

# Neurologické ochorenie so psychiatrickou symptomatológiou. Kazuistika autoimúnnej anti-NMDAR encefalítidy

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Darina Buzassyová<sup>2</sup>, MUDr. Katarína Balažovjehová<sup>1</sup>, MUDr. Miriam Kolníková<sup>1</sup>, MUDr. Rudolf Riedel, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP Bratislava

<sup>2</sup>Detská klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny SZU a DFNSP Bratislava

**Autori referujú kazuistiku 13-ročného chlapca, u ktorého sa po troch dňoch nevoľnosti a vracania liečeného metoklopramidom objavila dezorientovanosť, agitovanosť a výrazná verbálna a brachiálna agresivita. Negatívny nález v MRI, pomalá aktivita v EEG a lymfocytárna pleiocytóza v likvore svedčili o zápalovom ochorení mozgu, encefalitíde. Etiologické agens sa nepodarilo zistiť. Liečba kortikoidmi, herpesínom a antipsychotikami bola bez efektu. Pretrvávala agresivita, zmätenosť, halucinácie, dystónie v tvári a na horných končatinách a generalizované epileptické záchvaty. Pozitívna protilátok proti NMDA receptorom v sére špecifikovala ochorenie ako autoimúnnu (limbickú) encefalítidu s protilátkami proti NMDA receptorom. Po intenzívnej eliminačnej liečbe opakovanou plazmaferézou, kortikoidmi a IVIG sa stav v priebehu dvoch mesiacov upravil ad integrum.**

**Kľúčové slová:** akútna psychóza, autoimúnná encefalítida, protilátky proti NMDA receptorom, plazmaferéza.

Pediatr. prax, 2013, 14(4): 162–163

Neurológia a psychiatria majú spoločný substrát, zaoberajú sa ochoreniami mozgu. Neurológia sa zameriava na poruchy pohyblivosti, psychiatria na poruchy nálady, správania a osobnosti. V mnohých prípadoch sa však príznaky v rôznej miere kombinujú a spôsobujú diferenciálno-diagnostické problémy. Ochorenia mozgu, ktoré postihujú prevažne kortikálne štruktúry majú dominujúcu psychiatrickú symptomatológiu a klinický obraz zodpovedá obrazu akútnej psychózy. Správna diagnóza je nevyhnutnou podmienkou účinnej liečby. Autoimúnná encefalítida je jedným z takýchto ochorení.

## Kazuistika

Na Kliniku detskej neurológie DFNSP v Bratislave bol v júli 2012 prijatý 13-ročný chlapec s akútnym vznikom psychiatrických symptómov. RA aj OA boli bez pozoruhodností, prekonal bežné detské ochorenia, vážnejšie choroby nebol. Posledné tri dni pred prijatím mal stav nevoľnosti s opakovaným vracaním. Po symptomatickej liečbe metoklopramidom sa objavila porucha videnia, zmätenosť a motorický nepokoj s agresivitou (vykrikoval, nadával, ohrozoval rodičov nožom).

V neurologickom náleze pri prijatí dominovala kvalitatívna porucha vedomia, dezorientovanosť, zmätenosť, agresivita brachiálna aj verbálna (kopal, bil sa, hrešil), halucinácie a diskkrétne dyskinézy (záškľby ústnym kútikom a hornými končatinami). Psychiater predpokladal zmeny psychiky pri somatickom ochorení.

V laboratórnych vyšetreniach bola mierna hypernatrémia a metabolická alkalóza, CRP bolo negatívne. V CT, neskôr v MR vyšetrení mozgu sa nezistili žiadne patologické zmeny. V mozgomiechovom moku odobratého lumbálnou punkciou bol nález lymfocytárnej pleiocytózy (324/mono a 2/3 polynukleárov), hodnoty bielkovín boli v norme (310 mg/l), neboli zvýšené gamaglobulíny ani ich oligoklonová skladba. Vyšetrenie PCR a vyšetrenie protilátok v sére aj likvore nevedlo k identifikácii infekčného agens. V EEG vyšetrení bola asymetria záznamu so spomalením aktivity nad pravou hemisférou, s maximom fronto-parietálne v pásme théta-delta.

V klinickom obraze pretrvávala porucha správania s agresivitou, prehlbovala sa porucha vedomia až do obrazu soporu. Akútny vznik psychiatrickej symptomatológie s nálezom pleiocytózy v likvore poukazyval na zápalové ochorenie mozgu – encefalítidu nejasej etiologie. V liečbe podávané kortikoidy (methylprednisolon i. v.), acyklovir, a antipsychotická liečba, olanzapín a chlorpromazín. Napriek liečbe pretrvávala kvalitatívna porucha vedomia, delirantný stav s výraznou agresivitou a dyskinézy facio-brachiálneho typu. Pozitívna protilátok proti NMDA receptorom v sére a likvore špecifikovala ochorenie ako autoimúnnu (limbickú) encefalítidu s protilátkami proti NMDA receptorom. (Imunologický ústav, likvorologické laboratórium FN v Motole, Praha). Ďalšími vyšetreniami sme vylúčili onkologické ochorenie. Po 2 týždňoch od začiatku ochorenia bola vykonaná na Detskej klinike anestéziológie a intenzívnej medicíny

SZU a DFNSP opakovaná (7-krát) plazmaferéza so súčasným podávaním i. v. kortikoidov a následne i. v. gamaglobulínov. Liečba sa komplikovala prešokovým stavom pri krvácaní z duodenálneho vredu a dvomi generalizovanými epileptickými záchvatmi, ktoré sa objavili v 6. týždni ochorenia. Antiepileptická liečba valproátom spôsobila trombocytopéniu a vymenila sa za karbamazepín. Záchvaty sa už neopakovali. Po imunomodulačnej liečbe v priebehu nasledujúcich 6 týždňov sa stav postupne zlepšoval s reziduálnou poruchou koncentrácie pozornosti a emocionálnou labilitou pri prepustení do ambulantnej starostlivosti. Následná 6-mesačná liečba s podávaním IVIG raz mesačne viedla k úprave stavu ad integrum.

## Diskusia

Anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) encefalítida je nová, klinicky dobre definovaná chorobná jednotka asociovaná s poruchou nálady, správania a osobnosti, zrakovými a sluchovými halucináciami, ktorá pripomína akútnu psychózu. Pri progresii ochorenia sa objavujú epileptické záchvaty, kvantitatívna porucha vedomia, stereotypné pohyby charakteru oro-facio-brachiálnych dyskinéz a dysautómia. Ide o (auto-)imunitne sprostredkovanú encefalítidu s tvorbou protilátok proti NR1 podjednotke NMDA receptoru, ktoré sú prítomné v sére a v likvore pacientov a identifikovali sa len nedávno, v roku 2007 (3). Mechanizmus spúšťajúci imunitnú reakciu nie je známy. V dospelosti, menej u detí, je častý výskyt onkologického ochorenia,

ovariálneho teratómu u žien a nádorov testes u mužov, ktoré exprimujú NMDA receptory. Asi u 60 % pacientov je však prítomná tvorba protilátok bez prítomnosti nádoru. Predpokladá sa parainfekčný mechanizmus pri mykoplazmovej infekcii alebo influenzy s genetickým komponentom viazaným na HLA systém. Protilátky sa rýchlo viažu na NMDA receptory uložené na povrchu neurónu a spôsobia úplnú, ale reverzibilnú poruchu ich funkcie. NMDA receptor je špecifický na napätí závislý glutamátový receptor, ktorý reguluje synaptický prenos. NMDA receptory sú lokalizované predovšetkým v limbickom systéme a manifestujú sa poruchami pamäti, halucináciami a paranojou. Ich porucha sa dáva do súvislosti so schizofréniou a niektorými formami demencie. V likvore je prítomná lymfocytárna pleiocytóza, môžu byť zvýšené IgG a oligoklonové protilátky. V EEG vyšetrení býva spomalenie základnej aktivity do pásma théta-delta. MR vyšetrenie mozgu je v norme, alebo môžu byť nešpecifické ložiskové zmeny so zvýšeným signálom v T2VO a FLAIR v rôznych

lokalitách CNS. Ochorenie je liečiteľné a pacienti javia výrazné zlepšenie či úplné uzdravenie, jednak po extirpácii tumoru a imunoterapii (kortikoidy, IVIG, plazmaferéza) alebo po imunoterapii. Cieľom liečby je odstrániť protilátky a zabrániť ich ďalšiemu tvoreniu. Metódou voľby je plazmaferéza, súčasne s i. v. kortikoidmi a IVIG. V prípade nepriaznivého priebehu sa odporúča cyklofosamid a/alebo rituximab. Prognóza je zvyčajne dobrá, ale 25 % pacientov má reziduálny neurologický nález a 25 % môže mať relaps. Priemerný čas hospitalizácie je 2,5 mesiaca (1).

### Záver

Autoimúna encefalitída nie je ochorením vzácnym, predpokladá sa, že je častejšia ako jednotlivé špecifické encefalitídy spôsobené vírusom *Herpes simplex*, *Varicella-zoster* alebo cytomegalovírusom. Pri vzniku akútnej psychiatrickej symptomatológie je potrebné na toto ochorenie myslieť a stanoviť protilátky proti NMDA receptorom. Autoimúna encefalitída je ochorením liečiteľným, po eliminácii protilá-

tok a potlačení ich tvorby sú NMDA receptory úplne funkčné a poruchy spôsobené stratou ich funkcie sú úplne reverzibilné. Vzhľadom na liečiteľnosť a priaznivú prognózu ochorenia je potrebné zaviesť stanovenie anti-NMDAR protilátok aj v laboratóriách v Slovenskej republike.

### Literatúra

1. 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 January; 10(1): 63–74.
2. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009 Jul; 66(1): 11–8.
3. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Drake H, 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 April 1; 54(7): 899–904

#### doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie  
LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
sykorap@nextra.sk

