7th decades.

Anty- NMDAR encephalitis

niedorozpoznane

California Encephalitis Project:

połowa dzieci z encefalitem i obj. psychiatrycznymi
miała pc NMDAR
zapalenia NMDAR >>>wirusowe

Anty- NMDAR encephalitis zapalenie mózgu z Pc NMDAR

Paranowotworowe i nie- paranowotworowe

- 2005 r 4 kobiety (**15-44 lat**) z teratoma jajnika
- Poprzednio klasyfikowany jako encephalitis letargica, wcześniej „opętanie przez demona”

Encefalit z p/NMDAR

typowe fazy choroby

1. **Faza prodromalna** (70%): 5-14 dni: stany podgorączkowe, bóle głowy, wymioty, nudności-jak infekcja górnych dróg oddechowych
2. **F. psychiatryczna** (u nieleczonych): dziwne zachowania, zaburzenia poznawcze, emocjonalne, lęk, depresja, psychoza. Objawy fluktuują, ale narastają
3. **Faza neurologiczna**: drgawki, lekooporne na klasyczne AED
4. **Faza katatoniczna** z zaburzeniami wegetatywnymi (zagrożającymi życiu) : arytmie, tach-brady-, zaburzenia oddechowe, hypo-,hypertermia, **dyskinezy**
5. **Automatyzmy w obrębie twarzy** (oblizywanie ust, ssanie, zgrzytanie zębami. **Agresja**, niepokój, zagrożenie dla siebie i innych

Encefalit z p/NMDAR

typowe fazy choroby

1. **Faza prodromalna** (70%): 5-14 dni: stany podgorączkowe, bóle głowy, wymioty, nudności-jak infekcja górnych dróg oddechowych.
2. **F. psychiatryczna** (u nieleczonych): dziwne zachowania, zaburzenia poznawcze, emocjonalne, lęk, depresja, psychoza. Objawy fluktuują, ale narastają
3. **Faza neurologiczna**: drgawki, lekooporne na klasyczne ALE.
4. **Faza katatoniczna** z zaburzeniami wegetatywnymi (zagrożenie dla życia) : arytmie, tach-brady-, zaburzenia oddechowowe, hipotermia, hipertermia, **dyskinezy**
5. **Automatyzmy w obrębie twarzy** (oblizywanie ust, ssanie, zgrzytanie zębami. **Agresja**, niepokój, zagrożenie dla siebie)

kora

Cytoza w
PMR

10-20 dni

**Struktury
podkorowe**

Prążki oligoklonalne



A clinical TRIAD for early suspicion of autoimmune encephalitis as a possibility in patients presenting with progressive cognitive decline

Chandra S.R.^{a,*}, Somdattaa Ray^b, Thomas Isaac^c, Anupama R.Pai^d, Haripriya Krishnareddy^b, Debjyoti Dhar^b, Mariamma Philip^e

Anty –NMDAR
EEG –delta ze szczoteczką

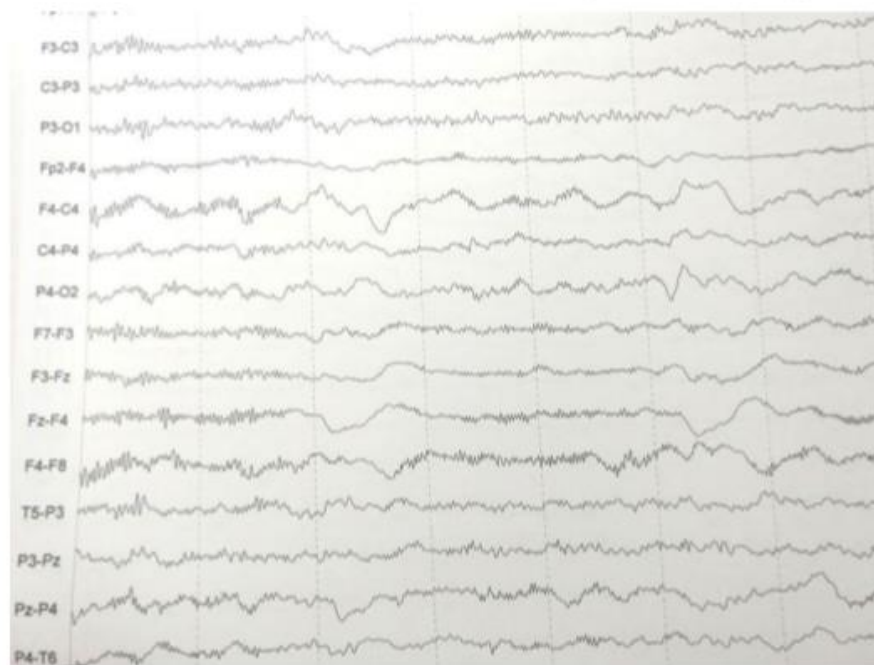


Fig. 2. EEG showing extreme delta brush and slowing.

Anty- NMDAR encefalit

EBA – Excessive Beta Activity 14- 20Hz – u 71% pacjentów

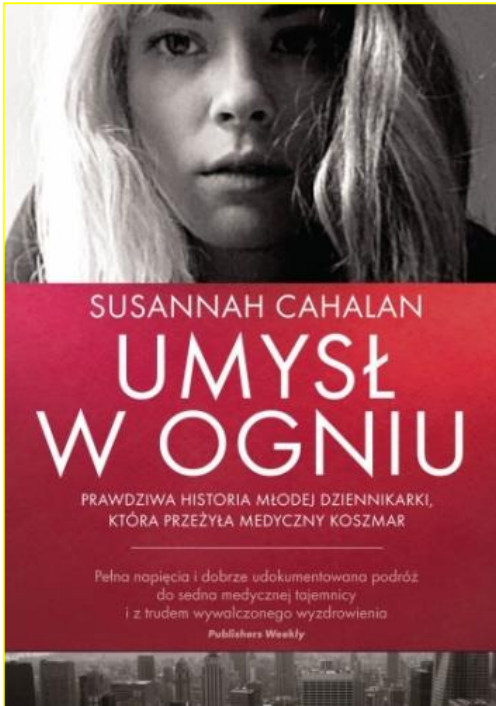
Extreme Delta Brush (EBD) - u 58%

GRDA Generalize Rhythmic Delta Activity - u 50%

N=24

7dzieci

1,5-60y



Choroba zaczyna się od urojeń.

W swoim mieszkaniu na Manhattanie widzi pluskwy,
Podejrzewa swego partnera o zdradę,
ma wahania nastroju i narastające myśli paranoiczne.

Lekarz rodzinny podejrzewa, że jej stan spowodowany jest
silnym stresem i nadużywaniem alkoholu,

Koledzy z redakcji podejrzewają wypalenie zawodowe, ale jej
kariera dopiero się zaczęła.

Występują **napady padaczkowe**,

Neurolog twierdzi, że nie ma powodów do niepokoju,
powinna tylko skończyć z „imprezowym stylem życia”

Po 4 tygodniach obudziła się w szpitalnym pokoju, przywiązana
do łóżka i pilnowana, niezdolna mówić
i poruszać się.

Okres choroby pokryty niepamięcią

Rozp. **zapalenie mózgu p/c NMDA-R**

Anty NMDAR

- IgG w PMR p/ GluN1
- Przewaga kobiet, ale mniejsza <12rż i >45 rż
- Obecność guza:
58% u kobiet >18rż (zwykle teratoma jajnika)
0-5% u dzieci < 12rż (obie płci)

Teratoma > 6rż, najmłodsza dziewczynka 7 lat (publikacja)

Inne guzy u dzieci rzadko: neuroblastoma, układu chłonnego

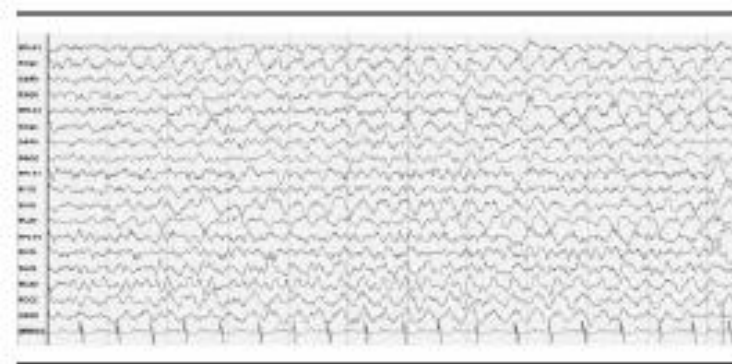
Zapalenie mózgu anty - NMDAR

- u dzieci częściej na początku zaburzenia ruchowe, drgawki, zaburzenia zachowania
- u młodych kobiet: kierowane do psychiatrii - objawy psychiatryczne, dyskinezy.
- Po 3-4 tyg choroby, niezależnie od wieku, obraz choroby podobny: > **2 objawy**(od najczęstszych): zaburzenia zachowania i poznawcze, pamięci, mowy, drgawki, dyskinezy (ustno-twarzowe, w obrębie kończyn i tułowia), zaburzenia świadomości, wegetatywne, hypowentylacja centralna, ataxia mózdkowa, niedowład połowiczny

Anty- NMDAR encephalitis

Podejrzenie u dzieci

- Ostre zaburzenia zachowania, dystonia, opistotonus, drgawki, dyskinezy, mutyzm, katatonia
- **PMR** limfocytoza/ prążki oligoklonalne
- **EEG** –rzadko czynność napadowa, raczej dezorganizacja, zwolnienie
- **MRI** mózgu-zwykle bz lub przemijające we FLAIR lub wzmocnienia po kontraście



Połączenie objawów

psychiatrycznych,
neurologicznych,
wegetatywnych

NMDAR encephalitis

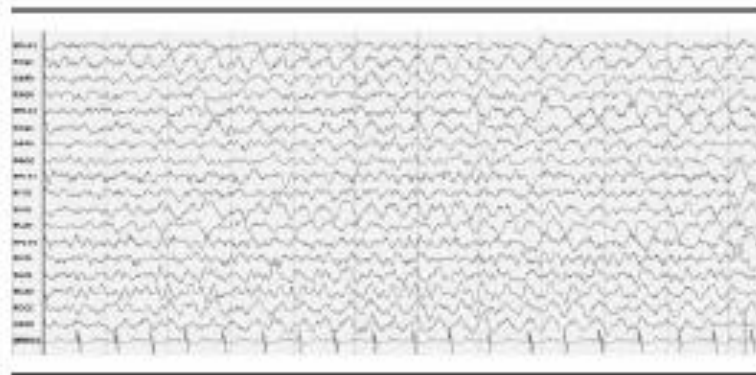
Objawienie u dzieci NMDA

zachowania,

systemy, epilepsia,

drgawki, dyskinezy, mutyzm, katatonia

- PMR limfocytoza/ prążki oligoklonalne
- EEG –rzadko czynność napadowa, raczej dezorganizacja, zwolnienie
- MRI mózgu-zwykle bz lub przemijające we FLAIR lub wzmocnienia po kontraście



Original article

Clinical manifestations, treatment outcomes, and prognostic factors of pediatric anti-NMDAR encephalitis in tertiary care hospitals: A multicenter retrospective/prospective cohort study

Napa Pruettarat^a, Wiracha Netbaramee^b, Siriporn Pattharathitikul^c
Montida Veeravigrom^{a,d,*}

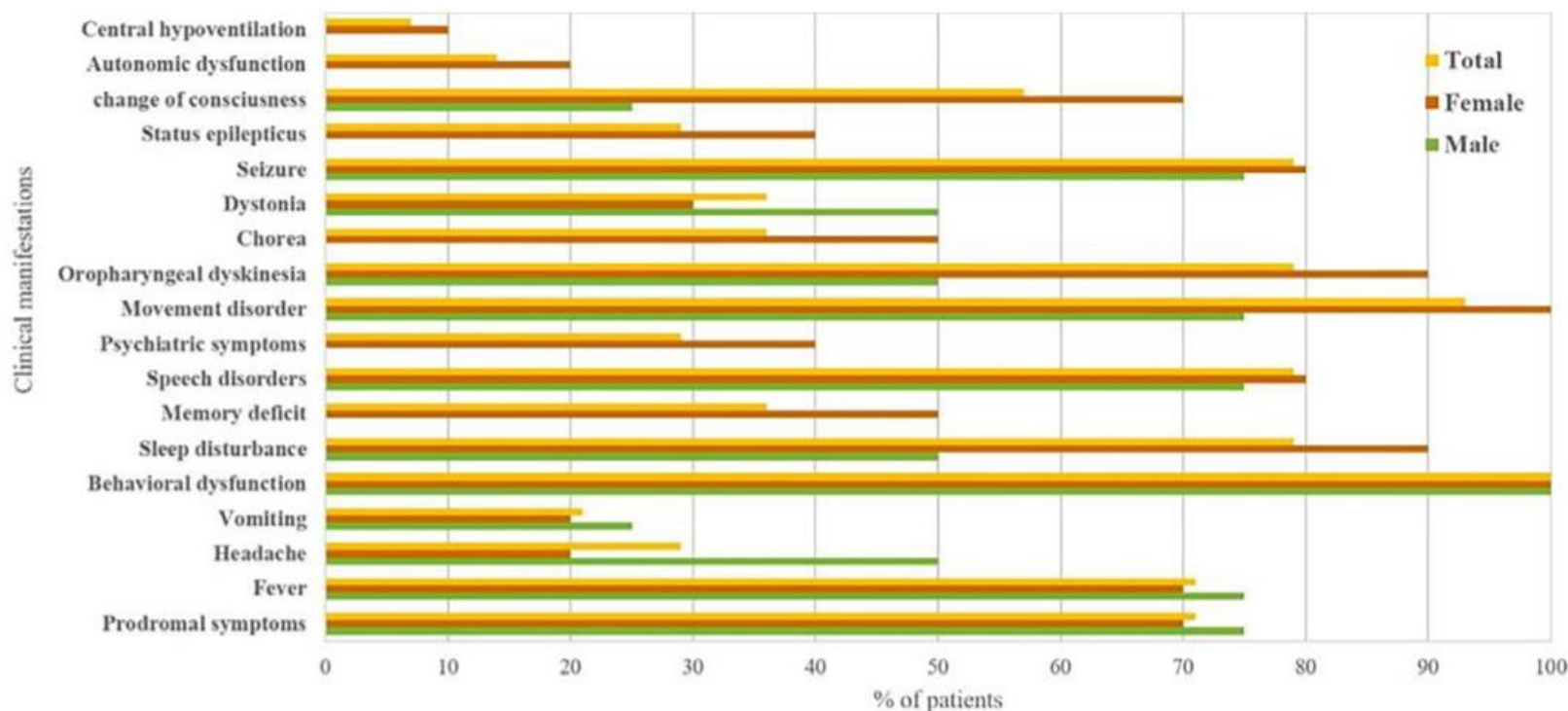


Fig. 1. Summary of clinical manifestations according to sex.

Skala Rankina

438

N. Pruetarat et al. / Brain & Development 41 (2019) 436–442

Table 1

Modified Rankin Scale [13].

0. No symptoms

1. No significant disability. Able to carry out all usual activities despite some symptoms

2. Slight disability. Able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities.

3. Moderate disability. Requires some help, but able to walk unassisted.

4. Moderately severe disability. Unable to attend to own body needs without assistance and unable to walk unassisted.

5. Severe disability. Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent.

6. Dead

Zapalenie mózgu p/NMDAR przypominające z. Rasmussena

- Dziewczynka l.11
- Nagle: ból głowy, senność, obniżony nastrój
- Napady ton-kloniczne
- TK , MRI głowy bz
- Zaburzenia osobowości, katatonia, bradykinezja
- Ruchy choreoatetotyczne
- EEG zwolnienie w okol centralnej lewej

cd

- Epizody hypowentylacji i tachykardii
- p/NMDAR w PMR
- TK kl.piersiowej,
j. brzusznej, miednicy (-)
- **MRI miednicy -guz (teratoma)**
- Pulsy solumedrolu,
- Poprawa, niewielki niedowład lkd



Letter to the Editor

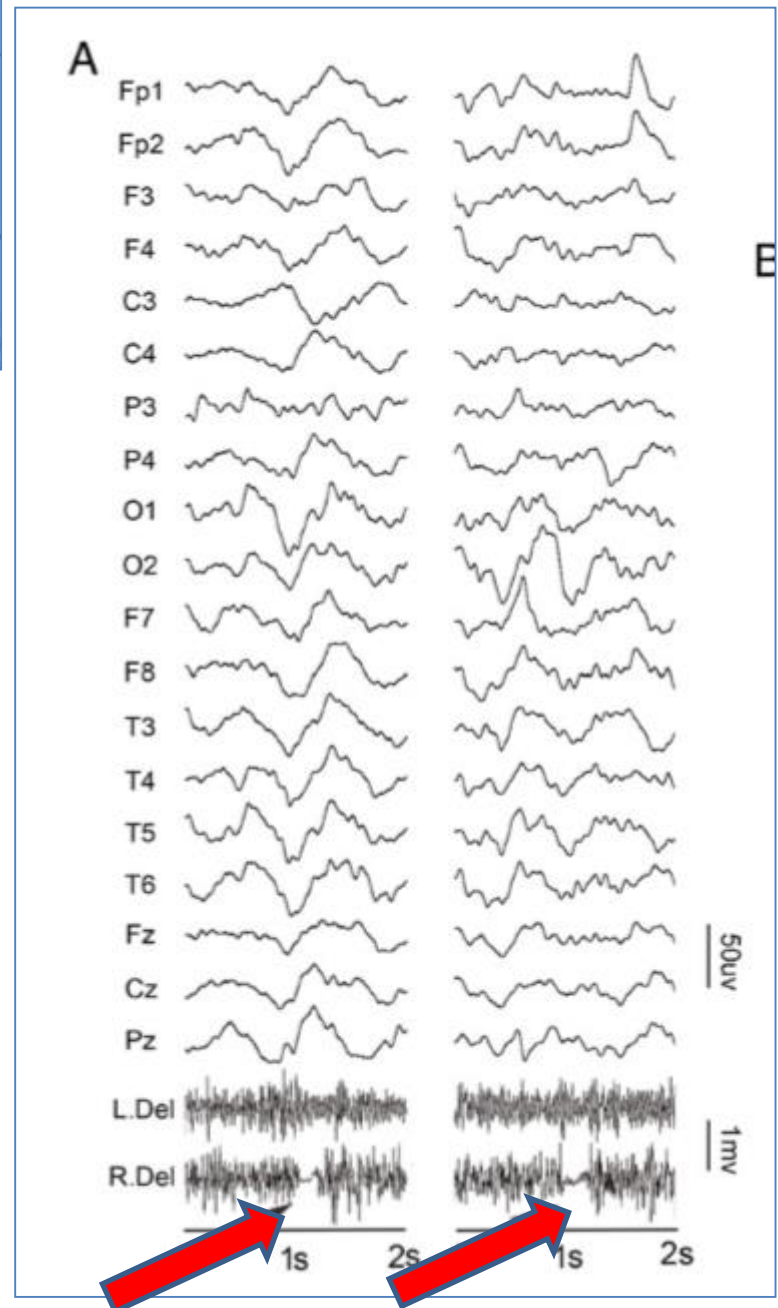
Negative myoclonus in a child with
anti-NMDA receptor encephalitis☆☆



CrossMark

removal of eye artifacts with
rejecting the EEG epochs with si
From: JNSC - xxxxx, Abstracted, Rec. at

- Anty-NMDAR
- Mioklonie ujemne



rola guza & infekcji w wywołaniu **Anty- NMDAR encephalitis**

Scenariusze

- Guz - źródło nieznanych Ag ,
- infekcja prodromalna może też uruchomić Pc



Pc, limf B przez BBB ...(jak?)

mechanizm **molekularnej mimikry** krzyżowa reakcja z NMDAR

rola guza & infekcji w wyzwoleniu **Anty- NMDAR encephalitis**

Scenariusze

- reakcja autoimm z receptorami **NMDA** zlokalizowanymi **poza OUN** :
jajniki (91% kobiety), nerki, przytarczycy, kości, wysepki B trzustki, mięsień serca, płuca, limfocyty, erytrocyty, aksony obwodowe , sploty podśluzówkowe.
Uraz, infekcja – złamanie tolerancji.....

Encefalit z p/NMDAR vs HSV

HSV encefalit- nawroty u 24% (często letalne):

1. Wirusowe (<25%)
2. Immunologiczne (oporne na acyklovir, bez nowych ognisk martwicy, z choreoatetoza, dystonią, p/c NMDAR)

Encefalit z p/NMDAR

2018

Medicine®

OPEN

Clinical Case Report

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with acute *Toxoplasma gondii* infection A case report

Xiaotang Cai, MD^{a,b}, Hui Zhou, MD^{a,b,*}, Yongmei Xie, MD^{a,b}, Dan Yu, PhD^{a,b}, Zhiling Wang, MD^{a,b}, Haitao Ren, MD^c

Abstract

Rationale: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis has been recognized as the most frequent autoimmune encephalitis in children. Several infectious agents have been implicated in anti-NMDA encephalitis.

Patient concerns: A previously healthy immunocompetent 9-year-old girl first presented with seizures, choreoathetosis, and vomiting.

to letalne):

neurologiczne (oporne na
martwicy, z choreoatetoza,

2019

Medicine®

OPEN

Clinical Case Report

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with reactivated Epstein-Barr virus Three case reports

Ruolin Hou, PhD, Jing Wu, MD, Dake He, PhD, Yumei Yan, PhD, Ling Li, PhD*

Abstract

Rationale: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is the most frequent autoimmune encephalitis in children, and its presentation is various. The disease can be triggered by various infections.

Patient concerns: Case 1 was a 7-year-old female with the presentation of seizure, repeated fever, language disorder, and decreased muscle strength of the right limbs; Case 2 was a 7-year-old male with the manifestation of repeated emesis, headache, involuntary movement, altered personality, seizures, and cognitive impairment; Case 3 was a 2-year-old female with repeated fever,

2019

CLINICAL/SCIENTIFIC NOTES OPEN ACCESS

Anti-NMDAR encephalitis with concomitant varicella zoster virus detection and nonteratomatous malignancy

Preeti A. Prakash, BA,* Jingxiao Jin, BS,* Kanwal Matharu, MD, Tanu Garg, MD, Wendy C. Tsai, MD, Purvush Patel, MD, Jill E. Weatherhead, MD, MS, and Joseph S. Kass, MD, JD

Correspondence
Dr. Kass
kass@bcm.edu

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019;6:e537. doi:10.1212/NX1.0000000000000537

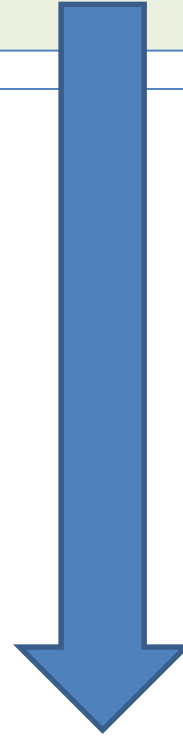
Case presentation

A 50-year-old woman with a recent diagnosis of poorly differentiated nonteratomatous cervi-

Lokalny uraz mózgu

- uraz czaszkowo-mózgowy,
- drgawki,
- udar,
- encefalit HSV-NMDAR,
- lobektomia skroniowa

..... mogą zapoczątkować proces autoimmunologicznego zapalenia





Autism Associated With Anti-NMDAR Encephalitis: Glutamate-Related Therapy

Ruu-Fen Tzang^{1,2}, Chuan-Hsin Chang³, Yue-Cune Chang⁴ and Hsien-Yuan Lane^{5,6,7*}

Współistnienie p/c w chorobach demielinizacyjnych i zapalenie mózgu z anty-NMDAR

- Anty- NMDAR + AQP4 (zapalenie nerwu wzrokowego)
- Anty-NMDAR+ MOG p/c p/glikoproteinie oligodendrocytów (zmiany demielinizacyjne –szybko reagują na leczenie gdy MOG)

Np. ADEM lub choroba Devica z obj psychiatrycznymi czy dyskinezami
Encefalopatia Hashimoto + p/c NMDAR,

Badać p/c NMDAR w PMR, surowicy

p/c AQP4 i anty- MOG w surowicy (rzadko są w PMR)

Współistnienie p/c w chorobach demielinizacyjnych i zapalenie mózgu z anty-NMDAR

- Anty- NMDAR + AQP4 (zapalenie nerwu wzrokowego)
- Anty-NMDAR+ MOG p/c p/glikoproteinie oligodendrocytów (zmiany demielinizacyjne) - nie wymaga leczenia gdy MOG)

Schorzenia z p/c anty-MOG:

ADEM

Neuromyelitis optica spectrum

Zapalenie nn.II (jedno-, wielofazowe)

SM u dzieci

Np. ADEM lub choroba z wielofazowymi atakami
Encefalopatia Hashimoto

Badać p/c NMDAR w surowicy i PMR

p/c AQP4 i anty- MOG w surowicy (rzadko są w PMR)

ADEM => po 4 tygodniach zapalenie anty-NMDAR

4 lata, ADEM

Methylprednisolon 30mg/kg/d 5 dni=> pełna poprawa

=> po 4 tyg drgawki ogniskowe, dyskinezy ustno-twarzowe,
p/c NMDAR w surowicy i PMR. Leczenie nieskuteczne

Podejrzenie tła autoimmunologicznego
diagnostyka

Kryteria rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia mózgu

1. Encefalopatia >24 h

2. Jedno z:

- a. Obj neuropsychiatryczne
- b. Drgawki
- c. Zaburzenia ruchowe
- d. Zaburzenia poznawcze

3. Jedno z:

- a. Dobrze określony zespół kliniczny
- b. Dowód zapalenie w OUN, czyli jedno z:
 - PMR pleocytoza >5/mm³
 - PMR prążki oligoklonalne
 - PMR podwyższony index IgG
 - neurozapalenie –w biopsji mózgu
- c. W wywiadzie inne schorzenie autoimmunologiczne
- d. Dobra odpowiedź na immunoterapię

Padaczka u dziecka kiedy podejrzewać tło autoimmunologiczne

1. Początek ostry / podostry (<12 tyg)
2. Wykluczenie innych przyczyn (neuroinfekcja, uraz, guz, metaboliczne)

Co najmniej jeden:

1. Dobrze zdefiniowany zespół (NMDAR /Limbiczny encefalit
2. Cechy zapalenia OUN (co najmniej jedna)
 - a. PMR (cytoza), prążki oligoklonalne, index IgG,
 - b. MRI
 - c. biopsja

antygen	rola	klinika	PMR nieprawidłowe	MRI	EEG	Inne objawy	Dobre rokowanie	nawroty
LGI1	Białko synaptyczne kompleks z kanałem K	FBDS, LE, psychiatryczne, padaczka Pseudo-dementia	20%	75%	80%	Hiponatremia u 65%	70%	5-20%
CASPR 2	kompleks z kanałem K	LE, neuromiotonia, mózdkowe	40%	30%	70%	Hiponatremia u 10%	70%	4%
NMDA R	Kanał jonowy pobudzający	Psychiatr, poznawcze, drgawki, zab ruchowe, wegetatywne, zaburzenia świadomości	80%	30%	90%	Teratoma jajnika u 30%	81% w ciągu 2 lat	5-10%
GABAB R	Hamujący receptor związany z proteiną B	LE z wczesnymi napadami i SE, ataxia, zapalenie pnia mózgu	60%	60%	90	50% rak płuca	80% początkowo, złe rokowania -rak	10%
GlicynaR	Ligana receptora hamującego	Postęp encefalopatia, LE	60%	Mózg 30%, rdzeń 20%	70%	Anty-GAD u 10%	80%	20



Case Report

A case of autoimmune epilepsy associated with anti-leucine-rich glioma inactivated subunit 1 antibodies manifesting electrical shock-like sensations and transparent sadness



Yoshiko Murata^{a,*}, Osamu Watanabe^b, Go Taniguchi^c, Daichi Sone^c, Mao Fujioka^c, Mitsutoshi Okazaki^a, Eiji Nakagawa^d, Yutaka Watanabe^a, Masako Watanabe^a

- 53-letni prof. uniwersytetu
- 51 lat: napadowe uczucie rażenia prądem w głowie, 0,5sek, 20-30x/d
- Epizody nieuzasadnionego smutku-kilka minut w czasie oglądania sztuki lub pewnej frazy muzycznej (unikał tych sytuacji)
- Napadowe uczucie spadania i zapachu palonej gумы
- Napadowe uczucie gorąca lewych kończyn => ucisk za lewym uchem, ostry dzwonek -10-20x/d
- EEG –norma



Case Report

A case of autoimmune epilepsy associated with anti-leucine-rich glioma inactivated subunit 1 antibodies manifesting electrical shock-like sensations and transient sadness



Yoshiko Murata^{a,*}, Osamu Watanabe^b, Go Taniguchi^c, Daichi Sone^c, Mao Fujioka^c, Mitsutoshi Okazaki^a, Eiji Nakagawa^d, Yutaka Watanabe^a, Masako Watanabe^a

- CBZ => ustąpiła część objawów, ale objawy niepożądane
- Odst CBZ => zonisamid –wróciły epizody rażenia prądem w głowie
- Wykrzywienie prawego kącika ust, LTG, CLN, PHT
- Drgawki uogólnione
- W szpitalu czerwiec 2011r: pełna świadomość, wysoki IQ
- Ab LGI1 2493 pM[N<100], bez leków p/padaczkowych
- Od listopada 2011 bez napadów (bez leków p/padaczkowych i immunoterapii). Ab LGI1 768 pM
- Do 2014 r Ab LGI1 ujemne,

Napady skroniowe:

aura cefaliczna

Napady z ciała migdałowatego

Napady z haka (uncus)

Napady pozaskroniowe:

Z kory ruchowej, czuciowej

- 51 lat: napadowe **uczucie rażenia prądem** w głowie, 0,5sek, 20-30/d
- **Epizody nieuzasadnionego smutku**-kilka minut w czasie oglądania sztuki lub **pewnej frazy muzycznej** (unikał tych sytuacji)
- Napadowe uczucie spadania i **zapachu palonej gumy**
- Napadowe **uczucie gorąca lewych kończyn => ucisk za lewym uchem, ostry dzwonek** -10-20/d
- EEG –norma

Napady skroniowe:

aura cefaliczna

Napady z ciała migdałowatego

Napady z haka (uncus)

Napady pozaskroniowe:

Z kory ruchowej, czuciowej

napadowe uczucie rażenia prądem –krótkie i liczne-
przypominają drgawki dystoniczne twarzowo-ramienne
(FBDS) w Ab LGI1

w głowie, 0,5sek,

minut w czasie

oglądania sztuki lub pewnej frazy muzycznej (unikał tych sytuacji)

- Napadowe uczucie spadania i zapachu palonej gumy
- Napadowe uczucie gorąca lewych kończyn => ucisk za lewym uchem, ostry dzwonek -10-20/d
- EEG –norma

Napady skroniowe:

aura cefaliczna

Napady z ciała migdałowatego

Napady z haka (uncus)

Napady pozaskroniowe:

Z kory ruchowej, czuciowej

napadowe uczucie rażenia prądem –krótkie i liczne-
przypominają drgawki dystoniczne twarzowo-ramienne
(FBDS) w Ab LGI1

w głowie, 0,5sek,

minut w czasie

oglądania sztuki lub pewnej frazy muzycznej (unikał tych
sytuacji)

Autoimmune encephalitis

Liczne, polimorficzne napady, z wielu ognisk,
podostry początek,

Możliwy brak zaburzeń poznawczych!

my

sk za lewym

Kryteria rozpoznania AE

A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis



Francesc Graus, Maarten J Titulaer, Ramani Balu, Susanne Benseler, Christian G Bien, Tania Cellucci, Irene Cortese, Russell C Dale, Jeffrey M Gelfand, Michael Geschwind, Carol A Glaser, Jerome Honnorat, Romana Höftberger, Takahiro Iizuka, Sarosh R Irani, Eric Lancaster, Frank Leypoldt, Harald Prüss, Alexander Rae-Grant, Markus Reindl, Myrna R Rosenfeld, Kevin Rostásy, Albert Saiz, Arun Venkatesan, Angela Vincent, Klaus-Peter Wandinger, Patrick Waters, Josep Dalmau

Encephalitis is a severe inflammatory disorder of the brain with many possible causes and a complex differential diagnosis. Advances in autoimmune encephalitis research in the past 10 years have led to the identification of new subtypes and diagnostic approaches. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391–404

Padaczki o podłożu autoimmunologicznym (AE)

- Obecne kryteria zbyt mocno opierają się o badania autoprzeciwciał i odpowiedzi na leczenie immunomodulujące

To mało przydatne dla wczesnej diagnostyki (p/c i efekt leczenia), może opóźnić proces leczenia (wczesne wdrożenie poprawia rokowanie)

- Ponadto nie stwierdzenie p/c nie wyklucza rozpoznania, a pozytywny test nie zawsze oznacza AE
- Odpowiedź na leczenie: późna wiedza; część pacjentów z AE nie odpowiada na immunoterapię, może wymagać intensywnego i długiego leczenia. I odwrotnie, w innych chorobach (np. pierwotny OUN chłoniak) może być odpowiedź na immunoterapię
- MRI początkowo może być bzm, EEG rzadko jest specyficzne

Padaczki o podłożu autoimmunologicznym (AE)

- Możliwe
- Prawdopodobne
- Pewne (definitywne)

Graus et al. Lancet
Neurol 2016

AE możliwe –wszystkie 3 pkt łącznie

1. Podostry początek (szybki postęp < 3m) deficyt pamięci operacyjnej, zaburzenia poznawcze, osobowości, letarg, zaburzenia świadomości, psychiatryczne
 2. Co najmniej 1 objaw: nowy objaw ogniskowy, drgawki (bez innego powodu), PMR cytoza > 5 w mm³
 3. MRI –sugestia encefalitu FLAIR zmiany w 1-2 płatach skroniowych LE, wieloogniskowe zmiany w istocie szarej, białej wskazujące na zapalenie czy demielinizację
- Wykluczenie innych schorzeń (HSV PCR (-) w ciągu 24h), glejak

prawdopodobnego AE ale bez Ab – wszystkie 4

1. Podostry początek (<3m) zaburzenie pamięci operacyjnej, poznawcze psychiatryczne
 2. Wykluczenie dobrze określonych zespołów AE (np. LE, ADEM)
 3. Nieobecność dobrze określonych p/c oraz co najmniej 2:
 - MRI- zmiany sugerujące proces autoimmunologiczny*
 - PMR pleocytoza, prążki oligoklonalne i/lub podwyższony index IgG*
 - Biopsja mózgu wskazująca na zmiany zapalne i wykluczenie inne schorzenia (np. guz)
 4. Wykluczenie innych przyczyn
- * W niektórych schorzeniach metabolicznych i mitochondrialnych mogą być symetryczne lub asymetryczne zmiany w MRI oraz cechy zapalenia w PMR

AE prawdopodobne lub pewne (definite)

- Wielu pts nie prezentuje dobrze określonego zespołu.
U niektórych objawy jak biegunka, teratoma jajnika, drgawki dystoniczne twarzowo-ramienne mogą sugerować podłoże (DPPX, NMDA, LGI1) –ale nie są patognomoniczne i mogą być nieobecne
- Przed potwierdzeniem obecności autop/c na podstawie obrazu klinicznego i MRI: LE, zapalenie anty NMDAR, ADEM
- LE –rozp definitywne przed Ab, ponieważ można ich nie stwierdzić (ale stw Ab jest ważne -określenie podgrupy, rokowania, możliwości guza)

prawdopodobnego AE ale bez Ab

Należy pamiętać też...

1. Nieobecność pleocytozy nie wyklucza AE (np. u 59% z LGI1)
2. Prawie wszystkie AE wywołane Ab mają je w PMR
3. W AE MRI może być bzm lub nietypowe zmiany
4. Zwłaszcza u dzieci schorzenia genetyczne, mitochondrialne, leukodystrofie mogą rozwinać podobne do AE zmiany w MRI i PMR (pleocytoza) i mogą reagować na sterydy
5. Badać nowe Ab w referencyjnych laboratoriach

Definitywny AE –wszystkie 4 pkt

1. Podostry początek (<3m) zaburzenie pamięci operacyjnej (może być początkowo przeoczone), psychiatryczne - sugerujące zajęcie układu limbicznego
2. FLAIR obustronne zmiany przyśrodkowo w skroniach lub PET – zwiększony metabolizm
3. Co najmniej jedno: PMR cytoza >5 w mm³, EEG zmiany padaczkokształtne lub fale wolne w płatach skroniowych
4. wykluczenie innych przyczyn

Jeśli brak jednego z 1-3 to konieczne stw P/c p/strukturom powierzchniowym

NMDA prawdopodobne –wszystkie 3 pkt

1. Nagły początek <3m i 4/6:

- Zaburzenia psychiatryczne lub poznawcze
- Zaburzenia mowy (mutyzm, uboga mowa)
- Drgawki
- Zaburzenia ruchu, dyskinezy, sztywności, zaburz postawy
- Zaburzenia świadomości
- Zaburz wegetatywne lub centralna hypowentylacja

**2. co najmniej jedno: nieprawidłowe EEG (ogniskowe/uog
zwolnienie/ dezorganizacja czynności podstawowej, ekstremalne
delta ze szczoteczką, zmiany padaczkokształtne; PMR cytoza lub
prążki oligoklonalne**

3. Wykluczenie innych

Encefalopatia Hashimoto –wszystkie 6

Graus et al. Lancet neurol 2016

- Encefalopatia z drgawkami, miokloniami, halucynacjami, epizodami udaro-podobnymi
- Niewielkie lub subkliniczne zaburzenie funkcji tarczycy (zwykle niedoczynność)
- MRI norma lub zmiany niespecyficzne
- Obecność w surowicy przeciwciał p/tarczycy (peroksydaza tyroksyny , tyroglubuliny) (nie ma ustalonego poziomu odcięcia; mogą być obecne u 13% zdrowych osób)
- Nieobecne dobrze określone Ab a PMR i surowicy
- Wykluczenie innych schorzeń

Encefalopatia Hashimoto –wszystkie 6

Graus et al. Lancet neurol 2016

- Encefalopatia z drgawkami, miokloniami, halucynacjami, epizodami udaro-podobnymi
 - Niewielkie lub subkliniczne zaburzenie funkcji tarczycy (zwykle niedoczynność)
 - MRI norma lub zmiany niespecyficzne
 - Obecność w surowicy przeciwciał p/tarczycy (peroksydaza tyroksyny , tyroglobuliny) (nie ma ustalonego poziomu odcięcia; mogą być obecne u 13% zdrowych osób)
 - Nieobecne dobrze określone Ab a PMR i surowicy
 - Wykluczenie innych schorzeń
-
- Obecność p/c p/tarczycy może wynikać z rodzinnej predyspozycji do reakcji autoimmunologicznych

NMDA pewne (definitywne)

1. Nagły początek <3m i 1 lub więcej z 6:

- Zaburzenia psychiatryczne lub poznawcze
- Zaburzenia mowy
- Drgawki
- Zaburzenia ruchu, dyskinezy, sztywności, zaburz postawy
- Zaburzenia świadomości
- Zaburz wegetatywne lub centralna hypowentylacja

2. IgG anty GluN1 p/c w PMR i surowicy.

Jeśli tylko dostępne w surowicy, to dodatkowo test immunohistochemiczny na żywych neuronach

3. Wykluczenie innych



2/100 000

Original article

Hashimoto's encephalopathy: Identification and long-term outcome in childrenNafissa Mamoudjy^a, Christian Korff^b, Hélène Maurey^a, Gaëlle Blanchard^c,
Dominique Striano^d, Marie-Noëlle Lelièvre^e, Béatrice Hannequin^f

- 8 dzieci z Encefalopatią z zaburzeniami poznawczymi, zaburzeniami zachowania, świadomości
- Objawy neuropsychiatryczne (psychoza, halucynacje)
- Napady ogniskowe, uogólnione
- Ogniskowe objawy neurologiczne, dystonia,



2/100 000

Original article

Hashimoto's encephalopathy: Identification and long-term outcome in childrenNafissa Mamoudjy^a, Christian Korff^b, Hélène Maurey^a, Gaëlle Blanchard^c,
Dominique Striano^d, Marie-Noëlle Lelièvre^e, Bénédicte Hannequin^f

- 8 dzieci z Encefalopatią z zaburzeniami poznawczymi, zaburzeniami zachowania, świadomości
- Objawy neuropsychiatryczne (psychoza, halucynacje)
- Napady ogniskowe, uogólnione
- Ogniskowe objawy neurologiczne, dystonia,
- Wysokie miana p/c TPO **4043 +/- 2969 IU/ml**
- Nieprawidłowe EEG u 8, MRI u 4
- Reakcja na sterydy methylprednisolon 30mg/kg 3-5 dni, potem prednison 1mg/kg/d przez 4 miesiące, ale nawroty, niepełny efekt
- Badania u dorosłych: p/c / alfa-enolazie => autoimmunologiczne zapalenie naczyń

Objawy dodatkowe **wzmacniające podejrzenie** podłoża autoimmunologicznego

- Objawy neurologiczne/psychiatryczne poprzedzone infekcją, gorączką
- Inne schorzenia autoimmunologiczne (Pc) –pacjent, rodzina,
miastenia,
choroba Hashimoto,
RZS,
celiakia

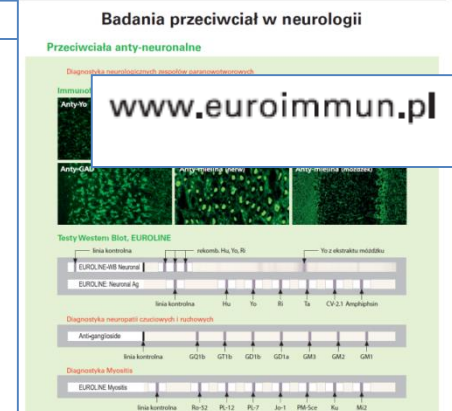
Etiologia autoimmunologiczna padaczki

metoda immunofluorescencji pośredniej

- Badać dostępne Pc p/neuronalne

PMR i surowica preferowane,
ale w większości przypadków wystarczy surowica

- Inne p/tarczycowe, celiakia...



NMDA
AMPA
GABAb,
VGKC (LGI1, Casp2)
Gly

GAD

Badanie immunohistochemiczne
Anty NMDA R PMR pacjenta
neurony hipokampa szczura

Lancaster& Dalmau, 2012

Lancet Neurol 2008; 7: 1091-98



Uwagi

- Badać PMR, ponieważ Ab:
 1. w AE u większości są w PMR, lub tylko w PMR;
 2. Mogą być różne Ab w PMR i w surowicy, np. NMDA w PMR a w surowicy GABAa, znaczenie mają te w PMR;
 3. stężenie anty NMDAR w PMR lepiej koreluje z przebiegiem choroby niż w surowicy;
 4. w surowicy mogą być fałszywie ujemne lub dodatnie, ten problem rzadko dotyczy PMR
- Dlatego badać od razu w PMR i surowicy
- W decyzjach terapeutycznych bardziej polegać na ocenie klinicznej niż poziomie p/c
- Poziom p/c może korelować z e stanem klinicznym , ale ta korelacja nie jest doskonała, mogą być wykrywane jeszcze po klinicznym wyzdrowieniu

Leczenie

Odnośnie typu i schematu immunoterapii, to brak...

- standardów
- Medycyny opartej na dowodach
- Ważne, by zacząć wcześnie,
 - przy podejrzeniu (bez czekania na wyniki badań Pc)
 - gdy Pc ujemne

Padaczki o podłożu autoimmunologicznym

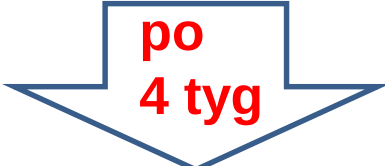
LECZENIE

1-go rzutu

- Methylprednisolon iv 20-30mg/kg/d
- IVIg większość 0,4g/kg iv przez 5 dni

co miesiąc

potem sterydy p.os



po
4 tyg

2-go rzutu

- Cyclophosphamid
- Rituximab
- Azathioprine

Padaczki o podłożu autoimmunologicznym

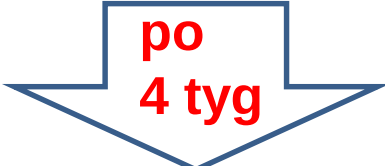
LECZENIE

1-go rzutu

- Methylprednisolon iv 20-30mg/kg/d
- IVIg większość 0,4g/kg iv przez 5 dni

co miesiąc

potem sterydy p.os



po
4 tyg

2-go rzutu

- Cyclophosphamid
- Rituximab
- Azathioprine

3-go rzutu

Intratekalnie metotrexat
i methylprednizolon

Ocena skuteczności terapii- definicje

- Brak efektu – bez poprawy w ciągu 4 tygodni od włączenia immunoterapii
- Nawrót- nowe objawy lub nasilenie objawów po 2 miesiącach poprawy lub stabilizacji objawów

leczenie

- Jeśli nie ma efektu 1-rzutu, rozważyć 2-go rzutu, decyzja łatwiejsza gdy rozpoznanie jest pewne. Rozważyć rituximab (hamuje komórki B na 6 miesięcy) lub cyclofosfamid. Obydwa wywołują efekt immunosupresji w ciągu 1-2 tygodni (rescue therapy). Ale, ryzyko infekcji (reaktywacji zakażenia wirusem) lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.
- Gdy dobra reakcja na sterydy, a są skłonności do nawrotów steroid-sparing immunosuppresants, jak prograf lub azathioprina. Obydwa wykazują działanie immunosupresyjne w ciągu kilku miesięcy, dlatego konieczne jest wydłużone wycofywanie sterydów.

Leczenie i rokowanie

- 6-12-24 miesięcy immunoterapii
- Nie ma danych, czy długo prowadzona immunoterapia zapobiega nawrotom
- wycofywanie powolne

Który wariant korzystny?

- tylko sterydy
- tylko IVIg
- sterydy+ IVIg

- Najlepsze efekty IVIg + sterydy
- niż IVIg lub sterydy

Uzasadnienie:

- IVIg usuwają p/c NMDAR
- Sterydy hamują produkcję p/ciał



Heterogenous treatment for anti-NMDAR encephalitis in children leads to different outcomes 6–12 months after diagnosis

Kullasate Sakpichaisakul^a, Lucksanai Patibat^a, Thanin Wechapinan^a, Somjit Sri-udomkajorn^a,

Zapobiegają łączeniu
p/c z białkiem
receptora

Dalmau & Graus 2018

Case Reports

Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a 14-Year-Old Female Presenting as Malignant Catatonia: Medical and Psychiatric Approach to Treatment

Jo Ellen Wilson, M.D., John Shuster, M.D., Catherine Fuchs, M.D.

Anti-*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor (anti-NMDAR) encephalitis has only recently been described. Acute psychiatric symptoms, seizures, memory deficits, decreased level of consciousness, and central hypoventilation associated with ovarian teratoma and cerebrospinal fluid inflammatory abnormalities, developed in four young women.¹ Anti-NMDAR encephalitis is increasingly recognized in children and adolescents. In one recent study, patients who were 18 years old or younger comprised 40% of all cases of anti-NMDAR encephalitis studied.² Algorithms for the treatment of anti-NMDAR encephalitis have been

and illustrate the importance of targeting both the immunologic and psychiatric manifestations of this unique disease process.

Case Report

C.R., a 14-year-old African American female with a history of generalized fatigue and weakness, was diagnosed as having mononucleosis 3 months before pre-

14 x elektrowstrząs => poprawa

leczenie

Nie wszystkie postaci AE wymagają podobnego podejścia

- z **LGI 1** –zwykle wystarczają same sterydy;
- **NMDAR**(7% ryzyko zgonu, 50% ryzyko uszkodzenia)- często wymaga intensywnego leczenia
- Odwrotnie płasawica Sydenhama przebiega łagodniej i trudniej byłoby zdecydować się na rituximab czy cyklofosfamid

Hamowanie aktywacji limfocytów T

- Cyckosforyna
- FK-506 tacrolizmus
- rapamycyna

rituximab

- Najczęściej w NMDAR
- Nie było badań randomizowanych

NMDAR –dotychczas stosowano z różnym skutkiem

- Sterydy iv w dużych dawkach
- IVIg
- Plazmafereza
- Cyklofosfamid
- Azathioprine
- Mykofenolan mofetylu (Prograf, Takrolimus)
- Metotrexat
- Rituximab –coraz częściej
- cannabidiol

Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study

Woo-Jin Lee^{1,2} · Soon-Tae Lee^{1,2} · Jangsup Moon^{1,2} · Jun-Sang Sunwoo^{1,2} ·
Jung-Euk Byun^{1,2} · Jung-Ah Lim^{1,2} · Tae-Inn Kim^{1,2} · Young-Won Shin^{1,2}

Inne p/c monoklonalne

- **Tocilizumab** p/ IL-6 (indukuje różnicowanie komórek B, indukuje helpery T, stymuluje cytotoksyczne komórki T). W zapaleniu stawów i neuro-mielitis u dzieci i dorosłych
- 3 dzieci z lekoopornym AE 10-15rż
- Leczone rituximabem, tacrolismusem, azathiopriną,
- Tocilizumab- **poprawa (dramatyczna) w ciągu 1-3 tyg, pełne ustąpienia objawów w ciągu 2-12 miesięcy**

Leczenie immunomodulujące

- U dzieci efekt różny: pełne wyleczenie ok. 30%
- Plazmafereza może zastąpić IVIg,
(ale ze wzgl na zaburzenia /niestabilność autonomiczną i brak współpracy mniej preferowana)
- Reakcja na początkowe leczenie, mogą nie odp na kolejne

-
- **działają neuroprotekcyjnie:** wydzielanie substancji troficznych, czynników wzrostu, stymulacja reakcji antyoksydacyjnych, hamują apoptozę
- **p/zapalne , immunomodulujące, immunosupresyjnie**
- mogą stymulować endogenne progenitory

Padaczka paraneoplasyczna/ paraneoplastyczne zapalenie mózgu

- Wynik reakcji układu immunologicznego wzbudzonej obecnością antygenów nowotworowych w innych narządach lub tkankach

Dwie grupy przeciwciał:

1. Pc p/antygenom powierzchniowym neuronów : NMDAR, AMPA, GABA, CASPR-2, LGI1....
2. Pc p/antygenom wewnątrzkomórkowym neuronów: Hu (ANNA-1), Ma2/Ta, GAD65, CV2...

Padaczka paraneoplasyczna

- Klasyczne objawy: zaburzenia pamięci świeżej, splatanie, drgawki, zaburzenia psychiatryczne
- Jeśli pierwsze są drgawki, to nagły początek, liczne
- Często współistnieją różne zaburzenia ruchowe:
- GAD – stiff person syndrome
- NMDA –dyskinezje ustno-policzkowo-językowe
- Ma2 - obj parkinsonowskie
- Hu –epilepsia partialis continua

Padaczka paraneoplasyczna

- Słaba reakcja na LPP
- Lepsze rokowanie po usunięciu guza
- Typowe leczenie : 1-go rzutu, 2-go rzutu
- Lepiej rokują pts z Pc p/neuronalnymi

Autoprzeciwciała w SLE

- U 9/18 (33,3%) znaleziono różne Pc : anty-GABA (1), CASP-2 (1), p/c p/ neuropil hipokampa, p/nie znanym antygenom na mózgu szczura) (4)
- Objawy neuropsychiatryczne w SLE- badania autopsyjne:
Uszkodzenia istoty białej rozlane/ogniskowe, zawały mózgu, mikrozawały, zwapnienie, zaniki, obrzęk mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowe, przerost gleju, mikrokrwawienia, zmiany w naczyniach krwionośnych [Sibbit et al. Semin Arthritis Rheum 2010]

Follow-up

- Wszyscy chorzy z AE powinni być badani pod kątem guza na początku choroby
- Ryzyko i typ ew nowotworu determinuje typ Ab, mniej istotny zespół kliniczny
- Np. u chorych z A anty-LGI1 and anty-GAD jest małe ryzyko nowotworu, zatem badania wykonać na początku, nie ma konieczności powtarzać
- Jeśli początkowe badanie jest ujemne, a chory ma Ab, które są typowo paranowotworowe (np. anty-NMDAR u młodych kobiet, anty-CASPR2, anty-AMPA i ant-GABA-BR), screening trzeba powtarzać po 3-6 miesiącach co 6 miesięcy przez 4 lata

Follow-up cd badania

- TK klatki piersiowej
- Jeśli negatywna , FDG-PET (zwiększa wykrywalność Tu o 20%)
- Mammogram => MRI
- USG miednicy i jąder
- TK, MRI miednicy

Teratomy jajnika nie uwidaczniają się w FDG-PET



Zespół Rasmussena

Theodore Brown Rasmussen
1910 - 2002

Zespół Rasmussena

??????????????

- Pierwotna przyczyna nieznana



Uruchomiony proces immunologiczny

- Śr wiek 6 lat (niemowlęta-dorośli)
- Młodzież, dorośli- obraz padaczki skroniowej
- u 50% padaczka częściowa ciągła

Zespół Rasmussena

- Napady mogą pojawić się z opóźnieniem np. po 2 latach od postępującego jednostronnego deficytu neurologicznego (nie zawsze towarzyszą zapaleniu mózgu Rasmussena)
- Jednostronne zaburzenia pozapiramidowe (hemiatetoza, hemidystonia)
- 2/200-300 patologia obustronna (histopatologicznie), po operacji nie opisano zajęcia mózgu przeciwstronnego

Zespół Rasmussena

- MRI T2/FLAIR w okolicach korowych i podkorowych, **predylekcja do szczeliny Sylwiusza**.
- Dość typowa jest **atrofia głowy jądra ogoniastego**, może być wczesnym objawem.
- EEG nie ma zmian patognomonicznych dla ZR.
padaczka ciągła- nie zawsze są widoczne
zmiany w EEG

Zespół Rasmussena

Patofizjologia

- Postępujące, wieloogniskowe zapalenie kory , z utratą neuronów i gliozą, grudki limfocytarne i mikrogleju. Postęp wynika z procesu autoimmunologicznego (limf T, mikroglej, astroglej)
- Postęp choroby, nowe formy napadów sugerują zajęcie nowych obszarów mózgu, różne struktury mózgu w różnym czasie
- Każdy obszar mózgu może być zajęty, najczęściej czoło-wyspa, najrzadziej potylicy (u najmłodszych pacjentów, ciężki przebieg)

Zespół Rasmussena

Patofizjologia

- Czasem podwójna patologia : **ogniskowa dysplazja, TSC.**

Dysplazja :

- czy RE zaczyna się od zapalenia wokół ogniska dysplazji ?
- czy pewne przypadki RE to obraz kliniczny dysplazji korowej ze stanem zapalnym?

Zespół Rasmussena

Patofizjologia

- Trzy mechanizmy immunopatologiczne prowadzące do neurozwyrodnienia OUN:
 - Autoprzeciwiała
 - Cytotoksyczność limfocytów T
 - Zwyrodnienie wywołane reakcją mikrogleju

Zespół Rasmussena

Patofizjologia

- **Autoprzeciwiała**

- Cytotoksyczność limfocytów T

- Aktywacja mikrogleju

rola w RE niejasna

GluR3 –nie u wszystkich , u nielicznych
skuteczność plazmaferezy

p/ *MUNC18-1 (STXBP1) (EE)*

**Autoprzeciwiała p/antygenom
powierzchniowym są prawdopodobnie
wtórne** do procesu patologicznego,
nie są przyczyną

Zespół Rasmussena

- Przeciwciała
- **Cytotoksyczność limf**
- Aktywacja mikrogleju

Cytotoksyczność limfocytów T –zasadnicza rola w patogenezie RE

Większość to limfocyty CD8

Co jest **TYM antygenem** przyciągającym cytotoksyczne limfocyty T???

1. **Własny Ag?** neurony i astrocyty uszkodzane- może wspólny dla nich Ag?
2. **Obce Ag?** , np. wirus infekujący neurony i astrocyty w zlokalizowany sposób? To tłumaczyłoby jednostronność choroby mózgu.
Na razie teza niepotwierdzona
(badano EPV, CMV, HSV, enterowirus)

Zespół Rasmussena

- Leczenie? najpierw poznanie przyczyny
(nie znamy!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!)
- Teoria potrójnego uderzenia”:
- Genetyczna: z 1. zaburzenia układu immunologicznego predysponujące do ZR z(obniżenie IgA, wzrost częstości HLA typ DR6 u pacjentów i krewnych I st;
2. wady kory jednostronne (wyjaśnia problem jednostronności)
3. Spaczona reakcja układu immunologicznego na infekcję wirusową

Zespół Rasmussena

Leczenie

1. działanie p/ drgawkowe
2. Leczenie p/ procesowi patogenetycznemu

Zespół Rasmussena

Leczenie

- LPP – ograniczone działanie na drgawki, szczególnie lekooporna padaczka ciągła

Cel realistyczny: zapobiec najcięższym napadom, zwł. uogólnionym, natomiast nie : pełne ustąpienia napadów

- Optymalna kontrola napadów przy min objawów niepożądanych

Zespół Rasmussena

Leczenie

- Toksyna botulinowa : w miokloniach twarzy i EPC kończyny górnej
- Pulsy sterydów, wlewy rituximabu- czasowa poprawa na częstość napadów
- Stymulator nX, TMS
- **Najbardziej skuteczna operacja**

Zespół Rasmussena

Leczenie

- Poszukiwania leku jednocześnie immunomodulującego i p/drgawkowego
- Obiecujące działanie leków hamujących wejście T-cell do OUN (jak w SM), ale mają działania toksyczne
- **Operacja** ciągle pozostaje jedynym leczeniem p/drgawkowym
- Czas wykonania-zależy od częstości napadów
- opinie: wczesna operacja oszczędza funkcje drugiej półkuli, zapobiega zaburzeniom poznawczym
- Ośrodki mowy mogą powstać po drugiej stronie -przed 5-6rz (???)

Zespół Rasmussena

lek	Mechanizm działania	Ew poziom doświadczenia klinicznego
Zorieintowane na limf T Natalizumab	p/c monoklonalne, hamuje przechodzenie T przez BBB	22-letnia z EPC i ogniskowe napady , rok remisji
Zorieintowane na limf B Rituximab	p/c monoklonalne, liza kom B CD20 , stop prezentacji antygeny – zmniejsza aktywację kom T	9 chorych (6-22 lata), db tolerowany, poprawa (napady i IQ) po3-22m;
Zaburzenie kom T i B Azathiopryna 	Często kontynuacja , zastępuje sterydy Hamują migrację, syntezę, limfT	Małe grupy, redukcja napadów, uszkodz OUN (bez wplywu na funkcje poznawcze) Nie stosowano w RE
Zahamowanie aktywacji mikrogleju/ astrogleju		Nie stosowano w RE
Hamujące ekscytotoxyczność COX-2 inhibitor		Nie stosowano w RE

z. Rasmussena

Napady są
problemem?

Tak
Czy korzyść z
hemisferektomii > ryzyko
i spodziewane
konsekwencje?

Nie
Czy ryzyko pogorszenia funkcji
neurologicznych

Nie
Bez specyficznego
leczenia

Tak
Rozważ leczenie
immunomodulujące

Nie
LPP;
immunomodulujące

Tak
hemisferektomia

