

Cezary Witczak, Paweł Kemnitz, Ilona Pieczonka-Ruszkowska, Anna Mania,
Katarzyna Mazur-Melewska, Magdalena Figlerowicz

Otrzymano: 05.01.2021
Zaakceptowano: 14.04.2021
Opublikowano: 31.12.2021

Przebieg autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorowi *N*-metylo-D-asparaginowemu u 17-letniej dziewczynki – opis przypadku

Anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a 17-year-old girl – a case report

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Figlerowicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel.: +48 61 849 15 94, e-mail: mfiglerowicz@gmail.com; mfiglerowicz@ump.edu.pl

Streszczenie

Zapalenie mózgu o etiologii autoimmunologicznej u dzieci występuje rzadko, jest objawem zespołu parainfekcyjnego lub paranowotworowego. Choroba cechuje się nagłym lub podoстрым początkiem oraz szerokim spektrum zaburzeń neurologicznych i/lub psychiatrycznych. W pracy przedstawiono przypadek 17-letniej dziewczynki z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi *N*-metylo-D-asparaginowemu. Pacjentka została przyjęta do szpitala nieprzytomna, w stanie ciężkim, z obrażeniami wskazującymi na przebyty stan padaczkowy. Ustalono, że najbardziej prawdopodobnym czynnikiem indukującym wystąpienie choroby była przebyta wcześniej infekcja. Zastosowano leczenie przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, immunosupresyjne i przeciwdrgawkowe z dobrym efektem. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej neuroinfekcji u dzieci procesów autoimmunologicznych, co przyczyni się do szybkiego wdrożenia u nich odpowiedniego leczenia i poprawy rokowanie.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, receptor NMDA, stan padaczkowy, dzieci

Abstract

Autoimmune encephalitis is rare in children and develops as a manifestation of a parainfectious or paraneoplastic syndrome. The disease is characterised by a sudden or subacute onset and a broad spectrum of neurological and/or psychiatric disorders. We present a case of a 17-year-old girl with anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. The patient was admitted to hospital in a severe condition, unconscious, with injuries indicating a recent status epilepticus. Previous infection was found to be the most likely causative factor. Antiviral, antibacterial, immunosuppressive and anticonvulsant treatments were used with good outcomes. The aim of the paper is to point out the need to include autoimmune processes in the differential diagnosis of neuroinfections in children, which will allow for prompt implementation of appropriate treatment and improve prognosis.

Keywords: autoimmune encephalitis, NMDA receptor, status epilepticus, children

WSTĘP

Zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi *N*-metylo-D-asparaginowemu (anty-NMDAR) opisali po raz pierwszy Dalmau i wsp. w 2007 roku⁽¹⁾. Początkowo obserwacje autorów dotyczyły nagłego wystąpienia objawów neurologicznych i/lub psychiatrycznych u kobiet z nowotworem jajnika. Późniejsze badania wykazały, że choroba nie zawsze stanowi element zespołu paranowotworowego, a niekiedy czynnikiem wyzwalającym jej rozwój może być infekcja. Występuje głównie u osób młodych, kobiet (chorują 4 razy częściej niż mężczyźni). Około 37% pacjentów jest w wieku poniżej 18. roku życia. Zachorowalność wynosi w przybliżeniu 1,5 na milion osób rocznie⁽²⁾.

OPIS PRZYPADKU

Na oddział pediatrii przyjęto nieprzytomną 17-letnią dziewczynkę. Dwa tygodnie wcześniej zgłaszała bóle głowy i osłabienie, gorączkowała do 38,5°C. Po krótkim okresie poprawy nastąpił nawrót dolegliwości, utrzymywały się stany podgorączkowe. W wykonanych ambulatoryjnie badaniach wykazano nieznaczny leukocytozę z limfocytozą w rozmazie oraz przyspieszony odczyn Biernackiego (OB) (41 mm/h). W dniu przyjęcia z powodu złego samopoczucia dziewczynka nie poszła do szkoły. W godzinach popołudniowych została znaleziona na podłodze, bez kontaktu logicznego, gorączkująca do 39°C.

Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ciężkim, nieprzytomna. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę rozległe krwiaki na skórze w okolicach talerzy biodrowych, kolan i przedramion oraz przygryziona warga dolna. Obraz wskazywał na przebyty stan padaczkowy. Palpacyjnie wątroba była wyczuwalna 2–3 cm poniżej łuku żebrowego, śledziona powiększona. W badaniu neurologicznym stwierdzono źrenice równe ze słabą reakcją na światło, wzmożone napięcie mięśniowe, wygórowane odruchy ścięgnisto-okostnowe w kończynach górnych i dolnych, sztywność karku, objaw Kerniga oraz Brudzińskiego dolny.

W badaniach laboratoryjnych odnotowano: leukocytozę – $11,87 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma: $4,00\text{--}10,00 \times 10^3/\mu\text{l}$), niedokrwistość – 11,0 g/dl (norma: 12,0–16,0 g/dl), podwyższoną aktywność aminotransferaz: alaninowej – 174 U/l (norma: <35 U/l), asparaginowej – 86 U/l (norma: <35 U/l) oraz stężenie całkowite immunoglobulin w klasie IgM 401 mg/dl (norma: 40–230 mg/dl), przy prawidłowych wartościach w pozostałych klasach. Obrazowanie głowy metodą tomografii komputerowej (TK) nie wykazało istotnych odchyleń. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono powiększoną wątrobę o podwyższonej echogeniczności oraz splenomegalię. W USG przełyku opisano zwiększenie wymiaru pochewek obu nerwów wzrokowych oraz widoczne nieznaczne uniesienie ich tarcz. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) stwierdzono: cytozę – 27/ μl (norma: 0–5/ μl) z rozmazem

limfocytarnym (limfocyty 74%, segmenty 26%), stężenie białka – 148 mg/dl (norma: 15–45 mg/dl), stężenie glukozy – 60 mg/dl (norma: 50–80 mg/dl), indeks IgG – 0,57 (norma: 0,3–0,7). Ponadto w PMR stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych, były one jednak identyczne jak w surowicy, co przemawia za ich bierną dyfuzją z krwi. Wysłunięto podejrzenie neuroinfekcji, wdrożono leczenie empiryczne przeciwwirusowe (acyklowir) i przeciwbakteryjne (cefotaksym) oraz zastosowano leki przeciwobrzękowe (deksametazon, mannitol). W związku z przebytym prawdopodobnie stanem padaczkowym do terapii dołączono lewetyracetam podawany drogą dożylną. W rezonansie magnetycznym (RM) mózgu opisano uogólnione wzmocnienie opony twardej oraz opony miękkiej prawej półkuli mózgu i mózdzku. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) we wszystkich odprowadzeniach dominowała nieregularna czynność theta i alfa o częstotliwości 7,5–8,4 Hz i amplitudzie najwyższej w przodogłowie 40 μV . Nie uwidoczniono zmian napadowych i ogniskowych. W PMR nie stwierdzono materiału genetycznego wirusów neurotropowych: opryszczki typu 1 i 2 (*herpes simplex virus 1/2*, HSV1/HSV2), ospy wietrznej i półpaśca, Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*, EBV), cytomegalowirusa, ludzkich herpeswirusów 6 i 7, parwowirusa B19, parechowirusa, enterowirusów, adenowirusów oraz bakterii: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

W badaniach serologicznych wykryto obecność przeciwciał przeciwko HSV1 w klasie IgM, przeciwko EBV w klasie IgM – 29,94 S/CO (ujemne: <0,5, dodatnie: >1,0) i IgG – 4,36 S/CO (ujemne: <0,75, dodatnie: >1,0), przeciwko enterowirusom w klasie IgG oraz przeciwko *Mycoplasma pneumoniae* w klasie IgA – 19,29 VE (ujemny: <9, wątpliwy: 9–11, dodatni: >11) i IgG – 19,58 VE (ujemny: <9, wątpliwy: 9–11, dodatni: >11). Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko HSV2, wirusowi odkleszczowego zapalenia mózgu, boreliozie. Ponadto wykryto DNA EBV w surowicy oraz DNA *Mycoplasma pneumoniae* w aspiracie z górnych dróg oddechowych.

W 3. dobie hospitalizacji nastąpił powrót świadomości, pacjentka była zorientowana auto- i allopsychicznie. W kolejnych badaniach EEG rejestrowano stopniową poprawę czynności bioelektrycznej mózgu. W wykonanej po tygodniu kontrolnej analizie PMR stwierdzono cytozę – 12/ μl i prawidłowe stężenie białka. Posiewy krwi, PMR i moczu były ujemne. Z uwagi na brak jednoznacznego czynnika etiologicznego poszerzono diagnostykę o badania w kierunku chorób autoimmunologicznych. W teście przesiewowym w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych (*anti-nuclear antibodies*, ANA) wykazano miano 1:640, typ świecenia plamisty i *nuclear dots*. Stwierdzono obecność przeciwciał anty-NMDAR w surowicy i PMR. Nie wykazano obecności innych przeciwciał przeciwn neuronalnych skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym komórek nerwowych, w tym anty-AMPA GluR1/GluR2, anty-GABA B, anty-DPPX, a także antygenom zespołu kanałów potasowych bramkowanych napięciem (*anti-voltage-gated potassium channel antibodies*,

anty-VGKC), w tym anty-CASPR2, anty-LGI1. Podczas badania ginekologicznego wykluczono obecność potwornika jajnika. Zastosowano terapię immunosupresyjną opartą na zastosowaniu metyloprednizolonu w dawce 30 mg/kg m.c./dobę przez 5 dni, a następnie immunoglobulin nieswoistych podawanych drogą dożylną w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni. W kontrolnych badaniach mózgu metodą RM i EEG uzyskano wyniki prawidłowe. W 3. tygodniu choroby stężenie przeciwciał anty-NMDAR w surowicy opisano jako słabo dodatnie. Pacjentka została wypisana w stanie dobrym, a następnie objęta ambulatoryjną opieką neurologiczną i ginekologiczną.

OMÓWIENIE

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (AZM) związane z obecnością przeciwciał anty-NMDAR to choroba, u podłoża której leży reakcja autoimmunologiczna skierowana przeciwko podjednostce GluN1 NMDAR znajdującego się w mózgu w rejonie hipokampa i przodomózgowia. Obecne u pacjentów autoprzeciwciała poprzez blokowanie receptorów wywołują stan zapalny i odpowiadają za wielopoziomowe zaburzenia dotyczące układu nerwowego⁽³⁾. Za potwierdzone czynniki sprawcze uznaje się nowotwory (najczęściej potworniki jajnika) oraz infekcje wywołane wirusami z grupy *Herpes*. Potwornik jajnika ze względu na swoje utkanie histologiczne (neuroglej) może indukować powstawanie specyficznych przeciwciał. Patomechanizm prowadzący do rozwoju procesu autoimmunologicznego w związku z przebytych zakażeniem herpeswirusami nie został dokładnie poznany^(1,2,4,5). W prezentowanym przypadku badania diagnostyczne pozwoliły na wykluczenie procesu nowotworowego, wskazały natomiast na możliwy udział herpeswirusów (HSV1 lub EBV). Nie można także jednoznacznie określić roli *Mycoplasma pneumoniae*.

AZM ma najczęściej podostry początek. W około 70% przypadków jest poprzedzone objawami prodromalnymi, takimi jak gorączka, ból głowy, nudności czy osłabienie. Po tym okresie pojawiają się objawy psychiatryczne. Obserwuje się zaburzenia poznawcze i lękowe, zaburzenia mowy i świadomości, pobudzenie, manię, halucynacje oraz bezsenność. Zaburzenia ze strony układu autonomicznego mogą się objawiać wahaniami ciśnienia tętniczego i rytmu serca, hipertermią, nadmiernym wydzielaniem śliny bądź nietrzymaniem moczu. U około 70% pacjentów występują drgawki lub nawet stan padaczkowy. W opisywanym przypadku wystąpienie objawów neurologicznych poprzedziła choroba przebiegająca z gorączką, następnie po krótkim okresie poprawy doszło do nawrotu dolegliwości i wystąpił stan padaczkowy z długotrwałą utratą przytomności. U 75% dorosłych i 95% dzieci w przebiegu AZM pojawiają się dyskinezy. W związku z nagłym początkiem objawów i szeroką manifestacją kliniczną około 70% pacjentów trafia na oddziały intensywnej terapii⁽¹⁻³⁾.

Rozpoznanie opiera się na obecności charakterystycznych objawów klinicznych oraz stwierdzeniu przeciwciał anty-NMDAR w PMR (tab. 1). U 75% pacjentów równocześnie

Rozpoznanie prawdopodobne
Konieczne spełnienie 3 następujących kryteriów:
1. Nagłe wystąpienie (<3 miesięcy) co najmniej 4 spośród 6 głównych objawów:
• zaburzenia zachowania lub upośledzenie funkcji poznawczych
• zaburzenia mowy (np. mutyzm, zubożenie słownictwa)
• drgawki
• zaburzenia ruchowe, dyskinezy, sztywność, przymusowa postawa ciała
• zaburzenia świadomości
• zaburzenia układu autonomicznego lub ośrodkowa hipowentylacja
2. Wynik co najmniej 1 z poniższych badań:
• EEG – nieprawidłowy (ogniskowa lub rozlana czynność wolna, czynność napadowa, obecność <i>delta brush</i>)
• PMR – pleocytoza >5/μl lub prążki oligoklonalne
3. Wykluczenie innych przyczyn
Wystąpienie 3 głównych objawów wymienionych w kryterium 1 i potwierdzona obecność potwornika.
Rozpoznanie pewne
1. Co najmniej 1 spośród głównych objawów wymienionych w kryterium 1 oraz obecność przeciwciał anty-NMDAR w PMR
2. Wykluczenie innych przyczyn
anty-NMDAR – przeciwciała przeciwko receptorowi <i>N</i> -metylo- <i>D</i> -asparaginowemu; EEG – elektroencefalografia; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy.

Tab. 1. Kryteria rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi *N*-metylo-*D*-asparaginowemu⁽²⁾

wykrywa się przeciwciała w surowicy. W przedstawionym przypadku stwierdzono obecność przeciwciał anty-NMDAR zarówno w surowicy, jak i w PMR. W świetle dotychczasowych badań wyjściowe stężenie i dynamika przeciwciał nie korelują ze stanem klinicznym chorych, mogą się utrzymywać przez długi okres po zakończeniu leczenia. W badaniu ogólnym PMR w większości przypadków stwierdza się nieznaczny pleocytozę limfocytarną, zwiększone stężenie białka oraz – rzadziej – prążki oligoklonalne^(2,3). Wykrycie przeciwciał anty-NMDAR obliguje do poszukiwania ewentualnego rozrostu nowotworowego. Obrazowanie głowy metodą TK lub RM w większości nie wykazuje istotnych odchyleń. Pomocne jest badanie EEG, którego wynik zazwyczaj jest nieprawidłowy. W opisywanym przypadku wyniki analizy PMR i pozostałych badań diagnostycznych były charakterystyczne dla AZM. W diagnostyce różnicowej AZM należy wykluczyć zapalenie mózgu wywołane czynnikami zakaźnymi, choroby neurodegeneracyjne i demielinizacyjne, zatrucia, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego i pierwotne zaburzenia psychiatryczne, co w prezentowanym przypadku uczyniono.

Dotychczas nie opracowano jednoznacznego schematu terapeutycznego w AZM. Podstawą jest usunięcie ewentualnego guza nowotworowego. Jako leczenie pierwszego wyboru stosuje się pulsy steroidowe z metyloprednizolonem, immunoglobuliny nieswoiste podawane drogą dożylną oraz plazmaferezę. W przypadku braku skuteczności takiego postępowania leczenie drugiego wyboru stanowią rituksymab (ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne anty-CD20) i cyklofosfamid. W razie oporności na wskazane sposoby terapii (występującej u około 10% pacjentów) sugeruje się leczenie oparte na bortezomibie (inhibitor proteasomu) lub tocilizumabie (antagonista interleukiny 6)^(2,3,6).

Różnorodność manifestacji klinicznych zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał anti-NMDAR powoduje konieczność wielospecjalistycznej opieki nad pacjentem oraz rehabilitacji po zakończeniu leczenia. Rokowanie poprawiają łagodne nasilenie objawów w początkowej fazie choroby, szybkie zastosowanie leczenia oraz brak konieczności hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. W przybliżeniu 75% pacjentów udaje się wyleczyć lub obserwuje się u nich niewielkie deficyty neurologiczne, 7% przypadków kończy się śmiercią^(6,7). W przypadku opisywanej pacjentki zastosowana terapia pierwszego wyboru przyniosła poprawę. U dziewczynki nie stwierdzono deficytów neurologicznych.

WNIOSKI

AZM z obecnością przeciwciał anti-NMDAR z uwagi na nieswoiste objawy prodromalne, podostry początek, a także często prezentowane objawy psychiatryczne stanowi dla lekarzy duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Szczególną uwagę należy zwrócić na przypadki młodych osób trafiających do szpitala z powodu nagłych zaburzeń świadomości i objawów psychotycznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY et al.: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
2. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al.: An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1045–1057.
3. Wójtowicz R, Krawiec M, Orlicz P: Autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis – the current state of knowledge based on a clinical case. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2018; 50: 34–39.
4. Figlerowicz M, Kemnitz P, Mania A et al.: Autoimmune encephalitis with GABA_A receptor antibodies in a 10-year-old girl. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 164: 160–163.
5. Figlerowicz M, Mazur-Melewska K, Kemnitz P et al.: Pediatric postviral autoimmune disorders of the CNS. *Future Virol* 2020; 15: 307–315.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al.: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–165.
7. Florance NR, Davis RL, Lam C et al.: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–18.