

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirta Šašić

Autoimuni encefalitisi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirta Šašić

Autoimuni encefalitisi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za neurologiju, Zavoda za pedijatriju
Kliničkog bolničkog centra Zagreb u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Nine Barišić
i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Mentor rada: prof.dr.sc. Nina Barišić

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Autoimuni encefalitis.....	1
2. KLINIČKI OBLICI AUTOIMUNIH ENCEFALITISA	4
2.1. Anti-NMDAR encefalitis.....	4
2.2. Encefalitis uzrokovan kompleksom protutijela na naponom regulirane kalijeve kanale (VKGC).....	5
2.2.1. Anti-LGI1 encefalitis.....	6
2.2.2. Anti-CASPR2 encefalitis	6
2.3. Limbički encefalitis	7
2.4. Anti-AMPA encefalitis	9
2.5. Anti-GABA(A)R i anti-GABA(B)R encefalitis.....	9
2.5.1. Anti-GABA(B)R encefalitis.....	9
2.5.2. Anti-GABA(A)R encefalitis.....	10
2.6. Anti-GAD encefalitis	10
2.7. Anti-GlyR encefalitis	11
2.8. Anti-DPPX encefalitis	11
2.9. Encefalitis uzrokovan protutijelima na metabotropne glutamatne receptore (mGluR1 i mGluR5).....	12
2.10. Encefalitis uzrokovan protutijelima na intracelularne antigene	12
2.10.1. Encefalitis uzrokovan anti-Hu protutijelima	12
2.10.2. Encefalitis uzrokovan anti-Ma2 protutijelima.....	13
2.10.3. Encefalitis uzrokovan anti-Yo protutijelima	13
3. ZAKLJUČAK	14
4. ZAHVALE.....	15
5. LITERATURA:.....	16
6. ŽIVOTOPIS.....	20

Popis korištenih kratica:

AIE –	autoimuni encefalitis
AMPA –	alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionska kiselina
AŽS –	autonomni živčani sustav
CASPR2 –	contactin-associated protein 2
CMV –	citomegalovirus
CSAab –	antibodies against cell surface antigens
CT –	kompjutorizirana tomografija
DPPX –	dipeptidil peptidazi sličan protein 6
EBV –	Ebstein-Barr virus
EDB –	extreme delta brush
EEG -	elektroencefalografija
ELISA –	enzyme-linked immunosorbent assay
FLAIR –	fluid attenuated inversion recovery tehnika magnetske rezonance
GABA-A –	receptor gama-amino-maslačne kiseline tip A
GABA-B –	receptor gama-amino-maslačne kiseline tip B
GAD –	glutamatna dekarboksilaza
GlyR –	glicinski receptor
HSV1 –	herpes simplex virus tip 1
HSV2 –	herpes simplex virus tip 2
INAab –	antibodies against synaptic antigens
IVIG –	intravenski imunoglobulini
LG11 –	leucin rich, glyoma inactivated protein 1
MR –	magnetska rezonanca
mGluR1 –	metabotropni glutamatni receptor tip 1

mGluR5 – metabotropni glutamatni receptor tip 5
NMDAR – N-metil-D-aspartatni receptor
PCR – polimerazna lančana reakcija
PET – pozitronska emisijska tomografija
SŽS – središnji živčani sustav
SYAab – antibodies against synaptic antigens
T2 – T2 mjerena slika magnetskom rezonancom
UZV – ultrazvuk
VKGC – naponom regulirani kalijevi kanali
VZV – Varicella zoster virus

Sažetak

Autoimuni encefalitis

Mirta Šašić

Autoimuni encefalitis skupina su poremećaja koji se prezentiraju različitim kliničkim slikama – epileptičnim napadajima, psihijatrijskim poremećajima i poremećajima ponašanja, pokreta i autonomnog živčanog sustava. Ovisno o protutijelima nađenim u bolesnikovu nalazu cerebrospinalnog likvora, autoimune encefalitise možemo podijeliti u 3 grupe: encefalitis uzrokovani protutijelima na površinske antigene membrane, encefalitis uzrokovani protutijelima na antigene sinapse i encefalitis uzrokovani protutijelima na intracelularne antigene. Za ispravnu dijagnozu encefalitisa potrebno je provesti detaljnu dijagnostičku obradu uključujući testiranje na protutijela, MR mozga, EEG i lumbalnu punkciju. Veliki postotak autoimunih encefalitisa paraneoplastične je etiologije i iz tog razloga neophodno je sve pacijente dijagnostički obraditi u svrhu traženja moguće neoplazme. Što ranije uvođenje imunoterapije (kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini, plazmafereza, rituksimab i ciklofosfamid) i liječenje maligne tvorbe, ukoliko ona postoji, povećavaju vjerojatnost boljeg ishoda pacijenta. Uspješnost liječenja različita je i ovisi o tipu autoimunog encefalitisa od kojeg pacijent boluje. Relapsi bolesti se pojavljuju u određenom broju bolesnika i tada se u liječenje uvode rituksimab i ciklofosfamid.

Ključne riječi: autoimuni, encefalitis, imunoterapija, paraneoplastično

Summary

Autoimmune encephalitides

Mirta Šašić

Autoimmune encephalitides (AIE) are disorders characterized by various clinical manifestations – seizures, psychiatric and behavioral symptoms, movement disorders and autonomic disturbances. Depending on which type of antibodies are detected in the patient's cerebrospinal fluid (CSF), AIE are divided into three groups: those with antibodies to the cell surface proteins, those with antibodies to synaptic proteins and those with antibodies to intracellular antigens. Autoantibody testing, brain magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) and lumbar puncture are very important for the proper diagnosis of AIE. Many forms of AIE are paraneoplastic, therefore, all patients should be screened for tumors. Early immunotherapy (corticosteroids, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, rituximab and cyclophosphamide) improves patient outcome, as well as the treatment of the underlying malignancy. Rates of treatment success vary among different types of AIE. Some patients tend to relapse and then they are usually treated with second-line therapy.

Keywords: autoimmune, encephalitis, paraneoplastic, immunotherapy

1. UVOD

Encefalitis je pojam koji opisuje upalni proces tkiva mozga. Etiologija encefalitisa može biti vrlo raznolika, od imunološki posredovanih encefalitisa i paraneoplastičnih sve do genetskih, metaboličkih, posttraumatskih i intoksikacijskih. Svaki od njih zahtjeva složeni dijagnostički i terapijski pristup.

40% encefalitisa infektivne je etiologije, a barem 20% ih je imunološki posredovano (od kojih je najčešći anti-NMDAR encefalitis).

Veliki postotak, čak 40%, nejasne je etiologije i stoga predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov. ¹

Herpesvirusi (HSV1, HSV2, EBV, VZV, CMV), enterovirusi i flavivirusi, najčešći su uzročnici infektivnog encefalitisa.

1.1. Autoimuni encefalitis

Autoimuni encefalitis posljedica je imunološkog odgovora i stvaranja protutijela na antigene neurona. Najčešći patogenetski mehanizmi imunološkog odgovora u središnjem živčanom sustavu (SŽS) su molekularna mimikrija uz mehanizam promatrača i unakrižena reakcija protutijela.

Anti-neuronska protutijela mogu se klasificirati kao

1. Protutijela na površinske antigene membrane (CSAab)
2. Protutijela na antigene sinapse (SYAab) i
3. Protutijela na intracelularne antigene (INAab) ²

Tablica 1.³

	INAab (onkoneuralni antigeni)	CSAab i SYAab
antigeni	Hu, CRMP5, Yo, Ri, Ma2	NMDAR, AMPAR, GABA(B)R, Caspr2, LGI1, GlyR
dob	pretežno osobe starije dobi	sve dobne skupine, neki sindromi dominantno u dječjoj populaciji
prisutnost neoplazme	da	ovisno o antigenu i dobi
glavni patogeni mehanizam	citotoksične T stanice protutijela (?)	protutijela
odgovor na terapiju	samo 10-30% pacijenata pokazuje odgovor na liječenje	dobar odgovor, 75-80% bolesnika oporavljeno

Encefalitis posredovani CSAab-om (npr. encefalitis uzrokovan protutijelima na NMDAR) češće se pojavljuju u mladih i djece. Oboljeli dobro reagiraju na liječenje imunoterapijom. Mogu se, ali i ne moraju javiti uz prisutnost tumora. CSAab i SYAab ciljano djeluju na molekule koje sudjeluju u neurotransmisiji i na taj način dovode do neuralne disfunkcije.¹ Njihova patogenost dokazana je na eksperimentalnim modelima.

Encefalitis posredovani protutijelima na intracelularne antigene (npr. anti-Hu, anti-Ma, anti-Yo), češći su u odrasloj nego u dječjoj populaciji. Njihova patogenost je upitna i vrlo vjerojatno je epifenomen imunološke reakcije posredovane citotoksičnim T stanicama. Često su paraneoplastične etiologije (otuda i naziv onkoneuralni antigeni) i unatoč liječenju osnovne onkološke bolesti i provođenju imunoterapije, ishodi liječenja su većinom skromni. Skupina ove vrste poremećaja nerijetko se opisuje kao "klasični paraneoplastični neurološki sindromi".⁴

Klinička slika autoimunog encefalitisa može biti vrlo raznolika. Jedan od najčešćih simptoma su različite vrste epileptičnog napada, uključujući i epileptični status.⁵ U subakutnoj fazi bolesti, koja može trajati od par dana sve do par tjedana, uočljive su fluktuacije stanja svijesti (od postepenog smanjenja stupnja svijesti sve do kome) i kognitivnih funkcija. Abnormalni pokreti kao što su ataksija, distonija i mioklonus također mogu biti jedan od vodećih simptoma (npr. u encefalitisu uzrokovanim protutijelima na NMDAR najčešće su orofacijalne diskinezije, diskinezije trupa i udova te dijastonički položaj).⁶

U ranim fazama encefalitisa bolest se može manifestirati psihijatrijskim simptomima uključujući psihoze, agresiju, panične napadaje i euforiju. Često se opisuje i disfunkcija autonomnog živčanog sustava koja dovodi do hiper ili hipohidroze te poremećaja u vrijednostima krvnog tlaka i srčanog ritma. Klinička slika također može sadržavati i poremećaje spavanja kao što su insomnija, sleep apneja, hipersomnija i abnormalni pokreti tijekom spavanja.⁷

Iako širokog spektra i velike varijabilnosti, određeni klinički simptomi katkada mogu upućivati na pojedinu vrstu autoimunog encefalitisa i moguću vrstu protutijela.

Za uspostavljanje dijagnoze autoimounog encefalitisa potrebno je napraviti odgovarajuću dijagnostičku obradu. Pažnju treba posvetiti kliničkim simptomima koji nas mogu usmjeriti prema ispravnoj dijagnozi. Tijekom dijagnostičke obrade potrebno je utvrditi neurološki sindrom i specifična neuralna protutijela u plazmi i likvoru. Bolesniku se radi lumbalna punkcija i serološke pretrage (ELISA ili imunoblot) kako bi se dokazala ili isključila prisutnost protutijela. Ukoliko je serološki nalaz u serumu pozitivan, a u likvoru negativan, provodi se daljnja dijagnostika koja se sastoji od izlaganja tkiva mozga eksperimentalne životinje serumu bolesnika. Nakon izlaganja tkiva, provode se imunohistokemijske analize i analize kultura neurona. Tijekom dijagnostičke obrade od iznimne je važnosti isključiti prisutnost neoplazme. U te svrhe koristimo MR, CT i UZV i PET-CT. Biopsijom koštane srže može se isključiti infiltracija malignim stanicama i monoklonske gamapatije.

U terapiji AIE koriste se kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini, plazmafereza, rituksimab i ciklofosamid.⁸ Pokazalo se kako liječenje AIE ne bi trebalo odgađati jer rana imunoterapija uvelike poboljšava ishod.⁹ Liječenje započinje pulsnom terapijom metilprednosolona 10-30mg/kg/24 sata ili deksametazona 10mg/m² te intravenskih imunoglobulina 2g/kg kroz 5 dana. Ciklofosamid se dodaje u slučaju prisutnih pritutijela na NMDAR ili VKGC kompleks.¹⁰ U slučaju izostanka odgovora na prethodno navedenu terapiju, inducirana je primjena rituksimaba (375mg/m² kroz 24 sata i to jedanput tjedno kroz 4 tjedana).¹¹

2. KLINIČKI OBLICI AUTOIMUNIH ENCEFALITISA

2.1. Anti-NMDAR encefalitis

Encefalitis s protutijelima na N-metil-D-aspartatne receptore (NMDAR) najčešći je autoimuni encefalitis u dječjoj dobi. Prvi put je opisan 2007. godine u kohorti od 12 djevojčica, među kojima je njih 11 imalo i dijagnosticirani teratom ovarija.¹² Smatra se kako je infekcija herpes simplex virusom-1 jedan od okidača za anti-NMDAR encefalitis.¹

Tablica 2.¹

Dijagnostički kriteriji za anti-NMDAR encefalitis
Za dijagnozu je potrebno ispuniti sva tri kriterija
1. Najmanje 4 od sljedećih simptoma u trajanju < 3 mjeseca:
Abnormalno ponašanje ili kognitivna disfunkcija
Disfunkcija govora (ubrzani govor, verbalna redukcija, mutizam)
Epileptični napadaji
Poremećaji pokreta, diskinezija ili rigiditet/abnormalni položaj tijela
Smanjen stupanj svijesti
Disfunkcija AŽS ili centralna hipoventilacija
2. Najmanje 1 od sljedećih laboratorijskih nalaza:
Abnormalni EEG (fokalna ili difuzna usporena aktivnost, epileptična aktivnost, EDB)
Pleocitoza ili oligoklonalne trake u cerebrospinalnoj tekućini
3. Isključenje ostalih mogućih uzroka encefalitisa
Dijagnoza može biti postavljena ukoliko su prisutna 3 od gore navedenih simptoma i postavljena je i dijagnoza teratoma
Dijagnoza može biti postavljena uz prisutnost 1 od gore navedenih simptoma i igG anti-GluN1 protutijela, nakon isključenja ostalih mogućih uzroka

Klinička slika počinje prodromalnom fazom koju obilježavaju glavobolja, vrućica, mučnina i povraćanje. Nakon prodromalne faze u bolesnika se zamjećuju poremećaji ponašanja, psihoza, katatonija, promijenjeno stanje svijesti i poremećaji AŽS-a (poremećaji krvnog tlaka i srčanog ritma, hiper i hipohidroza). U odraslih pacijenata nerijetko je prisutan i gubitak pamćenja.

Epileptični napadaji i epileptični status česti su simptomi, a kod djece mogu biti i prvi pokazatelji ove bolesti. Diskinezije i žarični neurološki i senzorički ispadi također su jedni od simptoma, a najčešći su orofacijalne diskinezije, diskinezije trupa ili udova te distonički položaj.

Značanu dijagnostičku važnost ima utvrđivanje razine protutijela u serumu i likvoru bolesnika. Studije su pokazale da se u nalazu encefalograma (EEG) 30% bolesnika može uočiti EDB (extreme delta brush) ili tzv. delta-četka.¹³

Delta-četka se sastoji od kombinacije delta aktivnosti (1-3Hz) i superimponirane brze delta aktivnosti (20-30Hz), najčešće je simetrična i sinkronizirana, s predominantnim područjem u frontalnim regijama.⁴ Polovica bolesnika ima abnormalan nalaz MR-a (prolazna kortikalna i subkortikalna povećanja signala ili imbibicija kontrasta u područje moždanih ovojnica). U likvoru je prisutna limfocitna pleocitoza, intratekalna sinteza protutijela i ponekad proteinorahija. S obzirom na mogućnost postojanja neoplazme (u anti-NMDAR encefalitisu prvenstveno razmišljamo o teratomu), uputno je napraviti pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) i CT cijeloga tijela.

Anti-NMDAR encefalitis uspješno se liječi imunoterapijom (primjenjuju se kortikosteroidi, IVIG, plazmafereza, a u određenim slučajevima i rituksimab i ciklofosamid). Duljina oporavka bolesnika najčešće iznosi 3 mjeseca, a u četvrtine bolesnika javljaju se relapsi bolesti.⁶

2.2. Encefalitis uzrokovan kompleksom protutijela na naponom regulirane kalijeve kanale (VKGC)

Prvi podaci o bolesnicima s protutijelima na VKGC bilježe se od 2001. godine. U kliničkoj slici navedenih bolesnika opisuju se neuromiotonija, Morvanov sindrom (Morvanov sindrom ili fibrilirajuća korea, okarakterizirana je neuromiotonijom, boli, hiperhidrozom, gubitkom tjelesne težine, insomnijom i halucinacijama) i limbički encefalitis.¹⁴ Dva su glavna antigena koja čine kompleks protutijela na kalijeve voltažne kanale: epitempin (eng. leucin rich, glyoma inactivated protein 1, LGI1) i kontaktinu pridružen protein (eng. contactin-associated protein 2, CASPR2).

2.2.1. Anti-LGI1 encefalitis

LGI1 protutijela su najčešća protutijela iz skupine CSAab koja nalazimo u bolesnika s limbičkim encefalitisom. To su proteini hipokampusa, a vezani su K1 podjedinicom s presinaptičkim (ADAM23) i postsinaptičkim (ADAM22) LGI1 vezujućim proteinima.

Najčešće oboljevaju stariji muškarci (medijan je 60 godina).

Mioklonizmi se opisuju u 40%, a simptomi AŽS-a u 10% pacijenata.^{7,10,15}

Klinička slika najčešće se sastoji od limbičkog encefalitisa, hiponatrijemije i epileptičnih žarišnih i generaliziranih napadaja. Polovica bolesnika razvije faciobrahijalne distoničke napade (kratkotrajne unilateralne kontrakcije ruke, kraće od 3 sekunde, koje se mogu širiti u ipsilateralnu stranu lica i nogu) koji se mogu pojavljivati i do 50 puta dnevno.⁶ U 80% bolesnika uočava se abnormalni nalaz EEG-a – epileptiformna žarišta i fokalna ili difuzna spora cerebralna aktivnost.⁷

MR mozga obično pokazuje hiperintenzitete u području hipokampusa, kao i promjene u T2 u medijalnom dijelu temporalnog režnja koje upućuju na limbički encefalitis.^{5,16}

Anti-LGI1 encefalitis često dobro odgovara na terapiju steroidima i imunoglobulinima i plazmaferezu. Neke studije su pokazale da je odgovor na imunoterapiju mnogo brži nego u bolesnika s anti-NMDAR encefalitisom, međutim, čini se da je postotak krajnjeg oporavka i povratka svakodnevnim aktivnostima mnogo veći nakon liječenja anti-NMDAR encefalitisa nego nakon liječenja anti-LGI1 encefalitisa.¹⁷

2.2.2. Anti-CASPR2 encefalitis

CASPR2 je adhezijska molekula vezana uz hipokampus i Ranvierove čvorove mijeliniziranih aksona. Anti-CASPR2 protutijela najčešće nalazimo uz kliničku sliku difuznog encefalitisa, neuromiotonije, povećane ekscitabilnosti perifernih živaca (miokimija, fascikulacije, grčevi) i Morvanovog sindroma. Od ostalih simptoma mogući su disautonomija i poremećaji spavanja. Od ovog oblika encefalitisa najčešće oboljevaju stariji muškarci (medijan 60 godina), a trećina je povezana s paraneoplastičnom etiologijom (timom, karcinom pluća).^{18,19}

Određeni broj pacijenata ima pozitivan nalaz protutijela na VKGC, međutim, negativan nalaz nakon specifičnog testiranja na anti-LGI1 i anti-CASPR2 protutijela. Klinička slika tih bolesnika je različita, od periferne neuropatije i encefalitisa do febrilitetom induciranog refrakternog epileptičkog statusa (FIRES), epilepsije i Creutzfeldt-Jakobove bolesti. Liječenje imunoterapijom, nažalost, nije u svih pacijenata uspješno.

2.3. Limbički encefalitis

Limbički encefalitis generalizirana je upala koja zahvaća područje limbičkog sustava (hipokampus, hipotalamus, talamus, amigdala, forniks i strukture povezane s moždanim stablom). Pojam "limbički encefalitis" prvi puta se spominje 1968. godine u opisu bolesnika čiji su simptomi bili gubitak pamćenja i demencija udruženi s karcinomom pluća.²⁰ Neoplazme i infekcije etiološki su najznačajniji uzroci ovog encefalitisa.²¹ Oko 10% djece s limbičkim encefalitisom ima neoplazmu (Hodgkinov limfom, neuroblastom, teratom ovarija).⁶ U bolesnika s limbičkim encefalitisom nalazimo protutijela na intracelularne antigene (anti Hu, Ma2, amfifizin) ili protutijela na površinske antigene (anti-AMPA, anti-GABA(B), anti-LGI1). Nalaz visokog titra VKGC/LGI1 u visokom je postotku povezan s limbičkim encefalitisom. Opisana su i protutijela na glutamatne receptore (anti-GluR5) uz koje se veže oblik encefalitisa zvan Ophelijin sindrom (klinički se prezentira gubitkom pamćenja, psihozom i Hodgkinovim limfomom).²²

Tablica 3. Najčešće neoplazme povezane s paraneoplastičkim limbičkim encefalitisom²³

Mikrocelularni karcinom pluća	50%
Tumori testisa	20%
Karcinom dojke	8%
Hodginova bolest	4%
Nezreli teratom	4%
Timom	2%

Klinička slika subakutnog je tijeka, a karakterizirana je amnezijom, kongnitivnom disfunkcijom i epileptogenim žarištima u temporalnim režnjevima. Od kliničkih simptoma, opisani su poremećaji ponašanja, pozornosti i pamćenja, poremećaji kretanja (slični mioklonizmu) i poremećaji spavanja, uz epileptičke napadaje i konfuziju. Važno je istaknuti kako su paraneoplastični limbički encefalitis i njemu pridruženi simptomi u 60% bolesnika javljaju kao prva manifestacija maligne bolesti, a medijan postavljanja onkološke dijagnoze je 3,5 mjeseca.²³

Iz prethodnog se jasno uočava potreba za detaljnom dijagnostičkom obradom u takvih bolesnika, a s ciljem pronalaženja podležeće neoplazme.

U polovice bolesnika nalaz MR-a je uredan, dok se u nalazu MR-a druge polovice bolesnika uočavaju hiperintenziteti u T2, najčešće u području hipokampusa.

U većine pacijenata nalaz EEG-a pokazuje nespecifičnu i sporu difuznu aktivnost s epileptiformnim žarištima. U likvoru od gotovo 80% pacijenata nalazi se umjerena limfocitna pleocitoza i povećana koncentracija proteina.²⁴

Diferencijalno-dijagnostičkim pristupom potrebno je isključiti druge moguće uzroke encefalitisa. Metaboličke i toksične encefalopatije mogu se prezentirati akutnim konfuznim stanjem sličnim limbičkom encefalitisu. Neke infekcije SŽS-a, kao što su infekcije herpes simplex virusom i flavi virusom, teško je razlučiti od autoimunog limbičkog encefalitisa, s obzirom da se obje etiologije mogu prezentirati sličnom kliničkom slikom (promjene u temporalnim režnjevima, promjene u ponašanju i epileptični napadaji). Za ispravno postavljanje dijagnoze koristi se polimerazna lančana reakcija (PCR).

Liječenje limbičkog encefalitisa paraneoplastične etiologije usmjereno je na liječenje maligne bolesti. Osim liječenje neoplazme jednako je važno i bolesnika liječiti imunosupresivnom terapijom (metilprednisolon, imunoglobulini i plazmafereza). Ako bolesnik ne odgovara na prvu liniju imunoterapije, liječenje se pokušava s drugom linijom imunoterapije (rituksimab i ciklofosamid). Kombinacijom ovakvog liječenja postižu se bolji rezultati i smanjuju se morbiditet i mortalitet bolesnika.²⁵ Prognoza paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa je loša. Provedeno istraživanje Gultekina i suradnika ukazuje na to da bolesnici s pozitivnim protutijelima imaju lošiju prognozu od bolesnika u kojih nisu dokazana protutijela (64% bolesnika u kojih nisu

dokazana protutijela imali su značajno poboljšanje neuroloških simptoma u odnosu na bolesnike s dokazanim anti-Hu i anti-Ma2 protutijelima.)²³

2.4. Anti-AMPA encefalitis

Encefalitis uzrokovan protutijelima na površinske antigene receptora alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionske kiseline (AMPA receptor) najčešće se opisuje u žena srednje životne dobi (medijan je 60 godina).^{26,27} Karakteristični simptomi koje nalazimo u bolesnika su epileptični napadaji, poremećaji pamćenja i psihijatrijski poremećaji (psihoze). Neki bolesnici se žale i na poremećaje spavanja.

Anti-AMPA encefalitis u čak 64% bolesnika je paraneoplastične etiologije (najčešće vezan uz timom, karcinom pluća, karcinom dojke i teratom jajnika).

MR mozga pokazuje u T2 hiperintenzitete u medijalnom području temporalnog režnja. U nekih bolesnika ponekad se nađe nalaz demijelinizacijskih lezija. Pleocitoza i oligoklonalne trake mogući su nalaz u cerebrospinalnoj tekućini.¹⁵

Bolesnici većinom dobro odgovore na liječenje imunoterapijom, međutim, u 60% njih postojat će relapsi.²⁶ Nakon više uzastopnih relapsa, u nekih bolesnika dolazi do trajnog deficita pamćenja i kognitivnog deficita.

2.5. Anti-GABA(A)R i anti-GABA(B)R encefalitis

Anti-GABA(A)R i anti-GABA(B)R encefalitis su encefalitis nastali zbog prisutnosti protutijela na receptore gama-aminomaslačne kiseline tipa A i tipa B.

2.5.1. Anti-GABA(B)R encefalitis

Anti-GABA(B)R encefalitis okarakteriziran je teškim epileptičnim napadajima i epileptičnim statusom.²⁶ Od simptoma zabilježeni su i ataksija i opsoklonus-mioklonus. U skoro polovici pacijenata nađen je i sitnostanični karcinom pluća i smatra se da su protutijela na GABA receptor tip B najčeći nalaz protutijela u

oboljelih od encefalitisa i karcinoma pluća. Prognoza oprovaka od encefalitisa u uskoj je vezi s liječenjem podležeće neoplazme.²⁸

2.5.2. Anti-GABA(A)R encefalitis

Anti-GABA(A)R encefalitis prvi puta je opisan 2014. godine i to u 6 pacijenata (2 muške djece, 1 ženske tinejdžerice i 3 muških odraslih). Pacijenti su razvili progresivnu encefalopatiju, kognitivne poremećaje, promjene u ponašanju, refraktorne epileptičke napade i multifokalne lezije vidljive na MR-u mozga. U nalazu likvora većine pacijenata nađena je limfocitna pleocitoza i oligoklonalne trake. Studije su pokazale kako je u 27% pacijenata nađena maligna tvorba, od kojih je najčešća bio timom. Određeni broj bolesnika bolovao je i od pridruženih autoimunih poremećaja kao što su tireoiditis i miastenija.²⁹⁻³¹

2.6. Anti-GAD encefalitis

Anti-GAD encefalitis uzrokovan je protutijelima na glutamatnu dekarboksilazu. Glutamatna dekarboksilaza enzim je koji katalizira pretvorbu glutamatne kiseline u GABA neurotransmitter. Osim toga, poznata je činjenica da se anti-GAD protutijela povezuju s još nekim kliničkim entitetima kao što su diabetes mellitus ovisan o inzulinu i stiff person sindrom. Vodeći simptomi bolesnika koji boluju od stiff person sindroma su fluktuacija rigiditeta aksijalnih mišića, najčešće u donjim udovima i bolni spazmi.

Ataksija koja je povezana s prisustvom anti-GAD protutijela obično se razvija mjesecima ili godinama. U 7% bolesnika razvijaju se epileptogena žarišta u području temporalnog režnja, a njih 5% razvije sliku limbičkog encefalitisa.^{32 33}

Anti-GAD protutijela rijetko imaju paraneoplastičnu etiologiju. Međutim, ukoliko su anti-GAD protutijela prisutna u pacijenata koji boluju od limbičkog encefalitisa ili paraneoplastičkih sindroma (paraneoplastična cerebelarna degeneracija, encefalitis i

opsoklonus-mioklonus), potrebno je napraviti detaljnu dijagnostičku obradu u cilju traženja podležeće neoplazme.

2.7. Anti-GlyR encefalitis

Protutijela na alfa-1 podjedinicu glicinskih receptora prvi su puta opisana u pacijenata s progresivnim oblikom enefalomijelitisa uz koji su uključeni i rigiditet i mioklonus.^{34–36} Simptomi bolesnika nalikuju onima koji nastaju pri trovanju strihninom – povećani mišićni tonus i spazmi i hiperekpleksija.

Anti-GlyR protutijela od nedavno se povezuju i s cerebelarnom ataksijom udruženom s anti-GAD protutijelima, kao i s demijelinizacijskim procesima (uključujući optički neuritis i multiplu sklerozu). Patofiziološka uloga i klinička značajnost protutijela u prethodno navedenim procesima još uvijek nije utvrđena.^{37,38} U bolesnika s anti-GlyR protutijelima nalaz neoplazme nije uobičajen, međutim, opisani su slučajevi bolesnika s timomima, sitnostaničnim karcinomom pluća, karcinomom dojke i kronično limfocitnom leukemijom.¹

2.8. Anti-DPPX encefalitis

Dipeptidil peptidazi sličan protein 6 podjedinica je kalijevih kanala koji se nalaze u hipokampusu, malom mozgu, strijatumu i mijenteričnom pleksusu. Simptomi koji se javljaju u oboljelih od ovog oblika encefalitisa su mioklonus, tremor, epileptični napadaji, konfuznost, agitacija, stiff-person sindrom.^{39 40}

Pacijenti nerijetko pate od gastrointestinalnih tegoba – diareje ili konstipacije. Manji dio pacijenata boluje od neoplazme od kojih je najčešći limfom.

Nalaz likvora u većine bolesnika ukazuje na povećanu koncentraciju proteina i pleocitozu.

2.9. Encefalitis uzrokovan protutijelima na metabotropne glutamatne receptore (mGluR1 i mGluR5)

Metabotropni glutamatni receptori 1 i 5 moduliraju depresiju sinapse u području Purkinjeovih stanica (mGluR1) i hipokampusa (mGluR5).

Anti-mGluR1 protutijela zabilježena su u određenom broju pacijenata s cerebelarnom degeneracijom^{22,41}, uz koju se mogu pridružiti i slijedeći simptomi – diplopija, kognitivni deficit i paranoja. Neoplazme koje se najčešće vežu uz ova protutijela su adenokarcinom prostate i hematološki tumori (Hodgkinov limfom).⁴² Odgovor na imunoterapiju je varijabilan.

Klinička slika oboljelih od anti-mGluR5 encefalitisa najčešće je okarakterizirana Ophelijinim sindromom (gubitkom pamćenja, psihozom i Hodgkinovim limfomom). Carr u svojim radovima među prvima opisuje takve bolesnike kao vrlo konfuzne i neorijentirane u vremenu.⁴³ Nakon liječenja limfoma i provedene imunoterapije veliki broj pacijenata se relativno dobro oporavlja.

2.10. Encefalitis uzrokovan protutijelima na intracelularne antigene

Protutijela na intracelularne antigene češće nalazimo u odrasloj populaciji nego u dječjih bolesnika. Nerijetko su paraneoplastične etiologije, otuda i njihov naziv onkoneuralni antigeni.

2.10.1. Encefalitis uzrokovan anti-Hu protutijelima

Anti-Hu protutijela prva su opisana onkoneuralna protutijela. Bolesnici koji imaju pozitivna anti-Hu protutijela najčešće pokazuju simptome poremećaja pamćenja, cerebelarne degeneracije, encefalitisa i encefalomijelitisa.⁴⁴

Sama protutijela nisu direktno patogena već je njihova uloga posredovana citotoksičnim T limfocitima što su potvrdile patološke studije pronalaskom infiltrata limfocita u zahvaćenom tkivu. Poveznica između anti-Hu protutijela i sitnostaničnog karcinoma pluća veoma je jaka, u nekim studijama postotak oboljelih od navedenog karcinoma i pozitivna protutijela pronađena su u čak 86% pacijenata.² Unatoč pokušajima liječenja maligne tvorbe i uvođenju imunoterapije, rezultati liječenja nisu previše uspješni.

2.10.2. Encefalitis uzrokovan anti-Ma2 protutijelima

Anti-Ma2 protutijelima uzrokovan encefalitis u pravilu se javlja u mladih muškaraca koji imaju karcinom testisa. U takvih pacijenata očekivana i bolja prognoza, zbog mogućnosti potpunog odstranjenja neoplazme orhidektomijom.⁴⁵

Sukladno tome, u svih muških pacijenata koji se prezentiraju paraneoplastičnim limbičkim encefalitisom potrebno je usmjeriti dijagnostiku prema pronalaženju neoplazme testisa. Najčešći simptomi vezani uz ovaj oblik encefalitisa su rigiditet, parkinsonizam, pareza pogleda prema gore, narkolepsija, katapleksija, hiperfagija, hipokinezija, hipofonija, hipertermija, blefarospazam i trizmus. MR pokazuje T2 i FLAIR promjene u području bazalnih ganglija, temporalnih režnjeva, moždanom deblu i hipokampusu.⁶

U nekih bolesnika djelotvorna je terapija L-dopom s karbidopom.⁴⁶

2.10.3. Encefalitis uzrokovan anti-Yo protutijelima

U 90% slučajeva ova protutijela nađena su u oboljelih od karcinoma dojke i ovarija.⁴⁷ Oboljeli pacijenti s pozitivnim protutijelima često imaju simptome cerebelarne degeneracije. Kao i kod ostalih protutijela na intracelularne antigene, smatra se kako i anti-Yo protutijela nisu sama po sebi patogena već je njihovo djelovanje posredovano citotoksičnim limfocitima T.

3. ZAKLJUČAK

Autoimuni encefalitis uzrokovani su trima skupinama protutijela: protutijelima na površinske antigene membrane, antigene sinapse i intracelularne antigene.

U dječjoj dobi češće su parainfekciозne i idiopatske, a rjeđe paraneoplastične etiologije.⁶ Klinička slika vrlo je različita i može biti akutnog i subakutnog tijeka, a najčešći simptomi su epileptični napadaji, poremećaji ponašanja, spavanja i autonomnog živčanog sustava te kognitivni deficit.

Najčešći oblik autoimunog encefalitisa u dječjoj dobi je onaj s protutijelima na NMDA receptor.

Metode slikovnog prikaza mozga i lumbalna punkcija te serologija u svrhu traženja prisutnih protutijela važne su dijagnostičke metode. Potrebno je isključiti prisutnost neoplazme s obzirom na mogućnost da je encefalitis paraneoplastične etiologije.

Pravovremeno započinjanje liječenja imunoterapijom od velike je važnosti i ide u prilog željenom terapijskom ishodu.

4. ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Nini Barišić, na uloženom vremenu, strpljenju i savjetovanju pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj prekrasnoj obitelji na njihovoj ljubavi i podršci tijekom studiranja i što su mi omogućili da slijedim svoju ljubav prema medicini.

5. LITERATURA:

1. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(1):41-49. doi:10.1590/0004-282x20170176
2. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1. doi:10.3988/jcn.2016.12.1.1
3. Stich O, Rauer S. [Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis]. *Nervenarzt*. 2014;85(4):485-98; quiz 499-501. doi:10.1007/s00115-014-4030-x
4. Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2012;18(2, Neuro-oncology). https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2012/04000/Paraneoplastic_Disorders_of_the_CNS_and_Autoimmune.12.aspx.
5. Kaphingst KA, Persky S, Lachance C. NIH Public Access. 2010;14(4):384-399. doi:10.1080/10810730902873927.Testing
6. Barišić N, Vrsaljko N, Zvonar V, Tešović G. Autoimune encefalopatije u djece: Klasifikacija, dijagnostika i liječenje. *Paediatr Croat*. 2014;58(4):270-277. doi:10.13112/PC.2014.47
7. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014;83(20):1797-1803. doi:10.1212/WNL.0000000000000991
8. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.Treatment
9. Bien PCG, Cellucci T, Cortese I, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2017;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.A
10. Dalmau PJ, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis Prof Josep Dalmau , Department of Neuroscience , University of Pennsylvania School of Medicine (Prof R Balice-Gordon , PhD), Philadelphia , PA , USA The syndrome. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2.Clinical
11. Kröll-Seger J, Bien CG, Huppertz HJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disord*. 2009;11(1):54-59. doi:10.1684/epd.2009.0237
12. 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
13. Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, et al. Early electro-clinical features may

- contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(12):2354-2361. doi:10.1016/j.clinph.2013.05.023
14. van Sonderen A, Schreurs MWJ, de Bruijn MAAM, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology.* 2016;86(18):1692 LP-1699. <http://n.neurology.org/content/86/18/1692.abstract>.
 15. Höftberger R, Van Sonderen A, Leyboldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015;84(24):2403-2412. doi:10.1212/WNL.0000000000001682
 16. Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, et al. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: One potential etiology for mesial temporal sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):84-89. doi:10.3174/ajnr.A3633
 17. Vincent A. Autoimmune Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):e3-e3. doi:10.1136/jnnp-2014-308883.15
 18. Wong A, Martinez-hernandez E, Wilson C, et al. NIH Public Access. 2012;69(2):303-311. doi:10.1002/ana.22297.Investigations
 19. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology.* 2016;87(14):1449 LP-1456. <http://n.neurology.org/content/87/14/1449.abstract>.
 20. CORSELLIS JAN, GOLDBERG GJ, NORTON AR. "LIMBIC ENCEPHALITIS" AND ITS ASSOCIATION WITH CARCINOMA. *Brain.* 1968;91(3):481-496. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/91.3.481>.
 21. Adam VN, Marin D, Budinčević H, Mršić V. Paraneoplastički limbički encefalitis. 2012;66:29-32.
 22. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011;77(18):1698-1701. doi:10.1212/WNL.0b013e3182364a44
 23. Gultekin SH. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123(7):1481-1494. doi:10.1093/brain/123.7.1481
 24. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA_B receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology.* 2011;76(9):795-800. doi:10.1212/WNL.0b013e31820e7b8d
 25. Munshi SK, Thanvi B, Chin SK, Hubbard I, Fletcher A, Vallance TR. Paraneoplastic limbic encephalitis—case report and review of literature. *Age Ageing.* 2005;34(2):190-193. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afi017>.
 26. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. Receptor Location. 2010;65(4):424-434. doi:10.1002/ana.21589.AMPA
 27. Graus F, Boronat A, Xifró X, et al. THE EXPANDING CLINICAL PROFILE OF ANTI-AMPA RECEPTOR ENCEPHALITIS. *Neurology.* 2010;74(10):857 LP-859. <http://n.neurology.org/content/74/10/857.abstract>.
 28. Lancaster E, Martinez-hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and Antibodies to Neuronal Cell Surface Proteins. *Neurology.* 2011;77:179-189.

29. Petit-pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. HHS Public Access. 2016;13(3):276-286. doi:10.1016/S1474-4422(13)70299-0.Encephalitis
30. Spatola M, Petit-Pedrol M, Mateus B, et al. Investigations in GABA A receptor antibody-associated encephalitis. 2017.
31. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, et al. Identification and Characterization of GABA_A Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis. *J Neurosci*. 2014;34(24):8151 LP-8163. <http://www.jneurosci.org/content/34/24/8151.abstract>.
32. M. KA, L. VB, W. MD, P. SJ, W. AA. Refractory status epilepticus and glutamic acid decarboxylase antibodies in adults: presentation, treatment and outcomes. *Epileptic Disord*. 2016;18(1):34-43. doi:10.1684/epd.2016.0797
33. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131(10):2553-2563. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn183>.
34. Alexopoulos H, Akrivou S, Dalakas MC. Glycine receptor antibodies in stiff-person syndrome and other GAD-positive CNS disorders. *Neurology*. 2013;81(22):1962 LP-1964. <http://n.neurology.org/content/81/22/1962.abstract>.
35. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. PROGRESSIVE ENCEPHALOMYELITIS, RIGIDITY, AND MYOCLONUS: A NOVEL GLYCINE RECEPTOR ANTIBODY. *Neurology*. 2008;71(16):1291 LP-1292. <http://n.neurology.org/content/71/16/1291.abstract>.
36. Andrew McKeon, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *Arch Neurol*. 2013;70(1):44-50. doi:10.1001/jamaneurol.2013.574
37. Ataxia C. HHS Public Access. 2016;71(8):1009-1016. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1011.Cerebellar
38. Medsker B, Forno E, Simhan H, Juan C, Sciences R. HHS Public Access. 2016;70(12):773-779. doi:10.1097/OGX.000000000000256.Prenatal
39. Piepgras J, Höltje M, Michel K, et al. Anti-DPPX encephalitis: Pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology*. 2015;85(10):890-897. doi:10.1212/WNL.0000000000001907
40. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-arribas N, et al. Potassium Channels. 2014;73(1):120-128. doi:10.1002/ana.23756.Encephalitis
41. Smitt PS, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic Cerebellar Ataxia Due to Autoantibodies against a Glutamate Receptor. *N Engl J Med*. 2000;342(1):21-27. doi:10.1056/NEJM20001063420104
42. Liane D, Christoph O, Johann S, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol*. 2014;76(1):82-94. doi:10.1002/ana.24189
43. Carr I. THE OPHELIA SYNDROME: MEMORY LOSS IN HODGKIN'S DISEASE. *Lancet*. 1982;319(8276):844-845. doi:10.1016/S0140-6736(82)91887-6
44. Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124(6):1138-1148. doi:10.1093/brain/124.6.1138

45. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 Newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):767-773. doi:10.1136/jnnp.2007.118588
46. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127(8):1831-1844. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh203>.
47. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*. 2011;77(18):1690 LP-1690. <http://n.neurology.org/content/77/18/1690.abstract>.

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 4.2.1994. godine.

Pohađala sam Osnovnu školu Josipa Račića, a srednjoškolsko obrazovanje završila sam u XV. gimnaziji u Zagrebu.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam akademske godine 2012/2013.

Od 2013. godine član sam studentske udruge CroMSIC.

2015. godine, u sklopu CroMSIC-ovih akcija povodom obilježavanja Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a, sudjelovala sam u edukaciji učenika srednjih škola o spolno prenosivim bolestima.

U ljeto 2016. godine provela sam mjesec dana na profesionalnoj studentskoj razmjeni u Švedskoj koja se organizirala u suradnji CroMSIC-a i svjetske udruge studenata medicine IFMSA.

Tijekom razmjene odradila sam stručnu praksu u Sveučilišnoj bolnici u Orebru, na odjelu urologije.

Od 2013. godine aktivni sam član pjevačkog zbora MEF-a "Lege artis", koji je u prosincu 2017. godine dobio posebnu dekanovu nagradu za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

U slobodno vrijeme bavim se trčanjem, a najdraža disciplina mi je polumaraton. Službene polumaratone istrčala sam u Zagrebu, Splitu i Ljubljani.