

## Pôvodná práca

# Autoimunitná encefalitída asociovaná s protilátkami proti glutamátovému receptorom (typ NMDA) - prípad z praxe

Aneta Bednářová, Ivan Dóci

### Súhrn

Limbická encefalitída je zápalové ochorenie mozgu s akútnym až subakútnym rozvojom. U viac ako 2/3 pacientov dominuje psychiatrická symptomatika, v popredí klinického obrazu dominuje úzkosť, depresia, zmena osobnosti, poruchy vnímania v zmysle halucinácií, bludná produkcia, dezorganizované myslenie a konanie, agitovanosť, poruchy spánku a osobnosti, katatonne príznaky. Autoimunitná encefalitída je asociovaná s protilátkami proti glutamátovému receptorom (typ NMDA), glutamátovým receptorom (typ AMPA), GABAB receptorom, VGKC – asociovaným proteínom (LGI 1, CASPR2, TAG-1/contactin 2) a napätovo riadeným káliovým kanálom (VGKC). Pri pozitívnom laboratórnom náleze je nutné pátrať po prítomnosti nádorov. V posledných rokoch prekonala táto oblasť neuroimunológie prudký rozvoj. Autori predstavujú prípad pacientky, kde pozitívita protilátok proti NMDA receptorom špecifikovala ochorenie ako autoimunitnú (limbickú) encefalitídu s protilátkami proti NMDA receptorom pri teratóme ovária. V poslednom období nie je diagnostika tohto ochorenia ojedinelá a preto je v rámci diferenciálnej diagnostiky prvej epizódy psychózy nutné myslieť aj na tento typ ochorenia mozgu.

**Kľúčové slová:** NMDR, autoimunitná encefalitída, teratóm, GABA.

### Summary

Lymphatic encephalitis is an inflammatory disease of the brain with acute or subacute development. More than 2/3 of patients have psychiatric symptoms. In clinical picture dominates anxiety, depression, personality changes, perceptual disorders as hallucinations, delusional production, disorganized thinking and acting, agitation, sleep and personality disorders, catatonic symptoms. Autoimmune encephalitis is associated with anti-glutamate receptor antibodies (NMDA type), glutamate receptor (type AMPA), GABAB receptor, VGKC-associated protein (LGI1, CASPR2, TAG-1 / contactin 2) and a voltage controlled potassium channel (VGKC). If laboratory findings are positive further investigation of the presence of tumors must be done. There was rapid development in this area of neuroimmunology in last couple of years. The authors present the patient case report, where the positivity of antibodies against the NMDA receptor, specified the disease as autoimmune (limbic) encephalitis with antibodies against NMDA receptors in the teratoma of the ovary. Recently, the diagnosis of this disease is not unusual and therefore it is essential, within differential diagnostics of the first episode of psychosis, to think of this type of brain disease.

**Keywords:** NMDR, autoimmune encephalitis, teratoma, GABA.

### Úvod

Encefalitída s pozitívitou protilátok proti N-metyl-D-aspartát receptorom (NMDAR) je imunologicky podmienená forma encefalitídy, ktorú charakterizuje prítomnosť psychiatrických symptómov na začiatku ochorenia. Prvýkrát bola opísaná roku 2007 (12 pacientov - žien s teratómom ovárií), odtedy boli dokumentované rôzne prípady o počte cca 400 pa-

cientov (Vitaliani et al., 2005). Mechanizmus účinku sa predpokladá zvýšením počtu NMDA-receptorov na membránach, čo bolo preukázané na animálnych modeloch. Toto autoimunitne podmienené ochorenie je delené na syndrómy s protilátkami proti intracelulárnym antigénom a syndrómy s protilátkami proti membránovým a synaptickým antigénom. Asi v 50 % prípadov je autoimunitná reakcia proti NMDA-receptorom paraneoplastickým prejavom pri ovariálnom alebo menej často aj pri inom type nádoru. Vo zvyšných prípadoch sa predpokladá parainfekčný mechanizmus pri mykoplazmovej infekcii alebo influenze s genetickým komponentom viazaným na HLA systém. Protilátky sa rýchlo viažu na NMDA-receptory uložené na povrchu neurónu a spôsobia úplnú, ale

II. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice  
**Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Aneta Bednářová, PhD.**  
II. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP, Rastislavova 43, Košice  
e-mail: bednarova\_aneta@yahoo.co.uk

reverzibilnú poruchu ich funkcie. Ochorenie je spôsobené autoprotilátkami namierenými proti NMDA-receptorom mozgu. NMDA-receptory patria medzi ionotropné glutamátové receptory, umožňujú excitačnú neurotransmisiu a zásadne sa podieľajú na plasticite mozgu a procesoch pamäte a učenia pomocou dlhodobej potenciácie konkrétnych neuronálnych spojení. Receptor pozostávajúci z troch izoformiem s rôznym zastúpením v jednotlivých častiach mozgu a v priebehu vývoja jedinca. Najvyššia denzita receptorov je v amygdale, prefrontálnom kortexe, hipokampe a hypotalame. Zníženie ich aktivity vedie prevažne k rozvoju psychotických príznakov (Dalmau et al., 2011).

## Protilátky, ich testovanie a zobrazovacie techniky

Protilátky môžu byť vytvárané v rámci skríženej reaktivity proti nádorovým bunkám teratómu, ktorý obsahuje rôznorodé tkanivo vrátane nervových buniek. Diagnóza anti-NMDAR encefalitídy stojí na prítomnosti špecifických autoprotilátok v triede IgG. Testuje sa sérum i likvor imunofluorescenčnou metódou. Senzitivita testovania je v likvore vyššia (až 100 % pacientov pozitívnych pre NMDAR protilátky v likvore oproti 85 % pozitívnych pri testovaní zo séra) (Tsu-tsui et al., 2012). U väčšiny pacientov je abnormálny elektroencefalografický (EEG) záznam. Záznamy bývajú často nešpecifické, s generalizovaným alebo lokalizovaným spomalením aktivity, môže sa ale vyskytnúť aj epileptická aktivita. Normalizácia záznamu koreluje i so zlepšením klinického stavu. Počítačová tomografia (CT) mozgu je pri anti-NMDAR encefalitíde negatívna. Asi u 35 % chorých zobrazí abnormitu magnetická rezonancia (MR) mozgu – jedná sa o kortikálne hyperintenzity na fluid-attenuated inversion recovery sekvenciách (FLAIR) v oblasti na mediálnych temporálnych lalokoch. Boli preukázané i zmeny zasahujúce mozoček, kmeň, bazálne gangliá či frontálny kortex, sporadicky môže byť preukázané i postihnutie miechy (Splendiani a iní, 2016). Pri podozrení na anti-NMDAR encefalitídu je nutné realizovať kompletný onkologický skrining (zahrňujúci rrtg pľúc, ultrazvuk brucha, resp. panvy a celotelový PET-CT skrining. Tumor sa nájde asi v 50 % prípadov, menej často u detí, dospievajúcich a mužov (v súbore 400 pacientov opísanom Dalmauem bol nádor detegovaný iba u 5 % mužských pacientov).

Diferenciálne diagnosticky je nutné vylúčiť infekčné encefalitídy (herpes simplex, neurolyues, HIV), metabolické (Wernickova encefalopatie), endokrinné ochorenia (Cushingova choroba), nádory a komplikácie onkologickej liečby (metastázy CNS, lymfóm, leptomeningeálna karcinomatóza, toxicita rádioterapie a chemoterapie), autoimunitné poruchy (primárna angiitída CNS, systémový lupus erytematodes, antifosfolipidový syndróm), epilepsiu či neurodegeneratívne ochorenia.

## Liečba

Základom terapie anti-NMDAR encefalitíd je odstránenie nádoru, pokiaľ je nájdený a následná imunoterapia. Resekcia nádoru môže viesť k zlepšeniu klinického stavu v priebehu dní až týždňov. Nasleduje imunoterapia vo forme intra-

venózných kortikoidov, podanie imunoglobulínov alebo plazmaferéza. U pacientov, ktorí neodpovedajú na prvú líniu imunomodulačnej terapie, bol opísaný efekt rituximabu či imunosupresia cyklofosfamidom (Mann et al., 2014). Zatiaľ nie je stanovený jednotný postup následnej chronickej imunosupresie (kortikoidy, imunosupresíva). Prínos terapie sa individuálne posudzuje podľa klinického stavu pacienta. Pri ťažkých prípadoch je nutná komplexná intenzívna starostlivosť v prípade nutnosti i umelá pľúcna ventilácia. Zaznamenané boli prípady zlepšenia psychotických príznakov po elektrokonvulzívnej terapii (Watkins et al., 1998).

## Kazuistika

30-ročná pacientka, prvohospitalizovaná na psychiatrickej klinike, bez závažnejšieho predchorobia. Preložená k nám z neurologického oddelenia, kde bola v nočných hodinách vyšetrená konziliárnym psychiatrom pre anxiétu a dyssomniu. Diagnostický záver bol: úzkostná porucha a bola odporučená terapia bromazepamom. Z ďalších symptómov pretrvávala cephalea, subfebrilita trvajúce už 4 dni. Nasledujúce ráno bola pacientka nepokojná, psychomotoricky agitovaná, prítomné boli akustické halucinácie (pristávanie vrtuľníka na streche psychiatrickej kliniky), paranoidné bludy, anxieta, odklon od reality. Pacientka bola neusmerniteľná, zmätená a dezorientovaná. Vzhľadom na nemožnosť zaistenia jej bezpečnosti na neurologickom oddelení pre sekundárne podmienené poruchy správania a nutnosť umiestnenia v ochrannej posteli bola preložená z neurologického oddelenia na psychiatrickú kliniku. Začala sa psychofarmakoterapia risperidonom do dávky 3mg pro die v kombinácii s klonazepamom. Pre psychomotorickú agitovanosť a sekundárne podmienené poruchy konania a správania sa podávali neuroleptiká aj parenterálne s nedostatočným efektom. Urobili sme kontrolné CT a MRI mozgu s negatívnym výsledkom. U pacientky došlo po 5 dňoch terapie k zhoršeniu somatického stavu a neuroleptiká boli z liečby vysadené, pokračovala infúzna terapia. Urobili sme konziliárne infektologické, neurologické vyšetrenia a vyslovili sme podozrenie na neuroinfekciu, ktorá sa laboratórne nepotvrdila.

Z kontrolného neurologického vyšetrenia po 5. dni hospitalizácie: zmiešaná porucha vedomia, deviacia bulbov doprava, kvadruhyperreflexia, drobná pyramídová symptomatika na ľavej dolnej končatine, prevedené kontrolné CT vyšetrenie s negatívnym nálezom, bez zjavnej patológie, MRI mozgu v tom čase nedostupné z technických príčin. Bola prevedená lumbálna punkcia, počas ktorej nereagovala ani na algický podnet počas vpichu. Z likvoru počas hospitalizovania na psychiatrickej klinike boli požadované nasledovné vyšetrenia: základné + elementy, oligoklonálne protilátky, borélie, neurotropné vírusy, anti Hu, Yo, Ri, JCD, anti-GAD protilátky, NMDAR, VGKC, PCR na herpes. U pacientky sa objavili aj orofaciálne dyskínézy, dysfágia a kvantitatívna porucha vedomia.

Pacientka bola v prekomatóznom stave preložená na JIS neurologickej kliniky, kde sa následne potvrdila autoimunitná paraneoplastická encefalitída pri teratóme ovárií (pozitívna NMDAR v likvore a sére). Kontrola MRI - ojedinele menšie demyelinizačné lézie nešpecifického charakteru supratentoriálne obojstranne. Z gynekologického hľadiska bola

urobená adnexotomia l. dx. per laparoscopiam. Farmakologicky bola pacientka preliečená podľa odporučení: plazmaféza, kortikoidy, monoklonálna protilátka anti CD 20-rituximab) a následne rehabilitovaná s postupnou vertikalizáciou.

## Záver

Anti-NMDAR encefalitída by mala byť zahrnutá do diferenciálnej diagnostiky pri encefalitídach s doposiaľ nejasnou etiológiou u pacientov s novozistenou psychózou, u ktorých sa objavia ďalšie sprievodné príznaky ako dyskinéza, záchvaty, febrilita a autonómna instabilita.

## Literatúra

**DALMAU, J. et al.:** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10, s. 63-74.

**MANN, A.P., GREBENCIUCOVA, E.L., RIMAS V.:** Anti-N-methyl-D-aspartate-receptore encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, zv. 10, s. 517-525.

**SPLENDIANI, A. et al.:** Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a young male patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and uncommon cerebellar involvement: A case report with review of the literature. *Neurol J.*, 2016, 29(1), s. 30-35.

**TSUTSUI, K. et al.:** Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*, 2012, zv. 12, s. 37.

**VITALIANI, R. et al.:** Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2005, 58(4), s. 594-604.

**WATKINS, C.J., NEWBERRY, N.R.:** Differential effects of electroconvulsive shock on the glutamate receptor mRNAs for NR2A, NR2B, and mGluR5b. *Brain Res Mol Brain Res*, 1998, 61, s. 108-113.

*Do redakcie došlo 20.12.2017.*