

Limbiczne zapalenie mózgu u dzieci

Limbic encephalitis in children

Maciej Kamiński¹ , Justyna Paprocka^{1,2} 

¹Oddział Pediatrii i Neurologii Wzrostu i Rozwoju, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

²Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Limbiczne zapalenie mózgu (LE, *limbic encephalitis*) jest coraz częściej rozpoznawanym kliniczno-patologicznym zespołem objawów o podłożu immunologicznym, w którym występują zaburzenia psychiczne, poznawcze, napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości lub bez nich oraz uogólnione napady padaczkowe. W przeszłości LE uważano za chorobę rzadką, najczęściej paraneoplastyczną, o niekorzystnym rokowaniu. Jednak dzięki odkrywaniu nowych przeciwciał skierowanych przeciwko białkom powierzchniowym lub synaptycznym komórek, wiadomo, że w znacznej części przypadków LE nie ma związku z jakimkolwiek nowotworem złośliwym i wiąże się z dobrym rokowaniem w przypadku wczesnego zastosowania odpowiedniego leczenia.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, dzieci, etiologia, obraz kliniczny, kryteria rozpoznania, diagnostyka różnicowa, leczenie

ABSTRACT

Limbic encephalitis (LE) is an increasingly recognised clinicopathological syndrome with an immunological basis. It is most often subacute with psychiatric and cognitive impairment, focal seizures with impaired consciousness or generalised epileptic seizures. In the past, LE was considered a rare disease, usually paraneoplastic, with an unfavourable prognosis. However, with the discovery of new antibodies against cell surface or synaptic proteins, it is now known that in a significant proportion of cases LE is unrelated to any malignancy and is associated with a good prognosis if appropriate treatment is administered early.

Keywords: autoimmune encephalitis, children, etiology, clinical picture, diagnostic criteria, differential diagnosis, treatment

Neurol Dziec. 2023; 33; 61: 41–53

WSTĘP

Przyczyny zapalenia mózgu są bardzo liczne. Odkrycie, że wiele zapaleń mózgu ma podłoże autoimmunologiczne, zmieniło podejście do diagnozowania i leczenia tych zaburzeń. Po raz pierwszy limbiczne zapalenie mózgu (LE) zostało opisane w 1960 roku na przykładzie 6 chorych zmarłych z powodu postępującej choroby neurologicznej, której towarzyszyły zaburzenia pamięci epizodycznej, zaburzenia nastroju, napady padaczkowe oraz inne zaburzenia funkcji mózgu, pnia mózgu a także polineuropatia [1]. W 1968 roku u czterech z tych osób autopsyjnie potwierdzono obecność nowotworu z lokalizacją poza ośrodkowym układem nerwowym.

Autoimmunologiczne zapalenia mózgu (AE, *auto-immune encephalitis*) są konsekwencją stanu zapalnego wywołanego przez przeciwciała skierowane przeciwko specyficznym antygenom mózgowym zwykle zlokalizowanym w układzie limbicznym. Na obraz kliniczny limbicznego zapalenia mózgu (LE, *limbic encephalitis*) oprócz typowych objawów zapalenia mózgu takich jak gorączka, zaburzenia świadomości, deficyty neurologiczne, ogniskowe lub uogólnione napady padaczkowe składają się zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia psychiczne czy psychiatryczne [2]. Limbiczne zapalenie mózgu jest jednym z najlepiej scharakteryzowanych klinicznie i radiologicznie autoimmunologicznych zapaleń mózgu, obejmującym przyśrodkowe

Adres do korespondencji:

Justyna Paprocka

Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 16, 40–752 Katowice

e-mail: jpaprocka@sum.edu.pl

Opublikowano: 28.03.2024

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

okolice płątów skroniowych, ciało migdałowe i zakręt obręczy.

Etiologia limbicznego zapalenia mózgu jest zróżnicowana — może mieć charakter zespołu paranowo-tworowego lub występować jako choroba autoimmunologiczna nieparanowotworowa z obecnością określonych przeciwciał, może również towarzyszyć chorobom zakaźnym [3].

Rozpoznanie LE jest trudne ze względu na podobieństwo objawów do innych chorób zapalnych mózgu, infekcji, chorób neurometabolicznych i psychiatrycznych. Jest to szczególnie trudne u dzieci z powodu ich ograniczonej zdolności opisywania objawów [4].

Diagnostyka schorzenia obejmuje badania laboratoryjne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), badania neuroobrazowe — MR głowy, badanie EEG, a w przypadku zespołu paranowotworowego badania mające na celu poszukiwanie guza podstawowego.

Konwencjonalne leczenie obejmuje sterydy, dożylną podaż immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*), plazmaferezę (PLEX), w leczeniu drugiego rzutu znajduje zastosowanie rytuksymab. Coraz częściej pojawiają się doniesienia o alternatywnych metodach leczenia u pacjentów opornych na wcześniej wymienione terapie, aczkolwiek poziom dowodów na skuteczność niektórych leków opiera się na pojedynczych doniesieniach, a dowody z badań klinicznych są ograniczone [5].

ETIOLOGIA

Zapalenie mózgu o etiologii nieinfekcyjnej mogą wywoływać autoprzeciwciała przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym, które są częściej związane z występowaniem nowotworów: Hu, Ri, Yo, Ma2, CV2, GAD65, SOX1 (AGNA), Tr oraz przeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym błony komórkowej: kompleks VGKC (LGI1, CASPR2, kontaktyna-2), przeciwciała NMDA, AMPA, MOG, GABA, VGCC, akwaporyna-4. Najczęstszymi przeciwciałami wywołującymi autoimmunologiczne zapalenie mózgu są przeciwciała NMDA oraz LGI1 [6–8].

Dodatkowo, opisywane są występujące dość rzadko neuronalne zespoły przeciwciał powierzchniowych (NSAS, *neuronal surface antibody syndromes*), których najczęstszym objawem klinicznym jest autoimmunologiczne (w tym limbiczne) zapalenie mózgu: anti-D2R, anti-GABAAR, anti-GlyR, anti-GABABR, anti-AMPA, anti-mGluR5, anti-mGluR1, anti-DPPX, anti-IgLON5, przeciwciała przeciw amfizynowe [9].

Istotą autoimmunologicznego zapalenia mózgu jest występowanie autoprzeciwciał w PMR oraz surowicy, głównie w klasie IgG, które przyłączają się do antygeny powierzchniowego ważnego dla działania neuronu. W przeciwieństwie do przeciwciał onkoneuralnych wiążących się najczęściej z antygenami wewnątrzkomórkowymi, autoprzeciwciała

przeciwko antygenom powierzchniowym mogą się połączyć z antygenem bez uszkodzenia komórki. Obecność przeciwciał towarzyszy nowotworom, lecz nie jest główną przyczyną zespołów paranowotworowych, za którą uważa się występowanie komórek immunokompetentnych, głównie cytotoksycznych limfocytów T specyficznych dla antygenów nowotworu i antygenów pęcherzyków synaptycznych [2].

Najczęstszymi nowotworami współistniejącymi z PLE (*paraneoplastic limbic encephalitis*) są rak drobnokomórkowy płuca (40%), zarodkowe nowotwory jądra (20%), rak sutka (8%), ziarnica złośliwa, grasiczak, potworniak niedojrzały. Wystąpienie limbicznego zapalenia mózgu u 2/3 chorych wyprzedza rozpoznanie choroby nowotworowej [10].

Rozpoznanie tych zaburzeń jest ważne, ponieważ bez immunoterapii rokowanie jest zazwyczaj złe. W przeciwieństwie do tego, agresywna immunoterapia wydaje się być korzystna, jej zastosowanie czasem wiąże się ze znaczną poprawą stanu pacjenta [11].

Pomimo zaawansowanych technik diagnostyki molekularnej i serologicznej patogenu sprawczego nie udaje się wykryć nawet u 60% pacjentów. Stąd etiologia zapalenia mózgu pozostaje nierozwiązana w około 50% wszystkich przypadków [12].

Częstość i związek występowania nowotworów z LE przedstawia tabela I, natomiast w tabelach II oraz III przedstawiono charakterystykę zapaleń mózgu na podstawie obecności niektórych przeciwciał.

W etiologii limbicznego zapalenia mózgu warto zwrócić szczególną uwagę na etiologię opryszczkową. Opryszczkowe zapalenie mózgu (HSE, *herpes simplex encephalitis*) powoduje co najmniej 20% przypadków o ostrym przebiegu. Objawy kliniczne i badania obrazowe LE spowodowane przez autoimmunologiczne zapalenie mózgu lub HSE mogą być podobne. Ludzki wirus opryszczki HHV 6 jest najczęściej związany z ostrym LE po przeszczepach, natomiast najczęstszym czynnikiem HSE jest wirus opryszczki typu 1. HSE charakteryzuje się wysokimi wskaźnikami śmiertelności i zachorowalności. Zarówno HSE jak i LE obejmują płaty skroniowe w badaniu MR głowy [15].

Istnieją dowody na to, że HSE wyzwała autoimmunizację powodując autoimmunologiczne zapalenie mózgu po HSE (AEaHSE, *autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis*). To prawdopodobnie wyjaśnia przedłużające się lub nietypowe objawy neurologiczne po skutecznej kontroli infekcji wirusowej. Nieprawidłowości te związane są wystąpieniem zespołu opisywanego jako „nawracający stan po HSE” lub „choreoatetoza po HSE”, pojawiającego się kilka tygodni po wyzdrowieniu (mediana czasu 1 miesiąc). Częstość występowania AEaHSE nie jest dokładnie znana, wynosi od 7% do > 25% wszystkich przypadków HSE.

Tabela I. Przeciwciała limbicznego zapalenia mózgu, ich częstość występowania i związane z nimi procesy ekspansywne [13]

Table I. (Limbic encephalitis antibodies, their prevalence and associated tumors) [13]

Przeciwciało	Częstość występowania nowotworów (%)	Powiązany proces rozrostowy
Przeciwciała przeciwko antygenowi zewnątrzkomórkowemu (antygeny powierzchniowe komórki lub synaptyczne)		
LGI1	10	Niespecyficzne (grasiczaki, rak piersi)
CASPR2	20	Grasiczak
NMDA-R	40	Potworniak jajnika
GABA-Br	50	SCLC
mGluR5	50	Chłoniak Hodgkina
AMPA	60	SCLC, grasiczak
Przeciwciała przeciwko antygenowi wewnątrzkomórkowemu		
GAD	25	SCLC, grasiczak
Hu	90	SCLC
Ma2	90	Guz jądra
Amfifizyna	90	SCLC, rak piersi
CRMP5	90	SCLC, grasiczak

AMPA — receptor kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego; CASPR2 — białko podobne do kontaktyny 2; CRMP5 — białko-5 mediatora odpowiedzi kolapsy; GABA-Br — receptor kwasu gamma-aminomasłowego typu B; GAD — dekarboksylaza kwasu glutaminowego; LGI1 — białko bogate w leucynę nieaktywne w glejakach, typu 1; mGluR5 — receptor metabotropowy dla glutaminianu; NMDA-R — receptor N-metylo-D-asparagianu; SCLC — drobnokomórkowy rak płuca

Wiadomo, że częściej występuje u młodszych dzieci, które prezentują głównie zaburzenia ruchowe, w odróżnieniu od dorosłych, u których dominują zaburzenia psychiatryczne. Napady padaczkowe w AEaHSE zarówno w grupie dzieci jak i dorosłych są rzadsze niż w HSE (30% vs 70%). Różnice pomiędzy nawrotem HSE a AEaHSE obejmują: ujemne badanie PMR w kierunku HSV, obraz rezonansu magnetycznego inny niż w HSE, brak skuteczności leczenia w przypadku ponownie podanego acyklowiru, obecność przeciwciał antyneuralnych (głównie anty NMDAR, stwierdzano również GABAAR, GABABR, CASPR2) w surowicy i PMR, włączenie terapii immunosupresyjnej daje dużą poprawę kliniczną. Wydaje się, że monitorowanie produkcji przeciwciał anty NMDAR we wszystkich przypadkach HSE może prowadzić do wcześniejszego rozpoznania AEaHSE i podania skutecznej terapii [16].

W tabeli IV przedstawiono różnicowanie opryszczkowe oraz limbicznego zapalenia mózgu.

Częstość występowania

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu jest istotną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia mózgu wynosząca 13,7/100 000 (dane z 2014 roku) nie różniła się istotnie od częstości występowania wszystkich zakaźnych zapaleń mózgu (11,6/100 000; $p = 0,63$) [17].

Średnia częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia mózgu, w którym pośredniczą przeciwciała, w Holandii w latach 2015–2018 wynosiła 1,54 dzieci/1000 000 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence intervals*) 0,95–2,35] [18].

Pomimo szeroko przeprowadzonej diagnostyki w 60% przypadków przyczyna LE pozostaje nieokreślona. Dokładna częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia mózgu (w tym limbicznego) jest nieznaną, ze znacznym wzrostem opisów przypadków w ciągu ostatnich lat, związanym z postępowaniem w identyfikacji przeciwciał przeciwko specyficznemu antygenowi komórkowemu [2].

Limbiczne zapalenie mózgu jest jednym z najczęstszych zespołów paranowotworowych. PLE występuje u 0,01% pacjentów z nowotworami [19].

Zgodnie z badaniami Christopher P. Derry i wsp. szacuje się, że 60–70% przypadków limbicznego zapalenia mózgu ma paranowotworowe podłoże [20]. W dostępnej literaturze istnieje niewiele danych liczbowych opisujących powiązania limbicznego zapalenia mózgu z procesami nowotworowymi u dzieci, wskazują one jednak, że nowotwory u dzieci są rzadszą przyczyną LE niż u dorosłych [21–23, 28].

Według Ibrahim Ismail i wsp. paranowotworowe zespoły neurologiczne występują u mniej niż 1/10000 wszystkich pacjentów z procesem rozrostowym i mogą poprzedzać kliniczne wykrycie nowotworu nawet o 5 lat u 70–80% chorych [10].

Objawy kliniczne

Autoimmunologiczne LE jest rzadkim ale dobrze rozpoznany stanem neurozapalnym o ostrym lub podostrym początku, w której oprócz typowych objawów zapalenia mózgu takich jak gorączka, zaburzenia świadomości, ogniskowe deficyty neurologiczne, napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości lub uogólnione napady padaczkowe, charakteryzuje się zaburzeniami neuropsychiatrycznymi

Tabela II. Charakterystyka zapalen mózgu na podstawie niektórych przeciwciał. Tabela według JCollao-Parra JP i wsp. w modyfikacji własnej [2]
 Table II. Characteristics of encephalitis based on some antibodies. The table according to JCollao-Parr JP et al. in own modification [2]

Przeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym komórki						
	NMDA-R	LGI-1	R-AMPA	R-GABA B	R-GABA A	DPPX
Prezentacja kliniczna	Encfalopatia wieloetapowa: objawy prodromalne, psychiatryczne, poznawcze, dyskinety twarzy, napady padaczkowe, katatonie, zaburzenia świadomości	Limbiczne zapalenie mózgu + napady -dystoniczne twarzowo-ramienne (postać krótkotrwałych skurczów dystonicznych mięśni twarzy i kończyny górnej po przeciwnej stronie ciała, mogą dotyczyć także kończyny dolnej)	Limbiczne zapalenie mózgu	Limbiczne zapalenie mózgu, głównie napady padaczkowe	Limbiczne zapalenie mózgu	Encfalopatia o powolnym przebiegu (8 miesięcy) Objawy prodromalne z utratą masy ciała i biegunką Limbiczne zapalenie mózgu + objawy pobudzenia OUN (drżenie, mioklonie, sztywność) Dysfunkcja mózdku i dysautonomia
Przebieg choroby	Dobra odpowiedź na leczenie, zwłaszcza w przypadku znalezienia i usunięcia guza. 10% zgonów. Nawroty kliniczne do 12%	Generalnie jednofazowy. 19% zgonów. Nawroty w 35%	Reaguje na leczenie, ale nawroty są częste. Po 5 latach bez zgonów. 16% nawrotów	Częściowa odpowiedź na leczenie. Całkowite wyleczenie w 36% i 21% częściowe wyleczenie. Słaby powrót do zdrowia związany z brakiem leczenia	80% odpowiada na immunoterapię częściowo lub całkowicie. 20% zgonów	Dobra odpowiedź na leczenie. 60% ze znaczną lub umiarkowaną poprawą, 23% bez poprawy, 17% zgonów, związanych z brakiem leczenia. 23% nawrotów
Związek z guzem lub inną patologią	Potworniaki jajnika lub inne w < 50%	Bardzo rzadkie występowanie guzów, 10% — grasiczak	Około 50% przypadków (grasiczak, guz płuca, piersi)		Rzadkie współwystępowanie nowotworów. Związany z innymi chorobami autoimmunologicznymi i przeciwciałami anty GAD65	Nowotwory linii B u 7% (Chłoniak z komórek płaszczki otaczających grudkę chłoną, chłoniak B, przewlekła białaczka limfatyczna linii B)
Badania uzupełniające	MR głowy: 50% — prawidłowy obraz mózgowia lub niespecyficzne zmiany; EEG: 80% — nieprawidłowości zmiany zapisu, 35-niespecyficzne, delta brush	MR: prawidłowy lub zmiany zanikowe lub limbiczne zapalenie mózgu	MR: typowe limbiczne zapalenie mózgu: hiperintensywność w sekwencji SET2 obustronnie w przysrodkowych częściach płatów skroniowych	MR: limbiczne zapalenie mózgu	MR: liczne hiperintensywne ogniska korowo-podkorowe w sekwencji SET2 i FLAIR	MR i EEG bez zmian
Metoda wykrywania	Immunofluorescencja pośrednia, ELISA, testy komórkowe, głównie synteza intratekalna	Immunofluorescencja pośrednia, test immunoprecypitacyjny, testy immunologiczne komórkowe, głównie synteza intratekalna i zewnątrzoponowa	Immunofluorescencja pośrednia, testy immunologiczne komórkowe, synteza intratekalna	Immunofluorescencja pośrednia, testy immunologiczne komórkowe, synteza intratekalna	Szczególnie płyn mózgowo-rdzeniowy, także w surowicy, pośrednia immunofluorescencja, komórkowe testy immunologiczne	Immunofluorescencja pośrednia, ELISA, immunoblot, testy komórkowe

Leczenie	Rytuksymab, dożylny immunoglobuliny, cyklofosfamid	Dożylny metyloprednizolon, dożylny immunoglobuliny, plazmafereza	Dożylny metyloprednizolon, dożylny immunoglobuliny, plazmafereza, rytuksymab, Cyklofosfamid	Dożylny metyloprednizolon, dożylny immunoglobuliny, plazmafereza	Immunoterapia, brak jednoznacznych danych dotyczących skutecznego leczenia	Dożylny metyloprednizolon, dożylny immunoglobuliny, plazmafereza, Rytuksymab
Przeciwciała przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym						
	ANA-1/anty Hu	Anty Ma2	ANA-2/anty Ri	Anty CV2/CRMP5	Anty-GAD 65	
Powiązane zespoły neurologiczne	Limbiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu i rdzenia, neuropatia czuciowa, zwyrodnienie mózdzku, neuropatia autonomiczna	Zapalenie układu limbicznego, zapalenie pnia mózgu, zwyrodnienie mózdzku	Zapalenie pnia mózgu, zespół opsklonie-mioklonie, zwyrodnienie mózdzku	Limbiczne zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, zwyrodnienie mózdzku, neuropatia czuciowo-ruchowa, płasawica	Limbiczne zapalenie mózgu, padaczka głównie płata skroniowego z umiarkowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych Jest również kojarzony z zespołem sztywnego człowieka. Zwykłe przewlekły przebieg. Stacjonarna ewolucja lub pogorszenie w 42%. Nawroty do 19%	
Współistnienie guza	98%	96%	97%	96%	-	
Guzy	SCLC, nerwiak niedojrzały, rak prostaty	Guzy jąder, SCLC, rak piersi	SCLC, guzy dróg rodnych, rak piersi	SCLC, grasiczak	Powiązanie z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca i zapalenie tarczycy	
Leczenie	Należy rozważyć terapię ukierunkowaną na limfocyty T (terapia CAR-T), słaba odpowiedź na immunoterapię	Należy rozważyć terapię ukierunkowaną na limfocyty T (terapia CAR-T), słaba odpowiedź na immunoterapię			Należy rozważyć Rytuksymab	

AC (antibodies) — przeciwciała; CKVD (voltage-gated potassium channel complex) — przeciwciała przeciwko kanałom potasowym; CSF (cerebrospinal fluid) — płyn mózgowo-rdzeniowy; DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein 6) — białko podobne do dipeptydylo-peptydazy 6; GAD (glutamic acid decarboxylase) — dekarboksylaza kwasu glutaminowego; LGI1 (leucine rich glioma inactivated 1) — białko bogate w leucynę nieaktywne w olejkach, typu 1; MR — rezonans magnetyczny; PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) — autoimmunologiczne zaburzenia neuropsychiatryczne u dzieci związane z infekcjami paciorkowcowymi; SCLC (small cell lung carcinoma) — drobnokomórkowy rak płuca

Tabela III. Charakterystyka autoimmunologicznego zapalenia mózgu u dzieci na podstawie niektórych przeciwciał według Garg D. i wsp. w modyfikacji własnej [14]**Table III. Characteristics of autoimmune encephalitis in children based on some antibodies according to Garg D. et al. in own modification) [14]**

Przeciwciało	Cechy kliniczne	Ocena w badaniu MR głowy	Związek z nowotworem
Anty-NMDAR	Drgawki, encefalopatia, dyskinezy, dysfunkcje układu autonomicznego, mutyzm	Hiperintensywność w okolicy przyśrodkowoskroniowej, szczotki delta w badaniu EEG	Potworniak jajnika
Przeciwciało receptorowi anty GABA-A	Drgawki, stan padaczkowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia poruszania się	Hiperintensywność okolicy przyśrodkowoskroniowej	Nowotwory grasicy, chłoniak Hodgkina
Przeciwciało receptorowi anty GABA-B	Jak w limbicznym zapaleniu mózgu	Hiperintensywność okolicy przyśrodkowoskroniowej, oraz korowo-podkorowej	Nowotwory płuc, grasicy
Przeciwciało receptorowi glicyny	Postępujące zapalenie mózgu i rdzenia ze sztywnością i mioklonami oraz zapalenie nerwu wzrokowego	Badanie MR głowy zazwyczaj prawidłowe	Brak
Przeciwciało receptorowi dopaminy anty-D2	Parkinsonizm, dystonia, letarg, objawy psychiatryczne	W badaniu MR głowy niekiedy obustronna hiperintensywność w okolicy jąder podstawy	Brak
Przeciwciało przeciwciało receptorowi anty AMPA	Jak w limbicznym zapaleniu mózgu	Brak cech charakterystycznych w badaniu MR głowy	Brak
Anty-mGluR5	Jak w limbicznym zapaleniu mózgu	W badaniu MR głowy może wystąpić hiperintensywność w okolicy hipokampa	Chłoniak Hodgkina
Anty-DPPX	Zespół sztywnego człowieka, mioklonie, ataksja, drżenia, parkinsonizm, opsoklonie-mioklonie	Brak cech charakterystycznych w badaniu MR głowy	Brak
Anty-Hu	Jak w limbicznym zapaleniu mózgu, padaczka lekooporna	Brak cech charakterystycznych w badaniu MR głowy	Neuroblastoma
Anty-Ma2	Jak w limbicznym zapaleniu mózgu	Brak cech charakterystycznych w badaniu MR głowy	Guzy jąder
Anty-GAD	Objawy neuropsychiatryczne, zaburzenia pamięci, napady ogniskowe, zespół sztywnego człowieka	MR głowy zazwyczaj prawidłowe. Może wystąpić hiperintensywność w okolicy hipokampa, móżdżku	Brak

EEG — elektrokardiogram; MR — rezonans magnetyczny

[20]. Rozpoznanie LE jest trudne ze względu na podobieństwo objawów do innych chorób zapalnych mózgu, infekcji, chorób metabolicznych (takich jak regres rozwoju, zaburzenia zachowania, napady padaczkowe, zaburzenia ruchowe) i psychiatrycznych. Jest to szczególnie trudne u dzieci z powodu ich ograniczonej zdolności opisywania objawów [4].

Limbiczne zapalenie mózgu obejmuje hipokamp, ciało migdałowate, przyśrodkową część płata skroniowego i podwzgórze, ale jak wykazano w badaniach autopsyjnych zmiany są zlokalizowane także w innych strukturach, co jest przyczyną różnorodności objawów klinicznych. Obraz kliniczny choroby jest zmienny. Uszkodzenie odrębnych struktur limbicznych może powodować określone objawy neuropsychiatryczne takie jak psychozy, zaburzenia rytmu okołodobowego, zmiany nastroju, upośledzenie funkcji poznawczych, dezorientację, splątanie, konfabulacje, niepamięć zdarzeń sprzed zachorowania.

Uszkodzenie podwzgórze może zmniejszyć lub zwiększyć apetyt lub libido, ciała migdałowate może zwiększyć agresję lub nasilać reakcje emocjonalne, hipokampa może spowodować deficyt pamięci [4, 24].

Objawy psychiczne mogą wahać się od łagodnych zmian nastroju i osobowości, do piorunującej psychozy występującej w ponad 50% przypadków. Psychoza pojawiająca się u dzieci w wieku poniżej 13 lat jest rzadka i uważana za sygnał wskazujący na inne schorzenie niż pierwotnie psychiatryczne. Dzieci częściej mają złożone objawy neuropsychiatryczne niż pojedyncze zespoły kliniczne. Izolowane objawy psychiatryczne powodują, że pierwszym specjalistą do którego trafiają pacjenci jest psychiatra.

Zazwyczaj dzieci z AE są wcześniej zdrowe. Objawy mogą rozwinąć się w ciągu dni, tygodni. Należy pamiętać o neurologicznym zespole neuropsychiatrycznym o ostrym

Tabela IV. Różnice w objawach oraz wykonywanych badaniach w procesie diagnostycznym pomiędzy opryszczkowym zapaleniem mózgu oraz limbicznym zapaleniem mózgu**Table IV. Differences in symptoms and tests performed in the diagnostic process between Herpes simplex encephalitis and limbic encephalitis**

	HSE	LE
Patomechanizm	Zakażenie pierwotne	Reakcja autoimmunologiczna
Objawy	<ul style="list-style-type: none"> Gorączka, Nawracające drgawki ogniskowe z następowymi objawami ubytkowymi, Ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości, Halucynacje węchowe/smakowe, Dezorientacja czasowo-przestrzenna, Zaburzenia mowy 	<ul style="list-style-type: none"> Gorączka, Zaburzenia świadomości, Ogniskowe deficyty neurologiczne, Napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości lub uogólnione napady padaczkowe, Zaburzenia neuropsychiatryczne
Badanie PMR	<ul style="list-style-type: none"> Pleocytoza limfocytna (kilkanaście do kilkaset komórek w mm³), Nieznacznie podwyższone stężenie białka, Prawidłowe stężenie glukozy, Obecność HSV1 w PMR techniką PCR, U 10 % pacjentów badanie ogólne PMR może nie wykazywać zmian lub pleocytoza może być zdominowana przez komórki wielojądrzaste, Obecność przeciwciał w klasie IgG, IgM w PMR i surowicy świadczące o intratekalnej produkcji przeciwciał 	<ul style="list-style-type: none"> Pleocytoza limfocytna, Podwyższony poziom białka, Obecność prążków oligoklonalnych
MR głowy	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany o charakterze martwiczo-krwotocznym z towarzyszącym obrzękiem w płatach skroniowych i/lub czołowych 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperintensywność sygnału w sekwencji SE T2 i w sekwencji FLAIR i/lub obrzęk przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zmiany te mogą być asymetryczne i mogą wzmacniać się po podaniu kontrastu, Zmiany w badaniach obrazowych mogą dotyczyć również obszarów pozalimbicznych, w tym kory czołowej lub ciemieniowej, mózdzku lub pnia mózgu
EEG	<ul style="list-style-type: none"> W pierwszej fazie choroby ogniskowe fale wolne, fale ostre lub iglice w zajętej okolicy mózgu czasami o charakterze pseudoperiodycznym 	<ul style="list-style-type: none"> Uogólnione fale wolne, czasem zmiany napadowe z płata skroniowego, W niektórych postaciach LE możemy zaobserwować specyficzny zapis, przykładem może być zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDA, w którym opisywane są skrajne szczotki delta

EEG — elektrokardiogram; HSE (*herpes simplex encephalitis*) — opryszczkowe zapalenie mózgu; HSV1 (*herpes simplex virus type 1*) — wirus opryszczki typu 1; LE (*limbic encephalitis*) — limbiczne zapalenie mózgu; MR — rezonans magnetyczny; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; PMR — płyn mózgowo-rdzeniowy

początku (PANS), w którym pacjenci często doświadczają rzutowo-remisyjnego przebiegu z szybkim narastaniem objawów i szybkim powrotem do wcześniejszego prawidłowego funkcjonowania w ciągu godzin lub dni, czasami bez leczenia [4].

Napady padaczkowe są częstym objawem AE, w tym limbicznego zapalenia mózgu, mogą być ogniskowe lub uogólnione, czasem mogą prowadzić do stanu padaczkowego, o wysokiej oporności na leczenie.

W niektórych AE profil napadów padaczkowych jest szczególnie dobrze scharakteryzowany i jest związany z konkretnymi przeciwciałami. Na przykład w zapaleniu mózgu z przeciwciałami LGI1 bardzo częste są napady ogniskowe a rzadko pojawiają się napady uogólnione. Patognomoniczne są napady dystoniczne twarzowo-ramienne, charakteryzujące się krótkotrwałymi dystonicznymi skurczami mięśni twarzy i kończyny górnej, które często występują setki razy dziennie. Ponadto pacjenci z LGI1 mogą mieć krótkotrwałe, powtarzające się napady piloerekcji, napadowe zawroty głowy, hiponatremię. Na-

pady w AE z przeciwciałami CASPR2, nie są tak precyzyjnie scharakteryzowane. Często występują napady ogniskowe i rzadko uogólnione, nie obserwuje się napadów dystonicznych twarzowo-ramiennych [8, 25].

U ponad 1/3 pacjentów obserwuje się różnorodne spektrum zaburzeń ruchowych. Często mają kombinację płasawicy, stereotypii i dystonii z ograniczonym drżeniem, które dotyczy kończyn, jak również twarzy i ust. Podobnie jak w napadach padaczkowych typ zaburzeń ruchowych jest czasem powiązany z określonym rodzajem autooprzeciwciał. I tak w przypadku obecności przeciwciał GlyR oraz DPPX charakterystyczne są hiperekpleksje z miokloniami, natomiast płasawica rzadko występuje w AE z przeciwciałami LGI1. Zaburzenia chodu są częste w obecności przeciwciał CASPR2 i IgLON5 [8, 26].

U wielu pacjentów z LE często występuje dysautonomia, która może objawiać się pod postacią dużych wahań ciśnienia tętniczego, tachy- lub bradyarytmii, asystolii, nadmiernej potliwości, hipowentylacji, zapań, zaburzeń termoregulacji [19].

Różnorodność i niestała obecność objawów klinicznych oraz badań diagnostycznych stanowią wyzwanie podczas diagnozowania limbicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDA. U pacjentów pediatrycznych silniej wyrażone są w tym zespole objawy neurologiczne (dyskinezy, napady drgawkowe), u chorych po 45. roku życia głównym objawem są zaburzenia pamięci, co wymaga różnicowania z innymi przyczynami otępienia.

Zespół Ofelii jest formą limbicznego zapalenia mózgu, które występuje w połączeniu z chłoniakiem Hodgkina diagnozowanym u dzieci i dorosłych. Wykazuje niezwykle odpowiedź na terapie onkologiczne i immunologiczne [27, 28].

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonywane z krwi obwodowej pozwalają potwierdzić obecność stanu zapalnego lub wykluczyć inne ogólnoustrojowe schorzenia przebiegające podobnie do limbicznego zapalenia mózgu (morfologia krwi, ocena białka C-reaktywnego, ferrytyny, poziomu witaminy B12, witaminy D3, kwasu mlekowego, TSH, FT4, przeciwciał skierowanych przeciwko peroksydazie tarczycowej *anty-TPO*, przeciwciał skierowanych przeciwko tyreoglobulinie — *aTG*, *anty-TG*, serologiczne w kierunku chorób infekcyjnych, przeciwciała przeciwwądrowe).

Wskazane jest wykonanie badania moczu celem wykluczenia obecności substancji psychoaktywnych.

Duże znaczenie w diagnostyce LE ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stwierdza się pleocytozę limfocytarną, podwyższony poziom białka, obecność prążków oligoklonalnych.

Częstość wykrywania zmian w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego zależy od rodzaju przeciwciał antyneuronalnych leżących u podłoża LE. Dla przykładu w zapaleniu mózgu z obecnością przeciwciał NMDA nieprawidłowości są wykrywane w 80%, natomiast w zapaleniu mózgu z przeciwciałami LGI1 odsetek ten wynosi 25%,

U dzieci najczęściej występującymi przeciwciałami są: NMDA, MOG, GAD65, GABA. Rzadkie występowanie innych auto-przeciwciał powoduje, że powinniśmy je oznaczać jedynie gdy wyżej wymienione przeciwciała są ujemne, a nadal utrzymuje się podejrzenie AE [4].

Aby uniknąć wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich testy na obecność p/ciał należy przeprowadzać zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym jak i w surowicy krwi.

Badania obrazowe

U wszystkich pacjentów z podejrzeniem AE powinno się wykonać badanie MR głowy bez i po podaniu kontrastu. U większości chorych w początkowej fazie LE wyniki są prawidłowe, z czasem mogą rozwinąć się zmiany zapalne, a kilka miesięcy później zmiany zanikowe.

U części dzieci w momencie rozpoznania LE nie stwierdza się zmian w rezonansie magnetycznym. Według Celluci i wsp. u ponad połowy dzieci obraz mózgowia będzie prawidłowy w trakcie procesu diagnostycznego [4].

Częstość zmian w obrazach MR, związana jest z rodzajem wykrytego auto-przeciwciała. Najczęściej nieprawidłowości w obrębie struktur mózgowia korelują z obecnością przeciwciał anty-MOG, AMPAR, LGI1 i GABAAR [8, 29].

Neuroobrazowe zmiany ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w LE dotyczą wzmożonej intensywności sygnału w sekwencji SE T2, FLAIR i/lub obrzęku przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zmiany te mogą być asymetryczne i mogą wzmacniać się po podaniu kontrastu. Według Deushl C. i wsp. zmiany w badaniach obrazowych mogą dotyczyć również obszarów pozalimbicznych, w tym kory czołowej lub ciemieniowej, móżdżku lub pnia mózgu [19, 30].

FDG-PET/CT jest bardziej czułym badaniem i dającym nieprawidłowe wyniki u większości pacjentów z AE. W badaniu tym stwierdza się hipermetabolizm w płatach skroniowych, opisywany również w innych obszarach mózgu wskazujący na istnienie stanu zapalnego [10, 30].

Elektroencefalografia (EEG)

Zmiany w zapisie EEG występują u około 90% chorych na LE. Obserwuje się głównie uogólnione fale wolne (ogniskowe lub rozlane, rytmiczne lub polimorficzne, symetryczne lub asymetryczne, theta lub delta), czasem zmiany napadowe z płata skroniowego. W niektórych postaciach LE możemy zaobserwować specyficzny zapis, przykładem może być zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDA, w którym opisywane są zmiany o typie *delta brush*, obserwowane w 30% przypadków (fale wolne delta 1–3 Hz z nałożoną aktywnością 20 Hz). U pacjentów z przeciwciałami LGI1 zmiany w EEG obserwujemy w około 50% przypadków. Są to zmiany padaczkokształtne oraz ogniskowe zwolnienia [10, 11, 29, 31, 32].

Kryteria diagnostyczne LE

W 2016 roku Graus i wsp. zaproponowali kryteria diagnostyczne limbicznego zapalenia mózgu [32]. Badacze uznali, że diagnozę można postawić, gdy spełnione są wszystkie cztery z następujących kryteriów:

1. Podostry początek (szybki postęp trwający krócej niż 3 miesiące) deficytów pamięci, drgawek lub objawów psychiatrycznych sugerujących zajęcie układu limbicznego.
2. Obustronne nieprawidłowości w budowie struktur mózgowia w badaniu MR ze wzmożeniem sygnałów w obrazie T2 w sekwencji FLAIR w dużym stopniu ograniczone do przyśrodkowych płatów skroniowych.
3. Co najmniej jedno z poniższych:

- pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego (liczba białych krwinek > 5 komórek/mm³),
- EEG z aktywnością padaczkową lub wolnofalową obejmującą płaty skroniowe.

4. Wykluczenie przyczyn alternatywnych.

Natomiast możliwe rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu można ustalić po spełnieniu wszystkich trzech poniższych kryteriów [4]:

1. Podostry początek (szybkie postępowanie w okresie < 3 miesięcy) zaburzeń pamięci roboczej (utrata pamięci krótkotrwałej), zmiany stanu psychicznego (poziomu świadomości), zmian osobowości i zaburzeń psychicznych.
2. ≥ 1 z następujących nieprawidłowości:
 - nowe objawy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego,
 - napad padaczkowy niezwiązany z uprzednio rozpoznaną padaczką,
 - pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego (>5 leukocytów/mm³),
 - zmiany w MR sugerujące zapalenie mózgu: zmiany hiperintensywne na obrazach T2-zależnych obejmujące jeden lub oba płaty skroniowe (zapalenie układu limbicznego) lub wielogniskowe zmiany obejmujące istotę szarą i/lub białą odpowiadające demielinizacji lub zapaleniu.
3. Wykluczono w dostateczny sposób inne potencjalne przyczyny.

Graus i wsp. dodatkowo zaproponowali prawdopodobne kryteria rozpoznania zapalenia mózgu z przeciwciałami antyNMDA. Diagnoza może zostać postawiona w przypadku spełnienia trzech kryteriów [4]:

1. Podostry początek < 3 miesięcy przynajmniej 4 z 6 grup objawów:
 - zaburzenia zachowania lub zaburzenia poznawcze,
 - zaburzenia mowy (mutyzm) napady padaczkowe,
 - zaburzenia ruchowe, dyskinezy lub sztywność,
 - zaburzenia świadomości,
 - zaburzenia autonomiczne lub ośrodkowa hipowentylacja.
2. Przynajmniej 1 z wymieniowych wyników badań:
 - pleocytoza w PMR lub prążki oligoklonalne,
 - zmiany w EEG (ogniskowe lub rozlane zwolnienia lub *extreme delta brushes* lub zmiany padaczkokształtne, dezorganizacja zapisu).

Ostateczne (pewne) rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami antyNMDA może zostać postawione przy obecności co najmniej jednego kryterium z prezentowanych 6 oraz przy obecności dodatniego miana przeciwciał antyGluN1 oraz po wykluczeniu innych przyczyn.

Istnieją jednak badania, które wskazują, że zmiany w obrazach MR są często nieobecne, a mimo to rozpoznawane

jest limbiczne zapalenie mózgu. Przykładem może być badanie kohortowe z 2013 roku przeprowadzone przez Titulaer i wsp., gdzie w grupie 540 pacjentów nieprawidłowy obraz badania MR głowy w okolicach skroniowych stwierdzono jedynie u 33% badanych [33].

Zgodnie z obserwacjami prowadzonymi przez Dalmau i wsp. w grupie 12 kobiet z rozpoznaniem paranowotworowym zapaleniem mózgu związanym z przeciwciałami anty-NMDAR na podłożu potworniaka jajnika, nieprawidłowości w płatach skroniowych w badaniu MR głowy stwierdzono u 3 pacjentek, 5 miało hiperintensywne zmiany w sekwencji SET2 w korze czołowej lub ciemieniowej (2 z zajęciem mózdzku) i subtelne wzmocnienie opon mózgowych, u jednej stwierdzono przejściowe hiperintensywne zmiany w sekwencjach SET2 w rdzeniu kręgowym. Ostatnie 3 pacjentki miały prawidłowe lub niespecyficzne wyniki [34].

Seronegatywne LE jest trudnym rozpoznaniem możliwej etiologii autoimmunologicznej. Brak obecności autopreciwciał przy zgodnych danych klinicznych nie powinien wykluczać rozpoznania ani opóźniać leczenia. Stąd propozycja Graus i wsp. dotycząca spełnienia wszystkich 4 kryteriów diagnostycznych autoimmunologicznego, seronegatywnego zapalenia mózgu [4]:

1. Podostry początek (< 3 miesięcy) zaburzeń pamięci (krótkoterminowej), zmiany stanu psychicznego, objawy psychiatryczne.
2. Wykluczenie zdefiniowanych zespołów i zapalenia autoimmunologicznego (typowe limbiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu Bickerstaffa, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia).
3. Brak scharakteryzowanych przeciwciał w surowicy i PMR i spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:
 - MR — nieprawidłowości sugerujące zapalenie mózgu,
 - PMR — pleocytoza, prążki oligoklonalne, podwyższony index IgG,
 - biopsja mózgu — nacieki zapalne wykluczenie innych przyczyn np. guza mózgu.
4. Wykluczenie innych przyczyn.

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa autoimmunologicznego i zakaźnego zapalenia mózgu jest niezwykle trudna. Ze względu na zróżnicowane objawy limbiczne zapalenie mózgu może naśladować inne stany chorobowe, co sprawia, że diagnostyka różnicowa jest obszerna. Spektrum zapalnych chorób mózgu rozszerza się w związku z rozwojem metod diagnostycznych. Występowanie na początku choroby gorączki i bólów głowy, nakazuje wykluczyć w pierwszej kolejności infekcyjne, zagrażające życiu przyczyny zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych takie jak HSV-1, które najczęściej klinicznie ma ostry przebieg z wyższą gorączką i większą pleocytozą płynu mózgowo-rdzeniowego. Za ty-

powe objawy LE odpowiada wirus HHV-6. Wśród przyczyn infekcyjnych należy również uwzględnić kiłę, gruźlicę, boreliozę i zakażenie wirusem HIV [2, 20, 35].

Według Wagner i wsp. w momencie zgłoszenia się do szpitala u większości pacjentów z infekcyjnym zapaleniem mózgu występowała gorączka (94%), ból głowy (56%), ilościowe zmiany świadomości (56%), i objawy psychiatryczne w tym zmiany osobowości i spowolnienie psychomotoryczne (82%), zaburzenia mowy (24%), ogniskowe objawy neurologiczne (29%), napady padaczkowe (21%). W AE ból głowy, gorączka, zaburzenia świadomości i objawy psychiatryczne były znacznie rzadsze, natomiast napady padaczkowe występowały często (88%), co czyni je dominującym objawem występującym w AE [12].

Semiologia LE może się pokrywać z glejakiem płata skroniowego i pierwotnymi chłoniakami OUN. Pomocne w różnicowaniu tych stanów chorobowych jest badanie MR głowy oraz odpowiedź na leczenie. Szybko postępujące otępienie np. w chorobie Creutzfeldta-Jacoba jest łatwe do zróżnicowania na podstawie oceny płynu mózgowo-rdzeniowego i zmian w obrazowaniu (hiperintensywne zmiany w jądrach ogoniastych, wzgórzach i/lub w korze mózgu). Procesy neurodegeneracyjne, takie jak otępienie typu alzheimerowskiego, zwykle mają przewlekły początek i wymagają dalszej oceny za pomocą neuroobrazowania. Zmiany zapalne naczyń OUN będące często przyczynami encefalopatii, są rozpoznawane na podstawie badań radiologicznych i serologicznych. W diagnostyce różnicowej zapaleń mózgu należy również uwzględnić zespół neuroleptyczny, niedobory żywieniowe (niedobór witaminy B1 — zespół Wernickego). Choroby demielinizacyjne (inne niż ADEM) takie jak zapalenie nerwu wzrokowego lub SM zwykle występują bez encefalopatii. Schorzenia autoimmunologiczne (toczeń, neurosarkoidoza) obejmują wiele układów i powinny być odpowiednio oceniane za pomocą badań PMR i neuroobrazowania [2, 8, 36].

W populacji dzieci, w różnicowaniu autoimmunologicznych zapaleń mózgu, należy uwzględnić zespół padaczkowy zależny od infekcji gorączkowej (FIREs, *febrile infection-related epilepsy syndrome*). Jest to niespecyficzna choroba przebiegająca z gorączką, po której następuje stan oporności na leczenie z przejściem w przewlekłą, lekooporną padaczkę z zaburzeniami neuropsychologicznymi. Patogeneza tej choroby jest nie do końca poznana, być może genetycznie uwarunkowana burza cytokin wywołana infekcją.

Obecnie nie ma specyficznego testu potwierdzającego rozpoznanie choroby. Wskazane jest wykonanie następujących badań [39]:

- MR mózgowia — badanie na początku choroby nie wykazuje zmian, natomiast w dalszym etapie pojawia się obrzęk toksyczny obu hipokampów oraz płata skroniowego, a następnie stwardnienie i zanik hipokam-

pów. Można również zauważyć wzmocnienie sygnału w oponach mózgowo-rdzeniowych i hiperintensywność w regionach okołowyspowych;

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego — u ponad połowy pacjentów stwierdza się leukocytozę, czasem ze zwiększoną ilością białka. Prążki oligoklonalne stwierdza się u około 1/3 pacjentów;
- badanie cytokin prozapalnych w PMR;
- badanie EEG, gdzie obserwuje się zwiększoną ilość fal wolnych: obustronne i ogniskowe fale wolne w odprowadzeniach czołowo-skroniowych, ogniskowe iglice w płacie czołowym i skroniowym;
- oznaczanie w krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym przeciwciał przeciwneuralnych.

Innymi schorzeniami w diagnostyce różnicowej u dzieci z objawami neuropsychiatrycznymi jest związany z paciorkowcowymi infekcjami zespół PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*) oraz przedstawione nieco później szersze pojęcie zespołu ostrych dziecięcych zaburzeń neuropsychicznych (PANS, *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*) [4]. W etiopatogenezie zespołu PANS i PANDAS nie potwierdzono udziału przeciwciał [40].

Szczegółową diagnostykę różnicową u dzieci, młodzieży i dorosłych przedstawiono w tabelach V oraz VI.

Leczenie

LE należy do potencjalnie uleczalnych zespołów. Leczenie autoimmunologicznego zapalenia mózgu opiera się na doświadczeniu w terapii innych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Możemy je podzielić na leczenie pierwszego oraz drugiego rzutu. W danych literaturowych można spotkać również doniesienia o terapii trzeciego rzutu u pacjentów z opornym na leczenie autoimmunologicznym zapaleniem mózgu. Konwencjonalna terapia pierwszego rzutu obejmuje sterydy, podaż IVIG oraz plazmaferezę (PLEX). Do leków drugiego rzutu zaliczamy rytuksymab, cyklofosfamid, azatioprynę oraz mykofenolan mofetylu. W terapii trzeciego rzutu stosuje się bortezomib, tocilizumab, daratumumab, tofacytynib, niskie dawki interleukiny 2 (IL-2), rapamycynę.

Kortykosterydy dożylnie (metyloprednizolon) stosuje się w dawce 1g/dobę przez 5 dni, a następnie 1 g raz w tygodniu przez 8 tygodni. Prednizolon doustnie w dawce 1 mg/kg/dobę można również podawać po terapii pulsacyjnej. Nie ma wytycznych dotyczących czasu trwania leczenia, podawany doustnie prednizolon można stopniowo zmniejszać w ciągu 6 miesięcy. U dzieci metyloprednizolon stosuje się w dawce 30 mg/kg/dobę, maksymalnie 1 g/dobę przez 3–5 dni. Następnie podaje się doustne sterydy (prednizolon 1–2 mg/kg/dobę) ze stopniowym zmniejszaniem dawki przez 6–12 miesięcy w zależności od stanu klinicznego. Im-

Tabela V. Diagnostyka różnicowa paraneoplastycznego limbicznego zapalenia mózgu u dzieci i młodzieży [4]**Table V. Differential diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis in children and adolescents [4]**

Grupa chorób	Jednostki chorobowe
Pierwotne zapalenie ośrodkowego układu nerwowego	Autoimmunologiczne zapalenie mózgu w tym limbiczne zapalenie mózgu
	Choroby zapalne OUN o etiologii: <ul style="list-style-type: none"> • bakteryjnej (<i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Treponema pallidum</i>) • wirusowej (adenowirus, enterowirus, wirus Epsteina-Barr, HSV, HIV, grypa, wirus JC, odra, wścieklizna, wirus ospy wietrznej i półpaśca, wirus Zachodniego Nilu) • pasożytniczej (malaria)
	Pierwotne lub wtórne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego
	Choroby demielinizacyjne: ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, stwardnienie rozsiane oraz zapalenie nerwu wzrokowego
	Zapalenie mózgu Rasmussena
	Choroby autoimmunologiczne: zespół antyfosfolipidowy, celiakia, choroba Behceta, sarkoidoza, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena
	Choroby autozapalne: interferonopatie i limfohistiocytoza hemofagocytarna
Encefalopatia prowokowana infekcją	Zapalenie zwojów podstawy mózgu wywołane mykoplazmą
	Zaburzenia ruchu po zapaleniu mózgu o etiologii HSV
	Zaburzenia neuropsychiatryczne po infekcji paciorkowcowej (w tym płasawica Sydenhama)
	Śpiączkowe zapalenie mózgu
Choroby o podłożu immunologicznym	Zespół padaczkowy związany z zakażeniem gorączkowym
	Ostra martwica encefalopatia
	Dziecięce autoimmunologiczne neuropsychiatryczne zaburzenia związane z infekcjami paciorkowcowymi
	Zespół ostrych dziecięcych zaburzeń neuropsychiatrycznych
Metaboliczne	Leukodystrofie, choroby mitochondrialne, kwasice organiczne, choroba Wilsona
	Encefalopatia wątrobowa
Nowotworowe	Pierwotne guzy OUN (np. chłoniak, glejak, gwiaździatek)
	Przerzuty do OUN (np. nerwiak niedojrzały, białaczka)
Niedobór witaminy B12	
Psychiatryczne	Schizofrenia o nowym początku, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, zaburzenie konwersyjne, zaburzenie dezintegracyjne wieku dziecięcego, napady psychogenne
Zatrucia	Użytki (np. alkohol, marihuana, kannabinoide, kokaina, opioidy, metamfetamina)
	Spożycie np. glikolu etylenowego, metanolu, preparatów medycznych do inhalacji
	Leki, takie jak metronidazol, cyklosporyna
Zespół dziecka maltretowanego	

munoglobuliny dożyłne (0,4 g/kg/dzień przez 5 dni) często łączy się ze sterydoterapią, obserwując dobrą skuteczność u ponad połowy pacjentów oraz przy dobrej tolerancji niewielką ilość działań niepożądanych. Plazmafereza (3–5-krotnie w ciągu 5–10 dni) jest kolejną możliwością leczenia, u pacjentów ze słabą odpowiedzią na sterydy oraz IVIG, a także u pacjentów, u których następuje szybkie pogorszenie stanu ogólnego. Zasadniczo jest rzadziej stosowana, ze względu na swoją inwazyjność, jak również gorszą tolerancję u dzieci oraz u osób niewspółpracujących. Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoczęcie immunoterapii, opóźnienie wdrożenia

leczenia może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, złego rokowania a nawet do śmierci.

W terapii drugiego rzutu najczęściej stosuje się rytuksymab (375 mg/m² powierzchni ciała raz w tygodniu przez 4 tygodnie lub 500 mg dożylnie w dwóch dawkach w odstępie 2 tygodni), a także cyklofosfamid (750 mg/m² dożylnie co miesiąc przez 3–6 miesięcy), azatioprynę (początkowa dawka 50 mg na dobę, zwiększana o 50 mg co 1–2 tygodnie, aż do uzyskania dawki podtrzymującej 2–3 mg/kg m.c./dobę), mykofenolan mofetylu (początkowo 500 mg dwa razy na dobę, docelowo 1–1,5 g dwa razy dziennie) [8, 29, 39].

Tabela VI. Diagnostyka różnicowa paraneoplastycznego limbicznego zapalenia mózgu u dorosłych [35]**Table VI. Differential diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis in adults [35]**

Diagnostyka różnicowa	
Uraz głowy	Brak urazu głowy w wywiadzie
Choroby zwyrodnieniowe (choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Świeże ujawnienie zaburzeń pamięci • W badaniu MR nie stwierdzono zmian zanikowych płatów skroniowych i hipokampa
Przyczyny zakaźne:	
Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	<ul style="list-style-type: none"> • Bez gorączki i bólów głowy • W MR: brak utraty różnicowania między korą mózgu a istotą białą, nieprawidłowości sygnału korowo-podkorowego są obustronne
Kiła układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> • Brak historii kiły pierwotnej • Bez nadpobudliwości i majaczenia • W MR: anomalie sygnału są symetryczne • Brak poszerzenia czterokomorowego • Brak zaników korowo-podkorowych lub okolic płata czołowego, skroniowego lub ciemieniowego
Przyczyny metaboliczne:	
Zaburzenia endokrynologiczne (zespół Cushinga)	<ul style="list-style-type: none"> • Brak hipokaliemii, hiperglikemii lub zasadowicy
Zapalenie mózgu Gayeta Wernickego	<ul style="list-style-type: none"> • MR: nie stwierdza się podwyższonego sygnału w sekwencji FLAIR ani w ciele suteczkowatym ani w okolicy wodociągu mózgu
Choroby ogólnoustrojowe:	
Toczeń rumieniowaty układowy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zmian skórnych, niedokrwistości i limfopenii • Brak uszkodzeń stawów • Stwierdza się nieprawidłowości w badaniu MR głowy
Zespół Sjögrena	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zespołu suchego oka, nie stwierdza się uszkodzeń stawów • Stwierdza się nieprawidłowości w badaniu MR głowy
Zapalenie mózgu Hashimoto i SREAT (<i>steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Tarczycza w badaniu palpacyjnym ma normalną wielkość • Stwierdza się nieprawidłowości w badaniu MR głowy
Przyczyny naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • MR: brak zmian niedokrwiniowych
Padaczka skroniowa	<ul style="list-style-type: none"> • Podczas wywiadu nie stwierdzono napadów padaczkowych • MR: brak malformacji hipokampa

MR — rezonans magnetyczny

Metody leczenia terapią trzeciego rzutu oparte są na opisie niewielkiej liczby pacjentów, u których ją stosowano, a dowody z badań klinicznych są jeszcze ograniczone, jednakże wydaje się, że jest realną alternatywą dla pacjentów z opornym na leczenie AE [37]. Daje lepsze wyniki jeśli zostanie rozpoczęta na wczesnym etapie przebiegu klinicznego.

W przypadkach paranowotworowego limbicznego zapalenia mózgu immunoterapia i usunięcie guza skutkują znaczną poprawą neurologiczną [36]. Podstawowym postępowaniem leczniczym jest resekcja guza (jeśli występuje), co umożliwia całkowite wyleczenie, bądź co najmniej przyspiesza poprawę stanu chorego zaraz po wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego I rzutu [40].

Należy stosować terapię przeciwpadaczkową, mogą być potrzebne leki przeciwdepresyjne lub przeciwpyschotyczne.

U około 50% pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami NMDA można zaobserwować poprawę w ciągu 4 tygodni od zastosowania immunoterapii 1 wyboru. 70%

leczonych nie odpowiada na terapię 1 rzutu, poprawa następuje krótko po zastosowaniu immunoterapii 2. wyboru. Ryzyko nawrotu wynosi 10–15%, zmniejsza się po usunięciu guza oraz zastosowaniu immunoterapii. Około 5% pacjentów umiera.

Po 2 latach u 1/3 pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami LGI1 obserwujemy pełne wyzdrowienie, 1/3 pacjentów nie jest w stanie pracować ale funkcjonuje niezależnie, 1/3 chorych ma ciężką niepełnosprawność lub nie żyje. Nawroty występują w 20–30% przypadków i wiążą się z niekorzystnym rokowaniem [8].

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu jest trudne ze względu na różnorodność objawów klinicznych, ale ma kluczowe znaczenie dla właściwego leczenia. Przyczyny autoimmunologiczne należy zawsze brać pod uwagę w przypadku podostrych zaburzeń zachowania, zaburzeń funkcji poznawczych lub zaburzeń świadomości, którym towarzyszą drgawki i nieprawidłowości w obrazach

MR głowy w płatach skroniowych, zwłaszcza u młodych pacjentów. W rozpoznaniu należy uwzględnić współcześnie obowiązujące kryteria diagnostyczne oraz ocenę obecności przeciwciał onkoneuralnych. W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w zakresie identyfikacji nowych biomarkerów, co poprawiło rozpoznawalność tego schorzenia. Rozpoznanie LE jest niezwykle ważne, ponieważ wczesne rozpoczęcie standaryzowanego leczenia immunosupresyjnego wiąże się z lepszym rokowaniem.

PIŚMIENICTWO

- Osten-Sacken K, Jasińska-Mikołajczyk A, Malewska M, et al. Case report of limbic encephalitis with anti-NMDA antibodies. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 2017; 2: 80–85, doi: [10.5114/nan.2017.70637](https://doi.org/10.5114/nan.2017.70637).
- Collao-Parra J, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Rev Méd Chile*. 2018; 146(3): 351–361, doi: [10.4067/s0034-98872018000300351](https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300351).
- Czupryna P, Zajkowska J. Limbiczne zapalenie mózgu wywołane przez wirusa HHV-6. *Neurologia po Dyplomie*. 2014; 9(2): 27–30.
- Cellucci T, van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7(4): e663, doi: [10.1212/NXI.0000000000000730](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000730), indexed in Pubmed: [31953309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953309/).
- Yang J, Liu X. Immunotherapy for Refractory Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2021; 12: 790962, doi: [10.3389/fimmu.2021.790962](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790962), indexed in Pubmed: [34975890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975890/).
- Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(10): 817–822, doi: [10.1590/s0004-282x2012001000012](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012001000012), indexed in Pubmed: [23060110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23060110/).
- Michalak S. Klasyfikacja i rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych. *Pol Przegl Neurol*. 2008; 4(4): 163–167.
- Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021; 21(5): 412–423, doi: [10.1136/pract-neurol-2020-002567](https://doi.org/10.1136/pract-neurol-2020-002567), indexed in Pubmed: [34108243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108243/).
- Ancona C, Masenello V, Tinnirello M, et al. Autoimmune encephalitis and other neurological syndromes with rare neuronal surface antibodies in children: a systematic literature review. *Front Pediatr*. 2022; 10: 866074, doi: [10.3389/fped.2022.866074](https://doi.org/10.3389/fped.2022.866074), indexed in Pubmed: [35515348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35515348/).
- Ibrahim Ismail I, K John J, Ibrahim M, et al. Paraneoplastic Limbic Encephalitis Associated with Anti-CV2/CRMP5 Antibodies Secondary to Thymoma in an Adolescent. *Case Rep Neurol*. 2020; 12(1): 50–55, doi: [10.1159/000505232](https://doi.org/10.1159/000505232), indexed in Pubmed: [32110228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110228/).
- Armangue T, Leyboldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 361–368, doi: [10.1097/WCO.0000000000000087](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000087), indexed in Pubmed: [24792345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792345/).
- Wagner JN, Kalev O, Sonnberger M, et al. Evaluation of clinical and paraclinical findings for the differential diagnosis of autoimmune and infectious encephalitis. *Front Neurol*. 2018; 9: 434, doi: [10.3389/fneur.2018.00434](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00434), indexed in Pubmed: [29951031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951031/).
- Budhram A, Leung A, Nicolle MW, et al. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ*. 2019; 191(19): E529–E534, doi: [10.1503/cmaj.181548](https://doi.org/10.1503/cmaj.181548), indexed in Pubmed: [31085562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085562/).
- Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune encephalitis in children: an update. *Indian Pediatr*. 2020; 57(7): 662–670, indexed in Pubmed: [32727942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727942/).
- da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM, et al. Recognizing autoimmune-mediated encephalitis in the differential diagnosis of limbic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(12): 2196–2205, doi: [10.3174/ajnr.A4408](https://doi.org/10.3174/ajnr.A4408), indexed in Pubmed: [26381566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26381566/).
- Esposito S, Autore G, Argentiero A, et al. Autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A still undefined condition. *Autoimmun Rev*. 2022; 21(12): 103187, doi: [10.1016/j.autrev.2022.103187](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103187), indexed in Pubmed: [36087700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36087700/).
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83(1): 166–177, doi: [10.1002/ana.25131](https://doi.org/10.1002/ana.25131), indexed in Pubmed: [29293273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293273/).
- Sabanathan S, Abdel-Mannan O, Mankad K, et al. Clinical features, investigations, and outcomes of pediatric limbic encephalitis: a multicenter study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022; 9(1): 67–78, doi: [10.1002/acn3.51494](https://doi.org/10.1002/acn3.51494), indexed in Pubmed: [35015932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015932/).
- Steinborn B. *Neurologia wieku rozwojowego*. PZWL, Warszawa 2021.
- Derry CP, Wilkie MD, Al-Shahi Salman R, et al. Autoimmune limbic encephalitis. *Clin Med (Lond)*. 2011; 11(5): 476–478, doi: [10.7861/clinmedicine.11-5-476](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-5-476), indexed in Pubmed: [22034711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034711/).
- Hon KL, Leung AK, Au CC, et al. Autoimmune encephalitis in children: from suspicion to diagnosis. *Cureus*. 2021; 13(2): e13307, doi: [10.7759/cureus.13307](https://doi.org/10.7759/cureus.13307), indexed in Pubmed: [33732562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732562/).
- Haberlandt E, Bast T, Ebner A, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2011; 96(2): 186–191, doi: [10.1136/adc.2010.183897](https://doi.org/10.1136/adc.2010.183897), indexed in Pubmed: [20959359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959359/).
- Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 2013; 80(24): 2226–2232, doi: [10.1212/WNL.0b013e318296e9c3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318296e9c3), indexed in Pubmed: [23658383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658383/).
- Ding JB, Dongas J, Hu K, et al. Autoimmune limbic encephalitis: a review of clinicoradiological features and the challenges of diagnosis. *Cureus*. 2021; 13(8): e17529, doi: [10.7759/cureus.17529](https://doi.org/10.7759/cureus.17529), indexed in Pubmed: [34603897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34603897/).
- Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, et al. Pediatric autoimmune encephalitis. *J Pediatr Neurosci*. 2017; 12(2): 130–134, doi: [10.4103/jpn.JPN_185_16](https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_185_16), indexed in Pubmed: [28904568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904568/).
- Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017; 88(18): 1736–1743, doi: [10.1212/WNL.0000000000003887](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887), indexed in Pubmed: [28381508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381508/).
- Juneja M, Kaur S, Mishra D, et al. Ophelia syndrome: Hodgkin lymphoma with limbic encephalitis. *Indian Pediatr*. 2015; 52(4): 335–336, indexed in Pubmed: [25929634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929634/).
- Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012; 27(11): 1460–1469, doi: [10.1177/0883073812448838](https://doi.org/10.1177/0883073812448838), indexed in Pubmed: [22935553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935553/).
- Sánchez-Larsen Á, de Cabo C. Seronegative limbic encephalitis. *Neurol Sci*. 2020; 41(1): 205–208, doi: [10.1007/s10072-019-04011-1](https://doi.org/10.1007/s10072-019-04011-1), indexed in Pubmed: [31321626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321626/).
- Deuschl C, Rüber T, Ernst L, et al. 18F-FDG-PET/MRI in the diagnostic work-up of limbic encephalitis. *PLoS One*. 2020; 15(1): e0227906, doi: [10.1371/journal.pone.0227906](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227906), indexed in Pubmed: [31951636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951636/).
- Patel A, Meng Y, Najjar A, et al. Autoimmune encephalitis: a physician's guide to the clinical spectrum diagnosis and management. *Brain Sci*. 2022; 12(9), doi: [10.3390/brainsci12091130](https://doi.org/10.3390/brainsci12091130), indexed in Pubmed: [36138865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36138865/).
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(4): 391–404, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9), indexed in Pubmed: [26906964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906964/).
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 157–165, doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1), indexed in Pubmed: [23290630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290630/).
- Dalmau J, Tüzün E, Wu Hy, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25–36, doi: [10.1002/ana.21050](https://doi.org/10.1002/ana.21050), indexed in Pubmed: [17262855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17262855/).
- Snene H, Zayen K, Salah NB, et al. Encéphalite limbique paranéoplasique compliquant un adénocarcinome pulmonaire: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 2021; 39, doi: [10.11604/pamj.2021.39.95.26568](https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.95.26568).
- Gole S, Anand A. Autoimmune Encephalitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578203/>.
- Danel-Leśkow E, Józwiak S. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs) – a current approach. *Child Neurology*. 2016; 25(51): 39–42, doi: [10.20966/chn.2016.51.383](https://doi.org/10.20966/chn.2016.51.383).
- Wilbur C, Bitnun A, Kronenberg S, et al. PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence. *Paediatr Child Health*. 2019; 24(2): 85–91, doi: [10.1093/pch/pxy145](https://doi.org/10.1093/pch/pxy145), indexed in Pubmed: [30996598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996598/).
- Yang J, Liu X. Immunotherapy for refractory autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2021; 12: 790962, doi: [10.3389/fimmu.2021.790962](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790962), indexed in Pubmed: [34975890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975890/).
- Wójtowicz R, Krawiec M, Orlicz P. Autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis — the current state of knowledge based on a clinical case. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018; 50(1): 34–39, doi: [10.5603/AIT.2018.0006](https://doi.org/10.5603/AIT.2018.0006), indexed in Pubmed: [29637991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637991/).