Artykuł poglądowy/*Review article*

Zaburzenia czynności poznawczych w przebiegu najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego

Impairment of cognitive functions in patients with the most frequent autoimmune disorders of the central nervous system

Natalia Nowaczyk[1], Sławomir Michalak[2,3]

[1]Instytut Psychologii, Wydział Nauk Społecznych, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
[2]Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
[3]Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych, IMDiK im. M. Mossakowskiego PAN

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2013; 8, 3–4: 101–109

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii
Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. +48 61 869 14 43, faks +48 61 869 14 44
e-mail: swami622@gmail.com

Streszczenie

Znaczenie kliniczne zaburzeń czynności poznawczych w przebiegu autoimmunologicznych chorób układu nerwowego wzrasta w ostatnich latach ze względu na usystematyzowanie diagnostyki oraz rekomendacje dotyczące leczenia. W artykule dokonano charakterystyki zaburzeń poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM), ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (ADEM), zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO) i zapalenia układu limbicznego (LE). U chorych na SM zaburzenia czynności poznawczych obejmują pogorszenie koncentracji uwagi oraz pamięci i korelują z szerokością komór mózgu. Wykazanie wpływu endogennych czynników neurotroficznych na funkcje poznawcze w przebiegu SM sugeruje nowe możliwości terapeutyczne. Dostępne obecnie metody leczenia modyfikującego przebieg SM pozwalają natomiast na korzystny wpływ na sprawność ruchową, a także poznawczą. Obserwacje dotyczące zaburzeń czynności poznawczych u chorych z NMO odkrywają nowe aspekty patofizjologii choroby, którą dotąd postrzegano jako ograniczoną do rdzenia kręgowego i niezwiązaną z patologią mózgu. Zapalenie układu limbicznego objawia się szybko postępującym otępieniem, któremu towarzyszą napady padaczkowe i zaburzenia psychiczne. W diagnostyce LE istotne znaczenie mają neuroobrazowanie i oznaczanie autoprzeciwciał. Onkoneuronalne przeciwciała skierowane przeciw wewnątrzkomórkowym antygenom wskazują na paranowotworowy charakter LE. Z kolei przeciwciała przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym zwykle wykrywane są u chorych, u których LE nie ma związku z chorobą nowotworową. Dokładne scharakteryzowanie typu autoprzeciwciał ma znaczenie nie tylko w diagnostyce różnicowej zapaleń mózgu, lecz jest także podstawą decyzji terapeutycznych.

Słowa kluczowe: SM, ADEM, NMO, zapalenie układu limbicznego, czynności poznawcze.

Abstract

Clinical significance of cognitive impairment in patients with autoimmune nervous system disorders has been increasing recently, because of standardized diagnostic procedures and recommended treatment. The paper reviews the spectrum of cognitive domains disturbed in multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica and limbic encephalitis. In multiple sclerosis patients' cognitive impairment includes attention, concentration and memory deficits, which correlate with the size of cerebral ventricles. The effects of endogenous neurotrophic factors on cognition observed in the course of multiple sclerosis suggest novel therapeutic approaches. Currently available disease-modifying drugs enable not only the improvement of motor, but also cognitive functions. Cognitive impairment observed in neuromyelitis optica patients uncovers novel pathophysiological aspects of the disease, which has been recognized, so far, as being limited to the spinal cord, and not affecting the brain functions. Limbic encephalitis manifests typically as subacute, progressing dementia associated with epileptic seizures and psychiatric disorders. The diagnosis of limbic encephalitis is based on neuroimaging and evaluation of serum autoantibodies. Onconeuronal antibodies directed against intracellular antigens suggest paraneoplastic limbic encephalitis, whereas antibodies against surface neuronal antigens are detected predominantly in patients with non-paraneoplastic disorders. Precise identification of autoantibodies enables not only the differential diagnostics of limbic encephalitis, but also underlies therapeutic decisions.

Key words: SM, ADEM, NMO, limbic encephalitis, cognition.

Wstęp

Zaburzenia czynności poznawczych w przebiegu chorób autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM), ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*acute disseminated encephalomyelitis* – ADEM), zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (*neuromyelitis optica* – NMO) oraz zapalenie układu limbicznego (*limbic encephalitis* – LE) (tabela 1.), nabierają w ostatnich latach znaczenia klinicznego. W przeciwieństwie do pierwotnych otępień o podłożu zwyrodnieniowym stanowią one potencjalnie odwracalne patologie, a wczesne włączenie leczenia immunomodulującego pozwala na zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia. Z tego powodu utrzymanie sprawności w zakresie czynności poznawczych stało się w ostatnich latach nowym celem terapeutycznym, gdyż długoterminowe obserwacje oraz wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostycznych i rozpowszechnienie leczenia immunomodulującego wskazują na możliwość poprawy funkcjonowania chorych. Zaburzenia czynności poznawczych, podobnie jak pozostałe objawy LE (np. stan padaczkowy), pomimo ciężkiego przebiegu w początkowej fazie choroby mają potencjalnie korzystne rokowanie. Z tego powodu wczesne rozpoznanie, w którym istotne znaczenie ma wykrywanie autoprzeciwciał, a także włączenie specyficznego leczenia, może zmodyfikować naturalny przebieg choroby. Ponadto LE ma wymiar ogólnokliniczny w przypadkach o paranowotworowym charakterze. Ponieważ wyprzedza kliniczne ujawnienie pierwotnego nowotworu, umożliwia jego wczesne wykrycie i leczenie. Nowoczesna diagnostyka laboratoryjna pozwalająca na wykrycie swoistych autoprzeciwciał rozszerza zakres dotychczas dostępnych badań o testy ułatwiające pewne klinicznie rozpoznania, zwłaszcza w przypadkach NMO i LE, a następnie uzasadnia wdrożenie rekomendowanych metod terapeutycznych.

Stwardnienie rozsiane

Przez wiele dekad od czasu opisania SM jako jednostki chorobowej uznawano je za chorobę związaną przede wszystkim z upośledzeniem sprawności ruchowej. Wydłużenie czasu życia chorych na SM oraz wieloletnie badania obserwacyjne ujawniły znaczenie pogorszenia czynności

Tabela 1. Spektrum zaburzeń czynności poznawczych w przebiegu najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Patologia OUN o podłożu autoimmunologicznym	Profil zaburzeń czynności poznawczych
stwardnienie rozsiane	– zaburzenia uwagi
	– zmniejszenie prędkości przetwarzania informacji
	– zaburzenia myślenia abstrakcyjnego
	– zaburzenia pamięci operacyjnej
	– zaburzenia pamięci niewerbalnej
	– zaburzenia fluencji słownej
	– zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych
	– wydłużenie czasu reakcji
	– zaburzenia planowania
ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	– zaburzenia pamięci krótkoterminowej
	– zaburzenia uwagi
	– zaburzenia planowania
	– zaburzenia przetwarzania informacji
zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego	– zaburzenia pamięci i uwagi
	– zmniejszenie prędkości przetwarzania informacji
zapalenie układu limbicznego	– podostry rozwój zaburzeń czynności poznawczych
	– zaburzenia pamięci krótkoterminowej
	– apraksja, afazja, akalkulia
	– zaburzenia myślenia abstrakcyjnego
	– agnozja wzrokowa

poznawczych. Sprawność w zakresie czynności poznawczych u chorych na SM jest uzależniona od nasilenia demielinizacji oraz dynamiki rozwijającej się utraty aksonów (Silber i Sharief 1999). Objętość mózgu w przebiegu choroby zmniejsza się o ok. 10% między 20. a 90. roku życia, natomiast w skali rocznej o ok. 0,6% do 1,0%. Postęp zaniku mózgu u osób z SM jest zatem około dziesięciokrotnie większy w porównaniu z grupą kontrolną (Fox i wsp. 2000). Badania czynnościowego jądrowego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) wykazały związek pomiędzy zaburzeniami poznawczymi a lokalizacją plak demielinizacyjnych (Faiss 2007). Ponieważ uszkodzenia aksonów pojawiają się już we wczesnych fazach rozwoju SM, sugeruje się wczesne przeprowadzanie badań neuropsychologicznych (Faiss 2007). Czynności poznawcze u chorych na SM oceniane są najczęściej za pomocą następujących testów neuropsychologicznych: PASAT (*Paced Auditory Serial Addition*), SDM (*Symbol Digit Modalities Test*), CDT (*Clock Drawing Test*), TAP (*Test of Attentional Performance*). Najczęściej wykrywa się zaburzenia uwagi, przetwarzania informacji, myślenia abstrakcyjnego, pamięci operacyjnej, fluencji słownej i funkcji wzrokowo-przestrzennych (Stouquart-Elsankari i wsp. 2010). Skargi chorych dotyczą najczęściej zaburzeń pamięci, przetwarzania informacji i uwagi (Rogers i Panegyres 2007).

Podstawowe znaczenie w rozwoju zaburzeń poznawczych w SM ma lokalizacja uszkodzeń we wzgórzu oraz jądrach podstawy i ich związek z zaburzeniami przetwarzania informacji (Batista i wsp. 2012). Istotne jest także zmniejszenie objętości istoty białej i szarej oraz liczba plak zlokalizowanych w płatach ciemieniowym i skroniowym (Koziol i wsp. 2005).

Wykazano związek dysfunkcji poznawczych z wynikami oceny sprawności ruchowej w skali EDSS (Tiennefeld i wsp. 2005), towarzyszącą depresją, apatią oraz uczuciem zmęczenia (Heesen i wsp. 2010; Winkelmann i wsp. 2007), natomiast nie korelowały one z jakością życia (Baumstarck-Barrau i wsp. 2011).

Wyniki testu PASAT, który stanowi część skali MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite Score*) oraz zaburzenia koncentracji uwagi, pamięci i sprawności psychoruchowej korelują z szerokością komór mózgu jako wykładnikiem jego zaniku (Lanz i wsp. 2007).

Już we wczesnych fazach SM stwierdza się pogorszenie sprawności poznawczej, które jednakże nie dotyczy oceny krótkoterminowej pamięci słownej i funkcji wzrokowo-przestrzennych. Najczęściej obserwowano wydłużenie czasu reakcji (19–38%), zaburzenia pamięci niewerbalnej (33%) i planowania (24%). Wykazano również wpływ zatrudnienia i przebiegu choroby na prędkość przetwarzania informacji (Schulz i wsp. 2006). W przebiegu SM oprócz deficytów poznawczych występują również związane z nimi zaburzenia motywacji oraz przewlekłe zmęczenie, których nie obserwowano u dzieci z jednofazowymi chorobami demielinizacyjnymi (Ketelslegers i wsp. 2010). Ostatnio wykazano większe nasilenie dysfunkcji poznawczych u chorych z pierwotnie postępującą postacią SM w porównaniu z jego postacią rzutowo-remitującą (Ruet i wsp. 2013).

Interesujący trend w badaniach neurobiologii zaburzeń poznawczych u chorych na SM stanowią analizy ich związku z depresją, przewlekłym zmęczeniem oraz wykładnikami odpowiedzi immunologicznej. U chorych z zaburzeniami czynności poznawczych częściej obserwuje się objawy depresji i przewlekłego zmęczenia. Przewlekłe zmęczenie wpływa na pogorszenie uwagi, a depresja na wyniki testów oceniających pamięć. Charakter odpowiedzi immunologicznej, a zwłaszcza odsetek cytotoksycznych limfocytów T (komórki CD4+ i CD8+ IFN-γ-pozytywne), istotnie koreluje z szybkością przetwarzania i parametrami pamięci operacyjnej (Heesen i wsp. 2010). Ekspresja czynnika wzrostu nerwów β w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cells* – PBMCs) koreluje z wynikami testów oceniających pamięć semantyczną (Kalinowska-Łyszczarz i wsp. 2012). Z kolei ekspresja neurotrofiny 3 w PBMCs wykazywała silny związek z nasileniem zaniku ciała modzelowatego (Kalinowska-Łyszczarz i wsp. 2011). Obserwacje te wskazują na istotny wpływ endogennych czynników neurotroficznych na funkcje poznawcze u chorych na SM, sugerując jednocześnie nowe możliwości terapeutyczne.

Dotychczas obserwowano korzystny wpływ leczenia immunomodulującego pierwszego rzutu na czynności poznawcze chorych na SM. W długoterminowej obserwacji wykazano korzystny wpływ leczenia interferonem β na czynności poznawcze (Lacy i wsp. 2013). Istotne znaczenie ma możliwie wczesne włączenie leczenia interferonem β, ponieważ umożliwia ono uzyskanie poprawy sprawności poznawczej i plastyczności kory mózgu ocenianej testem PASAT (Mori i wsp. 2012). Pozytywny wpływ interferonu β na utrzymanie sprawności poznawczej obserwowano również u chorych z pierwotnym

izolowanym zespołem objawów (PIZO, *clinically isolated syndrome* – CIS), a zatem przed rozwojem klinicznie pewnego SM (Penner i wsp. 2012). U większości chorych na SM leczonych octanem glatirameru odnotowywano stabilność sprawności poznawczej w długoterminowej (10-letniej) obserwacji (Schwid i wsp. 2007).

Zatem leczenie immunomodulujące, zwłaszcza włączone na wczesnych etapach rozwoju SM, może ograniczyć narastanie zaburzeń czynności poznawczych.

Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego

Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego uznawano w przeszłości za postać SM, jednakże obecnie określa się je jako odrębną jednostkę chorobową (Poser i Vinar 2007). Obraz kliniczny, brak predyspozycji genetycznych oraz wyniki badań neuroobrazowych odróżniają ADEM od SM. Ze względu na bardziej rozległą demielinizację deficyty neurologiczne oraz zaburzenia czynności poznawczych są bardziej zaawansowane u osób z ADEM niż z SM i dotyczą m.in.: zmęczenia (71% *vs* 29%), encefalopatii (71% *vs* 6%) (Brass i wsp. 2003; Hahn i wsp. 2003). Ponadto u chorych z ADEM obserwuje się zaburzenia świadomości w połowie przypadków, pogorszenie sprawności wzrokowo-przestrzennych u 12%, objawy psychotyczne u 12% (Torisu i wsp. 2010).

W przypadku ADEM dominują zaburzenia pamięci krótkoterminowej, uwagi, planowania oraz przetwarzania informacji, których nasilenie jest uzależnione od czasu trwania choroby (Hahn i wsp. 2003). Zaburzenia poznawcze o znacznym nasileniu obserwuje się wcześnie u dzieci z ADEM. Pojawiają się poważne trudności w edukacji, funkcjonowaniu intelektualnym, a nawet społecznym (Jacobs i wsp. 2004). Oprócz pogorszenia sprawności poznawczej u chorych z ADEM występują również objawy neuropsychiatryczne: agresywność, apatia lub depresja (Jacobs i wsp. 2004).

W badaniach fMRI wykazano związek zaburzeń poznawczych z uszkodzeniami w spoidle wielkim, podwzgórzu, istocie białej struktur podkorowych (Richer i wsp. 2005), we wzgórzu (Suppiej i wsp. 2008), ale również z uszkodzeniem aksonów (Ghosh i wsp. 2004).

Podstawą leczenia ADEM w fazie ostrej jest dożylne podanie metyloprednizolonu lub mieszanych ludzkich immunoglobulin (Marchioni i wsp. 2002). Pomimo jednofazowego charakteru ADEM (rzadko obserwuje się postaci nawrotowe) u części chorych (blisko 16%) utrzymują się zaburzenia czynności poznawczych (Kuni i wsp. 2012).

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Podobnie jak w wypadku ADEM, również NMO początkowo wiązano z SM. Jednakże od czasu opracowania przez Wingerchuka kryteriów diagnostycznych NMO (Wingerchuk i wsp. 1999), a zwłaszcza wykrycia istotnych diagnostycznie przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (Lennon i wsp. 2004), uznaje się jego odrębność.

Chociaż zgodnie z kryteriami diagnostycznymi i kliniczną charakterystyką NMO jest ograniczone do zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, to jednak badania czynności poznawczych w tej grupie chorych wskazują na zajęcie mózgu. Wykazano pogorszenie sprawności poznawczej ocenianej w teście PASAT w porównaniu z kontrolną grupą zdrowych osobników, natomiast nie stwierdzono różnic w odniesieniu do chorych na SM (Blanc i wsp. 2008). Obserwowano również zaburzenia pamięci i uwagi oraz zmniejszenie prędkości przetwarzania informacji. Obniżenie sprawności poznawczej korelowało w tych przypadkach z uczuciem zmęczenia i depresją (He i wsp. 2011a). Zaburzenia czynności poznawczych stwierdzano również u chorych, u których obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 związana była z zajęciem mózgowia (Stübgen 2012). Sugestie dotyczące zajęcia mózgu w przebiegu NMO potwierdzają badania fMRI, w których odnotowano zaburzenia w obrębie przedklinka, kory zakrętu obręczy, zakrętu językowego, środkowego zakrętu czołowego, jądra ogoniastego i wzgórza (Liu i wsp. 2011). Zastosowanie tensora dyfuzji do badań MRI u chorych z NMO wykazało zmiany w ciele modzelowatym, zakręcie obręczy i korze płata czołowego, które korelowały z upośledzeniem czynności poznawczych (He i wsp. 2011b). Zaburzenia czynności poznawczych oraz korelujące z nimi odchylenia w neuroobrazowaniu ukazują zatem nowe aspekty patologii NMO. Obserwacje te wskazują na trudności, jakie w praktyce klinicznej sprawiać może niekiedy diagnostyka NMO oraz patologii z kręgu NMO. Oprócz szczegółowej analizy obrazu klinicznego, dynamiki i przebiegu objawów oraz neuroobrazowania istotne jest badanie obecności przeciwciał przeciw akwaporynie 4, które stwierdza się w 73% przypadków.

Zapalenie układu limbicznego

Ostatnia dekada przyniosła istotne pogłębienie wiedzy dotyczącej LE. Wprowadzenie do praktyki neurologicznej oznaczeń przeciwciał onkoneuronalnych, a później przeciwciał przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym ułatwiło diagnostykę LE. Zapalenie układu limbicznego może mieć paranowotworowy lub nieparanowotworowy charakter. W 2004 r. grupa ekspertów opracowująca zasady diagnostyki neurologicznych zespołów paranowotworowych zakwalifikowała LE do ich typowych (klasycznych) postaci (Graus i wsp. 2004). Zapalenie układu limbicznego określa proces zapalny obejmujący hipokamp, ciało migdałowate, rzadziej podstawne obszary płata czołowego oraz wyspę. Na obraz kliniczny typowego LE składają się: niepokój, depresja, zaburzenia snu, napady padaczkowe oraz zaburzenia pamięci krótkoterminowej. Jego cechą charakterystyczną jest podostry rozwój zaburzeń czynności poznawczych, które narastają w ciągu dni lub tygodni i najczęściej dotyczą pogorszenia pamięci krótkoterminowej (Gultekin i wsp. 2000). Wśród innych zaburzeń czynności poznawczych obserwuje się: apraksję, afazję, akalkulię, zaburzenia myślenia abstrakcyjnego i agnozję wzrokową (Gultekin i wsp. 2000). Zaburzenia psychiczne występujące u chorych z LE obejmują: zaburzenia afektywne, omamy, odhamowanie/zaburzenia osobowości (Gultekin i wsp. 2000). Ponadto często rozwija się splątanie, rzadziej obserwuje się mioklonie i inne zaburzenia ruchowe. Jeśli proces zapalny sięga podwzgórza, pojawiają się senność, hipertermia oraz zaburzenia endokrynologiczne (Gultekin i wsp. 2000).

Zaproponowano (Vedeler i wsp. 2006) następujące kryteria diagnostyczne LE:

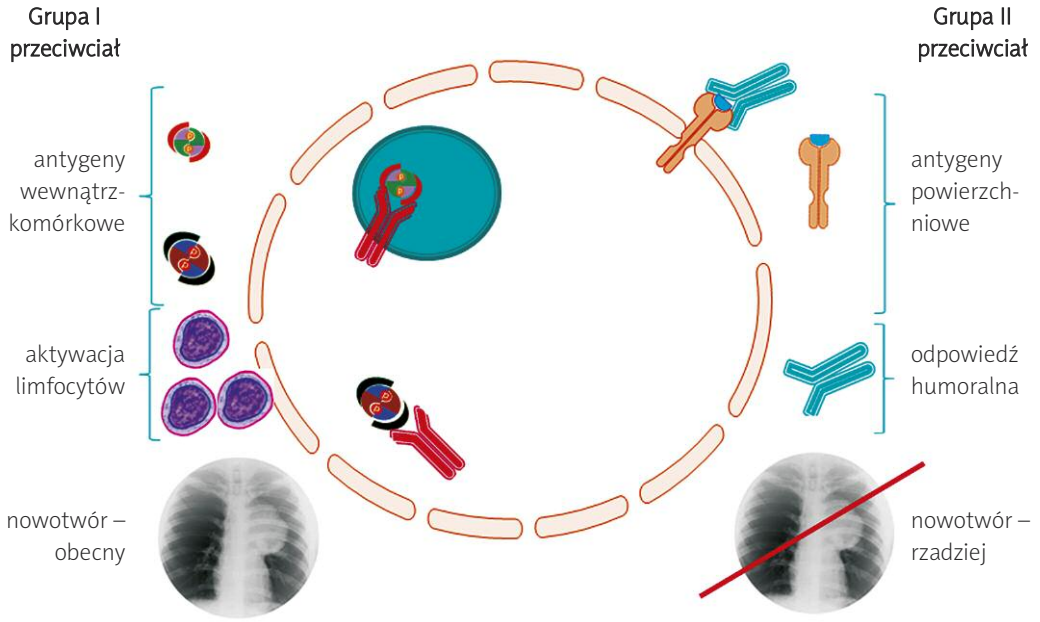
1) obraz kliniczny obejmujący zaburzenia osobowości, drażliwość, depresja, napady padaczkowe, zaburzenia pamięci i otępienie,
2) odstęp czasu poniżej 4 lat pomiędzy rozwojem objawów a rozpoznaniem nowotworu,
3) wykluczenie innych powikłań neuroonkologicznych,
4) stwierdzenie przynajmniej jednego z poniższych:
   - odczyny zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym przy prawidłowej cytozie,
   - zmiany w płatach skroniowych w MRI,
   - czynność napadowa w EEG w okolicach skroniowych.

Wykrycie obecności przeciwciał onkoneuronalnych u chorych z typowym zespołem objawów pozwala na ustalenie pewnego rozpoznania (Graus i wsp. 2004). Autoprzeciwciała wykrywane u chorych z LE dzieli się obecnie na dwie grupy (tabela 2.), podkreślając ich znaczenie w różnicowaniu przyczyn choroby oraz odmienność postępowania w obu przypadkach (ryc. 1.). Przeciwciała onkoneuronalne wskazują na paranowotworowy charakter LE, który jest wskazaniem do podjęcia badań diagnostycznych zmierzających do wykrycia pierwotnego ogniska nowotworowego. Z kolei obecność przeciwciał przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym przemawia za nieparanowotworowym, „czysto" autoimmunologicznym charakterem LE, które dobrze odpowiada na włączone leczenie immunomodulujące.

W ponad połowie przypadków LE rozpoznaje się pierwotny nowotwór, którym najczęściej jest rak drobnokomórkowy płuc oraz nowotwór jądra.

Tabela 2. Autoprzeciwciała wykrywane u chorych z zapaleniem układu limbicznego

Przeciwciała skierowane przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym (grupa I)	Przeciwciała skierowane przeciw antygenom powierzchniowym (grupa II)
1. Dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne:	– anty-NMDA R
– anty-Hu	– anty-AMPA R
– anty-Yo	– anty-GABA R_B
– anty-Ri	– anty-VGKC (*voltage-gated potassium channel*)
– anty-CV2/CRMP5 (*collapsin response-mediated protein 5*)	*anty-LGI1
– anty-amfifizyna	*anty-CASPR2
– anty-Ma/Ta	– anty-VGCC (*voltage-gated calcium channel*)
2. Inne:	– anty-akwaporyna-4
– anty-SOX1/AGNA	– anty-GlyR
– anty-GAD (*glutamic acid decarboxylase*)	– anty-mGluR1 (metabotropowy receptor glutaminergiczny)
– anty-Tr	– anty-mGluR5



Ryc. 1. Znaczenie odmienności reakcji immunologicznej u chorych z zapaleniem układu limbicznego

Wykrywa się także raka piersi, grasiczaka, chłoniaka czy potworniaka jajnika (Lawn i wsp. 2003; Gultekin i wsp. 2000). Ponieważ w ok. 2/3 przypadków objawy LE, tak jak i innych neurologicznych zespołów paranowotworowych, wyprzedzają kliniczne ujawnienie się pierwotnego nowotworu, zalecane jest prowadzenie badań przesiewowych, które powinny być powtarzane co 3 do 6 miesięcy aż do czasu wykrycia guza (Titulaer i wsp. 2011). Typ wykrytego przeciwciała onkoneuronalnego oraz wiek i płeć chorego z LE mogą sugerować lokalizację nowotworu. U mężczyzn powyżej 60. roku życia z przeciwciałami anty-Hu prawdopodobny jest nowotwór płuc, najczęściej rak drobnokomórkowy (Graus i wsp. 2001; Gultekin i wsp. 2000). U młodych mężczyzn z przeciwciałami anty-Ma/Ta diagnostyka powinna być ukierunkowana na raka jąder (Landolfi i Nadkarni 2003). Z kolei u chorych z przeciwciałami anty-CV2 wykrywa się grasiczaka lub drobnokomórkowego raka płuc (Yu i wsp. 2001). Niekiedy w paranowotworowych LE nie występują przeciwciała onkoneuronalne (ok. 30–40%), w tych przypadkach wykrywa się nowotwory płuc (Gultekin i wsp. 2000; Lawn i wsp. 2003). Z drugiej strony autoprzeciwciała wykrywano u chorych z nowotworami płuc, u których nie występowały (jeszcze?) objawy neurologicznych zespołów paranowotworowych (Michalak i wsp. 2009; Monstad i wsp. 2009; Stefens-Stawna i wsp. 2013).

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazuje u 80% chorych zmiany w postaci nieznacznej lub umiarkowanej pleocytozy (zwykle poniżej 100 komórek/μl) oraz zwiększenia stężenia białka (zwykle $<$ 150 mg/dl) i immunoglobuliny G (IgG) oraz obecność prążków oligoklonalnych (Gultekin i wsp. 2000; Lawn i wsp. 2003).

Badanie tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego jest ważnym elementem postępowania diagnostycznego u chorych z LE (Thuerl i wsp. 2003). Jedno- lub obustronne hiperintensywne zmiany w sekwencji T2 i FLAIR w obrębie układu limbicznego, podwzgórza i pnia mózgu stwierdza się u większości chorych (65–80%) (Gultekin i wsp. 2000; Lawn i wsp. 2003).

U niemal wszystkich chorych z LE odnotowuje się odchylenia w badaniu EEG, które wykazuje ogniskowo występującą czynność napadową jedno- lub obustronnie bądź ogniskowo pojawiające się lub uogólnione fale wolne.

Diagnostyka różnicowa LE uwzględnia choroby o podłożu metabolicznym (hipo- lub hiperglikemia, dyselektrolitemie), zakaźnym (opryszczkowe zapalenie mózgu), zapalnym (encefalopatia Hashimoto) oraz zwyrodnieniowym (choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe), a także zaburzenia psychiczne: schizofrenię, depresję i zaburzenia dwubiegunowe.

Wykluczenie powyższych przyczyn, przy podejrzeniu paranowotworowego charakteru LE, jest wskazaniem do przeprowadzenia badań przesiewowych zmierzających do wykrycia nowotworu:

- tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha i miednicy,

- USG jąder,
- mammografii,
- FDG-PET całego ciała (Titulaer i wsp. 2011).

Nieparanowotworowy charakter choroby jest bardziej prawdopodobny u osób z przeciwciałami skierowanymi przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym (tabela 2.), np. skierowanym przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem (anty-VGKC) (Schott i wsp. 2003). Oczywiście paranowotworowe podłoże nie jest w tych przypadkach wykluczone. U chorych z przeciwciałami anty-VGKC oprócz zaburzeń czynności poznawczych obserwuje się zaburzenia lękowe, niestabilność emocjonalną, omamy wzrokowe (Ahmad i Doran 2009) oraz słuchowe (Derry i wsp. 2011). Rokowanie jest dobre, a występowanie w tych przypadkach objawów, np. amnezji, odwracalne (Ahmad i Doran 2009). Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystuje się wykrywanie przeciwciał przeciw podjednostkom kanałów potasowych bramkowanych napięciem: anty-LGI1 i CASPR2. U chorych z przeciwciałami anty-LGI1 obserwuje się typowe objawy LE, którym towarzyszą ponadto: hiponatremia, zaburzenia fazy snu REM i toniczne napady padaczkowe ograniczone do okolicy twarzowo-ramiennej (Irani i wsp. 2011). Pomimo dobrej odpowiedzi na leczenie w zakresie ogólnego stanu u chorych utrzymują się zaburzenia pamięci. Rzadziej wykrywa się obecność przeciwciał anty-CASPR2, występujących w przypadkach, którym towarzyszy zespół nadpobudliwości nerwów obwodowych, zespół Morvana, objawy opuszkowe, niezborność i ból neuropatyczny (Becker i wsp. 2012).

Ważny problem kliniczny stanowią zapalenia układu limbicznego i zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDA. Klinicznie przebiegają one z zaburzeniami czynności poznawczych i zachowania z towarzyszącymi zaburzeniami ruchowymi (dyskinezy ustno-twarzowe, dystonia), napadami padaczkowymi, zaburzeniami mowy, zaburzeniami autonomicznymi, a w cięższych przypadkach z ośrodkowymi zaburzeniami oddychania (hipowentylacja), katatonią i zaburzeniami świadomości. Większość chorych stanowią młode kobiety lub dziewczęta (Titulaer i wsp. 2012). Nieco mniej niż połowa przypadków o podłożu paranowotworowym jest związana z występowaniem potworniaka jajnika (Dalmau i wsp. 2011). Podkreśla się niemal całkowite wycofywanie się objawów LE związanego z przeciwciałami anty-NMDA po zastosowaniu leczenia immunomodulującego (Dalmau i wsp. 2011; Titulaer i wsp. 2012). U chorych z przeciwciałami anty-AMPAR dominują zaburzenia psychiczne oraz pamięci, a w większości przypadków LE ma paranowotworowy charakter i związane jest z nowotworami płuc, piersi i grasicy (Lai i wsp. 2009). Z kolei chorzy z przeciwciałami anty-GABA-R_B prezentują klinicznie ciężkie postaci padaczki, a w połowie przypadków LE związane jest z drobnokomórkowym rakiem płuca (Lancaster i wsp. 2010). Z kolei przeciwciała anty-mGluR5 obserwowano u chorych z zespołem Ophelii wyprzedzającym rozpoznanie ziarnicy złośliwej (Lancaster i wsp. 2011).

Ostatnio przeprowadzono analizę profilu zaburzeń czynności poznawczych oraz rokowania w zależności od rodzaju przeciwciał występujących u chorych z LE (Frisch i wsp. 2013). Neuroobrazowanie u chorych z LE i potwierdzonym występowaniem przeciwciał przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym (grupa II) nie różni się od przypadków z przeciwciałami onkoneuronalnymi (grupa I, tabela 2.). Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego jest zwykle w tych przypadkach prawidłowy lub wykazuje jedynie nieznaczne wykładniki procesu zapalnego.

Skuteczność leczenia LE o podłożu paranowotworowym i nieparanowotworowym różni się, wykazując korzystniejszy przebieg w przypadkach niezwiązanych z nowotworami. Rozważane algorytmy postępowania (Grisold 2011) uwzględniają trzy drogi.

W przypadkach zapaleń układu limbicznego i przeciwciałami z grupy I wskazuje się na zastosowanie leczenia drugiego rzutu:

- cyklofosfamid (2 mg/kg m.c./dobę w stałym dawkowaniu doustnym lub raczej 500–1000 mg/m^2 p.c. podawane w dożylnych comiesięcznych pulsach,
- rituksymab (375 mg/m^2 p.c. cotygodniowo przez 4 tygodnie lub 1 g co 2 tygodnie).

Z kolei u chorych, u których wykryto obecność przeciwciał przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym proponowane jest zastosowanie terapii pierwszorzutowej:

- dożylne immunoglobuliny (0,4 g/kg m.c./dobę przez 5 dni), wysokie dawki steroidów (1 g metyloprednizolonu dożylnie przez 5 dni), plazmafereza,

i w przypadku dobrej odpowiedzi – leczenia podtrzymującego:

- steroidy, azatiopryna (2–3 mg/kg m.c./dobę doustnie), mykofenolan mofetilu (1–2 g/dobę).

Jeśli terapia pierwszorzutowa nie jest skuteczna, wskazuje się na zastosowanie leczenia drugiego rzutu.

Podsumowując – zaburzenia czynności poznawczych stanowią nowy aspekt kliniczny oraz cel terapeutyczny u chorych na stwardnienie rozsiane oraz z ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego. Wykrycie dysfunkcji poznawczych w przebiegu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego wskazuje na zajęcie struktur mózgu przez autoimmunologiczną patologię skierowaną przeciw akwaporynie 4, ukazując wykroczenie jej poza obszary funkcjonalne dotychczas uznawane za typowe dla NMO. Nowoczesna diagnostyka zapaleń układu limbicznego oparta na oznaczaniu autoprzeciwciał umożliwia różnicowanie jego przyczyn, a ponadto dostarcza danych będących podstawą decyzji terapeutycznych umożliwiających modyfikację przebiegu klinicznego, również w zakresie czynności poznawczych.

Piśmiennictwo

1. Ahmad A, Doran M. A treatable form of amnesia and rapid cognitive decline. QJM 2009; 102: 145-146.
2. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. J Neurol 2012; 259: 139-146.
3. Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Reuter F, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. BMC Neurology 2011; 11: 17.
4. Blanc F, Zéphir H, Lebrun C, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2008; 65: 84-88.
5. Becker EB, Zuliani L, Pettingill R, et al. Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 437-440.
6. Brass SD, Caramanos Z, Santos C, et al. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. Pediatr Neurol 2003; 29: 227-231.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011; 10: 63-74.
8. Derry CP, Wilkie MD, Al-Shahi Salman R, Davenport RJ. Autoimmune limbic encephalitis. Clin Med 2011; 11: 476-478.
9. Faiss JH. Cognitive dysfunction in different stages in multiple sclerosis-presentation of 3 cases. J Neurol 2007; Suppl 2: II77-79.
10. Fox RJ, Cronin T, Lin J, et al. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32: 85-91.
11. Frisch C, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Neuropsychological course of voltage-gated potassium channel and glutamic acid decarboxylase antibody related limbic encephalitis. Eur J Neurol 2013; 20: 1297-1304.
12. Ghosh N, DeLuca GC, Esiri MM. Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. J Neurol Sci 2004; 222: 29-34.
13. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001; 124: 1138-1148.
14. Graus F, Delattre JY, Antoine JC i wsp., for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1135-1140.
15. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. Brain 2000; 123: 1481-1494.
16. Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL, et al. Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. Pediatr Neurol 2003; 29: 117-123.
17. He D, Chen X, Zhao D, Zhou H. Depression, fatigue, and activities of daily living in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. Intern J Neurosci 2011a; 121: 677-683.
18. He D, Wu Q, Chen X, et al. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. Brain Cogn 2011; 77: 80-88.
19. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, et al. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Brain Behav Immun 2010; 24: 1148-1155.
20. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. Ann Neurol 2011; 69: 892-900.
21. Jacobs RK, Anderson VA, Neale JL, et al. Neuropsychological outcome after acute disseminated encephalomyelitis: impact of age at illness onset. Pediatr Neurol 2004; 31: 191-197.
22. Kalinowska-Łyszczarz A, Pawlak MA, Michalak S, et al. Immune cell NT-3 expression is associated with brain atrophy in multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol 2011; 240-241: 109-113.
23. Kalinowska-Łyszczarz A, Pawlak MA, Michalak S, Losy J. Cognitive deficit is related to immune-cell beta-NGF in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci 2012; 321: 43-48.
24. Koziol JA, Wagner S, Sobel DF, et al. Asymmetries in the spatial distributions of enhancing lesions and black holes in relapsing-remitting MS. J Clin Neurosci 2005; 12: 895-901.
25. Kuni BJ, Banwell BL, Till C. Cognitive and behavioral outcomes in individuals with a history of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Dev Neuropsychol 2012; 37: 682-696.
26. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, et al. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. Mult Scler 2013; 19: 1765-1772.
27. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol 2009; 65: 424-434.
28. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol 2010; 9: 67-76.
29. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology 2011; 77: 1698-1701.
30. Landolfi JC, Nadkarni M. Paraneoplastic limbic encephalitis and possible narcolepsy in a patient with testicular cancer: case study. Neuro Oncol 2003; 5: 214-216.
31. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1363-1368.
32. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004; 364: 2106-2112.

33. Liu Y, Liang P, Duan Y, et al. Abnormal baseline brain activity in patients with neuromyelitis optica: a resting-state fMRI study. Eur J Radiol 2011; 80: 407-411.
34. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. J Neurol 2002; 249: 100-104.
35. Michalak S, Cofta S, Piatek A, et al. Onconeuronal and antineuronal antibodies in patients with neoplastic and non-neoplastic pulmonary pathologies and suspected for paraneoplastic neurological syndrome. Eur J Med Res 2009; 14 Suppl 4: 156-161.
36. Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, et al. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. Cancer Immunol Immunother 2009; 58: 1795-1800.
37. Mori F, Kusayanagi H, Buttari F, et al. Early treatment with high-dose interferon beta-1a reverses cognitive and cortical plasticity de?cits in multiple sclerosis. Funct Neurol 2012; 27: 163-168.
38. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18: 1466-1471.
39. Poser CM, Brinar VV. Disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: two different diseases – a critical review. Acta Neurol Scand 2007; 116: 201-206.
40. Richer LP, Sinclair DB, Bhargava R. Neuroimaging features of acute disseminated encephalomyelitis in childhood. Pediatr Neurol 2005; 32: 30-36.
41. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. J Clin Neurosci 2007; 14: 919-927.
42. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, et al. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. Neurology 2013; 80: 1501-1508.
43. Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 2003; 361: 1266.
44. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. J Neurol 2006; 253: 1002-1010.
45. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, et al.; Copaxone Study Group. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. J Neurol Sci 2007; 255: 57-63.
46. Silber E, Sharief MK. Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. J Neurol Sci 1999; 170: 11-18.
47. Stefens-Stawna P, Piorunek T, Gabryel-Batura H, et al. Neurological paraneoplastic syndromes in lung cancer patients. Adv Exp Med Biol 2013; 756: 333-339.
48. Stoquart-Elsankari S, Bottin C, Roussel-Pieronne M, Godefroy O. Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: an attentional deficit? Clin Neurol Neurosurg 2010; 112: 226-232.
49. Stübgen JP. Subacute encephalopathy associated with aquaporin-4 autoantibodies: a report of 2 adult cases. Clin Neurol Neurosurg 2012; 114: 1110-1113.
50. Suppiej A, Vittorini R, Fontanin M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: focus on relapsing patients. Pediatr Neurol 2008; 39: 12-17.
51. Tinnefeld M, Treitz FH, Haase CG, et al. Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 319-326.
52. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al.; European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2011; 18: 19-e3.
53. Titulaer MJ, McCracken L, Cuellar IG, et al. Clinical features, treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology 2012; 78: PL01.001.
54. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006; 13: 682-690.
55. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999; 53: 1107-1114.
56. Winkelmann A, Engel C, Apel A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol 2008; 255: 309-310.
57. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma – related autoimmunity. Ann Neurol 2001; 49: 146-154.