

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Autoimuninis encefalitas: atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga**

**Autoimmune Encephalitis: Case Presentation and Literature Review**

Studentė, grupė: **Sofija Jackevičiūtė** VI kursas, 5 gr.

**Klinikinės medicinos instituto**

**Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovė

Asist. dr. Rūta Samaitienė-Alekniene

Klinikos vadovė

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas [sofija.jackeviciute@mf.stud.vu.lt](mailto:sofija.jackeviciute@mf.stud.vu.lt)

## 1. SANTRAUKA

Autoimuninis encefalitas- antikūnų sukeltas smegenų audinio uždegimas, įprastai kliniškai pasireiškiantis traukuliais, pakitusia sąmonės būkle, atminties sutrikimais, židininiais neurologiniais bei psichiatriniais simptomais. Autoimuninė ligos kilmė nurodo patogenezėje reikšmingus endogeninius antikūnus, nukreiptus prieš tam tikrus organizmo baltymus. Antikūnai prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę-65, siejami su sustingusio žmogaus sindromu, smegenėlių ataksija ir kitomis neurologinėmis būklėmis, vis dažniau nustatomi ir vaikams, sergantiems autoimuniniu encefalitu. Nors laboratoriškai galimų nustatyti antikūnų spektras nuolat plečiasi, autoimuninių encefalitų diagnostika išlieka sudėtinga, ypač kuomet antikūnų nepavyksta identifikuoti paciento kraujo serume ir smegenų skystyje.

Šiame atvejo aprašyme pristatoma 5 metų amžiaus pacientė, kuriai, sergant gripu, pasireiškė neurologiniai simptomai. Pacientė hospitalizuota į intensyvios terapijos skyrių, kuriame jos būklė buvo sunki, stebėtos galūnių diskinezijos, neįprasti judesiai veide, somotorinė afazija, dezorientacija. Remiantis klinikiniu ištyrimu, laboratorinių ir vaizdinių tyrimų duomenimis, pacientei diagnozuotas nepatikslintas autoimuninis encefalitas, be serologinių žymenų, be pakitimų magnetinio rezonanso tomografijoje. Ūminėje stadijoje pacientė gydyta intraveninio imunoglobulino ir metilprednizolono terapija. Suteikus tikslingą medicininę pagalbą, po 13-os dienų hospitalizacijos, pacientės būklė pagerėjo ir stabilizavosi.

Beveik 3 metus truko sudėtinga klinikinė kelionė, gydant autoimuninį encefalitą ir išsivysčiusią vaistams atsparią epilepsiją, pasireiškiančią traukuliais, pasižyminčiais intensyviu žiaukčiojimu, vėmimu. 8-erių metų amžiaus pacientei pavyko nustatyti encefalitą sukėlusius antikūnus ir retrospektyviai diagnozuoti labai retą antikūnų prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę-65 sukeltą autoimuninį encefalitą.

Literatūros apžvalgoje apibendrinami autoimuninių encefalitų klinikinio pasireiškimo, diagnozavimo, gydymo principai ir ypatumai; aktualios antikūnų prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę-65 sąsajos. Apžvelgiami svarbūs pagrindinės ligos *bei epilepsijos priepuolių* diferencinės diagnostikos aspektai. Nagrinėjama, kaip retrospektyvi diagnozė ir laboratorinis etiologijos atpažinimas keičia gydymo strategiją.

## 2. RAKTAŽODŽIAI

Encefalitas, autoimuninės nervų sistemos ligos, pediatrija, gydymui atspari epilepsija

## 1. ABSTRACT

Autoimmune encephalitis is an antibody-mediated inflammation of the brain, associated with clinical presentation of seizures, altered mental status, memory impairment, focal neurological and psychiatric symptoms. Autoimmune origin indicates that endogenous antibodies against certain proteins are involved in the pathogenesis. Associated with neurological conditions such as stiff-person syndrome, cerebellar ataxia, and others, glutamic acid decarboxylase-65 antibodies are increasingly more often recognized in pediatric autoimmune encephalitis. Although the spectrum of detectable antibodies is expanding, autoimmune encephalitis is still a difficult neurological condition to diagnose, especially when antibodies can't be detected in the patient's blood or the cerebrospinal fluid.

This case report presents a 5-year-old patient who developed neurological symptoms while being ill with the flu. She was administered to an intensive care unit, where her condition was severe along with disorientation, limb dyskinesia, orofacial movement, and sensorimotor aphasia. Based on clinical examination, laboratory test results, and imaging, a seronegative and magnetic-resonance-imaging-negative autoimmune encephalitis was diagnosed. In the acute phase, the patient was treated with intravenous immunoglobulin and methylprednisolone pulse therapy. Receiving proper treatment the patient's condition improved and stabilized within 13 days.

For almost 3 years, a difficult journey of autoimmune encephalitis treatment continued, accompanied by an onset of severe refractory epilepsy. When the patient was 8-years-old, the antibodies were finally identified and glutamic acid decarboxylase-65 antibody-mediated autoimmune encephalitis was diagnosed retrospectively.

The literature review summarizes the important aspects of autoimmune encephalitis presentation, diagnosis, and treatment together with significant glutamic acid decarboxylase-65 antibody relations. Important differential diagnosis aspects are reviewed. It's explored how a retrospective diagnosis changes the established treatment strategy.

## 2. KEYWORDS

Encephalitis, autoimmune diseases of the nervous system, pediatrics, drug-resistant epilepsy

### 3. ĮVADAS

Pirmas autoimuninio encefalito atvejis literatūroje aprašytas 1968-ais metais, tai buvo paraneoplastinis encefalitas, pasireiškęs pacientui, sergančiam smulkių ląstelių plaučių karcinoma (1). Požiūris, kad autoimuninis encefalitas yra su vėžiu asocijuota prastos prognozės liga vyravo dar ilgai, iki kol 2001-aisiais metais buvo aprašytas kitoks autoimuninio encefalito atvejis, pasižymintis reikšmingu teigiamu atsaku į imunosupresinį gydymą ir identifikuojamais G klasės imunoglobulinais (1). Šiuo metu žinoma daugiau nei 10 skirtingų autoimuninių encefalitą sukeliančių antikūnų prieš įvairius receptorius, baltymus. Dėka gerėjančių diagnostinių galimybių, autoimuninis encefalitas nustatomas vis dažniau: per pastaruosius 20 metų nustatomų autoimuninių encefalitų skaičius išaugo bent 3 kartus (4). Paplitimą ir pasiskirstymą pagal etiologiją pediatriinėje populiacijoje vertinti sudėtinga, tačiau aprašomas autoimuninių encefalitų paplitimas yra 1,2 atvejų 100 000 gyventojų per metus bendroje populiacijoje, kuomet sergamumas pediatriinėje populiacijoje yra apie 0,15 atvejų 100 000 vaikų per metus (4, 5). Pačio dažniausio vaikų tarpe antikūnų prieš N-metil-D-aspartato receptorius sukulto autoimuninio encefalito, sudarančio apie 4% visų vaikų encefalitų, paplitimas Honkonge (populiacijos dydis: 7 400 000 gyventojų) fiksuojamas 0,2 atvejo 100 000 vaikų per pastaruosius 7-erius metus (2, 3). Autoimuninis encefalitas sukeltas antikūnų prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę yra vienas rečiausių autoimuninių vaikų encefalitų, iki 2016-tų metų mokslinėje literatūroje jis aprašytas kiek daugiau nei 100-tui pacientų (6). Tikslus autoimuninių encefalitų etiologijos patvirtinimas išlieka aktualia problema, 40% visų vaikų encefalitų lieka nežinomos kilmės, o laboratoriškai nepatvirtinti autoimuniniai encefalitai pasitaiko apie 44-56% visų autoimuninių encefalitų tarpe (1, 2, 5).

Autoimuninė etiologija, pagal pasireiškimą, yra 3-ia dažniausia encefalito priežastis pediatriinėje populiacijoje, vyraujant infekciniams ir nežinomos kilmės encefalitam (1-3, 5). Kol kas nėra jokio specifinio laboratorinio ar vizualinio tyrimo, galinčio patvirtinti ar paneigti autoimuninį encefalitą, todėl šios būklės diagnostika remiasi sėkmingu specifinių antikūnų nustatymu tiriamojoje medžiagoje ir, didžiąją dalimi, kruopščiu klinikinių sindromų diferencijavimu. Kliniškai autoimuninis encefalitas pasireiškia įvairiais simptomais, dažnai nespecifiniais jokiai konkrečiai žinomai etiologijai, todėl susiduriama su diagnostikos sunkumais ir gydymo multidisciplininėje komandoje poreikiu ūmioje ligos fazėje ir ypatingai ilgalaikiame autoimuninio encefalito valdyme, tiek laboratoriškai patvirtinto, tiek nepatvirtinto, serologiškai neigiamo (2, 8).

Autoimuninio encefalito įtarimas ir pirmųjų diagnostinių žingsnių išmanymas yra svarbus visiems vaikų ligų gydytojams, nes imunosupresinio gydymo inicijavimas, siejamas su reikšmingai geresnėmis išėtimis, o didelė dalis autoimuninių encefalitų sėkmingai išgydomi laiku pradėjus tinkamą imunosupresinį gydymą.

Tikslas. Mokslinės literatūros kontekste išnagrinėti šio klinikinio atvejo svarbiausius aspektus ir apžvelgti autoimuninių encefalitų bendruosius principus ir ypatumus.

Uždaviniai. Apžvelgti literatūrą ir glaustai pateikti svarbų šios patologijos klinikinį kontekstą: kilmę, patogenezę, pasireiškimą, ištyrimą, diagnostiką ir gydymą. Pateikti apibendrintą klinikinio atvejo paveikslą. Iškelti šio atvejo analizės ir literatūros apžvalgos reikšminius klausimus ir temas, aktualias vaikų ligų gydytojams ir vaikų neurologams.

## 4. ATVAJO PRISTATYMAS

### 4.1. PACIENTO PRISTATYMAS

5 metų amžiaus pacientei sergant gripu, gydomai priešvirusiniais vaistais, Oseltamiviru, 4-tą ligos dieną išsivystė neurologiniai simptomai: pacientė subfebrilaus karščiavimo fone tapo vangi, blyški, mieguista, veide buvo stebimi neįprasti lūpų judesiai. 5-tą ligos dieną sutriko pacientės eisena, kalba ir atsirado haliucinacijos. Atvykus į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų ligoninės priėmimo skyrių, pacientė buvo hospitalizuota į Vaikų intensyvios terapijos skyrių, kur jos būklė ir toliau blogėjo: atsirado diskinezija galūnėse, neįprasti judesiai veide, burnos srityje, išryškėjo sensomotorinė afazija.

### 4.2. KLINIKINIS IŠTYRIMAS

Pirminio klinikinio ištyrimo metu pacientės būklė vidutinio sunkumo. Detalaus neurologinio ištyrimo metu: pacientės sąmonė sutrikusi, ji nekontaktiška, nekalba, dezorientuota, nevykdo paliepiimų, stebima vyzdžių asimetrija, vangi reakcija į šviesą, pacientė neseka objekto akimis, žvilgsnis fiksuotas, disfagijos nestebima, matomi operkuliniai judesiai, padidėjęs raumenų tonusas, patologinių refleksų nėra, refleksai išgaunami lengvai, abipus simetriškai, meninginiai simptomai neigiami. Pacientės būklė ir stebėti neurologiniai simptomai koreliuoja su encefalito klinika, todėl tolesnė diagnostinė taktika buvo nukreipta į etiologijos patikslinimą (*Paveikslas 1*).

### 4.3. DIAGNOSTINIS IŠTYRIMAS

Atlikti kraujo tyrimai be pakitimų, molekuliniai tyrimai ieškant encefalito sukėlėjų- neigiami (Herpes 6, Herpes 8, Herpes simplex 1, 2, Meningito bakteriniai sukėlėjai, N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae, L. monocytogenes, S. beta-haemolyticus B grupės), autoimuninio encefalito antikūnų mozaika iš kraujo serumo- neigiama (NMDAR, Anti-AMPA1, Anti-AMPA2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, anti-GABAR B1/B2), Anti-MOG antikūnai- neigiami, kartota autoimuninio encefalito antikūnų mozaika iš likvoro- taip pat neigiama visiems tirtiems antikūnams, kitų virusų paieška likvoro, taip pat neigiama (Adeno viruso DNR, Herpes 6, Herpes simplex 1, 2, Herpes 7), kvėpavimo takų infekcijų virusų nustatymas- neigiamas. Ištyrimas dėl erkinio encefalito- neigiamas. Likvoro tyrime pakitimai uždegiminiai, nespecifiniai. Duomenų patvirtinančių infekcinę encefalito kilmę stinga.

Pacientei atlikta galvos ir stuburo kompiuterinė tomografija, kurioje vidurio linijos struktūros nedislokuotos, židinių pataloginių pakitimų nėra. Atlikta ir galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija, organinių pakitimų požymių nematyti. Atlikta elektroencefalografija, kurioje registruotas ryškiai sulėtintas pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas, be elepsiforminių pakitimų.

Krupščiai įvertinus pacientės anamnezę, kliniką, objektyvaus ištyrimo duomenis ir laboratorinių tyrimų rezultatus, gydytojų konsiliumo metu, pacientei diagnozuotas autoimuninis encefalitas (*Paveikslas 1; Lentelė 1*). Priimtas sprendimas pacientę gydyti pirmo pasirinkimo gydymu- trumpu intensyviu steroidų ir imunoglobulinų kursu intraveniškai (metilprednizolonas 30 mg/kg ir imunoglobulinas 2g/kg kūno svorio per 5 d) (2) (*Paveikslas 5*). Hospitalizacijos metu stebimas teigiamas gydymo efektas, neurologiniai simptomai regresavo.

Po 13-os hospitalizacijos dienų, pacientės būklė ryškiai pagerėjo, tačiau išliko bendras nuovargis ir nepakankama pusiausvyra. Pacientė išrašyta namo.

### 4.4. LIGOS EIGA

Praėjus 40-iai dienų po pirmųjų autoimuninio encefalito simptomų ir jo diagnozavimo, pacientei pirmą kartą pasireiškė toniniai-kloniniai traukuliai, priepuolis truko daugiau nei 5-ias minutes, pacientė buvo praradusi sąmonę. Pacientė hospitalizuota,

diagnozavus norovirusinę infekciją, traukuliai įvertinti, kaip ūminiai simptominiai traukuliai. Dar po mėnesio, persirgus vėjaraupiais, pacientei pasikartojo traukuliai, kurie užsitęsė iki traukulinės būklės, pacientė hospitalizuota, taikytas gydymas, kartotas ištyrimas (EEG, MRT, AIE sukėlėjų mozaika) be reikšmingų pakitimų. Vertinant pastarąją traukulinę būklę (židininis priepuolis su suvokimo sutrikimu) nebuvo galima ekskliuduoti nei autoimuninio encefalito recidyvo nei VZV encefalito, nors abiejų etiologijų laboratoriskai patvirtinti nepavyko. Taikytas gydymas priešvirusiniais vaistais, intraveniniu acikloviru, ir imunosupresinis gydymas intraveniniu deksametazonu. Kelių mėnesių bėgyje, dažnėjant traukuliams diagnozuota židininė epilepsija, po persirgto autoimuninio encefalito. Kartotame EEG tyrime stebėti epilepsiforminiai pakitimai (*Paveikslas 3*). Greta išsivystė didelis jautrumas priešepilepsiniams vaistams, tapo sudėtinga epilepsiją valdyti prieštraukuliniais vaistais, todėl ši epilepsija, metų bėgyje, įgavo atsparios gydymui epilepsijos statusą.

Maždaug po 9-ių mėnesių po ligos pradžios, epilepsijai vis intensyvėjant, išliekant sudėtingum jos valdymui, skirtas imunosupresinis gydymas metilprednizolonu, pacientės būklę ir neurologinių simptomų dinamiką traktuojant kaip autoimuninio encefalito recidyvą. Atsakas į imunosupresinį gydymą buvo teigiamas- kuriam laikui liovėsi traukuliai, o nutraukus gydymą- sugrįžo. Analogiški epizodai ligos eigoje pasikartojo dar kelis kartus. Ligos eigoje pacientei dažnėjo atminties sutrikimai (mamos žodžiais- mergaitė pamiršdavo anksčiau žinotus žodžius), atsirado ir padažnėjo protarpinis kalbos sutrikimas. Vėliau, pacientės neurologinių simptomų pokytis ir intensyvumas dėl vyraujančio seronegatyvaus autoimuninio encefalito įtakos, nulėmė dar vieną hospitalizaciją, kurios metu, paskyrus trumpalaikę imunosupresinę terapiją (metilprednizolonas 30 mg/kg 5 d. ir žmogaus imunoglobulinas 2 g/kg per 5 d, viso metilprednizolono 1000 mg 1 k./d ir žmogaus imunoglobulino 70 g per 5 d), stebėtas klinikinis pagerėjimas. Buvo pritaikyta ir ilgalaikio pobūdžio, 5 savaičių trukmės imunosupresija geriamu prednizolonu 5 savaites, kartu skiriant ir mofetilio mikofenolatą recidyvų profilaktikai. Šio gydymo efektas buvo geras, gydymo metu ir, net 3 savaites po gydymo pabaigos, priepuoliai nesikartojo- tai buvo iki šiol ilgiausias etapas nuo autoimuninės epilepsijos pradžios, kuomet pacientė nepatyrė kasdienių traukulių priepuolių.

Deja, epilepsijos priepuoliai grįžo. Po maždaug metus gydomos autoimuninės gydymui atsparios epilepsijos, pacientės patiriami priepuoliai nusistovėjo 2 rūšių: vieni iš jų- epilepsiniai, kintančio pobūdžio židininiai motoriniai-atoniniai su sąmonės sutrikimu, dezorientacija ir suvokimo sutrikimu, trunkantys apie 2 minutes, pasikartojantys 2-7 kartus paroje, maždaug 80% jų lydimi intensyvaus žiaukčiojimo ir vėmimo; kiti priepuoliai-

neepilepsiniai, hiperkinetiniai, pasireiškiantys nevalingais kojų ir rankų judesiais, šių priepuolių metu pacientė išlieka kontaktiška, po priepuolio kelias minutes būna vangė. Kitas žingsnis gydymo kelyje buvo 6 kursų žmogaus imunoglobulino terapija, pasirinkta dėl anksčiau stebėto teigiamo žmogaus imunoglobulino efekto ir autoimuninės būklių kilmės. Šis gydymas kurį laiką buvo efektyvus, tačiau ilginiui jo efektas- nepakankamas.

Po daugiau nei 2 metus trunkančio epilepsijos gydymo galvosūkiu, epilepsijos gydymui pasirinktas *N. vagus* stimulatoriaus implantavimas. Stimulatorius implantuotas sėkmingai. Jį aktyvavus, 5 dienas priepuolių nebuvo, vėliau pradėjo daugėti lengvesnio pobūdžio židinių priepuolių- be vėmimo, be ryškaus sąmonės sutrikimo. Po 10-ties dienų priepuliai vėl grįžo į ankstesnę dažnį ir pobūdį, tačiau padidinus *N. vagus* stimuliavimo parametrus priepuliai sėkmingai suretėjo.

Praėjus beveik 3 metams nuo autoimuninio encefalito pradžios ir diagnozės, galimybei atsiradus, buvo ištirti anti-GAD auto-antikūnai pacientės serume. Tyrimo rezultatas: glutamo rūgšties dekarboksilazės antikūnai 5374 IU/ml (teigiami:  $\geq 5,0$ ). Diagnozuojamas autoimuninis anti-GAD encefalitas.

## 5. LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūros apžvalgoje pateikiama esminė autoimuninio encefalito etiologijos, epidemiologijos, patogenezės, pasireiškimo, diagnostikos ir gydymo informacija, pabrėžiant anti-GAD65 autoimuninio encefalito niuansus. Sudėliotas mokslinės literatūros paveikslas toliau gretinamas su šio klinikinio atvejo eiga ir ypatumais. Taip pat, diskusijoje nagrinėjami kiti aktualūs ir svarbūs klausimai, iškilę šios patologijos akivaizdoje.

### 5.1. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO EPIDEMIOLOGIJA

Autoimuninis encefalitas- dažna encefalopatijos, epilepsijos, judėjimo sutrikimų priežastis, vis labiau atpažįstama vaikų tarpe (2). Bendroje populiacijoje AIE dažnis siekia 1,2 atvejo 100 000 gyventojų per metus, pediatriinėje populiacijoje AIE dažnį įvertinti sudėtinga, tačiau dabartiniais duomenimis, jis siekia 0,15 atvejo 100 000 vaikų per metus, t.y. 1,5 atvejo 1 000 000 vaikų per metus (4, 5).

Lyginant autoimuninės kilmės encefalitą su kitomis vaikų encefalitų priežastimis, jis pasitaiko dukart rečiau nei infekciniai encefalitimai ir sudaro apie 20% visų vaikų encefalitų (*Paveikslas 4*). Daugiau nei pusė diagnozuojamų AIE yra seronegatyvūs, tai reiškia, pacientui



diagnozuojamas AIE bet autoimuniniai antikūnai nėra identifikuojami paciento serume ar cerebrospinaliniame skystyje.

Retais atvejais vaikų AIE siejamas su onkologine liga. Ši rizika turi būti atsargiai vertinama atsižvelgiant į paciento amžių ir lytį, kadangi kiaušidžių teratoma, kaip pagrindinė liga, randama maždaug 36% paauglių mergaičių, sergančių anti-NMDAR encefalitu, tačiau šis auglys itin retas mergaitėms jaunesnėms nei 12 metų (< 9% jaunesnių nei 14 metų pacienčių) (9, 18). Stebimos paauglių pacientų, sergančių anti-mGluR5 AIE sąsajos su Hodžkino limfoma (11). Šias sąsajas svarbu atsiminti tiek pradedant gydymą, tiek jo eigoje (*Paveikslas 5*). Kitų rūšių AIE paraneoplastinės sąsajos vaikų amžiuje nebūdingos (18).

Kokia dalis vaikų AIE sudaro būtent anti-GAD AIE ir koks būtent šios patologijos paplitimas, vertinti labai sudėtinga dėl šios patologijos retumo ir didesnė apimties mokslinių tyrimų trūkumo (11). Visi su anti-GAD antikūnais susiję neurologiniai sutrikimai yra reti: bendroje populiacijoje maždaug 1 iš 1 250 000 serga anti-GAD asociuotu sustingusio žmogaus sindromu, 1,9 iš 100 000 serga limbiniu encefalitu (11, 17). Taip pat 2,1-5,4% pacientų, sergančių neaiškios kilmės epilepsija, yra randama aukšta anti-GAD antikūnų koncentracija serume (17). Anti-GAD antikūnų randama ir 5% pacientų sergančių kitos etiologijos neurologinėmis ligomis, taip pat ir iki 1,7% sveikų individų, bei 80% pacientų, kuriems naujai diagnozuotas pirmo tipo cukrinis diabetas (CD1), todėl itin svarbu atidžiai interpretuoti anti-GAD antikūnų koncentraciją, simptomus ir turėti omenyje kitas galimas padidėjusios anti-GAD antikūnų koncentracijos priežastis (17). Su anti-GAD antikūnais susijusių neurologinių sindromų >80% pacientų yra moteriškos lyties, visose pagrindinių sindromų grupėse (17).

## 5.2. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Autoimuninius susirgimus, tame tarpe ir vaikų AIE, lemiančius veiksniai identifikuoti yra sudėtinga. Autoimuninių būklių pradžia gali būti nulemta genetinių, aplinkos veiksnių (23). Tačiau atsakymo į klausimą, kodėl organizmo imuninė sistema žaloja sveikus audinius ir ląsteles, vis dar nėra. Vaikų AIE spektre stebima ligos pradžios koreliacija su persirgtomis infekcinėmis ligomis (27). Pastebėta, kad net 23% pacientų po persirgto HSV encefalito suseraga AIE per kelias savaites, dažniausiai šie AIE būna anti-NMDAR sukelti (11). Bendri autoimuninių susirgimų rizikos veiksniai: moteriška lytis (mergaitės beveik 3 kartus dažniau serga autoimuninėmis ligomis), amžius (vaikai ir vidutinio amžiaus žmonės), teigiama

autoimuninių ligų šeiminė anamnezė, rasė (specifinėms autoimuninėms ligoms būdingos specifinės rasinės sąsajos), kita autoimuninė liga (23).

Vis dar neaišku, kokie tiksliai procesai autoimuninius anti-GAD65 ir kitus antikūnus aktyvuoja, ar jie yra ligos žymenys ir ar turi patogeniškumo potencialą (18, 22-24). Kadangi GAD65 yra viduląstelinis antigenas, anti-GAD65 Ak savaime galbūt ir nėra patogeniški, tačiau yra įmanoma ir tikėtina, kad kartu su anti-GAD65 Ak egzistuoja dar neatpažinti ar neištirti antikūnai prieš neuronų paviršiaus antigenus, užimantys svarbią vietą anti-GAD65 AIE patogenezėje (28, 29). Todėl svarbu pasigilinti į šiuo metu žinomus etiologijos ir patogenezės aspektus.

GAD- glutamo rūgšties dekarboksilazė, tai fermentas, kurio pagrindinė funkcija organizme yra dekarboksilizavimo reakcijos metu glutamą paversti gama amino sviesto rūgštimi, GABA (17). GABA, yra vienas pagrindinių slopinančiųjų nešiklių, neurotransmiterių, centrinėje nervų sistemoje (17). Prieš fermentą GAD nukreipti antikūnai anti-GAD, lemiantys sumažėjusį GABA signalinį pajėgumą, siejami su daugybe neurologinių sindromų ir sutrikimų, tokių kaip smegenėlių ataksija, sustingusio žmogaus sindromas, limbinis encefalitas (17). Anti-GAD Ak pirmą kartą nustatyti 1988 metais, pacientui, sirgusiam SPS (angl. *stiff-person syndrome*, sustingusio žmogaus sindromas), epilepsija ir CD1 (22). 1998 metais GAD Ak buvo pirmą kartą susieti su vaistams atsparia epilepsija (22).

Anti-GAD antikūnai dalyvauja ne tik įvairių neurologinių ligų, bet ir pirmo tipo cukrinio diabeto patogenezė (17). Lyginant serumo anti-GAD antikūnų koncentraciją, ši bent 100 kartų didesnė pacientų, turinčių anti-GAD asocijuotą neurologinę būklę, nei tų sergančių anti-GAD CD1, taip pat ši koncentracija laikui bėgant yra linkusi didėti. Nors anti-GAD antikūnų titrai nekoreliuoja su būklių sunkumu, suaugusiųjų populiacijos mokslinėje literatūroje „aukšta“ anti-GAD65 antikūnų koncentracija laikoma 10 000 IU/ml riba, koncentracija <10 000 IU/ml laikoma „žema“ (17, 24). Klinikinis skirtumas tarp aukštos ir žemos anti-GAD65 antikūnų koncentracijos yra šis: pacientams su aukšta antikūnų koncentracija pasireiškia klasikiniai anti-GAD65 asocijuoti sindromai, tokie kaip sustingusio žmogaus sindromas, lėtinė epilepsija, limbinis encefalitas; o pacientams su žema antikūnų koncentracija pasireiškia platesnio spektro, įvairūs, heterogeniški, persidengiantys sindromai (24).

Ląstelinis AIE mechanizmas aiškinamas keliomis teorijomis. Viena iš jų: kadangi GAD65 yra viduląstelinis antigenas, jį pasiekti ekstraląsteliniais anti-GAD65 antikūnams yra sudėtinga (24). Iškelta hipotezė, kad GAD65 laikinai atsiduria ląstelės paviršiuje, kai dalyvauja signalų perdavime ir egzocitozėje ir būtent tuomet antikūnai sukliudo šiuos

procesus (24). Kita vyraujanti hipotezė: intratekalinė GAD antikūnų sintezė lemia GABA-erginių neuronų degeneraciją ir išskiria citoplazmos baltymus į cerebrospinalinį skystį, sukeldami antikūnų medijuojamą imuninį atsaką (22). Toks humoralinis atsakas galėtų slopinti GAD funkciją, ko pasekoje mažiau glutamo verčiama GABA ir galiausiai susidaro perteklius eksitacinių neurotransmiterių, neuronai atsiduria padidėjusio jaudrumo būsenoje, kas mažina traukulių slenkstį, ir taip prisideda prie vaistams atsparios epilepsijos pasireiškimo, kitų neurologinių būklių išsivystymo (17, 22).

### 5.3. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS IR DIAGNOSTIKA

Autoimuninis encefalitas- ūminė būklė, kurią galima išgydyti, todėl ankstyva diagnostika išlieka neabejotinu prioritetu ir yra siejama su geresnėmis neurokognityvinėmis išėtimis (2).

AIE labai būdinga poūmė ar ūmi pradžia, autonominis nestabilumas, delyras ir katatonija, šlapimo ar išmatų nelaikymas, mąstymo sulėtėjimas, eisenos ir pusiausvyros sutrikimas, simptomų pasikartojimas po virusinio encefalito gydymo, traukuliai (epilepsinė būklė, daugiažidininė vaistams atspari epilepsija ar kitos traukulių rūšys), smegenų skysčio pakitimai primenantys infekciją, kai infekcijos nėra (2).

AIE nebūdingi bruožai (svarstyti kitas diagnostikos kryptis): labai lėta ligos pradžia, simptomų stabilumas (dinamikos, ypač neigiamos, nebuvimas), nesutrikdyta kasdienė veikla, nepakitusi protinė veikla, aiškūs psichiatriniai sindromai (2).

Įtariamą autoimuninę encefalito kilmę padeda patvirtinti CNS uždegimo požymiai (smegenų skysčio pleocitozė, IgG indekso pakilimas, oligokloninės juostos, baltymo neopterino padidėjimas), matomi pakitimai MRT, teigiamas atsakas į empirinį ar pirmos eilės gydymą imunosupresiniais vaistais, gliukokortikoidais (2).

MRT pakitimai, lyginant skirtingus AIE tarpusavyje, labiausiai būdingi anti-GAD ir anti-D2 AIE (2). Daugumai sergančių anti-GAD AIE stebimi daugiažidininiai arba difuziniai žievės ir požievio signalo pakitimai T2/FLAIR režimuose, kartais stebint ir greitą frontaliųjų ir temporalinių skilčių pažeidimo progresavimą iki atrofinių ir plačių pakitimų abipus (2). Nors įtariant AIE dažnai atliekama MRT, iki 75% AIE atvejų bendroje populiacijoje nematomi jokie pakitimai galvos smegenyse (12).

EEG būdingi židininiai arba difuziniai pakitimai, galimos ir epilepsiforminės iškrovos (2). Iki 30% Anti-NMDA AIE būdingas tipinis EEG pakitimas, vadinamas delta šukomis

(angl. *delta brush*) (2, 19). Nors šio EEG pakitimo specifiškumas neaiškus, tačiau yra siejamas su ilgesne pacientų hospitalizacija (19). Kitiems AIE patognominių EEG pakitimų kol kas aprašyta nėra, bendrai EEG pokyčiai laikomi nespecifiniu AIE požymiu (12).

AIE diagnostikos kriterijai sėkmingai plėtojami suaugusiųjų populiacijoje, jie gausiau aprašyti, plačiau ištirti, nei vaikų populiacijoje (7). Siekama egzistuojančius suaugusiųjų AIE diagnostinius kriterijus pritaikyti šios būklės diagnostikai vaikams, kurie nuo suaugusiųjų skiriasi savo simptomais, diagnostiniais radiniais, patogeninių antikūnų profiliais, atsaku į gydymą ir išėjimais (7). AIE diagnostika pediatriinėje populiacijoje yra keblesnė, dėl sudėtingos besivystančio organizmo klinikinių simptomų, ypač psichiatrinių, diferenciacijos su kompleksiais, tačiau su patologija nesusijusiais, elgesio pokyčiais (7).

2020 metais Tarptautinė Autoimuninių Encefalitų Darbo Grupė, *Cellucci* ir bendraautorai pasiūlė pediatriinio AIE diagnostikos algoritmą, pritaikant plačiai naudojamus suaugusiųjų 2016 metų AIE kriterijus pagal *Graus* ir bendraautorius (7, 11, 18). Algoritmas orientuotas į greitą AIE diagnostiką: autoimuninis encefalitas turi būti įtariamas vaikams, kuriems išsivysto klinikiniai sindromai, pasireiškiantys encefalopatija, traukuliais, judėjimo sutrikimais, psichiatriniais simptomais, eisenos ar autonominių funkcijų sutrikimais (18). Neabejotino limbinio encefalito diagnostiniai kriterijai yra: poūmis (< 3 mėn.) atminties deficitas (trumpalaikės atminties), traukuliai arba psichiatriniai simptomai; abipusiai pakitimai galvos smegenų MRT (T2 FLAIR režime) aiškiai apsiribojantys medialinėse smilkininėse skiltyse; pleocitozė likvoro (> 5 limfocitai/mm<sup>3</sup>) arba pakitimai EEG (epilepsiforminiai arba lėto dažnio pakitimai smilkininėse zonose); adekvatus alternatyvių diagnozių paneigimas (9).

Nepaisant didėjančio aprašytų AIE patologinių antikūnų skaičiaus, didele kliūtimi diagnostikoje išlieka praktinis ligų sukeliančių antikūnų patvirtinimas, 44-56% AIE atvejų diagnozuojant seronegatyvų autoimuninį encefalitą (1, 2, 5, 9-10). Dėl šios priežasties svarbu diagnostikos algoritmą pritaikyti ir AIE be nustatomų patogeninių auto-antikūnų diagnozavimui, dar įvardijamo, kaip seronegatyvaus AIE (*Lentelė 1*).

Autoimuninių antikūnų patvirtinimą apsunkina ir ligos pradžioje taikytas gydymas perpilant plazmą ar lašinant intraveninį imunoglobuliną, tokiais atvejais nustatyti antikūnus galima tiktai smegenų skystyje, nepavyksta jų nustatyti paciento serume (2).

Taip pat svarbu į gydymo algoritmą įtraukti paciento ištyrimą dėl stebimos sąsajos su kiaušidžių teratomomis, sergant anti-NMDA AIE, ypač tiriant pacientę paauglę (2, 11).

Ūminių encefalitų diagnostikoje pasitarnauti gali ir pozitronų emisijos tomografijos tyrimas kombinuotas su kompiuterine tomografija (PET/KT). Nors duomenų apie šio tyrimo panaudojimą pediatriinėje populiacijoje nėra daug dėl didelio tyrimo radiotoksiškumo, tačiau, 2019 metais atliktoje retrospektyvinėje studijoje buvo palyginta PET/KT, KT ir MRT tyrimų nauda diagnozuojant ūminius encefalitus vaikams (20). Tyrimo rezultatai įspūdingi- kiekybiniame PET/KT vizualizuoti pakitimai smegenyse 100% tiriamųjų (iš 34 vaikų, kuriems buvo įtariamas encefalitas, 14 iš jų diagnozuotas autoimuninis encefalitas, arba nežinomos kilmės encefalitas, 3 diagnozuota Hašimoto encefalopatija, 3 diagnozuota neurolypus, 8 kiti encefalito tipai), tuo tarpus MRT rasti pakitimai tik 41,2% vaikų (20). 32 pacientams iš 34 buvo laboratoriskai ištirtas smegenų skystis, tačiau rezultatai buvo mažai specifiški: pleocitozė, baltymo arba gliukozės koncentracijos padidėjimas arba sumažėjimas, tuo tarpu likvoro PGR tyrimai bakteriniams ir virusiniams sukėlėjams buvo neigiami visiems pacientams (20). Šios studijos rezultatuose aiškiai atsispindi, kad nors patį ūminį encefalitą diagnozuoti PET/KT padeda puikiai, tačiau etiologijos patikslinimui duomenų trūksta- sunku įžvelgti PET/KT pakitimų bruožus patognominius skirtingiems encefalitams, kaip ir MRT tyrime (20). Bazalinių ganglijų metabolizmo padidėjimas, klinikiame kontekste, leido įtarti būtent autoimuninį encefalito (anti-NMDAR, anti-GAD, anti-VGKC) mechanizmą dviejose studijose (20- 21). PET/KT vieta klinikinėje praktikoje siūloma įtariant pacientams AE, kai MRT ir EEG pokyčių nėra, siekiant įvertinti temporalinių skilčių įtraukimą ir jautresniu metodu vizualizuoti autoimuninio uždegimo požymius smegenyse (2, 20).

#### 5.4. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Visiems pacientams, įtariant AIE, būtina atidi įtariamo autoimuninio encefalito diferenciacija su kitomis galimomis etiologijomis, nes gydymo strategijos sprendimai dažniausiai turi būti priimti dar neturint laboratorinio autoimuninių antikūnų patvirtinimo (9). Pacientui įtariant AIE svarbu įvertinti: klinikinio sindromo pasireiškimą, uždegimo požymius ir atmesti kitas alternatyvias priežastis.

Bet kuriam pacientui, įtariant AIE ir pradėdant diferencinę diagnostiką, svarbu atlikti šiuos tyrimus (7):

- Diagnostinius vaizdinius tyrimus: galvos smegenų MRT, apsvarstyti nugaros smegenų MRT, esant klinikiams nugaros smegenų pažeidimo požymiams;
- Kraujo tyrimus: bendras kraujo tyrimas, eritrocitų nusėdimo greitis, C-reaktyvusis baltymas, feritinas, vitaminas B12 ir D, laktatas, skydliaukės hormonai ir antikūnai,

- infekcinių sukėlėjų žymenys, taip pat ANA antibranduolinius antikūnus, komplemento baltymų ir imunoglobulinų koncentracijas esant indikacijoms;
- Šlapimo tyrimą: dėl toksinių medžiagų metabolitų;
  - Liumbalinę punkciją: atsidarymo spaudimą, likvoro ląstelingumą, baltymo, laktato, oligokloninių juostų, neopterino ištyrimas, infekcinių sukėlėjų žymenys;
  - Mėginiai iš kvėpavimo takų: tepinėlis kvėpavimo takų infekcijoms;
  - EEG: įvertinti židininis ar generalizuotus pakitimus, epilepsiforminius pokyčius ir bendrą elektrinę smegenų veiklą;
  - Esant tikėtinam AIE atlikti autoimuninių antikūnų paiešką paciento serume ir/ar smegenų skystyje;
  - Neurokognityviniai testai: įvertinti mąstymo, atminties, dėmesio, problemų sprendimo, kalbos funkcijoms.

Ypatingai svarbu, prieš pradėdant pirmos eilės pasirinkimo imunosupresinį gydymą eksliuduoti infekcines etiologijas, nes klaidingas imunosupresinio gydymo inicijavimas pacientui, sergančiam infekcinės kilmės encefalitu, gali būti pražūtingas (9). Autoimuninę ir infekcinę etiologiją diferencijuoti padeda klinikinio pasireiškimo skirtumai, laboratorinių ir vaizdinių tyrimų duomenys (*Lentelė 2*). Skirtingai nei AIE pacientams, sergantiems infekciniu encefalitu būdingesnis karščiavimas, bėrimas odoje, traukuliai, cerebrospinaliniame skystyje ryškesnė limfocitinė pleocitozė, būdingas MRT matomas medialinių smilkininių skilčių įtraukimas, bene svarbiausias skirtumas- kardinaliai skirtingo gydymo poreikis, renkantis ne imunosupresinius, o priešvirusinius (ar antimikrobinus) vaistus (2).

AIE diferencinė diagnostika apima daug įvairių alternatyvių encefalito ir encefalopatijos priežasčių. Apart jau apžvelgtos infekcinės etiologijos diferenciacijos, taip pat svarbios atmesti yra toksinės, kraujagyslinės, neoplastinės, uždegiminės, psichiatrinės, retos paveldimos ar metabolinės priežastys (*Lentelė 3*).

Kai kurių AIE atpažinimas tiriant pacientą kliniškai yra aiškesnis dėka plačiai ištirtų antikūnų, atliktų mokslinių tyrimų ir to pasekoje išryškėjusių vyraujančių požymių. Šiuo metu plačiausiai ištirtas AIE yra anti-NMDAR sukeltas autoimuninis encefalitas (9). Klasikinei anti-NMDAR AIE klinikai būdingas prodrominis laikotarpis, pasižymintis galvos skausmu, karščiavimu ar virusinį susirgimą primenančiais simptomais (9). Po prodromo, kelių dienų bėgyje atsiranda ir progresuoja būdingi neurologiniai simptomai: ryškūs psichiatriniai simptomai (nerimas, sujaudinimas, keistas elgesys, haliucinacijos, psichozė),

miego sutrikimai (nemiga ligos pradžioje ir mieguistumas sveikstant), atmintis sutrikimas, traukuliai, sąmonės sutrikimas, stuporas su katatonijos požymiais, dažnos diskinezijos (judesiai veide, choreoatetozė, distonija), autonominis nestabilumas (hipertermija, svyruojantis kraujospūdis, tachikardija, bradikardija, hipoventiliacija), kalbos sutrikimas (sutrikusi kalbos ekspresija, mutizmas, echolalija) (9). Literatūroje pabrėžiama, kad vaikų tarpe ryškesnė psichiatrinė simptomatika, nei bendroje populiacijoje (9). EEG tyrime anti-NMDAR encefalitas 30% pacientų pasireiškia delta šukų požymiu, padedančiu įtarti ir diagnozuoti anti-NMDAR AIE (2, 19). Kadangi AIE yra reta liga, šiuo metu trūksta klinikinių užuominų leidžiančių AIE diferencijuoti tarpusavyje remiantis klinikiniais požymiais. Nors skirtumų tarp skirtingos kilmės AIE klinikos, ligos eigos, vyraujančių simptomų, pakitimų EEG, MRT ir likvoro ieškoma, šiuo metu ryškių patognominių, ar reikšmingai antikūnams specifiskų požymių stinga.

Anti-GAD65 sukelti autoimuniniai encefalitai yra mažai ištirti, žinoma, kad lyginant su kitomis autoimuninių encefalitų etiologijomis, jiems labiau būdingi šie bruožai: poūmis galvos skausmas, epilepsija, atminties sutrikimas, psichiatriniai simptomai, smegenėlių ataksija, raidos vėlavimas, elgesio sutrikimai, autonominiai sutrikimai, smegenų kamieno simptomai; EEG stebimas bangų sulėtėjimas, galimi daugiažidininiai epilepsiforminiai pokyčiai; MRT dažniausiai be pakitimų, arba matomi pokyčiai limbinėje sistemoje, smegenėlėse; smegenų skystyje neryški arba neegzistuojanti limfocitozė, randamos oligokloninės juostos; siejamas su pirmo tipo CD, sustingusio žmogaus sindromu.

Taip pat svarbu aptarti, kaip diagnozuojama autoimuninė epilepsija, dažnai pasitaikanti AIE sergantiems pacientams.

Epilepsijos išsivystymą AIE pacientų tarpe sąlygoje patogeninių Ak sukeltas CNS jaudrumo padidėjimas ir to pasekoje sumažėjęs traukulių slenkstis. AIE klinikos pradžioje traukuliai pasireiškia daugiau nei pusei pacientų (31, 32). Epilepsija susergera nuo 12,5% iki 57,9 % AIE pacientų (31, 33). Vis plačiau aprašomų autoimuninių epilepsijų patogenezėje dalyvaujančių auto-antikūnų spektras didžiąja dalimi sutampa su AIE auto-antikūnų spektru, o šios būklės neretai egzistuoja drauge (30).

Autoimuninė epilepsija diagnozuojama pacientams, kurie išpildo abu įtariamoms autoimuninės epilepsijos kriterijus:

- Ūmi arba poūmė ligos pradžia (<12 savaičių)
  - Atmetama CNS infekcija, toksinės, metabolinės ir kitos traukulių priežastys
- Išpildo bent 1 papildomą kriterijų:
- Aiškūs klinikiniai sindromas, pvz.: anti-NMDAR encefalitas, limbinis encefalitas, kt.

- Įrodytas uždegimas CNS (bent 1 požymis):
  - Likvoro pleocitozė, randamas neopterinas arba oligokloninės juostos
  - Vizualiniuose tyrimuose matomi CNS uždegimo požymiai
  - Uždegimo požymiai CNS audinių biopsijoje
- Žinoma kita autoimuninė liga

Tuomet gali būti nustatomi antikūnai prieš neuronų paviršiaus antigenus arba anti-GAD Ak ir stebimas teigiamas atsakas į gydymą imunosupresine terapija (28, 29).

Kai autoimuninis encefalitas yra gydomas imunoterapija, pasireiškiančių traukulių kontrolė pasiekama greičiau ir tikimybė traukuliams išnykti ir nesikartoti didėja (11). Kai AIE išgydoma ir pacientas pasveiksta, epilepsijos rizika yra gana maža ir ilgalaikio gydymo vaistais nuo epilepsijos dažniausiai neprireikia (11, 31). Epilepsijos išsivystymo AIE pacientams po ūmios ligos fazės rizikos faktoriai yra šie: traukulinė būklė, didesnis vartojamų vaistų nuo epilepsijos kiekis, pakitimai EEG ir uždelsta imunoterapinio gydymo pradžia (31).

## 5.5. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO GYDYMAS

AIE gydymas išskiriamas į pirmos, antros ir trečios eilės gydymą, taip pat svarbus ir simptominis gydymas, ligos eigoje pasireiškiančių papildomų, individualių simptomų (*Paveikslas 5*).

Labiausiai paplitęs pirmos eilės AIE gydymas yra gliukokortikoidai, intraveninis imunoglobulinas ir plazmos perpylimas, taip pat taikant palaikomąją terapiją (2, 11-15). Palaikomajai terapijai gali būti taikoma peroralinė gliukokortikoidų terapija, palaipsniui mažinant dozę, taip pat intraveninė gliukokortikoidų ar imunoglobulino pulsterapija kas mėnesį, trunkanti įprastai nuo 6 iki 12 mėnesių (2). Jei į pirmos eilės gydymą atsako nėra, ar liga sunki, stebimi atkryčiai, geresnės išėitys siejamos su antros eilės gydymu (2). Antros eilės terapijai taikomas rituksimabas, ciklofosfamidai, mofetilio mikofenolatas arba azatioprinai (15). Tiems pacientams, kuriems nepadeda nei pirmos, nei antros eilės gydymas, taikomas trečios eilės gydymas (15).

Gydymo pagrindas, pirmos eilės pasirinkimas, gydymas gliukokortikosteroidais, jie naudingi dėl plataus priešuždegiminių savybių spektro ir galimybės gerai prasiskverbti pro hemoencefalinį barjerą (2). Įprastas dozavimas: metilprednizolono pulsterapija 30 mg/kg/d, skiriama 3-5 dienoms intraveniškai (i/v), maksimali dozė 1 g/d, po to taikant peroralinio prednizolono 1-2 mg/kg/d terapiją, palaipsniui dozę mažinant ir nutraukiant per 6-12 mėnesių (2, 11). Taip pat, intraveninis imunoglobulinas, dozuojamas 2 g/kg, 5 dienas arba plazmos



perpylimas 5-7 kartus perpilant 50 ml/kg kas antrą dieną, dažnai skiriant kartu su gliukokortikoidais arba kaip jų alternatyva (2, 11). Įtariant AIE, empirinė imunoterapija turi būti pradėta nedelsiant, nelaukiant laboratorinių tyrimų atsakymų siekiant patvirtinti konkrečius patogeninius auto-antikūnus (2, 11-12).

Antros eilės gydymui taikomi vaistai veikia B limfocitus, ko pasekoje sumažinamas T limfocitų uždegiminis atsakas (2). Kadangi šis gydymas slopinančiai veikia B limfocitus, ligos eigoje susidūrus su sunkumais gydant infekcines ligas, ar taikant antros eilės gydymą ilgą laiką, svarbu atkreipti dėmesį į B ląstelių būklę. Taikant antros eilės gydymą svarbu įvertinti B ląsteles kiekybiškai, įvertinti ar pradėjus gydymą jų mažėja ir, ar nutraukus gydymą B ląstelių populiacija savarankiškai atsistato (2, 14). Antros eilės gydymas taip pat gali būti pasirenkamas taikyti kartu su pirmos eilės gydymu, esant blogėjančiai ligos eigai, ar esant nepakankam būklės pagerėjimui pirmos eilės gydymo fone (13).

Kai nepadedą nei pirmos, nei antros eilės gydymas, pasitelkiama trečios eilės terapija, kuri nėra plačiai aprašyta literatūroje, todėl skiriama pagal bendras rekomendacijas, kurios buvo pritaikytos anti-NMDA encefalito gydyme (2, 15). Trečios eilės gydymas galimas tocilizumabu, bortezumibu arba mažomis IL-2 dozėmis (15). Kai AIE yra atsparus gydymui, ankstyva šios terapijos pradžia siejama su geresnėmis išėjimais, ypač gydymo tocilizumabu (IL-6 inhibitoriumi) ir bortezumibu (proteosomų inhibitoriumi) (15).

Taip pat svarbus ir simptominis gydymas: esant poreikiui medikamentinės priemonės miego gerinimui, nerimo mažinimui, o pasireiškiant traukuliams, neišnykstantiems gydant pagrindinę ligą, taikyti prieštraukulinį medikamentinį gydymą (2).

Taikant gydymą, AIE prognozė yra gera, daugelio pacientų, kuriems taikomas pirmos ir/ar antros eilės gydymas, klinikinė būklė atsistato pilnai (2, 15). Vienoje studijoje, tyrusioje anti-NMDAR encefalitus, stebėta, kad 94% pacientų, sergančių anti-NMDAR AIE, buvo matomas teigiamas atsakas į gydymą per pirmąsias 4 savaites nuo imunoterapijos pradžios ar auglio rezekcijos, o praėjus 2 metams nuo gydymo pradžios, geros išėjys stebėtos 81% pacientų, mirtingumas 6% (16).

Su gera AIE prognoze siejama ankstyva gydymo pradžia ir kuo mažesnis, dienų, praleistų intensyvios terapijos skyriuje, laikas (17).

Nors AIE atkryčiai nebūdingi, tačiau jiems ištikus, jie yra valdomi kartojant pirmos eilės gydymo kursą (2). Atkryčių dažnis skiriasi priklausomai nuo etiologijos, maždaug 12% pacientų, sergančių anti-NMDA AIE pradiniai ligos simptomai sugrįžta (2). Tačiau stebimas atkryčių dažnis mažėja, dėka vis plačiau taikomos antros eilės gydymo ir lėtinės

imunopresijos (2). Nors ligos pradžioje AIE pasireiškimas būna labai individualus ir daugiasimptomis, tačiau ligos recidyvams įprastai būdingas vieno simptomo- traukulių arba judėjimo sutrikimų, vyravimas (2).

Kol kas aprašytos gydymų algoritmų versijos ir gairės taikomos visiems autoimuniniams encefalitas bendrai, jose nėra gydymo strategijos skirtumų pagal skirtingus AIE sukėlusius antikūnus (2, 8-9). Tačiau, kaip matoma mokslinėje literatūroje, klinikinėje praktikoje susiduriama su skirtingos eigos ligos atvejais, kurių atsakas į standartinį gydymą būna skirtingas. Šis niuansas siejamas su skirtinga gydymo GKK *taikinių* lokalizacija. Patogeniškai AIE galima sugrupuoti į dvi grupes: AIE, sukeltus antikūnų nukreiptų prieš viduląstelinius antigenus, ir AIE, sukeltus antikūnų nukreiptų prieš ekstraląstelinius antigenus (2). Kiti autoriai išskiria 3 grupes: antikūnų prieš viduląstelinius antigenus, antikūnų prieš ląstelių paviršiaus antigenus ir antikūnų prieš sinapsinius baltymus (12). Prieš viduląstelinius antigenus nukreipti encefalitai dažniausiai yra paraneoplastiniai, veikiantys per citotoksinius T limfocitus, šių encefalitų gydymo imunomoduliuojančiais vaistais išeitys prastesnės nei prieš ekstraląstelinius antigenus nukreiptų, per humoralinį imunitetą veikiančių, AIE (2). Pagal šį grupavimą, anti-GAD65 AIE priskiriamas intraląsteliniu keliu veikiančiams encefalitamams, tai galimai yra viena iš priežasčių, kodėl anti-GAD65 AIE klinikinė eiga dažnai būna sunkesnė, keblesnė nei kitų AIE, priskiriamų ekstraląstelinei grupei, kaip anti-NMDAR, anti-MOG, anti-GABA AIE (2, 10).

Kebli ir sudėtinga klinikinė eiga stebėta ir mūsų pacientės laiko juostoje. Nors tinkamas gydymas buvo pradėtas nedelsiant ir ūminėje ligos fazėje pirminiai AIE simptomai buvo suvaldyti, susidūrėme su komplikuotais AIE recidyvais, taip pat pacientė susirgo gydymui atsparia autoimunine epilepsija.

## 6. DISKUSIJA

### 6.1. LIGOS EIGOS SUDĖTINGUMAS

Su sudėtinga ligos eiga susiję keletas skirtingų faktorių. Kadangi AIE sindromai yra reti, susiduriama su trumpalaikio ir ilgalaikio gydymo schemų, recidyvų valdymo ir atsako į gydymą vertinimo galimybių trūkumu (17).

Anti-GAD65 antikūnai mūsų pacientei buvo tirti ir nustatyti po 3 metus trukusios ligos ir po beveik tiek pat trukusio gydymo. Neturime informacijos, kokia šių antikūnų koncentracija buvo ligos pradžioje, kaip keitėsi ligos eigoje. Suaugusiųjų populiacijos mokslinėje literatūroje „aukšta“ anti-GAD65 antikūnų koncentracija laikoma 10 000 IU/ml riba, koncentracija <10 000 IU/ml laikoma „žema“ (24). Tai reikštų, kad mūsų pacientei rasta

~5 000 IU/ml koncentracija būtų laikoma žema. Dauguma pacientų, kuriems nustatoma aukšta antikūnų koncentracija, stebimas reikšmingas teigiamas atsakas į gydymą imunoterapija, tačiau, deja, be pilno pasveikimo (24). Stebint imunoterapijos efektyvumą gydant pacientus su aukšta anti-GAD65 koncentracija, gydymo efektyvumas fiksuotas 19 iš 27 pacientų, 15 iš 17 užfiksuota sumažėjusi antikūnų koncentracija, 14 iš 17 matytas ir klinikinės būklės pagerėjimas, tačiau nei vienas pacientas pilnai nepasveiko (24). Serumo antikūnų koncentracijos pokyčius svarbu ir naudinga sekti ligos eigoje, vertinant atsaką į gydymą (24). Kad ir kokia anti-GAD65 Ak koncentracija mūsų pacientės serume buvo ligos pradžioje, negalime koncentracijos sieti su atsaku į gydymą ar gydymo prognoze.

Anti-GAD65 antikūnų vaidmuo neurouždegimo patofiziologijoje išlieka neaiškus, o atsakas į imunoterapinio pobūdžio gydymą - prastesnis lyginant su pacientais sergantiems daugumos kitų antikūnų sukeltais autoimuniniais encefalitais (24). Taip yra dėl intraląstelinės anti-GAD65 Ak lokalizacijos, nebūdingos daugeliui kitų, plačiau aprašytų, antikūnų prieš neuronų paviršiaus antigenus sukeltų AIE. Šis esminis ligos mechanizmų skirtumas lemia mūsų pacientės anti-GAD65 AIE eigos sunkumą ir pakartotinai nepakankamą atsaką į tinkamą gydymą.

## 6.2. RETROSPEKTYVI DIAGNOZĖ

Aprašytame atvejuje iliustruojama, kaip ilgai praktikoje gali užtrukti diagnozės pagrindimas. Ligos pradžią ir autoimuninių antikūnų laboratorinį patvirtinimą skiria beveik 3-ji metai. Kyla klausimas, kaip šis retrospektyvinis diagnozės patvirtinimas keičia gydymo strategiją. Remiantis dabartinėmis AIE gydymo rekomendacijomis- nekeičia niekaip, nes tiek tiksliai žinomos, tiek serologiškai nepatvirtintos kilmės encefalitai gydomi lygiai taip pat. Tačiau patogeninių antikūnų identifikavimas svarbus pilnam paciento būklės įvertinimui, supratimui ir tolimesniam vaikų neurologijos mokslo vystymuisi AIE srityje, siekiant surasti šia reta liga sergančių pacientų klinikos panašumus ir toliau gilinantį į skirtingų AIE etiologijų skirtumus ir jų pritaikymą gydymo algoritmuose.

## 7. IŠVADOS IR SIŪLYMAI

Autoimuninis encefalitas yra reta ir sudėtinga liga, dažnai pasireiškianti staigia pradžia ir reikalaujanti didelio atidumo paciento neurologinei būklei ir greito tikslingų sprendimų priėmimo susiduriant su pediatriiniais pacientais.

Įtarti autoimuninį encefalitą reikėtų pacientui, kuriam: ūmiai/poūmiai pasireiškia encefalopatija, sąmonės ir/ar suvokimo lygio pokyčiai, traukuliai, judesių sutrikimai, elgesio

pokyčiai, delyras, mąstymo sutrikimai, eisenos, pusiausvyros pokyčiai, šlapimo ir/ar išmatų nelaikymas. Įtarus autoimuninį encefalitą svarbu jį diferencijuoti su infekcinės kilmės encefalitu, atlikti EEG, galvos smegenų MRT, atlikti patogeninių autoimuninių antikūnų paiešką paciento serume ir/ar smegenų skystyje ir, būklei atitinkant autoimuninio encefalito diagnostinius kriterijus, nedelsiant pradėti empirinį arba pirmos eilės imunosupresinį gydymą. Ankstyva imunosupresinio gydymo pradžia siejama su geresnėmis autoimuninio encefalito išėjimais.

Anti-GAD65 AIE, lyginant su kitais AIE, labiau būdingi šie bruožai: poūmis galvos skausmas, epilepsija, atminties sutrikimas, psichiatriniai simptomai, smegenėlių ataksija, raidos vėlavimas, elgesio sutrikimai, autonominiai sutrikimai, smegenų kamieno simptomai; EEG bangų sulėtėjimas, daugiažidininiai epilepsiforminiai pokyčiai; MRT be pakitimų, arba matomi pokyčiai limbinėje sistemoje, smegenėlėse; smegenų skystyje neryški arba neegzistuojanti limfocitozė, oligokloninės juostos.

Anti-GAD65 AIE siejamas su sunkesne ligos eiga ir prastesniu atsaku į standartinį imunosupresinį gydymą. Reikalingi tolesni moksliniai tyrimai gilinantys į skirtingų autoimuninių encefalitų klinikinius, diagnostinius ir gydymo strategijos skirtumus.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- 1) Leypoldt F, August Pi i Sunyer, Wandinger KP, Bien CG, Autoimmune Encephalitis. *European Neurological Review*. 2012;8(1):31.
- 2) Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatr*. 2020 Jul;57(7):662–70.
- 3) Ho AC, Chan SH, Chan E, Wong SS, Fung ST, Cherk SW, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: Incidence and experience in Hong Kong. *Brain Dev*. 2018; 6:473-9
- 4) Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., Gadoth, A., Smith, C.Y., Bryant, S.C., Klein, C.J., Aksamit, A.J., Toledano, M., Boeve, B.F., Tillema, J. and Flanagan, E.P. (2018), Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*, 83: 166-177. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>

- 5) Marienke de Bruijn AAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Schreurs MWJ, Sillevius Smitt PAE, et al. Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May;7(3):e682.
- 6) Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2775-2787  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S82380>
- 7) Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Mar;7(2):e663
- 8) Hacoheh Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:748-55
- 9) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. UpToDate
- 10) Gresa-Arribas N, Arinos H, Martinez-Hernández E, et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One* 2015;10:e0121364.
- 11) Hutchinson ML, Yeshokumar AK, Armangue T. Antibody-Mediated Encephalitis in Children: Focus on Diagnostic Clues and Acute Symptom Management. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2021 Apr;37:100873.
- 12) Azizi, S., Vadlamuri, D. L., & Cannizzaro, L. A. (2021). Treatment of Anti-GAD65 Autoimmune Encephalitis With Methylprednisolone. *The Ochsner journal*, 21(3), 312–315. <https://doi.org/10.31486/toj.20.0096>
- 13) Rutatangwa A, Mittal N, Francisco C, Nash K, Waubant E. Autoimmune Encephalitis in Children: A Case Series at a Tertiary Care Center. *J Child Neurol*. 2020 Aug;35(9):591–9.
- 14) Nosadini M, Alper G, Riney CJ, Benson LA, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3: e188.

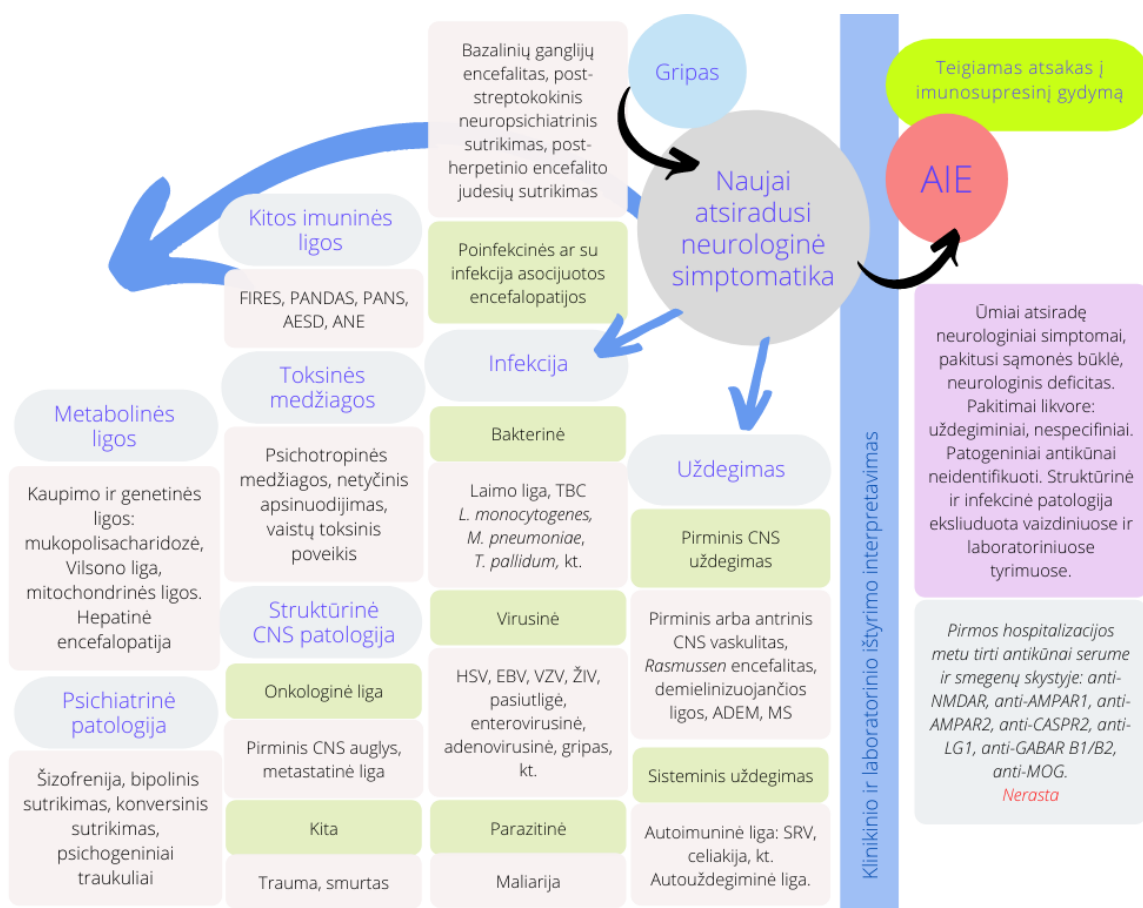
- 15) Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options in Rheum.* 2018 Mar;4(1):14–28.
- 16) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:157-65
- 17) Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre J-Y, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *IJMS.* 2020 May 24;21(10):3701.
- 18) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Susanne Benseler, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15: 391-404
- 19) Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012; 79:1094-100.
- 20) Turpin S. 18F-Flurodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (FDG PET/CT) findings in children with encephalitis and comparison to conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;16.
- 21) Tripathi M, Tripathi M, Roy SG, Parida GK, Ihtisham K, Dash D, et al. Metabolic topography of autoimmune non-paraneoplastic encephalitis. *Neuroradiology.* 2018;60:189–98
- 22) Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Jan;14:175628642110034.
- 23) Silva A, Siopa J, Martins-Gomes C, Teixeira M, Santos D, Dos Anjos Pires M and Andreani T (2018) New strategies for the treatment of autoimmune diseases using nanotechnologies *Emerging Nanotechnologies in Immunology*, 10.1016/B978-0-323-40016-9.00006-3, (135-163).
- 24) Muñoz-Lopetegui, A., de Bruijn, M., Boukhrissi, S., Bastiaansen, A., Nagtzaam, M., Hulsenboom, E., Boon, A., Neuteboom, R. F., de Vries, J. M., Sillevius Smitt, P., Schreurs, M., & Titulaer, M. J. (2020). Neurologic syndromes related to anti-GAD65:

Clinical and serologic response to treatment. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 7(3), e696. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000696>

- 25) Sevilla-Acosta F, Gutiérrez-Mata A, Yock-Corrales A, Bogantes-Ledezma S, Pérez-Corrales C, Camacho-Badilla K. Epidemiology, Etiology and Clinical Aspects of Childhood Acute Encephalitis in a Tertiary Pediatric Hospital in Costa Rica. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 Mar;40(3):186–90.
- 26) Erickson TA, Muscal E, Munoz FM, Lotze T, Hasbun R, Brown E, et al. Infectious and Autoimmune Causes of Encephalitis in Children. *Pediatrics*. 2020 Jun 1;145(6):e20192543.
- 27) Li Q, Fu N, Han Y, Qin J. Pediatric Autoimmune Encephalitis and Its Relationship With Infection. *Pediatric Neurology*. 2021 Jul;120:27–32.
- 28) Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. (2012) Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:638–645.
- 29) Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*. 2013 Jun;54(6):1036–45.
- 30) Fang Z, Yang Y, Chen X, Zhang W, Xie Y, Chen Y, et al. Advances in Autoimmune Epilepsy Associated with Antibodies, Their Potential Pathogenic Molecular Mechanisms, and Current Recommended Immunotherapies. *Front Immunol*. 2017 Apr 25;8:395.
- 31) Zhong R, Zhang X, Chen Q, Li M, Guo X, Lin W. Acute Symptomatic Seizures and Risk of Epilepsy in Autoimmune Encephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2022 Feb 23;13:813174.
- 32) Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute Symptomatic Seizures Secondary to Autoimmune Encephalitis and Autoimmune-Associated Epilepsy: Conceptual Definitions. *Epilepsia* (2020) 61:1341–51. doi: 10.1111/epi.16571
- 33) Gifreu A, Falip M, Sala-Padro J, Mongay N, Morandeira F, Camins A, et al. Risk of Developing Epilepsy After Autoimmune Encephalitis. *Brain Sci* (2021) 11. doi: 10.3390/brainsci11091182

## PRIEDAI

Paveikslas 1. „Diferencinės diagnostikos schema pirmosios pacientės hospitalizacijos metu“ (7).

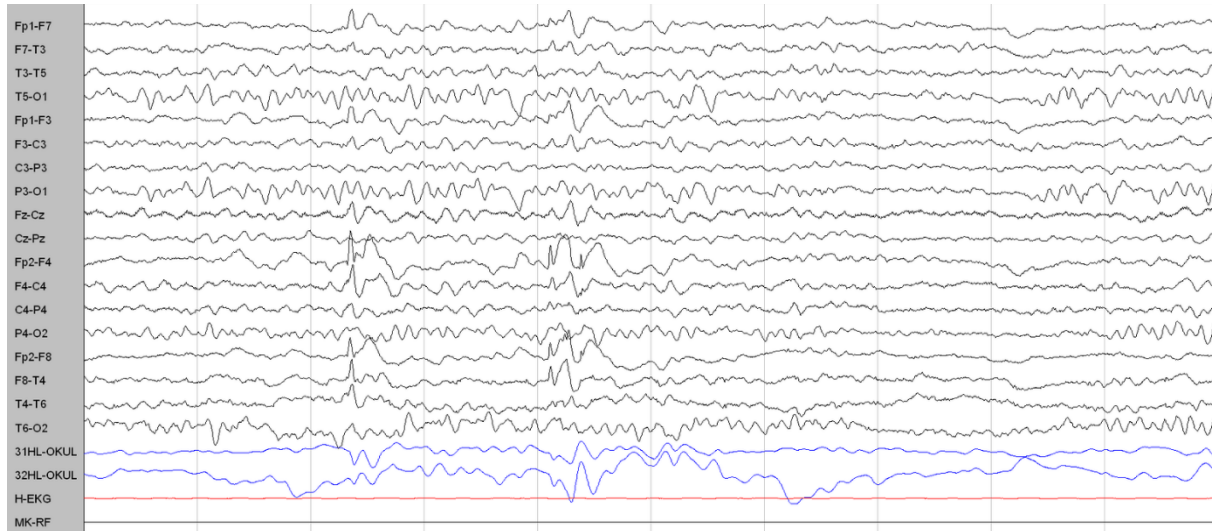


Sutrumpinimų paaiškinimai: FIRES *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome* febrilus su infekcija asocijuotas epilepsijos sindromas, PANDAS *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections* vaikų autoimuninis neuropsichiatrinis sutrikimas susijęs su streptokokinėmis infekcijomis, PANS *Pediatric Acute-onset neuropsychiatric syndrome* staigios pradžios vaikų neuropsichiatrinis sindromas, AESD *Acute encephalopathy with biphasic seizures and reduced diffusion* ūmi encefalopatija su dviejų fazių traukuliais ir sumažėjusia difuzija, ANE *Acute Necrotizing Encephalopathy* ūmi nekrozuojanti encefalopatija, CNS- centrinė nervų sistema, AIE- autoimuninis encefalitas, HSV *Herpes simplex virus*, EBV *Epstein Barr virusas*, VZV *Varicella zoster virusas*, ŽIV- žmogaus imunodeficito virusas, ADEM *Acute Disseminated Encephalomyelitis* ūmus diseminuojantis encefalomyelitas, MS *Multiple Sclerosis* išsėtinė sklerozė, SRV- sisteminė raudonoji vilkligė, NMDAR N-metil-D-aspartato receptoriai, AMPAR alfa-amino-



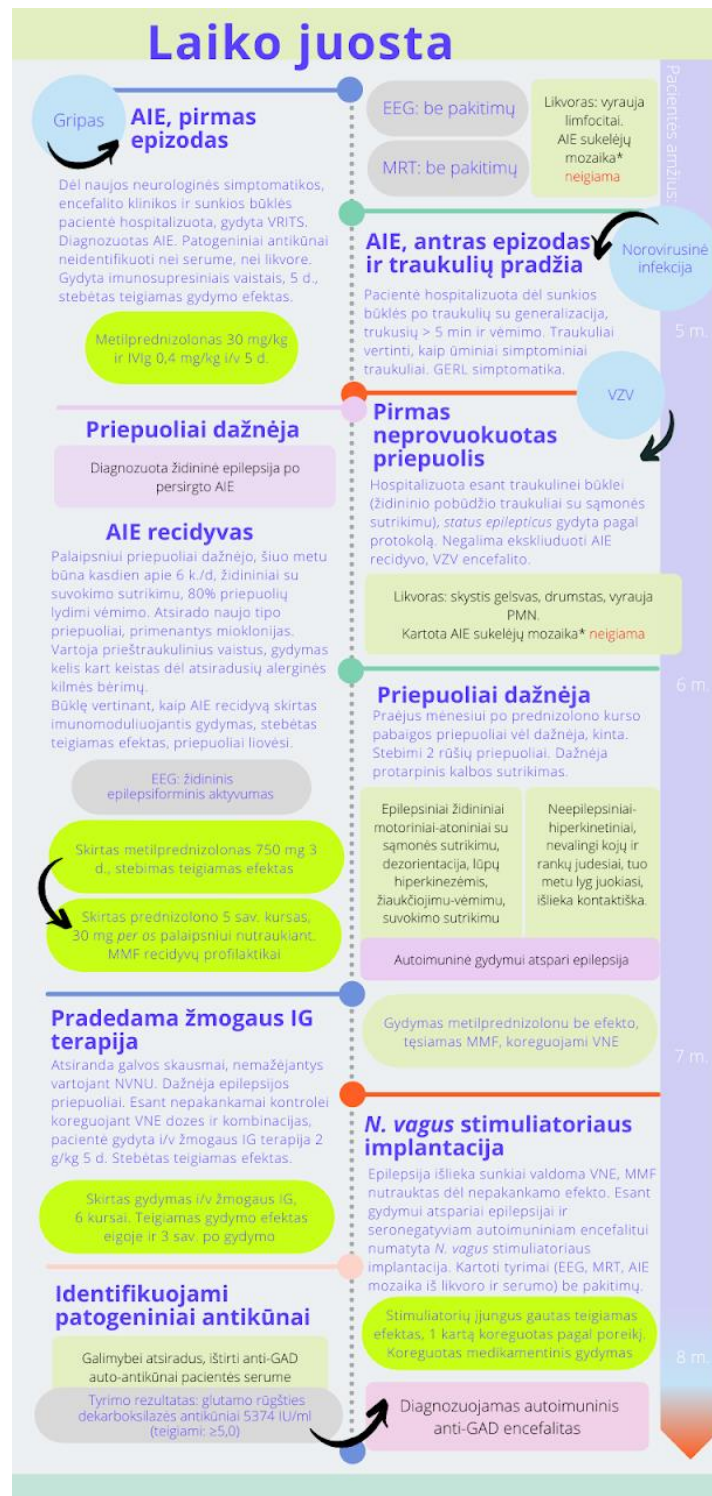
3-hidroksil-5-metil-4-izoksazolo propiono rūgšties receptoriai, CASPR su kontaktiniu susijusio baltymo receptoriai, LG leucino daug turinti glioma, GABAR gama-amino sviesto rūgšties receptoriai, MOG mielino oligodendrocitų glikoproteinas.

*Paveikslas 2. „EEG pakitimai“.*



Matomi epilepsiforminiai pakitimai pacientės encefalogramoje: židiniai pikai dešinėje frontalinėje zonoje Fp2-F8-F4 sričių projekcijose su plitimu į kairę frontalinę Fp1-F7 sritį.

Paveikslas 3. „Ligos eiga“.



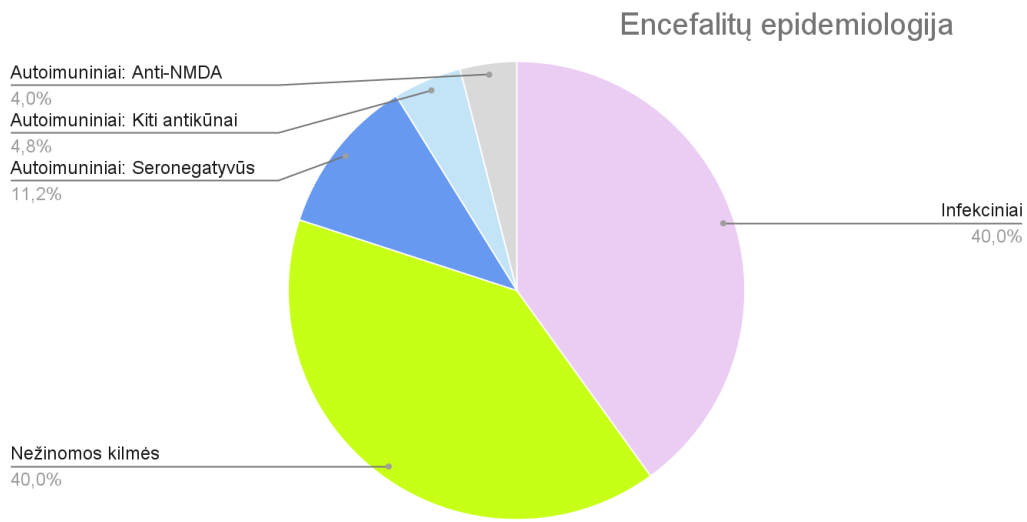
Pavaizduota supaprastinta ligos eigos schema, laiko eigoje matomi kliniškai reikšmingiausi įvykiai.

Sutrumpinimų paaiškinimai: EEG encefalograma, MRT magnetinio rezonanso tomografija, IVIg intraveninis imunoglobulinas, IG imunoglobulinas, GERL gastroezofaginė reflukso

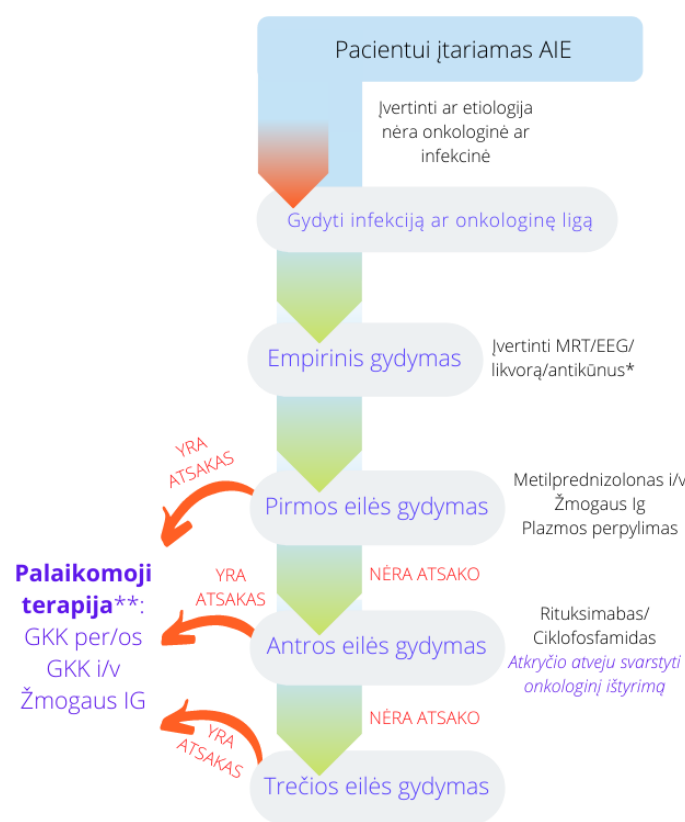
liga, VZV *Varicella zoster* virusas, PMN polimorfonuklearai, MMF mofetilio mikofenolatas, VNE vaistai nuo epilepsijos, GAD glutamo rūgšties dekarboksilazė.

\* AIE sukėlėjų mozaikos tyrimas skirtas identifikuoti šiuos patogeninius antikūnus: AntiNMDAR, Anti-AMPA1, Anti-AMPA2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAR B1/B2, Anti-MOG.

Paveikslas 4. „Encefalitų epidemiologija“ (1-3, 5, 26).



Paveikslas 5. „AIE gydymo schema“, pagal Garg et. al. (2).



Sutrumpinimų paaiškinimai: GKK gliukokortikoidai.

\* Įvertinti AIE būdingų požymių buvimą šiuose tyrimuose: būdingus pakitimus MRT, EEG, likvore, įvertinti patogeninių auto-antikūnų buvimą serume ar smegenų skystyje.

\*\* Palaikomosios terapijos ilgiausia rekomenduojama trukmė yra 12-24 mėnesiai, GKK i/v ir žmogaus IG taikoma kartą į mėnesį.

Lentelė 1. „Autoimuninio encefalito diagnostiniai kriterijai“.

Požymių kategorijos	Specifiniai diagnostiniai požymiai	Diagnostinės kategorijos		
		Galimas AIE	Tikėtinas serologiškai nepatvirtintas AIE	Serologiškai patvirtintas AIE
Įrodyta ūmi ar poūmė simptomų pradžia	Neurologiniai ir/ar psichiatriniai simptomai pasireiškia per ≤ 3 mėn. iki tol sveikam vaikui	Taip	Taip	Taip
Klinikiniai neurologinės disfunkcijos požymiai	Atitinka:	≥ 2 požymiai	≥ 2 požymiai	≥ 2 požymiai
	Pakitusi sąmonės būklė arba EEG pakitimai: sulėtinta veikla arba epilepsiforminiai pakitimai (židininiai ar generalizuoti)			
	Židininiai neurologiniai simptomai			
	Mąstymo sunkumai*			
	Staigus raidos regresavimas			
	Judesių sutrikimai (išskyrus tikus)			
	Psichiatriniai simptomai			
	Kitaip nepaaiškinami traukuliai			
	Atitinka:	Jokie	≥ 1 požymiai	≥ 1** požymiai

Neurologinio uždegimo įrodymai	Uždegiminiai pokyčiai smegenų skystyje (leukocitozė ir/ar oligokloninės juostos)			
	MRT matomi encefalitui būdingi pakitimai			
	Smegenų biopsijoje matomi uždegiminiai infiltratai ir atmestos kitos priežastys			
AIE serologija	Identifikuojami antikūnai serume ir/ar smegenų skystyje, siejami su AIE	Nerasta/negalima iširti	Nerasta	Rasta
Kitų etiologijų atmetimas	Racionalus alternatyvių etiologijų atmetimas, apsvarstant kitas CNS uždegimo priežastis	Taip	Taip	Taip

Adaptuoti *Celluci et. al.* diagnostiniai kriterijai, sukurti pritaikant *Graus et. al.* diagnostinius kriterijus naudojamus suaugusiųjų AIE diagnostikoje: galimas AIE, tikėtinas seronegatyvus AIE ir serologiškai patvirtintas AIE (7, 11).

Sutrumpinimai AIE- autoimuninis encefalitas, CNS- centrinė nervų sistema.

\* Sunkus mąstymo sutrikimas, kuris nėra nulemtas pirminio dokumentuoto psichiatrinio sindromo, arba žymus intelekto koeficiento sumažėjimas (>20 taškų IQ) (7).

\*\* Kai antikūnai prieš NMDAR, GABAR ar GAD65 yra randami smegenų skystyje, papildomi neurologinį uždegimą patvirtinantys radiniai nėra reikalingi AIE diagnozavimui (7). Jei šie antikūnai randami paciento serume, reikalingas dar bent 1 neurologinį uždegimą patvirtinantis radinys (7).

Lentelė 2. „Autoimuninio ir infekcinio encefalitų skirtumai“, pritaikyta remiantis *Garg et. al.* (2).

Požymiai	Autoimuninis encefalitas	Infekcinis encefalitas
Klinikinis pasireiškimas	Psichozė, kalbos sutrikimai, autonominis nestabilumas, judesių sutrikimai; Karščiuoja maždaug pusė pacientų; Bėrimas nebūdingas	Karščiavimas, pasikeitęs suvokimo lygis, traukuliai; Dauguma karščiuoja; Galimas bėrimas sergantiems VZV ar HSV encefalitu
Pakitimai likvore	Limfocitinė pleocitozė, mažiau ryški	Limfocitinė pleocitozė, ryškesnė
Pakitimai MRT	Anti-NMDAR AIE gali būti be pakitimų; Lateralinių smilkininių skilčių ir insula įtraukimas retesnis; Dažnai įtraukti bazaliniai ganglijai	Charakteringas medialinių smilkininių skilčių įtraukimas; Lateralinės smilkininės skiltys ir insula gali būti įtraukta; Bazaliniai ganglijai nepaveikiami
Reikalingas gydymas	Imunoterapija (auglio rezekcija, jei reikalinga)	Priešvirusiniai vaistai

Lentelė 3. „AIE diferencinė diagnostika“ (7, 9, 18, 27).

Būklė	Svarbiausi klinikos aspektai
<i>Skirtingos AIE etiologijos</i>	
Anti-NMDAR encefalitas	<p>Klinika: Stebimi prodrominiai simptomai, judesių sutrikimai, traukuliai, psichiatriniai simptomai, kalbos sutrikimai, miego sutrikimai (nemiga), autonominis nestabilumas.</p> <p>EEG: bendras sulėtėjimas, židininiai epilepsiforminiai pakitimai, židininis sulėtėjimas, delta šukos.</p> <p>MRT: &gt;65% pacientų be pakitimų arba su T2/FLAIR padidėjusiu signalu intensyvumu žievėje, smegenelėse, bazaliniuose ganglijuose.</p> <p>Likvore: pleocitozė, oligokloninės juostos.</p> <p>Siejama su: HSV, HHV-6, entero virusinėmis infekcijomis; teratoma.</p> <p>Diagnostiniai kriterijai:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ūminė pradžia 4/6 simptomų grupių: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Nenormalūs elgesio, mąstymo sutrikimai</li> <li>b. Kalbos sutrikimas</li> <li>c. Judesių sutrikimas, diskinezija, keistos pozos</li> <li>d. Traukuliai</li> <li>e. Sumažėjęs sąmonės lygis</li> <li>f. Autonominė disfunkcija arba centrinės kilmės hipoventiliacija</li> </ol> </li> <li>2. Bent 1 laboratorinis požymis: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pakitimai EEG (židininis/difuzinis sulėtėjimas, epilepsiforminiai pokyčiai, delta šukos)</li> <li>b. Pleocitozė arba oligokloninės juostos likvore</li> </ol> </li> </ol>

	<p>3. Kitų etiologijų eksliudavimas</p> <p>Jei išpildomos visos 3 kriterijų grupės, diagnozuojamas galimas anti-NMDAR encefalitas;</p>
Anti-GAD65 encefalitas	<p>Klinika: poūmis galvos skausmas, epilepsija, atminties sutrikimai, psichiatriniai simptomai, smegenėlių ataksija, raidos sutrikimas, elgesio pokyčiai, sunkūs autonominiai sutrikimai, smegenų kamieno simptomai.</p> <p>EEG: sulėtėjimas, epilepsiforminiai pokyčiai gali būti daugiažidininiai</p> <p>MRT: be pakitimų arba su limbinės sistemos, smegenėlių pakitimais.</p> <p>Likvoro: be pakitimų arba vidutinė limfocitozė ir oligokloninės juostos;</p> <p>Siejama su: CD1, sustingusio žmogaus sindromu, imuninės sistemos sutrikimais.</p>
Anti-dopamino-2-receptorių encefalitas	<p>Klinika: prodromo simptomai (infekcija, skiepai), letargija, vangumas, judesių sutrikimai (distonija, parkinsonizmas), psichiatriniai simptomai, encefalopatija, sąmonės lygio sumažėjimas, traukuliai.</p> <p>EEG: be pakitimų arba pakitimai nespecifiniai.</p> <p>MRT: 50% be pakitimų arba T2/FLAIR padidėjęs signalo intensyvumas bazaliniuose ganglijuose.</p> <p>Likvoro: 75% su pakitimais.</p> <p>Siejama su: mikoplazminė pneumonija, entero virusine infekcija,</p>
Anti-mGluR5 encefalitas	<p>Klinika: prodromo simptomai, psichiatriniai sutrikimai, traukuliai.</p> <p>EEG: kintančio pobūdžio pokyčiai, be epilepsiforminių pakitimų.</p> <p>MRT: 50% su pakitimais.</p> <p>Likvoro: pleocitozė.</p> <p>Siejama su: Hodžkino limfoma.</p>
Anti-MOG encefalitas	<p>Klinika: ūmus diseminuojantis encefalomyelitas, encefalopatija, optinis neuritas, skersinis mielitas, smegenų žievės encefalitas su traukuliais, smegenų kamieno encefalitas, meningoencefalitas be demielinizacijos.</p> <p>EEG: nespecifinis sulėtėjimas.</p> <p>MRT: židininiai arba daugiažidininiai pakitimai baltojoje medžiagoje, išilginis išplitęs mielitas ir optinis neuritas.</p>
<i>Kitos patologijos, kurias reikia diferencijuoti</i>	
Hašimoto encefalopatija	<p>Diagnozuojama, kai išpildomi visi kriterijai:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Encefalopatija su traukuliais, mioklonusu, haliucinacijomis, insultą primenančiais epizodais</li> <li>2. Subklinikinė arba lengvo laipsnio skydliaukės liga (dažniausiai hipotiroidizmas)</li> <li>3. Galvos smegenų MRT be pakitimų arba pakitimai nespecifiniai</li> <li>4. Paciento serume nustatomi skydliaukės antikūnai</li> <li>5. Serume ir likvoro nerandami antikūnai prieš neuronų struktūras</li> <li>6. Kitų etiologijų atmetimas</li> </ol>
PANDAS, PANS	<p>Idiopatinė ar pofekcinė simptomų pradžia: obsesinio kompulsinio sutrikimo, valgymo sutrikimų (maisto ribojimo), kitų emocinių sindromų, tikų, turėtų įgūdžių praradimo, asmenybės pasikeitimo. Galimas teigiamas atsakas į</p>

	imunosupresinį gydymą. Dauguma pacientų neišpildo AIE diagnostinių kriterijų
<i>Bickerstaff</i> smegenų kamieno encefalitas	Tikėtinas Bickerstaff encefalitas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poūmė simptomų pradžia (&lt; 4 sav.): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sumažėjęs sąmonės lygis</li> <li>b. Abipusė išorinė oftalmoplegija</li> <li>c. Ataksija</li> </ol> </li> <li>2. Alternatyvių priežasčių atmetimas</li> </ol>
Pirminis CNS uždegimas	Pirminis/antrinis CNS vaskulitas; demielinizuojančios ligos: ūmus diseminuojantis encefalomyelitas, <i>neuromyelitis optica</i> , Rasmussen encefalopatija
Sisteminis uždegimas	Autoimuninės ligos: antifosfolipidinis sindromas, celiakija, Behceto liga, sarkoidozė, SRV, Sjogreno sindromas. Autouždegiminės ligos
Infekcijos	Bakterinės: <i>B. burgdorferi</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> ; Virusinės: adeno, entero, Epstein-Barr, HSV, ŽIV, influenza, tymai, raupai, pasiutligė, VZV, Vakarų Nilo virusas; Parazitinės: maliarija
Ligos, kurių mechanizmai dar pilnai neišaiškinti	FIRES, ANE, AESD
Metabolinės ligos	Paveldimos/ genetinės ligos: leukodistrofijos, mitochondrijų ligos, mukopolisacharidozės, organinės acidurijos, Vilsono liga; Hepatinė encefalopatija
Monogeninės auto-uždegiminės ligos	Genetinė interferonopatija, vaskulopatija, hemofagocitinė limfocitocitozė, kt. Pasireiškia ankstyvoje vaikystėje, tampa lėtinėmis ligomis, kurios pasižymi didėjančiu spastiškumu, intrasmegeginėmis kalcifikacijomis, mikrocefalija. Labai būdingi ne neurologiniai požymiai: odos pažeidimas, citopenijos, hepatosplenomegalija, plaučių ligos
Neoplazija	Pirminės CNS onkologinės ligos: limfoma, glioma, astrocitoma; Metastatinės ligos: neuroblastoma, leukemija
Mitybinės	B12 stoka
Psichiatrinės	Naujai prasidėjusi šizofrenija, bipolinis sutrikimas, konversiniai sutrikimai, vaikystės integracinis sutrikimas, psichogeniniai traukuliai. Skirtingai nei AIE, psichiatrinės ligos mažiau būdinga ar visai nebūdinga: autonominis nestabilumas, hiperkinezijos, diskinezijos, staigiai progresuojanti psichozė be atsako į gydymą, traukuliai, EEG veiklos sulėtėjimas ir epilepsiforminiai požymiai, likvoro pleocitozė, oligokloninės juostos, MRT pakitimai
Toksinės	Psichoaktyvios medžiagos, apsinuodijimas, vaistų poveikis
Kita	Smurtas, nepriežiūra



## LEIDIMAS

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



### VIEŠOJI ĮSTAIGA VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ SANTAROS KLINIKOS

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

2022-05-16 Nr. SR- 2800  
Į 2022-05-04 Nr. GR-3917

[jackeviciute.sofija@gmail.com](mailto:jackeviciute.sofija@gmail.com)

#### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Sofija Jackevičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Autoimuninis encefalitas: atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui 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

G. Burneikaitė [greta.burneikaite@santa.lt](mailto:greta.burneikaite@santa.lt)