

## **Autoimmunologiczne zapalenie mózgu jako możliwa przyczyna hospitalizacji psychiatrycznej nastolatków**

### **Autoimmune encephalitis as a possible reason for psychiatric hospitalization in the teenage population**

Anna Konopka<sup>1</sup>, Kamila Jaz<sup>1</sup>, Kamil Kapłon<sup>1</sup>, Dagmara Dylewska<sup>2</sup>,  
Marta Tyszkiewicz-Nwafor<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> SKN Psychiatrii Dzieci i Młodzieży przy Klinice Psychiatrii,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### **Summary**

Autoimmune encephalitis (AE) is a rare disease manifested by rapidly progressive short-term memory loss and other cognitive impairment accompanied by multiple disorders related to the limbic system involvement. The initial symptoms of autoimmune encephalitis may imitate other psychiatric disorders and delay the implementation of an appropriate treatment.

The case description of a 15-year-old patient with an initial diagnosis of psychotic disorder has been presented. Because of atypical course of an illness and an ineffective treatment with psychotropic drugs, additional tests were made including serological tests, a cerebrospinal fluid (CSF) analysis and magnetic resonance imaging. Due to the entire clinical picture an autoimmune encephalitis was suspected. The implemented treatment included steroid therapy, intravenous immunoglobulins (IVIG) and plasmapheresis. The treatment regimen was repeated until remission was achieved.

**Słowa kluczowe:** limbiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA, zaburzenia psychiczne

**Key words:** limbic encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, psychiatric disorders

## Wstęp

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (*Autoimmune Encephalitis* – AE) to rzadka jednostka chorobowa charakteryzująca się m.in. szybko postępującymi zaburzeniami pamięci krótkotrwałej i innych funkcji poznawczych, którym mogą towarzyszyć różnorodne zaburzenia zachowania, motywacji i emocji związane z zajęciem układu limbicznego [1]. AE występuje z częstością 13,7 przypadków/100 tysięcy osób, jakkolwiek w ciągu ostatniej dekady zaobserwowano znaczny wzrost zachorowań, zwłaszcza wśród dzieci i młodzieży [2, 3]. Stanowi ono 10–20% wszystkich rozpoznanych zapaleń mózgu i cechuje się wyższą częstością nawrotów oraz śmiertelnością na poziomie 6% [3–5]. Patofizjologia AE związana jest głównie z nieprawidłową reakcją limfocytów CD8+ skierowaną przeciwko białkom neuronalnym z wtórnym mechanizmem humoralnym [6]. Manifestacja kliniczna, stosunek płci i wiek wystąpienia pierwszych objawów zależą w dużej mierze od rodzaju wytwarzanych przeciwciał [7]. Najczęstszym typem przeciwciał wykrywanych w AE są przeciwciała zewnątrzkomórkowe, z których w 80% przypadków stwierdza się wytwarzanie przeciwciał przeciwko receptorowi kwasu N-metylo-D-asparaginowego (*N-methyl-D-aspartate* – NMDA) [4]. Drugą ważną grupą przeciwciał stwierdzanych u pacjentów z AE są przeciwciała wewnątrzkomórkowe – onkoneuronalne, których obecność przeważnie jest związana z współistniejącym nowotworem, najczęściej rakiem drobnokomórkowym płuca, jajnika, sutka, jąder czy grasiczakiem [8]. AE charakteryzuje się zwykle podoстрыm przebiegiem (do 6 tygodni), a w 50–70% przypadków pełną manifestację choroby poprzedzają objawy prodromalne, takie jak gorączka, bóle głowy i uczucie zmęczenia [6–9]. Do objawów zaburzeń pamięci krótkotrwałej, zaburzeń zachowania i emocji dołączają zaburzenia współistniejące w zależności od wytwarzanych przeciwciał, do których należą: zaburzenia psychotyczne, nastroju i lękowe [4, 7]. AE mogą towarzyszyć także zaburzenia orientacji, napady padaczkowe, zespoły katatoniczne, dystonie, skurcze miokloniczne oraz nadreaktywność przewodu pokarmowego [1].

Szerokie spektrum manifestacji klinicznej AE nastręcza trudności we właściwej interpretacji i kwalifikacji diagnostycznej, szczególnie w obliczu braku jednolitych kryteriów rozpoznania w 10 edycji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – ICD-10) [2].

W artykule prezentujemy zatem przypadek 15-letniego pacjenta z objawami ostrych zaburzeń psychotycznych oraz zmianami zachowania w przebiegu AE, który potwierdza, jak potrzebne jest poszerzenie diagnostyki różnicowej zaburzeń psychotycznych, szczególnie w wypadkach nietypowego obrazu klinicznego i braku odpowiedzi na standardowe leczenie farmakologiczne.

## Opis przypadku

15-letni pacjent, dotychczas nieleczony psychiatrycznie, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób psychicznych czy neurologicznych, został skierowany na oddział psychiatrii dzieci i młodzieży z powodu nagłej zmiany zachowania.

wania. Pacjent zgłaszał występowanie omamów słuchowych oraz wypowiadał treści o charakterze urojeń somatycznych. Twierdził np., że „schodzi z niego skóra”, „jego jelita pękają”. Dodatkowo był niespokojny i pobudzony psychoruchowo. Skarżył się na kłopoty ze snem oraz nieustępliwe bóle głowy. Wykluczono u niego używanie substancji psychoaktywnych. Na podstawie obrazu klinicznego postawiono wstępne rozpoznanie ostrych zaburzeń psychotycznych i włączono leczenie haloperydolem oraz olanzapiną. Zastosowane leczenie w odpowiednich dawkach i odstępach czasu nie przyniosło spodziewanego rezultatu. W trakcie hospitalizacji zwrócono uwagę na zmienne nasilenie okołodobowe wyżej opisanych objawów, którym towarzyszyły przejściowo zaburzenia orientacji i pamięci. Ponadto w podstawowym badaniu neurologicznym pacjent prezentował osłabioną siłę mięśniową kończyn górnych. Nie stwierdzono jednak dodatknych objawów oponowych. Zlecone badania morfologiczne i biochemiczne krwi obwodowej (poziom białka C-reaktywnego, prokalcytoniny, hemoglobiny; średnia waga hemoglobiny w czerwonej krwince, średnie stężenie hemoglobiny w erytrocycie, wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej, obecność jądrzastych krwinek czerwonych, badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusom cytomegalii i Epsteina-Barr) były prawidłowe. W związku z całokształtem obrazu klinicznego podjęto decyzję o wykonaniu badania głowy metodą rezonansu magnetycznego (MR). Opisano w nim w obszarze jąder podstawy oraz wieńca promienistego 8 ognisk hiperintensywnych we FLAIR i T2-zależnych. Największe ognisko miało wymiar do 13 mm i ulegało wzmocnieniu kontrastowemu w części centralnej, w związku z czym przeprowadzono diagnostykę różnicową. Uwzględniono w niej między innymi stwardnienie rozsiane, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia oraz autoimmunologiczne zapalenie mózgu. Wykonano także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Na podstawie podwyższonego stężenia białka i pleocytozy wysunięto podejrzenie autoimmunologicznego zapalenia mózgu.

Po ustaleniu rozpoznania we wrześniu 2019 roku pacjenta skierowano na oddział neurologii dziecięcej. W badaniach laboratoryjnych wykluczono zapalenie mózgu o etiologii bakteryjnej i wirusowej. Przeprowadzono szeroką diagnostykę laboratoryjną, podczas której uzyskano pozytywny wynik przeciwciał przeciwko gangliozydom podtypu 1 w klasie IgM (GM1 IgM) oraz wynik graniczny przeciwciał przeciwko gangliozydom podtypu 2 w klasie IgM (GM2 IgM) i IgG (GM2 IgG). Oznaczono również miano przeciwciał przeciwjądrowych (*Antinuclear Antibody* – ANA), które wynosiło 1/80. Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies* – ANCA) obecne były w mianie 1/10, typ świecenia okołojądrowy (*perinuclear Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies* – p-ANCA). Test na obecność przeciwciał onkoneuronalnych był ujemny.

W powtórnie wykonanym badaniu MR w sekwencji T2-zależnej i FLAIR widoczne były liczne, rozsiane hiperintensywne ogniska w obu półkulach mózgu, głównie w obrębie istoty białej na poziomie jąder podstawy, okołokomorowo i podkomorowo oraz po stronie lewej w odnodze tylnej torebki wewnętrznej na pograniczu z lewym wzgórzem. W porównaniu z poprzednim badaniem MR największa zmiana w prawej półkuli mózgu uległa dyskretnemu zmniejszeniu.

W kolejnym badaniu neurologicznym u pacjenta stwierdzono dodatkowo spowolnioną mowę, fasykulacje języka, osłabiony odruch kolanowy, dyskretne opadanie

kącika ust po stronie lewej i wygładzenie zmarszczek czoła. Ponadto podczas hospitalizacji na oddziale neurologicznym nadal utrzymywały się zaburzenia o charakterze urojeń, głównie somatycznych, zaburzenia snu i pamięci krótkotrwałej. Pacjent skarżył się na ból mięśni oraz duszność. Wykluczono przyczyny somatyczne zgłaszanych dolegliwości.

Początkowo włączono leczenie empiryczne cefotaksymem oraz acyklowirem. Kontynuowano także leczenie przeciwpsychotyczne, początkowo olanzapiną, a następnie rysperydonem. W trzeciej dobie hospitalizacji włączono sterydoterapię z zastosowaniem pulsów z metyloprednizolonu. W powtórny nakłuciu lędźwiowym zaobserwowano zmniejszenie liczby leukocytów oraz białka. Dołączono immunoglobuliny w dawce 2 g/kg masy ciała. Po zastosowaniu powyższego leczenia uzyskano remisję objawów. Pacjenta wypisano do domu, zalecając kontynuację leczenia rysperydonem w dawce 0,5–1 mg na dobę.

Po upływie około miesiąca od ustąpienia objawów u pacjenta nastąpił nawrót choroby. Przy ponownym przyjęciu do szpitala dominowały osłabiona siła mięśniowa kończyn oraz niewyraźna mowa. W toku diagnostyki wykonano ponownie badanie MR głowy, w którym uwidoczniło się utrzymujące się zmiany zapalne. Ponownie włączono sterydoterapię, plazmaferezę oraz terapię dożylnymi immunoglobulinami (*Intravenous Immunoglobulin* – IVIG) (150 g/dzień). Z powodu utrudnionego kontaktu, pojawienia się zachowań autoagresywnych oraz deklaracji samobójczych pacjenta skierowano na oddział psychiatrii dzieci i młodzieży. W trakcie hospitalizacji pacjent był okresowo pobudzony psychoruchowo, nieprzewidywalny w zachowaniu, wymagał użycia przymusu bezpośredniego w postaci unieruchomienia czterokończynowego. Po wdrożonym leczeniu (rysperydon do 5 mg, klonazepam do 4,5 mg, lorazepam do 2,5 mg) uzyskano poprawę stanu klinicznego i skierowano pacjenta w celu dalszego leczenia na oddział neurologii dziecięcej. W dalszym leczeniu zastosowano pulsy metyloprednizolonu, plazmaferezę (5 zabiegów) oraz przetoczenie IVIG w dawce 2 g/kg masy ciała.

Po 2 miesiącach pacjent został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem kolejnego przyjęcia do oddziału neurologii po miesiącu w celu kontynuacji terapii. Po ponownej hospitalizacji uzyskano całkowitą remisję objawów.

## Dyskusja

Nietypowy przebieg zaburzeń psychicznych nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne, współwystępujących z objawami neurologicznymi powinien skłonić lekarza do poszerzenia diagnostyki neurologicznej także w kierunku AE. Podstawowy objaw wymagający poszukiwania jego przyczyny to współwystępujące ataki padaczki. W przebiegu AE mogą również pojawiać się zaburzenia mowy, ogniskowe objawy neurologiczne oraz dyskinezy [10]. Na nietypowy obraz choroby mogą składać się zaburzenia psychiczne współwystępujące z bólami głowy, zaburzeniami świadomości i pamięci [10]. Obecne mogą być też objawy wynikające z pobudzenia układu autonomicznego, m.in. tachykardia czy hipertermia. Staranne wykluczenie innych możliwych przyczyn powyższych objawów jest ważne zwłaszcza u pacjentów bez obciążonego wywiadu w kierunku występowania zaburzeń psychicznych [11].

Jak dotąd nie zostały opracowane żadne jednoznaczne oficjalne kryteria dotyczące diagnozy AE. Nadal w wielu sytuacjach jest to rozpoznanie z wykluczenia. Na łamach „The Lancet Neurology” w 2016 roku Graus i wsp. [8] opisali kryteria AE. Rozpoznanie potwierdza spełnienie wszystkich 3 z nich:

1. Podostry początek (progresja choroby w czasie krótszym niż 3 miesiące): deficyty pamięci krótkotrwałej i/lub ograniczenie świadomości, letarg, objawy zaburzeń psychicznych.
2. Przynajmniej jeden z poniższych:
  - nowa zmiana ogniskowa w centralnym układzie nerwowym,
  - drgawki o nieustalonej etiologii,
  - pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym (leukocyty  $> 5/\text{mm}^3$ ),
  - zmiany w obrazie MR sugerujące zapalenie mózgu.
3. Wykluczenie innych przyczyn prezentowanych zaburzeń.

Na zapalenie mózgu wskazują podwyższone stężenia białka i leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ponadto MR może ujawniać hiperintensywne ogniska widoczne w sekwencji T2-zależnej i FLAIR, najczęściej ograniczone do płatów skroniowych, bądź też rozsiane zmiany obecne w szarej i białej istocie mózgu [8]. Badanie z użyciem elektroencefalografii może być przydatne w diagnostyce różnicowej napadów padaczkowych i obok MR znajduje zastosowanie w monitorowaniu rekonwalescencji pacjentów [8, 12].

Opisany w studium przypadku pacjent spełniał wyżej wymienione kryteria wstępnej oceny klinicznej AE m.in. dlatego, że potwierdzono u niego zarówno pleocytozę płynu mózgowo-rdzeniowego, jak i obecność charakterystycznych zmian w MR mózgu. Należy jednak pamiętać, że kryteria te zostały opracowane głównie z myślą o osobach dorosłych, a w ocenie badaczy istnieje konieczność sprecyzowania ich także dla populacji pediatrycznej [13].

Szybki rozwój i dostępność diagnostyki laboratoryjnej umożliwiły identyfikację wielu rodzajów przeciwciał powiązanych z poszczególnymi podtypami AE. U pacjenta nie wykazano obecności przeciwciał onko- i antyneuronalnych, lecz stwierdzono graniczne miana ANA i ANCA, które towarzyszą chorobom autoimmunologicznym, co nakierowało diagnostykę na AE [6]. Seronegatywny profil przeciwciał charakterystycznych dla AE u prezentowanego pacjenta nie wykluczał jednak etiologii AE. W obliczu niejednoznacznych kryteriów diagnostycznych oraz przy braku dostatecznie czułego i swoistego markera w rozpoznaniu AE podkreśla się zatem rolę wnikliwej oceny psychiatryczno-neurologicznej, poszerzonej o badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz analizę badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo miano przeciwciał GM1 stwierdzone u opisywanego pacjenta najprawdopodobniej nie miało związku z prezentowanymi zaburzeniami. Wcześniejsze doniesienia naukowe zwracają uwagę na korelacje między podwyższonym poziomem przeciwciał GM1 a obecnością zespołu Guillaina-Barrégo i jego odmian – zespołu Millera-Fishera i zapalenia pnia mózgu Bickerstaffa [6].

Należy podkreślić, że przebieg AE u naszego pacjenta jest nietypowy, na co wskazuje brak silnie wyrażonych objawów neurologicznych oraz brak objawów somatycz-

nych w fazie prodromalnej. Również objawy zaburzeń psychicznych, które dominowały u niego w momencie przyjęcia do szpitala, nie są charakterystyczną manifestacją AE w wypadku dzieci i młodzieży. W grupie pacjentów pediatrycznych w przebiegu AE częściej spotykane są objawy neurologiczne, takie jak padaczka oraz zaburzenia aktywności ruchowej pod postacią dystonii i ruchów pląsawiczych [3, 13–15].

Istnieje wiele podtypów autoimmunologicznego zapalenia mózgu, jednakże gdy analizuje się profil psychiatryczny opisywanego pacjenta, nasuwa się zaproponowana w 2008 roku jednostka autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDAR-AE) [16, 17]. Jest to najczęstsza postać AE manifestująca się zaburzeniami psychiatrycznymi, które występują w 60–80% przypadków [7, 12]. NMDAR-AE u dzieci przeważnie przebiega gwałtownie, co wynika z pojawienia się choroby w trakcie rozwoju układu nerwowego. Prowadzi to w ciągu 2 tygodni do stopniowego zastępowania nieswoistych, opisanych we wstępie, objawów prodromalnych zaburzeniami psychopatologicznymi, takimi jak: pobudzenie psychoruchowe, urojenia, zaburzenia poznawcze, w tym pamięci [6, 12]. W fazie prodromalnej zwykle występują także zaburzenia somatyczne, szczególnie typowa jest dysregulacja układu autonomicznego pod postacią hipertermii, zaburzeń rytmu oraz niestabilności hemodynamicznej [6, 7]. Chorobie mogą towarzyszyć również zaburzenia neurologiczne. Ostre napady padaczkowe opisuje się u ponad 80% badanych z NMDAR-AE (w większości o charakterze uogólnionym). Dodatkowo w badaniu elektroencefalograficznym można wykryć zwolnienie czynności podstawowej (fale delta i theta) w okolicach czołowo-skroniowych mózgu. Obraz ten jest charakterystyczny dla postaci NMDAR-AE [16].

Objawy psychiatryczne mogą być obecne także w przebiegu innych podtypów AE. W limbicznym zapaleniu mózgu z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi glutaminianowemu aktywowanemu L-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoksazolo propionianem (AMPA) zaburzenia te mogą być jedyną manifestacją choroby. Jeżeli natomiast nieprawidłowościom towarzyszą objawy żołądkowo-jelitowe (zwłaszcza biegunka ze znaczną utratą wagi), diagnostykę należy poszerzyć o oznaczenie przeciwciał skierowanych przeciwko podjednostce kanałów potasowych bramkowanych napięciem (*Dipeptidyl-peptidase-like protein 6* – DPPX), pojawiających się w przebiegu rozsianego AE [8, 18].

W początkowym stadium autoimmunologicznego zapalenia mózgu zaburzenia psychiatryczne mogą być jedynym objawem, dlatego pacjenci są często kierowani w pierwszej kolejności na oddział psychiatryczny i dopiero tam następuje weryfikacja diagnozy. Dotyczy to zwłaszcza postaci NMDAR-AE, gdzie obraz taki może dotyczyć 4% pacjentów [7, 11]. Obraz choroby sam w sobie nie naprowadza na właściwe rozpoznanie, co opóźnia wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego i tym samym pogarsza długoterminowe rokowanie pacjentów [12].

AE może być również powiązane z występowaniem zespołów paranowotworowych. Konieczny jest więc screening w kierunku choroby nowotworowej z użyciem właściwych technik diagnostyki obrazowej (ultrasonografii, tomografii komputerowej, MR). Ramy czasowe i charakter tych badań zależą w dużej mierze od rodzaju przeciwciał towarzyszących chorobie [1, 11]. Najwyższe ryzyko przypisywane jest obecności

przeciwciał onkoneuronalnych, stąd ich identyfikacja stanowi szczególne wskazanie do podejmowania działań profilaktyki wtórnej. Objawy AE często poprzedzają wystąpienie klinicznych objawów nowotworu, toteż niezbędne jest powtarzanie badań po uzyskaniu remisji. Przykładowo w wypadku NMDA-AE, powiązanych najczęściej z potwornikiem jajnika, screening tego narządu proponowany jest do 2 lat od zachorowania [1]. U opisywanego pacjenta podłoże nowotworowe choroby jest mało prawdopodobne ze względu na ujemny wynik w kierunku przeciwciał onkoneuronalnych oraz płeć i młody wiek. Sugerowano bowiem, że autoimmunologiczne zapalenie mózgu poniżej 18. roku życia zazwyczaj nie ma charakteru paranowotworowego [19]. U mężczyzn z obecnymi przeciwciałami anti-NMDA towarzyszącym nowotworem może być m.in. rak drobnokomórkowy płuca, potworniak jądra, rak wątrobowokomórkowy bądź rak jasnokomórkowy nerki, jednak są to sytuacje bardzo rzadkie [8, 16, 19, 20].

W diagnostyce różnicowej AE bierze się pod uwagę głównie infekcje wirusowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN), najczęściej opryszczkowe zapalenie mózgu, a także zakażenie enterowirusami, wirusem ospy wietrznej czy wirusem Zachodniego Nilu. Podobny obraz kliniczny wywołują też zakażenia bakteryjne (np. listerioza) czy grzybicze (np. kryptokokoza). Należy ponadto wykluczyć zakażenie paciorkowcem, boreliozę, kiłę oraz gruźlicę. Te ostatnie są powiązane zwłaszcza ze stanem immunosupresji wyindukowanym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) czy leczeniem immunosupresyjnym. Istotne również pozostaje wykluczenie encefalopatii na podłożu metabolicznym, zatruc lekami, chorób rozrostowych OUN oraz schorzeń reumatologicznych, takich jak toczeń układowy czy zapalenia naczyń. Z chorób neurologicznych należy przede wszystkim wykluczyć wczesną manifestację stwardnienia rozsianego [1, 6, 8, 21]. Ze względu na wiek w opisywanym przypadku zaburzenia o podłożu metabolicznym były mniej prawdopodobne, należy jednak zawsze brać pod uwagę tę diagnozę u młodszych pacjentów.

Jak dotąd nie udało się ustalić czynników ryzyka, które pozwoliłyby wyodrębnić pacjentów szczególnie narażonych na rozwój AE. Manifestacja układowa zakażenia wirusem opryszczki zwiększa ryzyko rozwoju AE [21, 22]. W populacji pediatrycznej z podtypem NMDAR-AE wykazano, że 15% pacjentów przebyło układową infekcję wirusową, najczęściej z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz układu oddechowego. Wśród tych pacjentów głównym czynnikiem predysponującym był właśnie wirus opryszczki. Również obecność przeciwciał podklasy IgG4, które są charakterystyczne dla autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zakrzepowej płamicy małopłytkowej czy błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek, może predysponować do rozwoju AE [23]. Współwystępowanie układowych chorób autoimmunologicznych stwierdzano rzadko [17].

Nie ma jasnych rekomendacji dotyczących leczenia AE. Dane na ten temat pochodzą głównie z badań retrospektywnych [5]. Podstawę leczenia stanowi immunoterapia. W pierwszej linii leczenia stosuje się sterydoterapię, plazmaferezę oraz IVIG [2, 11, 24]. Proponowane dawki to: 1 g metyloprednizonu na dobę przez 3–5 dni, immunoglobuliny dożylnie 2 g/kg masy ciała codziennie przez 5 dni oraz codzienna plazmafereza – 5–7 cykli. W prezentowanym przypadku uzyskano ustąpienie objawów po zastosowaniu pierwszej linii leczenia. Jeżeli natomiast po tygodniu terapii nie udaje się uzyskać

poprawy stanu pacjenta, zalecane jest wdrożenie drugiej linii leczenia (cyklofosamid, rytuksymab bądź oba leki jednocześnie) [24].

Na przykładzie 13-letniego pacjenta prezentującego AE z zaburzeniami pozapiramidowymi wykazano również zasadność leczenia skojarzonego z lewodopą. Takie postępowanie może ograniczyć sztywność mięśni [13]. Natomiast przedłużenie terapii IVIG o 3 miesiące przyspiesza odzyskiwanie zdolności werbalnych [13].

Przebieg autoimmunologicznego zapalenia mózgu ma tendencję do częstych nawrotów. Titulaer i wsp. [15] przeanalizowali 577 przypadków AE, spośród których do nawrotu doszło u 45 chorych, co stanowi 12% ryzyko wznowy choroby w ciągu 2 lat. W niektórych postaciach AE ryzyko nawrotów szacuje się nawet na 25–32% [3, 9]. Wykazano, że u pacjentów, którzy byli leczeni drugą linią leczenia, jest mniejsze ryzyko nawrotu choroby [1]. Opóźnienie wdrożenia leczenia, młody wiek w chwili pojawienia się pierwszych objawów choroby, współwystępujące zaburzenia świadomości i pamięci oraz wysokie miana przeciwciał związane są z gorszym rokowaniem [23]. Należy również pamiętać, że częstość nawrotów jest wyższa u pacjentów z autoimmunologicznym podłożem choroby [3].

### Wnioski

Ze względu na rzadkie występowanie autoimmunologicznego zapalenia mózgu i niecharakterystyczny profil zaburzeń postawienie właściwego rozpoznania stanowi duże wyzwanie. Podkreśla się zatem potrzebę zachowania czujności w różnicowaniu ostrych zaburzeń psychiatrycznych, gdyż błędne rozpoznanie opóźnia leczenie AE, przyczyniając się do pogorszenia rokowania [12]. Klinikista powinien zachować czujność zwłaszcza w razie nietypowego obrazu klinicznego zaburzeń psychiatrycznych czy braku reakcji na zastosowaną farmakoterapię. Współtowarzyszące zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne oraz niepoddające się standardowemu leczeniu zaburzenia psychiatryczne powinny skłonić lekarzy do poszerzenia diagnostyki w kierunku zapalenia mózgu [10]. Dodatkowo w wypadku postawienia rozpoznania AE należy również wykluczyć możliwy paranowotworowy charakter choroby [1].

### Piśmiennictwo

1. Lancaster E. *The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis*. J. Clin. Neurol. 2016; 12(1): 1–13.
2. Boesen MS, Born AP, Lydolph MC, Blaabjerg M, Børresen ML. *Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011–17: A nationwide multicenter population-based cohort study*. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2019; 23(4): 639–652.
3. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA i wsp. *Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis*. Ann. Neurol. 2018; 83(1): 166–177.
4. Zhang Y, Deng C, Zhu L, Ling L. *Predisposing factors and prognosis of status epilepticus in patients with autoimmune encephalitis*. Medicine (Baltimore) 2020; 99(13): e19601.



5. Cohen J, Sotoca J, Gandhi S, Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Geocadin RG i wsp. *Autoimmune encephalitis: A costly condition*. Neurology 2019; 92(9): e964–972.
6. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. *Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis*. Front. Neurol. 2018; 9: 706.
7. Honnorat J, Plazat LO. *Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders*. Rev. Neurol. (Paris) 2018; 174(4): 228–236.
8. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T i wsp. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. Lancet Neurol. 2016; 15(4): 391–404.
9. Brenton JN, Goodkin HP. *Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood*. Pediatr. Neurol. 2016; 60: 13–23.
10. Herken J, Prüss H. *Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients*. Front. Psychiatry 2017; 8: 25.
11. Bost C, Pascual O, Honnorat J. *Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016; 12: 2775–2787.
12. Wang H, Xiao Z. *Current progress on assessing the prognosis for anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis*. Biomed. Res. Int. 2020; 2020: 7506590.
13. Shekunov J, Blacker CJ, Vande Voort JL, Tillema J-M, Croarkin PE, Romanowicz M. *Immune mediated pediatric encephalitis – Need for comprehensive evaluation and consensus guidelines*. BMC Neurol. 2020; 20(1): 44.
14. Zhang W, Ren C, Wang X, Li J, Ding C, Han T i wsp. *Age-dependent characteristics and prognostic factors of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a Chinese single-center study*. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2021; 34: 67–73.
15. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T i wsp. *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.
16. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M i wsp. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies*. Lancet Neurol. 2008; 7(12): 1091–1098.
17. Zhang J, Ji T, Chen Q, Jiang Y, Cheng H, Zheng P i wsp. *Pediatric autoimmune encephalitis: Case series from two Chinese tertiary pediatric neurology centers*. Front. Neurol. 2019; 10: 906.
18. Armangué T, Leypoldt F, Dalmau J. *Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis*. Curr. Opin. Neurol. 2014; 27(3): 361–368.
19. 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; 10(1): 63–74.
20. Yang J, Li B, Li X, Lai Z. *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with clear cell renal carcinoma: A case report*. Front. Oncol. 2020; 10: 350.
21. Al-Ansari A, Robertson NP. *Autoimmune encephalitis: Frequency and prognosis*. J. Neurol. 2019; 266(5): 1287–1289.
22. Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D i wsp. *Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study*. Epilepsia 2017; 58(12): 2104–2111.
23. Koneczny I, Yilmaz V, Lazaridis K, Tzartos J, Lenz TL, Tzartos S i wsp. *Common denominators in the immunobiology of IgG4 autoimmune diseases: What do glomerulonephritis, pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune encephalitis have in common?* Front. Immunol. 2020; 11: 605214.

24. Shin Y-W, Lee S-T, Park K-I, Jung K-H, Jung K-Y, Lee SK i wsp. *Treatment strategies for autoimmune encephalitis*. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11: 1756285617722347.

Adres: Anna Konopka

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail: anna\_konopka@interia.pl

Otrzymano: 5.12.2021

Zrecenzowano: 7.02.2022

Otrzymano po poprawie: 14.03.2022

Przyjęto do druku: 19.06.2022