

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 13.08.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 20.08.2014

© Akademia Medycyny

Problemy diagnostyczne i lecznicze u chorych z zapaleniami mózgu i rdzenia kręgowego

Diagnostic and therapeutic challenges in patients with encephalitis and myelitis

Joanna Rybacka-Mossakowska¹, Aleksandra Wyciszkievicz¹, Sławomir Michalak^{1,2}

¹ Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych, Polska Akademia Nauk



Sławomir Michalak

Streszczenie

Wprowadzenie do praktyki klinicznej oznaczeń autoprzeciwciał przeciw receptorom oraz kanałom jonowym pozwoliło na rozszerzenie możliwości rozpoznawania i różnicowania zapaleń mózgu i rdzenia kręgowego o podłożu autoimmunologicznym. Pomimo rozwoju metod laboratoryjnych nadal zachodzą trudności w interpretacji ich wyników wynikające ze zmienności antygenów stosowanych do wykrywania/wiązania autoprzeciwciał, ograniczonego dostępu do materiału referencyjnego i standaryzacji, zmienności powinowactwa i awidności autoprzeciwciał. Zapalenie układu limbicznego (limbic encephalitis, LE) objawia się szybko postępującym otępieniem, napadami padaczkowymi i zaburzeniami psychicznymi. Diagnostyka LE opiera się na neuroobrazowaniu i oznaczaniu autoprzeciwciał. Onkoneuronalne przeciwciała skierowane przeciw wewnątrzkomórkowym antygenom wskazują na paranowotworowy charakter LE. Natomiast przeciwciała przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym zwykle wykrywane są u chorych, u których LE nie ma związku z chorobą nowotworową. W diagnostyce NMO (neuromyelitis optica) istotne znaczenie diagnostyczne ma wykrywanie przeciwciał przeciw akwaporynie-4. Oznaczenie typu autoprzeciwciał jest obecnie podstawą decyzji dotyczących wyboru leczenia, w którego spektrum znajdują się steroidy, dożylna immunoglobulina, wymiana osocza oraz leki immunosupresyjne. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 321-327.*

Słowa kluczowe: zapalenia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego, autoprzeciwciała, neurologiczne zespoły paranowotworowe

Abstract

The diagnostic tests for autoantibodies against receptors and ion channels used currently in clinical practice enable the diagnosis and differentiation of autoimmune encephalitis and myelitis. Despite developed novel laboratory tests the interpretation of results remains challenging, because of antigen variability, very few reference samples, limited standardization, variability of antibodies affinity and avidity. Limbic encephalitis (LE) manifests with rapidly progressing dementia, seizures and psychiatric disorders. LE diagnostics is based on neuroimaging and evaluation of autoantibodies. Onconeural antibodies directed against intracellular antigens indicate paraneoplastic LE. Antibodies against neuronal surface antigens are mostly detected in patients with non-paraneoplastic LE. Among diagnostic tools for neuromyelitis optica a very important role plays the detection of anti-aquaporin-4 antibodies. The evaluation of autoantibodies type is currently crucial for therapeutic decisions. From the spectrum of available

drugs for the treatment of autoimmune encephalitis and myelitis steroids, intravenous immunoglobulins, plasma-pheresis and immunosupresants are considered. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 321-327.*

Keywords: encephalitis, myelitis, autoantibodies, paraneoplastic neurological syndromes

Wstęp

W ostatniej dekadzie wprowadzono do praktyki klinicznej nowe techniki diagnostyczne, które pozwoliły na wykrywanie autoprzeciwciał skierowanych przeciw receptorom (NMDA – N-methyl-D-aspartate, AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GABA), podjednostkom (LGI-1 – leucine-rich glioma inactivated protein-1 i CASPR – contactin-associated protein) bramkowanych napięciem kanałów potasowych (VGKC, voltage-gated kalium channels) oraz kanałom wodnym (akwaporyna-4) rozszerzające możliwości rozpoznawania i różnicowania zapaleń mózgu i rdzenia kręgowego o podłożu autoimmunologicznym, a w niektórych przypadkach również o charakterze paranowotworowym.

Rozwój nowych diagnostycznych metod laboratoryjnych nie ograniczył trudności w interpretacji ich wyników mających swe źródło na poziomie analitycznym i związek ze zmiennością antygenów stosowanych do wykrywania/wiązania autoprzeciwciał, z niewielkim dostępem do materiału referencyjnego i standaryzacji, zmiennością powinowactwa i awidności autoprzeciwciał oraz różnorodnością stosowanych metod diagnostycznych. Z tego powodu postępowanie diagnostyczne powinno opierać się przede wszystkim na obrazie klinicznym, neuroobrazowaniu oraz procedurze oznaczania autoprzeciwciał z wykorzystaniem rekombinowanych antygenów.

W niniejszej pracy przedstawione zostaną najważniejsze zagadnienia związane z nowoczesną diagnostyką i leczeniem autoimmunologicznych zapaleń mózgu i rdzenia kręgowego.

Autoimmunologiczne zapalenia mózgu

▪ Zapalenie układu limbicznego

Na obraz kliniczny zapalenia układu limbicznego (ang. limbic encephalitis, LE) (Tabela I) składa się przede wszystkim szybko postępujące otępienie, któremu towarzyszą napady padaczkowe i zaburzenia psychiczne [1,2]. Stan padaczkowy lub niewydolność oddechowa jest powodem hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii. W diagnostyce LE istotne

znaczenie ma neuroobrazowanie i oznaczanie auto-przeciwciał.

Tabela I. Obraz kliniczny zapalenia układu limbicznego

Table I. Clinical manifestation of limbic encephalitis

- zaburzenia pamięci krótkoterminowej lub amnezja
- dezorientacja, splątanie, pobudzenie
- psychoza (omamy wzrokowe i słuchowe)
- depresja
- uogólnione lub ogniskowe napady padaczkowe (ok. 50 % chorych)
- zaburzenia snu
- rzadziej: płasawica, mioklonie

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się nieznaczną pleocytozę, z przewagą limfocytów (najczęściej w przypadkach związanych z przeciwciałami anty-NMDA – 90%, a jedynie w 25% przypadków z przeciwciałami anty-CASPR), jednakże prawidłowy wynik nie wyklucza LE [3,4]. Wynik badania tomografii komputerowej głowy jest zazwyczaj prawidłowy. Natomiast w tomografii rezonansu magnetycznego głowy stwierdza się w sekwencji T2 obecność hiperintensywnych zmian zlokalizowanych najczęściej w przyśrodkowych okolicach płata skroniowego. Zmiany te ewoluują w kierunku zaniku hipokampa [5]. Obserwuje się je u 65-80% chorych [1,6]. W badaniu EEG można obserwować okresowe, zlateralizowane wyładowania padaczkopodobne (PLED, periodic lateralized epileptiform discharges), jednakże w okresie międzynaпадowym wynik badania jest prawidłowy [7].

Onkoneuronalne przeciwciała skierowane przeciw wewnątrzkomórkowym antygenom wskazują na paranowotworowy charakter LE. Natomiast przeciwciała przeciw neuronalnym antygenom powierzchniowym zwykle wykrywane są u chorych, u których LE nie ma związku z chorobą nowotworową.

U chorych z zapaleniem układu limbicznego wykrywa się następujące przeciwciała onkoneuronalne:

- anty-Ma2 – w przebiegu raka jąder, niedrobnokomórkowego raka płuc,

- anti-Hu – u chorych na raka drobnokomórkowego płuca,
- anti-amfifizyna – u chorych na raka drobnokomórkowego płuca lub raka piersi,
- anti-Tr – wskazujące na ziarnicę złośliwą,
- anti-CV2 – w przebiegu grasiczaka lub raka drobnokomórkowego płuca,
- anti-VGKC – u chorych na raka drobnokomórkowego płuca, grasiczaka i raka prostaty,
- anti-NMDA – u kobiet z potwornikiem jajnika.

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami [8] rozpoznanie paranowotworowego charakteru zapalenia układu limbicznego jest wskazaniem do przeprowadzenia przesiewowych badań zmierzających do wykrycia nowotworu najbardziej prawdopodobnego ze względu na rodzaj zidentyfikowanych przeciwciał onkoneuronalnych, wiek i płeć chorego.

Przeciwciała anti-VGKC stwierdza się również u chorych z nieparanowotworowym zapaleniem układu limbicznego [9,10]. Podobnie wykrycie innych przeciwciał przeciw powierzchniowym antygenom (Tabela II) może mieć związek z nieparanowotworowym charakterem LE.

Tabela II. Klasyfikacja autoprzeciwciał wykrywanych u chorych z autoimmunologicznymi zapaleniami mózgu

Table II. Classification of autoantibodies in patients with autoimmune encephalitis

Typ I Przeciwciała skierowane przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym	Typ II Przeciwciała skierowane przeciw antygenom powierzchniowym
Hu Yo Ri CV2 Amfifizyna Ma/Ta SOX1 (AGNA) GAD Tr	NMDA R AMPA R GABA B R LG11 CASPR2 VGCC Akwaporyna-4 GlyR mGluR1 mGluR5

Wśród proponowanych metod leczenia LE znajduje się stosowanie metyloprednizolonu dożylnie przez 3-5 dni w dawce 30 mg/kg/dobę (do 1 g/dobę), a następnie doustnie prednizonu (1-2 mg/kg/dobę) oraz dożylnych immunoglobulin w łącznej dawce 2 g/kg m.c. podawanych w 2 do 5 dawkach. W przypadkach, gdy takie leczenie jest nieskuteczne w ciągu 1-3-tygo-

dniowej obserwacji rozważyć należy zastosowanie 3 do 5 zabiegów plazmaferezy lub przejście do terapii drugoliniowej (cyklofosfamid, rytuksymab) [4,11].

▪ Autoimmunologiczne zapalenia pnia mózgu

➤ Zapalenie pnia mózgu Bickerstaffa – choroby z kręgu autoimmunologii anti-GQ1b

Identyfikacja przeciwciał przeciw gangliozydom pozwoliła odkryć nowe aspekty patofizjologii zapalenia pnia mózgu Bickerstaffa oraz zespołu Miller Fishera. Objawy kliniczne pozwalające różnicowanie obu jednostek chorobowych przedstawiono w Tabeli III.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego chorych z zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa wykazuje rozszczepienie albuminowo-komórkowe (w 62% przypadków), pleocytozę (mediana = 26/μl; zakres: 10-153/μl w 1/3 przypadków w ciągu 4 tygodni), a stężenie białka jest prawidłowe w 2/3 przypadków w ciągu pierwszego tygodnia. W surowicy chorych wykrywa się obecność przeciwciał anti-GQ1b w klasie IgG. Wiążą się one silnie z n. okoruchowym, blozkowym lub odwodzącym, słabiej z głębokimi jądrami mózdzku, istotą szarą pnia mózgu, rdzeniem kręgowym, niektórymi komórkami zwojów korzeni grzbietowych i wrzecionami mięśniowymi, co wskazuje na ich patofizjologiczne znaczenie [13].

U chorych z zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa w neuroobrazowaniu obserwuje się w około 1/3 przypadków zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 zlokalizowane w pniu mózgu, wzgórzu, mózdzku i mózgu. Mogą one zmieniać się lokalizacyjnie i ustępować w przebiegu choroby.

Badanie EEG wykazuje obecność fale wolnych w zakresie od theta do delta. W EMG u chorych z zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa i współistniejącymi niedowładami kończyn obserwuje się zwolnienie przewodnictwa we włóknach ruchowych, wydłużenie latencji dystalnej, obniżenie amplitudy potencjałów ruchowych, zanik fali F lub wydłużenie jej latencji (zmiany demielinizacyjne lub neurofizjologiczne cechy zwyrodnienia aksonalnego) [13].

Leczenie zapalenia pnia mózgu Bickerstaffa polega na zastosowaniu plazmaferezy lub dożylnych immunoglobulin. Rozważa się również terapię łączoną obejmującą podanie dożylnych immunoglobulin i wysokich dawek metyloprednizolonu, chociaż konieczne są kontrolowane placebo badania kliniczne dla uznania tej sugestii za rekomendację.

Tabela III. Różnicowanie zapalenia pnia mózgu Bickerstaffa (BBE) [12] i zespołu Miller Fishera [13]
Table III. Differentiation of Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE) and Miller Fisher syndrome

	zapalenie pnia mózgu Bickerstaffa	zespół Miller Fishera
Cechy kliniczne	1/ postępująca w ciągu 4 tygodni, raczej symetryczna oftalmoplegia i ataksja 2/ zaburzenia świadomości (stupor do śpiączki) lub objawy piramidowe (wygórowanie odruchów ścięgnistych lub objawy patologiczne) 3/ siła mięśniowa kończyn – 5 lub 4 wg skali Medical Research Council U chorych z osłabieniem siły mięśniowej (3 lub mniej wg skali Medical Research Council) rozpoznaje się nakładanie się BBE i GBS.	1/ oftalmoplegia 2/ ataksja 3/ zniesienie odruchów ścięgnistych
Cechy kliniczne	– częściej chorują mężczyźni – 3:2 – objawy poprzedzające : * infekcja górnych dróg oddechowych * gorączka * bóle głowy * biegunka – u wszystkich chorych występuje oftalmoplegia oraz ataksja – często występują zaburzenia pionowych i poziomych ruchów gałek ocznych, zaburzenia źreniczne oraz oczopląs	wariant zespołu Guillain-Barre (GBS)

Zespół Miller Fishera wymaga różnicowania z zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa (Tabela III). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się rozszczepienie albuminowo-komórkowe. Natomiast w surowicy chorych wykrywa się obecność auto Przeciwciał: w 90% przypadków – anty-GQ1b, a w pozostałych przypadkach – anty-GM1b, GD1c, GalNAc-GM1b, bardzo rzadko anty-GAD. W 5% przypadków występuje nakładanie się zespołu Millera Fishera i zespołu Guillain-Barre’go i wówczas obserwuje się współistnienie przeciwciał anty-GT1a, anty-GQ1b, anty-GD1a i anty-GD1b.

Ponieważ zarówno u chorych z zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa, jak i z zespołem Miller Fishera wykrywa się w surowicach obecność przeciwciał anty-GQ1b zaproponowano włączenie obu chorób do grupy autoimmunologii „anty-GQ1b” [14]. Reaktywność powyższych auto Przeciwciał ze strukturami pnia mózgu prowadzi do rozwoju zapalenia Bickerstaffa, natomiast ich wiązanie z nerwami czaszkowymi do zespołu Miller Fishera.

➤ *Paranowotworowe zapalenie pnia mózgu*

Na obraz kliniczny paranowotworowego zapalenia pnia mózgu składają się [15,16]:

- zajęcie nn. czaszkowych,
- objawy opuszkowe,
- nieźorność,
- zespół opsoklonie/mioklonie,
- zespół międzymózgowiowy (zaburzenia popędów – żarłoczność, polidypsja, pobudzenie seksualne, apatia, dystymia, dysforia, wzmożona potrzeba snu)
- objawy związane z zajęciem jąder podstawy.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się podwyższone stężenie białka, pleocytozę z przewagą limfocytów oraz obecność prążków oligoklonalnych [15,16].

Wykrywane są przeciwciała onkoneuronalne:

- anty-Ri – u chorych z rakiem piersi, drobnokomórkowym lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- anty-Ma/Ta – w przebiegu raka jąder lub niedrobnokomórkowego raka płuca,

- anty-CV2 – u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca lub grasiczakiem,
- anty Hu – wskazujące na raka drobnokomórkowego płuca [15-17].

Ponadto stwierdza się również obecność przeciwciała anty-VGKC u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca lub grasiczakiem, czy rakiem prostaty.

Neuroobrazowanie wykazuje asymetryczne, wielogniskowe zmiany hiperintensywne w T2 i FLAIR, najczęściej zlokalizowane w przysrodkowych obszarach płata skroniowego, jądrach podstawy, podwzgórz i śródmózgowiu [15,16].

Postępowanie z chorymi na paranowotworowe zapalenie pnia mózgu polega przede wszystkim na zlokalizowaniu i leczeniu pierwotnego nowotworu. Następnie wdrożone może być leczenie immunomodulujące, choć jego skuteczność nie zawsze jest zadowalająca.

▪ Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (neuromyelitis optica, NMO, znane dawniej jako choroba Devica), od czasu opracowania przez Wingerchuka kryteriów diagnostycznych NMO [18], a zwłaszcza wykrycia istotnych diagnostycznie przeciwciał przeciw akwaporynie-4 [19], uznaje się za odrębną jednostkę chorobową. Początkowo, od czasu

opisania przez Eugene Devica w 1984 roku pierwszego przypadku *neuromyelitis optica*, toczyła się dyskusja nad charakterem choroby. Część badaczy uznawało ją za postać stwardnienia rozsianego (SM), inni za odrębną jednostkę chorobową (Tabela IV).

Uporządkowanie metod diagnostycznych oraz kryteria diagnostyczne nie rozwiązało wszystkich trudności diagnostycznych u chorych z NMO. Jeśli objawy zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego rozwiną się w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, a w surowicy wykrywa się przeciwciała przeciw akwaporynie 4 zaliczane są do spektrum NMO.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w 50% przypadków wykazuje nieznaczłą pleocytozę (mediana 19/mm³, zakres: 6-380/mm³), podwyższenie stężenia białka całkowitego, dyskretnie zaznaczone i ograniczone do okresów zaostrzenia choroby wykładniki wewnątrzoponowej produkcji IgG, natomiast prążki oligoklonalne w u większości chorych są nieobecne [20].

W neuroobrazowaniu stwierdza się rozległe zmiany w rdzeniu kręgowym, najczęściej w odcinku szyjnym. Ich wielkość przekracza poziom 3 segmentów rdzenia kręgowego, a na przekrojach poprzecznych hiperintensywne w sekwencji T2 zmiany lokalizują się w środkowej części rdzenia kręgowego, wokół kanału centralnego. W mózgowiu nie stwierdza się w ogóle zmian lub są one nietypowe dla SM i występują wokół

Tabela IV. Charakterystyka kliniczna i kryteria rozpoznania NMO [19]

Table IV. Clinical characteristics and NMO diagnostic criteria

Cechy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> – zwykle występuje w 4 dekadzie życia, choć pierwsze objawy mogą pojawić się w okresie od dzieciństwa do starości – częściej chorują kobiety – para/tetraplegia i zaburzenia zwieraczy powodują bardziej nasiloną niesprawność niż u chorych z SM – zaburzenia widzenia są bardziej nasilone i rzadziej ustępują w porównaniu z SM – grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFLT) w OCT jest mniejsza w NMO niż SM i zależy od liczby rzutów – większość przypadków ma przebieg rzutowy, wtórnie postępujące postaci rzadko występują w porównaniu SM – zmęczenie i bóle przyjmują bardziej nasiloną postać i są bardziej rozległe niż w SM – uporczywa czkawka, nudności, wymioty – SIADH
Kryteria rozpoznania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zapalenie n. wzrokowego 2. Ostre zapalenie rdzenia kręgowego 3. Przynajmniej 2 z poniższych kryteriów wspomagających: <ol style="list-style-type: none"> a. Zmiany w MRI rozciągające się na przestrzeni > 3 segmentów b. MRI mózgowia nie spełnia kryteriów diagnostycznych SM c. Obecność p/ciał NMO-IgG – anty-akwaporyna 4

komory IV, komory III lub w okolicy skroniowej. Zmiany w mózgu w przebiegu NMO wykazywano również w badaniu fMRI, w którym obserwowano nieprawidłowości w obrębie przedkorka, kory zakrętu obręczy, zakrętu językowego, środkowego zakrętu czołowego, jądra ogoniastego i wzgórza [21]. Wykorzystanie tensora dyfuzji do badań MRI u chorych z NMO uwidoczniło zmiany w ciele modzelowatym, zakręcie obręczy i korze płata czołowego, które korelowały z upośledzeniem czynności poznawczych [22].

Leczenie zaostrzenia objawów NMO polega na dożylnym podawaniu metyloprednizolon w dawce 1,0 g przez 5 dni, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. przez 1 miesiąc z redukcją dawki przez 6-12 miesięcy. W przypadku rzutów NMO nieodpowiadających na steroidy, prowadzi się plazmaferezy (5-7 wymian osocza) przez 2 tygodnie. Brak rekomendacji dotyczących stosowania dożylnych immunoglobulin u chorych z NMO. Zapobieganie nawrotom NMO obejmuje stosowanie azatiopryny w dawce 2,0 mg/kg m.c./dobę. Monitorowanie morfologii krwi obwodowej pozwala nie tylko na ocenę powikłań, ale również rokowania. Wzrost średniej objętości krwinki czerwonej (MCV > 5 fl) wskazuje na dobrą odpowiedź na leczenie azatiopryną. Alternatywnie rozważa się stosowanie rytuksymabu lub mitoksantronu.

Podsumowując, w nowoczesnej diagnostyce autoimmunologicznych zapaleń mózgu i związanych z nimi zaburzeń ruchowych, padaczki lub zaburzeń

funkcji poznawczych, obok cech klinicznych i neuroobrazowania, istotne jest wykrycie specyficznych autoprzeciwciał. Stwierdzenie obecności dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych pozwala na pewne określenie paranowotworowego charakteru zespołu objawów i wymaga badań przesiewowych mających na celu identyfikację pierwotnego nowotworu. Anty-neuronalne przeciwciała skierowane przeciw powierzchniowym antygenom (kanałom jonowym lub receptorom) w wielu przypadkach związane są z nieparanowotworowym podłożem zespołu neurologicznego. Oznaczanie przeciwciał przeciw gangliozydowi pozwala na rozpoznanie i diagnostykę różnicową chorób z kręgu autoimmunologii antygangliozydowej: zapalenia pnia mózgu Bickerstaffa/zespołu Miller Fishera/zespołu Guillain-Barre. Rozpoznanie zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO/NMO Spectrum), zgodnie z rekomendacjami wymaga oznaczenia przeciwciał przeciw akwaporynie 4.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii
ul. Przybyszewskiego 460-355 Poznań, 9
☎ (+48 61) 869 14 43
✉ swami@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000;123(7):1481-94.
2. Bak TH, Antoun N, Balan KK, Hodges JR. Memory lost, memory regained: neuropsychological findings and neuroimaging in two cases of paraneoplastic limbic encephalitis with radically different outcomes. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;71(1):40-7.
3. Spatola M, Stojanova V, Prior JO, Dalmau J, Rossetti AO. Serial brain ¹⁸F-DG-PET in anti-AMPA receptor limbic encephalitis. *J Neuroimmunol* 2014;271(1-2):53-5.
4. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014;21(5):722-30.
5. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ i wsp. Treatment responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-77.
6. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003;78(11):1363-8.

7. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H i wsp. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.
8. Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F i wsp. Screening for tumors in paraneoplastic syndromes: report for an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 19-e3. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x
9. Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 2002;201(1-2):85-8.
10. Schott JM, Harkness K, Barnes J, della Rochetta AI, Vincent A, Rossor MN. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. *Lancet* 2003;361(9365):1266.
11. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RCL. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 2013;54:1036-45.
12. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *BMJ* 1951;2:77-81.
13. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27.
14. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 2013;84:576-83.
15. Barnett M, Prosser J, Sutton I, Halmagyi GM, Davies L, Harper C i wsp. Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;70(2): 222-5.
16. Sahashi K, Sakai K, Mano K, Hirose G. Anti-Ma2 antibody related paraneoplastic limbic/brain stem encephalitis associated with breast cancer expressing Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003;74(9):1332-5.
17. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(2):59-72.
18. Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
19. Lennon V, Wingerchuk D, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K i wsp. A serum antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
20. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R i wsp. Cerebrospinal fluid changes in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011;306 (1-2):82-90.
21. Liu X, Lianq P, Duan Y, Jia X, Wang F, Yu C i wsp. Abnormal baseline brain activity in patients with neuromyelitis optica: A resting-state fMRI study. *Eur J Radiol* 2011;80:407-11.
22. He D, Wu Q, Chen X, Zhao D, Gong Q, Zhou H. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. *Brain Cogn* 2011; 77: 80-8.