Autoimuni encefalitis u bolesnika s encefalitisom prouzročenim protutijelima na anti-N-metil-D-aspartat receptore

Galiot, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:574159

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Galiot

Autoimuni encefalitis u bolesnika s encefalitisom prouzročenim protutijelima na anti-N-metil-D-aspartat receptore

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS OZNAKA I KRATICA:

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis

AE – autoimuni encefalitisi

AMPAR – prema engl. alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionska kiselina, prema engl. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

CASPR2 – prema engl. contactin-associated protein-like 2

CMV – citomegalovirus

CRMP – prema engl. collapsin-responsive mediator protein

CSL – cerebrospinalni likvor

CT – kompjuterizirana tomografija, prema engl. computed tomography

D2 – dopaminski receptor tip 2, prema engl. dopamine receptor type 2

DPPX – prema engl. dipeptidyl-peptidase-like protein

EBV- Epstein-Barrov virus

EEG – elektroencefalogram

FLAIR – tehnika magnetne rezonance, prema engl. fluid attenuated inversion recovery

$GABA_AR$ – receptor gama-amino-maslačne kiseline tip A, prema engl. gamma-aminobutyric acid-A receptor

$GABA_BR$ – receptor gama-amino-maslačne kiseline tip B, prema engl. gamma-aminobutyric acid-B receptor

GAD65- glutamatna dekarboksilaza, prema engl. 65 kDa glutamic acid decarboxylase

HEB – hematoencefalna barijera

HHV6 – humani herpes virus tip 6

HSV1 – herpes simpleks virus tip 1

HSV2 – herpes simpleks virus tip 2

IVIG – intravenski imunoglobulini

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

mGluR5 – metabotropni glutamatni receptor tip 5, prema engl. metabotropic glutamate receptor 5

MR – magnetna rezonanca

mRS – modificirana Rankinova skala, prema engl. modified Rankin scale

NMDAR – N-metil-D-aspartat receptor

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija, prema engl. positron emission tomography/computed tomography

PCD – paraneoplastična cerebelarna degeneracija, prema engl. paraneoplastic cerebellar degeneration

PCR – polimerazna lančana reakcija, prema engl. polymerase chain reaction

SŽS – središnji živčani sustav

T2 – T2 mjerena slika magnetnom rezonancom

TPE – plazmafereza, prema engl therapeutic plasma exchange

UZV – ultrazvuk

VGKC/LGI1- kompleks naponom reguliranih kalijevih kanala, prema engl. voltage-gated potassium channel complex/ leucine-rich glioma inactivated protein

VZV - varicela zoster virus

WNV – virus Zapadnog Nila, prema engl. West Nile virus

SADRŽAJ

1. Uvod 1
1.1. Infektivni encefalitis 2
1.1.1. Herpes simplex virus encefalitis 2
1.2. Postinfektivni encefalitis 3
1.2.1. Akutni diseminirani encefalomijelitis 3
1.3. Autoimuni encefalitisi 4
1.3.1. Anti-N-metil-D-aspartat receptor encefalitis 7
1.4. Usporedba između infektivnog i autoimunog encefalitisa 10
2. Cilj rada 11
3. Pacijenti i metode 12
4. Rezultati 14
4.1. Demografski podaci 14
4.2. Klinička manifestacija bolesti 15
4.3. Nalaz cerebrospinalnog likvora 17
4.4. Rezultati ostalih dijagnostičkih postupaka 18
4.5. Liječenje 20
4.6. Ishod bolesti 21
5. Rasprava 23
6. Zaključak 26
7. Zahvala 27
8. Literatura 28
9. Životopis 31

Sažetak

Autoimuni encefalitis u bolesnika s encefalitisom prouzročenim protutijelima na anti-N-metil-D-aspartat receptore

Katarina Galiot

Novi klinički entitet, anti-NMDA receptor (anti-NMDAR) encefalitis opisan je 2007. godine kao autoimuni paraneoplastični poremećaj povezan s IgG protutijelima usmjerenima na NR1 podjedinicu N-metil-D-aspartat receptora. Riječ je o potencijalno letalnom, ali najčešće reverzibilnom obliku encefalitisa koji dobro odgovara na imunoterapiju. Ova bolest primarno pogađa mlade žene i često je povezana s teratomom jajnika. Epidemiološke studije pokazuju da on predstavlja najčešći oblik autoimunog encefalitisa, odmah nakon akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM). U 70% pacijenata bolest počinje prodromalnim stadijem da bi nakon 5-14 dana kliničkom slikom dominirali psihijatrijski simptomi, epileptički napadaji, gubitak pamćenja, snižena razina svijesti te znakovi autonomne nestabilnosti s mogućom potrebom za mehaničkom ventilacijom. Za dijagnozu najznačajniji je pronalazak anti-NMDAR protutijela u cerebrospinalnom likvoru uz limfocitnu pleocitozu. Terapija se sastoji od prve (kortikosteroidi, plazmafereza, intravenski imunoglobulini) i druge linije imunoterapije (ciklofosfamidi, rituksimab) te odstranjenja tumora, ako je potrebno. Kako do sada nisu opisani slučajevi anti-NMDAR encefalitisa u odrasle populacije u Republici Hrvatskoj, cilj ovog rada je po prvi puta prikazati šest pacijentica liječenih na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, kojima je dokazan ovaj oblik autoimunog encefalitisa. Sve pacijentice bile su prethodno hospitalizirane na psihijatrijskom i/ili neurološkom odjelu te je prosječno vrijeme od prvih simptoma bolesti do dijagnoze iznosilo 32 dana. Od psihijatrijskih simptoma isticale su se vidne i/ili slušne halucinacije te agitiranost, dominantan poremećaj spavanja bila je nesanica, a orofacijalna diskinezija bila je najčešći oblik poremećaja pokreta. Kod samo jedne pacijentice pronađen je tumor, teratom desnog jajnika. Sve su pozitivno odgovorile na imunoterapiju te relaps bolesti nije uočen kod niti jedne bolesnice. Uzimajući u obzir da 4-6% pacijenata s izoliranim psihijatrijskim epizodama imaju anti-NMDAR encefalitis, primarna svrha ovog rada je podići svijest među svim kliničarima, osobito psihijatrima, neurolozima i infektolozima, o ovom kliničkom entitetu koji zaslužuje svoje mjesto u diferencijalnoj dijagnozi akutne i kronične psihoze te o važnosti traženja organskog uzroka kod prividno primarne psihijatrijske bolesti.

Ključne riječi: anti-NMDAR encefalitis, teratom, organska psihoza, autonomna nestabilnost, imunoterapija

SUMMARY

Autoimmune encephalitis in patients with encephalitis due to anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies

Katarina Galiot

In 2007 a new clinical entity was described, anti-NMDA receptor (anti-NMDAR) encephalitis, an autoimmune, paraneoplastic disorder associated with IgG autoantibodies directed against NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor. It is potentially lethal, but most often reversible form of encephalitis which responds to immunotherapy very well. This disease primarily affects young women and is often associated with ovarian teratoma. Epidemiological studies show that it is the most common form of autoimmune encephalitis, and it comes immediately after acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). In 70% of patients the disease begins with a prodromal stage, and after 5-14 days the clinical picture is dominated by psychiatric symptoms, seizures, memory loss, decreased level of consciousness, and autonomic dysfunction often requiring mechanical ventilation. In order to make a diagnosis, the most important factor is the finding of specific antibodies to NMDA receptors in cerebrospinal fluid, along with lymphocytic pleocytosis. Therapy consists of the first (corticosteroids, therapeutic plasma exchange, intravenous immunoglobulins) and the second line of immunotherapy (cyclophosphamide, rituximab) along with the removal of tumor, if necessary. As no cases of anti-NMDAR encephalitis in the adult population in the Republic of Croatia have been described so far, the purpose of this study was to present six patients treated at the Department of Intensive Medicine and Neuroinfectology at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", to whom this form of autoimmune encephalitis was proved. All patients were previously hospitalized at the psychiatric and/or neurological department and the average time which passed from disease onset to the diagnosis amounted to 32 days. The most prominent psychiatric symptoms were visual and/or auditory hallucinations as well as agitation, dominant sleep disorder was insomnia, and orofacial dyskinesia was the most common form of movement disorder. Tumor was found in only one patient, a right ovary teratoma. All patients responded positively to immunotherapy and relapse was not observed. Taking into account that 4-6% of patients with isolated psychiatric episodes have anti-NMDAR encephalitis, the primary purpose of this paper is to raise awareness among all clinicians, especially psychiatrists, neurologists and infectiologists, not only about a new clinical entity which deserves its place in differential diagnosis of acute and chronic psychosis, but also about the importance of seeking the organic cause in the apparently primary psychiatric disease.

Keywords: anti-NMDAR encephalitis, teratoma, organic psychosis, autonomic dysfunction, immunotherapy

1. Uvod

Encefalitis je upala moždanog parenhima raznolike etiologije i složene diferencijalne dijagnoze te predstavlja važan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom svijeta. Češće se javlja u obliku meningoencefalitisa, u kojem su i moždane ovojnice zahvaćene upalom ili meningoencefalomijelitisa, kada je upalom zahvaćena i kralježnična moždina. Pacijenti često prolaze kroz opsežne pretrage s ciljem da se pronađe uzrok ovog poremećaja, no unatoč tome, uzrok ostaje nepoznat u oko 60% slučajeva (1).

Dijagnostički kriteriji za encefalitis prema Venkatesanu i suradnicima (2, 3) su sljedeći:

- **veliki (obvezni) kriterij:** promijenjeno stanje svijesti (smanjena ili izmijenjena razina svijesti, letargija ili promjena osobnosti) u trajanju od najmanje 24 sata
- **mali kriteriji** (2 kriterija za moguću te 3 ili više kriterija za potvrđenu dijagnozu encefalitisa)
    - povišena tjelesna temperatura od najmanje 38°C unutar 3 dana prije ili poslije traženja medicinske pomoći,
    - parcijalni ili generalizirani epileptički napadaji koji se ne mogu u potpunosti objasniti već postojećom epilepsijom ili epileptičkim poremećajem,
    - novonastali žarišni neurološki ispadi,
    - nalaz leukocita od najmanje 5/mm^3 u cerebrospinalnom likvoru (CSL),
    - abnormalnost u nalazu MR mozga koja je novonastala ili akutna u odnosu na prethodno postojeću te ukazuje na encefalitis
    - patološki nalaz EEG-a za vrijeme trajanja encefalitisa kojeg ne možemo pripisati nekom drugom uzroku

Prema etiologiji, encefalitise možemo podijeliti na infektivne, postinfektivne (u koje se ubrajaju i postvakcinalni) te autoimune encefalitise (AE). Najčešći uzročnici infektivnog encefalitisa su virusi: herpesvirusi (HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6), enterovirusi (coxsacie A i B, echovirusi) i flavivirusi (virus krpeljnog meningoencefalitisa, virus Zapadnog Nila). Primarni virusni encefalitis može se pojaviti sporadično (najčešće uzrokovan HSV1), endemski u određenim područjima (npr. krpeljni meningoencefalitis u Središnjoj Europi) ili u sklopu epidemija (West Nile virusni encefalitis). Postinfektivni encefalitis razvija se kao sekundarna imunološka komplikacija nakon virusne infekcije ili kao ozbiljna nuspojava cijepljenja, a najpoznatiji primjer je akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM). AE klinički se manifestiraju znakovima limbičkog ili difuznog encefalitisa, a prema etiologiji

mogu se podijeliti u paraneoplastične (povezane s tumorom) i neparaneoplastične (4). U zadnjih deset godina raste broj, a samim time i važnost AE. Prema lokalizaciji antigena, AE dijele se na one uzrokovane protutijelima na intracelularne antigene (Ma2, Hu, GAD65), koji su češći u odraslih, paraneoplastične su etiologije i slabo reagiraju na imunoterapiju (4). Za razliku od ove skupine, AE prouzročeni protutijelima na površinske, odnosno sinaptičke antigene (NMDAR, VGKC/LGI1) dobro reagiraju na imunoterapiju (4).

Kako su HSV, VZV i enterovirusi najčešće identificirani uzročnici encefalitisa, trebali bi se rutinski određivati u CSL-u putem PCR-a (3).

Uz simptomatsku terapiju, potrebno je empirijski uvesti aciklovir u slučaju i najmanje sumnje na HSV infekciju zbog visokog rizika za smrtni ishod (3). U slučaju sumnje na bakterijsku infekciju, potrebno je uvesti odgovarajući antibiotik ili kombinaciju antibiotika dok se ne ustanovi etiologija bolesti i po potrebi kortikosteroide, a temeljna terapija za AE sastoji se od imunoterapije prve (kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini i plazmafereza) i druge linije (ciklofosfamid i rituksimab) (3).

1.1. Infektivni encefalitis

1.1.1. Herpes simpleks virus encefalitis

Herpes simpleks virusni 1 (HSV-1) encefalitis najčešći je infektivni uzročnik sporadičnog encefalitisa i čini 90% svih slučajeva (5). Incidencija HSV-encefalitisa u svijetu je 2-4 slučaja/1 000 000 stanovnika s bimodalnom pojavnošću; najviše u djece do treće godine te u srednjoj i starijoj životnoj dobi (5). Smrtnost neliječenog HSV-encefalitisa je oko 70%, a 97% preživjelih nikada se u potpunosti ne oporave (5).

Kliničke značajke bolesti nisu specifične. U prikazu serije od 106 bolesnika s HSV-encefalitisom, glavni razlozi za hospitalizaciju bili su epileptički napadaji (32%), poremećaji ponašanja (23%), gubitak svijesti (13 %) te zbunjenost ili dezorijentacija (13%) (6).

HSV-encefalitis jedna je od prvih bolesti u kojih je započeta rutinska dijagnostika metodama molekularne biologije (PCR) i jedna od prvih virusnih bolesti za koje postoji efikasno liječenje (7). PCR na HSV1 i HSV2 posjeduje visoku osjetljivost (96%) i specifičnost (99%) (8). Lažno negativni nalazi mogući su na samom početku bolesti, pa ako postoji značajna klinička sumnja, treba se empirijski započeti s terapijom aciklovirom i ponoviti PCR unutar

3-7 dana (8). Tipičan nalaz CSL-a pokazuje umjerenu limfocitnu pleocitozu (10-200/mm^3), a može pokazivati i povišene eritrocite, umjereno povišene proteine (50-100 mg/dl) i normalnu razinu glukoze, premda u manjem broju slučajeva može biti prisutna i hipoglikorahija (6). MR mozga je najbolja slikovna metoda za HSV-encefalitis, osobito u ranom stadiju bolesti, prikazujući asimetrične hiperintenzivne lezije koje odgovaraju područjima edema u meziotemporalnoj i orbitofrontalnoj regiji te inzularnom korteksu (9). Patomorfološki, karakteriziran je asimetričnom hemoragičnom upalom sa značajnom infiltracijom plazma stanica i limfocita primarno u limbičkim strukturama i bazalnim dijelovima frontalnog režnja (10). Encefalitisi druge virusne etiologije, vaskularne bolesti (moždani udar, subarahnoidalno ili intracerebralno krvarenje), apsces ili subduralni empijem, tumori, metabolički poremećaji (jetrena i/ili renalna encefalopatija, septična encefalopatija) samo su neka od stanja koja mogu oponašati HSV-encefalitis (5).

Aciklovir je lijek izbora za HSV-encefalitis zahvaljujući brojnim kliničkim ispitivanjima osamdesetih godina prošlog stoljeća koja su uočila poboljšani ishod bolesti (5). U novije vrijeme jednogodišnji mortalitet s postojećom antivirusnom i simptomatskom terapijom drastično je pao i iznosi između 5-15% (5). Najnovija istraživanja pokazuju da HSV-encefalitis može biti okidač za nastanak nekih oblika AE (11).

1.2. Postinfektivni encefalitis

1.2.1. Akutni diseminirani encefalomijelitis

Jedan od najznačajnijih postinfektivnih encefalitisa je akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), autoimuni, demijelinizirajući, monofazni, upalni poremećaj središnjeg živčanog sustava (SŽS) koji najčešće nastaje nakon infekcije vodenim kozicama, rubeolom, zaušnjacima, EBV-om ili nakon cijepljenja. Manifestira se znakovima akutne encefalopatije s multifokalnim neurološkim simptomima (afazija, ataksija, hemianopsija, senzomotorički ispadi) i/ili akutnim, inkompletnim, transverzalnim sindromom oštećenja kralježnične moždine (10). Najčešće se dijagnosticira u djece i mlađih od 40 godina života. Nalaz CSL-a pokazuje umjerenu pleocitozu, a oligoklonalne vrpce mogu se pronaći u svega 7% svih slučajeva (12). MR mozga najčešće pokazuje difuzne, neoštro ograničene, velike lezije koje dominantno zahvaćaju bijelu tvar mozga i/ili kralježnične moždine (12). Glavnu okosnicu

liječenja predstavlja intravenski metilprednizolon, a u ostale terapijske mogućnosti ubrajamo intravenske imunoglobuline i plazmaferezu, iako bez dovoljno dokazane učinkovitosti (13).

1.3. Autoimuni encefalitisi

AE, koji mogu biti paraneoplastični (povezani s tumorima) ili neparaneoplastični, predstavljaju rastuću grupu potencijalno liječivih bolesti koji bi morali biti uključeni u diferencijalnu dijagnozu encefalitisa bilo koje etiologije (1). Kako možemo vidjeti u **Tablici 1 i 2**, probir na određene tumore prije svega ovisi o tipu protutijela na različite intracelularne ili na površinske i sinaptičke antigene, ali povezan je i sa spolom i dobi. Dosadašnja iskustva govore da bi trebalo pomišljati na autoimunu etiologiju bolesti u slučaju brzoprogresivne encefalopatije nejasne etiologije, osobito u slučajevima limfocitne pleocitoze, sa ili bez promjena na MR-u mozga (1). U većini slučajeva liječe se uspješno imunoterapijom, osobito encefalitisi uzrokovani protutijelima na površinske, odnosno sinaptičke antigene (2) te bi se inicijalna terapija ili bilo koja promjena u terapiji trebala primarno bazirati na kliničkoj manifestaciji bolesti, a ne prema razinama titra protutijela (14).

Tablica 1 Protutijela na intracelularne antigene u dijagnozi autoimunog encefalitisa (1, 12)

protutijela na intracelularne antigene	**Sindrom/neurološki simptomi**	**glavni tip tumora**
Hu (ANNA 1)	encefalomijelitis, paraneoplastična cerebelarna degeneracija (PCD), encefalitis moždanog debla, fokalni kortikalni encefalitis, limbički encefalitis	sitnostanični karcinom pluća
CRMP5	encefalomijelitis, korea, PCD, limbički encefalitis	timom
amfifizin	sindrom ukočene osobe, mijelopatija i mioklonus, encefalomijelitis	sitnostanični karcinom pluća, karcinom dojke
Ri (ANNA 2)	encefalitis moždanog debla, opsoklonus-mioklonus sindrom	sitnostanični karcinom pluća, karcinom dojke i jajnika

Ma2	diencefalični, limbički ili encefalitis moždanog debla	seminom testisa
GAD65	limbički encefalitis, ataksija, sindrom ukočene osobe, epilepsija	timom, sitnostanični karcinom pluća (<10%)

Tablica 2 Protutijela na površinske i sinaptičke antigene u dijagnozi autoimunog encefalitisa (1, 12)

protutijela na površinske i sinaptičke antigene	**sindrom/neurološki simptomi**	**glavni tip tumora**
NMDAR (NR1 podjedinica)	anti-NMDAR encefalitis	teratom jajnika
AMPAR	klasični limbički encefalitis (izolirani psihijatrijski simptomi)	timom, sitnostanični karcinom pluća
$GABA_AR$	encefalitis s refraktornim epileptičkim napadajima ili epileptičkim statusom (visoki titar protutijela), sindrom ukočene osobe i opsoklonus-mioklonus sindrom (nizak titar protutijela)	timom
$GABA_BR$	klasični limbički encefalitis (rani, istaknuti epileptički napadaji)	sitnostanični karcinom pluća
mGluR5	encefalitis	Hodgkinov limfom
D2 receptor	encefalitis bazalnih ganglija	/
LGI1	klasični limbički encefalitis (hiponatremija i kratki toničko-miokloronički napadaji)	timom
CASPR2	Morvanov sindrom, limbički encefalitis, hiperekscitabilnost perifernih živaca	timom
DPPX	difuzni encefalitis, prodromalni teški proljevi, psihijatrijski simptomi, tremor, mioklonus, ataksija, nistagmus, hipereklepsija	/

1.3.1. Anti-N-metil-D-aspartat receptor encefalitis

AE povezan s IgG protutijelima usmjerenim na NR1 podjedinicu N-metil-D-aspartat receptora opisan je kao novi klinički entitet 2007. godine. NMDA receptor je glutamatni receptor sa središnjom ulogom u sinaptičkom prijenosu i plastičnosti (15). Riječ je o heteromerima koji se satoje od NR1 podjedinice koja veže glicin i NR2 podjedinice (A, B, C ili D) koja veže glutamat (15). Pretjerana aktivnost NMDA receptora je pretpostavljeni osnovni mehanizam za epilepsiju i demenciju, dok je slaba aktivnost receptora odgovorna za simptome shizofrenije (15).

Iako mehanizmi koji pokreću imunološki odgovor u anti-NMDAR encefalitisu do danas nisu u potpunosti jasni, pretpostavlja se da je najčešće riječ o ektopičnoj ekspresiji NMDAR u neurološkom tkivu koje je prisutno u teratomu (16). Studije koje su istraživale mehanizme prelaska protutijela kroz hematoencefalnu barijeru (HEB) pokazale su da infekcija ili hipertenzija značajno olakšavaju protutijelima ulazak u središnji živčani sustav (SŽS), a ono što je najzanimljivije je da amigdala i hipokampus, koji ujedno imaju najviše razine NR2B i NR2A, regije su gdje je HEB najosjetljivija na navedene mehanizme (16).

U 70% pacijenata bolest počinje prodromalnim stadijem s glavoboljom, povišenom tjelesnom temperaturom, mučninom, povraćanjem i/ili simptomima upale gornjeg respiratornog trakta (17). Nakon 5-14 dana, kliničkom slikom dominiraju psihijatrijski simptomi koji uključuju vidne i slušne halucinacije, manično ponašanje, agitiranost te govorni poremećaji, od disfazije do mutizma. Od neuroloških simptoma ističu se epileptički napadaji, poremećaji pokreta (prije svega orofacijalne diskinezije i koreoatetoza), poremećaji spavanja (od nesanice do hipersomnije), kvantitativni i kvalitativni poremećaji svijesti i gubitak kratkoročnog pamćenja. S vremenom većina pacijenata razvija znakove autonomne nestabilnosti (hipersalivacije, hipotenzije ili hipertenzije, tahikardije ili bradikardije, druge srčane aritmije, hipertermije, erektilne disfunkcije) i hipoventilacije s potrebom za mehaničkom ventilacijom, zbog čega učestalo zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL).

Kalifornijska encefalitis studija, koja je osnovana 1998. godine s ciljem utvrđivanja epidemiologije encefalitisa, 2007. godine počela je identificirati slučajeve anti-NMDAR encefalitisa i uspoređivati učestalost s virusnim uzročnicima (enterovirusi, HSV-1, VZV, WNV) (18). Anti-NMDAR encefalitis bio je najčešći idenitificirani uzrok encefalitisa (u 40% svih slučajeva). Pokazao je značajno veću prevalenciju u žena, a 65% svih pacijenata bilo je mlađe od 18 godina (18). Epileptički napadaji, poremećaji govora i psihotični znakovi bili su

mnogo češći u pacijenata s anti-NMDAR encefalitisom, a simptomi autonomne nestabilnosti bili su vezani samo za ovu skupinu pacijenata (18). Anti-NMDAR encefalitis najčešće pogađa mlade žene, iako je dokazan u muškaraca i žena svih dobi, od 2 mjeseca do 85 godina života (19). Incidenija ostaje nepoznata, no zbog rastućeg broja dijagnosticiranih slučajeva diljem svijeta, izgleda da je češći od bilo kojeg drugog paraneoplastičnog encefalitisa (20). Kohortno istraživanje u koje je bilo uključeno 577 bolesnika s anti-NMDAR encefalitisom od 2007. do 2012. godine pokazalo je da su žene činile 81% svih pacijenata, 37% njih je bilo mlađe od 18 godina, a svega 5% starijih od 45 godina (19). U 38% ih je dijagnosticiran tumor, dominantno kod pacijenata u dobi od 12 do 45 godina (19). U 94% slučajeva radilo se o teratomu jajnika, u 2% o ekstraovarijskom teratomu, a u 4% pronađeni su i drugi tumori (karcinom pluća, dojke, jajnika, testisa i gušterače) (19). Prema Dalmau i suradnicima (20), nakon provedene analize koja se sastojala od 400 pacijenata, utvrđeno je da što su oboljeli mlađi da je i manje vjerojatno da će se tumor dijagnosticirati. Kod djece su češće izraženi neurološki simptomi. Epileptički napadaji, distonija i govorni poremećaji su učestalo prvi znakovi bolesti (20).

U diferencijalnoj dijagnozi anti-NMDAR encefalitisa važno je misliti na toksične i metaboličke poremećaje (otrovanje lijekovima, porfirija, mitohondrijski poremećaji), AE druge etiologije (paraneoplastični encefalitisi najčešće povezani sa sitnostaničnim karcinomom pluća, timomom i germinativnim tumorom testisa, encefalitis povezan s VGKC protutijelima, antifosfolipidni sindrom, Hashimotova encefalopatija, primarni i sistemski angiitis), zatim encefalitise virusne etiologije (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6) i poremećaje praćene trijasom kojeg čine psihijatrijski simptomi, mišična rigidnost i disautonomija (neuroleptični maligni sindrom, letalna katatonija, serotoninski sindrom) (21).

U dijagnozi ovog kliničkog entiteta najznačajnija je klinička slika i nalaz anti-NMDAR protutijela u CSL-u i serumu. U incijalnom stadiju bolesti, nalaz CSL-a patološki je u 80% pacijenata (20). Nalazi uključuju umjerenu limfocitnu pleocitozu, normalnu glukozu, normalne ili blago povišene proteine i u 60% pacijenata specifične oligoklonalne vrpce (20). U retrospektivnom istraživanju značajnosti protutijela na NMDA receptore i njihovoj povezanosti s ishodom bolesti i brojem relapsa, svih 250 pacijenata imalo je pozitivna protutijela u CSL-u, dok je samo njih 85.6% imalo i u serumu (14). Protutijela u serumu češće su se uočila kod pacijenata s teratomom, nego kod onih koji nisu imali tumor (14). Osjetljivost je oko 15% viša u CSL-u nego u serumu (19), a i relapsi bolje odgovaraju promjenama titrova u CSL-u (14). Titrovi protutijela u CSL-u i u serumu bili su značajno viši kod pacijenata s tumorom i kod onih s lošijom prognozom (14). Unatoč ozbiljnosti kliničke

slike anti-NMDAR encefalitisa, MR mozga je uredan u 50% pacijenata, a u drugih 50% obično su vidljiva prolazna povišenja signala u T2/FLAIR u hipokampusu, kori velikog i malog mozga, inzularnoj regiji, bazalnim ganglijima, moždanom deblu i, rijetko kada, u kralježničnoj moždini (20). Nalaz EEG-a je patološki i u većine pacijenata pokazuje fokalnu ili difuznu, nespecifičnu, sporu aktivnost, samo povremeno s epileptičkom aktivnošću (21). Zbog uske povezanosti anti-NMDAR encefalitisa s tumorima, osobito teratomom jajnika, korisno je učiniti MR ili PET/CT cijelog tijela, iako već CT ili UZV zdjelice te vaginalni UZV otkrivaju tumor u najvećem broju slučajeva. Kako je 70% tumora benigno, PET/CT nalaz može biti i lažno negativan (21).

Liječenje anti-NMDAR encefalitisa temelji se na imunoterapiji i odstranjenju tumora, ako postoji. Prvu liniju imunoterapije čine kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini (IVIG) i plazmafereza (TPE), a druga linija imunoterapije sastoji se od ciklofosfamida i rituksimaba. U već spomenutom istraživanju učinkovitosti imunoterapije i prognoze pacijenata s anti-NMDAR encefalitisom, od 501 pacijenata praćenih kroz najmanje četiri mjeseca, njih 92% primilo je prvu liniju imunoterapije (najčešće kombinaciju kortikosteroida i IVIG-a) te je njih 53% pokazalo poboljšanje unutar četiri tjedna od početka liječenja (19). Druga linija imunoterapije bila je učinkovita u oko dvije trećine pacijenata u kojih se prva linija nije pokazala uspješnom (19). Pacijenti s blažom kliničkom slikom tijekom prvih četiri tjedna bolesti, koji nisu imali potrebe za liječenjem u JIL-u i kod kojih je rano započeto liječenje imali su bolji ishod bolesti (19). Ovo detaljno istraživanje je pokazalo da se uz imunoterapiju i odstranjenje tumora u 81% pacijenata može postići značajno neurološko poboljšanje (19). Relapsi se očekuju u oko 20-25% pacijenata, no u pravilu su blaži nego inicijalna epizoda bolesti, često su monosimptomatski i samo iznimno zahtijevaju liječenje u JIL-u (19, 20).

U akutnom stadiju bolesti, veći dio pacijenata mora biti hospitaliziran najmanje 3-4 mjeseca uz dugotrajan oporavak koji može biti nepotpun ili odgođen mjesecima poslije bolesti (20). Prvo se oporavljaju funkcije autonomnog živčanog sustava, smanjuju se diskinezije, postepeno se vraća govor, a poremećaji ponašanja u pravilu su zadnji koji nestaju (20). Često je potreban, kroz više mjeseci, multidisciplinaran pristup koji se primarno sastoji od intenzivističke, neurološke i psihijatrijske pomoći te fizikalne terapije i rehabilitacije zbog simptoma koji zaostaju nakon liječenja, kao što su diskinezije, amnezija, otežano gutanje, smanjena koncentracija i impulzivnost. Premda mnogo rjeđi, opisani su i benigni oblici bolesti sa spontanim oporavkom (22). Monosimptomatski oblici anti-NMDAR encefalitisa javljaju se u manje od 5% pacijenata, uglavnom u obliku izoliranih psihijatrijskih simptoma

(15). Od 571 pacijenta s dokazanim anti-NMDAR encefalitisom, 4% je imalo izolirane psihijatrijske epizode koje se mogu manifestirati incijalno ili u vidu relapsa bolesti (23). Jako ih je važno prepoznati kako bi se izbjegle nepotrebne, a nažalost česte i dugotrajne hospitalizacije na psihijatrijskim odjelima. Riječ je o potencijalno letalnom encefalitisu, ali najčešće reverzibilnom, koji dobro odgovara na imunoterapiju te ako je pravovremeno dijagnosticiran i ako je adekvatno liječenje započeto što ranije , pokazuje odličan ishod. Unatoč težini simptoma, anti-NMDAR encefalitis ima bolju prognozu nego većina drugih paraneoplastičnih encefalitisa (16). Oko 75% pacijenata s anti-NMDAR encefalitisom u potpunosti se oporave ili imaju blaže posljedice (15).

1.4. Usporedba između infektivnog i autoimunog encefalitisa

AE češći su u imunokompetentnih nego u imunosuprimiranih pacijenata (24). Već spomenuta Kalifornijska encefalitis studija pokazala je da su kod anti-NMDAR encefalitisa, za razliku od virusnih encefalitisa, često pogođene osobe ženskog spola (18). Najčešće liječenje u JIL-u zabilježeno je u slučajevima HSV1-encefalitisa, dok je intubacija bila značajno češća kod pacijenata s anti-NMDAR encefalitisom (18). Većina pacijenata s infektivnim encefalitisom ima povišenu tjelesnu temperaturu, dok se u otprilike 50% pacijenata s AE razvija vrućicu tijekom bolesti (18). Psihijatrijski simptomi, poremećaji govora i pokreta te znakovi autonomne nestabilnosti idu u prilog autoimunoj etiologiji, najčešće anti-NMDAR encefalitisu. Glavnina AE i HSV-encefalitisa imaju epileptičke napadaje, nasuprot encefalitisu uzrokovanim VZV-om ili mikobakterijom tuberkuloze s rijetkim epileptičkim napadajima (24). Kod većine AE nalaz CSL-a pokazuje blažu limfocitnu pleocitozu, nego kod encefalitisa virusne etiologije (18). Encefalitisi autoimune i virusne etiologije pokazuju normalnu razinu glukoze i normalne ili umjereno povišene koncentracije proteina u CSL-u, dok encefalitisi uzrokovani bakterijama pokazuju smanjenu koncentraciju glukoze (18). MR mozga koristan je alat u diferencijalnoj dijagnozi encefalitisa, osobito kod pacijenata s limbičkim encefalitisom (1).

2. Cilj rada

Kako do sada nisu opisani slučajevi anti-NMDAR encefalitisa u odrasloj populaciji u Republici Hrvatskoj, glavni cilj ovog rada je prikazati niz pacijentica liječenih u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Specifični ciljevi su opisati:

- kliničku prezentaciju bolesti
- moguće komplikacije
- primijenjenu imunoterapiju
- ishode liječenja

Svrha ovog rada je ukazati na važnost ovog kliničkog entiteta koji ima širok diferencijalno dijagnostički spektar, a osobiti naglasak se stavlja na potrebu isključivanja organskog uzroka bolesti u mladih bolesnika s dominantno psihijatrijskim znakovima i simptomima.

3. Pacijenti i metode

Radi se o opservacijskom retrospektivnom istraživanju u kojem je prikazan niz od šest bolesnica koje su liječene zbog dokazanog anti-NMDAR encefalitisa u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom 2014. i 2015. godine.

Za sve uključene bolesnike uz pomoć strukturiranog upitnika zabilježeni su demografski podatci (dob, spol) te podatci o znakovima i simptomima bolesti (anamnestički i heteroanamnestički podatci o sadašnjoj bolesti i komorbiditetima, podatci o somatskom i neurološkom statusu kod primitka u Zavod). Simptomi su podijeljeni na prodromalne simptome, poremećaje ponašanja, postojanje halucinacija, poremećaje pokreta, spavanja, pamćenja i govora, postojanje epileptičkih napadaja, promjene razine svijesti i znakove autonomne nestabilnosti. Uz lumbalnu punkciju i kompletnu laboratorijsku obradu krvi i urina, svim pacijenticama učinjen je CT i MR mozga, EEG, ginekološki pregled i UZV zdjelice, MR zdjelice i PET/CT mozga i/ili cijelog tijela. Prva linija imunoterapije definirana je korištenjem kortikosteroida, TPE i IVIG-a, zasebno ili u kombinaciji, a druga linija imunoterapije uključivala je ciklofosfamid.

Odluka o vrsti, dozi i duljini trajanja liječenja donijeta je na temelju težine kliničke slike, a ne prema razini titra protutijela.

Pacijentice su praćene tijekom 12 mjeseci koristeći modificiranu Rankinovu skalu (mRS) te su zabilježene vrijednosti nakon 3, 6 i 12 mjeseci od početka bolesti.

Modificirana Rankinova skala je klinička mjera opće onesposobljenosti koja se najčešće koristi u neurologiji za ocjenu stanja pacijenata nakon preboljelog cerebrovaskularnog inzulta i pokazala se vrlo korisnom za praćenje bolesnika. Prema ovoj skali bolesnike možemo podijeliti u slijedeće kategorije:

0	Bez simptoma
1	Bez značajne onesposobljenosti, unatoč simptomima može obavljati svakodnevne aktivnosti
2	Blaga onesposobljenost- ne može obavljati sve prethodne aktivnosti, ali se može brinuti o sebi bez pomoći
3	Umjerena onesposobljenost - zahtijeva pomoć, ali može hodati bez pomoći
4	Umjerena do teška onesposobljenost- ne može osigurati vlastite tjelesne potrebe bez pomoći i ne može hodati bez pomoći
5	Teška onesposobljenost- nepokretan, inkontinentan, zahtijeva trajnu sestrinsku skrb
6	Smrt

Uzorci CSL-a i seruma analizirani su u DalmauLab u Barceloni imunohistokemijom na mozgu štakora na postojanje protutijela na NMDA, AMPA, GABA(A), GABA(B), mGluR1 i mGluR5 receptore te na protutijela na LGI1 i Caspr2 (prethodno VGKC), DPPX, Neurexin3 i Iglon5.

4. Rezultati

4.1. Demografski podatci

Demografski podatci o uključenim bolesnicima prikazani su u **Tablici 3.** Svi slučajevi zabilježeni su u osoba ženskog spola čiji je medijan dobi iznosio 22.5 godina, minimum 21, a maksimum 36 godina. Sve bolesnice su bile bjelkinje s područja Republike Hrvatske.

Tablica 3 Demografski podaci i prethodne hospitalizacije

Slučaj	Datum hospitalizacije	Dob	Spol	Prethodna hospitalizacija na neurološkom odjelu (da/ne)	Prethodna hospitalizacija na psihijatrijskom odjelu (da/ne)	Vrijeme od pojave bolesti do dijagnoze (dani)
1.	14./06./2014.	36	ženski	ne	da	38
2.	04./11./2014.	25	ženski	da	ne	15
3.	10./04./2015.	21	ženski	ne	da	30
4.	23./06./2015.	22	ženski	da	ne	41
5.	15./07./2015.	23	ženski	da	da	65
6.	9./12./2015.	21	ženski	da	ne	5

4.2. Kliničko očitovanje bolesti

Podatci o kliničkom očitovanju bolesti navedeni su u **Tablici 3** i **4.**

Sve opisane bolesnice bile su prethodno hospitalizirane na psihijatrijskom i/ili na neurološkom odjelu.

Medijan vremena od prvih simptoma bolesti do dijagnoze anti-NMDAR encefalitisa iznosio je 34 dana, minimum 5, maksimum 65 dana. Za izdvojiti je slučaj broj 3 gdje je riječ o pacijentici kod koje se, u sada promatranoj bolesti, vjerojatno radilo o relapsu (sadašnje trajanje bolesti iznosilo je 30 dana) i koja je vjerojatno prvo očitovanje anti-NMDAR encefalitisa s pleocitozom, proteinorahijom, promjenama u EEG-u te slikom katatonog stupora, ali bez dokaza protutijela, imala četiri godine ranije.

U tablici 3 mogu se vidjeti i dva najveća problema vezana uz ovaj klinički entitet, prethodna hospitalizacija na psihijatrijskom i/ili neurološkom odjelu pod krivim dijagnozama te dugo razdoblje koje je bilo potrebno za uspostavljanje konačne dijagnoze anti-NMDAR encefalitisa.

Pet od šest pacijentica (83%) imalo je prodromalne simptome u obliku glavobolje, parestezija u ekstremitetima i povišene tjelesne temperature. Sve su imale poremećaj ponašanja, najčešće u vidu psihomotornog nemira ili agitiranosti (83%), a zamijećena je i anksioznost, agresivnost i znakovi psihoze (četiri od šest pacijentica imale su vidne i/ili slušne halucinacije). Znakovi autonomne nestabilnosti u vidu bradikardije, bradipneje, hipersalivacije i tahikardije javili su se u dvije pacijentice (33%). Dominantan poremećaj spavanja je bila nesanica koja se manifestirala u četiri pacijentice, dok je jedna pacijentica razvila hipersomniju. Kod svih je zamijećena amnezija i smanjena razina svijesti (od dezorijentiranosti, preko somnolencije do sopora). Orofacijalna diskinezija najčešći je oblik poremećaja pokreta (u 50% bolesnica), a epileptički napadaji, isključivo u obliku grand-mal napadaja, javili su se kod četiri pacijentice. Od ostalih, nespecifičnih znakova, uočena je flakcidna paraliza lijeve strane tijela te pareza šestog kranijskog živca.

Tablica 4 Klinička manifestacija bolesti

Slučaj	Prodromalni simptomi	Ponašanje	Poremećaj spavanja	Halucinacije	Autonomna nestabilnost	Pamćenje	Govor	Razina svijesti	Poremećaj pokreta	Epileptički napadaji	Drugi znakovi
1.	bitemporalna glavobolja s tmcima desne strane glave, vrućica	anksioznost, psihoza, agresivnost	nesanica	vizualne	bradikardija, bradipneja	amnezija	mutizam	stupor	orofacijalna diskinezija	grand-mal	/
2.	temporalna glavobolja	agitiranost	ne	ne	ne	amnezija	ne	somnolencija	ne	ne	/
3.	glavobolja	2011. shizofrenija, sada agitiranost	nesanica	slušne	tahikardija, hipersalivacija	amnezija	nerazgovijetan	somnolencija	balistički pokreti	grand-mal	/
4.	glavobolja s tmcima lijeve strane glave, parestezija desne ruke	agitiranost	hipersomnija	vizualne i slušne	ne	amnezija	disfazija	dezorijentiranost	ne	grand-mal	flakcidna paraliza lijeve ruke i noge
5.	glavobolja s tmcima lijeve strane glave, vrućica, parestezija ruku	agitiranost, agresivnost, psihoza	nesanica	ne	ne	amnezija	eholalija, mutizam	somnolencija	orofacijalna diskinezija, ehopraksija	ne	diplopija, lijevostrana hemipareza, pareza n. abducensa
6.	/	agresivnost, agitiranost	nesanica	vizualne i slušne	ne	amnezija	nerazgovijetan	dezorijentiranost	orofacijalna diskinezija	grand-mal	/

4.3.Nalaz cerebrospinalnog likvora

Nalazi u CSL-u prikazani su u **Tablici 5**. U svim slučajevima zabilježena je limfocitna pleocitoza, medijan je iznosio 43 stanice/mm^3, minimum 13/mm^3, maksimum 160/mm^3. Koncentracije proteina bile su normalne do blago povišene, medijan je iznosio 0.44 g/l, minimum 0.27 g/l, maksimum 0.67 g/l. Kod svih pacijentica analiza likvora bakteriološki te PCR na HSV 1 i 2 su bili negativni. Sve bolesnice bile su Anti HIV1 i TPHA negativne.

Tablica 5. Nalaz cerebrospinalnog likvora

Slučaj	Datum hospitalizacije	CSL broj stanica/mm^3	CSL mononuklearne stanice (%)	CSL proteini (g/l)	HEB	CSL glukoza (% od glukoze u krvi)	HSV 1/2 PCR	bakteriološki rezultati
1.	14./05./2014.	13	100	0,47	4	58	negativan	negativan
2.	04./11./2014.	43	100	0,51	4	71	negativan	negativan
3.	10./04./2015	89	99	0,27	3	77	negativan	negativan
4.	23./05./2015..	43	100	0,65	3	71	negativan	negativan
5.	15./06./2015.	18	99	0,3	4	74	negativan	negativan
6.	09./12./2015.	160	100	0,40	4	60	negativan	negativan

4.4. Rezultati ostalih dijagnostičkih postupaka

Rezultati ostalih dijagnostičkih pretraga, osim analize CSL-a, navedeni su u **Tablici 6**. Sve pacijentice imale su pozitivna specifična IgG protutijela na NMDA receptore u CSL-u i u serumu.

CT mozga samo je kod jedne pacijentice bio patološki u vidu blagog edema. Četiri od šest pacijentica imale su patološki nalaz MR mozga s raznovrsnim, ali nespecifičnim promjenama (od punktiformnih T2/FLAIR hiperintenziteta u subkortikalnoj bijeloj tvari obostrano frontoparijentalno i desno peritrigonalno, preko kroničnih vaskularnih lezija u oba frontalna režnja, imbibicije kontrasta u području moždanih ovojnica do periventrikularnih, demijelinizirajućih lezija).

Nalaz EEG-a bio je uredan u samo 2 pacijentice (preostale tri imale su nespecifične znakove u vidu difuznog iregularnog i usporenog ritma, dok je kod jedne pacijentice zabilježena epileptička aktivnost).

Sve bolesnice su ginekološki pregledane, a u 5 bolesnica je u početku obrade učinjen i UZV zdjelice. Prva bolesnica je bila u teškom stanju u JIL-u te je pregledana manualno i transabdominalnim ultrazvukom. Transabdominalnom sondom nije viđen tumor, ali je nakon 30 dana učinjen PET/CT cijelog tijela kojim je dijagnosticiran teratom desnog ovarija.

Kod ostalih bolesnica odmah je učinjen ginekološki UZV. Kod jedne je dijagnosticiran saktosalpinks koji je kirurški odstranjen i nije pokazivao znakova bilo kakvog tumora na patohistološkoj analizi. U jedne bolesnice su dijagnosticirani policistični ovariji i podvrgnuta je daljnjem praćenju. Kod ostalih bolesnica ginekološki nalaz je bio uredan.

Kod svih bolesnica je učinjen PET/CT cijelog tijela. Kako je gore navedeno, samo kod jedne je dijagnosticiran teratom desnog ovarija, dok su ostale imale uredan nalaz.

Kod bolesnice 3 s bifazičnim tijekom bolesti (slika anti-NMDAR encefalitisa 2011. i 2015. godine) učinjen je „lowdose“ PET/CT mozga koji je pokazao hipometabolizam glukoze, pretežno u malom mozgu i lentiformnoj jezgri.

Tablica 6 Rezultati ostalih dijagnostičkih postupaka

Slučaj	Datum	Anti-NMDAR u CSL-u	Anti NMDAR u serumu	CT mozga	MR mozga	EEG	Ginekološki pregled i ultrazvuk	MR zdjelice	PET/CT mozga i/ili cijelog tijela
1.	14./06./2014.	pozitivan	pozitivan	normalan	punktiformni hiperintenziteti bijele tvari obostrano frontoparijentalno i desno peritrigonalno	generalizirano usporenje s manjim nepravilnostima	normalan	/	dermoidna cista/teratom u desnom jajniku
2.	04./11./2014.	pozitivan	pozitivan	normalan	normalan	normalan	sindrom policističnih jajnika	normalan	normalan
3.	10./04./2015..	pozitivan	pozitivan	blagi edem	bilateralna meningealna imbibicija u temporalnim i parijentalnim regijama	normalan	normal	normalan	hipometabolizam glukoze u malom mozgu i lentiformnoj jezgri
4.	23./06./2015.	pozitivan	pozitivan	normalan	kronične vaskularne lezije u frontalnom režnju bez mezijalne temporalne skleroze	epileptička aktivnost	saktosalpinks desnog jajovoda	saktosalpinks desnog jajovoda	normalan
5.	15./07./2015.	pozitivan	pozitivan	normalan	normalan	difuzno iregularan	normalan	normalan	normalan
6.	09./12./2015.	pozitivan	pozitivan	normalan	periventrikularne demijelinizacijske lezije	difuzno iregularan i usporen	normalan	normalan	normalan

4.5. Liječenje

Podatci o primijenjenoj imunoterapiji navedeni su u **Tablici 7**. Sve pacijentice su primile barem neki od modaliteta prve linije imunoterapije. Pet od šest su primile glukokortikoide, metilprednizolon u dozi 500 mg/dan iv. ili 1g/dan iv. kroz pet dana , četiri bolesnice su liječene plazmaferezom (od 3-8 ciklusa), dvije su primile po 5 doza IVIG-a (ukupno 2g/kg). Četiri od šest pacijentica dobile su i drugu liniju imunoterapije koja se sastojala od ciklofosfamida (2 do 6 pulsnih doza), dok rituksimab nije primjenjivan. Tumor, teratom jajnika, pronađen je kod samo jedne pacijentice te je laparoskopski odstranjen u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Kod bolesnice sa saktosalpinksom također je učinjen laparoskopski zahvat odstranjenja, tumor patohistološki nije evidentiran.

Tablica 7 Liječenje

Slučaj	**Datum hospitalizacije**	**Prva linija imunoterapije**			**Druga linija imunoterapije**		**Tumor**
		Kortikosteroidi	IVIG	TPE (broj zahvata)	Ciklofosfamid (broj pulseva)	Rituximab	
1.	14./06./2014.	da	ne	da, 5	da, 2	ne	da
2.	04./11./2014.	ne	ne	da, 8	ne	ne	ne
3.	10./04./2015.	da	ne	da, 5	da, 6	ne	ne
4.	23./06./2015.	da	ne	da, 3	da, 2	ne	ne
5.	15./07./2015.	da	da	ne	da, 4	ne	ne
6.	09./12./2015.	da	da	ne	ne	ne	ne

4.6. Ishod bolesti

Podatci o ishodima liječenja navedeni su u **Tablici 8**. Sve pacijentice su zaprimljene i liječene u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju. Tri bolesnice su bile intubirane i mehanički ventilirane (7, 12 i 17 dana). Medijan liječenja u JIL-u iznosio je 22 dana, minimum 9, maksimum 61 dan. Medijan ukupne hospitalizacije u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ iznosio je 46.5 dana, minimum 16, maksimum 96 dana. U tri pacijentice pojavile su se komplikacije tijekom liječenja u vidu infekcije traheostome, trahealne strikture, teške pneumonije i pleuralnog empijema.

Stanje bolesnica praćeno je korištenjem mRS. Najniže vrijednosti tijekom liječenja u tri slučaja su iznosile 5, u jednom slučaju 4 te u dva slučaja 3. Nakon 3 i 6 mjeseci bilježi se znatan napredak u pogledu smanjenja mRS. Nakon 12 mjeseci sve bolesnice su imale mRS 0, tj. nisu imale nikakvih simptoma.

Kod niti jedne bolesnice nije se javio relaps bolesti.

Tablica 8 Ishod bolesti

Slučaj	Datum hospitalizacije	Primitak u JIL	Mehanička ventilacija	Duljina trajanja mehaničke ventilacije (dani)	Komplikacije	Duljina boravka u JIL-u	Duljina hospitalizacije (dani)	Najgori mRS	mRS 3 mjeseca	mRS 6 mjeseci	mRS 12 mjeseci	Relaps
1.	14./06./2014.	da	da	12	infekcija traheostome	61	74	5	3	1	0	ne
2.	04./11./2014.	da	ne	/	ne	18	18	3	2	0	0	ne
3.	10./04./2015.	da	da	17	trahealna striktura	46	96	5	3	1	0	ne
4.	23./06./2015.	da	ne	/	ne	23	23	4	2	1	0	ne
5.	15.07./2015.	da	da	7	teška pneumonija, pleuralni empijem	25	70	5	3	1	0	ne
6.	09./12./2015.	da	ne	/	ne	9	16	3	1	0	0	ne

5. Rasprava

Prikazali smo niz od šest bolesnica s dokazanim anti-NMDAR encefalitisom koje su liječene tijekom 2014. i 2015. godine u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Radilo se o mladim, prethodno zdravim ženama koje su imale kliničku prezentaciju karakterističnu za anti-NMDAR encefalitis. Kod svih bolesnica su dokazana anti-NMDAR protutijela u CSL-u i serumu te je provedena imunoterapija s izvrsnim učinkom. Bolesnice su godinu dana od prve prezentacije bolesti bile bez simptoma.

Rezultati ovog rada se uglavnom uklapaju u dosadašnje spoznaje o anti-NMDAR encefalitisu i o uspješnom liječenju imunoterapijom. Uspoređujući najznačajnija istraživanja, od Titulaera i suradnika (19), Dalmau, Gleichmana i suradnika (15) te Iranija i suradnika (25) s našim rezultatima, vidljivo je da se glavni rezultati podudaraju. Mlade žene su dominantno zahvaćene ovim kliničkim entitetom, često im se pronađe tumor, uglavnom uvijek teratom jajnika te su prethodno hospitalizirane različito dugo na neurološkom i/ili psihijatrijskom odjelu. Obzirom na incijalnu, pretežito psihijatrijsku kliničku sliku bolesti (u 68-80% slučajeva) (15), nije začuđujuće što su pacijentice prije dolaska na Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju bile liječene na psihijatrijskim i/ili neurološkim odjelima pod različitim dijagnozama. Ovi slučajevi ukazuju da je kod bolesnica s novonastalom slikom psihoze potrebno imati visok stupanj sumnje na organski poremećaj, između ostalog na AE jer rano i adekvatno imunološko liječenje može zaustaviti progresiju u najteži oblik bolesti i dovesti do potpunog ozdravljenja.

Bolest primarno počinje prodromalnim stadijem, što su i pokazali rezultati ovog rada, gdje su prvi znakovi bolesti kod pet od šest pacijentica bili glavobolja, parestezije i povišena tjelesna temperatura. Prema istraživanju Iranija (25) koje se sastojalo od 44 pacijenata s dokazanim anti-NMDAR encefalitisom, tipična klinička manifestacija ovog kliničkog entiteta podijeljena je na rane i kasne simptome bolesti. U skupini ranih simptoma, kognitivni deficit dominira kliničkom slikom (91% svih slučajeva) u vidu konfuznosti, poremećaja ponašanja, amnezije i disfazije (25). Psihijatrijski simptomi u vidu halucinacija, manije, agitacije i drugih, rjeđih simptoma, javili su se u 77% slučajeva (25). Epileptički napadaji javili su se u 88% pacijenata, najčešće u generaliziranom obliku (25). U kasnije znakove najčešće se evidentiraju poremećaji pokreta s dominantnim oblikom orofacijalne diskinezije te progresivna redukcija razine svijesti (25), što sve odgovara kliničkim slikama i naših pacijentica. Iznenađujuće je što

su samo dvije pacijentice imale znakove autonomne nestabilnosti, koji uz psihijatrijske simptome predstavljaju temelj kliničke slike anti-NMDAR encefalitisa.

Iako je konačna dijagnoza bolesti nalaz specifičnih IgG protutijela na NMDA receptore u CSL-u i u serumu, dijagnostika ovog encefalitisa vrlo je složena. Za razliku od karakteristične kliničke slike i limfocitne pleocitoze u CSL-u koji su postojani kod svih opisanih pacijentica, nalaz MR mozga i EEG-a su manje predvidljivi. Premda EEG pokazuje najčešće nespecifične promjene u obliku difuznog usporenja s manjim nepravilnostima, pa tako i kod opisanih pacijentica, u oko 1/3 slučajeva mogu se zamijetiti specifične EEG promjene, a to su takozvane delta četke, odnosno delta valovi sa superponiranom beta aktivnošću dominantno u frontalnim regijama (4).

Kao i u navedenim istraživanjima, i naše pacijentice su odlično odgovorile na imunoterapiju, a odluka o dozi i duljini trajanja liječenja je donesena prema težini kliničke slike, ne prema razinama titrova protutijela. Kako je glavnina naših pacijentica zaprimljena u vrlo teškom općem stanju, 50% njih je i mehanički ventilirano te su se razvile vitalno ugrožavajuće komplikacije tijekom hospitalizacije, nije začuđujuće da je četiri od šest pacijentica dobilo i drugu liniju imunoterapije. Oporavak je bio potpun nakon godinu dana od početka bolesti za sve pacijentice bez ikakvih znakova onesposobljenosti što samo potvrđuje tezu da je riječ o encefalitisu koji zahtijeva promptnu dijagnozu i liječenje te koji unatoč dramatičnosti kliničke slike pokazuje bolju prognozu nego većina drugih paraneoplastičnih encefalitisa.

Za izdvojiti je bolesnica označena brojem 3 koja je liječena 2015. godine zbog teškog oblika anti-NMDAR encefalitisa. Ova bolesnica je 2011. godine imala psihijatrijske simptome koji su progredirali do katatonog stupora uz pleocitozu u CSL-u te promjene na EEG-u. Međutim, zbog nedostatka znanja o anti-NMDAR encefalitisu kao novom kliničkom entitetu, tada je dijagnosticirana i liječena kao shizofrenija. Kod ove bolesnice je 2011. godine vjerojatno došlo do spontanog oporavka od encefalitisa. Definitivnu potvrdu ove teze nemamo jer 2011. godine nije učinjeno testiranje na postojanje anti-NMDAR protutijela. Do sada je opisano nekoliko sličnih slučajeva (17, 26). Ovi slučajevi ukazuju na potrebu razmišljanja o anti-NMDAR encefalitisu i kod bolesnika s otprije postavljenom dijagnozom psihijatrijskog poremećaja.

U ovoj seriji bolesnica, kod samo jedne od šest je dijagnosticiran teratom ovarija, dok dostupna literatura uglavnom navodi da se teratom dijagnosticira kod 50 do 60% oboljelih. Dalmau i suradnici (20) preporučuju periodične probire na teratom jajnika tijekom najmanje

dvije godine, čak i ako se pacijenti oporave od encefalitisa jer su prema istraživanju Ilizuke i Sakai, a kako navode Huang i Kang (17), opisani slučajevi pronalaska teratoma jajnika nekoliko godina nakon oporavka. Stoga su sve opisane pacijentice i dalje pod kontrolom ginekologa, infektologa i neurologa.

6. Zaključak

Uvidom u rad koji prvi prikazuje kliničku sliku, dijagnostiku, liječenje i ishod anti-NMDAR encefalitisa u odrasloj populaciji u Republici Hrvatskoj i uvidom u do danas objavljenu literaturu, možemo zaključiti da je riječ o teškom, ali reverzibilnom obliku AE, koji je ponekad povezan s teratomom jajnika i koji ima dobar odgovor na imunoterapiju.

Primarno treba posumnjati na ovaj klinički entitet kod mladih žena s psihijatrijskim simptomima (vidnim i/ili slušnim halucinacijama, agitiranošću, manijom, auto i heteroagresivnošću) kojima su pridruženi simptomi autonomne nestabilnosti, hipoventilacije, diskinezije, epileptički napadaji te poremećaji govora. Obično počinje prodromalnom fazom s povišenom tjelesnom temperaturom, glavoboljom i simptomima nalik gripi pa može doći do diferencijalno-dijagnostičkih poteškoća. Bolest ima tendenciju pogoršanja u vidu kvantitativnog i kvalitativnog poremećaja svijesti sve do kome, zbog čega često može biti potrebna intenzivna medicina.

Psihijatri i neurolozi, koji su najčešće prvi koji se susretnu s pacijentima oboljelima od anti-NMDAR encefalitisa, trebali bi uvrstiti ovaj klinički entitet na visoko mjesto u diferencijalnoj dijagnozi akutne, ali i kronične psihoze i tražiti specifična IgG protutijela, osobito u slučajevima poremećene svijesti, kognitivnog deficita, diskinezija, znakova autonomne nestabilnosti i/ili brzog pogoršanja kliničke slike, bez obzira na prethodno postojanje psihijatrijske bolesti, ali i unatoč nespecifičnim nalazima CSL-a, EEG-a ili neke od slikovnih metoda u ranom stadiju bolesti (17).

7. Zahvala

Najveću zahvalnost dugujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Mariji Santini koja me je svojim predanim radom, marljivošću i temeljitošću zainteresirala za egzotično polje autoimunih encefalitisa te me nesebično vodila i savjetovala tijekom cijele izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se i prim.dr. Elviri Čeljuski-Tošev, voditeljici odjela medicinske dokumentacije Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, kao i svim djelatnicama, za pomoć pri prikupljanju i analizi podataka.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji, posebno majci, mom najvećem učitelju, od koje sam i naslijedila ljubav prema medicinskom pozivu.

8. Literatura

1. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Auto-immune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. Curr Opin Neurol. 2014 Jun; 27(3):361-368
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A i sur. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statemant of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis. 2013;57:1114-1128
3. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis. Neuron Clin Pract. 2014 Jun;4(3):206-215
4. Barišić N, Vrsaljko N, Zvonar V, Tešović G. Autoimune encefalopatije u djece: klasifikacija, dijagnostika i liječenje. Paediatr Croat. 2014;58:270-7
5. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis and management.Neurotherapeutics. 2016 Jul;13(3)493-508
6. Sili U, Kaya A, Mert A, Group HSVES. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol. 2014;60(2):112-118
7. Lepur D. Encefalitisi. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. (Ur.) Infektologija. Zagreb, Profil, 2006. str. 257-63
8. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC i sur. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;47:303-327
9. Misra UK, Kalita J, Phadke RV i sur. Usefulness of various MRI sequences in the diagnosis of viral encephalitis. Acta Trop 2010;116:206-211
10. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava i Upalne bolesti središnjeg živčanog sustava i njegovih ovojnica. U: Brinar i sur. (Ur). Neurologija za medicinare. Zagreb, Medicinska naklada, 2009. str. 325-26 i 501
11. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein JK, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016. Aug;3(4):e245
12. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T i sur. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):391-404

13. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. Arch Dis Child. 2003;88:122-124
14. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F i sur. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. Lancet Neurol. 2014. Feb;13(2):167-177
15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M i sur. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008. Dec;7(12):1091-1098
16. Dalmau J, Tuzun E, Haiyan W, Massjuan J, Rossi JE, Voloschin A i sur. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007. Jan;61(1):25-36
17. Huang C, Kang Y, Zhang B, Li B, Qiu C, Liu S i sur. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diagnosed as schizophrenia: complexities in diagnosis and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015. Jun 11;11:1437-42
18. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. Clin Infect Dis. 2012. Apr 1;54(7):899-904
19. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Ilizuka T i sur. Treatment and prognostic factors for long-term outcomes in patients with anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. Lancet Neurol. 2013. Feb;12(2)157-165
20. 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. Jan;10(1):63-74
21. Sansing LH, Tuzun E, Melissa WK, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor encephalitis. Nat Clin Pract Neurol. 2007. May;3(5):291-296
22. Evoli A, Spinelli P, Frisullo G, Alboini PE, Servidei S, Marra C. Spontaneous recovery from anti-NMDAR encephalitis. J Neurol. 2012. 259:1964-1966

23. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-NMDA receptor encephalitis. JAMA Neurol. 2013. Sep 1;70(9):10. 1001/jammaneurol.2013.3216.
24. Ambrose HE, Granerod J, Clewley JP, Davies WS, Keir G, Cunnigham R. Diagnostic strategy used to establish etiologies of encephalitis in a prospective cohort of patients in England. J Clin Microbiol. 2011. Oct;49(10):3576-3583
25. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS i sur. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. Brain 2010;133(6):1655-1667. doi: 10.1093/brain/awq113
26. Heekin RD, Catalano MC, Frontera AT, Catalano G. Anti-NMDA receptor encephalitis in a patient with previous psychosis and neurological abnormalities: a diagnostic challenge. Case Rep Psychiatry, vol 2015, članak broj 253891, 2015. doi:10.1155/2015/253891

9. Životopis

Rođena sam u Zagrebu, 22.12.1992. godine. Završila sam Osnovnu školu Antuna Branka Šimića, a svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila u II gimnaziji u Zagrebu. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu akademske godine 2011./2012. Bila sam demonstrator na Katedri za kemiju i biokemiju akademske godine 2012./2013, na Katedri za histologiju i embriologiju 2013./2014, na Katedri za internu medicinu (kod prof.dr.sc. Jadranke Šeparović-Hanževački na Odjelu za ishemijske bolesti srca u KBC Zagreb) u sklopu Kliničke propedeutike 2015./2016. i 2016./2017. te na Katedri za pedijatriju 2016./2017. godine.

Premda sam zainteresirana za kliničku medicinu u cijelosti, od druge godine studiranja me zaintrigirala neuroznanost, pa posebno područje mog interesa je neurologija, psihijatrija i neuroinfektologija, uz ginekologiju i onkologiju, zbog čega je tema ovog diplomskog rada bila idealna za mene jer je spojila moje najveće strasti u medicini.