

# Autoimuni encefalitis u djece i adolescenata

---

Vujičić, Lovro

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:478462>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lovro Vujičić**

**Autoimuni encefalitis u djece i adolescenata**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, u Zavodu za infektivne bolesti djece, pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU :**

ADEM-akutni diseminirani encefalomijelitis

CMV-citomegalovirus

CSL-cerebrospinalni likvor

CT-kompjuterizirana tomografija

EEG-elektroencefalografija

EBV-Epstein-Barrin virus

HEB-krvno-moždana/hematoencefalna barijera

HHV-6-humani herpes virus 6

HSE-herpes simpleks encefalitis

HSV-herpes simpleks virus

IVIG-intravenski imunoglobulini

JE-japanski encefalitis

LCMV-virus limfocitnog koriomeningitisa

MOG-mijelin oligodendrocitni antigen

MR-magnetska rezonancija

NMDA-R-N-metil-D-aspartat receptor

PCR-lančana reakcija polimeraze

SŽS-središnji živčani sustav

VZV-varicella-zoster virus

WNV-virus Zapadnog Nila

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
1.1 VIRUSNI ENCEFALITIS.....	4
1.2 LIMBIČKI ENCEFALITIS.....	7
1.3 POST-INFEKTIVNI I POST-VAKCINALNI ENCEFALITIS.....	8
1.4 AUTOIMUNE ENCEFALOPATIJE.....	9
1.5 ANTI-NMDA-R ENCEFALITIS.....	12
2. CILJ RADA.....	17
3. PACIJENTI I METODE.....	18
4. REZULTATI.....	19
5. RASPRAVA.....	24
6. ZAKLJUČAK.....	25
7. ZAHVALE.....	26
8. LITERATURA.....	27
9. ŽIVOTOPIS.....	30

## SAŽETAK

Lovro Vujičić

### **Autoimuni encefalitis u djece i adolescenata**

Encefalitis je upala moždanog parenhima. Uz virusnu infekciju kao glavni uzrok, unazad 15 godina opisani su autoimuni encefalitis kao posebni entitet. Anti-N-Metil-D-Aspartat Receptor (NMDA-R) encefalitis je glavni i najčešći predstavnik dosad opisanih autoimunih encefalitisa. Nastaje kao posljedica autoimune reakcije na GluN1 podjedinicu NMDA-R. Bolesnici su većinom ženskog spola starosti 12-45 godina. Etiološki bolest je uzrokovana autoimunom reakcijom na tumor, većinom teratom jajnika, ili nastaje kao post-infektivna posljedica herpes simpleks encefalitisa (HSE). Bolest počinje prodromalnim stadijem u 70% pacijenata nakon koje nastupa prvi stadij bolesti karakteriziran akutnim i bizarnim simptomima iz spektra psihijatrijskih poremećaja. Ovaj stadij je diferencijalno dijagnostički bitan zbog akutno nastalih simptoma nalik psihijatrijskim bolestima ili poremećaju ovisnosti. Cilj ovog rada bio je prikazati sedam pacijenata hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 2012. do 2018. godine. Medijan dobi pacijenata iznosio je 9 godina i 8 mjeseci (raspon 10 mjeseci – 17 godina i 4 mjeseca). Prosječno vrijeme od prvih simptoma do dijagnoze bolesti iznosilo je 3 tjedna. Niti jednom pacijentu nije dijagnosticiran tumor, a najčešći simptomi bili su poremećaji ponašanja, halucinacije, poremećaj pamćenja te smanjena razina svijesti i konvulzije. Svi bolesnici odgovorili su na primljenu imunoterapiju te nije zabilježen relaps bolesti niti u jednog bolesnika. Prepoznavanje ovog entiteta važno je u kliničkom svijetu kako bi se pravovremeno dala imunoterapija i spriječilo pogoršanje kliničke slike.

**Ključne riječi:** anti-NMDA-R encefalitis, etiologija, imunoterapija

## **SUMMARY**

Lovro Vujičić

### **Autoimmune encephalitis in children and adolescents**

Encephalitis is inflammation of brain parenchyma. Besides viral infection as a main causative agent, for the last 15 years, autoimmune encephalitides have been described as a specific entity. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (anti-NMDA-R) encephalitis is the main and most commonly diagnosed representative of autoimmune encephalitides. Disease mechanism is autoimmune with the primary target of the GluN1 subunit of NMDA-R. Typically it occurs in women aged 12-45 years. This autoimmune encephalitis develops due to an autoimmune reaction triggered by a tumour, mainly ovarian teratoma, or it develops as a post-infectious consequence of herpes simplex encephalitis (HSE). Before the development of symptoms, up to 70% of patients may experience prodromal symptoms followed by the first stage of the disease characterized by acute and bizarre symptoms from the spectrum of the psychiatric diseases. This stage of the disease can be easily misdiagnosed as psychiatric disease or substance use disorder. The aim of this study conducted at the Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ was to analyze patients diagnosed with anti-NMDA-R encephalitis in the period 2012-2018. The median age of the patients was 9 years and 8 months. The average time which passed from disease onset to the diagnosis was 3 weeks. None of the patients were diagnosed with a tumour and the most common symptoms were behavioral symptoms, hallucinations, memory deficit, decreased level of consciousness and convulsions. All patients responded to immunotherapy and relapse was not observed among them. Fast recognition of this disease is important in the clinical world because timely given immunotherapy prevents worsening of clinical features.

**Keywords:** anti-NMDA-R encephalitis, etiology, immunotherapy

## 1. UVOD

Encefalitis je klinički sindrom uzrokovan upalom moždanog parenhima obilježen supresijom viših moždanih funkcija s nastankom mnogostrukih simptoma. Encefalitis se prema uzroku dijeli na infektivni, post-infektivni i post-vakcinalni te skupinu encefalitisa autoimune etiologije (1,2). Najčešće dijagnosticirani uzrok nekada su bile virusne infekcije, dok se danas u zapadnim zemljama kao vodeći uzrok sve češće opisuju autoimuni encefalitis. U azijskim zemljama većina encefalitisa je još uvijek uzrokovana infekcijama (3). Encefalitički sindrom bilo kojeg uzroka se u populaciji pojavljuje s prosječnom incidencijom koja iznosi 6,34 i 7,4 slučaja/100.000 stanovnika godišnje u tropskim krajevima, odnosno u razvijenim zemljama svijeta (4).

U Republici Hrvatskoj broj slučajeva encefalitisa prijavljenih godišnje pokazuje sklonost opadanju u razdoblju od 2006. do 2018. godine, s 51 dijagnosticiranih slučajeva 2006. godine do 18 dijagnosticiranih slučajeva 2018. godine (5). Većinu virusnih encefalitisa u našim krajevima uzrokuju enterovirusi, srednjoeuropski virus krpeljnog meningoencefalitisa, herpes simpleks virusi (HSV), varicella-zoster virus (VZV) te u posljednje vrijeme i virus Zapadnog Nila (eng. West Nile virus, WNV) (6).

Encefalitis se primarno definira kvalitativnom promjenom svijesti, ili promjenom osobnosti trajanja dužeg od 24 sata te se klinički razlikuje od ostalih encefalopatija po prisutnosti vrućice, pleocitoze u cerebrospinalnom likvoru (CSL) i promjenama u snimci magnetske rezonancije (MR) (1).

Encefalopatija kao širi pojam se klinički opisuje stanjem dezorijentiranosti, konfuzije te promjenama spoznaje i ponašanja (7).

Dijagnostički kriteriji za encefalitis prema Venkatesanu i suradnicima (1) jesu :

-veliki (nužan) kriterij : promjena mentalnog statusa (definirana kao smanjena ili promijenjena razina svijesti, letargija ili promjena osobnosti) trajanja  $\geq 24$  sata bez drugog dijagnosticiranog uzroka

-mali kriteriji (2 za moguću dijagnozu encefalitisa, odnosno  $\geq 3$  za utvrđenu dijagnozu) :



- vrućica  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  dokumentirana 72 sata prije ili poslije nastupa simptoma
- generalizirani ili parcijalni epileptički napadaj koji nije uzrokovan ranije ustanovljenom epilepsijom
- novonastali fokalni neurološki deficit
- pleocitoza, odnosno broj leukocita u CSL-u  $\geq 5/\text{mm}^3$
- abnormalnost moždanog parenhima na slikovnim pretragama koja govori u prilog novonastalom encefalitisu ili akutizaciji prijašnjeg encefalitisa
- elektroencefalografski (EEG) nalaz koji ukazuje na encefalitis te se ne može pripisati nekom drugom uzroku.

Rutinske dijagnostičke pretrage za dokazivanje encefalitisa i otkrivanje njegove etiologije jesu uzimanje uzoraka CSL-a i seruma, slikovne pretrage te neurofiziološke pretrage, odnosno snimanje EEG zapisa. Prilikom uzimanja uzoraka CSL-a bilježi se tlak otvaranja, a u njima se analizira broj leukocita, broj eritrocita, koncentracija proteina, glukoze, laktata i protutijela uz dokazivanje oligoklonalnih traka. Provodi se Gram bojanje, mikrobiološka kultivacija uzorka te pretrage lančanom reakcijom polimeraze (eng. polymerase chain reaction, PCR) za dokazivanje 4 najčešća virusna uzročnika – HSV tip 1 i 2, VZV i enteroviruse. Uzorak seruma se također kultivira te se uzima dodatni, pričuvni uzorak za kasnije dokazivanje uzročnika putem rekonvalescentnog uzorka uzetog nakon 10-21 dana (1).

Karakterističan nalaz CSL-a u dokazanom virusnom encefalitisu pokazuje blagu pleocitozu najčešće do  $200$  stanica/ $\text{mm}^3$ , koncentraciju proteina normalnu do blago povišenu te uredan do blago snižen nalaz koncentracije glukoze (8). Primarno prisutne stanice jesu neutrofil koji perzistiraju najčešće kraće od 24 sata, nakon čega ih zamjenjuju mononuklearne stanice. Veći broj izmjerenih stanica sugerira mogućnost bakterijskog uzročnika, ali u infekcijama u kojima je uzročnik virus zaušnjaka ili virus limfocitnog koriomeningitisa (eng. lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) broj izmjerenih stanica može biti  $> 1000/\text{mm}^3$  (1).

Snimanje središnjeg živčanog sustava (SŽS) MR-om predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze encefalitisa, odnosno encefalomijelitisa, ako je zahvaćena i kralježnička moždina. Morfološke su promjene vidljive u 90% slučajeva HSE, dok je MR nalaz autoimunog encefalitisa često normalan ili se vide blage hiperintenzivne promjene medijalnih temporalnih režnjeva (8,9). Promjene u HSE u T2-mjerenju su hiperintenzivne lezije uglavnom bilateralno temporalno, frontalno, u području inzule te ponekad u području cingulatnog girusa, a 48 sati nakon početka infekcije mogu se na snimci vidjeti i petehijalna krvarenja (10).

Terapija encefalitičkog sindroma dijeli se na suportivni dio i specifični dio. Suportivna terapija sastoji se od održavanja osnovnih vitalnih funkcija, kontrole konvulzija, normalizacije povišenog intrakranijskog tlaka te od prevencije želučanih stresnih ulkusa pomoću gastroprotektivnih lijekova (3). U 50-60% slučajeva encefalitisa prisutne su konvulzije u akutnoj fazi bolesti (8). Svim pacijentima koji se prezentiraju encefalitičkim sindromom početno se daje empirijska terapija, a u trenutku identifikacije uzroka bolesti nastavlja se specifičnom terapijom. Empirijska terapija sastoji se od davanja aciklovira 10 mg/kg q8h intravenski u trajanju od 14-21 dana uz dodatak antibiotika širokog spektra dok se ne isključi dijagnoza bakterijske infekcije (7).

Prosječna zabilježena incidencija encefalitisa svih uzroka u djece, promatrana u SAD-u u razdoblju između 2000.-2010. godine, iznosila je 7,3 slučaja/100.000 osoba-godina, s najvećom incidencijom u dojenčadi te najmanjom incidencijom u djece dobi 10-14 godina. Mjere intenzivnog liječenja bile su potrebne u 40% djece s dokazanim encefalitisom. Većina djece dostiže potpuni oporavak 6-12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice, no u nekih zaostaju dugoročne neurološke posljedice poput problema s ponašanjem, problema s učenjem te zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju. Etiologija encefalitisa ne može se definirati u približno 50% slučajeva, a vodeći infektivni uzročnici su virusi.

Djeca s encefalitičkim sindromom prezentiraju se kvantitativnim poremećajem svijesti od pospanosti do kome te kvalitativnim poremećajem svijesti u obliku konfuzije, dezorijentiranosti, delirija te vidnim i slušnim halucinacijama. Konvulzije su prvi simptom bolesti u približno 50% djece (11).

## 1.1 Virusni encefalitis

Virusni uzročnici encefalitisa prenose se interhumano ili putem vektora, a pojedini uzročnici su navedeni u Tablici 1. Virusi ospica i zaušnjaka prenose se interhumano i mogu uzrokovati primarni odnosno para-infektivni oblik encefalitisa u sklopu infekcije, ali češće uzrokuju post-infektivni oblik encefalitisa kao autoimunu komplikaciju osnovne bolesti (12).

Tablica 1. Virusni uzročnici encefalitisa (prema Kumar R. 2020.)

<b>Interhumani prijenos</b>	<i>Picornaviridae</i> , enterovirusi: poliovirusi, coxsackie virusi, echovirusi te enterovirusi 70 i 71	
	<i>Paramyxoviridae</i> : virus ospica, virus zaušnjaka	
	<i>Herpesviridae</i> : HSV 1 i 2, VZV, Epstein-Barrin virus (EBV), citomegalovirus (CMV), humani herpes virus 6 (HHV-6)	
<b>Prijenos putem vektora</b>	<b>Krpelji</b>	Virus krpeljnog meningoencefalitisa, virus Colorado krpeljne groznice, Powassan virus
	<b>Komarci</b>	<i>Flaviviridae</i> : virus japanskog encefalitisa (JE), virus St. Louis encefalitisa, WNV, virus Murray Valley encefalitisa
		<i>Bunyaviridae</i> : virus kalifornijskog encefalitisa, La Crosse virus
		<i>Togaviridae</i> : virus zapadnog, virus istočnog te virus venezuelanskog konjskog encefalitisa
<b>Ugriz životinje</b>	Virus bjesnoće	

Virusi uzrokuju oštećenje SŽS-a prelazeći krvno-moždanu barijeru (HEB-hematoencefalna barijera) čime ulaze u parenhim ili nastaje post-infektivno imunosno posredovano oštećenje. Neurotropni virusi ulaze u SŽS prelaskom HEB nakon početne replikacije izvan živčanog sustava ili retrogradnim aksonalnim transportom (3). Retrogradnim aksonalnim transportom u SŽS ulaze HSV, virus bjesnoće i VZV (13). HSV tip 1 i 2 koriste oba načina za ulazak u SŽS, a retrogradni aksonalni transport se

najvjerojatnije događa uzduž olfaktornog i trigeminalnog živca (7). Patohistološki u parenhimu i paučinstoj ovojnici vidi se infiltrat upalnih stanica koncentriran poglavito u blizini krvnih žila. Prvotni infiltrat na mjestu upale sačinjavaju neutrofilni, dok ih kasnije zamjenjuje mononuklearni infiltrat. Aktivacija mikroglije i mikroskopski vidljivo grupiranje u mikroglijalne čvoriće jest čest znak virusnog encefalitisa. Ozljeda parenhima kreće se od smrti pojedinačnih stanica do opsežnije nekroze moždanog parenhima (14).

HSV smatra se vodećim uzrokom sporadičnog encefalitisa u cijelom svijetu. Približno 90% HSE uzrokovano je infekcijom HSV 1, a preostali udio HSV 2. Prosječna incidencija u svijetu iznosi 2-4 slučaja/1.000.000 stanovnika godišnje (7). 30-50% HSE dijagnosticira se u osoba mlađih od 20 godina (15). Tradicionalno se smatralo da nalaz bilateralnog temporalnog zahvaćanja mozga upućuje na HSE, ali suvremene studije su pokazale da je niža izglednost HSV infekcije u usporedbi s autoimunim etiologijama (7). Zbog visokog mortaliteta, rutinski u obradi svake osobe s encefalitičkim sindromom radi se i PCR CSL-a za HSV, specifičnosti i osjetljivosti veće od 95% te se daje empirijska terapija koja sadrži aciklovir. Empirijsko davanje aciklovira do trenutka identifikacije smanjuje mortalitet mogućeg HSE sa 70% na 10-20% (8). PCR nalaz može biti lažno negativan unutar prvih 48 sati trajanja bolesti (16). Relaps HSE opaža se u 7-12% odraslih pacijenata, odnosno u 26% djece. Mehanizam relapsa nije u potpunosti objašnjen, ali se smatra da nastaje zbog nepotpune inaktivacije virusnih čestica ili zbog post-infektivnih zbivanja koja reagiraju na terapiju kortikosteroidima (15).

Vodeći virusni uzročnici encefalitisa u djece navedeni su u Tablici 2.

Neonatalni virusni encefalitis uzrokovan je transplacentarnom infekcijom ili perinatalnom infekcijom (17). HSE pojavljuje se s najvišom incidencijom u novorođenčadi, dok je u starije djece incidencija nalik odrasloj populaciji (18). HSV prenose se peripartalno u 85% slučajeva, postnatalno u 10% slučajeva te in-utero u 5% slučajeva (19). HSV-1 uzrokuje fokalni temporalni ili bitemporalni encefalitis, dok HSV-2 difuzno zahvaća moždano tkivo i destruiira parenhim (11).

Encefalitis u dojenčadi pojavljuje se s visokom prosječnom incidencijom, naspram ostalih dobnih skupina, u iznosu od 13,5 slučajeva/100.000 (20). Osim virusnih infekcija u ovoj dobi prevladavaju post-infektivni i post-vakcinalni oblik encefalitisa, a velikom broju djece etiologija ostaje nedokazana.

Incidencija bolesti pada u starije djece te je najniža u djece starosti 10-14 godina s prosječnom vrijednošću od 4,1 slučaja/100.000 (21). S dobi raste incidencija imunosno posredovanih encefalitisa, a najčešće dokazani jesu akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) i anti-NMDA-R encefalitis, sa srednjom dobi pojavnosti od 6,8, odnosno 10,1 godina (22).

Tablica 2. Vodeći virusni uzročnici encefalitisa u djece (prema Volpe JJ. 2008., George BP 2014. te Adachi K. 2018.)

<b>Novorođenčad</b>	<u>Transplacentarni prijenos</u>	CMV, virus rubeole, VZV, LCMV te zika virus
	<u>Perinatalna infekcija</u>	HSV, humani parehavirus, enterovirusi
<b>Djeca starosti &lt; 1 godine</b>	HSV, enterovirusi, VZV, ostali članovi porodice <i>herpesviridae</i>	
<b>Djeca starosti 1-4 godine</b>	HSV, enterovirusi	
<b>Starija djeca</b>	HSV, enterovirusi	

## **1.2 Limbički encefalitis**

Limbički encefalitis izdvojio se tijekom godina kao posebni entitet među encefalitičkim sindromima, karakteriziran upalom limbičkog dijela mozga sa specifičnom kliničkom slikom. Etiološki nastaje kao posljedica paraneoplastičnog sindroma, sistemne autoimune bolesti te kao posljedica HSV infekcije, odnosno posljedično reaktivaciji HHV-6 (23–25). Najčešće neoplazme dijagnosticirane u sklopu bolesti jesu sitnostanični karcinom pluća, tumori testisa, karcinom dojke i Hodgkinov limfom (23). Identifikacija anti-GABA-R encefalitisa nastalog u sklopu sitnostaničnog karcinoma pluća uzdigla ga je na mjesto vodećeg uzroka paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa (26). Limbički encefalitis je nekada bio smatran relapsom HSE, ali u današnje vrijeme se prepoznaje kao post-infektivni imunogeno posredovani poremećaj. Tijek bolesti može biti bifazičan s latencijom između početnog HSE ili nastaje progresivno nakon HSE. Detektibilna autoimuna protutijela usmjerena su većinom na NMDA-R ili na ostala poznata protutijela autoimunih encefalitisa. Djeca se najčešće prezentiraju koreoatetozom. Prospektivna studija Armangue i sur. pokazala je da je 5/20 pacijenata (25%) u studiji razvilo imunogeno posredovane neurološke poremećaje posljedično HSE (24). HHV-6 limbički encefalitis nastaje u post-transplantacijskom stanju kao posljedica reaktivacije latentnog virusa u SŽS-u (25).

Glavni simptom limbičkog encefalitisa jest anterogradna amnezija. Ostali učestali simptomi su anksioznost, depresija, iritabilnost, promjena osobnosti, halucinacije te kompleksni parcijalni i sekundarno generalizirani epileptički napadaji. Simptomi se mogu razviti kroz nekoliko dana, odnosno tjedana ili mjeseci (23).

### **1.3 Post-infektivni i post-vakcinalni encefalitis**

Najvažniji predstavnik ove skupine bolesti je ADEM. Pretežno je pedijatrijska bolest s incidencijom 0,4-0,8 slučaja/100.000 stanovnika godišnje. Bolest je monofazična te započinje s latencijom od 2-30 dana nakon zarazne bolesti ili cijepljenja. Nerijetko se prije nastupa bolesti spominje obična virusna upala gornjeg respiratornog trakta ili nespecifični febrilitet (2). Postvakcinalni ADEM čini manje od 5% svih slučajeva (27). Infektivni uzročnici i cjepiva povezana s nastankom ADEM-a navedena su u

Tablici 3. Patogenetski smatra se da je bolest posljedica molekularne mimikrije ili nastaje zbog razdora HEB s oslobađanjem mijelinskih antigena koje prepoznaju stanice stečene imunosti (2).

Antigen često povezan s nastankom ADEM-a dječje dobi je mijelin oligodendrocitni glikoprotein (MOG), a osim njega spominju se i mijelinski bazični protein te proteolipidni protein (27,28).

Imunosno posredovana reakcija uzrokuje primarno demijelinizaciju bijele moždane tvari s djelomičnim širenjem u sivu tvar, uglavnom talamus, bazalne ganglije i produženu moždinu.

Kralježnička moždina zahvaćena je u 15-68% slučajeva, a periferni živčani sustav u 25-44% slučajeva.

Pacijenti se prezentiraju fokalnim neurološkim deficitima, osjetilnim poremećajima, disfunkcijom malog mozga i produžene moždine, te para- ili tetraplegijom i gubitkom tetivnih refleksa ukoliko je zahvaćen periferni živčani sustav, odnosno kralježnička moždina. Optički neuritis kao dio kliničke slike pojavljuje se u otprilike 6% pacijenata.

Kompjuterizirana tomografija (eng. computed tomography, CT) snimljen po dolasku u bolnicu pokazuje promjene u 30% slučajeva u obliku hipodenziteta bijele moždane tvari. MR T2-mjerena snimka pokazuje hiperintenzivne promjene difuzno u bijeloj moždanoj tvari koje mogu konfluirati, a u 15-60% odraslih nalaze se lezije u dubokim sivim strukturama mozga što diferencira bolest od multiple skleroze. Uzorci CSL-a su sterilni te pokazuju povišenu koncentraciju proteina i limfocitnu pleocitozu.

Terapija je imunomodulatorna; prvu liniju predstavljaju visoke doze intravenskih kortikosteroida, a ostali oblici terapije su primjena intravenskih imunoglobulina (IVIG) te plazmafereza (2).

Tablica 3. Infektivni uzročnici i cjeviva povezana s nastankom ADEM-a (prema Sonnevile R. 2009.)

Virusi	Bakterije	Cjeviva
Virus velikih boginja, virus rubeole, VZV, virus zaušnjaka, virus gripe, coxsackie virusi, coronavirusi, HSV, EBV, CMV, HHV-6	<i>Streptococcus pyogenes</i> , Klamidije, <i>Kampilobakteri</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Legionele, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i>	Difterija-tetanus, poliomijelitis, VZV, JE, gripa

#### 1.4 Autoimune encefalopatije

Autoimune encefalopatije su prvotno klinički i patološki opisane u razdoblju 1950.-ih godina.

Etiološki bolest može biti potaknuta paraneoplastičnim ili ne-paraneoplastičnim zbivanjem. Antigen koji je ključan za pojavu bolesti te na kojeg je usmjeren vlastiti imunosni sustav može biti smješten intracelularno ili na površini živčanih stanica. Autoimuna reakcija usmjerena na intracelularne ciljane antigene vezana je uz prisutnost onkološke bolesti te se pojavljuje u starijoj populaciji, dok reakcija na površinske antigene nije nužno usko vezana uz prisutnost onkološke bolesti te se pojavljuje u svim životnim dobima (26).

Autoimuna reakcija usmjerena na intracelularno smještene antigene potiče aktivnost CD8<sup>+</sup> T-limfocita. Patohistološki je vidljiva egzocitoza toksičnih granula CD8<sup>+</sup> T-limfocita, smještenih unutar upaljenog tkiva što oštećuje živčano tkivo. U serumu se pojavljuju autoimuna protutijela, važna za dijagnostiku, ali nikakva patogenetskog značaja. Patofiziološki, kontakt CD8<sup>+</sup> stanica s neuronima uzrokuje apoptozu živčanih stanica ili disfunkciju živčanog tkiva, umetanjem perforinskog kanalnog sustava s posljedičnom ulaznom strujom Ca<sup>2+</sup> iona. Klinički, u autoimunskim encefalopatijama usmjerenima na intracelularne antigene, prisutni su multifokalni simptomi vezani za moždanu koru, limbički sustav, bazalne ganglije, moždano deblo, mali mozak i kralježničku moždinu uz ponekad prisutne simptome zahvaćanja perifernog živčanog sustava. Primjeri navedenih encefalitisa jesu



ANNA-1 (Hu) encefalitis potaknut tumorima pluća, odnosno neuroendokrinim tumorom, i ANNA-2 (Ri) encefalitis uzrokovan prisustvom tumora pluća ili karcinoma dojke (29).

Stvaranje autoimunih protutijela reakcijom vlastitog imunskog sustava na površinske antigene ključno je za patogenezu skupine sindroma nazvanih autoimuni encefalitis (30). Autoimuna protutijela prisutna u serumu i CSL-u stvaraju limfociti B, a primarni autoimuni odgovor najčešće se događa u tumoru koji sadrži diferencirano živčano tkivo s ekspresijom ciljnog antigena ili nastaje u organima odgovornima za primarnu imunsku regulaciju, poput timusa. Vrsta i podtip protutijela koje se luči ovisi o načinu reagiranja naivnih limfocita B u primarnom mediju, stoga su osim IgG protutijela dijagnostički bitna i perzistentna IgM protutijela koja nisu prošla proces promjene klase protutijela. Autoimuna protutijela se vežu za sinaptičke i izvansinaptičke ionske kanale ovisne o naponu ili o ligandu. Vežanjem za kanale, protutijela uzrokuju promjene u sinaptičkoj provodljivosti i plastičnosti : 1) inhibicijom funkcije kanala, 2) internalizacijom kanala potaknutom protutijelima, 3) aktivacijom komplementa s nastankom krajnjeg membranskog napadačkog kompleksa i 4) aktivacijom protutijelima posredovane stanične citotoksičnosti vezivanjem NK-stanica na receptorski dio protutijela. Ovisno o ciljnom antigenu nastaju mnogostruke kliničke slike koje zahvaćaju primarno SŽS, rjeđe periferni živčani sustav (29). U Tablici 4. navedeni su primjeri autoimunih encefalitisa nastalih reakcijom na površinske antigene s odgovarajućim kliničkim slikama i etiološkim okidačem.

Tablica 4. Autoimuni encefalitis nastali reakcijom na površinske antigene (prema Melzer N. 2013. i Dalmau J. 2019.)

<b><u>Encefalitis potaknuti površinskim antigenima</u></b>	<b><u>Klinička slika</u></b>	<b><u>Etiološki okidač</u></b>
<b>Anti-NMDA-R encefalitis</b>	Kortiko-subkortikalna encefalopatija s više stadija bolesti	Tumori (teratom jajnika, odnosno testisa, limfom te karcinomi pluća i dojke) i postinfektivna posljedica HSE
<b>Anti-AMPA-R encefalitis</b>	Limbički encefalitis	Tumori (timom te karcinomi pluća i dojke)
<b>Anti-GABA<sub>B</sub>-R encefalitis</b>	Limbički encefalitis s naglašenim konvulzijama	Tumori pluća i timom
<b>Anti-Glicin-R encefalitis</b>	Hiperpleksija, sindrom ukočene osobe te progresivni encefalomijelitis s rigidnošću i mioklonusom (PERM)	Nepoznat uzrok ili timom
<b>Anti-VGKC kompleks encefalitis LGI1</b>	Limbički encefalitis	Tumori pluća i timom
<b>Anti-VGKC kompleks encefalitis CASPR2</b>	Morvanov sindrom i cerebelitis	Tumori pluća i limfom
<b>Anti-mGLU-R1 encefalitis</b>	Cerebelitis	Hodgkinov limfom
<b>Anti-mGLU-R5 encefalitis</b>	Limbički encefalitis	Hodgkinov limfom
<b>Anti-P tip/Q tip/N tip VGCC encefalitis</b>	Cerebelitis, Lamber-Eatonov miastenički sindrom	Tumori pluća, dojke i jajnika
<b>Anti-nAch-R encefalitis</b>	Kortikalni encefalitis, bazalni ganglionitis	Raznoliki tumori

## 1.5 Anti-NMDA-R encefalitis

Prvi put je bio opisan 2007. godine na skupini pacijentica s dijagnosticiranim tumorima jajnika.

Pacijentice su imale razvijene psihijatrijske simptome, poremećaje pamćenja i mišljenja, diskinezije, konvulzivne napadaje i autonomnu disfunkciju. Bolest je dobila naziv pronalaskom autoimunih protutijela u serumu i CSL-u, usmjerenih na NMDA-R. Bolest ima veliki diferencijalno-dijagnostički značaj zbog prevlasti psihijatrijskih simptoma u početku bolesti (31).

Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter u SŽS-u, a jedan od njegovih receptora jest i NMDA-R, koji spada u skupinu ionotropnih receptora. Receptor je heterotetramer, a sastoji se od kombinacije GluN1 podjedinice s GluN2 ili GluN3 podjedinicom (32). Funkcija NMDA-R proizlazi iz sinaptičkog provođenja i plastičnosti, bitnih za procese pamćenja, učenja, kontrole autonomnih bioritмова i lokomocije (33). Pretjerana aktivnost receptora, bitna za patogenezu epilepsije, traume i ishemije SŽS-a, potiče staničnu citotoksičnost, dok farmakološki antagonizam receptora, učinjen malim dozama NMDA-R antagonističkih lijekova, dovodi do nastanka poremećaja pamćenja, a učinjen većim dozama podsjeća na tipičnu sliku psihijatrijskog poremećaja (34). Antagonizam NMDA-R, uz dopaminergičku teoriju, predstavlja drugi mogući uzrok nastanka simptoma u shizofreniji (35). U anti-NMDA-R encefalitisu protutijelo nastalo autoimunom reakcijom usmjereno je na GluN1 podjedinicu te dovodi do internalizacije receptora što smanjuje sinaptičku provodljivost i plastičnost (16). Reakcija na NMDA-R eksprimiran u živčanom tkivu teratoma se smatra glavnim uzrokom nastanka bolesti (35).

Dijagnostički kriteriji bolesti predloženi prema Grausu i sur. navedeni su u Tablici 5. U studiji Ho i sur. iz 2017. godine osjetljivost navedenih kriterija iznosila je 90%, a specifičnost 96%. Srednje prosječno vrijeme za zadovoljenje kriterija od nastupa prvoga simptoma iznosilo je 2 tjedna (36).

Tablica 5. Kriteriji za anti-NMDA-R encefalitis (preuzeto iz Dalmau J. 2019.)

<b>Vjerojatna dijagnoza</b>	Nagli nastup barem 4 od 6 vodećih simptoma bolesti: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abnormalno ponašanje ili disfunkcija mišljenja</li> <li>○ Govorni poremećaji (mutizam, govor pod pritiskom)</li> <li>○ Konvulzije</li> <li>○ Lokomotorni poremećaji, diskinezije, rigidnost, nenormalni stav tijela</li> <li>○ Smanjena razina svijesti</li> <li>○ Autonomna disfunkcija ili centralna hipoventilacija</li> </ul>
	Barem jedna od laboratorijskih studija: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abnormalni EEG nalaz</li> <li>○ Pretraga CSL-a s pleocitozom ili pozitivnim oligoklonalnim trakama</li> </ul>
	3 vodeća simptoma uz prisutnost teratoma jajnika
	Isključenje nedavnog HSE ili JE, koji mogu rezultirati ponavljajućim imunosporedovanim neurološkim simptomima
<b>Sigurna dijagnoza</b>	Jedan ili više vodećih simptoma uz dokaz prisutnosti IgG GluN1 protutijela
	Isključenje nedavnog HSE ili JE, koji mogu rezultirati ponavljajućim imunosporedovanim neurološkim simptomima

Incidencija anti-NMDA-R encefalitisa iznosi 1,5 slučaj/1.000.000 stanovnika godišnje te se češće dijagnosticira u žena s omjerom 8:2. Dvije potvrđene etiologije nastanka jesu tumori i HSE (37). 40-65% pacijenata mlađe je od 18 godina, a najviši rizik za razvoj encefalitisa imaju mlade žene s dijagnosticiranim tumorima, pogotovo teratomima jajnika (31). U nizu od 577 pacijenata iz 2013. godine srednja dob dijagnosticiranih bila je 21 godina, 37% pacijenata bilo je mlađe od 18 godina, a 5% pacijenata starije od 45 godina. Muška populacija je bila zahvaćenija u grupi mlađoj od 12 godina i starijoj od 45 godina. Tumor kao uzrok je prevladavao u grupi starosti 12-45 godina te je pretežito bio uzrok nastanka bolesti u žena, odnosno samo 6% bolesnika muškog spola imalo je dokazan tumor. U 94% dokazanih slučajeva to su bili teratomi jajnika. Ista je studija pokazala da se djeca češće prezentiraju simptomima poput konvulzija, abnormalnih pokreta, nesanicе i iritabilnosti, dok se odrasli uglavnom prezentiraju psihozom, promjenama ponašanja, hipoventilacijom i smetnjama pamćenja (37,38).

Prodromalni stadij se zapaža u približno 70% pacijenata te je obilježen pojavom glavobolje i vrućice u trajanju 5-14 dana, nakon čega nastupaju očite, ponekad bizarne promjene ponašanja (38,39). Bolest prolazi dva stadija u trajanju od nekoliko mjeseci.

Prvi stadij, trajanja 3 mjeseca ili duže, obilježen je pojavom ozbiljnih simptoma poput psihoze, poremećaja pokreta, disautonomije, konvulzija i kome (37). Ovaj stadij zbog naglo nastalih promjena u psihijatrijskom spektru simptoma može se zamijeniti za psihotičnu epizodu ili poremećaj ovisnosti (39). Adolescenti i mlade žene tipično prolaze ozbiljne psihijatrijske poremećaje, nakon čega nastupaju smanjena razina svijesti, konvulzivni napadaji, orofacijalne diskinezije i poremećaji pokreta. U djece i odraslih muškaraca prvi su simptomi učestali konvulzivni napadaji ili poremećaji pokreta (16). U djece poremećaji ponašanja se teže prepoznaju, jer se često prezentiraju hiperaktivnošću, napadajima bijesa ili iritabilnošću. Prvi zamijećeni simptomi u djece nisu psihijatrijskog podrijetla, nego su uglavnom konvulzivni napadaj, epileptički status, distonija, smanjenje govora ili mutizam (40). Velik broj simptoma u sklopu sindroma naveden je u Tablici 6.

Drugi stadij bolesti, trajanja 6 mjeseci ili duže, predstavlja oporavak SŽS-a s blagim simptomima, ali u pacijenata perzistiraju promjene mišljenja, ponašanja, pamćenja i izvršnih funkcija (37).

Tablica 6. Raspon simptoma zabilježenih u anti-NMDA-R encefalitisu (prema Leypoldt F. 2015. i Dalmau J. 2019.)

<b>Psihijatrijski simptomi</b>	Anksioznost, agitacija, nesanica, agresivno ponašanje, slušne ili vidne halucinacije, paranoja, depresija, hiperreligioznost, seksualna disinhibicija, manija, psihoza, katatonija
<b>Poremećaji pokreta</b>	Oralne, facijalne i lingualne diskinezije, koreja, atetozna, distonija, mioritmije, opistotonus, balizam, blefarospazam, okulogirne krize, stereotipični pokreti
<b>Autonomni poremećaji</b>	Promjene krvnog tlaka, hipertermija, sijaloreja, hipoventilacija, tahikardija, bradikardija, srčane pauze te iktalna asistolija

Specifičan dijagnostički test za anti-NMDA-R encefalitis jest pronalazak IgG protutijela u CSL-u pacijenta. Titar protutijela ne mora nužno korelirati s težinom bolesti pa odluka o terapiji ovisi primarno o kliničkoj slici (37). Uzorci CSL-a pokazuju abnormalne vrijednosti u 80% pacijenata na početku bolesti. Tipično nalaz pokazuje umjerenu limfocitnu pleocitozu, normalnu do povišenu koncentraciju proteina i pozitivne specifične oligoklonalne trake u 60% pacijenata. Većina pacijenata pokazuje znakove intratekalne sinteze IgG protutijela, a pad razine protutijela u serumu korelira s dužinom bolesti i primitkom terapije, što znači da se inicijalno protutijela proizvode sistemno, nakon čega se sinteza nastavlja u SŽS-u. MR nalaz je normalan u 50% slučajeva, a ostalih 50% pokazuje blage ili prolazne abnormalnosti vidljive u hipokampalnoj regiji, korteksu velikog i malog mozga, frontobazilarnoj i inzularnoj regiji te rjeđe u ostalim regijama mozga. Promjene su ponekad praćene blagom imbibicijom kontrastom (40). EEG nalaz u djece općenito pokazuje nespecifične abnormalnosti poput difuznog ili dominantno anteriornog usporenja signala. U studiji Schmitta i sur. 7/23 pacijenata (~30%) na EEG-u pokazivalo je „extreme delta brush“ uzorak, što je smatrano specifičnim obilježjem anti-NMDA-R encefalitisa (41). Anti-NMDA-R encefalitis se treba pretpostaviti kao jedan od uzroka naglo nastalih simptoma psihoze, promjene ponašanja, diskinezija, autonomne nestabilnosti te konvulzija u osoba mlađih od 50 godina, pogotovo u djece i adolescenata (40). U 5% slučajeva anti-NMDA-R encefalitis se pojavljuje zajedno s demijelinizacijskom bolesti, uglavnom iz neuromyelitis optica spektra poremećaja. Uz anti-GluN1 protutijela pronalaze se i protutijela usmjerena na akvaporin-4 ili MOG (37).

Izbor u liječenju anti-NMDA-R encefalitisa s ili bez prisutnosti tumora jest imunoterapija (39). Prvu liniju imunoterapije čine kortikosteroidi, IVIG te plazmafereza, dok drugu liniju čine rituksimab i ciklofosfamid (37). Preferira se zajedničko davanje IVIG (0,4 g/kg/dan 5 dana) i metilprednizolona (1g/dan 5 dana) naspram plazmafereze. Ukoliko se ne postigne učinak prve linije terapije unutar 10 dana, započinje se davanje druge linije terapije – rituksimab (375mg/m<sup>2</sup> svaki tjedan iduća 4 tjedna) uz ciklofosfamid (750mg/m<sup>2</sup> započeto s rituksimabom uz kasnije mjesečne cikluse davanja) (40). Za pacijente koji ne odgovaraju na ove linije predlaže se treća linija imunoterapije, koju čine bortezomib i tocilizumab. Studija provedena na 472 pacijenta prikazala je da od 221 pacijenta (47%) koji nisu

odgovorili na prvu liniju terapije, njih 125 (57%) je odgovorilo na drugu liniju, a 96 (43%) nije (37).

Druga studija provedena na 105 pacijenata pokazala je da resekcija tumora i primitak prve linije terapije dovodi do poboljšanja kliničke slike u 80% pacijenata s dokazanim tumorima, dok u pacijenata bez prisustva tumora primitak prve linije terapije dovodi do poboljšanja u 48% pacijenata. 75% pacijenata s anti-NMDA-R encefalitisom se potpuno oporavi ili ima blage posljedice, a ostali pacijenti ostaju teško onesposobljeni ili umiru.

Akutna faza bolesti zahtijeva hospitalizaciju u trajanju barem 3-4 mjeseca. Oporavak od anti-NMDA-R encefalitisa događa se suprotnim koracima od tijeka bolesti. Pacijentima početno raste razina svijesti uz nestanak autonomnih poremećaja, nakon čega nestaju diskinezije te se vraćaju više moždane funkcije. Normalno socijalno ponašanje i izvršne funkcije se vraćaju posljednje te im obično treba nekoliko mjeseci do potpunog, odnosno djelomičnog oporavka (40).

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog rada je prikazati slučajeve anti-NMDA-R encefalitisa dijagnosticiranih u djece i adolescenata te opisati njihovu kliničku sliku, učinjenu dijagnostičku obradu, provedene terapijske postupke i tijek bolesti.



### **3. PACIJENTI I METODE**

Pacijenti opisani u radu su bolesnici mlađi od 18 godina hospitalizirani zbog autoimunog encefalitisa u Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, u razdoblju od 2012. do 2018. godine. Pregledom medicinske dokumentacije zabilježeni su demografski podatci te podatci o simptomima, znakovima i tijeku bolesti za vrijeme hospitalizacije. Simptomi su podijeljeni na prodromalne simptome, promjene ponašanja, poremećaje spavanja, halucinacije, autonomnu nestabilnost, poremećaje pamćenja, poremećaje govora, poremećaje pokreta, konvulzije i smanjenu razinu svijesti te je zabilježeno vrijeme proteklo do dijagnoze bolesti. Uz nalaze CSL-a, MR-a i EEG zapis zabilježeno je korištenje prve i druge linije terapije te trajanje mehaničke ventilacije ukoliko je bila potrebna. Prva linija terapije sadržavala je kortikosteroide u kombinaciji s IVIG i/ili plazmaferezom, a druga linija ciklofosfamid, azatioprin i rituksimab, zasebno ili u kombinacijama. Zabilježeni su također i podatci o postojanju prijašnje HSV infekcije, komplikacijama tijekom hospitalizacije i postojanju tumora.

#### **4. REZULTATI**

U rad je uključeno 7 pacijenata, 5 ženskog spola i 2 muškog spola, čiji je medijan dobi iznosio 9 godina i 8 mjeseci (raspon 10 mjeseci – 17 godina i 4 mjeseca). Svim pacijentima je dijagnosticiran anti-NMDA-R encefalitis. Demografski podatci pacijenata prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Demografski podatci pacijenata

<b>Slučaj</b>	<b>Datum hospitalizacije</b>	<b>Datum rođenja</b>	<b>Dob</b>	<b>Spol</b>
<b>1.</b>	27.09.2012.	24.09.1996.	16 g.	Ž
<b>2.</b>	07.11.2013.	17.07.2010.	3 g. i 4 mj.	Ž
<b>3.</b>	27.09.2013.	16.05.1996.	17 g. i 4 mj.	Ž
<b>4.</b>	05.03.2014.	02.07.2004.	9 g. i 8 mj.	Ž
<b>5.</b>	25.02.2015.	17.10.2003.	11 g. i 4 mj.	M
<b>6.</b>	30.07.2016.	19.09.2015.	10 mj.	Ž
<b>7.</b>	02.09.2018.	06.08.2009.	9 g. i 1 mj.	M

Podatci o kliničkoj slici prikazani su u Tablicama 8.-10.

Prodromalne simptome imalo je šest od sedam pacijenata (86%) većinom u obliku febriliteta ili subfebriliteta u prosječnom trajanju od 3 dana (raspon 1-4 dana). Tri pacijentice imale su dodatne simptome uz (sub)febrilitet. Jedna pacijentica imala je tinitus, mučninu, povraćanje i nesanicu u trajanju od 2 dana, druga pacijentica bila je razdražljiva u trajanju od 3 dana, a treća pacijentica bila je neraspoložena u trajanju od mjesec dana.

Medijan vremena proteklog od uočenih prvih simptoma bolesti do dijagnoze bolesti iznosio je 3 tjedna (raspon 3 tjedna – 2 mjeseca).

Tablica 8. Promjene ponašanja, poremećaj spavanja i halucinacije u pacijenata

Slučaj	Promjene ponašanja	Poremećaj spavanja	Halucinacije
1.	Svadjljiva, nezadovoljna, neraspoložena	Da	Da
2.	Razdražljiva, ne zna gdje se nalazi	Da	Da
3.	Uznemirena, dezorijentirana, agresivna, psihotična	Da	Da
4.	Ne	Ne	Da
5.	Agitiranost	Da	Da
6.	Ne	Da	Ne
7.	Usporen, negativističan	Da	Ne

Tablica 9. Autonomna nestabilnost, poremećaji pamćenja i poremećaj govora u pacijenata

Slučaj	Autonomna nestabilnost	Poremećaji pamćenja	Normalan govor
1.	Bradikardija, retencija urina i stolice	Da	Da
2.	Znojenje, retencija urina	Da	Da
3.	Ne	Da	Ne
4.	Ne	Ne	Da
5.	Znojenje, mehanička ventilacija uslijed anestezije	Da	Da
6.	Tahikardija, hipersalivacija, mehanička ventilacija	Ne	Ne govori
7.	Ne	Da	Poremećaj čitanja i pisanja

Tablica 10. Poremećaji pokreta, konvulzije i razina svijesti u pacijenata

Slučaj	Poremećaji pokreta/koreoatetozija	Konvulzije	Smanjena razina svijesti
1.	Poremećaj hoda, facijalne diskinezije	Da	Da
2.	Tetrapareza, facijalne diskinezije	Da	Da
3.	Motorička slabost, orofacijalne diskinezije	Da	Da
4.	Orofacijalna diskinezija	Da	Da
5.	Orofacijalna diskinezija	Da	Da
6.	Facijalna diskinezija	Da	Da
7.	Ne	Da	Da

Svi pacijenti imali su konvulzije i smanjenu razinu svijesti. Šest pacijenata (86%) pokazivalo je poremećaje pokreta, četiri pacijenata (57%) autonomnu nestabilnost, pet pacijenata (71%) poremećaje pamćenja i poremećaje ponašanja, pet pacijenata (71%) imalo je halucinacije, a poremećaj spavanja pokazivalo je šest pacijenata (86%). Jedna pacijentica imala je poremećaj govora, a jedan pacijent poremećaj pisanja i čitanja.

Postojanje prethodne HSV infekcije zabilježeno je 22 dana prije hospitalizacije u pacijentice starosti 10 mjeseci, a u anamnezi pacijentice starosti 3 godine i 4 mjeseca navodile su se afte.

Učinjene dijagnostičke pretrage prikazane su u Tablicama 11. i 12. EEG zapis bio je promijenjen u svih pacijenata, a MR nalaz je bio abnormalan u dva pacijenta (29%). Svim pacijentima su u serumu dokazana anti-NMDA-R protutijela. Tumor kao etiološki pokretač autoimunog encefalitisa nije pronađen u niti jednog pacijenta.

Tablica 11. Nalaz CSL-a pacijenata

Slučaj	Broj stanica (normalno 0-5)	Mononuklearne stanice (normalno 100%)	HEB* (normalno 1)	Proteini (g/L)	Glukoza (normalan nalaz 60-70%)
1.	55	98%	3	0.32	50%
2.	17	100%	1	0.17	79%
3.	17	100%	1	0.27	51%
4.	53	98%	2	0.88	61%
5.	8	100%	/	0.17	80%
6.	62	98%	1	0.45	36%
7.	45	52%	2	0.35	/

\*HEB – HEB tip 1 predstavlja uredan nalaz, HEB tip 2 disfunkciju krvno-moždane barijere, HEB tip 3 intratekalnu sintezu IgG-a, a HEB tip 4 disfunkciju uz intratekalnu sintezu IgG-a.

Tablica 12. EEG zapis i MR nalaz pacijenata

Slučaj	EEG	MR
1.	Difuzno iregularan, usporen, promjene više lijevo	Normalan
2.	Abnormalan, iregularno usporen, promjene više desno temporookcipitalno	Normalan
3.	Difuzno iregularan, usporen	Normalan
4.	Difuzno iregularan, usporen, promjene više desno	Normalan
5.	Difuzno iregularan, usporen, promjene više desno	Normalan
6.	Žarište usporenja lijevo, asimetričan nalaz	Akutne ishemijske promjene
7.	Difuzno usporen, promjene više desno	Promjena nalik tuberoznoj sklerozi koja kasnije regredira

Terapijski postupci prikazani su u Tablicama 13 i 14.

Tablica 13. Prva linija terapije

Slučaj	1. linija terapije	Kortikosteroidi	IVIG	Plazmafereza (n)
1.	Da	Da	Da	Da, 5
2.	Da	Da	Ne	Da, 10
3.	Da	Da	Ne	Da
4.	Da	Da	Ne	Da, 8
5.	Da	Da	Da	Da, 6
6.	Da	Da	Ne	Da, 10
7.	Da	Da	Ne	Ne

Tablica 14. Druga linija terapije

Slučaj	2. linija terapije	Ciklofosfamid (n)	Azatioprin	Rituksimab (n)
1.	Da	Da, 6	Da	Ne
2.	Da	Da, 6	Da	Da, 4
3.	Da	Da, 6	Ne	Ne
4.	Da	Da, 6	Ne	Ne
5.	Da	Da, 6	Ne	Ne
6.	Da	Ne	Ne	Da, 4
7.	Ne	Ne	Ne	Ne

Svi pacijenti primili su prvu liniju terapije, koja je u svih uključivala davanje kortikosteroida u kombinaciji s IVIG i/ili plazmaferezom. IVIG su primila dva pacijenta, a plazmaferezu pet. Drugu liniju terapije primilo je šest pacijenata. Pet pacijenata primilo je 6 ciklusa ciklofosfamida, dvije pacijentice dobile su azatioprin, a 4 ciklusa rituksimaba primile su dvije pacijentice. Mehanička ventilacija bila je potrebna u tri pacijenta te je trajanje postupka iznosilo 4, 7, odnosno 14 dana u pojedinom slučaju.

Tijekom hospitalizacije komplikacije su zabilježene u šest pacijenata (86%), a pojedine komplikacije navedene su u Tablici 15. Relaps bolesti nije zabilježen niti u jednog pacijenta.

Tablica 15. Komplikacije u pacijenata za vrijeme hospitalizacije

Slučaj	Komplikacije
1.	Infekcija urinarnog trakta, lezija jetre
2.	Infekcija urinarnog trakta, anemija
3.	Pneumonija, laringotraheobronhitis, pareza glasnice, anemija, jetrena lezija
4.	Stafilokokna sepsa, artritis lijevog kuka, tendosinovitis lijeve šake, influenza, anemija
5.	Ne
6.	Stafilokokna sepsa, distonija, epilepsija, oštećenje mozga
7.	Sumnja na tuberoznu sklerozu, limfadenitis vrata

Ishod liječenja je u većine pacijenata bio dobar oporavak, a u tri pacijenta zaostali su poremećaj pamćenja, diskinezije te u dva pacijenta konvulzije.

## 5. RASPRAVA

Prikazan je niz od sedam pacijenata s dokazanim anti-NMDA-R encefalitisom hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 2012. do 2018. godine.

Uspoređujući rezultate s nedavnim preglednim radom Dalmau i sur. (37) vidljiva su određena preklapanja s njihovim rezultatima i opisima. Bolest se češće dijagnosticira u ženskog spola u dobi 12-45 godina, dok je u dobi mlađoj od 12 godina dijagnoza češća u muškog spola. Najvažnija etiologija nastanka bolesti jesu tumori, većinom teratomi jajnika. Niti jednome pacijentu iz ovoga rada nije dijagnosticiran tumor, što se djelomično podudara sa studijom na 577 pacijenata navedenom u preglednom radu Dalmau i sur. Tumori kao uzrok većinom prevladavaju u ženskoj populaciji dobi 12-45 godina, a rezultati ovog rada pokazuju da dvama pacijenticama starosti veće od 12 godina nije dijagnosticiran tumor kao uzrok (37).

Bolest tipično započinje prodromalnim stadijem s vrućicom i glavoboljom, što su pokazali i rezultati ovog rada. Kao što je navedeno u radu Dalmau i sur., klinička prezentacija je mnogostruka sa simptomima uglavnom iz psihijatrijskog spektra bolesti te simptomima poremećaja pokreta uz prisutne konvulzije i smanjenu razinu svijesti. Svi pacijenti u ovom radu pokazivali su simptome iz psihijatrijskog spektra bolesti, a poremećaje pokreta imalo je šest pacijenata. Svi pacijenti su imali konvulzije i smanjenu razinu svijesti. MR nalazi bili su uredni u pet pacijenata, dok su zapisi EEG-a i uzorci CSL-a pokazivali promjene u svih pacijenata. EEG zapis pokazivao je većinom difuzne iregularnosti i usporenja.

Samo jedan pacijent je odgovorio na prvu liniju imunoterapije, a preostalih šest pacijenata odgovorilo je na drugu liniju terapije. Mehanička ventilacija bila je potrebna u tri pacijenta.

## **6. ZAKLJUČAK**

Autoimuni encefalitis kao novi entitet u spektru encefalitičkog sindroma opisan je prije otprilike 15 godina. Od tada do danas njegovo kliničko prepoznavanje uzrokovalo je smanjenje broja encefalitisa neutvrđene etiologije. Autoimuni encefalitis karakteriziran je akutnim simptomima iz psihijatrijskog spektra bolesti, zbog čega su nekada oboljeli bili pogrešno liječeni u psihijatrijskim ustanovama.

Na autoimuni encefalitis u djece i adolescenata potrebno je posumnjati kada se bolesnici prezentiraju naglo nastalim simptomima promjene ponašanja, halucinacija, poremećaja pamćenja i autonomnom nestabilnosti. Dijagnoza autoimunog encefalitisa omogućuje rano davanje imunoterapije kako bi se spriječilo progresivno pogoršanje kliničke slike obilježeno padom kvantitativne razine svijesti, pogoršanjem konvulzija te autonomnom nestabilnošću.

Daljnji porast broja pravovremeno dijagnosticiranih i adekvatno liječenih autoimunih encefalitisa smanjiti će moguće posljedice u bolesnika s encefalitičkim sindromom.



## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Goranu Tešoviću na savjetima, velikoj pomoći i inspiraciji tijekom pisanja diplomskog rada te specijalistici pedijatrijske infektologije dr. sc. Lorni Stemberger Marić. Zahvaljujem također gospođi Pauli Halar koja mi je puno pomogla tijekom postupka prijave diplomskoga rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji koja me vjerno pratila i pomagala tijekom školovanja. Želim zahvaliti i svojim prijateljima koju su uvijek bili uz mene kada nitko drugi nije mogao biti, a posebno prijateljicama Petri, Ani i Blanki koje su mi pružale potporu tijekom posljednjih 10 godina obrazovanja.

## **8. LITERATURA**

1. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. *Neurol Clin Pract.* 2014;4:206–15.
2. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: Diagnosis and management. *J Infect.* 2009;58:321–8.
3. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Research.* 2020;9:60.
4. Jmor F, Emsley HCA, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virol J.* 2008;5:134.
5. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 26. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018/>
6. Baršić B. Virusni meningitis i encefalitis. U: Begovac J, urednik. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019;str. 209–14.
7. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics.* 2016;13:493–508.
8. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2018;18:155–9.
9. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol.* 2016;12:1–13.
10. Jayaraman K, Rangasami R, Chandrasekharan A. Magnetic resonance imaging findings in viral encephalitis: A pictorial essay. *J Neurosci Rural Pract.* 2018;9:556–60.
11. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, urednik. *Pedijatrija.* 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; str. 470–552.
12. Gisela Enders. Paramyxoviruses. U: Baron S, urednik. *Medical Microbiology.* 4th Editio. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX); 1996.
13. Turtle L, Solomon T. Encephalitis, Viral. *Encycl Neurol Sci.* 2014.;2(1998):20–4.
14. Viral encephalitis [Internet]. [citirano 09. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://neuropathology-web.org/chapter5/chapter5dViruses.html>
15. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, Weigt-Usinger K, Stephan S, i ostali. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: A retrospective multicenter experience. *J Child Neurol.* 2013;28:321–31.
16. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:361–8.
17. Volpe JJ. Neonatal encephalitis and white matter injury: More than just inflammation? *Ann Neurol.* 2008;64:232–6.
18. Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA. Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:147–58.
19. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014;41:945–55.

20. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis Hospitalization Rates and Inpatient Mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One*. 2014;9:2000–10.
21. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:145–62.
22. Britton P, Dale R, Blyth C, Clark J, Crawford N, Marshall HS, i ostali. The Causes and Clinical Features of Childhood Encephalitis in Australia: A Multicentre, Prospective, Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:1–25.
23. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neurosci*. 2008;15:961–71.
24. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, i ostali. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 17. studeni 2015;85:1736–43.
25. Sadighi Z, Sabin ND, Hayden R, Stewart E, Pillai A. Diagnostic Clues to Human Herpesvirus 6 Encephalitis and Wernicke Encephalopathy after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *J Child Neurol*. 2015;30:1307–14.
26. Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. *Neurol Clin Pract*. 2012;2:215–23.
27. Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: Differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr*. 2011;54:234–40.
28. Nakamura Y, Nakajima H, Tani H, Hosokawa T, Ishida S, Kimura F, i ostali. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: A case report. *BMC Neurol*. 2017;17.
29. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J Neurol*. 2013;260:1215–33.
30. Lee SK, Lee S-T. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016;6:45–50.
31. Nichols TA. Anti-NMDA receptor encephalitis: An emerging differential diagnosis in the psychiatric community. *Ment Heal Clin*. studeni 2016;6:297–303.
32. Iacobucci GJ, Popescu GK. NMDA receptors: Linking physiological output to biophysical operation. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:236–49.
33. Blanke ML, VanDongen AMJ. Activation mechanisms of the NMDA receptor. *U: Biology of the NMDA Receptor*. CRC Press; 2008; str. 283–312.
34. Newcomer JW, Farber NB, Olney JW. NMDA receptor function, memory, and brain aging. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000;2:219–32.
35. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti- N -methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment . *BJPsych Bull*. 2015;39:19–23.
36. Ho ACC, Mohammad SS, Pillai SC, Tantsis E, Jones H, Ho R, i ostali. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:1256–60.
37. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, i ostali. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and

- models. *Lancet Neurol.* 2019;18:1045–57.
38. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1338:94–114.
  39. Ford B, McDonald A, Srinivasan S. Anti-NMDA receptor encephalitis: A case study and illness overview. *Drugs Context.* 2019.;8:1–8.
  40. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63–74.
  41. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush; A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79:1094–100.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 05.06.1996. Završio sam osnovnu školu „Ksaver Šandor Gjalski“, „Gimnaziju Tituša Brezovačkog“ te osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje u muzičkoj školi „Elly Bašić“.

Upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2013./2014. godine s trenutnim prosjekom ocjena 5.0.

Osvojio sam Dekanovu nagradu za uspjeh 2014./2015. godine. Suosnivač sam Studentske sekcije za onkologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Bio sam demonstrator na Katedri za kemiju i biokemiju 2016./2017. godine, na Katedri anatomiju 2014./2015. te 2015./2016. godine, na Katedri za internu medicinu 2018./2019. godine i 2019./2020. godine u sklopu kliničke propedeutike.

Sudjelovao sam na medicinskom kongresu *ECYG-European conference of Young Gastroenterologists* u Zagrebu 2018. godine te na medicinskom kongresu *CIRSE-Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe* u Barceloni 2019. godine. U medicini me posebno zanimaju infektologija i hematologija. Tečno govorim i pišem engleski, a služim se osnovama norveškog jezika.