

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Anti NMDA receptorių encefalitas. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas**

**Anti NMDA Receptor Encephalitis. Literature Review and Case Report**

**Aistė Meškėlaitė** VI kursas, 9 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Asistentė dr. Rūta Samaitienė-Alekniienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-20

aiste.meskelaite@mf.stud.vu.lt

## **TURINYS**

<b>SANTRAUKA</b> .....	1
<b>ĮVADAS</b> .....	2
<b>LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS</b> .....	3
<b>KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS</b> .....	3
<b>LITERATŪROS APŽVALGA</b> .....	7
<b>1. INFEKCIJŲ IR AUTOIMUNINIŲ NERVŲ SISTEMOS LIGŲ RYŠYS</b> .....	7
<b>2. ANTIKŪNŲ PRIEŠ NMDA RECEPTORIUS SUKELTAS ENCEFALITAS:     APIBRĖŽIMAS, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, KLINIKA, DIAGNOSTIKA,     GYDYMAS, PROGNOZĖ</b> .....	8
<b>3. SARS-CoV-2 KAIP GALIMAS AUTOIMUNINIO ENCEFALITO VEIKSNYS</b> .....	11
<b>3.1. SARS-CoV-2 SUKELIAMO NERVŲ SISTEMOS PAŽEIDIMO MECHANIZMAS</b> 11	
<b>3.2. SARS-CoV-2 IR AUTOIMUNINIŲ NERVŲ SISTEMOS LIGŲ RYŠYS</b> .....	14
<b>4. ŽMOGAUS HERPES VIRUSAS 7 KAIP GALIMAS AUTOIMUNINIO ENCEFALITO     RIZIKOS VEIKSNYS</b> .....	15
<b>APTARIMAS</b> .....	17
<b>IŠVADOS IR PASIŪLYMAI</b> .....	19
<b>LITERATŪROS ŠALTINIAI</b> .....	19

## SANTRAUKA

**Įvadas.** Tobulėjant diagnostikai, autoimuninis encefalitas nustatomas vis dažiau. Labiausiai paplitusi šios ligos forma yra encefalitas, sukeltas antikūnų prieš N-metil-D-aspartato receptorius, kuriuo paprastai serga jauni žmonės ir ypač vaikai. Deja, susirgimą lemiantys veiksniai nėra tiksliai žinomi. Manoma, jog įtakos turi persirgtos infekcijos. Darbe aprašomas išskirtinis atvejis, kai autoimuninis encefalitas diagnozuotas vaikui, kurio kraujyje aptikti koronaviruso antikūnai bei likvoro nustatyta žmogaus *herpes* viruso 7 deoksiribonukleorūgštis. Nagrinėjama, ar šios infekcijos gali būti susijusios su autoimuninio encefalito išsivystymu.

**Klinikinio atvejo aprašymas.** 10 metų berniukui pirmą kartą gyvenime įvyko keli traukulių priepuoliai. Atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją, elektroencefalogramą ir likvoro tyrimą, įtartas encefalitas. Nustačius antikūnus prieš N-metil-D-aspartato receptorius kraujo serume ir likvoro bei atmetus kitos etiologijos encefalitus, patvirtinta autoimuninio encefalito diagnozė. Skirtas empirinis encefalito gydymas acikloviru ir ceftriaksonu bei taikyta imunosupresinė terapija intraveniniu žmogaus imunoglobulinu ir metilprednizolonu. Paciento būklė gydymo eigoje pagerėjo.

**Aptarimas ir išvados.** Daugėja įrodymų, jog autoimuninis encefalitas gali išsivystyti po persirgtos koronaviruso infekcijos. Laiko tarpas nuo infekcijos simptomų pradžios iki autoimuninio encefalito klinikos turėtų būti ne ilgesnis negu 6 savaitės. Aprašomu atveju vaikas besimptomė infekcijos forma persirgo prieš 3 mėnesius, todėl mažai tikėtina, kad autoimuninį encefalitą lėmusi priežastis gali būti koronaviruso infekcija. Ryšys tarp imuninės kilmės nervų sistemos ligų ir žmogaus *herpes* viruso 7 yra dar neišnagrinėta sritis mokslinėje literatūroje. Šis virusas retais atvejais gali vaikams sukelti infekcinį encefalitą, ypač kai pirmine infekcija susergama vyresniame nei 6 metų amžiuje, todėl tikėtina, kad jis gali lemti ir para- arba poinfekcinio autoimuninio encefalito išsivystymą.

**Raktažodžiai:** autoimuninis encefalitas, koronaviruso infekcija, žmogaus *herpes* virusas 7.

## SUMMARY

**Introduction.** With the rapid improvement in diagnostics, autoimmune encephalitis is being detected in increasing number of patients. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is the most common type of autoimmune encephalitis, which is mostly prevalent in young people and especially children. Although the exact etiology of disease is unknown, infections are thought to play a role. We describe an exceptional case of autoimmune encephalitis in a child with coronavirus antibodies in the blood and human herpesvirus 7 in cerebrospinal fluid. Whether these infections may be associated with the development of autoimmune encephalitis is being investigated.

**Case description.** 10-year old boy first-ever suffered seizures. Cerebral magnetic resonance imaging, electroencephalogram and cerebrospinal fluid analysis suggested encephalitis. Diagnosis of autoimmune encephalitis was confirmed by detection of antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors in serum and cerebrospinal fluid. Condition improved after empirical treatment with acyclovir and ceftriaxone and immunosuppressive therapy with intravenous immunoglobulin and methylprednisolone.

**Discussion and conclusions.** Increasing evidence suggest that autoimmune encephalitis can develop after coronavirus infection. The time between the onset of infection and autoimmune encephalitis is usually 6 weeks. In present case, child had asymptomatic infection 3 months ago, so it is unlikely that coronavirus has caused autoimmune encephalitis. The link between immune-mediated diseases of nervous system and human herpesvirus 7 is unexplored area in the scientific literature. Since this virus can cause infectious encephalitis in children, especially when the initial infection occurs under the age of 6, it might also be a factor in the development of para- or post-infectious autoimmune encephalitis.

**Keywords:** autoimmune encephalitis, COVID-19, human *herpesvirus 7*.

## ĮVADAS

Autoimuninis encefalitas (AE) yra galvos smegenų uždegimas, sukeltas autoantikūnų prieš neuronų paviršiaus arba sinapsių baltymus (1). Tai yra palyginti nauja nozologinė encefalitų kategorija. 2001 metais aprašytas pirmasis imunoterapijai jautraus limbinio encefalito atvejis, susijęs su imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnų susidarymu prieš įtampos valdomus kalio kanalus (angl. *voltage gated potassium channels*) (2). Nuo to laiko, tobulėjant diagnostikos technologijoms, sparčiai plečiasi tiriamų autoantikūnų prieš neuronų paviršių spektras. Šiuo metu gali būti nustatomi net 20-30 skirtingų antikūnų, visgi dažniausiai aptinkami antikūnai prieš sinapsių N-metil-D-aspartato receptorių (anti-NMDAR) (3).

Dabar manoma, jog AE paplitimas atitinka infekcinės kilmės encefalito paplitimą. Tai patvirtino *Mayo* klinikos mokslininkų atliktas epidemiologinis tyrimas, įvertinęs autoimuninio bei infekcinio encefalito paplitimą, kuris yra 13,7 iš 100000 ir 11,6 iš 100000 žmonių, atitinkamai (4). Įdomu tai, kad pagal Kalifornijos encefalito projekto (angl. *California encephalitis project*), kuris skirtas nustatyti encefalito epidemiologijos ir etiologijos ypatumus, duomenis, encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorių, yra net keturis kartus dažnesnis nei virusinės kilmės encefalitas asmenų iki 30 metų amžiaus grupėje, iš kurių 65 % sudaro vaikai (5). Taigi autoimuninis galvos smegenų pažeidimas yra itin reikšmingas pediatriinėje populiacijoje.

Veiksniai, lemiantys AE išsivystymą, nėra tiksliai žinomi. Manoma, jog įtakos gali turėti persirgtos infekcijos. Iki šiol tyrimais įrodytas tik ankčiau buvusio *Herpes simplex* viruso (HSV) sukulto encefalito ryšys su autoimuniniu encefalitu. Nustatyta, jog beveik 30 % pacientų, kuriems neurologiniai simptomai recidyvuoja per vidutiniškai 4-6 savaites po persirgto HSV encefalito, aptinkami anti-NMDAR arba, rečiau, kiti antikūnai prieš neuronų paviršiaus baltymus (6). Visgi, tikėtina, jog ir daugiau virusų gali paskatinti šios ligos pradžią. Yra pavienių klinikinių atvejų aprašymų, siejančių autoimuninį encefalitą su *varicella zoster* virusu (VZV), 6-tu žmogaus herpes viruso tipu (ŽHV-6), žmogaus imunodeficito virusu bei citomegalo (CMV), adeno- ir enterovirusų infekcijomis (7). Be to, 2019 metais prasidėjusios koronaviruso (SARS-CoV-2) sukeltos infekcijos (COVID-19) pandemijos metu pastebėta, kad kai kuriems pacientams po infekcijos atsiranda neurologiniai ar psichiatriniai simptomai, būdingi autoimuniniam encefalitui, daliai jų nustatyti ir specifiniai autoantikūnai. Taigi kyla klausimas, ar yra priežastinis ryšys tarp įvairių virusinių infekcijų ir autoimuninio encefalito bei kokie galėtų būti patofiziologiniai mechanizmai.

Šio darbo tikslas aprašyti autoimuninio encefalito, sukulto antikūnų prieš NMDA receptorių, klinikinį atvejį ir išnagrinėti mokslinę literatūrą apie galimą autoimuninio encefalito ryšį su persirgta koronaviruso infekcija bei žmogaus herpes viruso 7 (ŽHV-7) infekcija.

## LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed bei Google Scholar elektroninėse duomenų bazėse. Paieška atlikta naudojant šiuos raktažodžius anglų kalba: „*autoimmune encephalitis*“, „*immune mediated encephalitis*“, „*anti-NMDA receptor encephalitis*“, „*COVID-19 infection*“, „*SARS-CoV-2*“, „*HHV7 encephalitis*“.

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

10 metų 11 mėnesių berniukas greitosios medicinos pagalbos atvežtas į Santaros klinikų Vaikų ligoninės priėmimo – skubios pagalbos skyrių dėl pirmą kartą gyvenime įvykusio generalizuotų toninių – kloninių traukulių priepuolio. Renkant anamnezę išsiaiškinta, jog vaikas serga jau trečią parą. Pastarosiomis dienomis skundėsi bendru silpnumu, galvos skausmu, pykinimu, 2 kartus vėmė bei subfebriliai karščiavo (37,5 °C). Minėtas traukulių priepuolis truko maždaug 1 minutę, jo metu vaikas nereagavo į aplinką, pamėlo veidas, po priepuolio iš burnos ištekėjo seilės ir vaikas užmigo.

Pirminės apžiūros metu priėmimo skyriaus stebėjimo palatoje pasikartoję toninių traukulių priepuolis, kuris truko taip pat apie 1 minutę. Ligonis skubiai perkeltas į II vaikų intesyviosios terapijos skyrių (VITS), kuriame patyrė dar 2 toninių traukulių priepuolius su kvėpavimo ir kraujotakos sutrikimu be temperatūros, todėl į veną (i/v) suleistas midazolamas (5 mg/ml ampulė).

Dėl medikamentinio slopinimo po traukulių pacientas buvo nesąmoningas, nekontaktiškas, tarpais atmerkdamas akis, žodinio kontakto nebuvo (pagal Glasgow komos skalę įvertintas 9 balais: atsimerkimas 4, kalba 1, motorika 4). Vėliau skyriuje vaikas tapo sąmoningas, bet išliko vangus, mieguistas, į klausimus atsakinėjo selektyviai, vienu žodžiu. Be to, stebėtas pulso labilumas ir arterinio kraujo spaudimo svyravimai.

Pacientui atlikti kraujo tyrimai: bendrajame kraujo tyrime nustatyta neutrofilinė leukocitozė (leukocitų  $16,87 \times 10^9/l$  (norma  $4,0-10,5 \times 10^9/l$ ), iš jų neutrofilų  $9,10 \times 10^9/l$  (norma  $1,5-5,5 \times 10^9/l$ ), kraujo dujų tyrime – respiracinė acidozė (pH 7,25 (norma 7,32-7,42), pCO<sub>2</sub> 47,7 mmHg (norma 32,0-45,0 mmHg), biocheminiame tyrime – padidėjusi laktatų (8,1 mmol/l, norma <2,4 mmol/l) ir gliukozės (6,9 mmol/l, norma 4,2-6,1 mmol/l) koncentracija kraujo serume. Kiti tyrimai – elektrolitai, C reaktyvus baltymas ir procalcitoninas, inkstų ir kepenų funkcijos rodikliai, krešėjimo rodikliai, feritinas, širdies pažeidimo žymenys (smegenų natriuretinis peptidas, troponinas I), interleukinas-6 (IL-6) – normos ribose. Taip pat atliktas tepinėlis iš nosiaryklės dėl respiracinio sincitinio viruso, gripo A ir B, SARS-CoV-2 – virusų neaptikta, tačiau kraujo serume nustatyti IgG klasės antikūnai prieš SARS-CoV-2 (1351,3 AU/ml, norma <50 AU/ml). Iš anamnezės žinoma, jog paciento tėvai prieš 3 mėnesius sirgo COVID-19 liga, bet pats berniukas simptomų neįjutė ir nebuvo skiepytas.

Pacientas konsultuotas vaikų neurologo, pagal kurio rekomendacijas atlikti galvos smegenų vaizdiniai tyrimai. Kompiuterinėje tomografijoje intrasmeeginė židininė patologija nenustatyta, tačiau magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) - T2 ir FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) sekose abipus hipokampe rastas hiperintensinis žievės sustorėjimas, o kairėje frontobazaliai apie 10 mm skermens pailgos formos hiperintensinio signalo židinėlis (1 paveikslas, A). Atliktoje elektroencefalogramoje (EEG) registruotas dezorganizuotas pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas (teta-alfa 7-8 Hz dažnio, 50-90 μv amplitudės, nmoduliuotas) ir lokalus jaudrumo sutrikimas kaktinėse (Fp1, F7, F3) srityse, kuris gali būti uždegiminės kilmės (2 paveikslas, A). Pagal gautus tyrimų rezultatus atmesta epilepsijos diagnozė ir padaryta išvada, jog vaikas patyrė ūminius simptominius židinius traukulius su antrine generalizacija. Priešuoliai daugiau nesikartojo, todėl, praleidus parą VITS, pacientas stabilios būklės perkeltas į vaikų neurologijos skyrių tolesniam ištyrimui ir gydymui.

Remiantis anamneze, klinika bei tyrimų duomenimis, pacientui buvo įtartas encefalitas. Siekiant diferencijuoti encefalito priežastį, atlikti kraujo bei likvoro tyrimai dėl erkinio encefalito (EE), Laimo ligos (LL), *Herpes* šeimos virusų (VZV, ŽHV-6, ŽHV-7, ŽHV-8, HSV-1, HSV-2) sukeltamų infekcijų bei autoimuninio encefalito antikūnų. Kraujo serume rasti VZV IgG klasės antikūnai, tačiau iš anamnezės žinoma, jog pacientas 3 metų amžiuje persirgo vėjaraupiais. Be to, kadangi vaikas

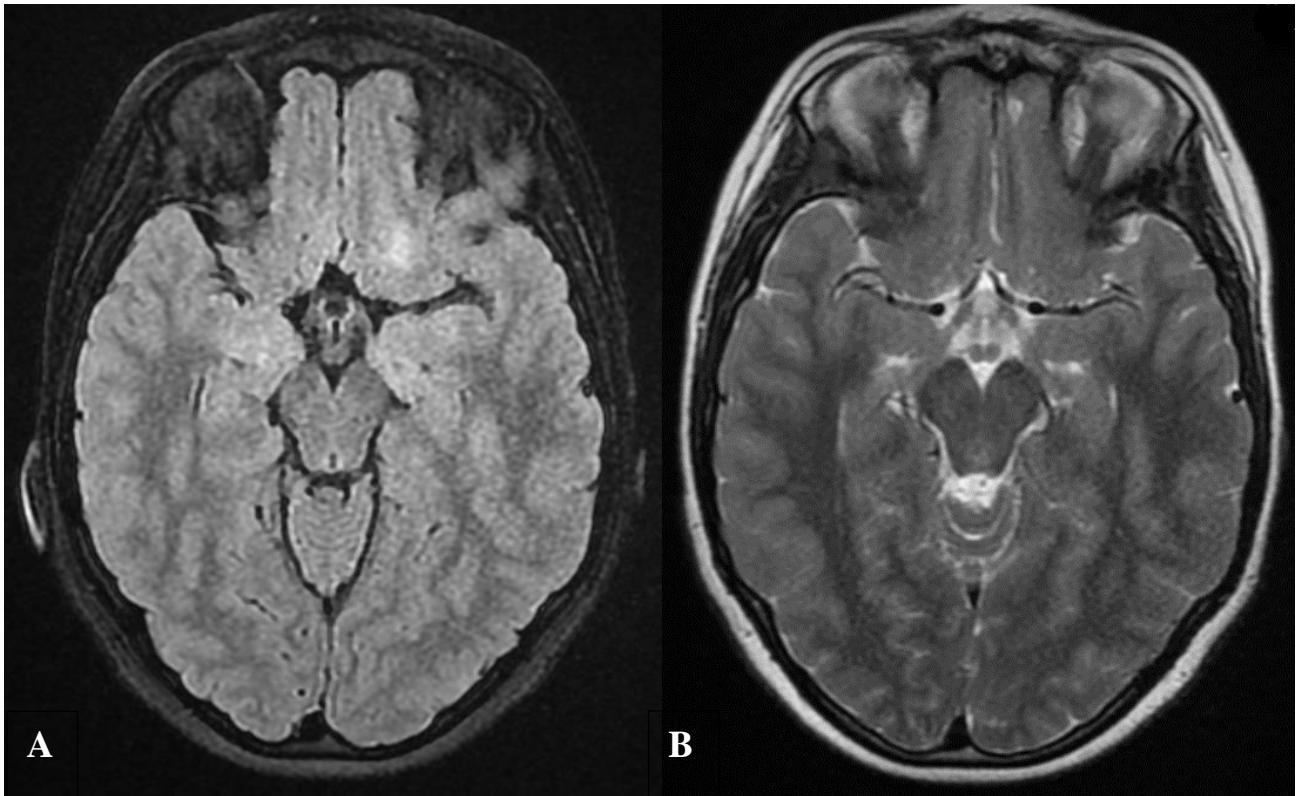
skiepytas nuo EE, nustatyti EE IgG klasės antikūnai. HSV ir LL infekcinių žymenų serume neaptikta. Atlikus imunologinius tyrimus, kraujyje rasti antikūnai prieš NMDA receptorius. Atlikus liumbalinę punkciją, likvoro mikroskopiniame tyrime nustatyta limfocitinė pleocitozė (leukocitų  $0,94 \times 10^2/\mu\text{l}$ , iš jų limfocitai sudaro 76 %), biocheminiame tyrime - padidėjusi gliukozės koncentracija (4,3 mmol/l, norma 2,22-3,89 mmol/l), o laktatas ir baltymas – normos ribose. EE ir LL infekcinių žymenų (IgG ir IgM) bei ŽHV-6, ŽHV-8, HSV-1 ir HSV-2 deoksiribonukleorūgštis (DNR) likvore nerasta, tačiau aptikta ŽHV-7 DNR. Atlikus autoimuninio encefalito antikūnų mozaikos tyrimą likvore, taip pat nustatyti anti-NMDAR antikūnai. Taigi patvirtinta autoimuninio encefalito, sukkelto antikūnų prieš NMDA receptorius, diagnozė.

Autoimuninis encefalitas gali būti asocijuotas su onkologiniais susirgimais, todėl siekiant atmesti vėžinį procesą, pacientui buvo atliktas pilvo organų, inkstų ir antinksčių bei kapšelio ultragarsinis tyrimas. Navikams būdingų sonoskopinių požymių nenustatyta.

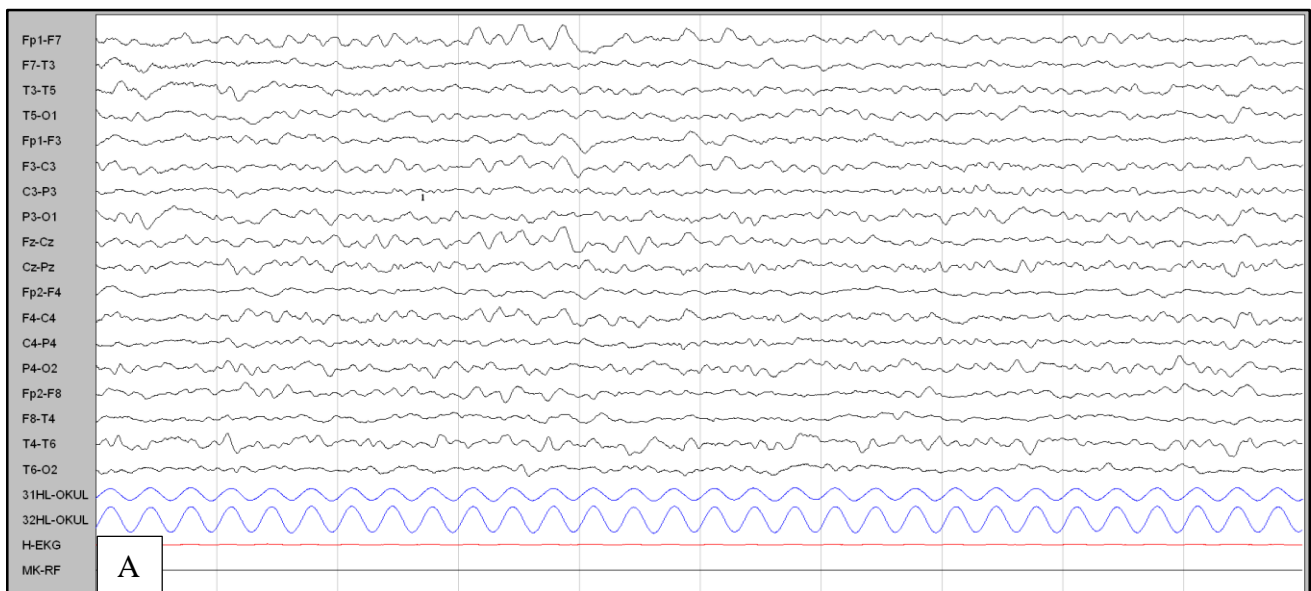
Hospitalizavus į VITS, pacientas pradėtas gydyti 10 % manitolio tirpalo 100 ml infuzijomis galimos intrakranijinės hipertenzijos korekcijai bei deksametazonu (8 mg 2 kartus per dieną i/v 5 dienas). Simptominiam traukulių priepuolių valdymui skirtas okskarbazepinas – iš pradžių 150 mg 3 kartus per dieną 7 dienas, vėliau dozė sumažinta iki 75 mg 2 kartus per dieną 3 dienas ir kursas baigtas. Negalint paneigti virusinės bei bakterinės kilmės encefalito, skirtas empirinis priešvirusinis gydymas acikloviru (500 mg 3 kartus per dieną i/v 6 dienas) ir antibiotikoterapija ceftriaksonu (2 g 2 kartus per dieną i/v). Atmetus infekcinę susirgimo kilmę, pradėtas imunosupresinis autoimuninio encefalito gydymas pirmo pasirinkimo medikamentais – intraveniniu žmogaus imunoglobulinu (2g/kg (100g) po 20 g 1 kartą per dieną i/v 5 dienas) ir metilprednizolonu (1000 mg 1 kartą per dieną i/v 5 dienas).

Pacientas gydymą toleravo gerai, traukuliai nebesikartojo, naujų skundų neatsirado. Po 5 dienų nuo hospitalizacijos pradžios pakartotinai atliktoje standartinėje EEG stebėta teigiama dinamika – registruotas normalus pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas (alfa 8 Hz, 50-90  $\mu\text{v}$  amplitudės, moduluotas, įprastinio erdvinio išsidėstymo) bei mažėjantys lėto aktyvumo pakitimai - pavienės teta ritmo bangos kairėje frontaliai Fp1 srityje, keletas aukštų teta-delta bangų kairėje temporaliai T5 srities projekcijoje (2 paveikslas, B). Praėjus 10 dienų nuo patekimo į ligoninę, medikamentinis gydymas nutrauktas ir pacientas išleistas į namus.

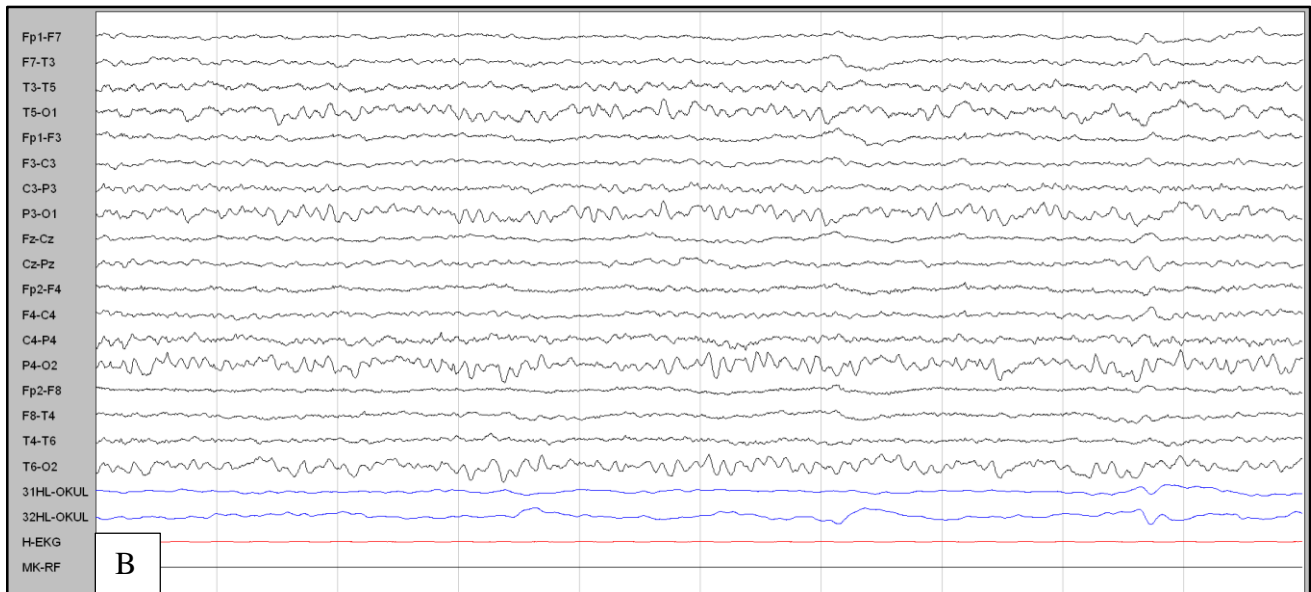
Galiausiai po 3 mėnesių atlikta kontrolinė MRT – joje buvusių pakitimų kairėje frontobazaliai ir abipus hipokampų srityse nebematyti (1 paveikslas, B). Taigi jokių liekamųjų ligos reiškinių nenustatyta ir pacientas laikomas visiškai pasveikusiu.



**1 paveikslas.** Magnetinio rezonanso tomografija: **A** – ligos pradžioje abipus hipokampe matyti hiperintensinis žievės sustorėjimas ir kairėje frontobazaliai apie 10 mm skermens pailgos formos hiperintensinio signalo židinėlis (T2 FLAIR seka); **B** – kontrolinis tyrimas po 3 mėn. – buvę pakitimai išnyko (T2 Turbo spin echo seka).







**2 paveikslas.** Standartinės būdravimo elektroencefalogramos: **A** (atlikta pirmą hospitalizacijos dieną) – registruojamas dezorganizuotas pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas (teta-alfa 7-8 Hz, 50-90  $\mu$ v amplitudės, nmoduliuotas) bei intermituojantis ritmiškas 7 Hz teta aktyvumas frontalinėse Fp1-F7-F3 srityse; **B** (atlikta po 5 dienų) – registruojamas normalus pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas (alfa 8 Hz, 50-90  $\mu$ v amplitudės, moduluotas, įprastinio erdvinio išsidėstymo) bei dinamikoje mažėjantys lėto aktyvumo pakitimai: pavienės teta ritmo bangos kairėje frontaliai Fp1 srityje, keletas aukštų teta-delta bangų kairėje temporaliai T5 srities projekcijoje.

## LITERATŪROS APŽVALGA

### 1. INFEKCIJŲ IR AUTOIMUNINIŲ NERVŲ SISTEMOS LIGŲ RYŠYS

Infekcinės ligos yra gerai žinomas veiksnys, lemiantis autoimuninių susirgimų atsiradimą ar jų progresavimą, sukeliant paūmėjimus. Viena iš stipriausių sąsajų tarp autoimuninės ligos ir konkretaus viruso yra išsėtinės sklerozės ryšys su Ebšteina-Baro virusu (EBV). Maždaug 95 % pasaulio populiacijos yra užsikrėtę EBV, kuris B limfocituose latentinėje būsenoje išlieka visą žmogaus gyvenimą. Nustatyta, kad išsėtinė sklerozė paprastai neišsivysto asmenims, kurie nebuvo užsikrėtę EBV virusu, o sergantiesiems šia autoimunine liga EBV antikūnų titras būna didesnis (8). Dar viena įdomi sąsaja yra tarp kiaulių gripo ir narkolepsijos. 2009 m. prasidėjus šiai gripo A viruso potipio H1N1 pandemijai, stebėtas ženklus narkolepsijos atvejų padaugėjimas Kinijos žemyninėje dalyje ir Taivane. Nustatyta, kad viena gripo viruso paviršiaus baltymo hemagliutinino dalis labai panaši į dalį hipokretino, neuropeptido, atsakingo už būdravimą, kurio stoka būdinga narkolepsijai, todėl gali vykti molekulinė mimikrija (9). Guillain-Barre sindromas (GBS) – uždegiminė polineuropatija – yra dar vienas poinfekcinio autoimuninio neurologinio sutrikimo pavyzdys. Įvertinta, kad daugiau nei 70 % GBS sergančių pacientų 1-2 savaites iki ligos pradžios yra persirgę bakterine ar

virusine infekcija. 30-40 % atvejų sukelėjas būna *Campylobacter jejuni* ir, manoma, kad prieš jo lipooligosacharidus formuojasi antikūnai, kryžmiškai reguojantys su periferinių nervų neuronų mielino dangalo gangliozidais (10). Be abejo, paminėtinas ir šiame darbe nagrinėjamas autoimuninis encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorius, kuris gali išsivystyti po persirgto HSV encefalito (6). Mayo klinikos neuroimunologijos laboratorijoje buvo atliktas tyrimas, kurio tikslas – nustatyti, kaip dažnai encefalitu sergančių pacientų likvoro kartu aptinkama *herpes* virusų (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV arba ŽHV-6) DNR ir autoantikūnai. Ši studija patvirtino, kad parainfekcinis autoimunitetas gali pasireikšti ir esant EBV, VZV arba ŽHV-6. Tokie rezultatai rodo, jog likvoro koegzistuojančių *herpes* virusų ir autoantikūnų spektras yra platesnis nei tik HSV-1 DNR derinys su anti-NMDAR antikūnais (11). Taigi aptarti atvejai įrodo, kad organizmo atsakas į infekcijas gali paskatinti autoimuninių ligų išsivystymą.

## **2. ANTIKŪNŲ PRIEŠ NMDA RECEPTORIUS SUKELTAS ENCEFALITAS: APIBRĖŽIMAS, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, KLINIKA, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS, PROGNOZĖ**

Encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorius, yra reta liga, kuri pirmą kartą buvo aprašyta tik 2007 metais (12). Visgi, remiantis epidemiologiniais duomenimis, tai yra dažniausiai nustatomas autoimuninio encefalito tipas. Paprastai jis atpažįstamas pagal klinikinius požymius ir yra siejamas su specifiniais likvoro ir/ar kraujyje aptinkamais IgG klasės antikūnais prieš NMDA receptoriaus GluN1 subvienetą (13). NMDA receptoriai – tai ligandų valdomi jonų kanalai, kuriuos aktyvina neuromediatorius glutamatas. Jie svarbūs sinapsinei transmisijai ir plastiškumui. Atlikus daugiacentrinį stebėjimo tyrimą, kuriame dalyvavo 577 pacientai, buvo nustatyta, kad šia liga daugiausia serga jauni asmenys: 95 % buvo jaunesni nei 45 metų, o iš jų 37 % sudarė vaikai iki 18 metų (amžiaus mediana - 21 metai). Pagal tyrimo duomenis, AE 4 kartus dažniau išsivysto moterims nei vyrams, tačiau ši tendencija nėra tokia ryški vaikų iki 12 metų ir vyresnių nei 45 metų asmenų grupėse (14).

Šiuo metu yra žinomi tik du galimi encefalitą, sukeltą antikūnų prieš NMDA receptorius, lemiantys veiksniai, tačiau maždaug pusei pacientų nei vienas iš jų nėra nustatomas. Pastebėta, kad dalis šio encefalito atvejų yra susiję su onkologinėmis ligomis. Navikų aptikimo dažnis skiriasi priklausomai nuo amžiaus ir lyties: vaikų iki 12 metų amžiaus grupėje vėžys diagnozuojamas tik <5 %, tačiau vyresnėms nei 18 metų moterims nustatomas net iki 58 % atvejų (14). Dažniausiai su AE siejamas navikas yra kiaušidžių teratoma, bet yra aprašyti ir pavieniai sėklidžių germinacinių ląstelių naviko, tarpuplaučio teratomos, smulkialąstelinio plaučių vėžio, Hodžkino limfomos, kiaušidžių

cistadenofibromos ir neuroblastomos atvejai. Antrasis mokslo pripažintas encefalitą, sukeltą anti-NMDAR antikūnų, provokuojantis faktorius yra persirgtas *Herpes simplex* virusinis encefalitas. Todėl visiems pacientams, kuriems paprastai per 4-6 savaites po HSV encefalito recidyvuoja simptomai, privaloma atlikti smegenų skysčio tyrimą dėl anti-NMDAR antikūnų (6). Publikuojami klinikinių atvejų aprašymai rodo, jog ir daugelis kitų infekcijų gali paskatinti AE išsivystymą, tačiau kol kas trūksta didesnės pacientų imties tyrimų, kurie galėtų tai patvirtinti (7). Galiausiai, manoma, kad genetinį polinkį sirgti anti-NMDA receptorių encefalitu gali lemti tam tikri žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) haplotipai – tiriama ŽLA-DRB1\*16:02 ir ŽLA-B\*07:02 įtaka (15).

Encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorius, pasireiškia įvairiais neurologiniais ir psichiatriniais simptomais. Liga dažnai prasideda prodrominiu periodu, kuris panašus į virusinę infekciją – jam būdingas galvos skausmas bei karščiavimas. Po kelių dienų ar savaitės, susirgimui progresuojant, atsiranda psichikos sutrikimai - nervingumas, agresija, sujaudinimas arba katatonija, kliesdėsiai, haliucinacijos ar psichozė. Be to, pasitaiko nemiga, atminties ir kalbos sutrikimai (pavyzdžiui, mutizmas ar echolalija). Vėliau gali prisidėti įvairūs judesių sutrikimai – burnos, veido, liežuvio diskinezės, chorėja, atetozė, distonija, mioritmija, opistotonusas, balizmas, blefarospazmas ar okulogirinės krizės. Taip pat vystosi traukuliai, sąmonės lygio pokyčiai bei autonominės nervų sistemos disfunkcija (hipertermija, arterinio kraujo spaudimo ir pulso svyravimai bei hipoventiliacija). Įvertinta, jog vaikams, sergantiems AE, labiau būdingi traukuliai ir judesių sutrikimai (pasireiškia net 95 % vaikų), o suaugusiems – psichozė ir elgesio pokyčiai. Simptomai gali trukti keletą savaičių ar mėnesių, ilgainiui jie lengvėja ir išnyksta. Sveikstant, kognityvinių funkcijų sutrikimai, impulsyvumas, disinhibicija ir miego problemos gali išlikti dar kelis mėnesius ar net metus (13).

Diferencinė autoimuninio encefalito diagnostika apima daugybę kitų galimų encefalito ar encefalopatijos priežasčių. Reikia apsvarstyti įvairias centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijas, septinę bei metabolinę encefalopatiją, apsinuodijimą vaistais, cerebrovaskulines ligas, neoplastinius susirgimus, Creutzfeldt-Jakob ligą, epilepsiją, reumatologinius sutrikimus (pavyzdžiui, sisteminę raudonąją vilkligę, sarkoidozę), retus Kleine-Levin ir Reye sindromus bei mitocondrines ir įgimtas medžiagų apykaitos ligas. Encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorius, dėl panašios klinikos turi būti diferencijuojamas su pirminiais psichikos sutrikimais (ūminiu psichoziniu sutrikimu ar šizofrenija), piktybiniu neurolepsiniu sindromu bei virusiniu encefalitu (1).

Pacientai, kuriems, remiantis būdingais simptomais, įtariamas autoimuninis encefalitas, turi būti detalčiai ištirti. Siekiant patvirtinti diagnozę, reikia atlikti galvos smegenų vaizdinius tyrimus, EEG, liumbalinę punkciją bei serologinį AE biožymenų tyrimą. Galvos smegenų MRT net iki 70 % atvejų gali nesimatyti jokių pokyčių, tačiau kartais aptinkamas hiperintensyvus signalas FLAIR arba T2 sekose pažeistose smegenų vietose – žievėje ar požiežio struktūrose (pavyzdžiui, hipokampe,

pamato branduoliuose, baltojoje medžiagoje). AE atveju EEG registruojami nespecifiniai pakitimai: retai pasitaiko epilepsiforminių pokyčių, tačiau dažnai nustatomas lėtas dezorganizuotas pagrindinis smegenų žievės aktyvumas. Be to, maždaug trečdaliui encefalitu, sukeltu anti-NMDAR antikūnų, sergančių pacientų būdingas unikalus EEG požymis „delta šepetėlis“ (angl. *extreme delta brush*) - ritmiškas 1-3 Hz dažnio delta bangų aktyvumas su ant kiekvienos delta bangos esančiais ritmiškais 20-30 Hz dažnio beta aktyvumo protrūkiais (16). Visgi nei MRT nei EEG nustatomi pokyčiai nėra specifiški šiam AE tipui, todėl jie turi būti interpretuojami klinikinių požymių kontekste. Kitas būtinas tyrimas yra liumbalinė punkcija. Likvoro gali būti randama limfocitinė pleocitozė, neženkliai padidėjusi bendra baltymo ir IgG koncentracija. Be abejo, smegenų skysčio ištyrimas reikalingas ir siekiant atmesti galimas CNS infekcijas. Be to, įtariant AE, turi būti pradėtas detalus ištyrimas dėl galimos onkologinės ligos. Galiausiai, AE diagnozė patvirtinama nustatius anti-NMDAR IgG antikūnus kraujo serume arba likvoro. Smegenų skysčio tyrimas dėl minėtų antikūnų yra jautresnis ir specifiškesnis nei kraujo tyrimas. Antikūnai likvoro atsiranda jau ligos pradžioje ir daugeliui pacientų nustatoma intratekalinė jų sintezė. Be to, anti-NMDAR antikūnų likvoro titras koreliuoja su ligos eiga ir baigtimis. Siekiant supaprastinti ir standartizuoti šio autoimuninio encefalito diagnostiką, 2016 m. buvo pasiūlyti profesoriaus Francesc Graus ir kolegų sukurti diagnostiniai kriterijai (1 lentelė) (1).

Autoimuninio encefalito gydymas turi būti pradamas nedelsiant, vos tik įtarus ligą pagal klinikinius simptomus ir nelaukiant specifinių antikūnų tyrimo rezultatų. Etiopatogeninis gydymas yra imununosupresinė terapija ir, esant navikui, jo rezekcija. Paminėtina, jog prieš pradėdant imunoterapiją, privalo būti atmesta infekcinė susirgimo kilmė. Pirmo pasirinkimo vaistai – metilprednizolonas (5 dienoms) kartu su žmogaus IgG intraveniškai (5 dienoms) arba plazmafereze. Jeigu skiriant pradinį gydymą nėra pagerėjimo, rekomenduojami antro pasirinkimo vaistai – rituksimabas 4 savaitėms arba ciklofosfamidą 4-6 mėnesiams. Sunkiausiais ligos atvejais siūloma derinti rituksimabą su pirmos eilės vaistais. Simptominis traukulių gydymas reikalingas ūmiu ligos periodu, tačiau ilgalaikis vaistų nuo epilepsijos vartojimas dažniausiai nereikalingas (14).

Encefalito, sukulto anti-NMDAR antikūnų, prognozė daugumai pacientų yra gera. Įvertinta, jog maždaug 80 % pacientų pasveiksta, skyrus imunoterapiją ir/ar pašalinus naviką. Mirštamumas nuo šios ligos siekia 5 %. Blogų išiečių rizikos veiksniai – uždelsta gydymo pradžia, atsako į gydymą nebuvimas per pirmas 4 savaites bei intensyviosios terapijos poreikis. Apskaičiuota, kad liga pasikartoja maždaug 12 % atvejų per pirmuosius 2 metus, tačiau recidyvai dažniausiai būna ne tokie sunkūs ir gali būti monosimptominiai, pavyzdžiui, pasireiškiantys tik pavieniais traukulių priepuoliais ar judesių sutrikimais (14).

1 lentelė. Antikūnų prieš NMDA receptorius sukulto encefalito diagnostiniai kriterijai.

<b><u>TIKĖTINAS ANTI-NMDAR ANTIKŪNŲ SUKELTAS ENCEFALITAS:</u></b> <i>diagnozė gali būti nustatoma, jeigu atitinka visus 3 diagnostinius kriterijus</i>	
<b>1. Greitai (per &lt; 3 mėn.) pasireiškę ≥ 4 iš 6 pagrindinių simptomų<sup>¶</sup></b>	Nenormalus elgesys arba kognityviniai sutrikimai
	Kalbos sutrikimai
	Traukuliai
	Judesių sutrikimai, diskinezės arba rigidiškumas/nenormalios pozos
	Sumažėjęs sąmonės lygis
	Autonominė disfunkcija arba centrinė hypoventiliacija
<b>2. ≥ 1 iš šių tyrimų rezultatų</b>	Pokyčiai elektroencefalogramoje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• židininis arba difuzinis lėtas ar dezorganizuotas aktyvumas</li> <li>• epilepsinis aktyvumas</li> <li>• požymis „delta šepetėlis“</li> </ul>
	Likvoro pleocitozė arba oligokloninės juostos
<b>3. Kitų alternatyvių susirgimų pagrįstas atmetimas</b>	
<b><u>PATVIRTINTAS ANTI-NMDAR ANTIKŪNŲ SUKELTAS ENCEFALITAS*:</u></b> <i>diagnozė gali būti nustatoma, jeigu atitinka visus 3 diagnostinius kriterijus</i>	
<b>1. Pasireiškę ≥ 1 iš 6 pagrindinių simptomų</b>	
<b>2. Nustatyti IgG klasės anti-GluN1 antikūnai<sup>†</sup></b>	
<b>3. Kitų alternatyvių susirgimų pagrįstas atmetimas</b>	

<sup>¶</sup>Jeigu yra teratoma, diagnozė gali būti nustatyta, esant 3 iš minėtų simptomų grupių.

\*Pacientams, kurie prieš kelias savaites persirgo *Herpes simplex* virusiniu encefalitu, neurologiniai simptomai gali recidyvuoti (poinfekcinis encefalitas).

<sup>†</sup>Antikūnai turėtų būti tiriami likvoro.

### 3. SARS-CoV-2 KAIP GALIMAS AUTOIMUNINIO ENCEFALITO VEIKSNYS

#### 3.1. SARS-CoV-2 SUKELIAMO NERVŲ SISTEMOS PAŽEIDIMO MECHANIZMAS

COVID-19 pandemija buvo vienas didžiausių iššūkių sveikatos apsaugos sistemai XXI amžiuje. Pastebėta, kad infekcijai būdinga ne tik kvėpavimo sistemos pažeidimo klinika, tačiau ir įvairūs neurologiniai simptomai, kuriems apibūdinti buvo sukurtas terminas „neuro-COVID“.

Remiantis daugiacentrinio kohortinio tyrimo duomenimis neurologiniai simptomai pasireiškė net 82 % dėl COVID-19 ligos hospitalizuotų pacientų (17). Jų spektras itin platus - nuo dažnai pasitaikančių galvos skausmo ir svaigimo, kvapo bei skonio jutimo sutrikimo, sąmonės lygio pokyčių iki retos, bet gyvybei grėsmingos polineuropatijos ar encefalito (18). Kai kurie simptomai pasireiškia ūmios infekcijos fazės metu, kiti prasideda vėliau ir gali išlikti dar kelis mėnesius po persirgtos ligos.

Neurologinių simptomų atsiradimas COVID-19 ligos metu reiškia galimą neuronų ir glijos ląstelių pažeidimą. Neurodegeneraciją rodantys biocheminiai žymenys buvo nustatyti neuro-COVID pacientų kraujo serume bei likvoro. Matrikso metaloproteinazės-10, neurofilamentinio baltymo lengvųjų grandinių ir glijos fibrilinio rūgščiojo baltymo koncentracijos padidėjimas smegenų skystyje koreliavo su nervų sistemos pažeidimo sunkumu ir neurologinės klinikos išreikštumu (19). Buvo pasiūlyta keletas mechanizmų, kaip SARS-CoV-2 sukelia nervų sistemos pažeidimą. Tikėtina, kad virusas gali tiesiogiai patekti į smegenų ląsteles arba netiesiogiai jas pažeisti dėl pernelyg stipraus imuninės sistemos atsako į infekciją.

Manoma, kad nervų sistema yra galimas SARS-CoV-2 taikynys, nes nustatyta, jog angiotenziną konvertuojančio fermento 2 receptoriai, prie kurių jungiasi virusas, ekspresuojami neuronuose bei neuroglijos ląstelėse (20). Kaip ir kitų neurotropinių virusų atveju, tiesioginė viruso invazija yra įmanoma keliais būdais – aksoniniu pernešimu iš infekuotų periferinių nervų galūnėlių, per hematoencefalinį arba kraujo-likvoro barjerą bei „Trojos arklio“ mechanizmu su infekuotais leukocitais. Visgi trūksta duomenų, kad tiesioginė SARS-CoV-2 invazija yra pagrindinė nervų sistemos pažeidimo priežastis COVID-19 ligos metu. Neseniai atlikta sisteminė apžvalga atskleidė, kad iš 303 pacientų, kurie sirgo COVID-19 ir patyrė neurologinius simptomus, likvoro tyrimas polimerazinės grandinės reakcijos (PGR) metodu dėl SARS-CoV-2 ribonukleino rūgšties (RNR) buvo teigiamas tik 6 %, o klasikiniai intratekaliai vykstančio uždegimo požymiai (limfocitinė pleocitozė likvoro bei intratekalinė IgG sintezė) nustatyti vos keliems tirtiems pacientams (21). Kitas daugiacentrinis tyrimas, įtraukęs neuro-COVID pacientus net iš 17 skirtingų Europos valstybių, nei viename smegenų skysčio mėginyje neaptiko viruso (22). Verta paminėti, kad viruso RNR nustatymas audiniuose nebūtinai reiškia, kad juose vyksta aktyvi viruso replikacija – SARS-CoV-2 RNR radimas likvoro gali būti dėl viruso dalelių patekimo su krauju ar imuninės sistemos ląstelėmis. Taigi kol kas nėra patikimų SARS-CoV-2 viruso neurotropiškumo įrodymų.

Netiesioginis COVID-19 sukeliama nervų sistemos pažeidimo mechanizmas yra kur kas labiau tikėtinas. Pandemijos metu pastebėta, kad daliai pacientų būdinga neadekvati ir nekontroliuojama imuninės sistemos reakcija į virusą, kuri vadinama „citokinų audra“. Jos metu imuninės sistemos ląstelės sekretuoja pernelyg didelius kiekius uždegiminių mediatorių, kurie savime pažeidžia kitus organus ir audinius. Uždegiminės molekulės į nervų sistemą gali patekti su krauju arba

gali būti išskiriamos smegenyse esančių įgimtos imuninės sistemos ląstelių (mikroglijos), astrocitų bei endoteliocitų. Citokinų audra lemia hematoencefalinio barjero laidumo padidėjimą bei kitų imuninės sistemos ląstelių migraciją, susitelkimą CNS parenchimoje ir tolimesnę jos pažeidimą. Neseniai nustatyta tiesioginė koreliacija tarp citokinų (IL-6 ir tumoro nekrozės faktoriaus  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) koncentracijos ir smegenų pažeidimo žymenų kraujo serume, sergant koronavirusine infekcija (19). Be to, ištyrus pacientų likvoro mėginius, išsiaiškinta, kad dažniausias patologinis radinys – likvoro ir kraujo albumino koncentracijos santykio padidėjimas, kuris rodo kraujo ir smegenų skysčio barjero disfunkciją (endoteliopatiją). Šis žymuo aptiktas 58 iš 116 (50 %) neuro-COVID pacientų, kurie prieš infekciją neturėjo gretutinės neurologinės patologijos, ir daugeliu atveju buvo susijęs su padidėjusia uždegimo mediatorių koncentracija kraujo serume ar likvore (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ). Beje, pastebėta, kad nenormalus citokinų kiekis išlieka dar keletą savaičių ar mėnesių po COVID-19 ligos (22). Remiantis minėtais radiniais, galima teigti, kad viruso sukeltas imuninės sistemos hiperreaktyvumas neigiamai veikia nervų sistemą.

Esant bet kurios kilmės nervų sistemos ląstelių pažeidimui, susidaro palankios sąlygos išsivystyti autoimunitetui. Atsiranda vis daugiau duomenų, kad SARS-CoV-2 gali lemti *de novo* įvairių autoantikūnų sintezę prieš platų autoantigenų spektrą (23). Vienas iš galimų mechanizmų vadinamas molekuline mimikrija. Bioinformatikos metodais nustatyta dešimtys SARS-CoV-2 baltymų (spyglio ir apvalkalo) peptidų, turinčių didelį aminorūgščių sekos tapatumą su žmogaus baltymais, ekspresuojamais įvairiuose audiniuose (24). Todėl viruso antigenai gali aktyvinti autoreaktyvius T limfocitus, kurie paskatina kryžmiškai reaguojančių antikūnų sintezę virusui specifikuose B limfocituose. Ištyrus, neuro-COVID pacientų likvore aptinkamus monokloninius antikūnus, nustatyta, kad jie kryžmiškai reaguoja prieš virusinius SARS-CoV-2 spyglio baltymo ir neuroninius antigenus (25). Kitas galimas autoimuninio pažeidimo mechanizmas angliškai žinomas kaip „*epitope spreading*“ ir „*bystander activation*“. Šiuo atveju autoimuninio uždegimo pradžią lemia atsipalaidavę pažeistų neuronų antigenai (tiksliau jų epitopai) bei uždegiminių mediatorių sukelta antigeną pateikiančių ląstelių (APL) hiperaktyvacija, kurios metu padidėja kostimuliacinių molekulių raiška ir pagerėja gebėjimas pateikti antigeną. Todėl APL gali vienu metu pateikti virusinius bei nuosavus antigenus iš pažeistų audinių ir taip aktyvinti autoreaktyvius T limfocitus. Be to, ekstrapolikuliniai B limfocitai gali sekretuoti autoantikūnus, nepriklausomai nuo T limfocitų, kai per savo receptorių atpažįsta nuosavus antigenus ir kartu yra aktyvinami SARS-CoV-2 viruso RNR per *Toll-like* receptorių. Šių B limfocitų vaidmuo jau anksčiau aprašytas kai kurių neurologinių ligų, įskaitant ir encefalito, sukulto antikūnų prieš NMDA receptorių, patofiziologijoje. COVID-19 sergančiųjų kraujyje nustatytas padidėjęs jų kiekis, lyginant su sveikais asmenimis, koreliuoja su ligos sunkumu ir blogomis klinikinėmis išėjimais (26). Taigi manoma, kad COVID-19 infekcijos

provokuotas autoimuninis nervų sistemos pažeidimas gali būti atsakingas už persirgus pasireiškiančius ir užsitęsčius neurologinius simptomus.

### 3.2. SARS-CoV-2 IR AUTOIMUNINIŲ NERVŲ SISTEMOS LIGŲ RYŠYS

Pandemijos metu ėmė daugėti pranešimų, kad įvairios autoimuninės ligos pasireiškė persirgus COVID-19 infekcija. Pirmoji autoimuninės kilmės nervų sistemos liga, kuri nustatyta SARS-CoV-2 infekcija sergančiam asmeniui, buvo Guillan-Barre sindromas (27). Vėliau mokslinėje literatūroje aprašyti autoimuninio encefalito, optinio neuromielito, skersinio mielito, išsėtinės sklerozės, ūminio išsėtinio encefalomyelito, generalizuotos miastenijos bei CNS vaskulito atvejai. Dalies šių ligų išsivystymui paaiškinti pasiūlyti galimi patofiziologiniai mechanizmai. Štai, pavyzdžiui, nustatyta, jog NMDA receptorių GluN1 ir GluN2a subvienetai yra struktūriškai panašūs į SARS-CoV-2 nestruktūrinius baltymus 8-tą ir 9-tą, todėl persirgus COVID-19 infekcija gali susiformuoti kryžmiškai reaguojantys antikūnai ir prasidėti encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorių (28).

Įrodymus, jog yra ryšys tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusių imuninės kilmės nervų sistemos sutrikimų, neseniai sustiprino Oksfordo universiteto mokslininkų atliktas didelės apimties tyrimas, kuris įtraukė 2 milijonus asmenų. Analizė parodė, jog per 28 dienas po teigiamo SARS-CoV-2 testo ženkliai padidėja rizika susirgti ūminėmis demielinizuojančiomis CNS ligomis (IRR (angl. *incidence rate ratio*) 1.67), encefalitu, meningitu ir mielitu (IRR 2.70), generalizuota miastenija (IRR 3.01) ir ypač GBS (IRR 5.25). Remiantis šio tyrimo duomenimis, rizika didžiausia pirmomis dienomis po infekcijos diagnozės, o po to kas savaitę mažėja (29).

Dar viena sisteminė apžvalga, apėmusi 133 pacientus, kuriems po persirgtos COVID-19 infekcijos išsivystė įvairūs autoimuniniai neurologiniai sutrikimai, publikuota 2022 metais. Daugeliui pacientų specifiniai antikūnai prieš neuronų paviršiaus baltymus ar gangliozidus nebuvo aptinkti, tačiau pasiektas geras atsakas gydant imunoterapija. Tyrime įvertinta, koks laiko tarpas skiria pradinius infekcijos simptomus ir neurologinės ligos pasireiškimą. Remiantis gautais rezultatais, ūminis išsėtinis encefalomyelitas nustatytas 9 pacientams, o jo klinika atsirado praėjus vidutiniškai 20 (10-45) dienų nuo infekcinio susirgimo pradžios. GBS diagnozuotas 57 asmenims, kuriems uždegiminės polineuropatijos simptomai atsirado po vidutiniškai 16 (3-36) dienų. Seronegatyvaus autoimuninio encefalito diagnozę atitiko 43 pacientai – 18 iš jų ligos pasireiškimas sutapo su COVID-19 infekcijos pradžia, likusiems 25 encefalito simptomai prasidėjo po vidutiniškai 12 (6-36) dienų. Paminėtina, jog beveik visais šiais atvejais pacientai sirgo sunkia COVID-19 infekcijos forma. Išskirtinė situacija yra su seropozityviu autoimuniniu encefalitu: jis nustatytas 10 pacientų – pusei iš jų AE klinika atsirado



dar prieš infekcijos simptomus arba vienu metu su jais, kitiems – vidutiniškai per 12,5 (7-22) dienų. Be to, sirgusieji encefalitu, sukeltu antikūnų prieš NMDA receptorius, buvo palyginti jauno amžiaus (vidutiniškai 24 m.), o COVID-19 forma jiems buvo lengva arba besimptominė (30). Panašūs rezultatai pateikti ir kitoje sisteminėje apžvalgoje, apėmusioje 71 po COVID-19 infekcijos diagnozuoto AE atvejį, iš kurių 10 buvo nustatyta vaikams. Įvertinta, jog neurologiniai simptomai pasireiškė praėjus vidutiniškai 1 (0-12) dienai po teigiamo SARS-CoV-2 testo rezultato, o AE patvirtintas po 14 (4-22) dienų (31).

Visgi įvairiose studijose aprašomas neurologinio sutrikimo pasireiškimo laikas po persirgusios SARS-CoV-2 infekcijos šiek tiek varijuoja, todėl, siekiant standartizuoti su COVID-19 siejamų autoimuninių nervų sistemos ligų diagnozavimą, buvo pasiūlyti dalies jų apibrėžimai. Pagal pateiktus kriterijus laikoma, kad, pavyzdžiui, ūminis išsėtinis encefalomyelitas, GBS ir kitos ūminės neuropatijos tikėtina, jog yra sukeltos SARS-CoV-2 infekcijos, kai: 1) neurologinė liga prasideda per 6 savaites po ūminės infekcijos; 2) mėginiuose aptinkama SARS-CoV-2 viruso RNR arba ūminę infekciją rodantys antikūnai bei 3) nėra įrodymų apie kitas dažniausiai susijusias šių nervų sistemos ligų priežastis (32).

#### **4. ŽMOGAUS HERPES VIRUSAS 7 KAIP GALIMAS AUTOIMUNINIO ENCEFALITO RIZIKOS VEIKSNYS**

ŽHV-7 yra vienas iš devynių žinomų *Herpes* virusų šeimai priklausančių virusų, kurie gali sukelti infekcijas žmonėms. ŽHV-7 priklauso *Roseola* virusų genčiai kartu su labiau išsirtais ir išsamiau aprašytais – ŽHV-6 bei CMV. ŽHV-7 pirmą kartą buvo išskirtas 1990 m. iš sveiko žmogaus CD4+ T limfocitų (33). Netrukus paaiškėjo, kad virusas itin plačiai paplitęs. Įvertinus sveikų suaugusių kraujo donorų iš 9 šalių kraują, nustatyta, jog antikūnai prieš ŽHV-7 aptinkami net 75 % - 98 % mėginių (34). Remiantis epidemiologiniais tyrimais, pirminė infekcija pasireiškia vidutiniškai apie antrus metus, o iki 5 metų amžiaus jau maždaug 80 % vaikų būna seropozityvūs (35). Dažniausiai užsikrečiama per seiles nuo besimptomio viruso nešiotojų. ŽHV-7 infekuoja CD4+ T ląsteles, seilių liaukų epitelio bei plaučių ir odos ląsteles. Kaip visi *herpes* virusai, po pirminės infekcijos ŽHV-7 lieka persistuoti žmogaus organizme visą gyvenimą ir gali reaktyvuotis, esant imunodeficitui.

Pirminė ŽHV-7 infekcija vaikystėje paprastai nesukelia jokių klinikinių simptomų, todėl dažnai lieka nepastebėta. Daliai pacientų gali pasireikšti ūmioji egzantema, dar vadinama *roseola infantum* arba „šeštąja liga“, kuri įprastai siejama su ŽHV-6. Šiai ligai būdingas kelias dienas trunkantis febrilus karščiavimas ir jam pasibaigus atsirandantis rožinis bėrimas liemens, kaklo, veido bei viršutinių galūnių srityse (36). Kartais infekcija gali pasireikšti tik karščiavimu, o kai kuriems

vaikams gali įvykti febriliniai traukuliai. Įvertinta, jog pirminės ŽHV-6 ir -7 infekcijos kartu sudaro apie 17 % vaikų (neįskaitant imunosupresuotų) iki 2 metų amžiaus hospitalizacijų Didžiojoje Britanijoje ir Airijoje dėl įtariamo encefalito ir (arba) sunkios ligos su karščiavimu ir traukuliais (37).

Manoma, jog retais atvejais pirminė ŽHV-7 infekcija gali būti neurologinių ligų priežastis. 1996 metais pirmą kartą buvo aprašyti 2 ŽHV-7 sukeltos ūminės egzantemos atvejai, kuriuos lydėjo encefalopatija ir hemiplegija, todėl iškelta hipotezė, kad šis virusas yra neurotropiškas ir gali lemti CNS ligas (38). Pagal 2010 metais pasiūlytus kriterijus, ŽHV-7 sukelta neurologinė liga gali būti patvirtinama, esant: 1) neurologiniams ligos simptomams; 2) PGR metodu nustatčius ŽHV-7 DNR likvoro ir 3) serologiškai patvirtinus pirminę ŽHV-7 infekciją. Galimos ŽHV-7 neurologinės ligos diagnozė taikoma tada, kai yra tenkinami pirmi du kriterijai, bet serologiškai neįmanoma įrodyti pirminės infekcijos, tačiau nenustatoma jokia alternatyvi ligos priežastis. ŽHV-7 neurologinė liga paneigiama, kai nors ŽHV-7 DNR aptinkamas likvoro, bet serologiniame tyrime nustatomas aukštas ŽHV-7 IgG titras ir/ar randama alternatyvi ligos priežastis (39). Pabrėžtina, kad norint įvertinti ŽHV-7 ryšį su CNS ligomis, likvoro PGR tyrimo dėl viruso DNR rezultatas privalo būti derinamas su serologiniais tyrimais dėl IgM ir IgG klasės antikūnų prieš ŽHV-7. Deja, nedidelis ŽHV-7 serologinio tyrimo jautrumas ir specifiskumas dėl kryžminio reaktyvumo su kitais *Herpes* šeimos virusais, pavyzdžiui, CMV ir ŽHV-6, gali apsunkinti rezultatų interpretaciją. Be to, verta paminėti, kad kartais ŽHV-7 DNR likvoro rezultatas gali būti klaidingai teigiamas, jeigu liumbalinės punkcijos metu į smegenų skystį patenka kraujo su infekuotais limfocitais. Pastebėjus smegenų skysčio mėginio užteršimą krauju, tyrimas turėtų būti kartojamas (40).

Remiantis aptartais ŽHV-7 sukeltos neurologinės ligos kriterijais, Toronte atliktas 14 metų trukęs retrospektyvinis tyrimas įvertino 2972 vaikų likvorą dėl ŽHV-7 DNR. Virusas aptiktas 57 (t.y. 1,9 %) vaikų smegenų skysčio mėginiuose (3 vaikai buvo imunosupresuoti, todėl jie toliau nevertinti). ŽHV-7 sukelta neurologinė liga patvirtinta 3 vaikams (2 encefalitas, 1 GBS), o galima ŽHV-7 neurologinė liga nustatyta 18 pacientų (7 encefalitas, 8 meningitas, 3 demielinizuojančios CNS ligos). Kadangi vidutinis encefalitu sirgusių pacientų amžius buvo 12 metų, o meningitu – 9,8 metų, tyrėjai daro išvadą, kad kuo vėlesniame amžiuje prasideda pirminė ŽHV-7 infekcija (ypač vėlesniame nei 6 metų amžiuje), tuo sunkesnę ligą ji sukelia, įskaitant ir galimą nervų sistemos pažeidimą (41). Panašios tendencijos būdingos ir kitiems *Herpes* šeimos virusams – pavyzdžiui *Varicella zoster* viruso ir Ebšteino-Baro viruso sukeliams infekcijoms. Manoma, kad taip yra todėl, kad vyresnių vaikų brandesnė imuninė sistema sukelia agresyvesnį imuninį atsaką. Deja, kol kas nėra parengtų ŽHV-7 sukeltos encefalito gydymo gairių, tačiau tokiais atvejais rekomenduojama skirti ganciklovirą arba foskarnetą.

Ryšys tarp imuninės kilmės nervų sistemos ligų ir ŽHV-7 yra dar neišnagrinėta sritis mokslinėje literatūroje. Egzistuoja tik pavieniai klinikinių atvejų ar jų serijų aprašymai, siejantys autoimuninį encefalitą su ŽHV-7. 2021 metais Italijoje atliktas retrospektyvinis tyrimas, aprašęs 12 vaikų su ūmia encefalopatija ir nustatytu ŽHV-7 DNR likvoro, kurių amžiaus vidurkis buvo 9,5 metų. 3 pacientams diagnozuota poinfekcinė autoimuninė demielinizuojanti CNS liga – ūminis diseminuotas meningoencefalitas (1 vaikui likvoro aptikti antikūnai prieš mielino oligodendrocitų glikoproteiną (anti-MOG). Kitiems 4 vaikams nustatytas pediatriškas ūminis neuropsichiatriškas sindromas (PANS) – tai būklė, kuri šiuo metu laikoma infekcinių ligų sukeltą indukuota autoimunine liga (42). 2022 metais publikuotas pirmasis atvejis, kai AE diagnozuotas suaugusiam pacientui, kuriam nustatyta aktyvi ŽHV-7 infekcija. Pristatomas 28 metų vyras, kuriam kliniškai pasireiškė galvos skausmas, svaigulys, karščiavimas bei traukuliai, o vėliau prisidėjo abipusis regos nervo uždegimas. Ištyrus dėl infekcinių ir autoimuninių encefalitų biožymenų, kraujo serume ir likvoro aptikti anti-NMDAR ir anti-MOG antikūnai bei ŽHV-7 DNR kartu su anti-ŽHV-7 IgM ir IgG klasės antikūnais. Visi kiti smegenų skysčio tyrimo rezultatai dėl neurotropinių virusų ar bakterijų buvo neigiami. Gydimui skirtas gancikloviras ir imunosupresinė terapija – neurologiniai simptomai išnyko, tačiau išliko regos sutrikimas (43). Tais pačiais metais pirmą kartą aprašytas dar vienas panašus atvejis vaikui – 10 metų mergaitei, kuriai patvirtinta aktyvi ŽHV-7 infekcija CNS, išsivystė ūminis seronegatyvus autoimuninis encefalitas (44). Pabrėžtina, kad nei vienam iš aptartų pacientų nebuvo nustatytas imunodeficitas.

## **APTARIMAS**

Mūsų aprašomu atveju pacientui encefalitas, sukeltas antikūnų prieš NMDA receptorius, nustatytas remiantis klinika (traukuliai, kalbos sutrikimas, sumažėjęs sąmonės lygis bei autonominė disfunkcija – pulso ir arterinio kraujo spaudimo labilumas), laboratorinių tyrimų (kraujo serume ir likvoro aptikti IgG antikūnai prieš NMDA receptorius) ir vaizdinių tyrimų rezultatais, kurie atitinka AE diagnostinius Graus kriterijus (1 lentelė). Kadangi žinoma, jog nors 50 % AE atvejų yra idiopatiniai, dalis AE gali būti susijusi su onkologiniais susirgimais arba persirgtomis virusinėmis infekcijomis, todėl berniukas buvo ištirtas dėl šių galimų priežastinių veiksnių. Onkologinė liga nebuvo nustatyta, tačiau kraujo serume aptikti IgG klasės antikūnai prieš SARS-CoV-2 bei likvoro rasta ŽHV-7 DNR. Kilo klausimas, ar kuris nors iš šių radinių galėtų būti susijęs su AE.

Teigiama, kad SARS-CoV-2 gali pažeisti nervų sistemą keliais skirtingais mechanizmais ir provokuoti autoimuninių nervų sistemos ligų atsiradimą. Yra aprašyta atvejų, kai AE pasireiškė pacientams, persirgusiems SARS-CoV-2, įskaitant ir keletą vaikų. Visgi paprastai AE išsivystydavo per keletą savaičių po infekcijos. Be to, remiantis pasiūlytais kriterijais, laikoma, kad autoimuninės kilmės nervų sistemos ligos tikėtina, jog yra sukeltos SARS-CoV-2 infekcijos, kai neurologiniai

simptomai prasideda per 6 savaites po ūminės infekcijos. Aptariamam atveju paciento kraujo serume buvo nustatyti tik SARS-CoV-2 IgG, tačiau pastaruoju metu vaikas infekcijos simptomų nejautė. Manoma, kad berniukas besimptomė COVID-19 infekcijos forma persirgo prieš 3 mėnesius, nes iš anamnezės žinoma, jog tuo metu sirgo jo tėvai. Taigi tokiu atveju dėl praėjusio palyginti ilgo laiko tarpo mažai tikėtina, kad AE lėmūsi priežastis gali būti SARS-CoV-2 infekcija.

Paciento likvore buvo aptiktas ir kitas neaiškios klinikinės reikšmės radinys – ŽHV-7 DNR. Kadangi anksčiau buvo laikomasi nuomonės, jog, atsižvelgiant į didelį ŽHV-7 infekcijos paplitimą populiacijoje, klinikinis šio viruso aptikimo ar antikūnų matavimo naudingumas yra abejotinas, ŽHV-7 infekcijos poveikis sunkioms neurologinėms ligoms, įskaitant encefalitą, nebuvo tinkamai įvertintas. Visgi dabar neaiškios etiologijos CNS infekcijų atvejai turi būti išsamiai ištirti dėl šio viruso. Aprašomo paciento neurologiniai simptomai (karščiavimas, galvos skausmas, traukuliai) ir berniuko amžius (10 metų 11 mėnesių) būdingi sunkiai pirminės uždelstos ŽHV-7 infekcijos formai, kuri pasireiškia nervų sistemos pažeidimu. Taip pat likvore nustatyta limfocitinė pleocitozė bei padidėjęs gliukozės kiekis yra būdingi radiniai virusiniam encefalitui. Be to, berniukui skirtas ir priešvirusinis gydymas acikloviru, kuris galėjo prisidėti prie būklės pagerėjimo. Nors in vitro tyrimuose aciklovirus neveikė prieš ŽHV-7, tačiau in vivo aprašyta sėkmingų ŽHV-7 encefalito gydymo acikloviru atvejų (40). Minėti veiksniai leidžia įtarti ŽHV-7 sukeltą encefalitą, tačiau tyrimų rezultatai nėra pakankami jam patvirtinti. Likvore ŽHV-7 DNR nustatytas tik vieną kartą, pakartotinė liumbalinė punkcija nedaryta. Smegenų skysčio tyrimo preparate esantys pavieniai eritrocitai gali rodyti likvoro užteršimą krauju, su kurio galėjo patekti ir virusu infekuoti limfocitai. Be to, kraujo tyrimai dėl IgM ir IgG klasės antikūnų prieš ŽHV-7 nebuvo atlikti, todėl neįmanoma išsiaiškinti, ar tai – aktyvi uždelsta ŽHV-7 pirminė infekcija. Taigi, šiuo atveju trūksta duomenų patvirtinti ŽHV-7 encefalitą, tačiau taip pat neįmanoma paneigti ŽHV-7 kaip etiologinio neurologinių simptomų veiksnio.

Sudėtingiausia atsakyti į klausimą, ar šiuo atveju ŽHV-7 yra AE priežastis – t.y. ar autoimuninis encefalitas išsivystė dėl ŽHV-7 sukulto nervų sistemos pažeidimo, ar, kai dėl nenustatytų priežasčių prasidėjo autoimuninis encefalitas, įvyko latentinio ŽHV-7 reaktyvacija. Mokslinėje literatūroje jau yra aprašytas vienas atvejis, kai suaugusiam pacientui nustatyta aktyvi ŽHV-7 infekcija (aptikus viruso DNR likvore ir IgM bei IgG antikūnus prieš virusą likvore ir kraujyje) ir likvore aptikti anti-NMDAR antikūnai (43). Taigi, atsižvelgiant į tai, kad ir mūsų aprašomu atveju jokių kitų galimų autoimuninio encefalito priežastinių veiksnių nenustatyta, tikėtina, jog tai gali būti parainfekcinis, ŽHV-7 sukeltas, autoimuninis encefalitas.

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Viruso sukeltas autoimuninis atsakas su autoantikūnų susidarymu yra labiau paplitęs mechanizmas, neapsiribojantis vien encefalitu, sukeltu antikūnų prieš N-metil-D-aspartato receptorius, išsivysčiusiu po *Herpes simplex 1* virusinio encefalito.

Daugėja įrodymų, jog autoimuninis encefalitas gali prasidėti po persirgtos koronaviruso infekcijos, nes šis virusas gali pažeisti nervų sistemą ir paskatinti autoimuninių procesų pradžia. Manoma, kad autoimuninio encefalito klinika turėtų pasireikšti per 6 savaites nuo infekcijos simptomų atsiradimo.

Žmogaus *herpes* viruso 7 deoksiribonukleorūgšties aptikimas likvore turėtų būti vertinamas kaip kliniškai reikšmingas radinys, nes šis virusas gali sukelti encefalitą ir vaikams, nesergantiems imunodeficitu, ypač, kai pirminė žmogaus *herpes* viruso 7 sukelta infekcija prasideda vėlesniame nei 6 metų amžiuje. Todėl, aptikus žmogaus *herpes* viruso 7 deoksiribonukleorūgštį smegenų skystyje, būtina atlikti serologinius tyrimus dėl imunoglobulino M ir G klasės antikūnų prieš šį virusą, siekiant nustatyti, ar tai pirminė infekcija.

Tikėtina, kad tarp žmogaus *herpes* viruso 7 infekcijos ir encefalito, sukulto antikūnų prieš N-metil-D-aspartato receptorius, gali būti priežastinis ryšys, tačiau tam patvirtinti dar reikia sukaupti daugiau mokslinių duomenų.

## LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391–404.
2. Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):73–8.
3. Fernández-Fournier M, Lacruz L, Nozal P, Chico JL, Tallón Barranco A, Otero-Ortega L, et al. The study of neural antibodies in neurology: A practical summary. *Front Immunol.* 2022 Dec 7;13:1043723.
4. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018 Jan;83(1):166–77.
5. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(7):899–904.
6. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol.* 2012 Dec;72(6):902–11.

7. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):327–33.
8. Owens GP, Bennett JL. Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein- Barr virus and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1204–8.
9. Luo G, Ambati A, Lin L, Bonvalet M, Partinen M, Ji X, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(52):E12323-E12332.
10. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):469–82.
11. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Aug;3(4):e245.
12. Dalmau J, Tüzün E, Wu H yan, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25–36.
13. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045–57.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):157–65.
15. Mueller SH, Farber A, Prüss H, Melzer N, Golombeck KS, Kümpfel T, et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2018 Apr 1;83(4):863–9.
16. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1094–100.
17. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2112131.
18. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2021 Feb;268(2):392–402.
19. Needham E, Ren A, Digby R, Outtrim J, Chatfield D, Newcombe V, et al. Brain Injury in COVID-19 is Associated with Autoinflammation and Autoimmunity. 2021.

20. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol.* 2020;11:573095.
21. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Lighter J, Galetta S, Balcer L, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci.* 2021 Feb 15;421:117316.
22. Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, Jelčić I, Stettner M, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation.* 2022 Jan 20;19(1):19.
23. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021 Dec 15;131(24):e154886.
24. Khavinson V, Terekhov A, Kormilets D, Maryanovich A. Homology between SARS CoV-2 and human proteins. *Sci Rep.* 2021 Aug 25;11(1):17199.
25. Song E, Bartley CM, Chow RD, Ngo TT, Jiang R, Zamecnik CR, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* 2021 May 18;2(5):100288.
26. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021 Jul;595(7866):283–8.
27. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Sep;7(5):e781.
28. Yapici-Eser H, Koroglu YE, Oztop-Cakmak O, Keskin O, Gursoy A, Gursoy-Ozdemir Y. Neuropsychiatric Symptoms of COVID-19 Explained by SARS-CoV-2 Proteins' Mimicry of Human Protein Interactions. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:656313.
29. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Dec;27(12):2144–53.
30. Ariño H, Heartshorne R, Michael BD, Nicholson TR, Vincent A, Pollak TA, et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol.* 2022 Jun;269(6):2827–39.
31. Samim MM, Dhar D, Goyal S, Dey T, Parvin N, Shah RD, et al. AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With COVID-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *J Clin Neurol.* 2022 Nov;18(6):692–710.
32. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767–83.
33. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Jan;87(2):748–52.

34. Krueger GR, Koch B, Leyssens N, Berneman Z, Rojo J, Horwitz C, et al. Comparison of seroprevalences of human herpesvirus-6 and -7 in healthy blood donors from nine countries. *Vox Sang.* 1998;75(3):193–7.
35. Huang LM, Lee CY, Liu MY, Lee PI. Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: a comparative, longitudinal study up to 6 years of age. *Acta Paediatr.* 1997 Jun;86(6):604–8.
36. Suga S, Yoshikawa T, Nagai T, Asano Y. Clinical features and virological findings in children with primary human herpesvirus 7 infection. *Pediatrics.* 1997 Mar;99(3):E4.
37. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2005 Jun;90(6):619–23.
38. Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, Tanaka-Taya K, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr.* 1996 Aug;129(2):301–5.
39. Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton K, Davies NWS, Walsh AL, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect.* 2010 Jun;138(6):783–800.
40. Corral Í, Sainz de la Maza S, Rodríguez M, Kawiorski MM, López-Martínez MJ, Galán JC. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders. *J Neurovirol.* 2018 Jun;24(3):333–8.
41. Schwartz KL, Richardson SE, Ward KN, Donaldson C, MacGregor D, Banwell B, et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. *Pediatrics.* 2014 Jun;133(6):e1541-1547.
42. Foadelli T, Rossi V, Paolucci S, Rovida F, Novazzi F, Orsini A, et al. Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children. *Acta Biomed.* 2022 Mar 21;92(S4):e2021415.
43. Li S, Wang M, Li H, Wang J, Zhang Q, Zhou D, et al. Case Report: Overlapping Syndrome of Anti-NMDAR Encephalitis and MOG Inflammatory Demyelinating Disease in a Patient With Human Herpesviruses 7 Infection. *Front Immunol.* 2022;13:799454.
44. Christou E, Mastrogianni S, Bourousis E, Bachou T, Tsikrikas T, Mouskou S, et al. A case of seronegative autoimmune encephalitis associated with human herpesvirus-7 (HHV-7). *J Med Virol.* 2022 Feb;94(2):795–8.



**Priedas 1.**

ORIGINALAS NEBUS SIUNČLAMAS



**VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS**

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2023-03-07 Nr. SR- 1492  
| 2023-02-27 Nr. GR-1862

[aiste.meskelaite@gmail.com](mailto:aiste.meskelaite@gmail.com)

*DĖL MOKSLINIO TYRIMO*

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Aistė Meškėlaitė** rengdama mokslinį darbą „Anti NMDA receptorių encefalitas. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Samaitienė - Aleknienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė [klinikiniai.tyrimai@santa.lt](mailto:klinikiniai.tyrimai@santa.lt)