

Nik Krajnc¹, Lina Savšek²

Avtoimunske motnje gibanja

Autoimmune Movement Disorders

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtoimunske motnje gibanja, antinevronska protitelesa, paraneoplastični sindrom, tumor, imunoterapija

Avtoimunske motnje gibanja predstavljajo redko skupino bolezni, ki nastane zaradi pretiranega imunskega odziva proti nevronskega antigenom. Patofiziološko jih razdelimo na motnje gibanja, povezane s protitelesi proti znotrajceličnim antigenom, ki pogosteje potekajo paraneoplastično in slabše odgovorijo na imunoterapijo, in motnje gibanja, povezane s protitelesi proti membranskim antigenom, ki so neposredno patogena, zato predstavljajo prognostično ugodnejšo skupino. V vsakodnevni praksi je uporabnejša klinična razdelitev na hipokinetične (parkinsonizem, sindrom otrdelosti, progresivni encefalomyelitis z rigidnostjo in mioklonusom) in hiperkinetične (tremor, mioklonus, distonija, horea, tiki, stereotipije in motnje gibanja, povezane s spanjem) motnje gibanja. Za diagnozo je ključna potrditev značilnih protiteles v serumu in/ali likvorju, preostale preiskave so nespecifične. Velik del avtoimunskih motenj gibanja je del paraneoplastičnega sindroma, zato je treba aktivno iskati spremljajoči tumor. Temelj zdravljenja predstavlja imunoterapija, s katero lahko dosežemo izboljšanje simptomov ali celo popolno okrevanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: autoimmune movement disorders, antineuronal antibodies, paraneoplastic syndrome, neoplasm, immunotherapy

Autoimmune movement disorders present a rare group of diseases which evolve as an exaggerated immune response to neuronal antigens. Pathophysiological classification divides them into disorders related to antibodies against intracellular antigens, which are frequently paraneoplastic and have a poor response to immunotherapy, and disorders related to antibodies against neuronal-surface antigens, which are directly pathogenic. Therefore, they present a prognostically better group. In everyday practice, the clinical classification into hypokinetic (Parkinsonism, stiff-person syndrome, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus), and hyperkinetic (tremor, myoclonus, dystonia, chorea, tics, stereotypies and sleep-related movement disorders) movement disorders is more applicable. For the diagnosis, the confirmation of typical antibodies in the serum and/or cerebrospinal fluid is essential, other paraclinical findings are nonspecific. Many autoimmune movement disorders are part of a paraneoplastic syndrome, which is why we have to actively look for an accompanying neoplasm. The treatment is based on immunotherapy, which may promote improvement of symptoms or even full recovery.

¹ Nik Krajnc, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; krajnc.nik@gmail.com

² Asist. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Avtoimunske motnje gibanja (MG) predstavljajo redko skupino bolezni, ki nastane zaradi pretiranega imunskega odziva proti nevronalnim antigenom. Lahko nastanejo ob spremljajočem tumorju, okužbi ali idiopatsko (1). V nekaterih primerih so MG osrednji simptom (npr. faciobrahialna distonija pri encefalitisu s protitelesi proti z levcinom bogati, v gliomu inaktivirani beljakovini 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*, LGI1)), pri drugih pa te spremljajo (npr. orofacialne diskinezije pri encefalitisu s protitelesi proti receptorju za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*, NMDAR)) (2). Ker je pri nekaterih od njih možna ozdravitev, je zgodnja prepoznavna avtoimunske etiologije ključnega pomena.

PATOFIZIOLOŠKA RAZDELITEV

Za avtoimunske MG so značilna nekatera antinevronska protitelesa, ki jih glede na celično lokacijo antigenov razdelimo v protitelesa proti znotrajceličnim in proti-

telesa proti membranskim antigenom (3). V tabeli 1 predstavljamo razdelitev protiteles z razlago antigenov, ki sodelujejo v patogenezi avtoimunskih MG, vendar je njihova vloga bolj zapletena od predstavljene in v veliki meri še vedno nepojasnjena, zato naj bralcu služi le kot temeljno znanje za olajšano razumevanja prispevka.

Protitelesa proti znotrajceličnim antigenom nimajo patogenetske vloge in jih srečamo pri številnih klasičnih paraneoplastičnih obolenjih (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri) (10). Patofiziološki mehanizmi vključujejo aktivacijo CD8-limfocitov T (12). Napovedna vrednost za rakavo obolenje je visoka, odziv na imunoterapijo pa slab (13). Po drugi strani so protitelesa proti zunajceličnim domenam receptorjev (npr. anti-NMDAR) in ionskim ter vodnim kanalčkom neposredno patogena in zato boljše odgovorijo na imunoterapijo (1, 11). Vrste antinevronske protiteles in njihove nevrološke prezentacije predstavljamo v tabeli 2.

Tabela 1. Razdelitev protiteles z razlago antigenov, ki sodelujejo pri patogenezi avtoimunskih motenj gibanja (3–11). RBPs – beljakovine, ki se vežejo na RNA (angl. *RNA-binding proteins*), Kv4.2 – pripadnik 2 poddružine D kalijevih napetostno odvisnih kanalov (angl. *potassium voltage-gated channel subfamily D member 2*), OBCAM – opioide vezavna celična adhezivska molekula (angl. *opioid-binding cell adhesion molecule*), LAMP – z limbicnim sistemom povezana membranska beljakovina (angl. *limbic system-associated membrane protein*).

Skupina protiteles	Protitelo	Razlaga kratice	Vloga antigena v fizioloških pogojih
Protitelesa proti znotrajceličnim antigenom	CV2/CRMP5	posredniška beljakovina kolapsinskega odziva 5 (angl. <i>collapsin-response mediated protein 5</i>)	V interakciji z mikrotubuli uravnava rastno cono aksonov
	Amfifizin		Po eksocitozi živčnih prenašalcev z dinaminom sodelujeta pri procesih ponovne uporabe membranskih antigenov
	GAD65	glutamatna dekarboksilaza 65 (angl. <i>glutamic acid decarboxylase 65</i>)	Sodeluje pri pretvorbi glutamata v γ -aminomasleno kislino, ki deluje kot inhibitorni živčni prenašalec
	PCA-1/Yo	protitelo proti citoplazmi Purkinjevih celic (angl. <i>Purkinje cell cytoplasmic antibody</i>)	Z vezavo na beljakovino v citoplazmi Purkinjevih celic zavira prepis DNA
	PNMA2/Ma2	paraneoplastični antigen Ma2 (angl. <i>paraneoplastic antigen Ma2</i>)	Pozitivno uravnava apoptotske procese

	Tr/DNER	z epidermalnim rastnim dejavnikom povezan receptor, podoben Notchu (angl. <i>Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor</i>)	Transmembranska beljakovina, ki deluje kot prenašalec beljakovin, podobnih epidermalnemu rastnemu dejavniku; nahaja se pretežno v nevronih malih možganov
	Hu/ANNA-1	protitelo proti jedru nevronov 1 (angl. <i>antineuronal nuclear antibody 1</i>)	Deluje na RBPs, ki sodelujejo pri potranskripcijskem procesiranju RNA
	Ri/ANNA-2	protitelo proti jedru nevronov 2 (angl. <i>antineuronal nuclear antibody 2</i>)	Deluje na RBPs, ki sodelujejo pri potranskripcijskem procesiranju RNA
Protitelesa proti membranskim antigenom	LGI1	z levcinom bogata, v gliomu inaktivirana beljakovina 1 (angl. <i>leucine rich glioma inactivated 1</i>)	Uravnava aktivnost napetostno odvisnih kalijevih kanalov v osrednjem živčevju; sodeluje pri uravnavanju rasti nevronov
	Caspr2	s kontaktnim povezana beljakovina 2 (angl. <i>contactin associated protein 2</i>)	Uravnava aktivnost napetostno odvisnih kalijevih kanalov v osrednjem in perifernem živčevju; sodeluje pri oblikovanju in uravnavanju sinaps, vzdrževanju funkcije aksonov in vzpostavljanju nevronske mreže
	NMDAR	receptor za N-metil-D-aspartat (angl. <i>N-methyl-D-aspartate receptor</i>)	Ekscitatorni ionotropni glutamatni receptor, pomemben za sinaptično plastičnost
	GABA _B R	receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. <i>γ-aminobutyric acid B receptor</i>)	Inhibitorni metabotropni receptor, ki prek kalcijevih in kalijevih kanalov uravnava sinaptično vzdražnost in plastičnost
	VGCC	napetostno odvisen kalcijev kanal (angl. <i>voltage-gated calcium channel</i>)	Ekscitatorni ionotropni kalcijev kanal, pomemben za sinaptično plastičnost; sodeluje pri krčenju srčne in skeletne mišice
	GlyR	glicinski receptor (angl. <i>glycine receptor</i>)	Inhibitorni ionotropni receptor za glicin, ki se nahaja predvsem v hrbtenjači in možganskem deblu; s tokom kloridnih ionov povzroči hiperpolarizacijo nevronov
	DPPX	dipeptidil-aminopeptidazi podobna beljakovina X (angl. <i>dipeptidyl aminopeptidase-like protein X</i>)	Regulatorna beljakovina kalijevih kanalov Kv4.2, ki sodeluje pri integraciji somatodendritičnih signalov
	mGluR1	metabotropni glutamatni receptor 1 (angl. <i>metabotropic glutamate receptor 1</i>)	Ekscitatorni metabotropni glutamatni receptor, pomemben za sinaptično plastičnost
	IgLON5	naddružina imunoglobulinov, ki vsebuje LAMP, OBCAM in neurotrimin (angl. <i>immunoglobulin superfamily containing LAMP, OBCAM, and neurotrimin</i>)	Adhezijska beljakovina, ki sodeluje pri rasti nevronov in vzpostavljanju nevronske mreže
		nevreksin-3 α	

Tabela 2. Antinevronska protitelesa, povezana z avtoimunskimi motnjami gibanja (1, 2). CRMP5 – posredniška beljakovina kolapsinskega odziva 5 (angl. *collapsin-response mediated protein 5*), GAD65 – glutamatna dekarboksilaza 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*), VGCC – napetostno odvisen kalcijev kanal (angl. *voltage-gated calcium channel*), PCA – protitelo proti citoplazmi Purkinjevih celic (angl. *Purkinje cell cytoplasmic antibody*), GABA_BR – receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*), GlyR α 1 – podenota alfa 1 glicinskega receptorja (angl. *glycine receptor alpha 1 subunit*), NMDAR – receptor za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*), DPPX – dipeptidil-aminopeptidazi podobna beljakovina X (angl. *dipeptidyl aminopeptidase-like protein X*), LGI1 – z levčinom bogata, v gliomu inaktivirana beljakovina 1 (angl. *leucine rich glioma inactivated 1*), Caspr2 – s kontaktnim povezana beljakovina 2 (angl. *contactin associated protein 2*), mGluR1 – metabotropni glutamatni receptor 1 (angl. *metabotropic glutamate receptor 1*), IgLON5 – naddružina imunoglobulinov, ki vsebuje LAMP, OBCAM in neurotrimin (angl. *immunoglobulin superfamily containing LAMP, OBCAM, and neurotrimin*), SPS – sindrom otrdelosti (angl. *stiff-person syndrome*), OMS – sindrom opoklonus-mioklonus (angl. *opsoclonus-myoclonus syndrome*), PERM – progresivni encefalomieltis z rigidnostjo in mioklonusom (angl. *progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*), LE – limbični encefalitis, PCD – paraneoplastična cerebelarna degeneracija, LEMS – Lambert-Eatonov miastenjski sindrom, SCLC – drobnocelični pljučni karcinom (angl. *small cell lung cancer*), NREM – faza spanja brez hitrih očesnih gibov (angl. *non-rapid eye movement sleep*). ►

KLINIČNA RAZDELITEV

V grobem MG delimo na hipokinetične in hiperkinetične. Lahko so jim pridružene izguba koordinacije (ataksija) in kompleksne motnje izvršitve gibov, npr. apraksija. V klasični hipokinetični sindrom uvrščamo parkinsonizem, sindrom otrdelosti (angl. *stiff-person syndrome*, SPS) in progresivni encefalomieltis z rigidnostjo in mioklonusom (PERM). Hiperkinetične MG vključujejo tremor, mioklonus, distonijo, horeo, tike, ste-reotipije in MG, povezane s spanjem (14).

ATAKSIIJA

Ataksija je ena najpogostejših nevroloških motenj, ki jih srečamo v sklopu avtoimunskih MG (14). Za razliko od degenerativnih ali dednih oblik praviloma nastane subakutno in hitro napreduje (1). V značilni paraneoplastični sindrom uvrščamo protitelesa proti Purkinjevim celicam (anti-Yo), za katere je značilno hitro napredovanje cerebelarnega sindroma (88 %). Redkeje ob anti-Yo najdemo periferno nevropatijo ali mielopatijo. Zbolijo večinoma ženske, v več kot 80 % jih spremljajo ginekološki tumorji ali tumor dojke (14).

Cerebelarno ataksijo srečamo v kombinaciji s protitelesi proti glutamatni dekarboksilazi (angl. *glutamic acid decarboxylase*, GAD65), spremljajoči tumor pa je manj

pogost (< 12 %) (14, 15). Praviloma se kaže s pancerebelarnim sindromom in izrazito okulomotorno disfunkcijo, vključno z nistagmusom (16). Poleg tega jo srečamo v povezavi s protitelesi proti glialni fibrilarni kisli beljakovini (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP), ki v tretjini primerov nastane paraneoplastično (15, 17, 18). V tem primeru jo po navadi spremlja adenokarcinom prostate ali prebavil, redkeje mielom, melanom in drugi tumorji (19).

Med avtoimunske cerebelarne ataksije uvrščamo tudi ataksijo, povezano z glutonom (16). Opažamo jo pri 10–50 % bolnikov s celiakijo. V 90 % imajo bolniki izolirane nevrološke izpade brez pridruženih gastrointestinalnih simptomov, a s pozitivnimi protitelesi proti gliadinu in tkivni transglutaminazi (15, 16, 20). Kaže se s progresivnim cerebelarnim sindromom, najpogosteje kot ataksija hoje (100 %) in udov (75–90 %), motnje bulbomotorike (85 %), dizartrija (66 %) in izguba globoke senzibilitete (21).

Poleg tega ataksijo srečamo pri bolnikih, ki imajo na steroide odzivno encefalopatijo, povezano z avtoimunskim tiroiditisom (angl. *steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*, SREAT), poznano pod imenom encefalopatija Hashimoto. Pojavi se pri 28 % bolnikov

Skupina protiteles	Antigen	Motnja gibanja	Ostali nevrološki sindromi	Povezava s tumorjem
Protitelesa proti znotrajceličnim antigenom	CV2/CRMP5	horea, ataksija	LE, encefalomyelitis, radikulopatija, nevropatija	SCLC, timom
	Amfifizin	SPS, PERM, ataksija, OMS	encefalomyelitis	SCLC, karcinom dojke
	GAD65	cerebelarna ataksija, SPS, PERM, ekstrapiramidni sindromi	LE, mielopatija	redko (timom, karcinom pljuč, dojke, debelega črevesa)
	PCA-1/Yo	cerebelarna ataksija	PCD	rak jajčnikov, dojke
	Ma2	parkinsonizem, cerebelarna ataksija	LE, rombencefalitis	karcinom mod, dojke, debelega črevesa
	T1/DNER	cerebelarna ataksija	encefalopatija	Hodgkinov limfom
	Hu	ataksija, horea, OMS	rombencefalitis, nevropatija	SCLC
	Ri	distonija čeljusti, OMS	rombencefalitis	SCLC, rak dojke
Protitelesa proti membranskim antigenom	LG11	faciohrahialni distonični zgibki, horea, ataksija, mioklonus, parkinsonizem	rombencefalitis	redko (timom, SCLC, rak dojke, prostate)
	Caspr2	nevromiotonija, horea, cerebelarna ataksija, epizodična ataksija	LE, Morvanov sindrom	timom
	NMDAR	orofacialne diskinezije, OMS	encefalitis	teratom jajčnikov
	GABA _B R	ataksija, OMS	LE	SCLC
	VGCC	ataksija, mioklonus	LEMS	SCLC, rak dojke
	GlyR α 1	SPS, PERM	epileptični napadi, demielinizacijska obolenja	timom, limfom
	DPX	PERM, hiperekleksija, tremor, ataksija	encefalopatija, dizavtonomija, kognitivna disfunkcija	B-celični limfom, levkemija
	mGluR1	cerebelarna ataksija	epileptični napadi, kognitivna disfunkcija	Hodgkinov limfom
	IgLON5	horea, ataksija, parasomnije	motnje faze spanja NREM	/
	nevreksin-3 α	diskinezije	epileptični napadi	/

s SREAT in se kaže z ataksijo trupa in nistagmusom (15). Za obolenje so značilna protitelesa proti tiroglobulinu in tiroidni peroksidazi (22). Večina bolnikov je v evirotičnem ali subklinično hipotirotičnem stanju (23).

Med druga, redkejša stanja uvrščamo še sindrom, povezan s protitelesi proti kalcijevim kanalom (angl. *voltage-gated calcium channel*, VGCC) (tip P/Q ali N), metabotropnemu glutamatnemu receptorju tipa 1 (angl. *metabotropic glutamate receptor 1*, mGluR1) in s kontaktinom povezano beljakovino 2 (angl. *contactin-associated protein 2*, Caspr2) (14, 24). Slednja nastopi kot epizodična motnja, ki jo sprožijo posturalne spremembe in/ali čustveni dogodki (15, 25).

HIPOKINETIČNE MOTNJE Parkinsonizem

Parkinsonizem se v sklopu avtoimunskega obolenja najpogosteje kaže z vnetjem možganskega debla (rombencefalitis) (16). Bolniki imajo običajno motnje očesnih gibov, bradikinezijo, rigidnost, motnje hoje, posturalno nestabilnost, dizatrijo in disfagijo ter motnje spanja (motnje faze spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movement*, REM), narkolepsija) (1). Za razliko od idiopatske Parkinsonove bolezni avtoimunski parkinsonizem praviloma poteka kot atipični parkinsonizem (simetrična prizadetost, slaba odzivnost na zdravljenje z levodopo) napredujoče narave (26, 27). Temu so pridruženi znaki prizadetosti možganskega debla, predvsem motnje očesnih gibov, in motnje spanja (15, 28). Najpogosteje je povezan s protitelesi anti-Ma1 in anti-Ma2 ter protitelesi proti glicinskemu receptorju (angl. *glycine receptor*, GlyR), vendar so opisani tudi primeri anti-LGI1 in anti-GAD65 parkinsonizma (10, 29, 30). Zaradi pridruženih motenj očesnih gibov, avtonomne disfunkcije in kortikalnega mioklonusa moramo v diferencialni diagnostiki izključiti še atipične parkinsonizme, vendar je tovrstno prekrivanje redko (1, 14).

Parkinsonizem se lahko pojavi pri bolnikih s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi. Pri sistemskem lupusu eritematozusu (SLE) po pojavnosti sledi horei, pogosto pa ga spremljajo še drugi nevropsihiatrični simptomi (halucinacije, delirij, mutizem) (31, 32). Pri mlajših bolnikih nastopi kot idiopatska Parkinsonova bolezen, vendar praviloma po diagnosticiranem revmatskem obolenju. Opisani so tudi primeri parkinsonizma pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom (31, 33, 34). Pri Sjögrenovem sindromu pride do nevroloških zapletov v 1,5–25% primerov, a se redko izrazijo kot parkinsonizem (31, 35). Patofiziološko podlago predstavlja vaskulitis bazalnih jeder, najizraziteje v sinjem jedru (lat. *locus coeruleus*) in kompaktnem delu črne substance (lat. *pars compacta substantiae nigrae*) (31).

Sindrom otrdelosti

SPS je bolezen osrednjega živčevja, ki prizadene možgansko deblo in hrbtenjačo in se kaže z okorelostjo proksimalnih segmentov spodnjih okončin in aksialnega skeleta ter spazmi (14, 36). Pogosteje prizadene ženske v starosti 20–50 let (37). Zaradi aksialne rigidnosti bolniki pogosto razvijejo hiperlordozo in izgled lesenega moža (angl. *wooden-man appearance*), rigidnost pa prispeva k pogostim padcem brez posturalnih manevrov, ki bi te ublažili (angl. *statue-like*) (37). Boleče spazme sprožijo številni zunanji dražljaji, npr. nenaden hrup, stres, čustva in dotik (38). Pridružene so jim lahko dizavtonomne krize, ki se kažejo s prekomernim potenjem, tahikardijo in hipertenzijo (16). Leta 1988 so odkrili, da imajo nekateri bolniki protitelesa proti GAD65, ki sicer predstavljajo enega izmed označevalcev sladkorne bolezni tipa 1 (36). V nekaterih primerih najdemo tudi anti-GlyR, medtem ko protitelesa proti amfifizinu povezujemo z obolenjem, podobnim SPS (angl. *stiff-person syndrome-like disorder*) (1, 14). Patofiziološko ozadje bi lahko predstavljala supraspinalna dezinhibicija, saj so

v različnih raziskavah ugotavljali zmanjšane vrednosti γ -aminomaslene kisline (angl. *γ -aminobutyric acid*, GABA), izmerjene na MR-spektroskopiji (39).

Paraneoplastični SPS srečamo v manj kot 10 %, najpogosteje v povezavi z adenokarcinomom dojke, redkeje drobnoceličnim pljučnim karcinomom (angl. *small cell lung cancer*, SCLC), rakom debelega črevesa in Hodgkinovim limfomom (37, 38).

Progresivni encefalomyelitis z rigidnostjo in mioklonusom

PERM se prekriva s SPS v okviru rigidnosti oz. otrdelosti, vendar ima večinoma hujši potek z encefalopatijo, debelnimi znaki (okulomotorna disfunkcija, disfagija, dizatrija) in mielopatijo (14, 40, 41). Pojavi se kasneje, v starosti 50–70 let (37). V približno 50 % je povezan z anti-GlyR, redkeje z anti-GAD65, protitelesi proti dipeptidil-peptidazi podobni beljakovini X (angl. *dipeptidyl aminopeptidase-like protein X*, DPPX) in protitelesi proti napetostno odvisnim kalijevim kanalom (angl. *voltage-gated potassium channel*, VGKC) (40, 42–44). Paraneoplastična povezava je dokazana v manj kot 20 % (45).

HIPERKINETIČNE MOTNJE Mioklonus

Mioklonus predstavlja kratke, električnim šokom podobne zgbike, ki so lahko fokalni, multifokalni ali generalizirani (15). Prototip avtoimunskega mioklonusa predstavlja sindrom opsoklonus-mioklonus (angl. *opsoclonus-myoclonus syndrome*, OMS) (14). Opsoklonus se kaže s kaotičnimi, večsmernimi, konjugiranimi sakadnimi gibi zrkel brez vmesnih intersakadnih intervalov (15, 16). Mioklonizmi se pojavljajo v zunanjih očesnih mišicah, mišicah okončin ter aksialnega skeleta in se značilno ojačajo ob aktivaciji mišic (14). OMS so lahko pridruženi encefalopatija, posturalni tremor in motnje spanja ter vedenja. Pri 50 % otrok ga spremlja nevroblastom (38). Pri odraslih je povezava s tumorjem redkejša, najdemo ga le

v 15–40 % (15). Najbolj poznana paraneoplastična povezava je povezava z anti-Ri protitelesi, ki jih srečamo pri raku dojke, ginekoloških tumorjih ter SCLC (14, 38). Patološko podlago predstavljajo povezave med malimi možgani in ponsom, še posebej pontinimi omnipavznimi nevroni, ki sicer tonično inhibirajo sakadne gibe oči (15).

Anti-Caspr2 encefalitis povezujemo z obojestranskim mioklonusom spodnjih okončin, ki nekoliko spominja na ortostatiski tremor (46, 47). Pogosto so mu pridruženi fascikulacije, nevropatška bolečina in kognitivni upad (15, 48).

Mioklonus srečamo tudi pri anti-DPPX encefalitisu. Poleg kognitivne disfunkcije ga spremljajo simptomi prekomerne vzdraženosti, npr. hiperekpleksija, tremor in epileptični napadi (49). Prodromalno se najpogosteje kaže z diarejo in drugimi gastrointestinalnimi simptomi ter izgubo telesne teže, kar si pojasnjujemo z bogatim izražanjem DPPX v mienteričnem pleksusu. Bolnike moramo vedno testirati za B-celični limfom in levkemije (38).

Horea

Horeo sestavljajo nehoteni zgbiki, ki se naključno premikajo z enega dela telesa na drugega (15). Klasično avtoimunsko horeo predstavlja Sydenhamova horea, postreptokokno nevropsihiatrično obolenje, ki se pogosteje pojavlja pri otrocih (14). Pojavi se pri 26 % bolnikov z revmatsko vročico. Najpogosteje je asimetrična, vendar pravo hemihoreo srečamo le pri 20 %. Pogosto so ji pridruženi drugi motorični fenomeni, kot so motorična imperzistenca (npr. prijem molznice (angl. *milkmaid's grip*), švigajoč jezik (angl. *darting tongue*)), glasovni ali motorični tiki, spremenjena fiksacija očesnih gibov in okulogirne krize (16). Praviloma se motorični simptomi pojavijo pred nevropsihiatričnimi manifestacijami, kot so obsesivno-kompulzivno vedenje, motena verbalna fluenca in diseksekutivni sindrom (16, 50). Znana so protitelesa proti lizogangliozidu

in tubulinu, v eni tretjini pa poročajo o protitelesih proti receptorju za dopamin tipa 1 in 2 (14, 16). Ta naj bi bila vzrok za povečano sproščanje dopamina v bazalnih jedrih (20).

Najpogostejši primer paraneoplastične horee predstavlja z anti-NMDAR povezana horea, za katero je značilna prodromalna psihoza (50). Med pogostejšimi MG so ji pridružene orolingvalna obrazna diskinezija, distonija in stereotipije. Pogosteje jo srečamo pri mlajših ženskah s teratomom jajčnika (38). Dejavnik tveganja predstavlja predhodni encefalitis, povzročen z virusom herpesa simpleksa 1 (51, 52). Podobno poteka encefalitis nevrekisin-3 α , vendar predstavlja redko obliko encefalitisa. Povezava s tumorjem ni znana, na možno diagnozo pa nas usmerita prodromalno povišana temperatura in diareja (15). Neredko so prisotna protitelesa proti posredniški beljakovini kolapsinskega odziva (angl. *collapsin response mediated protein 5*, CRMP5), ki nastanejo v sklopu paraneoplastičnega sindroma ob SCLC (70%) ali timomu (30%) (1).

Diferencialnodiagnostično moramo vedno pomisliti tudi na vezivnotkivne bolezni. Horea predstavlja najpogostejšo MG v sklopu vezivnotkivnih bolezni in se pojavi pri 3% bolnikov z antifosfolipidnim sindromom in 1% bolnikov s SLE (16).

Psevdoatetozza

Psevdoatetozo predstavljajo nehoteni gibi distalnih delov okončin (prsti na rokah in nogah), ki so nizke amplitude, počasni in nepravilni in se izrazito ojačajo, ko bolniki zaprejo oči, kar si razlagamo z izgubo propriocepcije. Senzorična ganglionopatija in nevropatija sta klasična paraneoplastična sindroma, povezana z anti-Hu oz. SCLC (14, 38).

Distonija

Distonija je opredeljena z vzdrževanjem in/ali obračanjem aksialnih mišic ali mišic okončin v nefiziološkem položaju. Lahko je povezana s ponavljajočimi se gibi, npr. tremorjem, v tem primeru jo imenujemo disto-

nični tremor (15). Distonija zapiranja čeljusti (angl. *jaw-closing dystonia*) in laringospazem sta pogosti manifestaciji paraneoplastičnega rombencefalitisa, povezanega z anti-Ri oz. karcinomom dojke ali pljušč (14, 38).

Distonijo okončin in oromandibularno distonijo najdemo pri anti-NMDAR encefalitisu, medtem ko generalizirano ali aksialno distonijo srečamo pri anti-GAD65 encefalitisu (14, 15).

V to skupino sodijo tudi z anti-LGI1 povezani faciobrahialni distonični zgibki (angl. *faciobrachial dystonic seizures*, FBDS) (53). Bolniki imajo kratke distonične paroksizme, ki so omejeni na obraz in ipsilateralno zgornjo okončino (38, 53). Praviloma trajajo manj kot dve sekundi in se ponovijo do stokrat dnevno (15, 54). Vsaj 40% bolnikov ima pridružene miklonizmom podobne gibe, ki jih lahko spremljajo generalizirani tonično-klonični epileptični napadi (38, 54, 55).

Tremor

Tremor opredeljujejo nehotene ritmične oscilacije dela telesa. Redko se pojavi v sklopu avtoimunskega parkinsonizma, lahko pa ga srečamo kot del avtoimunskega encefalitisa. Protitelesa, povezana s tremorjem, so usmerjena proti receptorju za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*, AMPAR), Caspr2, DPPX, receptorju tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*, GABA_BR), GFAP, GlyR, LGI1, mGluR1, NMDAR ter VGCC tipa N (15).

Nevromiotonija

Nevromiotonija (Isaacov sindrom) je redko obolenje, za katerega je značilna neprekinjena aktivnost motorične enote (38). Značilno vztraja v spanju (56). Povezana je z anti-VGKC, med katerimi prevladujejo anti-LGI1, manjšino pa predstavljajo anti-Caspr2 (46). Srečamo jo tudi pri Morvanovem

sindromu, pri katerem so ji pridružene še encefalopatija, nespečnost in dizavtonomija (57). Najpogostejši tumor pri bolnikih z Morvanovim sindromom je timom (58).

Katatonija

Katatonija je psihomotorični sindrom, ki ga pogosto srečamo pri motnjah razpoloženja in psihozah (1). Kaže se z raznoliko klinično sliko, in sicer od stuporja, katalepsije, eholalije in ehopraksije do psihomotorične agitacije (59). Lahko se pojavi v sklopu avtoimunskega encefalitisa, najpogosteje ob anti-NMDAR encefalitisu (14, 50). Opisani so tudi primeri pediatričnih avtoimunskih nevroloških obolenj, povezanih z okužbo s *Streptococcus* spp. (angl. *pediatric autoimmune neurologic disorders associated with Streptococcus*, PANDAS) s sliko katatonije (60). Med redkejšje avtoimunske vzroke za katatonijo uvrščamo še SLE, SREAT ter encefalitis s protitelesi proti receptorju tipa A za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid A receptor*, GABA_AR) (60).

Tiki in stereotipije

Tiki so ponavljajoči stereotipni gibi ali vokalizacije, ki so po značilnostih kratki in vključujejo mežikanje, kašljanje, godrnjanje, skomiganje z rameni in drugo stereotipno vedenje (15). V to kategorijo uvrščamo PANDAS (61). Pogosto se kaže z nenadnim začetkom obsesivno-kompulzivnega vedenja in/ali tikov v otroštvu (50).

Leta 2012 so iz diagnostičnih meril izključili okužbo s *Streptococcus* spp., od tedaj govorimo o pediatričnem nevropsihiatričnem sindromu z akutnim začetkom (angl. *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*, PANS) (14). Tako poročajo o nekaterih primerih PANS ob okužbi z *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi* in virusom influence (16). Po nekaterih predvidevanjih naj bi v to skupino sodili tudi bolniki s Tourettovim sindromom. Za bolezen so značilna protitelesa proti bazalnim jedrom (angl. *anti-basal ganglia antibodies*, ABGA) (14).

Motnje gibanja, povezane s spanjem

MG, povezane s spanjem, se z izjemo paralize v spanju kažejo z nehoteno motorično aktivnostjo (hiperkinezije) (62). Med njimi je najpogosteje opisana vedenjska motnja faze spanja s hitrimi gibi zrkla (angl. *rapid eye movement sleep behaviour disorder*, RBD), in sicer v sklopu anti-LGI1 in anti-Ma2 encefalitisa ter encefalitisa, povezanega s protitelesi proti naddružini imunoglobulinov, ki vsebuje LAMP, OBCAM in neurotrimin (angl. *immunoglobulin superfamily containing LAMP, OBCAM, and neurotrimin*, IgLON5), paraneoplastične cerebelarne degeneracije in narkolepsije, ki jo sicer pogosteje povezujemo s hipersomnijo, katapleksijo in paralizo v spanju (63). Glede na raziskavo Blattnerja in sodelavcev se RBD pojavlja pri 32 % z AE, druge parasomnije pa nekoliko redkeje (21 %) (64). Patološki substrat RBD predstavlja sekundarna narkolepsija kot posledica vnetnega procesa v hipotalamusu, amigdali in možganskem deblu (65).

DIAGNOSTIKA

Klinična diagnoza avtoimunskih MG predstavlja velik izziv. Avtoimunske MG nastanejo subakutno in hitro napredujejo. Za razliko od nevrodegenerativnih obolenj so lahko multifokalne, npr. horei je pogosto pridružena periferna nevropatija (66). Neredko jih spremljajo druge avtoimunske bolezni, kot so sladkorna bolezen, boleznj ščitnice, perniciozna anemija in druge (1).

Pri bolnikih s PERM opažamo nihanja v klinični sliki, medtem ko pri bolnikih z anti-LGI1 encefalitisom opisujejo paroksizme omotice (angl. *dizziness spells*) (16, 67). Pomembna je anamneza o morebitnih prodromalnih simptomih, saj imajo bolniki z anti-DPPX pred razvojem nevroloških simptomov pogosto diarejo (66). Zanimariti ne gre niti starosti in spola, saj se npr. anti-NMDAR encefalitis pogosteje pojavlja pri mlajših ženskah in otrocih (1).

Laboratorijske preiskave

Izvidi osnovnih laboratorijskih preiskav (hemogram, elektroliti, testi jetrne in ledvične funkcije) so praviloma normalni ali pa kažejo nespecifična odstopanja (68). Bolnike moramo vedno testirati za protitelesa iz sklopa ščitničnih in vezivnotkivnih obolenj, predvsem SLE in antifosfolipidnega sindroma (66).

Zaradi vpletenosti osrednjega živčevja vedno opravimo lumbalno punkcijo. V likvorju so prisotni znaki vnetja osrednjega živčevja, in sicer zvišana koncentracija beljakovin in blaga do zmerna limfocitna pleocitoza (69). Oligoklonalne trakove in povišan indeks imunoglobulina G zasledimo pri do 50 % bolnikov (66). Normalen likvorski izvid ne izključuje avtoimunske etiologije MG (70).

V sklopu diagnostike je ključno določiti antinevronska protitelesa (tabela 3). Vedno na prisotnost protiteles testiramo tako serum kot likvor, saj nekatera protitelesa bolje zaznamo v likvorju (npr. anti-NMDAR, anti-GlyR), druga v serumu (anti-GABA_AR, anti-LGI1) (66, 71).

Slikovna diagnostika

V sklopu diagnostične obravnave kljub slabi občutljivosti in specifičnosti preiskave vedno opravimo tudi MRI glave. Pri avtoimunske encefalitisu pričakujemo na T2- in FLAIR-poudarjeni sekvenci hiperintenzivne spremembe v medialnem temporalnem režnju, redkeje v možganskem deblu (15, 72). V sklopu anti-LGI1 encefalitisa pogosto najdemo hiperintenzivne spremembe v bazalnih jedrih (70). Podobne spremembe srečamo tudi pri avtoimunske parkinsonizmu (20). Pri ataksiji, povezani z glutenom, na MRI glave v 60–80 % ugotovljamo cerebelarno atrofijo, ki je v začetku bolezni reverzibilna (15, 20). Slikovna diagnostika je v zgodnjih stadijih ostalih MG praviloma normalna (43).

Elektrofiziološke preiskave

Veliko vloge pri obravnavi MG imajo tudi elektrofiziološke preiskave. Pomagajo nam pri postavitvi pravilne diagnoze, poleg tega pa jih uporabljamo za spremljanje učinkovitosti zdravljenja (73). Te nam pri bolnikih s SPS pokažejo hiperekscitabilnost možganskega debla in hrbtenjače, ki se kaže z neprekinjeno aktivnostjo motoričnih enot v agonističnih in antagonističnih mišicah, vidnih na elektromiografiji (EMG) (16). S površinskim EMG dokažemo ojačan akustični refleks, ki je bolj izrazit na spodnjih okončinah in je posledica dezinhibicije hrbtenjače in ne primarnih povezav znotraj možganskega debla (14, 73).

Pri bolnikih, ki imajo z glutenom povezano MG, ki se kaže kot sindrom mioklonusa in ataksije, nam elektrofiziološke preiskave po navadi pokažejo visoke amplitude somatosenzoričnih izvabljenih odzivov (angl. *somatosensory evoked potential*, SEP) (74). Mioklonus je sicer kortikalnega izvora, vendar ga povezujemo s primarno cerebelarno patologijo, ki vodi v hiperekscitabilnost motorične skorje (75). Z EEG v tem primeru odkrijemo ostre valove okcipitalno, redkeje trne centroparietalno (76).

Diagnostika spremljajočega tumorja

Sum na paraneoplastično MG temelji na starosti bolnikov, spolu, pozitivni družinski anamnezi, dejavnih tveganja in subakutnemu poteku bolezni. Najpogostejši tumorji, ki jih najdemo v sklopu avtoimunske MG, so SCLC, adenokarcinom dojke, ginekološki adenokarcinomi, seminom testisov, teratom jajčnikov in timom. V diagnostiki ob utemeljenem sumu opravimo CT prsnega koša, trebuha in medenice, mamografijo ter/ali UZ mod in medenice. Največjo občutljivost ima pozitronska emisijska tomografija v povezavi z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT). To je funkcionalna slikovna preiskava, pri kateri z vbrizganjem

Tabela 3. Avtoimunske motnje gibanja in njihova povezava z antinevronalnimi protitelesi (1). SPS – sindrom otrdelosti (angl. *stiff-person syndrome*), CRMP-5 – posredniška beljakovina kolapsinskega odziva 5 (angl. *collapsin-response mediated protein 5*), GAD65 – glutamatna dekarboksilaza 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*), VGCC – napetostno odvisen kalcijev kanal (angl. *voltage-gated calcium channel*), GABA_BR – receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*), IgLON5 – nadružina imunoglobulinov, ki vsebuje LAMP, OBCAM in neurotrimin (angl. *immunoglobulin superfamily containing LAMP, OBCAM, and neurotrimin*), GlyR – glicinski receptor (angl. *glycine receptor*), NMDAR – receptor za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*), DPPX – dipeptidil-aminopeptidazi podobna beljakovina X (angl. *dipeptidyl aminopeptidase-like protein X*), LGI1 – z levcinom bogata, v gliomu inaktivirana beljakovina 1 (angl. *leucine rich glioma inactivated 1*), GABA_AR – receptor tipa A za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid A receptor*), Caspr2 – s kontaktnim povezana beljakovina 2 (angl. *contactin associated protein 2*), mGluR1 – metabotropni glutamatni receptor 1 (angl. *metabotropic glutamate receptor 1*), SCLC – drobnocelični pljučni karcinom (angl. *small cell lung cancer*), KML – kronična mieloična levkemija.

Sindrom	Antigeni, proti katerim so usmerjena antinevronska protitelesa	Najpogostejša povezava s tumorjem
Horea	CRMP-5, Hu, GAD65, VGCC, Ri, GABA _B R, IgLON5	SCLC, timom, adenokarcinom dojke, neHodgkinov limfom, KML
Mioklonus	Ri, Ma2, Zic4, CRMP-5, GlyR, NMDAR, GAD65, GABA _B R, DPPX	nevroblastom, SCLC, adenokarcinom dojke, teratom jajčnikov, seminom testisov
Diskinezija	NMDAR, nevreksin 3 α	teratom jajčnikov
Parkinsonizem	Ma1/Ma2, LGI1, GAD65	seminom testisov, nedrobnocelični pljučni karcinom, B-celični limfom
Motnje spektra SPS	GAD65, DPPX, ampifizin, GlyR, GABA _A R, gefrin	adenokarcinom dojke, timom, SCLC, Hodgkinov limfom, adenokarcinom debelega črevesa
Ataksija	Hu, Ma1/Ma2, Yo, GAD65, VGCC, Caspr2, mGluR1, DPPX, IgLON5, GABA _B R	SCLC, tumorji testisov, ginekološki tumorji, adenokarcinom dojke, timom, limfom

biološko aktivnih molekul (npr. glukoze), označenih s pozitronskimi sevalci (npr. ¹⁸F), zaznamo presnovo tkiv, ki je v tumorskih celicah značilno povečana (1).

ZDRAVLJENJE

Temelj zdravljenja predstavlja imunoterapija. Slabši napovedni dejavnik predstavljajo MG s protitelesi proti znotrajceličnim antigenom, medtem ko bolniki s protitelesi proti membranskim antigenom bolje odgovorijo na imunoterapijo (1, 14, 77, 78). Ključno je čim prejšnje zdravljenje, saj odlašanje z imunoterapijo zmanjšuje verjetnost za reverzibilnost MG (14, 79).

Akutno zdravljenje

V sklopu akutnega zdravljenja se poslužujemo visokih odmerkov glukokortikoidov,

intravenskih imunoglobulinov (IVIg) in/ali plazmafereze (PF). Protokol zdravljenja predstavlja 1 g metilprednizolona ali 0,4 g/kg IVIg pet dni zapored. Indikacijo za IVIg predstavljajo bolniki s SPS s protitelesi proti GAD65 (80). Za bolnike s hudim avtoimunskim encefalitisom (npr. anti-VGKC, anti-NMDAR ali anti-GlyR encefalitisom) se priporoča večmesečno zdravljenje z glukokortikoidi, sprva v odmerku 64 mg dnevno, nato pa postopno zniževanje odmerka (14).

Pri bolnikih, ki so slabo odzivni na zdravljenje z glukokortikoidi ali IVIg, običajno izvedemo PF vsak drugi dan, in sicer 10–14 dni (1). Odgovor na zdravljenje lahko pričakujemo šele po dveh ali več tednih (14). Ob PF moramo dnevno nadzorovati albumin, elektrolite in fibrinogen zaradi nevarnosti hipokalcemije, hipoalbuminemije in

hipofibrinogenemije. Poleg omenjenih se med neželenimi učinki pojavljata tudi znižan krvni tlak in nagnjenost h krvavitvam (15).

Po uvedenem zdravljenju po dveh tednih svetujemo ponoven pregled bolnikov za oceno objektivnega izboljšanja (1). Ob neodzivnosti na terapijo prvega reda bolniku uvedemo rituksimab ali ciklofosamid (1, 14).

Kronično zdravljenje

V primeru odzivnosti na zdravlila prvega reda je treba razmisliti o vzdrževalnem zdravljenju zaradi vzdrževanja remisije in zmanjšanja odmerka glukokortikoidov oz. IVIg. Po navadi se vzdrževalnega zdravljenja poslužujemo pri bolnikih s hudim refraktarnim ali recidivnim obolenjem (14).

Zdravilo izbora predstavljata azatioprin ali mikofenolat mofetil. Alternativno zdravljenje predstavljajo metotreksat, hidroksiklorokvin in ciklofosamid. Uvedba vzdrževalnega zdravljenja bi morala sovpadati z nižanjem odmerka peroralnih glukokortikoidov in/ali infuzije IVIg v obdobju šest do osem mesecev. Med zdravljenjem je ključno spremljanje krvne slike in testov jetrne ter ledvične funkcije (14).

Ob kroničnem prejemanju glukokortikoidov morajo bolniki jemati kalcij v odmerku 1.000–1.200 mg/dan in vitamin D3 (600–800 IU dnevno), saj opažamo zmanjšanje kostne gostote že dokaj hitro po uvedbi zdravljenja (81). Zaradi nevarnosti hiperkalcemije moramo serumski nivo kalcija preveriti pred zdravljenjem, po dveh do štirih tednih zdravljenja, nato pa vsake dva do tri mesece (82). Bolnike lahko spremljamo tudi z merjenjem kostne gostote (83). V primeru patološke kostne denzitometrije se priporoča uvedba bisfosfonatov, še posebej kadar bolniki prejemajo glukokortikoide tri ali več mesecev. Ob kroničnem zdravljenju z glukokortikoidi, azatioprinom ali ciklofosamidom se svetuje profilaksa pred pljučnico, povzročeno s *Pneumocystis jirovecii*, in sicer s trimetoprim/sulfamezoksazolom (80 mg/400 mg) v odmerku dve

tableti trikrat tedensko ali ena tableta vsak dan (14). Slednjega režima se poslužujemo ob odmerku glukokortikoida več kot 16 mg dnevno oz. pri kombinirani imunosupresiji.

Zdravljenje tumorja

K izboljšanju nevroloških simptomov prištevata tudi zgodnje odkritje in zdravljenje tumorja. Boljši odgovor na odstranitev tumorja pričakujemo pri bolnikih s protitelesi proti membranskim antigenom (16). Še posebej učinkovita naj bi bila odstranitev timoma pri bolnikih z anti-GlyR, pri MG s protitelesi proti znotrajceličnim antigenom pa odstranitev tumorja prispeva vsaj k umiritvi simptomov (npr. odstranitev SCLC pri bolnikih z anti-Hu) (14). Enako poročajo o ugodnem odzivu na odstranitev teratoma jajčnika pri bolnikih z anti-NMDAR encefalitisom (1).

Simptomatsko in specifično zdravljenje

Kljub slabši učinkovitosti simptomatskega zdravljenja v primerjavi z MG druge etiologije to pomembno prispeva k vsaj delni ublažitvi simptomov (16). V simptomatsko zdravljenje uvrščamo benzodiazepine, ki so uporabni za blaženje simptomov opsoklonusa, mioklonusa, otrdelosti in mišičnih krčev (84). Mišični relaksanti, kot je baklofen, prav tako prispevajo k blaženju otrdelosti in mišičnih krčev pri bolnikih z SPS in PERM (85). V sklopu simptomatskega zdravljenja hiperkinetičnih MG, kot so horea in tiki, igrajo ključno vlogo depletorji dopamina (tetrabenazin), ki za razliko od dopaminskih antagonistov ne predstavljajo tveganja za razvoj tardivnih diskinezij (86). Veliko vlogo pri zdravljenju distonije ima tudi botulinum toksin (14, 38, 87). Specifično zdravljenje potrebuje tudi z glutenom povezana ataksija, saj ob ustrezni dieti brez glutena opažamo izrazito izboljšanje nevroloških simptomov. Podobno velja za Sydenhamovo horeo, ki potrebuje antibiotično zdravljenje s penicilinom (16). Kljub

tovrstni profilaksi pride do ponovitve Sydenhamove horee pri do 40 % bolnikov (88).

ZAKLJUČKI

Avtoimunske MG so izredno raznolike in prizadenejo bolnike vseh starosti. Nanje moramo pomisliti ob subakutnem nastopu simptomov z napredujočim potekom, ki jih pogosto spremljajo hiter kognitivni upad in nevropsihiatrične manifestacije. Za

diagnozo je ključna potrditev antinevronskega protitelesa v serumu in/ali likvorju, preostale paraklinične preiskave so nespecifične. Vedno moramo aktivno iskati tudi tumor, ki bi lahko povzročil paraneoplastično obolenje. Ključno je čimprejšnje zdravljenje z imunoterapijo, ki lahko pomaga pri izboljšanju simptomov ali celo vodi v popolno remisijo.

LITERATURA

1. Honorat JA, McKeon A. Autoimmune movement disorders: a clinical and laboratory approach. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17 (1): 4.
2. Honnorat J, Joubert B. Movement disorders in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol (Paris).* 2018; 174 (9): 597–607.
3. Irani SR. 'Moonlighting' surface antigens: a paradigm for autoantibody pathogenicity in neurology? *Brain.* 2016; 139 (2): 304–6.
4. Brot S, Smaoune H, Youssef-Issa M, et al. Collapsin response-mediator protein 5 (CRMP5) phosphorylation at threonine 516 regulates neurite outgrowth inhibition. *Eur J Neurosci.* 2014; 40 (7): 3010–20.
5. Schuller M, Jenne D, Voltz R. The human PNMA family: novel neuronal proteins implicated in paraneoplastic neurological disease. *J Neuroimmunol.* 2005; 169 (1–2): 172–6.
6. Eiraku M, Hirata Y, Takeshima H, et al. Delta/notch-like epidermal growth factor (EGF)-related receptor, a novel EGF-like repeat-containing protein targeted to dendrites of developing and adult central nervous system neurons. *J Biol Chem.* 2002; 277 (28): 25400–7.
7. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, et al. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (2): 229–34.
8. Wang MC, Dolphin A, Kitmitto A. L-type voltage-gated calcium channels: understanding function through structure. *FEBS Lett.* 2004; 564 (3): 245–50.
9. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, et al. NMDA Receptors in the central nervous system. *Methods Mol Biol.* 2017; 1677: 1–80.
10. Balint B, Vincent A, Meinck HM, et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain.* 2018; 141 (1): 13–36.
11. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain.* 2012; 135 (5): 1622–38.
12. Damato V, Balint B, Kienzler AK, et al. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders. *Mov Disord.* 2018; 33 (9): 1376–89.
13. Hoftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders. *Handb Clin Neurol.* 2017; 145: 285–99.
14. McKeon A, Vincent A. Autoimmune movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016; 133: 301–15.
15. Fearon C, O'Toole O. Autoimmune movement disorders. *Semin Neurol.* 2018; 38 (3): 316–29.
16. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: An update. *J Neurol Sci.* 2018; 385: 175–84.
17. Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol.* 2019; 332: 91–8.

18. Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature. *Front Immunol*. 2018; 9: 2802.
19. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016; 73 (11): 1297–307.
20. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012; 27 (8): 935–46.
21. Hadjivassiliou M, Grunewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126 (3): 685–91.
22. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics*. 2011; 52 (2): 99–108.
23. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol*. 2006; 253 (8): 975–84.
24. Joubert B, Gobert F, Thomas L, et al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4 (4): e371.
25. Lopez Chiriboga AS, Pittcock S. Episodic ataxia in CASPR2 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 6 (2): e536.
26. Gastaldi M, Arbasino C, Dalocchio C, et al. NMDAR encephalitis presenting as akinesia in a patient with Parkinson disease. *J Neuroimmunol*. 2019; 328: 35–7.
27. Tada S, Furuta M, Fukada K, et al. Severe parkinsonism associated with anti-CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome and abnormal signal intensity in the bilateral basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (8): 907–10.
28. Gövert F, Leyppoldt F, Junker R, et al. Antibody-related movement disorders – a comprehensive review of phenotype-autoantibody correlations and a guide to testing. *Neurol Res Pract*. 2020; 2: 6.
29. Kannoth S, Anandakuttan A, Mathai A, et al. Autoimmune atypical parkinsonism – A group of treatable parkinsonism. *J Neurol Sci*. 2016; 362: 40–6.
30. Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24 (4): 346–53.
31. Barba C, Alexopoulos H. Parkinsonism in autoimmune diseases. *Int Rev Neurobiol*. 2019; 149: 419–52.
32. Garcia-Moreno JM, Chacon J. Juvenile parkinsonism as a manifestation of systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Mov Disord*. 2002; 17 (6): 1329–35.
33. Islam MA, Alam F, Kamal MA, et al. 'Non-criteria' neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome: a hidden kingdom to be discovered. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016; 15 (10): 1253–65.
34. Arvanitakis Z, Capuano AW, Brey R, et al. Antiphospholipid antibodies: cognitive and motor decline, neuroimaging and neuropathology. *Neuroepidemiology*. 2019; 53 (1–2): 100–7.
35. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, et al. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjogren syndrome. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (2): 289–94.
36. Chang T, Alexopoulos H, McMenamin M, et al. Neuronal surface and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Nonparaneoplastic stiff person syndrome. *JAMA Neurol*. 2013; 70 (9): 1140–9.
37. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (8): 840–8.
38. Lim TT. Paraneoplastic autoimmune movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 44: 106–9.
39. Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M, et al. Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome. *Arch Neurol*. 2005; 62 (6): 970–4.
40. Wirth T, Kaeuffer C, Chanson JB, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, a diagnostic challenge. *Rev Neurol (Paris)*. 2018; 174 (5): 343–6.
41. Crisp SJ, Balint B, Vincent A. Redefining progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus after the discovery of antibodies to glycine receptors. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30 (3): 310–6.
42. Balint B, Jarius S, Nagel S, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology*. 2014; 82 (17): 1521–8.
43. Carvajal-Gonzalez A, Leite MI, Waters P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*. 2014; 137 (8): 2178–92.
44. Martinez-Hernandez E, Arino H, McKeon A, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2016; 73 (6): 714–20.
45. Mas N, Saiz A, Leite MI, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82 (12): 1399–401.

46. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89 (5): 526–34.
47. Govert F, Witt K, Erro R, et al. Orthostatic myoclonus associated with Caspr2 antibodies. *Neurology*. 2016; 86 (14): 1353–5.
48. van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016; 87 (5): 521–8.
49. Ali F, Wijidicks EF. Treatment of movement disorder emergencies in autoimmune encephalitis in the neurosciences ICU. *Neurocrit Care*. 2020; 32 (1): 286–94.
50. Pollak TA, Beck K, Irani SR, et al. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233 (9): 1605–21.
51. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology*. 2016; 87 (23): 2471–82.
52. Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord*. 2014; 29 (1): 90–6.
53. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, et al. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*. 2017; 50: 14–7.
54. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure*. 2016; 41: 26–41.
55. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011; 69 (5): 892–900.
56. Sawlani K, Katirji B. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017; 23 (5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): 1437–50.
57. Seagar M, Russier M, Caillard O, et al. LGI1 tunes intrinsic excitability by regulating the density of axonal Kv1 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114 (29): 7719–24.
58. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012; 72 (2): 241–55.
59. Brar K, Kaushik SS, Lippmann S. Catatonia update. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017; 19 (5).
60. Rogers JP, Pollak TA, Blackman G, et al. Catatonia and the immune system: a review. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6 (7): 620–30.
61. Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, et al. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25 (1): 76–85.
62. Bargiotas P, Bassetti CL. Sleep-related movement disorders and disturbances of motor control. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30 (4): 405–15.
63. Heidbreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2018; 20 (8): 29.
64. Blattner MS, de Bruin GS, Bucelli RC, et al. Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. *J Neurol*. 2019; 266 (4): 1007–15.
65. Iranzo A. Sleep and neurological autoimmune diseases. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45 (1): 129–40.
66. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (4): 391–404.
67. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol*. 2017; 82 (1): 79–92.
68. Van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13 (5): 290–301.
69. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1338 (1): 94–114.
70. Dubey D, Blackburn K, Greenberg B, et al. Diagnostic and therapeutic strategies for management of autoimmune encephalopathies. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16 (8): 937–49.
71. Dash D, Pandey S. Movement disorders associated with neuronal antibodies. *Acta Neurol Scand*. 2019; 139 (2): 106–17.
72. Heine J, Pruss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis – relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015; 309: 68–83.
73. Chen KS, Chen R. Principles of electrophysiological assessments for movement disorders. *J Mov Disord*. 2020; 13 (1): 27–38.
74. Pennisi M, Bramanti A, Cantone M, et al. Neurophysiology of the «celiac brain»: disentangling gut-brain connections. *Front Neurosci*. 2017; 11: 498.

75. Tijssen MA, Thom M, Ellison DW, et al. Cortical myoclonus and cerebellar pathology. *Neurology*. 2000; 54 (6): 1350–6.
76. Bhatia KP, Brown P, Gregory R, et al. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. The myoclonus is of cortical origin, but the pathology is in the cerebellum. *Brain*. 1995; 118 (5): 1087–93.
77. 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): 157–65.
78. Thompson J, Bi M, Murchison AG, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*. 2018; 141 (2): 348–56.
79. Byrne S, Walsh C, Hachon Y, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2 (4): e130.
80. Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med*. 2001; 345 (26): 1870–6.
81. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (8): 1521–37.
82. Ilias I, Zoumakis E, Ghayee H, et al. An overview of glucocorticoid induced osteoporosis [internet]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; c2020 [citirano 2020 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905202/>
83. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016; 42 (1): 15–31.
84. Dayalu P, Teener JW. Stiff Person syndrome and other anti-GAD-associated neurologic disorders. *Semin Neurol*. 2012; 32 (5): 544–9.
85. Abbatemarco JR, Willis MA, Wilson RG, et al. Case series: intrathecal baclofen therapy in stiff-person syndrome. *Neuromodulation*. 2018; 21 (7): 655–9.
86. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. *Expert Rev Neurother*. 2018; 18 (1): 51–63.
87. Mohammad SS, Jones H, Hong M, et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58 (4): 376–84.
88. Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea: implications for pathogenesis. *Arch Neurol*. 2004; 61 (8): 1261–4.

Prispelo 21. 4. 2020