

Bickerstaffova autoimunitní kmenová encefalitida

MUDr. Petra Plachá, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., MUDr. Michaela Kaiserová, Ph.D., MUDr. Sandra Kurčová
Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Bickerstaffova kmenová encefalitida (BBE) je společně s Miller-Fisherovým syndromem (MFS) a Guillain-Barrého syndromem (GBS) řazena do spektra autoimunitně podmíněných onemocnění postihujících nervový systém. V případě Bickerstaffovy encefalidity je zánětem postižen mozkový kmen, s odpovídajícím klinickým obrazem. Prezентujeme případ 60leté pacientky, u které došlo během několika měsíců k rozvoji poruchy chůze, paleocerebelární a neocerebelární symptomatiky, internukleární oftalmoplegie, disociováného nystagmu, oboustranné nukleární lézi lícního nervu a bulbární symptomatiky. Na magnetické rezonanci (MR) mozku byla zjištěna vícečetná T2-hyperintenzní ložiska supratentoriálně a v mozkovém kmeni. Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo lehkou lymfocytární pleocytózu a zvýšenou proteinorhachii. Na základě klinického obrazu a provedených paraklinických vyšetření byl stav hodnocen jako Bickerstaffova autoimunitní kmenová encefalitida.

Klíčová slova: Bickerstaff, Guillain-Barré syndrom, autoimunitní encefalitida, kmenová encefalitida.

Bickerstaff's autoimmune brainstem encephalitis

Bickerstaff's autoimmune brainstem encephalitis (BBE) is, together with Miller-Fisher syndrome (MFS) and Guillain-Barré syndrome (GBS), subduced as one of the autoimmune associated diseases affecting the nervous system. In case of Bickerstaff's encephalitis the structure affected by inflammation is the brainstem, with the corresponding clinical features. We report a case of 60-year-old female patient who developed, within a few months a gait disturbance, paleocerebellar and neocerebellar symptoms, internuclear ophthalmoplegia with dissociated nystagmus, bilateral nuclear lesion of the facial nerve and bulbar symptoms. Magnetic resonance (MR) imaging of the brain revealed multiple non-specific lesions in supra-tentorial localisation and in the brainstem. The examination of the cerebrospinal fluid exposed lymphocellular pleocytosis and increased proteinorhachia. By all of the other available paraclinical examination methods we were not able to find other possible cause and the case was closed with the diagnose of Bickerstaff's autoimmune brainstem encephalitis.

Key words: Bickerstaff, Guillain-Barré syndrome, autoimmune encephalitis, brainstem encephalitis.

Úvod

BBE je onemocnění na autoimunitním podkladě postihující mozkový kmen. Tato klinická jednotka bývá v literatuře rovněž označována jako rhombencefalitida. Klinicky se může projevat širokou škálou symptomů, přičemž typickým projevem je vznik progresivní, relativně symetrické oftalmoplegie, ataxie končetin, různě závažné poruchy vědomí a hyperreflexie. Na základě imunologických výzkumů byla BBE společně s dalšími typy GBS zařazena do spektra autoimunitně podmíněných onemocnění postihujících struktury nervového systému. Byly popsány i případy vzájemné asociace mezi těmito klinickými jednotkami s variabilním postižením struktur centrálního a periferního nervového systému. Jako cílová struktura autoprotilátek byl identifikován antigen GQ1b. Diagnostika je založena na syntéze klinického obrazu a výsledků laboratorních, zobrazovacích a elektrofyziologických vyšetřovacích metod. Dosud neexistuje jednotné doporučení pro léčbu tohoto onemocnění, empiricky je užívána imunosupresivní léčba.

Kazuistika

Prezentujeme případ 60leté pacientky s anamnézou arteriální hypertenze a diabetu

mellitu 2. typu v terapii inzulinem s mnohočetnými komplikacemi (pacientka byla sledována pro diabetickou retinopatii, nefropatii a polyneuropatii). Před deseti lety prodělala ischemickou cévní mozkovou příhodu na podkladě uzávěru levé arteria cerebri media s reziduální pravostrannou hemiparézou a hemihypestézií pravostranných končetin a obličeje. V období předcházejícím vzniku současné symptomatiky pacientka udávala bodnutí hmyzem s následným vznikem plochých kožních lézí na levém předloktí, pro které byla ošetřena na kožním oddělení. Zde byla na základě biopsie kožní léze popsána jako erytema nodosum a pacientka byla přeléčena topickými preparáty (NSA) s následným vymizením lézí. Asi měsíc po popisovaném bodnutí hmyzem se pak v průběhu čtyř týdnů u pacientky rozvinulo nesystematické vertigo a nestabilita při chůzi s opakovanými pády. Současně došlo ke zhoršení zraku, které pacientka popisovala jako rozostření visu na obou očích. Pacientka dále referovala poruchu polykání tuhé stravy i tekutin a zhoršení obratnosti horních končetin. Na pocit dušnosti či bolest si pacientka nestěžovala. V objektivním neurologickém nálezu při přijetí byla popsána porucha vědomí charakteru somnolence a zpomalení psychomotorického tempa. Pacientka

byla všemi směry orientována správně a i řeč byla bez fatické poruchy. Vyšetření inervace hlavových nervů odhalilo internukleární oftalmoplegii a disociováný horizontální nystagmus, na pravé straně obličeje pacientka udávala snížení taktilní citlivosti. Na končetinách byla přítomna lehká centrální pravostranná hemiparéza a taktilní hemihypestézie pravostranných končetin. Dále byl přítomný paleocerebelární a oboustranný neocerebelární syndrom, pallestezie a areflexie na horních i dolních končetinách. Při vyšetření stoje byl pozitivní Rombergův příznak a pacientka vykazovala ataktickou chůzi s tendencí k pádům všemi směry. Krátce po přijetí na standardní oddělení došlo k rozvoji periferní parézy lícního nervu vlevo.

Byly provedeny kompletní odběry včetně stanovení hladin hormonů štítné žlázy, vitamínů skupiny B, stanovení onkomarkerů (CA125, CA 19–9, CA 74–2, CA 15–3, SCC, NSE, CYFRA 21–1, CEA, AFP, TPA) a dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek (anti-Ma2, anti-Ma1, anti-Amph, anti-CV2, anti-Ri, anti-Yo, anti-Hu, anti-GA1G, anti-GM1G, anti-GM2G, anti-GD1aG, anti-GD1bG, anti-GQ1bG, anti-GA1M, anti-GM1M, anti-GM2M, anti-GD1aM, anti-GD1bM, anti-GQ1bM) s negativním výsledkem. Pacientka absolvovala MR mozku včetně MRA s nálezem

vícečetných nespecifických ložisek supratentoriálně, v bazálních gangliích a v mozgovém kmeni v diferenciálně diagnostické rozvaze byla radiologem zvažována etiologie postischemická či pozánětlivá. Na MR angiografii byly tepny Willisova okruhu normální šíře i průběhu. Byl proveden odběr mozkomíšního moku, v likvoru byla popsána lehká lymfocytární pleocytóza (v cytologickém preparátu bylo nalezeno 16 lymfocytů a 2 monocyty), lehce zvýšená proteinorhachie (0,54 g/l), středně těžká porucha hematolikorové bariéry, likvor byl hodnocen jako typ IV. Sérologické vyšetření (*Borrelia sp.*, *Listeria sp.*, CMV, TBE, Herpes simplex 1 a 2, EBV, VZV) neprokázalo neuroinfekt. Likvor byl rovněž odeslán ke stanovení dobře charakterizovaných onkoneurálních protilátek a antigangliosidových protilátek (CEA, AFP, anti-Ma2, anti-Ma1, anti-Amph, anti-CV2, anti-Ri, anti-Yo, anti-Hu) s negativním výsledkem. Revmatologické vyšetření neprokázalo systémové zánětlivé onemocnění. Na EEG v bdělém stavu byla popsána pomalá nespecifická abnormalita v pásmu delta, záznam byl bez záchytu jednoznačných epileptiformních grafoelementů. Vyšetření kmenovými evokovanými potenciály pacientka z vlastní vůle předčasně ukončila. EMG vyšetření prokázalo známky chronické senzomotorické axonálně demyelinizační neuropatie, odpovídající známé diabetické polyneuropatii. Psychologické vyšetření odhalilo středně těžkou poruchu kognitivních funkcí, přičemž porušeny byly jak funkce mnestické, tak i exekutivní. S cílem vyloučení paraneoplastické etiologie potíží byl proveden onkologický screening – kromě již uváděného stanovení onkomarkerů a onkoneurálních protilátek v séru a likvoru byl proveden rentgenový snímek hrudníku, ultrasonografické vyšetření břicha, mamografie a gynekologické vyšetření – žádné z provedených vyšetření nesvědčilo pro nález nádorové patologie.

Deset dní od začátku hospitalizace došlo u pacientky k rozvoji periferní léze lícního nervu vpravo, byla provedena kontrolní lumbální punkce, se stacionárním nálezem v likvoru. Pro postupnou progresi bulbární symptomatiky bylo nutné zavedení nazogastrické sondy. Během celé hospitalizace byla pacientka bez respiračních potíží a kardiopulmonálně dobře kompenzována. Vzhledem k nálezu triády příznaků oftalmoplegie, areflexie a ataxie byla u pacientky zvažována diagnóza MFS. S ohledem na přítomnost dalších symptomů poukazujících na postižení struktur mozkového kmene, subakutní průběh a vyloučení jiných zvažovaných příčin, byl stav uzavřen jako BBE.

Vzhledem ke zvažovanému autoimunitnímu původu potíží byla pacientka přeléčena intravenózními imunoglobuliny v dávce 0,4 g/kg po dobu pět dnů. Již za hospitalizace byla zahájena rehabilitační terapie a k jejímu pokračování pak byla pacientka přeložena do specializovaného zařízení. Při ambulantním vyšetření s odstupem tří měsíců došlo k subjektivnímu i objektivnímu zlepšení stavu, došlo k obnově hybnosti obličejového svalstva, pacientka již byla bez poruch polykání a byla schopná chůze s oporou chodítka.

Diskuze

Autoimunitní kmenová encefalita byla poprvé popsána v roce 1951 autory Bickerstaffem a Cloakem u tří pacientů s rozvojem slabosti obličejového svalstva, oftalmoplegie a ataxie pod názvem „mesencefalitida a rhombencefalitida“ (Bickerstaff et Cloake 1951; Merwick et al., 2013). Tito autoři předpokládali lokalizaci lézí, zodpovědných za popsanou symptomatiku, v oblasti mozkového kmene, proto toto onemocnění bylo v pozdějších pracích označeno jako kmenová encefalita.

Bickerstaffova kmenová encefalita je kromě triasy příznaků typických pro Miller-Fisherův syndrom – oftalmoplegie, ataxie a areflexie, charakterizována i současnou přítomností příznaků postižení struktur mozkového kmene – léze hlavových nervů, kortikospinální dráhy a poruch vědomí. Původními autory byla tato jednotka nejprve považována za variantu Guillain-Barrého syndromu, s ohledem na některé společné charakteristiky, jako je albuminocytologická disociace, areflexie a častý výskyt předcházejícího infekčního onemocnění. Klinický obraz u naší pacientky tedy byl vzhledem k subakutnímu rozvoji příznaků poukazujících na postižení struktur mozkového kmene a vyloučení jiných zvažovaných příčin v souladu s diagnózou BBE. Kromě triády areflexie, ataxie a oftalmoplegie byla dále přítomná oboustranná paleocerebelární a neocerebelární symptomatika, disociovaný nystagmus, oboustranná léze lícního nervu a bulbární symptomatika.

Výsledky paraklinických vyšetření bývají u pacientů variabilní (Odarka et al., 2003):

- MR – abnormality bývají přítomné asi u 1/3 pacientů; typické jsou hyperintenzní ložiska v T2- vážených sekvencích v oblasti mozkového kmene, přičemž tyto změny se mohou měnit či regredovat v korelaci se změnou klinického obrazu (Mondéjar et al., 2002)
- EEG – mohou být přítomné abnormality v pásmu pomalých vln delta, které indikují postižení CNS (Merwick et al., 2013)

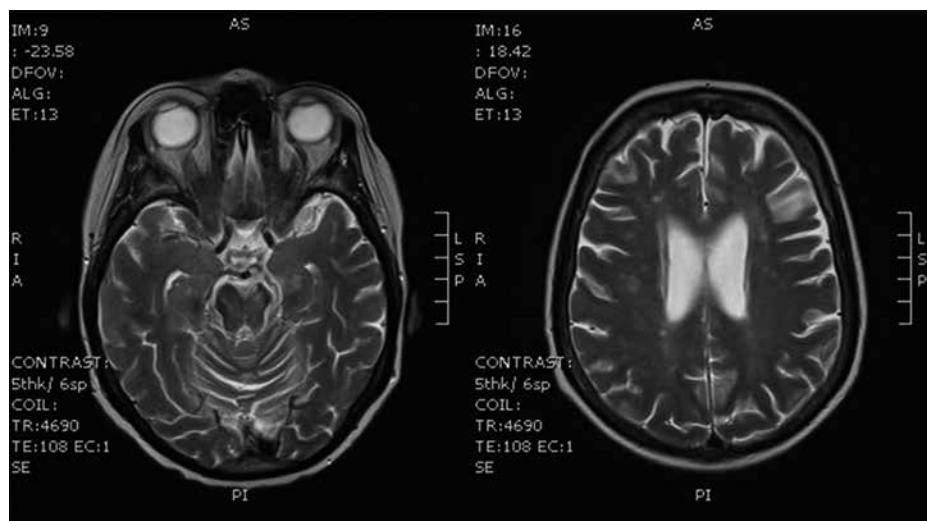
- EMG – u pacientů s BBE, může být nález na EMG v normě; u pacientů s přítomnou slabostí končetin může být nález axonálního postižení (Odarka et al., 2003)
- likvorologické vyšetření – typickým nálezem je vyšší proteinorhachie, přičemž pleocytóza se současně vyskytuje až u 1/3 pacientů; vysvětluje se současně přítomnou poruchou hematolikorové bariéry s následnou invazí leukocytů do mozkomíšního moku (Merwick et al., 2013)

Definitivní diagnózu BBE lze stanovit při přítomnosti typických symptomů – relativně symetrické oftalmoplegie, ataxie a současně různé závažné poruchy vědomí v trvání alespoň čtyři týdny. Za další diagnostické kritérium je považována pozitivita anti GQ1b protilátek ve třídě IgG, přičemž však negativita tohoto parametru diagnózu nevylučuje. Současně je pro diagnózu BBE třeba vyloučit jiná možná onemocnění s podobným klinickým průběhem. V diferenciální diagnostice jsme u popisovaného případu zvažovali paraneoplastickou etiologii, neuroinfekt, Wernickeho encefalopatii, cerebrovaskulární postižení mozkového kmene, lymfom CNS a cerebrální vaskulitidu. Žádná ze zvažovaných jednotek nebyla na základě provedených paraklinických vyšetření spolehlivě prokázána.

Bickerstaff a Cloake při svém původním popisu této klinické jednotky nepředpokládali roli dysregulace imunitních mechanismů, jimi popsaný soubor případů pacientů s encefalopatií doprovázenou rozvojem bulbární symptomatiky a postižením lícního nervu však dal základ dalšímu výzkumu, který u pacientů vykazujících obdobné klinické znaky později odhalil asociaci s pozitivitou protilátek proti GQ1b antigenu.

Větší studie, zabývající se touto problematikou, byla realizována skupinou japonských autorů v čele s Odarkou na skupině 98 pacientů v letech 1994 až 2000. U těchto pacientů byla na základě zhodnocení anamnestických dat, klinického nálezu, vyšetření mozkomíšního moku, MR mozku a elektrofyziologických metod (EEG, EMG) v 62 případech skutečně diagnostikována Bickerstaffova kmenová encefalita – tedy encefalita asociovaná s GQ1b (Odarka et al., 2003). V klinickém obraze u těchto pacientů byly přítomny následující symptomy: porucha vědomí vyjádřená v různé míře (od poruchy soustředění přes stupor až po komatózní stav), pokles víček, oftalmoplegie, nystagmus, oslabení obličejového svalstva, bulbární symptomatika, slabost končetinového svalstva postihující dvě a více svalových skupin, abnormality při vyšetření šlachově-okosticových reflexů (ve smyslu jak

Obř. 1 a 2. Na T2 vážených sekvencích jsou v bílé hmotě frontálních a parietálních laloků ojedinělá vícečetná, splývavá ložiska zvýšené intenzity signálu; drobná ložiska zvýšené intenzity signálu se nacházejí v mozgovém kmeni a levém mozgovém pedunklu, který je zúžený



zvýšení, tak i oslabení), pozitivita Babinského příznaku, ataxie končetin či trupu a porucha hlubokého či povrchového cití. Klinické symptomy se u pacientů v různé míře kombinovaly, přičemž diagnóza byla založena především na rozvoji progresivní, relativně symetrické oftalmoplegie a ataxie, současně přítomné různé závažné poruchy vědomí a přítomnosti hyperreflexie. U více než 90 % pacientů předcházelo rozvoji příznaků jiné onemocnění, nejčastěji se přitom jednalo o infekci dýchacích cest.

Při vyšetření mozkomíšního moku bývá u pacientů popisována proteinocytologická disociace, přičemž v některých případech bývá přítomna lymfocytární pleocytóza. Mozkomíšní mok i krevní sérum byly testovány na široké spektrum gangliosidových protilátek, přičemž u 66 % případů odhalilo pozitivitu protilátky proti GQ1b ve třídě IgG v séru, což svědčí o roli dysregulace imunitních mechanismů v etiopatogenezi této klinické jednotky (Odaka et al., 2003). Pozitivita této protilátky bývá spojována také s diagnózou MFS, kde podle recentních publikací bývá pozitivní až v 90 % případů (Ambler et al., 2011). Výzkumy, zaměřující se na GQ1b antigen, odhalily jeho vysokou expresi zejména v oblasti motorických plotének okohybných nervů, dále pak ve svalových vřeténkách končetinového svalstva a patrně i v oblasti kmenové retikulární formace. Výsledkem exprese auto-protilátek proti GQ1b je komplementem zprostředkovaná destrukce zakončení axonů a perisynaptických Schwanových buněk (O'Hanlon et al., 2001). V případě naší pacientky byla v likvoru popsána lehce vyšší proteinorhachie a lymfomonocytární pleocytóza.

Pozitivita antigangliosidových protilátek, jakožto i výskyt předcházejícího infekčního onemocnění, bývá spojována i s MFS a GBS, což napovídá, že tyto jednotky pravděpodobně spadají do spektra imunitně podmíněných onemocnění postihující zánětem vlastní tkáň od struktur periferních nervů po struktury centrálního nervového systému (Yuki et al., 1993). U pacientů s kmenovými příznaky a současně přítomnou slabostí končetin musí tedy být pomýšeno i na možnou kombinaci BBE s GBS (Sekiguchi et al., 2016). V souboru pacientů popsaných Odakou a jeho týmem se jednalo téměř o 60 % případů, přičemž až na slabost končetin se další významné rozdíly v klinickém obraze nevyskytly.

Efektivní terapeutický postup léčby kmenové autoimunitní encefalitidy nebyl doposud zaveden (Overell et al., 2007). Léčba je založena na podání imunosupresiv – kortikosteroidů či intravenózních imunoglobulinů a případně lze použít výměnnou plazmaferézu. Dosud však nebyla realizována randomizovaná kontrolovaná studie zabývající se terapií a další prognózou pacientů s autoimunitní kmenovou encefalitidou. Ve většině popsaných případů BBE byl průběh nemoci monofazický s následnou regresí klinického postižení. K plné úpravě dochází během šesti měsíců u dvou třetin případů (Overell et al., 2007).

Závěrem lze říci, že BBE je vzácné onemocnění, řazené do spektra autoimunitních chorob, se zatím neznámou incidencí. Klinický obraz zahrnuje široké spektrum symptomů v rámci postižení struktur mozgového kmene. Zatím nejsou k dispozici jednotné doporučené postupy

pro diagnostiku a terapii této klinické jednotky. Diagnostika je tedy založena na syntéze klinického obrazu a výsledků paraklinických laboratorních, zobrazovacích a elektrofyziologických vyšetřovacích metod, přičemž ale zatím žádný parametr není považován za jednoznačné diagnostické kritérium pro BBE a diagnóza bývá stanovena po vyloučení jiných možných příčin. Jako cíl autoprotilátek, tvořených při tomto onemocnění, byl odhalen antigen GQ1b, negativita protilátek proti tomuto antigenu však diagnózu nevyklučuje. V terapii se nyní empiricky užívají imunosupresiva, u většiny pacientů bývá průběh nemoci monofazický s následnou regresí klinického postižení. K hlubšímu poznání etiologie a patogeneze této jednotky bude zřejmě třeba dalších výzkumů na širších souborech pacientů.

Institucionální podpora RVO-FNOL 2016.

Literatura

1. Ambler Z, Vales A. Miller-Fisherův syndrom – čtyři vlastní pozorování a přehled současných poznatků. Česká slovenská neurologie a neurochirurgie 2011; 74(107): 689–694.
2. Bickerstaff EP, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *BMJ* 1951; 2: 77–81.
3. Merwick A, Dalmau J, Delanty N. Insight into antibody-associated encephalitis – Bickerstaff's 1950's papers revisited. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 334: 167–168.
4. Mondéjar RR, Santos JMG, Villalba EF. MRI findings in a remitting-relapsing case of Bickerstaff encephalitis. *Neuroradiology* 2002; 44: 411–414.
5. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126(10): 2279–2290.
6. O'Hanlon GM, Plomp JJ, Chakrabarti M, Morrison I, Wagner ER, Goodyear CS, Yin X, Trapp BD, Conner J, Molenaar PC, Stewart S, Rowan EG, Willison HJ. Anti-GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain* 2001; 124: 893–906.
7. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007: CD004761.
8. Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, Sawai S, Yuki N, Beppu M, Kubawara S. How often and how Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol* 2016; 23(6): 1058–1063.
9. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 1993; 118: 83–87.

*Článek je prevzatý z
Neurol. praxi 2017; 18(2): 126–129*

MUDr. Petra Plachá

Neurologická klinika FN OL a LF UP
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
petra.placha@fnol.cz