

## **Zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA – narracyjny przegląd literatury przedmiotu ze szczególnym uwzględnieniem populacji pediatrycznej**

### **Anti-NMDA receptor encephalitis – the narrative review of literature with particular regard to pediatric population**

Elżbieta Stawicka

Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

#### **Summary**

In recent years, the frequency of diagnosing autoimmune encephalitis has increased significantly, both in the population of adults and children and adolescents. This fact is undoubtedly related to the dynamic development of new diagnostic methods, as well as the progress of medical knowledge. A particular type of this condition is anti-NMDA receptor encephalitis. Due to the presence of psychiatric symptoms in this disease, psychiatrists are often the first specialists who treat a patient with the above diagnosis. Differential diagnosis is extremely difficult and primarily based on the history and presence of typical clinical symptoms. Therefore, based on a narrative review of the literature on the subject searched by the PubMed, EMBASE, and Cochrane library databases from 2007–2021 with the keywords “anti-NMDAR encephalitis”, “children”, and “adolescents”, the author described the characteristic course of the disease, diagnostic methods used to confirm the diagnosis, and presents current treatment guidelines. Due to high prevalence, anti-NMDA receptor encephalitis is a diagnosis that should be considered in the differential diagnosis in everyday psychiatric practice.

**Słowa kluczowe:** dzieci i młodzież, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA

**Key words:** children and adolescents, anti-NMDAR encephalitis

#### **Wstęp**

Zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom N-metylo-D-asparaginowym (NMDA) jest chorobą autoimmunologiczną, która została opisana

po raz pierwszy przez Dalmaua i wsp. w 2007 roku [1]. Początkowe opisy dotyczyły kobiet z nowotworami jajnika (najczęściej potworniakami), kolejne również mężczyzn z nowotworami jąder, dlatego zdecydowano o skategoryzowaniu tej jednostki jako zespół paranowotworowy. Obecność potworniaków stwierdza się znacznie częściej u kobiet, szczególnie rasy afrykańskiej [2]. Znacznie rzadziej obecne mogą być inne guzy, takie jak neuroblastoma czy chłoniak Hodgkina [2]. W kolejnych badaniach okazało się, że u młodszych pacjentów (< 12. r.ż.) i u mężczyzn zmiany nowotworowe są stwierdzane znacznie rzadziej. Dzisiaj wiadomo, że u dzieci w wieku poniżej 6 lat najczęściej nie stwierdza się zmian rozrostowych [2, 3]. Ze względu na powyższe dane obecnie wycofuje się z przypisywania tego rozpoznania do grupy zespołów paranowotworowych.

Jako że jest to stosunkowo nowa jednostka chorobowa, celem artykułu było zaprezentowanie charakterystycznego przebiegu choroby, omówienie badań diagnostycznych służących potwierdzeniu rozpoznania oraz przedstawienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia. W związku z tym dokonano narracyjnego przeglądu literatury przedmiotu na podstawie baz danych PubMed, EMBASE oraz biblioteki Cochrane z lat 2007–2021 z użyciem słów kluczowych: „anti-NMDAR encephalitis”, „children”, „adolescents”.

## Epidemiologia

Obecnie liczba badań epidemiologicznych jest zbyt mała, aby można było ustalić dokładną częstość występowania zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA. Z dotychczasowych prac wynika jednak, że choroba ta jest częstsza niż zespoły paraneoplastyczne [2].

W badaniu Granerod i wsp. [4] rozpoznanie to zostało postawione u 4% spośród grupy 203 pacjentów z zapaleniem mózgu i tym samym znalazło się w kategorii zapaleń mózgu o etiologii autoimmunologicznej na drugim miejscu po ADEM (*Acute Disseminated Encephalomyelitis*), które rozpoznano u 11% pacjentów. Również w innych badaniach rozpoznanie zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA było stawiane częściej niż diagnoza zespołu paranowotworowego, a także częściej niż rozpoznanie jakiegokolwiek neuroinfekcji o etiologii wirusowej poza neuroinfekcją o etiologii HSV (*Herpes Simplex Virus*), którą rozpoznano u 19% pacjentów [4–6].

Chociaż analizowano hipotezy dotyczące potencjalnego związku między wystąpieniem objawów choroby a konkretną infekcją wirusową, do tej pory nie udokumentowano takiej zależności [7]. Istnieje koncepcja wpływu infekcji o etiologii HSV na aktywację procesów autoimmunologicznych, jednak ze względu na mały odsetek pacjentów biorących udział w badaniu [8] hipoteza ta wymaga weryfikacji.

Choroba występuje najczęściej u pacjentów w wieku 12–29 lat [5], z przewagą płci żeńskiej. Opisy pacjentów < 12. r.ż. oraz mężczyzn są znacznie rzadsze, lecz obecnie dysponujemy danymi potwierdzającymi rozpoznanie u coraz młodszych pacjentów: w pracy Wandingera i wsp. [9] najmłodszy dotychczas leczony pacjent miał 23 miesiące, natomiast w badaniu Kaysera i Dalmaua [8] przedział wiekowy określono na

2 m.ż. – 85 lat [zob. też 3]. Autorzy podkreślają odmienny przebieg choroby w populacji dziecięcej z przewagą objawów neurologicznych nad objawami charakterystycznymi dla zaburzeń psychicznych [8].

### Patofizjologia

Receptor NMDA należy do glutaminergicznych receptorów jonowych. Jest to tetrameryczny kompleks składający się ze stałej podjednostki wiążącej glicynę (NR1) oraz z różnych kombinacji podjednostek wiążących glutaminian (NR2 lub NR3) w zależności od lokalizacji receptora, pełniących przez niego funkcji czy dojrzałości OUN. Glutaminian jest jednym z głównych neuroprzekaźników pobudzających w ośrodkowym układzie nerwowym.

Prawidłowa aktywność receptorów NMDA jest związana z procesami regulacji pracy połączeń synaptycznych i dojrzewania neuronów, odgrywa istotną rolę w procesach związanych z plastycznością mózgu, przyswajaniem wiedzy, funkcjami pamięci, a także percepcją bodźców zmysłowych: wzrokowych i słuchowych. Nadmierna aktywność powyższych receptorów obniża próg drgawkowy, co może doprowadzić do wystąpienia napadów padaczkowych. Obserwowana jest również u pacjentów z otępieniem lub po przebytych udarze. Obniżenie aktywności lub zablokowanie receptora ma natomiast działanie przeciwdrgawkowe, ale także propsychotyczne [10].

U zdrowych ludzi i zwierząt farmakologiczne obniżenie aktywności receptorów NMDA za pomocą antagonistów takich jak ketamina lub fencyklidyna (PCP) wywołuje zaburzenia pamięci operacyjnej, percepcji, zaburzenia funkcji wykonawczych oraz objawy psychotyczne. Występujące objawy są zależne od dawki substancji psychoaktywnych:

- małe dawki wywołują najczęściej iluzje, paranoiczne myśli, nie obserwuje się natomiast zaburzeń pamięci czy funkcji wykonawczych;
- średnie dawki wywołują silniejsze objawy psychotyczne z agitacją, pobudzeniem, zaburzeniami pamięci, obniżeniem reaktywności na bodźce bólowe;
- stosowanie dużych dawek wiąże się z wystąpieniem śpiączki, objawów katonii, zaburzeń autonomicznych [5].

Patomechanizm w autoimmunologicznym zapaleniu mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA polega na wiązaniu swoistych przeciwciał z epitopami zlokalizowanymi w zewnątrzkomórkowej części podjednostki NR1 receptora NMDA. Powoduje to odwracalną redukcję receptorów na powierzchni neuronu [9], co wpływa negatywnie na zjawisko plastyczności synaptycznej oraz funkcjonowanie sieci neuronalnych, bez znaczącej redukcji liczby neuronów. W fazie ostrej obserwuje się aktywację procesu autozapalnego związanego z pobudzeniem limfocytów B, komórek plazmatycznych oraz mikrogleju [11].

## Objawy

Przebieg choroby można podzielić na kilka występujących kolejno etapów: prodromalnego, psychiatrycznego, neurologicznego (z możliwością wystąpienia napadów drgawkowych), katatonicznego lub związanego z występowaniem zaburzeń świadomości oraz etapu zdrowienia. U ponad 70% pacjentów pierwsze objawy są poprzedzone dolegliwościami grypopodobnymi takimi jak ból głowy, gorączka, nudności-biegunka-wymioty, objawy infekcji górnych dróg oddechowych czy osłabienie [7]. Po upływie około 2 tygodni od pojawienia się objawów prodromalnych obserwowane są pierwsze objawy związane z nieprawidłowym działaniem receptorów NMDA. Najczęściej występują: dziwaczne zachowania, dezorientacja, myśli paranoiczne, urojenia wielkościowe, hiperreligijność, omamy wzrokowe i słuchowe, objawy lękowe, bezsenność, objawy maniakalne, katatonie. Z tego powodu pacjenci często trafiają pod opiekę psychiatryczną i są leczeni przeciwpsychotycznie [9]. Często opisywane są również zaburzenia pamięci świeżej, chociaż może być to objaw maskowany zaburzeniami mowy i objawami wytwórczymi [2]. Rzadziej opisywane są objawy takie jak: wycofanie społeczne, stereotypowe zachowania, a także szybkie pogarszanie się funkcji językowych – od redukcji słownika, echolalii z echopraksją aż do mutyzmu.

U małych dzieci zmiany zachowania mogą być trudne do oceny, ponieważ obraz może być nie tak typowy jak u starszych pacjentów. Rzadziej opisywane są objawy wytwórcze, a częściej wybuchy złości, hiperaktywność czy drażliwość. U dzieci obserwuje się również zachowania hiperseksualne, agresję, objawy lękowe czy bezsenność, nierzadko wymagające głębokiej sedacji farmakologicznej. Często u małych dzieci rozpoznanie nasuwają objawy neurologiczne, które mogą dominować w obrazie, takie jak: drgawki lub stan padaczkowy, dystonia, zaburzenia mowy, mutyzm [2].

W kolejnej fazie choroby dołączają się objawy neurologiczne oraz dysfunkcje autonomiczne. Objawy neurologiczne to przede wszystkim objawy pozapiramidowe takie jak: sztywność, dystonia [7], dyskinezy typowo występujące w okolicach orofacjalnych: grymasy, ruchy żucia/gryzienia, forsowne otwieranie i zamykanie ust z urazami dziąseł, języka, złamaniami zębów, inne dyskinezy [10], choreoatetoza, kryzy oczno-zakrętowe, opistotonus, akineza [2]. Chorobie mogą towarzyszyć napady padaczkowe, szczególnie w populacji dzieci i młodzieży. Uważa się, że w tej grupie wiekowej występują one znacznie częściej niż w wypadku zapalenia mózgu o etiologii wirusowej – nawet do 80,7% [12]. Najczęściej spotykane są napady ogniskowe, rzadziej uogólnione napady toniczno-kloniczne. Również stan padaczkowy występuje stosunkowo często w tej grupie wiekowej – do 43,5% [12].

Spośród objawów autonomicznych najczęściej obserwowane są: hipowentylacja, hipertermia, zaburzenia rytmu serca (bradykardia, pauzy, tachykardia), wahania ciśnienia tętniczego (nadciśnienie, niedociśnienie), nadmierne ślinienie, zaburzenia oddawania moczu, zaburzenia erekcji. U kilku pacjentów obserwowano wahania ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Hipowentylacja wymaga nierzadko sztucznej wentylacji nawet przez okres kilku miesięcy [2]. Z powodu niestabilności autonomicznej pacjenci często wymagają opieki na oddziałach intensywnej terapii [9].

W kolejnej fazie zwykle obserwuje się katatonię lub falujące zaburzenia świadomości. Typowa jest fluktuacja objawów z okresami na zmianę pobudzeń/akinezy. W okresie pobudzenia obserwowana bywa paradoksalna reakcja na bodźce (np. brak reakcji na ból). Ponadto często obserwuje się zaburzenia mowy takie jak echolalia, nielogiczne wypowiedzi, słaby kontakt wzrokowy lub brak kontaktu wzrokowego [2].

U części pacjentów mogą występować tylko objawy typowe dla pierwszej fazy choroby – szczególnie w sytuacjach nawrotu. W badaniu Kaysera i wsp. [13] w grupie 600 pacjentów z rozpoznaniem autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA u części badanych nie obserwowano zaburzeń autonomicznych ani neurologicznych, a jedynie objawy psychiatryczne – pacjenci ci nie różnili się znacząco pod względem wieku, płci, obecności potworniaka od chorych z pełnym obrazem choroby. U wszystkich objawy ustąpiły po leczeniu [8]. Dlatego podjęto prace nad zdefiniowaniem specyficznych markerów związanych z przewidywanym przebiegiem klinicznym choroby. Obecnie wydaje się, że biochemicznymi markerami, które mogą być istotne rokowniczo, są: glikoproteina YKL-40 (inaczej zwana proteiną CHI3L1 lub HCgp39), chemokina CXCL13, których obecność wiąże się z cięższym przebiegiem choroby i słabszą odpowiedzią na leczenie [14], ale problem ten wymaga dalszych badań.

Aktualne kryteria diagnostyczne zostały przedstawione w tabeli nr 1.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA

Kryteria diagnostyczne
ZAPALENIA MÓZGU Z PRZECIWCIAŁAMI PRZECIWKO RECEPTOROM NMDA
Rozpoznanie prawdopodobne
Diagnoza może być postawiona po spełnieniu wszystkich 3 kryteriów:
1. Nagły początek (poniżej 3 miesiące) z wystąpieniem co najmniej 4 z 6 głównych grup objawów:
Zmiana zachowania lub zaburzenia poznawcze
Zaburzenia mowy (przyśpieszenie, redukcja słownika, mutyzm)
Drgawki
Zaburzenia ruchu i postawy: dyskinezy, sztywność/nietyczne pozy
Zaburzenia świadomości
Dysfunkcje układu autonomicznego lub centralna hipowentylacja
2. Co najmniej jeden nieprawidłowy wynik badań:
EEG: zmiany ogniskowe lub rozlane (zwolnienie, dezorganizacja, czynność napadowa, delta brush)
PMR: pleocytoza lub obecność prążków oligoklonalnych
3. Wykluczenie innych przyczyn:
Diagnoza może być również postawiona, jeżeli obecne są 3 z powyższych grup objawów u pacjenta z potworniakiem

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Rozpoznanie definitywne
Obecność swoistych przeciwciał po wykluczeniu innych przyczyn

Opracowane na podstawie: [24]

W 2019 roku Bału i wsp. [15] opublikowali praktyczną skalę służącą do oceny prognostycznej przebiegu klinicznego choroby i funkcjonowania pacjenta w ciągu 1 roku po jej przebyciu – NEOS (*Anti-NMDA Receptor Encephalitis One-Year Functional Status*). Jako czynniki istotne wymieniono:

- (1) konieczność opieki w OIOM (Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej);
- (2) rozpoczęcie leczenia powyżej 4 tygodni od początku objawów;
- (3) brak poprawy klinicznej po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia;
- (4) obecność zmian zapalnych w badaniu rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego (MRI OUN);
- (5) cytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) > 20 komórek/uL.
- (6) Skala ta może wyłonić pacjentów wymagających najbardziej intensywnego nadzoru ze względu na znaczne nasilenie objawów.

Diagnoza różnicowa obejmuje przede wszystkim neuroinfekcje o etiologii wirusowej oraz zaburzenia psychiczne. Należy podkreślić, że wielu pacjentów ze względu na dominujące objawy psychotyczne przebywa na oddziałach psychiatrycznych. Nieznajomość symptomatologii zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA może prowadzić do postawienia niewłaściwego rozpoznania, np. „ostrych, wielopostaciowych zaburzeń psychotycznych”, stosowania leków z grupy neuroleptyków oraz traktowania pojawiających się objawów kolejnych faz jako powikłania leczenia przeciwpsychotycznego lub jako objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego [2]. W tabeli nr 2 umieszczono dodatkowe praktyczne wskazówki kliniczne istotne w procesie diagnostycznym.

Tabela 2. **Praktyczne wskazówki diagnostyczne przy podejrzeniu neuroinfekcji o etiologii autozapalnej z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA**

Epizod psychotyczny: istotne cechy zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA:
Poprzedzające objawy grypopodobne
Szybki początek objawów
Szybki początek katatonii
Płeć żeńska
Objawy neurologiczne, drgawki
Poważne zaburzenia autonomiczne
Obecność nowotworu
Pogarszanie się stanu klinicznego po leczeniu przeciwpsychotycznym

Opracowane na podstawie: [7]

### Badania dodatkowe/diagnostyka

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w początkowych stadiach choroby przeważnie stwierdzana jest pleocytoza limfocytarna (w badaniach [2, 9] u ok. 80–90% pacjentów). Podwyższone stężenie białka stwierdza się u około 33% pacjentów, obecność prążków oligoklonalnych w PMR u 25–80% pacjentów [9].

W badaniu MRI OUN zmiany o charakterze zapalnym obserwowane są w zależności od badania u 11–83% pacjentów [16]. Typowymi zmianami są ogniska hipertensyjne w sekwencjach T2 i FLAIR zlokalizowane najczęściej w hipokampach, korze mózgu i mózdzku, regionach przedniopodstawnych, jądrach podstawy lub w pniu mózgu, rzadko w rdzeniu przedłużonym. Zmiany mogą być nieliczne, drobne, nierzadko stwierdza się niewielkie wzmocnienie kontrastowe zajętych obszarów lub opon mózgowo-rdzeniowych [2]. Postępująca atrofia mózdzku u dorosłych pacjentów wydaje się markerem niekorzystnym rokowniczo [17]. W badaniu FDG-PET w ostrej fazie choroby obserwowany jest hipermetabolizm w okolicach czołowo-skroniowych i hipometabolizm w okolicach ciemieniowo-potylicznych.

Nie należy przy tym wykluczać możliwości występowania zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA u pacjenta z prawidłowym opisem badania MRI OUN. Na dzisiejszym etapie wiedzy obecność zmian w badaniu MRI OUN nie stanowi kryterium diagnostycznego dla rozpoznania zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA (tab. 1).

W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) u 90% pacjentów opisywane są niespecyficzne zmiany. Do najczęstszych należą fale wolne, tzw. zmiany typu *extreme delta brush*, przy czym nie jest to zjawisko patognomoniczne, ale występuje u około 30% pacjentów [18]. Rzadziej notowane są zmiany ogniskowe przeważnie w okolicach skroniowych lub czołowo-skroniowych, uogólnione zmiany napadowe czy niedrgawkowe stany padaczkowe [2].

EEG, ze względu na małą inwazyjność i większą czułość niż MRI, wydaje się badaniem użytecznym i przydatnym w monitorowaniu skuteczności leczenia i ocenie rokowania [19]. Sugeruje się, że u pacjentów z prawidłowym zapisem EEG rokowanie jest istotnie lepsze, a sam przebieg choroby łżejszy i obciążony mniejszą ilością powikłań i zaburzeń autonomicznych, rzadziej zachodzi też konieczność opieki w oddziałach intensywnej opieki medycznej nad tymi chorymi [11].

Badaniem najbardziej czułym i swoistym dla rozpoznania jest obecność przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (*NMDA Receptor Antibodies*) w PMR i/lub krwi obwodowej. Pomimo uprzednich doniesień o wystarczającej czułości metody oznaczania stężenia we krwi obwodowej autorzy najnowszych prac podkreślają, że stężenie intratekalnych przeciwciał w klasie IgG najlepiej koresponduje z ciężkością przebiegu choroby. W przypadkach o łagodniejszym przebiegu nierzadko stwierdza się obecność przeciwciał jedynie w PMR [2, 5].

W autoimmunologicznym zapaleniu mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA udokumentowano przede wszystkim rolę przeciwciał w klasie IgG. Uważa się, że są one ściśle związane z zapaleniem mózgu, podczas gdy rola przeciwciał w klasach IgM i IgA nie została jak dotąd jednoznacznie określona. Istnieją bowiem

hipotezy dotyczące roli przeciwciał IgM i IgA w zakażeniach wirusowych, otępieniu, a także w schizofrenii. Przeciwciała te stwierdzone są również u osób zdrowych – dotyczy to nawet do 10% populacji [8].

Opisy pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA są potwierdzeniem dla glutaminergicznej hipotezy psychozy związanej z dysfunkcją receptora NMDA. Na podstawie dotychczasowych badań udokumentowany został związek między objawami psychotycznymi, zaburzeniami autoimmunologicznymi i rolą receptorów glutaminergicznych. Rzuca to nowe światło na problem ustalenia czynnika etiologicznego w innych chorobach psychicznych, a w szczególności w schizofrenii. Obecnie wiemy, że schizofrenia jest chorobą, w której obserwuje się dysfunkcje wielu neurotransmiterów. Na podstawie powyższych danych można zatem przyjąć założenie, że prawdopodobnie w przyszłości będzie to rozpoznanie kliniczne związane z występowaniem określonych objawów o zróżnicowanej etiologii, między innymi autoimmunologicznej [8].

### Leczenie

Szybkie i prawidłowe rozpoznanie, a w konsekwencji włączenie adekwatnego leczenia immunomodulującego daje największy odsetek skutecznie wyleczonych pacjentów. Skuteczność w takiej sytuacji wynosi 75–80% [8].

U każdego pacjenta należy wykonać badania obrazowe w poszukiwaniu nowotworów, w szczególności potworniaka (badania: MRI, CT, USG), oraz oznaczyć markery nowotworowe takie jak: Ca 125, beta-Hcg, alfafetoproteina, testosteron. U pacjentów z obecnością nowotworu zaleca się zawsze w pierwszym etapie chirurgiczną resekcję guza.

W leczeniu standardowo stosuje się sterydoterapię, dożylnie wlewy immunoglobulin (IvIg), zabiegi plazmaferezy. W razie braku poprawy w terapii drugiego rzutu stosuje się azatioprynę, rytuksymab, cyklofosfamid czy mykofenolan mofetylu [7]. W ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o skuteczności bortezomibu – leku będącego inhibitorem proteasomów, którego skuteczność oceniono na 55% [19]. Według obecnej wiedzy podobną skuteczność leczenia tym lekiem obserwuje się zarówno u pacjentów po resekcji guza, jak i bez obecności nowotworu, chociaż wydaje się, że pacjenci po resekcji guza wymagają mniej agresywnej immunoterapii.

Dodatkowo prowadzone jest leczenie objawowe, w tym przeciwpadaczkowe obejmujące tradycyjnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, jak również podejmowane są próby leczenia ketaminą [21]. W leczeniu przeciwpsychotycznym wykorzystywane są głównie benzodiazepiny lub elektrowstrząsy, natomiast leczenie za pomocą atypowych neuroleptyków powinno być prowadzone ostrożnie, ze świadomością możliwości wystąpienia lub nasilenia objawów pozapiramidowych [22].

Ze względu na częste współwystępowanie zaburzeń autonomicznych wymagane jest stałe monitorowanie czynności życiowych pacjenta, a w razie utrzymującej się bradykardii zalecane jest leczenie teofiliną lub implantacja rozrusznika serca [23]. W wypadku hipo-/hipertermii, hipowentylacji, hipersaliwacji stosowane jest leczenie objawowe.



Proces zdrowienia ma powolny, wieloetapowy charakter. Zwykle w pierwszym etapie u chorych remisji ulegają zaburzenia świadomości, następnie obserwuje się poprawę w zakresie zaburzeń autonomicznych, redukcję dyskinez. Stopniowo poprawia się kontakt z pacjentami, zarówno w odniesieniu do funkcji werbalnych, jak i komunikacji pozawerbalnej, a w końcowej fazie zdrowienia notuje się poprawę funkcji społecznych i wykonawczych. Nadal typowa jest fluktuacja objawów z okresami pobudzenia, objawami psychotycznymi na zmianę ze spowolnieniem psychoruchowym. Również typowymi objawami w okresie rekonwalescencji są: impulsywność, hiperfagia, hiperseksualizm, hipersomnia. Charakterystycznym objawem jest amnezja okresu choroby, co autorzy wiążą z odwracalną redukcją receptorów NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym. Średni czas hospitalizacji w okresie pełnoobjawowym trwa od 3 do 4 miesięcy, a następnie pacjent wymaga kilku miesięcy rehabilitacji. Długi okres rekonwalescencji autorzy wiążą ze słabszym wpływem leczenia immunosupresyjnego stosowanego dożylnie (sterydy, IVIg czy plazmaferezy) na redukcję poziomu przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym niż w surowicy [10].

### Rokowanie

U pacjentów dorosłych dysponujemy kilkoma analizami długoterminowymi, z których wynika, że po 2 latach obserwacji u 75–78% pacjentów występuje pełna remisja lub obecność objawów ubytkowych o niewielkim nasileniu, nieutrudniającym codziennego funkcjonowania [25]. Nawroty choroby dotyczą około 10–15% pacjentów [8]. Ryzyko wydaje się szczególnie wysokie u kobiet w okresie ciąży [9]. Trwałe ubytki neurologiczne stwierdza się u około 25% pacjentów, natomiast śmiertelność oceniana jest na 4–5% [2].

W populacji dzieci i młodzieży dokładna prognoza długoterminowa jest nieznaną, problem ten wymaga dalszych badań. Wydaje się jednak, że rokowanie jest poważniejsze niż u pacjentów dorosłych, ponieważ trwałe deficyty czuciowe lub ruchowe obserwowane są u 20–30% pacjentów [26]. Również częściej obserwowane są trwałe deficyty funkcji wykonawczych oraz zaburzenia pamięci, co autorzy tłumaczą dynamiką procesu zapalnego obejmującą nierzadko struktury hipokampu oraz jąder podkorowych [26]. Tacy pacjenci wymagają stałej wielospecjalistycznej terapii oraz systematycznej oceny neuropsychologicznej [27].

Czynniki istotne zarówno w prognozie krótko-, jak i długoterminowej możemy podzielić na związane z występowaniem określonych objawów klinicznych, wynikami badań dodatkowych oraz prowadzonym leczeniem. Wśród najistotniejszych objawów klinicznych w prognozie krótkoterminowej wymienia się obecność dysfunkcji autonomicznych i związaną z tym konieczność leczenia na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Dla prognozy długoterminowej najważniejsze są zaburzenia funkcji poznawczych [27].

Analiza wyników badań dodatkowych wskazuje na najistotniejszą rokowniczo rolę badania EEG oraz stwierdzenia typowych zmian zapalnych w badaniu MRI OUN, szczególnie jeżeli współwystępują z odpowiadającymi im objawami klinicznymi (niedowłady, zaburzenia czucia) [26]. W leczeniu najistotniejszy rokowniczo

jest czas rozpoczęcia immunoterapii, który – jeżeli terapię wdrożono we wczesnym etapie choroby – jest jednym z najważniejszych czynników poprawiających rokowanie. Natomiast opóźnienie leczenia o ponad 4 tygodnie wiąże się z cięższym przebiegiem choroby i częstszym występowaniem objawów ubytkowych [26].

Pomimo iż w populacji dzieci i młodzieży w przebiegu zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA często występują napady padaczkowe oraz stany padaczkowe, w związku z czym pacjenci wymagają leczenia przeciwpadaczkowego, najnowsze badania pokazują, że nie ma potrzeby długotrwałej kontynuacji tego leczenia. We wcześniej prowadzonych badaniach ryzyko wystąpienia padaczki oceniano na 30–35%, obecnie jest to 8% [12]. Dlatego zgodnie z obecnym stanem wiedzy rekomendowane jest odstawianie leków przeciwpadaczkowych po uzyskaniu ustąpienia napadów klinicznych i poprawy zapisu EEG u pacjentów, którzy nie wymagali leczenia na oddziale intensywnej terapii oraz nie obserwowano u nich stanu padaczkowego [12].

### Podsumowanie

Od czasu opisanego pierwszych pacjentów z zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA największą uwagę zwracano na to, że wobec dominujących w obrazie objawów z kręgu zaburzeń psychicznych pacjenci ci są niewłaściwie diagnozowani i leczeni. Jednocześnie należy podkreślić kluczową rolę wczesnej diagnozy i szybkiego wdrożenia właściwego leczenia ze względu na możliwość zabezpieczenia pacjenta przed wystąpieniem w późniejszych stadiach objawów neurologicznych czy dysautonomicznych, w tym zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca czy oddychania. Pomimo niezwyklej wagi tego problemu wiedza o nim nie jest zbyt rozpowszechniona w polskiej literaturze psychiatrycznej. Może być to przyczyną zbyt rzadkiego rozpoznawania tej jednostki chorobowej w populacjach polskich pacjentów. Obecnie rozpoznawanie i leczenie dotyczy przede wszystkim pacjentów o najcięższym przebiegu lub z dominującymi objawami neurologicznymi [5].

Wczesna diagnoza, leczenie objawowe oraz intensywna opieka są niezbędnymi czynnikami poprawiającymi rokowanie [3]. Według najnowszych wytycznych pacjenci z najbardziej nasilonymi objawami, takimi jak: stan padaczkowy, niewydolność oddechowa, dysfunkcje autonomiczne, zaburzenia rytmu serca, powinni być stale monitorowani na oddziałach intensywnej opieki medycznej oraz prowadzeni przez wielodyscyplinarne zespoły obejmujące opiekę pediatryczną, kardiologiczną, neurologiczną, psychiatryczną, dietetyczną i fizjoterapeutyczną.

### Piśmiennictwo

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A i wsp. *Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma*. Ann. Neurol. 2007; 61(1): 25–36.

2. 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.
3. Zhang M, Li W, Zhou S, Zhou Y, Yang H, Yu L i wsp. *Clinical features, treatment, and outcomes among Chinese children with anti-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis*. Front. Neurol. 2019; 10: 596.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley NP, Walsh AL, Morgan D i wsp.; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. *Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study*. Lancet Infect. Dis. 2010; 10(12): 835–844.
5. Masdeu JC, Dalmau J, Berman KF. *NMDA receptor internalization by autoantibodies: A reversible mechanism underlying psychosis?* Trends in Neurosciences 2016; 39(5): 300–310.
6. Wu PM, Teng CK, Chou YY, Tu YF. *Precocious puberty as a consequence of anti-NMDA receptor encephalitis in children*. Pediatr. Neonatol. 2021; 62(4): 361–368.
7. Maneta E, Garcia G. *Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: Neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications*. Psychosomatics 2014; 55(1): 37–44.
8. Kayser MS, Dalmau J. *Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis*. Schizophr. Res. 2016; 176(1): 36–40.
9. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis*. J. Neuroimmunol. 2011; 231(1–2): 86–91.
10. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JG, Peng X, Lai M i wsp. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies*. The Lancet 2008; 7(12): 1091–1098.
11. Lin KL, Lin JJ. *Neurocritical care for anti-NMDA receptor encephalitis*. Biomed. J. 2020; 43(3): 251–258.
12. Qu XP, Vidaurre J, Peng XL, Jiang L, Zhong M, Hu Y. *Seizure characteristics, outcome, and risk of epilepsy in pediatric anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis*. Pediatr. Neurol. 2020; 105: 35–40.
13. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. *Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. JAMA Neurol. 2013; 70(9): 1133–1139.
14. Chen J, Ding Y, Zheng D, Wang Z, Pan S, Ji T i wsp. *Elevation of YKL-40 in the CSF of anti-NMDAR encephalitis patients is associated with poor prognosis*. Front. Neurol. 2018; 9: 727.
15. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. *A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis*. Neurology 2019; 92(3): e244–e252.
16. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. *Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review*. J. Clin. Neurosci. 2018; 52: 54–59.
17. Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, Someko H, Nakamura M, Ishima D i wsp. *Association of progressive cerebellar atrophy with long-term outcome in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. JAMA Neurol. 2016; 73(6): 706–713.
18. Schneider R, Brüne M, Breuer TG, Börnke C, Gold R, Juckel G. *Early multidisciplinary intensive-care therapy can improve outcome of severe anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with extreme delta brush*. Transl. Neurosci. 2019; 10: 241–243.

19. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O’Gorman C. *EEG findings in NMDA encephalitis – A systematic review*. *Seizure* 2019; 65: 20–24.
20. Govil-Dalela T, Datta I, Williams M. *Refractory NMDA-receptor encephalitis in a teenager: A novel use of Bortezomib*. *J. Neuroimmunol.* 2021; 355: 577565.
21. Santoro JD, Filippakis A, Chitnis T. *Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis*. *Epilepsy Behav. Rep.* 2019; 12: 100326.
22. Chapman MR, Vause HE. *Anti-NMDA receptor encephalitis: Diagnosis, psychiatric presentation, and treatment*. *Am. J. Psychiatr.* 2011; 168(3): 245–251.
23. Haththotuwa HR, Malhas L, Jagadeeswaran A. *Anti-NMDA receptor encephalitis: An intensive care perspective*. *JICS.* 2012; 13(2): 147–150.
24. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Celuuci T i wsp. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. *Lancet* 2016; 15(4): 391–404.
25. 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.
26. Bartels F, Krohn S, Nikolaus M, Johannsen J, Wickström R, Schimmel M i wsp. *Clinical and magnetic resonance imaging outcome predictors in pediatric anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis*. *Ann. Neurol.* 2020; 88(1): 148–159.
27. Howarth RA, Vova J, Blackwell LS. *Early functional outcomes for pediatric patients diagnosed with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis during inpatient rehabilitation*. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2019; 98(7): 529–535.

Adres: Elżbieta Stawicka  
Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie  
e-mail: estawicka@o2.pl

Otrzymano: 23.06.2021  
Zrecenzowano: 27.07.2021  
Otrzymano po poprawie: 10.10.2021  
Przyjęto do druku: 10.10.2021