

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 — the current state of knowledge based on a clinical case

Rafał Wójtowicz, Magdalena Krawiec, Piotr Orlicz

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Abstract

The aim of this article is to conduct an overview of the current state of knowledge about patients presenting anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with neoplastic process, as well as diagnosis and treatment. This disease concerns mainly young women and correlates with ovarian teratoma. Most important problems seems to be the difficulties in making a proper diagnosis ensuing from the rarity of this syndrome, the period from the appearance the first symptoms to starting treatment and the correct handling of intensive care complications. There are only a few articles describing severe, complicated cases of this type of encephalitis, requiring treatment in an intensive care unit.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2018, tom 50, nr 1, 35–40

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

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

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (N-metyl-D-argarginowych) zostało opisane po raz pierwszy w 2007 roku [1]. Należy do rzadkich przyczyn zapaleń mózgu (ok. 4%) [2] o typie limbicznego zapalenia mózgu i typowo jest diagnozowane u młodych kobiet z obecnością potworniaków paraneoplastycznych [3].

Zablokowanie receptorów NMDA w mózgu prowadzi do charakterystycznych objawów choroby. Skutkiem inaktywacji neuronów GABA-ergicznych są zaburzenia psychiatryczne, ruchy mimowolne, drżenia pęczkowe mięśni, oczopląs, a poprzez wpływ na ośrodek oddechowy w pniu mózgu mogą wystąpić zaburzenia oddychania wymagające stosowania wentylacji mechanicznej. Obecne

są również objawy wynikające z wpływu na autonomiczny układ nerwowy, takie jak ślinotok, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze. Zaburzenia funkcji receptorów NMDA mają charakter czynnościowy i są w większości odwracalne, wobec czego właściwa diagnoza oraz szybko wdrożone leczenie w postaci usunięcia guza i immunoterapii mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne [4]. Około 75% pacjentów z rozpoznaniem autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA w pełni dochodzi do zdrowia lub choroba pozostawia jedynie niewielkie następstwa, podczas gdy u pozostałego odsetka doprowadza do poważnych deficytów, a 7% przypadków kończy się śmiercią [2, 5].

Należy cytować anglojęzyczną wersję: Wójtowicz R, Krawiec M, Orlicz P. Autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis — the current state of knowledge based on a clinical case. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018, vol. 50, no 1, 34–39. doi: 10.5603/AIT.2018.0006

OPIS PRZYPADKU

Dwudziestotrzyletnia pacjentka, do tej pory w dobrym zdrowiu, została przyjęta do szpitala zakaźnego z powodu bólów głowy z gorączką do 39°C trwających od 48 godzin, z zaburzeniami świadomości, wymiotami i światłowstrętem. Trzy dni przed wystąpieniem gorączki zgłaszała bóle głowy, złe samopoczucie i przebyłą ostatnio infekcję kataralną. W wykonanych przy przyjęciu do szpitala badaniach obrazowych — tomografii komputerowej i tomografii komputerowej z kontrastem oraz rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) nie stwierdzono odchyleń od normy. W pobranym płynie mózgowo-rdzeniowym zwracała uwagę zwiększona cytoza — 200 μl^{-1} (wartość referencyjna 0–5) i zwiększone stężenie białka — 91,2 mg dl^{-1} (wartość referencyjna 20–40). Stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi wynosiło 0,04 ng ml^{-1} . W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: stężenie hemoglobiny 12,8 g l^{-1} , liczbę leukocytów (WBC, *white blood cells*) 6,86 G l^{-1} (w wywiadzie od rodziny ustalono, że pacjentka miała wrodzoną skłonność do leukopenii), liczbę trombocytów (PLT, *platelet count*) 154 G l^{-1} . Wsunięto podejrzenie wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Wdrożono leczenie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe, pomimo braku potwierdzenia czynnika etiologicznego. W kolejnych dobach hospitalizacji obserwowano pogłębianie się zaburzeń świadomości, narastające pobudzenie psychoruchowe, splątanie, niepokój. W 5. dobie hospitalizacji rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa, zaintubowano tchawicę i przekazano na oddział intensywnej terapii (OIT). Przy przyjęciu na OIT pacjentka w stanie ogólnym bardzo ciężkim, oceniona w skali śpiączki Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Score*) na 9 pkt. Płuca, z powodu niewydolnego oddechu, wentylowano mechanicznie. Kontynuowano terapię skierowaną przeciwko prawdopodobnym patogenom wywołującym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, równocześnie pogłębiano dalszą diagnostykę patologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z powodu nietypowego przebiegu choroby. W trakcie całej hospitalizacji utrzymywała się wzmożona aktywność ruchowa pomimo sedacji bardzo dużymi dawkami leków i intensywnej ślinotok. Po 14 dniach wentylacji mechanicznej wykonano tracheotomię. Z uwagi na ciągły 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, uzyskując wynik dodatni. Rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA. Jednocześnie w badaniu USG jamy brzusznej wykryto guz okolicy lewych przydatków. Po ponad miesięcznym okresie leczenia w szpitalu zakaźnym pacjentkę przekazano na OIT ośrodka

o wyższym stopniu referencyjności w celu pogłębienia diagnostyki i konieczności leczenia wieloprofilowego.

Przy przyjęciu do Szpitala Klinicznego MSWiA pacjentka była w stanie ogólnym bardzo ciężkim, nieprzytomna, pod wpływem głębokiej sedacji, bez reakcji na bodźce. Obserwowano zmniejszone napięcie mięśniowe, źrenice były średnio szerokie, reaktywne, lewa nieznacznie szersza od prawej. Występowały drżenia miokloniczne twarzy, pomimo ciągłego wlewu kwasu walproinowego. Obecny był intensywny ślinotok wymagający stałego odsysania. Pacjentka była niewydolna oddechowo, płuca wentylowano mechanicznie, zaś układ krążenia był stabilny. W 2. dobie pobytu chorą konsultował ginekolog — wykonano USG przezpochwowe potwierdzające obecność guza lewych przydatków i zakwalifikowana została do leczenia operacyjnego. Wykonano laparoskopowe usunięcie guza jajnika o morfologii teratoma (wynik badania histopatologicznego — *teratoma immaturum* — w utkaniu zmiany oprócz elementów torbieli skórzastej ogniska utkania tkanki kostnej, glicyjowej, dojrzałych struktur gruczołowych oraz pośród nich pojedyncze, drobne ogniska neurogleju [największe o średnicy ok. 2 mm]). W kolejnych dobach hospitalizacji pacjentka była względnie stabilna hemodynamicznie, z tendencją raczej do wysokich wartości ciśnienia tętniczego oraz tachyarytmii. Kilukrotnie dochodziło do krótkotrwałych zaburzeń rytmu serca łącznie z asystolią, która ustępowała po krótkotrwałym masażu zewnętrznym serca. Utrzymywała się również duża nadreaktywność dróg oddechowych; nawet niewielkie manipulacje w obrębie rurki tracheostomijnej prowadziły do nasilonej bradykardii. Od chwili przyjęcia utrzymywała się hipertermia, pomimo braku laboratoryjnych i klinicznych wykładników zakażenia, 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, każda w dawce 0,5 g kg^{-1} w 17., 18., 19., 20. i 21. dobie pobytu). W początkowym okresie obserwowano intensywnie pobudzenie psychoruchowe pacjentki, mioklonie i drżenia, które były trudne do opanowania, pomimo stosowania wielu kombinacji leków sedatywnych i przeciwdrgawkowych. Ostatecznie zmniejszenie ilości i intensywności mioklonii uzyskano po zastosowaniu tetrabenazyny w połączeniu z kwetiapiną i baklofenem (z powodu zwiększonego napięcia mięśniowego). W okresie intensywnego pobudzenia psychoruchowego pacjentka miała wielokrotnie wykonywane badanie EEG, które nie potwierdziło jednoznacznie aktywności drgawkowej w mózgu, a tylko w jednym badaniu odnotowano czynność drgawkową.

W 20. dobie pobytu doszło do rozwoju sepsy wywołanej *Acinetobacter baumannii*, połączonej z głęboką leukopenią do $0,15 \text{ G l}^{-1}$ z nieobecnością w rozmazie neutrofilii. Wdrożono antybiotykoterapię celowaną wraz z filgastrymem (pobudza wzrost granulocytów), uzyskując poprawę stanu ogólnego w postaci zwiększenia liczby neutrofilii i normalizacji wykładników zakażenia.

W 29. dobie pobytu odbyło się konsylium lekarskie (anestezjolog, neurolog, onkolog, nefrolog), które zakwalifikowało pacjentkę do leczenia immunosupresyjnego. Po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej w 37. dobie leczenia podano cyklofosfamid w dawce 1000 mg razem z mukolitykiem (mesna) i rozpoczęto steroidoterapię metyloprednizolonem w dawce 50 mg na dobę. W odpowiednio 38., 45. i 52. dobie podano rytuksymab (ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne) w dawce 500 mg każda. 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* o punkcie wyjścia najprawdopodobniej z układu moczowego. Zastosowano antybiotykoterapię empiryczną i szerokospektralną, a następnie celowaną, zgodnie z wynikami posiewów mikrobiologicznych, uzyskując poprawę stanu klinicznego pacjentki i obniżenie się parametrów zapalnych po około dwóch tygodniach leczenia.

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, kontrolując jednocześnie ultrasonograficznie przebieg IZW. Jako pozostałość po IZW w badaniu echokardiograficznym utrzymywała się umiarkowana niedomykalność trójdzielna, fala zlokalizowana w tylnej części zastawki, bez cech nadciśnienia płucnego, poszerzenia jam serca i zastojów żylnych. W 106. dobie zakończono antybiotykoterapię, w 115. dobie leczenie przeciwgrzybicze, jako składnik leczenia empirycznego IZW (nigdy nie wyhodowano konkretnego gatunku grzyba).

Do 33. doby pobytu pacjentka pozostawała nieprzytomna, z zachowaną reakcją na bodźce, bez kontaktu logicznego. Stopniowo stan neurologiczny ulegał poprawie. Powróciła przytomność, równocześnie ustąpił ślinotok, zmniejszyła się tendencja do hipertermii. Stopniowo zmniejszało się pobudzenie psychoruchowe i ruchy mimowolne w obrębie kończyn i twarzy. Chora została odłączona od respiratora w 31. dobie leczenia, pozostała na oddechu własnym z suplementacją tlenu przez rurkę tracheostomijną, również w czasie trwania drugiego rzutu sepsy i IZW. Około 80. doby pobytu udało się nawiązać prosty kontakt z chorą. Powoli zaczynała spełniać nieskomplikowane polecenia, kierować wzrok na osobę mówiącą. Kontakt z pacjentką stawał się

coraz bardziej logiczny. W 90. dobie po zwolnieniu mankieta rurki tracheostomijnej próbowała wypowiadać pojedyncze słowa, w 105. dobie pobytu rurkę usunięto. Rozpoczęto intensywną rehabilitację neurologopedyczną. Podjęto próby żywienia doustnego drogą naturalną, wcześniej pacjentka była żywiona przez sondę typu Flocar do przewodu pokarmowego oraz pozajelitowo. W trakcie całej hospitalizacji prowadzono intensywną rehabilitację ruchową. W kolejnych dobach następowała dalsza poprawa stanu neurologicznego pacjentki — ostatecznie pacjentka przytomna, w pełnym kontakcie logicznym, odpowiadała na pytania, rozwiązywała testy psychologiczne. Pamięć trwała sprzed zachorowania była dobrze zachowana, natomiast problemem okazał się brak pamięci świeżej dotyczącej bieżących wydarzeń. Chętnie czytała książki, ale nie pamiętała, co czytała poprzedniego dnia. Przypomniła sobie natomiast kod PIN do telefonu i samodzielnie go odblokowała po 4 miesiącach nieużywania. Okresowo była pobudzona, obserwowano również obniżony nastrój, pomimo stosowania leków przeciwdepresyjnych. Pojawiły się problemy z bezsennością. W miarę postępu stanu neurologicznego intensyfikowano rehabilitację ruchową, pacjentkę stopniowo pionizowano przy łóżku, aż rozpoczęła samodzielne poruszanie się w asyście rehabilitanta. Po miesiącu od opuszczenia OIT chodzi samodzielnie. Wielokrotnie konsultowana neurologicznie, psychiatrycznie, psychologicznie i przez neurologopedę.

W trakcie hospitalizacji kontrolowano stężenie przeciwciał przeciw receptorom glutaminowym typu NMDA zarówno w krwi, jak i płynie mózgowo-rdzeniowym. W wyjściowym badaniu poziom przeciwciał był obecny w rozcieńczeniach 1:10, 1:100 i 1:1000 (silna reakcja). Po usunięciu potworniaka jajnika i przeprowadzeniu 5 cykli plazmaferez w 15. dobie leczenia stężenie przeciwciał w surowicy obniżyło się. Obecność w rozcieńczeniu 1:10, 1:100 (silna reakcja), a w rozcieńczeniu 1:1000 — brak przeciwciał. Poziom taki utrzymywał się w kontrolnym badaniu miesiąc po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego. W drugim miesiącu po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego przeciwciała przeciwko receptorom NMDA były nadal obecne w rozcieńczeniu 1:10 (silna reakcja), w rozcieńczeniu 1:100 — słaba reakcja dodatnia, brak reakcji przy rozcieńczeniu 1:1000. Jak podaje literatura, stężenie przeciwciał nie jest skorelowane bezpośrednio ze stanem klinicznym pacjenta i może pozostawać jeszcze długo wysoki po jego wyzdrowieniu, częściej w płynie mózgowo-rdzeniowym niż w surowicy [2]. Kolejny wynik w drugim miesiącu po wyjściu z OIT nie wykazał zmian — stężenie w surowicy krwi było nadal duże.

Równie miarodajny wydaje się wynik uzyskany w cytometrii przepływowej krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. W cytometrii wykonanej przed wdrożeniem leczenia immunosupresyjnego wykazano obraz cytometryczny z dominu-

jącą 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 drugim 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, *positron emission tomography*) w celu oceny doszczętności leczenia i aktywności metabolicznej OUN. Wykazało ono brak zmian aktywnego procesu rozrostowego, ale symetrycznie wyższe gromadzenie znacznika w jądrach podstawy oraz korze mózgu. Ponadto wzmożone gromadzenie znacznika na pograniczu wyspy i zakrętu górnego płata skroniowego lewego (mniej wyraźne w badaniu opóźnionym). W 120. dobie wykonano trepanobiopsję szpiku kostnego z powodu tendencji do nawracającej leukopenii. Wynika z niego, że prawdopodobną przyczyną jest odczyn autoimmunologiczny.

Po łącznie 160 dniach hospitalizacji, a w tym 127 dniach leczenia na OIT pacjentkę w stanie ogólnym stabilnym, przytomną, z w pełni zachowanym kontaktem logicznym, wydolną oddechowo i krążeniowo na prośbę rodziców wypisano do domu z zaleceniami kontynuacji dotychczasowego leczenia, całodobowej opieki, monitorowania parametrów życiowych, intensywnej rehabilitacji, wykonania konsultacji psychiatrycznej i hematologicznej. W warunkach domowych z relacji rodziców stan pacjentki ulega dalszej poprawie. Stopniowo ustępują problemy z bezsennością, polepsza się pamięć świeża. Pacjentka nadal jest intensywnie rehabilitowana, fizycznie i logopedycznie. Staje się samodzielną, potrafi sama przygotować posiłki, chętnie ćwiczy i wraca do nauki prawa i języka angielskiego. Planuje w najbliższym czasie powrót na studia. Nadal 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. [6] jako paraneoplazmatyczne zapalenie mózgu zajmujące obszary limbiczne (hipokamp, wzgórze, podwzgórze, ciała migdałowate) związane z nowotworami płuc, piersi, jajników, macicy, żołądka, nerek, pęcherza moczowego i jelita grubego. Sugerowano, że zapalenie mózgu wywoływane jest 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 [6]. Na świecie opisano 577 przypadków tego typu zapalenia mózgu [5].

W 2005 roku został opisany zespół objawów psychiatrycznych z zaburzeniami świadomości i hipowentylacją pochodzenia centralnego u 4 młodych kobiet z rozpoznaniem potwornikiem jajnika [7]. Przełomowym okazał się rok 2007, kiedy Dalmau i wsp. [1] zidentyfikowali ten zespół jako autoimmunologiczne zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA. Receptory NMDA są zlokalizowane w hipokampie i przodomózgowiu. To rodzaj receptora dla glutaminianu selektywnie aktywowanego przez kwas N-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Jest on receptorem jonotropowym, przewodzącym 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 tu pacjentki była to obecność komórek neurogleju obecnych w strukturze nowotworu. Wygenerowane przeciwciała blokują podjednostkę NR1 receptora NMDA w mózgu, wywołując jego stan zapalny, co objawia się przede wszystkim zaburzeniami pamięci, zachowania, świadomości i drgawkami. Ta nietypowa prezentacja objawów (dominują objawy psychiatryczne), profil pacjentów (relatywnie młode kobiety pomiędzy 2. a 5. dekadą życia), normalny lub zupełnie atypowy obraz MRI mózgu oraz obecność łagodnego guza jajnika czyni autoimmunologiczne zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA unikatowym spośród paranowotworowych zapaleń mózgu [1].

Charakterystyczny dla autoimmunologicznego zapalenia mózgu związanego z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA jest fakt, że dotyczy z reguły wcześniej zdrowych, młodych kobiet, u których nagle pojawiają się zaburzenia emocjonalne [3]. Opisywana jednostka chorobowa 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 kolejnych kilku lub kilkunastu dni dołączają się objawy psychiatryczne, jak mania, paranoja, często zaburzenia lękowe, rzadziej obserwuje się zaburzenia pamięci czy zachowania stereotypowe [2, 3], często stawiane są nietrafione diagnozy — nowo wykryta schizofrenia czy choroba dwubiegunowa. W tym okresie do 77% chorych z powyższymi objawami konsultowanych jest przez psychiatrę. W ciągu miesiąca od wystąpienia 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 [3]. Niestabilność ze strony układu autonomicznego była szczególnie wyrażona u opisywanej w niniejszej pacjentki — prezentowała ciężkie zaburzenia rytmu serca, wahania pomiędzy tachykardią a bradykardią, kilkakrotnie doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie asystolii, ustępującej po krótkotrwałym masażu pośrednim serca. Dane z piśmiennictwa wskazują, że niektórzy pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA wymagali czasowego wszczęcia stymulatora serca [2]. Aby usystematyzować charakterystyczne objawy, w 2013 roku dokonano podziału na 8 głównych grup: zaburzenia poznawcze, zachowania, pamięci i mowy, drgawki, zaburzenia ruchowe, utrata świadomości, dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego i centralna hipowentylacja [5].

Średnia wieku osób zapadających na autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA wynosi 21 lat, jednak w literaturze opisywane są przypadki pacjentów w wieku od 8. mż. do 85. rż. U dzieci najczęstszym objawem choroby są zaburzenia neurologiczne (dyskinezy, ruchy płasawicze). Zaburzenia pamięci i zachowania oraz centralna hipowentylacja to częstsze objawy u osób dorosłych [3, 5]. Około 80% chorych stanowią kobiety, a zespół dotyczy częściej osoby rasy azjatyckiej i czarnej [3].

Przy obecności tak mało charakterystycznych objawów właściwa i szybka diagnoza wydaje się trudna. Rezonans magnetyczny OUN w 67% przypadków nie jest diagnostyczny, w pozostałym odsetku wykazuje łagodne zmiany, nieodpowiadające ciężkości objawów prezentowanych przez chorego [2, 5]. Wynik badania 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 [2, 5]. Biopsja mózgu nie prowadzi do postawienia trafnej diagnozy — wynik jest z reguły prawidłowy lub wskazuje na niespecyficzne zmiany zapalne [2, 3]. Najważniejsze diagnostycznie jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego — wykazuje nieprawidłowości w 80% przypadków — pleocytozę limfocytarną, zwiększone stężenie białka i w 60% przypadków specyficzne struktury oligoklonalne — obraz sugeruje podłoże zapalne lub immunologiczne [1] i u wszystkich pacjentów potwierdzono syntezę przeciwciał przeciwko receptorom NMDA w płynie mózgowo-rdzeniowym [2]. Przeciwciała są również równolegle wykrywalne w surowicy (75%), mogą zniknąć po rozpoczęciu terapii immunosupresyjnej [2, 3]. Obec-

ność guza (38% przypadków) — najczęściej potworniaka jajnika (94%) [5] — występuje w większości u kobiet po 18. rż i częściej u rasy czarnej [2]. Niska wykrywalność wynika z obecności mikroskopijnych nowotworów germinalnych (potworniaków niedojrzałych), niemożliwych do stwierdzenia przy aktualnie stosowanej technologii obrazowej [3]. Jeśli u chorego wykryto przeciwciała przeciwko NMDA, należy dążyć do wykrycia guza, leżącego u podłoża choroby (USG miednicy, MRI, TK całego ciała, badanie PET, rzadziej laparoscopia zwiadowcza) [3], który niemal w 100% przypadków zawiera utkanie tkanki mózgowej [5].

Należy podkreślić, jak ważne jest zidentyfikowanie czynnika sprawczego we wczesnym stadium choroby, ponieważ rokowanie przy szybkim wdrożeniu właściwej terapii znacząco się poprawia [6]. Podstawowym postępowaniem leczniczym jest resekcja guza (jeśli występuje), co umożliwi całkowite wyleczenie bądź co najmniej przyspiesza poprawę stanu chorego zaraz po wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego I rzutu (80% przypadków) [1, 2]. Gdy leczenie immunosupresyjne I rzutu (glikokortykoidy w dużych dawkach podawane dożylnie, plazmaferezy, podaż immunoglobulin) nie przynosi natychmiastowej poprawy, wdrożenie immunoterapii II rzutu (cyklofosfamid, rituksymab) najczęściej przynosi pożądany efekt i wycofywanie objawów choroby (65% przypadków) [2, 5]. Nie istnieje zdefiniowany protokół kolejności stosowania powyższego leczenia, ani I, ani II rzutu, nie udowodniono też skuteczności stosowania poszczególnych leków w kolejności następującej po sobie czy równoległe [5]. Do czynników poprawiających rokowanie należy, oprócz wczesnego wdrożenia leczenia, łagodne nasilenie objawów w ciągu pierwszych 4 tygodni od ich wystąpienia i brak konieczności leczenia w warunkach intensywnej terapii [5]. W 2013 roku opublikowano badanie, z którego wynika, że w ciągu 24 miesięcy u 12% leczonych chorych dochodzi do nawrotu choroby, ale u 67% z nich objawy są mniej nasilone i nawrót rzadziej dotyczy osób poddanych immunoterapii II rzutu. Usunięcie guza i immunoterapia prowadzą do znaczącej poprawy stanu neurologicznego u 81% leczonych [5], a pomimo ciężkości nasilenia objawów, autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA ma lepsze prognozy wyzdrowienia niż niemal wszystkie pozostałe paraneoplazmatyczne zapalenia mózgu [1]. Chorzy dobrze odpowiadają na stosowaną terapię, zwłaszcza leczenie immunosupresyjne, choć całkowity powrót do zdrowia może trwać co najmniej 18–24 miesiące [5]. Średni czas hospitalizacji wynosi 2,5 miesiąca [8]. Proces rekonwalescencji jest powolny i chory często wymaga dodatkowo terapii psychologicznej, zajęciowej i logopedycznej. Mimo to niektórzy chorzy przez długi czas zmagają się z zaburzeniami poznawczymi lub ruchowymi [3], a właściwe zachowania społeczne i wykonawcze powracają najpóźniej [2], 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 [8]. Nie zawsze jednak zakończenie choroby jest pozytywne — śmiertelność wynosi 7% [5] i najczęściej do zgonu dochodzi podczas pobytu na OIT. Wśród przyczyn wymieniano zakażenie, niewydolność oddechową, nagłe zatrzymanie krążenia oraz oporny na leczenie stan padaczkowy [2]. W 2013 roku opisano 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 i wielokrotnie powtarzanym cykлом leczenia immunosupresyjnego I i II rzutu utrzymywało się znamienne podwyższone stężenie przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy, co było poważnym czynnikiem prognostycznym. Zmarła po 25 miesiącach hospitalizacji [9].

PODSUMOWANIE

Celem opisu tej jednostki chorobowej jest zwrócenie uwagi na rzadką przyczynę zapalenia mózgu o podłożu autoimmunologicznym, które wcześniej rozpoznane daje szanse na pełne wyzdrowienie. Szczególną uwagę należy zwrócić na młode kobiety demonstrujące nietypowe kliniczne objawy ze strony OUN bez uchwytnych zmian w badaniach obrazowych, u których należy ukierunkować diagnostykę na obecność guza w jamie brzusznej.

Do 2014 roku literatura podawała 577 odnotowanych na świecie przypadków choroby [5]. Przypadki wcześniej rozpoznane o łżejszym przebiegu są w większości wyleczalne. Najczęstszą przyczyną zgonów są powikłania typowo rozwijane u chorych leczonych na OIT. Na skuteczność leczenia ma wpływ szybkość diagnozy, ciężkość przebiegu choroby, wczesne włączenie leczenia i właściwa terapia powikłań intensywnej terapii. Prowadzone w przyszłości badania powinny sformułować najlepszy schemat i długość stosowania terapii immunosupresyjnej, przyłożyć większą wagę do roli objawów prodromalnych — sugerujących odpowiedź zapalną i mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za obniżenie liczny receptorów NMDA [8].

Bardzo interesującą lekturą pomagającą zrozumieć, co dzieje się w umyśle chorego, jest książka nowojorskiej

dziennikarki Susannah Cahalan, która przeżyła autoimmunologiczne zapalenie mózgu, pod tytułem *Brain on fire. My month of madness* przetłumaczona również na język polski.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: brak.

Piśmiennictwo:

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu Hy, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25–36, doi: [10.1002/ana.21050](https://doi.org/10.1002/ana.21050), indexed in Pubmed: [17262855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17262855/).
2. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1): 63–74, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2), indexed in Pubmed: [21163445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21163445/).
3. 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, doi: [10.2147/TCRM.S61967](https://doi.org/10.2147/TCRM.S61967), indexed in Pubmed: [25061311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061311/).
4. Braverman JA, Marcus C, Garg R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A neuropsychiatric syndrome associated with ovarian teratoma. *Gynecol Oncol Rep*. 2015; 14: 1–3, doi: [10.1016/j.gore.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.gore.2015.07.004), indexed in Pubmed: [26793760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793760/).
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 157–165, doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1), indexed in Pubmed: [23290630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290630/).
6. Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev*. 2014; 36(8): 645–652, doi: [10.1016/j.braindev.2013.10.005](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.10.005), indexed in Pubmed: [24211006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211006/).
7. Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005; 58(4): 594–604, doi: [10.1002/ana.20614](https://doi.org/10.1002/ana.20614), indexed in Pubmed: [16178029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16178029/).
8. 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(12): 1091–1098, doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2), indexed in Pubmed: [18851928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851928/).
9. 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(12): 1566–1568, doi: [10.1001/jamaneurol.2013.3205](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3205), indexed in Pubmed: [24166348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166348/).

Adres do korespondencji:

lek. Rafał Wójtowicz
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
e-mail: rafalwojtowicz1@wp.pl

Przyjęto: 6.12.2016 r.

Zaakceptowano: 17.02.2018 r.