

PARANEOPLASTIČKI LIMBIČKI ENCEFALITIS

VIŠNJA NESEK ADAM, DAMJAN MARIN, HRVOJE BUDINČEVIĆ¹, VIVIANA MRŠIĆ,
TANJA GORANOVIĆ i DINKO TONKOVIĆ

*Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i ¹Klinika za neurologiju,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Paraneoplastički limbički encefalitis (PLE) je stanje karakterizirano oštećenjem ili disfunkcijom središnjeg živčanog sustava bez znakova izravne zahvaćenosti živčanog sustava tumorskim stanicama. Budući da se klinički očituje čitavim nizom neuropsihijatrijskih simptoma koji najčešće prethode pojavi maligne bolesti ponekad je vrlo teško postaviti dijagnozu, a zbog oponašanja psihijatrijske bolesti postoji mogućnost da se maligna bolest i previdi. Iako se radi o relativno rijetkom neurološkom poremećaju, upravo zbog povezanosti s malignom bolešću i teškoći u postavljanju dijagnoze u ovom ćemo članku dati kratki pregled literature i sažeti sadašnja znanja o paraneoplastičkom limbičkom encefalitisu.

Ključne riječi: encefalitis, paraneoplastični sindrom

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.
Žerjavićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 0913712136; e-pošta:visnja.nesek@hotmail.com

UVOD

Limbički encefalitis (LE) je oblik encefalitisa u kojem je primarno zahvaćen limbički sustav. Limbički sustav sastoji se od hipokampus, hipotalamusa, talamusa, amigdala, forniksa te drugih struktura povezanih s moždanim stablom. Te su strukture parne, i jednostrano oštećenje ne dovodi do pojave kliničke simptomatologije. Međutim, u slučajevima generaliziranog upalnog procesa ovog područja dolazi do pojave simptoma subakutnog tijeka karakteriziranog amnezijom, kognitivnom disfunkcijom te epileptogenom aktivnošću temporalnih režnjeva. Etiološki, najznačajnija stanja povezana s limbičkim encefalitisom (LE) su infekcije i neoplazme. Prvi je prvi put opisan 1960. god. (1) ali povezanost LE s neoplastičkim procesom uočena je tek 1968. god. (2). Iako se paraneoplastički sindromi razvijaju u gotovo 50% bolesnika s neoplazmom limbički encefalitis je smatran rijetkom manifestacijom maligne bolesti sve do napretka dijagnostičkih tehnika 1990-ih godina.

Paraneoplastički limbički encefalitis podrazumijeva upalno zbivanje u limbičkom sustavu uz prisustvo neoplazme. Međutim, upalno zbivanje često je prisutno i u drugim dijelovima SŽS-a udaljenim od limbičkog sustava, uglavnom u moždanom stablu (3,4), što se

klinički može očitovati pojavom simptoma koji se ne mogu pripisati limbičkom sustavu. Za postavljanje dijagnoze potrebna je neuropatološka potvrda (biopsija ili obdukcija) ili da su zadovoljena 4 kriterija (5):

1. pojava neuroloških simptoma subakutnog tijeka kao što su kratkoročni gubitak pamćenja, generalizirani ili parcijalni epileptički napadi te pojava psihijatrijskih simptoma koji upućuju na zahvaćenost limbičkog sustava (depresija, strah, razdražljivost, poremećaji sna, halucinacije ili paranoja);
2. vrijeme <4 godine između početka neuroloških simptoma i dijagnoze maligne bolesti;
3. isključenje komplikacija vezanih uz malignitet koji mogu izazvati simptome limbičke disfunkcije (moždane presadnice, infekcija, metabolički ili nutrijanski deficit, cerebrovaskularni poremećaji ili popratni učinci terapije);
4. upalne promjene cerebrospinalnog likvora (srednja do umjerena pleocitoza s manje od 100 stanica, umjereno povišena razina proteina, >150 g/L, s visokom razinom imunoglobulina G, prisutnost oligoklonalnih traka imunoglobulina IgG, ali bez malignih stanica; unilateralne ili bilateralne promjene u području temporalnog režnja na magnetskoj rezonanci kao što je hiperintenzitet signala u T2 ili FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) mjer-

noj slici ili atrofija temporalno-limbičkih struktura na T1 mjerne slici; na EEG pojava usporene ili epileptiformne aktivnosti u jednom ili oba temporalna režnja.

Spomenuti kriteriji su nedavno prilagođeni i objavljeni 2004. god. (6) nakon što je Europsko udruženje neurologa osnovalo "Paraneoplastic Neurologic Syndrome Euronetwork" te uključuju:

1. subakutni početak, konvulzije, kratkoročni gubitak pamćenja, konfuziju i pojavu psihijatrijskih simptoma;
2. neuropatološku ili radiološku potvrdu (MR; PET) zahvaćenosti limbičkog sustava;
3. isključenje drugih potencijalnih uzroka disfunkcije limbičkog sustava;
4. pojavu neoplazme unutar 5 god. od početka neuroloških simptoma ili razvoja klasičnih simptoma limbičke disfunkcije vezanog uz prisustvo paraneoplastičkih antitijela (Hu, Ri, Ma2).

Važno je naglasiti da neki bolesnici ponekad imaju klasičnu kliničku sliku PLE, a da pri tome nemaju promjene na MR, dok neki imaju jasno izražene promjene, klinička slika je atipična, što značajno smanjuje učinkovitost spomenutih kriterija (7).

PATOFIZIOLOGIJA

Iako uzrok nastanka PLE nije još uvijek u potpunosti razjašnjen, smatra se da se radi o autoimunoj reakciji koja uključuje reakciju protutijela na antigene koji se pojavljuju na neuronima kao i na pojedinim tumorskim stanicama. Predložen uzročni mehanizam je ili križna reakcija protutijela s tumorskim ili neuralnim stanicama ili oštećenje nastalo odlaganjem cirkulirajućeg imunokompleksa, ali činjenica da neki bolesnici s kliničkom slikom bolesti nemaju serumska protutijela kao i da su neki bolesnici s mjerljivom razinom protutijela asimptomatski otežava dokazivanje bilo koje od tih teorija (8). Međutim, istraživanja pokazuju da 50-60% bolesnika s PLE imaju u serumu prisutna antineuralna protutijela (5,8).

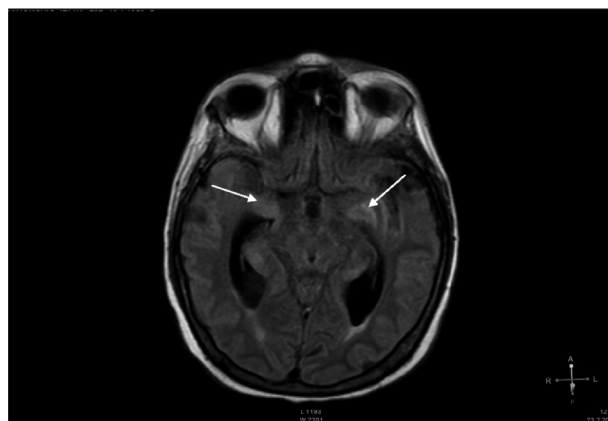
Danas se smatra da postoje dvije skupine protutijela podijeljenih ovisno o antigenima na koja djeluju. Prvu skupinu uključuju protutijela koja reagiraju s intracelularnim neuralnim antigenima (anti-Hu, anti-Ma2, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2 anti-CRMP5 i anti-amfifizin), dok drugu skupinu čine protutijela koja reagiraju s membranskim antigenima na neuralnim stanicama (protutijela na voltažne kanale kalija i receptore

NMDA). Anti-Hu protutijela najčešće se nalaze u bolesnika s neoplazmom pluća. Bolesnici koji imaju pozitivna anti-Hu protutijela klinički se očituju čitavim nizom neuroloških simptoma koji upućuju na zahvaćenost svih dijelova središnjeg živčanog sustava (cerebralni korteks, mali mozak, moždano stablo, moždinu, autonomne ganglije i periferne živce). Ti bolesnici najčešće imaju simptome poremećenog pamćenja, konfuznosti, psihoze i pojavu konvulzija. Smatra se da 50% bolesnika s mikrocelularnim karcinomom i PLE imaju pozitivna anti-Hu protutijela te da njihova prisutnost ujedno znači i lošiju prognozu (9).

Anti-Ma2 (anti-Ta) protutijela javljaju se povezano s neoplazmom testisa, ali u tim su slučajevima povezana s boljom prognozom, vjerojatno zbog mogućnosti potpunog odstranjenja neoplastičkog procesa (10). U slučaju pojave PLE kod mlađih muškaraca preporuča se obavezno usmjeriti dijagnostiku na otkrivanje neoplazme testisa. Prisutnost anti-Ma2 protutijela i PLE gotovo sa sigurnošću upućuje na postojanje karcinoma, čak i u slučaju nedostatka kliničke simptomatologije, te se prema nekim autorima preporuča orhidektomija i prije nego što se postavi konačna dijagnoza malignoma testisa (10,11).

Protutijela anti-CV2/CRMP5, anti-VGKC, anti-Yo, ANNA-3 i neuropil su također povezana s PLE.

Uz serološke testove, kao što smo već naglasili, dijagnostički je značajan nalaz MR koji može ukazati na promjene u temporalnim režnjevima (sl. 1) kao i druge strukture limbičkog sustava te tako može pomoći u postavljanju dijagnoze i u slučajevima kada u serumu nisu nađena protutijela. Abnormalnosti EEG-a u obliku usporene ili epileptiformne aktivnosti u jednom ili oba temporalna režnja prisutne su u 50-60% bolesnika s PLE (5,9).



Sl. 1. Na MR mozga obostrano u hipokampalnim regijama u T2 mjerne slici i FLAIR sekvencama vidi se viši intenzitet signala

Klinički, bolest se očituje kratkotrajnim gubitkom pamćenja, epileptičkim napadima, akutnim smetenim stanjem, afektivnim promjenama, halucinacijama, dez-inhibicijom/promjenama osobnosti, hipertermijom, debljanjem, kognitivnom disfunkcijom, cerebelarnom simptomatologijom te drugim simptomima zahvaćanja središnjeg živčanog sustava. Ti su simptomi subakutnog tijeka te se razvijaju tijekom nekoliko dana do mjeseci. Bitno je napomenuti da se u 60% bolesnika PLE javlja kao prva manifestacija maligne bolesti s medijanom 3,5 mjeseca prije postavljanja onkološke dijagnoze (5) te je u bolesnika s tom dijagnozom potrebno poduzeti daljnje dijagnostičke pretrage usmjerene otkrivanju neoplastičkog procesa.

Neoplazme koje su najčešće povezane s paraneoplastičkim limbičkim encefalitisom su mikrocelularni karcinom pluća (50%), tumori testisa (20%), karcinom dojke (8%), Hodgkinova bolest (4%), nezreli teratom (4%) i timom (2%) (5). Međutim, u 4% slučajeva nije nađeno primarno tumorsko sjelo unatoč prisustvu paraneoplastičkih protutijela, dok se u 8% slučajeva stanje javilo vezano uz tumore drugih sjela. Opisan je slučaj PLE vezanog uz kolorektalni karcinom (12), a jedan sličan slučaj nedavno je zabilježen i u našoj ustanovi.

Terapijske mogućnosti kod PLE usmjerene su na rano otkrivanje i liječenje uzročne neoplazme te na imunosupresijsku terapiju. Uzročno liječenje neoplazme sastoji se od kirurškog liječenja i/ili provođenja kemo- i radioterapije, te hormonalnog liječenja s ciljem odstranjenja antigena i posljedičnog smanjenog stvaranja protutijela. Drugi pristup liječenju sastoji se od imunosupresije steroidima, imunoglobulinima, ciklofosfamidima ili primjene plazmafereze. Literaturni podaci ukazuju da imunosupresijska terapija ima slabiji učinak na poboljšanje PLE od uzročnog liječenja neoplazme. U anti-Hu pozitivnih bolesnika poboljšanje je nastupilo u 37% slučajeva nakon kirurškog liječenja neoplazme u odnosu na 20,6% bolesnika koji su liječeni samo imunosupresijom (13). Međutim, kombinacijom spomenutih terapijskih pristupa postiže se bolji učinak i značajno se smanjuje mortalitet i morbiditet bolesnika (8). Učinkovitost liječenja tumora nezavisni je pokazatelj poboljšanja simptoma PLE (14). Međutim, budući da se danas smatra da je glavni uzrok nastanka PLE autoimuna reakcija te zbog povoljnog omjera rizika i moguće učinkovitosti neki autori preporučuju da se u trenutku postavljanja sumnje na PLE i nakon isključenja drugih mogućih uzroka encefalitisa odmah započne empirijska imunoterapija (steroidi, plazmafereza) (5,15).

Potrebna je i simptomatska terapija manifestacije bolesti (npr. antiepileptici, sedativi).

Prognoza PLE je loša, te je i uz liječenje medijan vremena preživljenja nakon dijagnoze 11,8 mjeseci, a trogodišnje preživljenje 20% (13). Smatra se općenito da bolesnici s pozitivnim protutijelima imaju lošiju prognozu od bolesnika u kojih nisu dokazana protutijela. Istraživanje koju su proveli Gultekin i sur. (5) ukazuje da je kod 64% bolesnika s PLE koji nisu imali pozitivna protutijela došlo do značajnog poboljšanja neurološke simptomatologije u odnosu na 38% bolesnika s anti-Hu antitijelima i 30% s anti Ma2. Ako se promatraju skupine protutijela smatra se da bolju prognozu imaju bolesnici s antitijelima na membranske antigene u odnosu na bolesnike s antitijelima na intraneuralne antigene (16).

ZAKLJUČAK

Paraneoplastički limbički encefalitis je rijedak sindrom, koji zbog različitosti u kliničkoj simptomatologiji i vrlo zahtjevnoj dijagnostici vjerojatno često ostaje nedijagnosticiran. Međutim, na vrijeme prepoznat, može imati značajnu ulogu u ranom postavljanju dijagnoze do tada neotkrivenog neoplastičkog procesa, a time utjecati i na smanjenje morbiditeta i mortaliteta spomenutih bolesnika. Terapijske mogućnosti u ovom su trenutku vrlo ograničene, pa iako su opisani slučajevi s povoljnim ishodom liječenja, prognoza ovog stanja je još uglavnom loša.

LITERATURA

1. Brierley JB, Corsellis JA, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 356-68.
2. Corsellis JA, Goldberg JG, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
3. White D, Beringer T. Paraneoplastic limbic encephalitis in an elderly patient with small cell lung carcinoma. *Ulster Med J* 2010; 79: 22-4.
4. Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinicopathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 1084-8.
5. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123, 1481-94.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC i sur. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
7. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-71.

8. Munshi SK, Thanvi B, Chin SK, Hubbard I, Fletcher A, Vallance TR. Paraneoplastic limbic encephalitis-case report and review of literature. *Age Ageing* 2005; 34: 190-3.
9. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small-cell lung cancer: clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-8.
10. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A i sur. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007; 68: 900-5.
11. Tan PL, Anslow P. Occult testicular cancer presenting as paraneoplastic limbic encephalitis. *Clin Radiol Extra* 2004; 59: 109-12.
12. Tsukamoto T, Mochizuki R, Mochizuki H i sur. Paraneoplastic cerebellar degeneration and limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of the colon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 713-6.
13. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R i sur. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
14. Voutsas V, Mylonaki E, Gymnopoulos K i sur. Paraneoplastic limbic encephalitis as a cause of new onset of seizures in a patient with non-small cell lung carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 1: 2: 270.
15. Xia Z, Mehta BP, Ropper AH, Kesari S. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as a neurological emergency: a case report *J Med Case Reports* 2010; 24: 4-95.
16. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 381-5.

SUMMARY

PARANEOPLASTIC LIMBIC ENCEPHALITIS

V. NESEK ADAM, M. DAMJAN, H. BUDINČEVIĆ¹, V. MRŠIĆ, T. GORANOVIĆ and D. TONKOVIĆ

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, and ¹University Department of Neurology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) is a condition characterized by nervous system damage or dysfunction without indication that the nervous system is directly affected by tumor cells. Since it is clinically presented with an array of neuropsychiatric symptoms that usually precede the occurrence of malignant disease, and because of mimicking a psychiatric disease, it can sometimes make the diagnosis difficult and can be overlooked. Typical presentations consist of progressive confusion and deficits in short-term memory, which worsen over days to weeks. The current hypothesis on the pathogenesis of PLE implicates an autoimmune process involving antigens shared by tumor cells and neuronal cells in limbic structures. It has been considered that the autoantibodies cross-react with antigens on normal cells such as the neurons, resulting in cytotoxicity, or they can form complexes with a circulating antigen to induce organ damage through immune complex deposition. The treatment of PLE involves underlying cancer removal by surgery, chemotherapy, radiotherapy or hormonal treatment, and immunosuppressive therapy. Unfortunately, this therapy combination is still generally unsatisfactory. Although PLE is a relatively rare neurologic disorder, because of its association with malignancies and difficulty in diagnosing, this article gives a brief review of the literature and summarizes current knowledge of this syndrome.

Key words: encephalitis, paraneoplastic syndrome