

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA – przegląd aktualnego stanu wiedzy w oparciu o przypadek kliniczny

Autoimmune anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis – current state of knowledge overview based on the clinical case

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Lek. Rafał Wójtowicz, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 14 50, faks: +48 22 508 14 58, e-mail: rafalwojtowicz1@wp.pl

Streszczenie

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (*N*-metylo-*D*-asparaginowym) zostało zidentyfikowane w 2007 roku. Należy do rzadkich przyczyn zapaleń mózgu (około 4%) o typie limbicznego zapalenia mózgu i typowo jest diagnozowane u młodych kobiet z potworniakami paraneoplastycznymi. Zablokowanie receptorów NMDA w mózgu prowadzi do charakterystycznych objawów choroby. Skutkiem inaktywacji neuronów GABA-ergicznych są zaburzenia psychotyczne, ruchy mimowolne, drżenia pęczkowe mięśni, oczopląs, a poprzez wpływ na ośrodek oddechowy w pniu mózgu możliwe są zaburzenia oddychania wymagające wentylacji mechanicznej. Występują również objawy wynikające z wpływu na autonomiczny układ nerwowy, takie jak ślinotok, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze. Zaburzenia czynności receptorów NMDA mają charakter funkcjonalny i są w większości odwracalne, wobec czego właściwa diagnoza oraz szybko wdrożone leczenie w postaci usunięcia guza i zastosowania immunoterapii mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne. W około 75% przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA chorzy w pełni wrócili do zdrowia lub obserwowano jedynie niewielkie następstwa choroby, podczas gdy u pozostałych pacjentów zapalenie doprowadziło do poważnych deficytów, a 7% zachorowań zakończyło się śmiercią. W pracy przedstawiono przypadek 23-letniej kobiety z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu związanym z obecnością potwornika jajnika. Choroba została późno rozpoznana i miała bardzo ciężki przebieg – z wieloma powikłaniami i koniecznością leczenia w oddziale intensywnej terapii. Po kilku miesiącach pacjentka powróciła do pełnej sprawności intelektualnej, zamierza kontynuować studia prawnicze. Celem opisu tego przypadku jest zwrócenie uwagi na rzadką przyczynę zapalenia mózgu o podłożu autoimmunologicznym, którego wczesne rozpoznanie daje szansę na pełne wyzdrowienie. Szczególną uwagę trzeba zwrócić na młode kobiety demonstrujące nietypowe objawy kliniczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego bez uchwytnych zmian w badaniach obrazowych – w takich przypadkach należy ukierunkować diagnostykę na obecność guza w jamie brzusznej.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, receptor NMDA, potworniak jajnika, intensywna terapia

Abstract

Autoimmune anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis was identified in 2007. It is a rare encephalitis (approximately 4%) of the limbic type and is typically diagnosed in young females with paraneoplastic teratomas. Cerebral NMDA receptor blockade leads to characteristic symptoms. GABA neuron inactivation results in psychotic disorders, involuntary movements, fasciculations and nystagmus. Moreover, by affecting the respiratory centre in the brainstem, it can cause respiratory disorders requiring mechanical ventilation. Other symptoms, such as sialorrhea, arrhythmias or arterial hypertension, result from the influence on the autonomous nervous system. NMDA receptor disorders are functional in nature and are mostly reversible. That is why proper diagnosis and prompt treatment, involving tumour removal and immunotherapy, may bring positive therapeutic effects. Approximately 75% of patients with autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis have recovered completely or the disease has left only slight consequences. However, it has led to severe deficits in the remaining patients and was fatal in 7% of cases. The paper presents a case of a 23-year-old female with autoimmune encephalitis associated

with ovarian teratoma. The disease was diagnosed late and its course was severe with numerous complications and necessity of intensive care. After several months, the patient regained full intellectual functions and intends to continue studying law. The aim of this report was to draw attention to a rare cause of autoimmune encephalitis, which when detected early makes it possible to obtain full recovery. Particular attention should be paid to young women who manifest atypical clinical signs within the central nervous system without tangible changes in imaging. This should prompt the search for a tumour in the abdominal cavity.

Key words: autoimmune encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor, ovarian teratoma, intensive care

WSTĘP

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (*anti-NMDAR encephalitis*) zostało zidentyfikowane w 2007 roku (Dalmau *et al.*, 2007). Należy do rzadkich przyczyn zapaleń mózgu (około 4%) (Dalmau *et al.*, 2011) o typie limbicznego zapalenia mózgu i typowo jest diagnozowane u młodych kobiet z potworniakami paraneoplastycznymi (Mann *et al.*, 2014).

Zablokowanie receptorów NMDA w mózgu prowadzi do charakterystycznych objawów choroby. Skutkiem inaktywacji neuronów GABA-ergicznych są zaburzenia psychotyczne, ruchy mimowolne, drżenia pęczkowe mięśni, oczopląs, a poprzez wpływ na ośrodek oddechowy w pniu mózgu możliwe są zaburzenia oddychania wymagające wentylacji mechanicznej. Występują również objawy wynikające z wpływu na autonomiczny układ nerwowy, takie jak ślinotok, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze. Zaburzenia czynności receptorów NMDA mają charakter funkcjonalny i są w większości odwracalne, wobec czego właściwa diagnoza oraz szybko wdrożone leczenie w postaci usunięcia guza i zastosowania immunoterapii mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne (Braverman *et al.*, 2015). W około 75% przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA chorzy w pełni wrócili do zdrowia lub obserwowano jedynie niewielkie następstwa choroby, podczas gdy u pozostałych pacjentów zapalenie doprowadziło do poważnych deficytów, a 7% zachorowań zakończyło się śmiercią (Dalmau *et al.*, 2011; Titulaer *et al.*, 2013).

OPIS PRZYPADKU

Dwudziestotrzyletnia kobieta, do tej pory w ogólnie dobrym stanie zdrowia, została przyjęta do Szpitala Zakaźnego w Warszawie w dniu 2.03.2016 r. z powodu bólów głowy z gorączką do 39°C obecną od 48 godzin; występowały zaburzenia świadomości, wymioty i światłowstręt. Trzy dni przed pojawieniem się gorączki pacjentka skarżyła się na bóle głowy i złe samopoczucie. Niedawno przeżyła infekcję kataralną.

W wykonanych przy przyjęciu do szpitala badaniach obrazowych – tomografii komputerowej i tomografii komputerowej z kontrastem oraz rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) – nie stwierdzono

odchyleń od normy. W pobranym płynie mózgowo-rdzeniowym zwracały uwagę podwyższona cytoza – 200/μl (norma 0–5) i podwyższony poziom białka – 91,2 mg/dl (norma 20–40); poziom prokalcytoniny w surowicy krwi – 0,04 ng/ml, WBC – 6,86 × 10/l (w wywiadzie od rodziny pacjentka z wrodzoną skłonnością do leukopenii), HGB – 12,8 g/dl, PLT – 154 tys./l. Wsunięto podejrzenie wirusowego zapalenia opon mózgowych. Pomimo braku potwierdzenia czynnika etiologicznego wdrożono leczenie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. W kolejnych dobach hospitalizacji obserwowano pogłębianie się zaburzeń świadomości, narastające pobudzenie psychoruchowe, splątanie, niepokój. W 5. dobie rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa. Chorą zaintubowano i przekazano do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT).

Przy przyjęciu do OIT pacjentka w stanie ogólnym bardzo ciężkim, GCS (Glasgow Coma Score) 9 pkt, niewydolna oddechowo, wentylowana mechanicznie. Kontynuowano terapię skierowaną przeciwko prawdopodobnemu patogenom wywołującym zakażenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, a równocześnie, ze względu na nietypowy przebieg choroby, pogłębiano diagnostykę patologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W trakcie całej hospitalizacji utrzymywały się wzmożona aktywność ruchowa (pomimo sedacji bardzo wysokimi dawkami leków) oraz intensywny ślinotok. Po 14 dniach wentylacji mechanicznej wykonano tracheotomię. Z uwagi na brak potwierdzenia czynnika etiologicznego zakażenia OUN i nietypowy obraz choroby poszukiwano atypowych przyczyn zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. Wykonano badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwko receptorom NMDA w surowicy – uzyskano wynik dodatni. Rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA. Jednocześnie w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej wykryto guz okolicy lewych przydatków. W celu pogłębienia diagnostyki i leczenia w ośrodku wieloprofilowym pacjentkę przekazano do OIT Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie (7.04.2016 r.).

Przy przyjęciu do naszego ośrodka chora w stanie ogólnym bardzo ciężkim, nieprzytomna, pod wpływem głębokiej sedacji, bez reakcji na bodźce. Obniżone napięcie mięśniowe, źrenice średnio szerokie, reaktywne, lewa nieznacznie szersza od prawej. Drżenia miokloniczne twarzy – pomimo ciągłego wlewu kwasu walproinowego. Intensywny ślinotok wymagający stałego odsysania.

Pacjentka niewydolna oddechowo, wentylowana mechanicznie, krążenie stabilne.

W 2. dobie pobytu odbyła się konsultacja ginekologiczna, USG przezpochwowe potwierdziło obecność guza lewych przydatków. Chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego, wykonano laparoskopowe usunięcie guza jajnika o morfologii *teratoma* (wynik badania histopatologicznego: *teratoma immaturum*, w tkaniu zmiany oprócz elementów torbieli skórzastej ogniska utkania tkanki kostnej, glejowej, dojrzałych struktur gruczołowych, pośród nich pojedyncze, drobne ogniska neurogleju – największe o średnicy około 2 mm).

W kolejnych dobach hospitalizacji pacjentka względnie stabilna hemodynamicznie, z tendencją raczej do wysokich ciśnień i tachyarytmii. Kilkakrotnie dochodziło do zaburzeń rytmu serca łącznie z asystolią, która ustępowała po krótkotrwałym masażu zewnętrznym serca. Utrzymywała się duża nadreaktywność dróg oddechowych, nawet niewielkie manipulacje w obrębie rurki tracheostomijnej prowadziły do głębokiej bradykardii. Od chwili przyjęcia, pomimo braku laboratoryjnych i klinicznych wykładników zakażenia, utrzymywała się hipertermia, prawdopodobnie o charakterze ośrodkowym.

Po operacji usunięcia guza jajnika konsylium składające się z neurologa, nefrologa i ginekologa podjęło decyzję o wdrożeniu leczenia plazmaferezami w celu przyspieszenia eliminacji przeciwciał przeciwko receptorom NMDA. W Stacji Dializ przeprowadzono 5 zabiegów plazmaferezy (5., 7., 9., 12. i 14. doba pobytu). Następnie rozpoczęto podaż immunoglobulin (5 dawek immunoglobuliny ludzkiej nieswoistej, każdorazowo 0,5 g/kg m.c., w 17., 18., 19., 20. i 21. dobie pobytu). W początkowym okresie obserwowano intensywne pobudzenie psychoruchowe pacjentki, mioklonie i drżenia trudne do opanowania – mimo stosowania wielu kombinacji leków sedatywnych i przeciwdrgawkowych. Ostatecznie zmniejszenie ilości oraz intensywności mioklonii uzyskano po zastosowaniu tetrabenazyny w połączeniu z kwetiapiną i baklofenem (z powodu zwiększonego napięcia mięśniowego). W okresie intensywnego pobudzenia psychoruchowego chora miała wielokrotnie wykonywaną elektroencefalografię (EEG), która nie potwierdziła jednoznacznie aktywności drgawkowej w mózgu; tylko w jednym badaniu odnotowano czynność drgawkową.

W 20. dobie pobytu rozwinęła się ciężka sepsa, wywołana zakażeniem *Acinetobacter baumannii* i połączona z głęboką leukopenią do $0,15 \times 10^9/l$ (odsetek neutrofilii: 0%). Wdrożono antybiotykoterapię celowaną wraz z filgastrymem, pobudzającym wzrost granulocytów, dzięki czemu uzyskano poprawę stanu ogólnego w postaci wzrostu liczby neutrofilii i normalizacji wykładników zakażenia.

W 29. dobie odbyło się konsylium lekarskie (anestezjolog, neurolog, onkolog, nefrolog) – pacjentkę zakwalifikowano do leczenia immunosupresyjnego. Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej w 37. dobie leczenia podano cyklofosfamid w dawce 1000 mg razem z mukolitykiem

(mesna) i rozpoczęto sterydoterapię metyloprednizolonem w dawce 50 mg. W 38., 45. i 52. dobie podano rituksymab (ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne), każdorazowo w dawce 500 mg. Ostatnią zaplanowaną dawkę wstrzymano z uwagi na sepsę (44. i 59. doba hospitalizacji), wywołaną przez *Klebsiella pneumoniae* – szczep ESBL+, *Staphylococcus aureus* – szczep metycylinooporny (MRSA), *Enterococcus faecalis* – HLAR GE i *Acinetobacter baumannii*. Zastosowano antybiotykoterapię szerokospektralną, a następnie celowaną, zgodnie z wynikami posiewów mikrobiologicznych. Uzyskano poprawę stanu pacjentki i spadek parametrów zapalnych.

W 72. dobie hospitalizacji wystąpiło powikłanie w postaci infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) z obecnością wegetacji na płątku bocznym zastawki trójdzielnej. Wdrożono antybiotykoterapię celowaną, którą kontynuowano przez 4 tygodnie, jednocześnie kontrolując ultrasonograficznie przebieg IZW. Jako pozostałość po IZW w badaniu echokardiograficznym utrzymuje się umiarkowana niedomykalność trójdzielna, fala zlokalizowana w tylnej części zastawki, bez cech nadciśnienia płucnego, poszerzenia jam serca i zastoju żylnego. W 106. dobie zakończono antybiotykoterapię, w 115. dobie – leczenie przeciwgrzybicze.

Do 33. doby pobytu pacjentka pozostawała nieprzytomna, z zachowaną reakcją na bodźce, bez kontaktu logicznego. Stan neurologiczny stopniowo się poprawiał. Wróciła przytomność, równocześnie ustąpił ślinotok, osłabła tendencja do hipertermii. Zmniejszyły się pobudzenie psychoruchowe i ruchy mimowolne w obrębie kończyn i twarzy. Chorą odłączono od respiratora, pozostawała na oddechu własnym z suplementacją tlenu przez rurkę tracheostomijną. Około 80. doby pobytu udało się nawiązać prosty kontakt z pacjentką. Powoli zaczynała wykonywać proste polecenia, kierować wzrok na osobę mówiącą. Kontakt stawał się coraz bardziej logiczny. W 90. dobie, po zwolnieniu mankietu rurki tracheostomijnej, chora próbowała wypowiadać pojedyncze słowa, w 105. dobie rurkę usunięto. Rozpoczęto intensywną rehabilitację neurologopedyczną. Podjęto próby żywienia doustnego drogą naturalną. W trakcie całej hospitalizacji prowadzono intensywną rehabilitację ruchową.

W kolejnych dobach następowała dalsza poprawa stanu neurologicznego – ostatecznie pacjentka przytomna, w pełnym kontakcie logicznym, odpowiadała na pytania, rozwiązywała testy psychologiczne. Pamięć stara, sprzed zachorowania, była dobrze zachowana, natomiast problemem okazał się brak pamięci świeżej, dotyczącej bieżących wydarzeń. Chora chętnie czytała książki, ale nie pamiętała, co czytała poprzedniego dnia. Przypomniała sobie kod PIN do telefonu i samodzielnie go odblokowała po 4 miesiącach nieużywania. Okresowo była pobudzona, obserwowano również obniżony nastrój mimo stosowania leków przeciwdepresyjnych. Pojawiła się bezsenność. W miarę poprawy stanu neurologicznego intensyfikowano rehabilitację ruchową: stopniowo pionizowano pacjentkę przy łóżku, aż zaczęła poruszać się samodzielnie w asyście

rehabilitanta. Po miesiącu od opuszczenia OIT chodziła samodzielnie. Chora była wielokrotnie konsultowana neurologicznie, psychiatrycznie, psychologicznie i przez neurologopedę.

W trakcie hospitalizacji kontrolowano poziom przeciwciał przeciw receptorom glutaminowym typu NMDA zarówno we krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. W wyjściowym badaniu przeciwciała były obecne w rozcieńczeniach 1:10, 1:100 i 1:1000 (silna reakcja). Po usunięciu potworniaka jajnika i 5 cyklach plazmaferez poziom przeciwciał w surowicy się obniżył: obecność w rozcieńczeniach 1:10 i 1:100 (silna reakcja), a w rozcieńczeniu 1:1000 – brak przeciwciał. Poziom taki utrzymywał się w badaniu kontrolnym przeprowadzonym miesiąc po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego. W 2. miesiącu po leczeniu immunosupresyjnym przeciwciała przeciwko receptorom NMDA były nadal obecne w rozcieńczeniu 1:10 (silna reakcja); w rozcieńczeniu 1:100 – słaba reakcja dodatnia, w rozcieńczeniu 1:1000 – brak reakcji. A zatem, jak podaje się w literaturze, poziom przeciwciał nie jest bezpośrednio skorelowany ze stanem klinicznym i może pozostawać wysoki jeszcze długo po wyzdrowieniu pacjenta, częściej w płynie mózgowo-rdzeniowym aniżeli w surowicy (Dalmau *et al.*, 2011). Kolejne badanie, wykonane w 2. miesiącu po opuszczeniu przez chorą OIT, nie wykazało zmian – poziom przeciwciał w surowicy krwi wciąż był wysoki.

Równie miarodajny wydaje się wynik cytometrii przepływowej krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. Przed wdrożeniem leczenia immunosupresyjnego wykazano obraz cytometryczny z dominującą populacją limfocytów T CD4+/HLA DR+ i makrofagów przy obecności pojedynczych granulocytów kwasochłonnych – tak jak w autoimmunologicznym zapaleniu mózgu, co było zgodne z rozpoznaniem klinicznym. W 2. miesiącu po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego w kontrolnej cytometrii stwierdzono brak limfocytów B o fenotypie CD20+/CD19+. W 85. dobie leczenia wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT) w celu oceny doszczętności leczenia i aktywności metabolicznej OUN. Wykazało ono brak aktywnego procesu rozrostowego, ale też symetrycznie zwiększone gromadzenie znacznika w jądrach podstawy i korze mózgu oraz wzmożone gromadzenie znacznika na pograniczu wyspy i zakrętu górnego płata skroniowego lewego (mniej wyraźne w badaniu opóźnionym). W 120. dobie, z powodu tendencji do nawracającej leukopenii, wykonano trepanobiopsję. Z badania wynika, że prawdopodobną przyczyną jest odczyn autoimmunologiczny.

W dniu 10.08.2016 r., po łącznie 160 dniach hospitalizacji, w tym 127 dniach leczenia, pacjentkę w stanie ogólnym stabilnym, przytomną, z w pełni zachowanym kontaktem logicznym, wydolną oddechowio i krążeniowo wypisano ze szpitala na prośbę rodziców – z zaleceniami kontynuacji dotychczasowego leczenia, całodobowej opieki, monitorowania parametrów życiowych, intensywnej rehabilitacji, a także odbycia konsultacji psychiatrycznej i hematologicznej. W warunkach domowych stan chorej

nadal się poprawia. Stopniowo ustępują problemy z bezsennością, polepsza się pamięć świeża. Pacjentka nadal jest intensywnie rehabilitowana fizycznie i logopedycznie. Staje się samodzielna, potrafi sama przygotować posiłek, chętnie ćwiczy, wraca do nauki prawa i języka angielskiego. Planuje w najbliższym czasie powrót na studia. Wciąż nie pamięta natomiast całego okresu choroby.

OMÓWIENIE

Limbiczne zapalenie mózgu, którego typem jest autoimmunologiczne zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA, zostało po raz pierwszy opisane w 1960 roku przez Brierleya i wsp. jako paraneoplastyczne zapalenie mózgu – choroba zajmująca obszary limbiczne (hipokamp, wzgórze, podwzgórze, ciała migdałowe) związana z nowotworami płuc, piersi, jajników, macicy, żołądka, nerek, pęcherza moczowego i jelita grubego (Brierley *et al.*, 1960; Miya *et al.*, 2014). Sugerowano, że zapalenie mózgu jest wywoływane przez autoagresję przeciwko antygenom układu limbicznego. W 2001 roku opisano dwa przypadki limbicznego zapalenia mózgu związanego z przeciwciałami przeciwko kanałom potasowym, a w 2003 roku znaleziono u niektórych pacjentów z ostrym zapaleniem mózgu, w tym o typie limbicznym, podjednostkę NR2 przeciwciała przeciwko receptorom NMDA znajdującym się w mózgu. Rola procesów zapalnych i immunologicznych w zapaleniach mózgu stała się obiektem zainteresowania wielu środowisk medycznych (Miya *et al.*, 2014). Na świecie opisano 577 przypadków tego typu zapalenia mózgu (Titulaer *et al.*, 2013).

W 2005 roku został opisany zespół objawów psychiatrycznych z zaburzeniami świadomości i hipowentylacją pochodzenia centralnego u 4 młodych kobiet z rozpoznaniem potworniakiem jajnika (Vitaliani *et al.*, 2005). Przełomowy okazał się rok 2007, kiedy Dalmau i wsp. zidentyfikowali ten zespół jako autoimmunologiczne zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA (Dalmau *et al.*, 2007).

Receptory NMDA zlokalizowane są w hipokampie i przedmózgowiu. Jest to rodzaj receptora dla glutaminianu, który jest selektywnie aktywowany przez kwas *N*-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Receptor NMDA to receptor jonotropowy, przewodzący kationy sodu (Na⁺), potasu (K⁺) i wapnia (Ca²⁺). Oprócz glutaminianu do aktywacji wymaga przyłączenia glicyny lub seryny. Potworniak jajnika jest najczęstszym nowotworem indukującym tworzenie przez układ immunologiczny przeciwciał przeciwko receptorom NMDA – ze względu na obecność różnego rodzaju tkanek w utkaniu guza (w przypadku opisywanej przez nas pacjentki w strukturze nowotworu obecne były komórki neurogleju). Wygenerowane przeciwciała blokują podjednostkę NR1 receptora NMDA w mózgu, wywołując jego stan zapalny, co objawia się przede wszystkim zaburzeniami pamięci, zachowania i świadomości oraz drgawkami. Ta nietypowa prezentacja objawów (dominują

objawy psychiatryczne), profil pacjentów (relatywnie młode kobiety – między 2. a 5. dekadą życia), normalny bądź zupełnie atypowy obraz MRI mózgu i obecność łagodnego guza jajnika czynią autoimmunologiczne zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA unikatowym spośród paranowotworowych zapaleń mózgu (Dalmau *et al.*, 2007).

Charakterystyczny dla tej choroby jest fakt, że z reguły występuje ona u wcześniej zdrowych, młodych kobiet, u których nagle pojawiają się zaburzenia emocjonalne (Mann *et al.*, 2014). Zapalenie przebiega w kilku stadiach choroby i zdrowienia. Około 70% pacjentów prezentuje objawy prodromalne, takie jak ból głowy, mdłości, biegunka, zmęczenie, gorączka lub symptomy infekcji górnych dróg oddechowych. W ciągu kilku, kilkunastu dni dołączają się objawy psychiatryczne: mania, paranoja, często zaburzenia lękowe; rzadziej obserwuje się zaburzenia pamięci czy zachowania stereotypowe (Dalmau *et al.*, 2011; Mann *et al.*, 2014). Często stawiane są nietrafione diagnozy – nowo wykryta schizofrenia albo choroba dwubiegunowa. W tym okresie do 77% osób z powyższymi objawami konsultowanych jest przez psychiatrę. W ciągu miesiąca od pierwszych objawów prawie 90% chorych prezentuje dyskinezy, drgawki, zaburzenia ze strony współczulnego układu nerwowego (hipertensja lub hipotensja, tachykardia lub bradykardia, hipertermia, nadmierne wydzielanie śliny, nietrzymanie moczu), zaburzenia świadomości, katatonię, aż do centralnej hipowentylacji, wymagającej wspomaganie mechanicznego (Mann *et al.*, 2014). Niestabilność układu autonomicznego była szczególnie wyrażona u opisywanej przez nas pacjentki – występowały ciężkie zaburzenia rytmu serca, wahania między tachykardią a bradykardią, kilkakrotnie doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie asystolii, ustępującej po krótkotrwałym masażu pośrednim serca. Dane z piśmiennictwa wskazują, że niektórzy chorzy z *anti-NMDAR encephalitis* wymagali czasowego wszczepienia stymulatora serca (Dalmau *et al.*, 2011). Aby usystematyzować charakterystyczne objawy, w 2013 roku dokonano podziału na osiem głównych grup: zaburzenia poznawcze, zachowania, pamięci i mowy, drgawki, zaburzenia ruchowe, utrata świadomości, dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego i centralna hipowentylacja (Titulaer *et al.*, 2013).

Średnia wieku osób zapadających na *anti-NMDAR encephalitis* wynosi 21 lat, jednakże w literaturze opisywane są przypadki pacjentów od 8. miesiąca do 85. roku życia. U dzieci najczęstszy objaw choroby stanowią zaburzenia neurologiczne (dyskinezy, ruchy płasawicze). Zaburzenia pamięci i zachowania oraz centralna hipowentylacja są częstszym objawem u osób dorosłych (Mann *et al.*, 2014; Titulaer *et al.*, 2013). Około 80% chorych to kobiety, a zespół występuje częściej u osób rasy azjatyckiej i czarnej (Mann *et al.*, 2014).

Wobec tak mało charakterystycznych objawów właściwa i szybka diagnoza wydaje się trudna. MRI OUN w 67% przypadków jest niediagnostyczne, a w pozostałych

przypadkach stwierdza się łagodne zmiany, nieodpowiadające ciężkości objawów prezentowanych przez pacjenta (Dalmau *et al.*, 2011; Titulaer *et al.*, 2013). Badanie EEG wykazuje nieprawidłowości u większości chorych (90%) – niespecyficzną, wolną i zdeorganizowaną aktywność OUN z okresowo towarzyszącą aktywnością drgawkową, jednak aktywność ta nie jest zsynchronizowana z objawami pacjenta i nie ustępuje po leczeniu przeciwdrgawkowym (Dalmau *et al.*, 2011; Titulaer *et al.*, 2013). Biopsja mózgu nie prowadzi do postawienia trafnej diagnozy – wynik jest z reguły prawidłowy albo sugeruje niespecyficzne zmiany zapalne (Dalmau *et al.*, 2011; Mann *et al.*, 2014). Najważniejsze diagnostycznie jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykazuje nieprawidłowości w 80% przypadków: pleocytozę limfocytarną, zwiększone stężenie białka i w 60% przypadków specyficzne struktury oligoklonalne – obraz sugeruje podłoże zapalne lub immunologiczne (Dalmau *et al.*, 2007). U wszystkich pacjentów z *anti-NMDAR encephalitis* potwierdzono syntezę przeciwciał przeciwko NMDA w płynie mózgowo-rdzeniowym (Dalmau *et al.*, 2011). Przeciwciała są równolegle wykrywalne w surowicy (75% chorych), mogą zniknąć po rozpoczęciu terapii immunosupresyjnej (Dalmau *et al.*, 2011; Mann *et al.*, 2014). Obecność guza (38%) – przeważnie potworniaka jajnika (94%) (Titulaer *et al.*, 2013) – stwierdzono w większości u kobiet po 18. roku życia i częściej rasy czarnej (Dalmau *et al.*, 2011). Niska wykrywalność wynika z obecności mikroskopijnych nowotworów germinalnych (potworniaków niedojrzałych), niemożliwych do stwierdzenia przy aktualnie stosowanej technologii obrazowej (Mann *et al.*, 2014). Jeśli u pacjenta wykryto przeciwciała przeciwko NMDA, należy dążyć do wykrycia guza leżącego u podłoża choroby (USG miednicy, MRI, tomografia komputerowa całego ciała, badanie PET, rzadziej laparoscopia zwiadowcza) (Mann *et al.*, 2014), który niemal w 100% przypadków zawiera utkanie tkanki mózgowej (Titulaer *et al.*, 2013).

Bardzo istotne jest zidentyfikowanie czynnika sprawczego we wczesnym stadium choroby, ponieważ przy szybkim wdrożeniu właściwej terapii znacząco poprawia się rokowanie (Miya *et al.*, 2014). Podstawowym postępowaniem leczniczym jest resekcja guza (jeśli guz występuje), która umożliwia całkowite wyleczenie bądź co najmniej przyspiesza poprawę stanu pacjenta zaraz po wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego I rzutu (80% chorych) (Dalmau *et al.*, 2007, 2011). Gdy leczenie immunosupresyjne I rzutu (wysokodawkowa steroidoterapia dożylna, plazmaferezy, podaż immunoglobulin) nie przynosi natychmiastowej poprawy, najczęściej pomocne okazuje się wdrożenie immunoterapii II rzutu (cyklofosfamid, rituksymab), skutkujące wycofywaniem się objawów choroby u 65% pacjentów (Dalmau *et al.*, 2011; Titulaer *et al.*, 2013). Nie istnieje zdefiniowany protokół kolejności stosowania powyższego leczenia, zarówno I, jak i II rzutu, nie udowodniono też skuteczności włączania poszczególnych leków kolejno po sobie czy równolegle (Titulaer *et al.*, 2013). Do czynników poprawiających rokowanie należą, oprócz wczesnego rozpoczęcia

leczenia, łagodne nasilenie objawów w pierwszych 4 tygodniach od ich wystąpienia i brak konieczności leczenia w warunkach intensywnej terapii (Titulaer *et al.*, 2013).

W 2013 roku opublikowano badanie, z którego wynika, że w ciągu 24 miesięcy u 12% leczonych osób dochodzi do nawrotu choroby, ale u 67% z nich objawy są mniej nasilone; nawrót rzadziej dotyczy pacjentów poddanych immunoterapii II rzutu. Usunięcie guza oraz immunoterapia prowadzą do znaczącej poprawy stanu neurologicznego u 81% chorych (Titulaer *et al.*, 2013), a pomimo ciężkości nasilenia objawów *anti-NMDAR encephalitis* ma lepsze prognozy wyzdrowienia niż niemal wszystkie pozostałe paraneoplastyczne zapalenia mózgu (Dalmau *et al.*, 2007). Pacjenci dobrze odpowiadają na stosowaną terapię, zwłaszcza leczenie immunosupresyjne, choć całkowity powrót do zdrowia może trwać 18–24 miesiące lub dłużej (Titulaer *et al.*, 2013). Średni czas hospitalizacji to 2,5 miesiąca (Dalmau *et al.*, 2008). Rekonwalescencja jest powolna, wyzdrowienie często wymaga dodatkowo terapii psychologicznej, zajęciowej i logopedycznej. Niektórzy chorzy przez długi czas zmagają się z zaburzeniami poznawczymi lub ruchowymi (Mann *et al.*, 2014), a właściwe zachowania społeczne i wykonawcze powracają najpóźniej (Dalmau *et al.*, 2011), przez co proces całkowitej rekonwalescencji ulega wydłużeniu. Stwierdzono także, że charakterystyczna dla pacjentów wyleczonych z autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA jest utrzymująca się niepamięć całego okresu zachorowania (Dalmau *et al.*, 2008).

Nie zawsze jednak zakończenie choroby jest pozytywne – śmiertelność wynosi 7% (Titulaer *et al.*, 2013). Najczęściej do zgonu dochodzi podczas pobytu w OIT. Wśród przyczyn wymieniano zakażenie, niewydolność oddechową, nagłe zatrzymanie krążenia i oporny na leczenie stan padaczkowy (Dalmau *et al.*, 2011). W 2013 roku przedstawiono przypadek 30-letniej pacjentki z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA, poddanej wówczas najdłuższemu opisanemu aktywnemu leczeniu bez uzyskania poprawy. Pomimo usunięcia potworniaka oraz wielokrotnego powtarzania cykli leczenia immunosupresyjnego I i II rzutu utrzymywał się znamienne podwyższony poziom przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy, co było poważnym czynnikiem prognostycznym. Chora zmarła po 25 miesiącach hospitalizacji (Thomas *et al.*, 2013).

PODSUMOWANIE

Celem opisu tej jednostki chorobowej jest zwrócenie uwagi na rzadką przyczynę zapalenia mózgu o podłożu autoimmunologicznym, którego wczesne rozpoznanie daje szansę na pełne wyzdrowienie. Szczególną uwagę trzeba zwrócić na młode kobiety demonstrujące nietypowe objawy kliniczne ze strony OUN bez uchwytnych zmian w badaniach obrazowych – w takich przypadkach należy ukierunkować diagnostykę na obecność guza w jamie brzusznej.

Do 2014 roku w literaturze światowej odnotowano 577 zachorowań (Titulaer *et al.*, 2013). Przypadki wcześniej rozpoznane i o lżejszym przebiegu są w większości wyleczalne. Najczęstszą przyczyną zgonów stanowią powikłania intensywnej terapii. Na skuteczność leczenia mają wpływ: szybkość diagnozy, ciężkość przebiegu, wczesne włączenie leczenia i właściwe prowadzenie powikłań intensywnej terapii. Przyszłe badania powinny sklaryfikować najlepszy schemat i długość stosowania terapii immunosupresyjnej oraz bardziej skupić się na roli objawów prodromalnych – sugerujących odpowiedź zapalną – i mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za obniżenie liczby receptorów NMDA (Dalmau *et al.*, 2008).

Bardzo interesującą lekturą pomagającą zrozumieć, co dzieje się w umyśle pacjenta, jest książka nowojorskiej dziennikarki Susannah Cahalan, która przeżyła autoimmunologiczne zapalenie mózgu. Publikacja *Brain on Fire: My Month of Madness* została przetłumaczona również na język polski (Cahalan, 2013a, 2013b).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Braverman JA, Marcus C, Garg R: Anti-NMDA-receptor encephalitis: a neuropsychiatric syndrome associated with ovarian teratoma. *Gynecol Oncol Rep* 2015; 14: 1–3.
- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R *et al.*: Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357–368.
- Cahalan S: *Brain on Fire: My Month of Madness*. Simon & Schuster, New York 2013a.
- Cahalan S: *Umysł w ogniu*. Wydawnictwo Filia, Poznań 2013b.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG *et al.*: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–1098.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E *et al.*: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY *et al.*: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
- Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV: Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 517–525.
- Miya K, Takahashi Y, Mori H: Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2014; 36: 645–652.
- Thomas A, Rauschkolb P, Gresa-Arribas N *et al.*: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a patient with refractory illness after 25 months of intensive immunotherapy. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1566–1568.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I *et al.*: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–165.
- Vitaliani R, Mason W, Ances B *et al.*: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594–604.