



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Milda Navickaitė, 6 kursas, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Sėkmingas autoimuninių encefalitų gydymas rituksimabu: klinikiniai atvejai

**Successful Treatment of Autoimmune Encephalitis with Rituximab: Clinical
Cases**

Darbo vadovas

Doc. dr. Nataša Giedraitienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: milda.navickaite.2@mf.stud.vu.lt

TURINYS

Santrauka	3
Santrumpos	5
Įvadas.....	6
Klinikinių atvejų aprašymai	18
Diskusija	31
Išvados ir rekomendacijos	41
Literatūros sąrašas	41
Priedai	47

SANTRAUKA

Autoimuninis encefalitas yra grupė retų uždegiminių galvos smegenų ligų, kurias sukelia autoantikūnai prieš neurono paviršiaus ar sinapsės antigenus. Dėl gerėjančios diagnostikos autoimuninis encefalitas kasmet yra diagnozuojamas vis dažniau, todėl tikslus paplitimas nėra žinomas. Dažniausias autoimuninio encefalito tipas yra anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių encefalitas, kuris būdingas jaunoms moterims. Šis encefalitas gali kilti spontaniškai, tačiau turi rizikos veiksnių, tokių kaip kiaušidžių teratoma ar infekcinės ligos, ypač sukeltos *Herpes simplex* viruso. Anti-NMDA receptorių encefalito klinika yra labai įvairi, tačiau dažniausiai pacientams pasireiškia psichiatriniai simptomai, pažintinių funkcijų ir kalbos sutrikimai, traukuliai, judesių sutrikimai bei autonominės funkcijos pažeidimai. Įtarti autoimuninį encefalitą padeda paciento klinika, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, smegenų skysčio analizė, tačiau jis patikimiausiai diagnozuojamas atmetus kitas encefalito priežastis ir nustatius specifinius autoantikūnus kraujo serume arba likvoro. Ankstyva diagnostika yra itin svarbi, nes pavėluotai paskirtas gydymas yra susijęs su sunkesne ligos eiga bei prastesnėmis išeitimis. Autoimuninio encefalito gydymas yra susijęs su ligos patofiziologija. Kadangi ligą sukeliančius autoantikūnus, kurie yra tiesiogiai patogeniški, gamina subrendę B limfocitai – plazminės ląstelės, svarbiausias gydymas yra imunoterapija. Pirmos eilės gydymą sudaro didelių dozių gliukokortikosteroidai, plazmaferezės bei intraveninis imunoglobulinas. Jeigu 2-3 savaites nėra matomas gydymo efektas, skiriamas antros eilės gydymas rituksimabu. Šis monokloninis antikūnas naikina CD20+ B limfocitus, todėl yra efektyvus autoimuninio encefalito gydymui. Be to, šis vaistas yra saugus ir sukelia nedaug nepageidaujamų reakcijų. Šiame darbe yra pristatomi du anti-NMDA receptorių encefalitu sirgusių moterų klinikiniai atvejai. Joms pasireiškė katatonija, mutizmas, autonominė disfunkcija, nenormalūs judesiai, tačiau po rituksimabo infuzijos, ilgainiui pacienčių būklė visiškai atsistatė. Šie atvejai pabrėžia rituksimabo efektyvumą gydant sunkios formos autoimuninį encefalitą.

Raktažodžiai: autoimuninis encefalitas; anti-NMDA antikūnai; rituksimabas.

SUMMARY

Autoimmune encephalitis comprises a group of rare, autoimmune inflammatory central nervous system disorders, which are caused by autoantibodies targeting neuronal surface or synaptic antigens. Owing to advances in diagnostic methodologies, the reported incidence of autoimmune encephalitis has been increasing, although the exact prevalence remains undetermined. Among the various subtypes, anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is the most common, predominantly affecting young females. While the condition may arise spontaneously, known risk

factors include the presence of ovarian teratomas and preceding infections, particularly caused by Herpes simplex virus. The clinical phenotype of anti-NMDAR encephalitis is diverse, with frequent manifestations including rapidly progressing psychiatric symptoms, impaired cognitive functions, language deficits, seizures, movement disorders, and autonomic dysfunction. Diagnostic suspicion is typically based on the clinical features, supported by brain magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis. Definitive diagnosis, however, necessitates the exclusion of alternative etiologies and the identification of disease-specific autoantibodies in serum or cerebrospinal fluid. Early recognition and initiation of therapy is crucial, as delayed treatment is associated with a more severe disease course and unfavourable outcomes. The therapeutic approach to autoimmune encephalitis is inherently linked to its immunopathogenesis. Pathogenic autoantibodies are produced by differentiated B lymphocytes, thus immunomodulatory therapy is a key factor for the management of autoimmune encephalitis. First-line immunotherapy include high-dose corticosteroids, plasma exchange, and intravenous immunoglobulin. In cases refractory to initial therapy within 2-3 weeks, second-line treatment with rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody that depletes B lymphocytes, is recommended. Rituximab has demonstrated efficacy in autoimmune encephalitis and is generally well-tolerated, with a favourable safety profile. In this study, two clinical cases of anti-NMDAR encephalitis in female patients are described. Both patients presented with catatonia, mutism, autonomic dysfunction, and abnormal movements. After rituximab administration, both individuals achieved complete functional recovery, underscoring the therapeutic potential of early and targeted immunotherapy in severe autoimmune encephalitis.

Keywords: autoimmune encephalitis; anti-NMDA antibodies; rituximab.

SANTRUMPOS

AE – autoimuninis encefalitas.

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolio propioninės rūgšties receptoriaus (angl. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*).

CASPR2 – su kontaktinu susijęs baltymas 2 (angl. *contactin-associated protein 2*).

CNS – centrinė nervų sistema.

EEG – elektroencefalografija.

GABA_A(b)R – gama amino sviesto rūgšties A (B) receptoriaus (angl. *gamma-amino-butyric acid A(B)-receptor*).

GAD65 – glutaminės rūgšties dekarboksilazė 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase*).

GKS – Glazgo komų skalė.

HBV – hepatito B virusas.

HCV – hepatito C virusas.

HSV – *Herpes simplex* virusas.

ITS – intensyvios terapijos skyrius.

IVIG – intraveninis imunoglobulinas.

KT – kompiuterinė tomografija.

LGI1 – daug leucino turintis gliomos inaktyvuojamas baltymas 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*).

MMSE – trumpasis protinės būklės testas (angl. *Mini Mental State Examination*).

MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

NMDA – anti-N-metil-D-aspartatas (angl. *N-methyl-D-aspartate*).

PET – pozitronų emisijos tomografija.

PNS – paraneoplastiniai neurologiniai sindromai.

RVUL – Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė.

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos.

VZV – *Varicella zoster* virusas.

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenai.

IVADAS

Autoimuninis encefalitas (AE) – tai grupė retų autoimuninės kilmės encefalopatijų, kylančių dėl autoantikūnų prieš neurono paviršių ar sinapsių antigenus (1). AE skirtni nuo paraneoplastinių neurologinių sindromų (PNS), kurie klinika yra panašūs į AE, tačiau juos sukelia kitų tipų antikūnai. Viduląsteliniai antigenai dažnai yra susiję su onkologinėmis ligomis, todėl antikūnai, nukreipti prieš juos, sukelia PNS. Neurono paviršiaus ar sinapsės antigenai įprastai nesusiję su onkologija, todėl prieš šiuos antigenus nukreipti antikūnai sukelia AE.

Nors AE laikomas reta liga, vis dėlto sergamumas juo kasmet didėja vis labiau, o tikslus paplitimas vis dar nėra žinomas. Taip yra dėl nepakankamų diagnostikos galimybių, kai kuriems AE būdingų nespecifinių klinikinių simptomų bei nepakankamų gydytojų žinių apie šį susirgimą (2). 2014 m. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame tyrime buvo nustatyta, kad AE sergamumas yra 13,7 atvejų 100 000 gyventojų (3). Iš visų diagnozuojamų encefalitų, infekciniai encefalitai sudaro apie 40-50 proc., taigi, maždaug pusė visų encefalitų yra autoimuninės kilmės (4). Tačiau tyrimo Kalifornijoje metu buvo pastebėta, kad tarp asmenų, esančių mažiau 30 m., anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA) receptorių encefalitas yra netgi dažnesnis už sukeltą infekcinio sukėlėjo (5). Dažniausiai nustatomi antikūnų tipai yra anti-NMDA receptorių, kurie ypač būdingi jauno amžiaus moterims. Antroje vietoje – anti-daug leucino turinčio gliomos inaktyvuojamo baltymo 1 (anti-LGI1) encefalitas, labiau paplitęs tarp vidutinio amžiaus ir vyresnių vyrų. Kitų rūšių encefalitai pasitaiko rečiau, tačiau jų sąrašas nėra baigtinis, nes nauji antikūnai yra nuolat atrandami (6,7).

AE patogenezėje, o kartu ir gydymo galimybėse svarbiausias veiksnys – specifinių antikūnų nustatymas. PNS atveju, kuomet nustatomi antikūnai prieš viduląstelinius neurono antigenus, esminės patogenezėje dalyvaujančios ląstelės yra citotoksiniai CD8⁺ T limfocitai. AE patogenezė skiriasi, nes tiesiogiai atsakingi už uždegimą ir neurodegeneraciją yra antikūnai prieš neurono paviršiaus antigenus bei komplemento sistema (8,9). Skirtingai nuo viduląstelių, autoantikūnų prieš ląstelės paviršiaus antigenus vaidmuo yra patogeninis, todėl AE dažnai gerai atsako į imunoterapinį gydymą, kuriuo siekiama antikūnus pašalinti arba išnaikinti juos gaminančias ląsteles (1,7,8,10).

Už autoantikūnų sintezę atsakingi B limfocitai, kuriems didelę įtaką daro T limfocitai. Įprastai T limfocitų užkrūčio liaukoje yra sunaikinami, jeigu jie atpažįsta savus antigenus. Šio reguliacinio proceso išvengusio ląstelės, yra šalinamos periferijoje, sukelia jų anergija arba jos yra užslopintos reguliacinių T limfocitų. Savireaktyvios B ląstelės taip pat yra veikiamos panašių procesų kaulų čiulpuose ir blužnyje. Autoimuninė liga kyla tuomet, kai sutrinka ši T ir B limfocitų reguliacija. AE patogenezei ypač svarbi yra tokių savireaktyvių B ląstelių proliferacija bei diferenciacija į jautrius autoantigenams atminties B limfocitus ir autoantikūnus gaminančias plazmines ląsteles. (11)

Autoantikūnai centrinėje nervų sistemoje (CNS) gali atsirasti iš kraujo, kirsdami hematoencefalinį barjerą, arba juos gali gaminti intratekaliniai B limfocitai. Kuris tiksliai mechanizmas yra pagrindinis, dar nėra nustatyta. Nors antikūnai yra didelės molekulinės masės ir įprastai hematoencefalinio barjerą kirsti beveik negali, esant tam tikroms sąlygoms, pavyzdžiui, infekcijai, traumai ar emociniam stresui, barjero pralaidumas padidėja ir taip lengvėja autoantikūnų pernaša į CNS (12). Visgi, nepaisant itin didelės B limfocitų koncentracijos periferijoje, B limfocitų yra randama ir likvore. Šios ląstelės į CNS patenka tik per hematoencefalinį barjerą, todėl vaistai, stabdantys šią limfocitų migraciją, galėtų būti panaudojami AE gydyme (13).

Anti-NMDA receptorių encefalitas yra dažniausiai sutinkamas iš visų AE ir nustatomas pacientui radus IgG antikūnų prieš NMDA receptoriaus GluN1 subvienetą (14). Šis encefalitas pirmą kartą aprašytas tik mažiau nei prieš 20 metų – 2007 metais (15). NMDA receptorių smegenyse – tai jonų kanalas, susidedantis iš dviejų tipų subvienetų – GluN1 ir GluN2. Prie GluN1 jungiasi glicinas, prie GluN2 – glutamatas. NMDA receptorių yra būtinas normaliam signalo perdavimui sinapsėje, sinapsių plastiškumui, todėl jis yra itin svarbus mokymosi bei atminties procesams (16). Sergant AE, randami IgG antikūnai prieš GluN1 subvienetą. Jie kryžmiškai jungiasi prie NMDA receptorių, todėl neuronai receptorių įtraukia į ląstelės vidų ir taip jie sinapsėje yra naikinami (1). Antikūnai yra patogeniškai tiesiogiai. Tai buvo įrodyta į pelių smegenis suleidus serumo su šiais antikūnais – gyvūnams pasireiškė neurologinė simptomatika, jos sunkumas koreliavo su NMDA receptorių sumažėjimu (17). Anti-NMDA receptorių encefalito patogenezė buvo nagrinėta ir Bien (2012) atliktame tyrime su galvos smegenų histologiniais mėginiais. Pastebėta, kad nėra dominuojančio T ląstelių infiltrato, tačiau aptinkama B limfocitų bei plazminių ląstelių aplink kraujagysles (8). Lyginant su kitų tipų AE (anti-LGI1, anti su kontaktiniu susijusio baltymo 2 (anti-CASPR2)), esant anti-NMDA receptorių encefalitui, komplemento sistema nesukelia neuronų pažeidimo. Taip vyksta todėl, kad kitų tipų AE antikūnai yra IgG4 tipo, kurie tiesiogiai aktyvuoja komplemento sistemą galvos smegenyse ir sukelia neuronų žūtį. Tuo tarpu anti-NMDA receptorių antikūnai yra IgG1 tipo, jie neveikia komplemento baltymų, todėl neuronų apoptozės požymių nėra stebima (18). Šiuo patogenezės skirtumu būtų galima pagrįsti ilgesnę minėtųjų anti-LGI1 ir anti-CASPR2 encefalitų ligos eigą bei stebimą hipokampo atrofiją pažengusiose ligos stadijose (8,19). Be to, anti-NMDA receptorių encefalito atvejais, randama smulkesnė T limfocitų infiltracija smegenyse nei kitų AE atvejais (8). Taigi, nors įrodyta, kad anti-NMDA receptorių antikūnai tiesiogiai dalyvauja AE patogenezėje, tikslios anti-NMDA receptorių encefalito patogenezė nėra nustatyta, todėl vis dar reikalingi platesni tyrimai.

AE turi predisponuojančių veiksnių, tokių kaip saviti žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) aleliai, onkologiniai susirgimai bei infekciniai sukėlėjai. Kaip minėta anksčiau, B limfocitų formavimesi itin svarbūs yra T limfocitai, kurie sąveikauja su ŽLA. Konkretūs ŽLA aleliai yra svarbūs ir diagnostikos,

tir į gydymo galimybes ateityje (2). Pastebėta, kad anti-glutaminės rūgšties dekarboksilazės 65 (anti-GAD65) encefalitas yra susijęs su DQA1*05:01-DQB1*02:01-DRB1*03:01 haplotipu, o anti-LGI1 – su DRB1*07:01 bei DRB1*11:01 aleliais. Tačiau sąsajos tarp anti-NMDA receptorių encefalitas nėra susijęs su jokia specifiniu ŽLA aleliu (10,20). AE taip pat provokuoja onkologinės ligos. Pavyzdžiui, esant kiaušidžių teratomai, padidėja anti-NMDA receptorių encefalito tikimybė. Būtent šios teratomos gamina NMDA receptorių, taip užvesdamos sisteminį organizmo atsaką prieš šį receptorių. Pasigaminę anti-NMDA receptorių antikūnai atakuoja ne tik teratomose, bet ir galvos smegenų neuronuose esančius receptorių. (21) Pacientai, sergantys LGI1, CASPR2, gama amino sviesto rūgšties B receptorių (GABA_BR), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolio propioninės rūgšties receptorių 1/2 (AMPA_{1/2}) encefalitais, turi didesnę tikimybę kartu sirgti timoma bei plaučių vėžiu (22). Taip pat AE gali provokuoti įvairios infekcijos, dėl ko AE dažnai yra būdingas prodromas, kylantis kelios dienos iki neurologinių simptomų atsiradimo. Jis gali pasireikšti peršalimo ar gastroenterito simptomais. Dažniausias infekcinis sukėlėjas, tiesiogiai susijęs su AE, yra *Herpes simplex* virusas (HSV) (10,23). Be to, kaip ir PNS, AE gali sukelti onkologinių ligų gydymas imuninės kontrolės punkto inhibitoriais (24).

AE pasireiškimas itin heterogeniškas, nes imuninė reakcija dažniausiai yra difuzinė su daugybiniais uždegiminiais židiniiais, o kartais ne tik galvos smegenų, bet ir nugaros smegenų ar periferinių nervų įtraukimu (13). Klinikinė išraiška priklauso nuo ligą sukeliančio autoantikūno rūšies. Visgi, visiems AE dažniausiai yra būdingi ūmūs ar poūmiai sąmonės lygio pokyčiai, trumpalaikės atminties sutrikimai, psichiatriniai simptomai bei traukuliai. Taip pat gali pasireikšti ir kamieninis sindromas, autonominės funkcijos sutrikimai ar judesių sutrikimai (9,14). Tačiau dalis AE tipų vystosi kelis mėnesius ar metus ir tuo tampa panašūs į neurodegeneracines ligas, todėl yra vėliai diagnozuojami. Jiems specifinis gydymas neretai yra skiriamas pavėluotai ir ligos prognozė yra prasta (2).

Daugumai AE sergančių pacientų pasireiškia fluktuojantys psichiatriniai požymiai – psichozė, euforija, nerimas, baimė, netinkamas seksualinis elgesys, panikos atakos, agresijos epizodai (1). Taip pat daugeliui pacientų yra būdingi pažintinių funkcijų sutrikimai – dezorientacija, sumišimas, atminties sutrikimai (2). Traukuliai yra vienas svarbiausių simptomų tiek suaugusiųjų, tiek vaikų AE atvejais, jie dažnai būna atsparūs vaistams nuo epilepsijos ir jų kilmė skiriasi pagal paciento lytį, amžių ir nustatomus antikūnus (25). AE taip pat yra būdingi judesių sutrikimai, panašūs į chorėją, stereotipijas ar distoniją. Taip pat gali pasireikšti tremoras, mioklonusas, eisenos sutrikimai, ataksija (2). AE metu pacientai skundžiasi ir ne tokiais specifiniais simptomais, pavyzdžiui, skausmu, alodinija, dizestezijomis, niežuliu (2).

Įvairių tipų encefalitų pasireiškimas trumpai apžvelgtas 1 lentelėje.

1 lentelė. Autoimuniniai encefalitai: antikūnų tipas, pasireiškimo simptomai ir diagnostikos ypatumai (1,2,26)

Antikūnų tipas	Pacientų grupė	Simptomai	Tyrimai
NMDAR	Moterys; jaunesnis amžius	Ūmi pradžia; psichiatriniai simptomai, judesių sutrikimai, disautonomija; kiaušidžių teratoma	EEG: delta šepetėlis. Likvoras: pleocitozė, oligokloninės juostos
LGI1	Vyrai; vyresnis amžius	Atminties sutrikimai, sumišimas, faciobrachialiniai traukuliai, toniniai traukuliai	Hiponatremija. MRT: FLAIR – centrotemporaliųjų skilčių pakitimai
GABAbR	Vyresnis amžius	Limbinis encefalitas, atminties sutrikimai, traukuliai; smulkialąstelinis plaučių vėžys	MRT: FLAIR – centrotemporaliųjų skilčių pakitimai. Likvoras: pleocitozė, oligokloninės juostos
CASPR2	Vyrai; vyresnis amžius	Lėtinė eiga; elgesio, kognityviniai sutrikimai, neuromiotonija, neuropatinis skausmas, ataksija, mioklonusas, autonominė disfunkcija, miego sutrikimai	Hiponatremija
GABAAr	-	Epilepsinė būklė	MRT: T2 ir FLAIR – žievės ir požieviniai pakitimai. Likvoras: pleocitozė, oligokloninės juostos
GAD65	Moterys	Smegenėlinė ataksija, limbinis encefalitas, sustingusio žmogaus sindromas, izoliuota temporalinė epilepsija	-
AMPA	Moterys; vyresnis amžius	Psichiatrinė simptomatika; panašus į NMDAR encefalitą; solidiniai navikai.	MRT: FLAIR – centrotemporaliųjų skilčių pakitimai. Likvoras: pleocitozė, oligokloninės juostos

NMDAR, N-metil-D-aspartato receptoriai; LGI1, daug leucino turintis gliomos inaktyvuojamas baltymas 1; GABAA(b)R, gama amino sviesto rūgšties A (B) receptoriai; CASPR2, su kontaktiniu susijęs baltymas 2; GAD65, glutaminės rūgšties dekarboksilazė 65; AMPAR, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolio propioninės rūgšties receptoriai; EEG, elektroencefalografija; MRT, magnetinio rezonanso tomografija.

AE diagnostika prasideda nuo jo klinikinio įtarimo. Diagnozės patvirtinimui būtina atmesti kitas galimas patologijas, todėl dažniausiai ištyrimas prasideda nuo galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo bei smegenų skysčio analizės.

Pakitęs galvos smegenų MRT tyrimas nustatomas 50-70 proc. atvejų (22). Dažniausiai pakitimai yra nespecifiniai, bet kartais galima matyti encefalitui būdingų požymių, pavyzdžiui, hiperintensinį signalą T2 sekoje vidinėse smilkininėse skiltyse (1,14). Šis regionas labai svarbus limbinio encefalito atveju ir būna pakitęs iki 90 proc. atvejų. Abipusio limbinio encefalito požymiai yra vienintelis radinys MRT tyrime, kurio užtenka AE diagnozei patvirtinti, net ir nesant teigiamo autoantikūnų tyrimo. Visi kiti pokyčiai remia tik galimo ar tikėtino AE diagnozės (13).

Iš vaizdinių tyrimų, rečiau encefalito diagnostikoje pasitelkiamas galvos smegenų pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimas. Jis gali būti atliekamas, kai galvos smegenų MRT tyrime pokyčių nerandama arba jeigu MRT tyrimas yra kontraindikuotinas. Esant limbiniam encefalitui, gali būti stebima abipusis smilkininių skilčių hipermetabolizmas, o NMDA receptorių encefalitui būdingas hipermetabolizmas okcipitoparietalinių skiltyse abipus. Tačiau kol kas PET tyrimas yra nepakankamai jautrus ir specifiškas AE, todėl jo klinikinė reikšmė yra ribota (13).

Elektroencefalografija (EEG) taip pat yra dažnai naudojama pacientų, įtariamų sergant AE, ištyrimui. 40-90 proc. atvejų EEG yra su pakitimais (22). EEG pokyčiai dažniausiai nespecifiniai, todėl šis tyrimas dažniau naudojamas atmesti kitoms būklėms bei įvertinti paciento prognozei (1,14). Be specifinių tyrimų, kiekvienam encefalopatiškam pacientui yra būtini standartiniai kraujo tyrimai, arterinio kraujo dujų tyrimas bei toksikologinis ištyrimas. Diagnozuojant AE, labai svarbu nustatyti ir susirgimą sukėlusius antikūnus (14). Tačiau antikūnų nenustatymas neatmeta AE diagnozės (9). Tiriant dėl AE, būtina ieškoti ir galimo onkologinio proceso, nes vėžio gydymas gali reikšmingai prisidėti prie encefalito prognozės ir gydymo sėkmės.

Kadangi tipiniai AE simptomai pasitaiko daugumai atvejų, gydymą galima pradėti ir nesulaukus antikūnų tyrimo atsakymo, bet atitikus diagnostinius kriterijus (2 lentelė).

2 lentelė. AE diagnostikos kriterijai (14).

Galimas AE:

1. Poūmė susirgimo pradžia (<3 mėn.): trumpalaikės atminties sutrikimai, pakitusi sąmonės būklė, psichiatriniai simptomai
2. Bent vienas iš išvardintų požymių: naujai atsiradę židininiai simptomai, kitaip nepaaiškinamas epilepsijos priepuolis, likvoro pleocitozė (leukocitų $>5 \text{ mm}^3$), galvos smegenų MRT tyrime stebimi encefalito požymiai
3. Atmestos kitos priežastys

2 lentelė. AE diagnostikos kriterijai (14) (tęsinys).

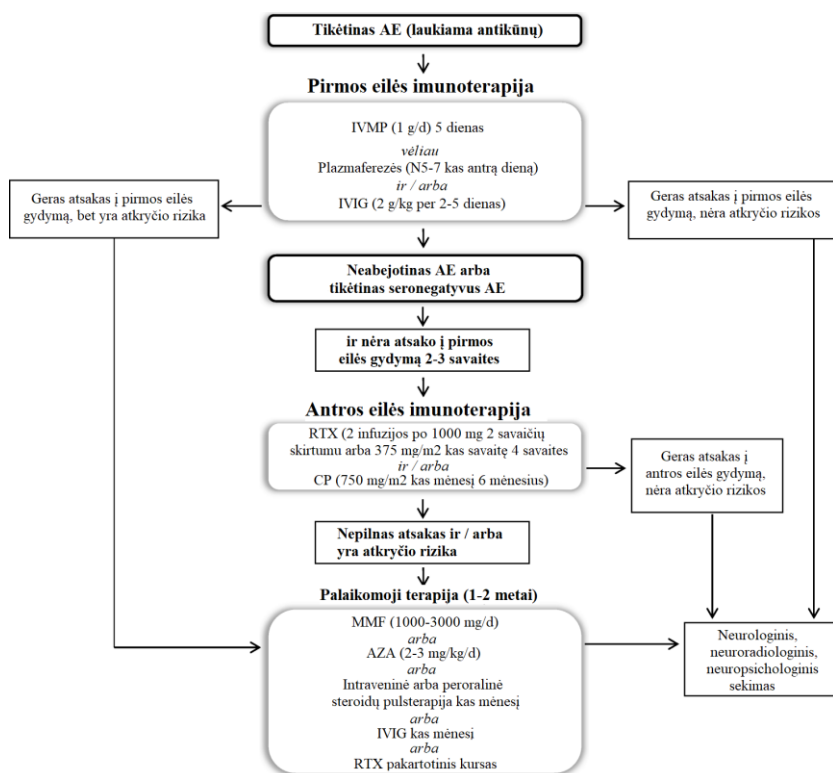
Tikėtinas anti-NMDAR encefalitas: 1. Poūmė susirgimo pradžia (<3 mėn.), pasireiškia bent 4 iš 6 simptomų grupių*: ▪ Psichiatriniai simptomai, nenormalus elgesys, pažintinių funkcijų sutrikimas ▪ Kalbos sutrikimas (verbalinė redukcija, mutizmas) ▪ Epilepsijos priepuoliai ▪ Judesių sutrikimai, diskinezija, rigidiškumas, nenormali kūno padėtis ▪ Pakitusi sąmonės būklė ▪ Autonominė disfunkcija, centrinė hipoventiliacija 2. Bent vienas iš pokyčių tyrimuose: ▪ Pakitusi EEG (židininė ar difuzinė lėta ar dezorganizuota smegenų veikla, epilepsinis aktyvumas, delta šepetėliai) ▪ Smegenų skysčio pleocitozė (leukocitų >5 mm³), oligokloninės juostos 3. Atmestos kitos priežastys * Jei pacientui randama sisteminė teratoma, AE gali būti diagnozuojamas ir esant trimis iš šešių išvardintų simptomų grupių.	Neabejotinas anti-NMDAR encefalitas: 1. Pasireiškia simptomai iš bent vienos iš simptomų grupių: ▪ Psichiatriniai simptomai, nenormalus elgesys, pažintinių funkcijų sutrikimas ▪ Kalbos sutrikimas (verbalinė redukcija, mutizmas) ▪ Epilepsijos priepuoliai ▪ Judesių sutrikimai, diskinezija, rigidiškumas, nenormali kūno padėtis ▪ Pakitusi sąmonės būklė ▪ Autonominė disfunkcija, centrinė hipoventiliacija 2. Nustatomi IgG anti-NMDAR antikūnai
---	--

AE, autoimuninis encefalitas; NMDAR, N-metil-D-aspartato receptoriai; EEG, elektroencefalografija; MRT, magnetinio rezonanso tomografija.

Dažniausiai AE pasireiškia nespecifiniais požymiais ir diagnozė patvirtinama tik gavus teigiamą antikūnų rezultatą, tačiau egzistuoja keli sindromai, kuriems esant encefalitas gali būti diagnozuojamas ir iki nustatant antikūnus. Tarp tokių sindromų yra limbinis encefalitas, ūminis diseminuotas encefalomyelitas, kiti sindromai su baltosios medžiagos įtraukimu MRT tyrime, anti-NMDA receptorių encefalitas, Bikerštafo smegenų kamieno encefalitas (14).

AE gydymas yra kompleksinis, reikalingas tiek specifinis, tiek simptominis gydymas. Prie patogenetinio imunoterapinio gydymo, labai svarbu epilepsijos gydymas, autonominės disfunkcijos korekcija, infekcijų prevencija, antipsichotinis gydymas. Taip pat būtina ir skausmo kontrolė, miego sutrikimų valdymas (2).

Ligos eigai ir prognozei svarbiausias yra ankstyvas patogenetinis gydymas – imunoterapija. Ankstyva imunoterapija pagerina ligos išėtis, o imunoterapija, skirta vėliau nei 4 savaitės nuo simptomų pradžios, yra susijusi su prastesnėmis funkcinėmis išėtimis (27). Lyginant su PNS, AE imunoterapija veikia geriau dėl aiškaus patofiziologinio mechanizmo. AE gydymui kol kas nėra konkrečių gairių ir algoritmų, o gydymo pasirinkimas remiasi rekomendacijomis pagal retrospektyvinius tyrimus bei ekspertų nuomones (22). Gydymo algoritmas apibendrintas 1 paveiksle.



1 paveikslas. AE gydymo algoritmas. (22)

IVMP, intraveninis metilprednizolonas; IVIG, intraveninis imunoglobulinas; RTX, rituksimabas; CP, ciklofosfamidai; MMF, mikofenolato mofetilis; AZA, azatioprinai; AE, autoimuninis encefalitas.

Pirmos eilės imunoterapija greitai sumažina antikūnų kiekį bei slopina imuninį atsaką. Į šį gydymą įeina intraveniniai gliukokortikosteroidai, kurie dažnai kombinuojami su intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) arba plazmaferezėmis (13,28).

Gliukokortikosteroidai veikia priešūždegimiškai: stabdo daugelio prouždegiminių genų transkripciją, taip sutrikdydami citokinų, chemokinų, adhezijos molekulių, uždegiminių fermentų, receptorių ir baltymų gamybą. Dėl citokinų sumažėjimo steroidai veikia T limfocitus, sutrikdo makrofagų funkciją. Taip pat stiprinamas hematoencefalinis barjeras, mažinama smegenų edema (11).

Plazmaferezės – tai gydymo metodas, kurio metu iš paciento kraujo yra šalinami antikūnai ir kitos patologinės medžiagos, keičiamas limfocitų skaičius, jų formulė, kartu keičiasi ir T supresorių

funkcija bei T helperių fenotipas (11). Plazmaferezės ypač tinkamos, jei AE yra susijęs su centrine demielinizacija. Taip pat ši procedūra greitai pristabdo autoimuninį procesą esant kritiškai sunkiam encefalitui (13). Plazmaferezės yra pigesnės ir turi mažiau pašalinių reiškinių nei IVIG. Dažniausiai jos nėra skiriamos atskirai, o kombinuojamos su steroidais (13).

IVIG – imunoglobulinas, surinktas iš donorų kraujo (13). Didelės IVIG dozės turi priešūždegiminį bei imunomoduliuojantį poveikį: neutralizuoja antikūnus, inhibuoja komplemento baltymus, citokinus, stabdo leukocitų migraciją. Palyginus su steroidais, IVIG turi mažiau pašalinių reiškinių. Be to, IVIG yra patogesnio naudojimo nei plazmaferezės (11). Tačiau IVIG yra susijęs su didesne trombozių rizika, todėl jo reikėtų vengti senyvo amžiaus ar onkologinę patologiją turintiems pacientams. Taip pat IVIG pavojinga skirti, esant sunkiai hiponatremijai, nes jo skyrimas didina plazmos tūrį, todėl hiponatremija gali dar labiau gilėti ir sukelti smegenų edemą (13). Visgi dažniausiai IVIG nėra skiriamas atskirai, o yra naudojamas kombinacijoje su steroidais kaip pirmo pasirinkimo gydymo taktika.

Jei pirmos eilės terapija AE gydyti neveikia, reikalinga antros eilės imunoterapija. Antros eilės gydyme dažniausiai naudojami ciklofosfamidai ir rituksimabas (28). Manoma, kad jei pirmos eilės gydymas neveikia, antros eilės gydymą reikėtų pradėti per 2-3 savaites (22).

Ciklofosfamidai – alkilinantys vaistai, stabdantys ląstelių proliferaciją (13). Jis veikia tiek B, tiek T limfocitus, geba pereiti hematoencefalinį barjerą. Šis vaistas yra pigesnis nei rituksimabas, tiksliau veikia nei pirmos eilės gydymas. Tačiau ciklofosfamidai yra rečiau vartojami nei rituksimabas dėl stiprių nepageidaujamų reiškinių. Jis sukelia mielosupresiją, hemoraginę cistitą, didina onkologinių ligų riziką (11). Jaunoms moterims jis gali sukelti nevaisingumą (1). Todėl ciklofosfamidai yra labiau skiriami atspariems gydymui atvejams. (11) Taip pat ciklofosfamidai daugiau vartojami PNS, kuomet susidaro antikūnai prieš viduląstelinis antigenus (1).

Sunkiausiais atvejais galima kombinuoti rituksimabą ir ciklofosfamidą. Rituksimabas mažina B ląstelių populiaciją, o ciklofosfamidai gali pereiti hematoencefalinį barjerą ir tiesiogiai veikia ten esančius B ir T limfocitus. Vis tik dar nėra tyrimų, lyginančių šiuos abu medikamentus ir nurodančių, kuris yra veiksmingesnis. (22)

Rituksimabas, CD20+ B limfocitus veikiantis chimerinis antikūnas, pirmą kartą užregistruotas JAV 1997 m. B ląstelių limfomos gydymui (29). Per beveik 30 metų, jo naudojimas įvairioms autoimuninėms ligoms gydyti itin išsiplėtė. Pagal oficialias indikacijas, rituksimabas yra skiriamas ne Hodžkino limfomos, lėtinės limfocitinės leukemijos, reumatoidinio artrito, granulomatozės su poliangitu bei mikroskopinio poliangito gydymui (30). Tačiau kaip „*off-label*“ medikamentas jis naudojamas ir sisteminės raudonosios vilkligės, imuninės trombocitopeninės purpuros, buliozinio pemfigoido, krieglobulinemijos, Bekčeto ligos, jaunatvinio idiopatinio artrito, spondiloartropatijos, sisteminės sklerozės gydymui. Pirmieji tyrimai PNS gydymui aprašyti 2006 m. (31), o anti-NMDA

receptorių encefalito gydymui – 2008 m. (32). Per pastaruosius keliolika metų panaudojimo galimybės itin išsiplėtė, bet AE gydymui rituksimabas vis dar nėra oficialiai patvirtintas ir susirgimas nėra įtrauktas į medikamento indikacijas. Šiuo metu yra vykdomas II fazės klinikinis tyrimas vaikų anti-NMDA receptorių encefalito gydymui rituksimabu (IANMDAR, klinikinio tyrimo numeris NCT03274375). Tačiau suaugusiųjų gydymo pagrįstumas apsiriboja nedidelės apimties retrospektyvinėmis studijomis bei klinikinių atvejų serijomis.

Kaip minėta, B ląstelės, kurias ir veikia rituksimabas, yra itin svarbios autoimuninių ligų patogenezėje. Pagrindinės B limfocitų funkcijos – antigenų pateikimas makrofagams bei T limfocitams, antikūnų sekrecija ir citokinų gamyba. B limfocitams bręstant, jie pereina kelias stadijas – keičia sienelės baltymus, kurie naudojami ir ląstelių atpažinimui laboratoriniais metodais. CD20 – tai B limfocitų paviršiaus transmembraninis baltymas, ekspresuojamas nuo pre-B limfocito stadijos ir išnyksta tik B limfocitui galutinai subrendus į plazminę ląstelę. CD20 baltymas veikia kaip kalcio kanalas ir yra svarbus B limfocitų brendimui ir aktyvacijai (33,34).

Autoimuninių ligų metu vienas svarbiausių veiksnių yra tai, kad B limfocitai subręsta į autoreaktyvias plazmines ląsteles, netekusias imuninės tolerancijos „*check-point*“ taškų. Tokie plazmocitai gamina antikūnus prieš natūraliai neuronų paviršiuje egzistuojantį NMDA receptorių. Įrodyta, kad anti-NMDA receptorių encefalito metu, B ląstelės sintetina antikūnus intratekaliai, taip pat randamos antigenai specifinės B ląstelės smegenų skystyje (35–37). Visgi, nors AE atveju antigenai yra specifiski CNS, tačiau specifinių B limfocitų periferijoje yra randama net iki 50 kartų daugiau. Pagrindinis AE gydymo taikinytis yra būtent periferiniame kraujyje cirkuliuojantys B limfocitai. B limfocitus galima veikti įvairiose jų brendimo stadijose ir taip stabdyti autoantikūnų sintezę. Viena iš galimybių – būtent CD20+ B limfocitų atakavimas, kuomet jie dar nėra iki galo subrendę iki plazminių ląstelių, tačiau jau perėję limfmazgių germinalinius centrus (2).

Rituksimabo veikimas yra paremtas jo sąveika su B limfocitais. Rituksimabui susijungus su CD20+ ląstelėmis, ląstelių lizė kyla dėl nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo, nuo komplemento priklausomo citotoksiškumo ir membranolitinio komplekso susiformavimo, nuo antikūnų priklausomos fagocitozės ir dėl rituksimabo susijungimo su CD20 baltymu indukuotos apoptozės (33,38,39). Manoma, kad pagrindinis rituksimabo veikimo principas yra naujų plazminių ląstelių sintezės sustabdymas bei B limfocitų funkcijos sutrikdymas imuninėje sistemoje (40). Kadangi rituksimabas jungiasi prie CD20 baltymo, kurio subrendusios plazminės ląstelės neturi, šis vaistas nesumažina antikūnų kiekio iškart po medikamento infuzijos. Antikūnų kiekis pradeda mažėti vėliau dėl naikinamų jaunų B limfocitų formų skaičiaus, kartu ir nebesiformuojančių subrendusių plazminių ląstelių (39). Rituksimabas taip pat yra sąlyginai saugus, nes neveikia T limfocitų, pačių antikūnų ar įgimtos imuninės sistemos komponentų (38).

Vienas esminių rituksimabo trūkumų, kalbant apie AE gydymą, yra tai, kad jis negeba pereiti hematoencefalinio barjero dėl savo dydžio. Tuo tarpu dalis periferinių B limfocitų barjerą pereina ir antikūnus sekretuoja jau būdami smegenyse. Kita rituksimabo veikimo problema – kai kurios plazminės ląstelės yra ilgaamžės (pusėjimo periodas daugiau nei 6 mėn.) bei atsparios vaistams, todėl jų antikūnų sekrecijos rituksimabas nesustabdo (11).

Kalbant apie skirtingų tipų encefalitus, rituksimabo efektyvumas šiek tiek skiriasi. Jis itin efektyvus anti-NMDA receptorių encefalito bei anti-CASPR2 encefalito gydyme. Tačiau anti-LGI1 encefalitu sergantiesiems rituksimabo įtaka ligos išėjimui yra mažiau reikšminga, o anti-GAD65 encefalito eigai įtakos neturi visai (26).

Apskritai, tyrimų rituksimabo efektyvumui vertinti atlikta nėra daug dėl reto AE paplitimo visuomenėje. Taip pat trūksta tyrimų, lyginančių pirmos eilės imunoterapiją su rituksimabu bei lyginančių rituksimabo ir ciklofosfamido efektyvumą tarpusavyje. Antros eilės terapijos efektyvumą bendrai bei rituksimabo efektyvumą atskirai įrodantys tyrimai apžvelgti 3 lentelėje.

3 lentelė. Rituksimabo kaip antros eilės AE imunoterapijos efektyvumo tyrimai.

Autoriai	Tyrimo tipas	Tyrimo imtis	Efektyvumas	Atkryčiai
Titulaer, 2013 (41)	Observacinė kohortinė studija	221 pacientas, neefektyvi pirmos eilės terapija, NMDAR AE; iš jų 125 pacientai, RTX ir/arba ciklofosfamidai	78% gavę ir 55% negavę pasiekė mRS 0-2. (OR 2,69, CI 1,24-5,80, p=0,012)	12% iš viso; vartojant antros eilės terapiją rizika mažesnė (p=0,007)
Irani, 2014 (42)	Atvejų serija	5 LGI1 AE, gydyti RTX	1 greitai pagerėjo	1 atkrytis
Lee, 2016 (43)	Prospektyvinis kohortinis tyrimas	161 pacientas, limbinis encefalitas; iš jų 80 pacientų gydyti RTX	22,2% negavę RTX ir 60% gavę RTX pasiekė mRS 0-2 (p=0,001)	Iš viso 9,9% atkryčių, skirtumo nėra (p=0,284)
Kurukumbi, 2020 (44)	Atvejų serija	3 (NMDAR, LGI1, VGCC), gydyti RTX	Visiems išnyko simptomai	N/A
Dou, 2020 (45)	Atvejų serija	8 pacientai, vaikai, refrakterinis NMDA, gydyti RTX	mRS prieš RTX 3,5; po RTX 0,5 (p=0,02)	N/A

3 lentelė. Rituksimabo kaip antros eilės AE imunoterapijos efektyvumo tyrimai (tęsinys).

Thaler, 2021 (26)	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	358 pacientai, AE (NMDA, LGI1, CASPR2, GAD65); iš jų 163 gydyti RTX	NMDAR: 94% gavę RTX ir 88% negavę RTX pasiekė mRS 0-2 (p=0,33)	5% gavę, ir 13% negavę RTX
Yang, 2023 (46)	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	105 pacientai, AE, gydyti RTX	N/A	71% mažesnė atkryčio tikimybė (HR 0,29, 95% CI 0,09–0,85)
Khandait, 2024 (47)	Vieno centro studija	3 pacientai, AE (NMDA, GAD65, LGI1), gydyti RTX	mRS prieš gydymą 1,3, po 6 ir 12 mėn. po RTX – 0	Nebuvo

AE, autoimuninis encefalitas; NMDAR, N-metil-D-aspartato receptorius; LGI1, daug leucino turintis gliomos inaktyvuojamas baltymas 1; VKCC, įtampos valdomi kalcio kanalai; CASPR2, su kontaktinu susijęs baltymas 2; GAD65, glutaminės rūgšties dekarboksilazė 65; RTX, rituksimabas; mRS, modifikuota Rankino skalė.

Rituksimabas yra santykinai saugus vaistas, todėl jo skyrimui nėra nustatyta daug kontraindikacijų. Kadangi šis medikamentas paveikia tik imuninės sistemos veiklą, pagrindinė kontraindikacija jo vartojimui yra ūmi ar lėtinė persistuojanti infekcija. Taip pat rituksimabo negalima skirti pacientams, turintiems sunkų stazinį širdies nepakankamumą (NYHA IV klasė). Kaip ir daugeliui vaistų, rituksimabas kontraindikuotinas turintiems padidėjusį jautrumą šiam vaistui ar kitiems iš pelių išgautiems baltymams. Dėl tyrimų trūkumo rituksimabo nerekomenduojama skirti nėštumo metu. (40,48)

Rituksimabo sukeltos nepageidaujamos reakcijos gali būti trijų tipų – susijusios su preparato infuzija, susijusios su infekcijomis bei kitos retai pasitaikančios reakcijos (11).

Su infuzija susijusios reakcijos dažniausiai nebūna sunkios. Lengvesnės alerginės reakcijos gali pasireikšti galvos skausmais, bėrimais, dilgėline, niežuliu, gerklės perštėjimu, hipertenzija, karščiavimu. Jos atsiranda per keletą minučių nuo infuzijos pradžios. Gali išsivystyti ir sunkios reakcijos, tokios kaip ūmus citokinų išsiskyrimo sindromas. Jis pasireiškia stipriu dusuliu, bronchų spazmu bei hipoksija kartu su karščiavimu, šaltkrėčiu, drebuliu, dilgėline, angioedema ir atsiranda per dvi valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios. Pasireiškus sunkiam citokinų išsiskyrimo sindromui reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pradėti intensyviai gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis. Lengvesnių su infuzija susijusių reakcijų korekcijai ne visuomet prireikia sustabdyti infuziją, dažnai gali užtekti tik sulėtinti infuzijos greitį (47). Kliniškai anafilaksijos ir citokinų išsilaisvinimo simptomai gali būti labai panašūs, tačiau padidėjusio jautrumo reakcija pasitaiko rečiau

negu reakcija į citokinų išsiskyrimą (49). Kadangi rituksimabas taip pat gali sukelti hipotenziją, infuzijos dieną rekomenduojama nutraukti antihipertenzinius vaistus (38).

Kadangi rituksimabas veikia B limfocitus, taip slopinama visa imuninė sistema, todėl gali kilti naujos infekcijos ar reaktyvuotis senesnės, įskaitant oportunistines infekcijas, JC žmogaus poliomavirusą, HSV, citomegalo virusą, Varicella zoster virusą (VZV), Vakarų Nilo virusą, hepatito B virusą (HBV), hepatito C virusą (HCV). Dėl HBV reaktyvacijos gali kilti žaibinis hepatitas, kepenų nepakankamumas, ištikti mirtis, todėl prieš gydymą būtina atlikti hepatito B serologinius tyrimus ir periodiškai juos kartoti gydymo metu. Viena sunkiausių aprašytų infekcijų, susijusių su rituksimabo vartojimu – progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, tačiau ji pacientams, sergantiems AE, kol kas dar nebuvo aprašyta. Dėl padidėjusios infekcijų tikimybės vartojant rituksimabą, pacientų negalima skiepyti gyvomis vakcinomis 4 savaitės iki gydymo pradžios ir gydymo metu. (11,40,48,50)

Rituksimabas gali paveikti daugumą organų sistemų, tačiau tai pasitaiko itin retai. Gali atsirasti kardiovaskuliniai sutrikimai (krūtinės angina, širdies aritmijos, širdies nepakankamumas), sunkios odos reakcijos (toksinė epidermio nekrolizė, Stevens Johnson sindromas), kvėpavimo sistemos sutrikimai (kraujavimas iš nosies, toksinis poveikis į plaučius, intersticinė plaučių liga), virškinimo sistemos sutrikimai (viduriavimas, vėmimas, žarnų obstrukcija ir perforacija), neuropsichiatriniai simptomai (galvos svaigimas, skausmas, nerimas, depresija, nemiga), kiti konstituciniai simptomai (astenija, mialgija, artralgija, raumenų spazmai, naktinis prakaitavimas, nuovargis) (49). Šios reakcijos sergantiesiems AE yra itin retos dėl gydymo rituksimabu schemos, nedidelių dozių bei ne tokio dažno skyrimo, lyginant su kitomis lėtinėmis reumatologinėmis ar onkologinėmis ligomis.

Be AE gydymui rekomenduojamų pirmos ir antros eilės imunoterapinių vaistų, šiuo metu yra išbandoma ir inovatyvių imunoterapinių medikamentų, dar kartais priskiriamų trečios eilės terapijai. Jie skirstomi į tris kategorijas: citokinų veikimu paremti vaistai (tocilizumabas, basiliksimabas, anakinra, tofacitinibas), plazminių ląstelių skaičių mažinantys vaistai (bortezomibas, daratumumabas) ir intratekalines imunines ląsteles veikiantys ar stabdantys jų migraciją per hematoencefalinį barjerą (intratekalinis metotreksatas, natalizumabas). Daugiausiai įrodymų turi tocilizumabas, kiek mažiau – bortezomibas. Kitų medikamentų naudojimas apsiriboja klinikinių atvejų aprašymais, todėl apibendrintų rekomendacijų jų vartojimui nėra (51).

Tocilizumabas – monokloninis antikūnas, kuris, prisijungdamas prie interleukino-6 receptorių, stabdo šio citokino signalo perdavimą per ląstelės membraną ir taip veikia tiek T, tiek B limfocitų stimuliavimą. Nors šiuo metu šis medikamentas labiau naudojamas optinio neuromielito bei su mielino oligodendrocitų glikoproteinais susijusiuose susirgimuose (*MOGAD*), daugėja įrodymų ir apie jo poveikį AE (51). Nustatyta, kad tocilizumabas gali būti efektyvus tiek seronegatyviam, tiek anti-NMDA, tiek anti-LGI1 antikūnų sukeltam AE gydyti, ypač tuomet, kai rituksimabas nebuvo

efektyvus (52). Pagrindinė nepageidaujama reakcija, vartojant tocilizumabą – neutropenija, tačiau ji pasitaiko nedažnai (51,52).

Bortezomibas – 26S proteasomos inhibitorius, kuris veikia kaip ilgai gyvenančių plazminių ląstelių skaičių mažinantis vaistas. Šiuo metu jis daugiausiai naudojamas dauginės mielomos gydymui. Manoma, kad jis galėtų būti efektyvus AE gydyti kaip papildomas medikamentas, nes rituksimabas neveikia jau subrendusių plazmocitų. Kol kas literatūroje aprašytas tik refrakterinio anti-NMDA encefalito gydymas bortezomibu. Tačiau yra tyrimų, kur kritiškai sunkiems pacientams bortezomibas nebuvo efektyvus, todėl reikalingi platesni tyrimai šio medikamento panaudojimo galimybėms. Nepageidaujamos reakcijos, vartojant bortezomibą yra gana dažnos, dažniausios – hematologinės bei infekcinės komplikacijos. (51,53)

Esant refrakteriniam AE, kuomet neveikia ir antros eilės imunoterapija, nėra vienos patvirtintos gydymo taktikos. Galima bandyti kartotines pirmos eilės vaistų dozes, pratęsti antros eilės gydymą, skirti palaikomosios terapijos vaistus (prednizoloną, azatiopriną ar mikofenolato mofetilį). Mikofenolato mofetilis turi selektyvų limfocitams antiproliferacinį veikimą, todėl galėtų būti naudojamas ir kaip antros eilės medikamentas (11).

Kalbant apie anti-NMDA receptorių encefalito gydymo ypatybes, jo atveju geriausiai veikia kuo ankstyvesnė agresyvi imunoterapija. Taip pat efektyviam gydymui būtinas ir auglio pašalinimas, jei toks yra nustatomas (28). Anti-NMDA encefalito atveju, teratomos pašalinimo efektyvumas prilyginimas pirmos eilės imunoterapijai, nes teratoma prisideda prie anti-NMDA receptorių antikūnus gaminančių B ląstelių sintezės (2).

AE gali pasireikšti kritiškai sunkia simptomatika, tačiau laiku paskirtas gydymas gali ne tik pagerinti ligos išėitis, bet ir grąžinti paciento funkcinę būklę į tokią, kokia buvo prieš susergant. Šio darbo tikslas yra pristatyti du AE klinikinius atvejus, gydytus rituksimabu ir sėkmingai pasveikusius, bei išnagrinėti literatūrą, kurioje išsamiai aptariami šios ligos klinikiniai ypatumai, gydymo galimybės bei rituksimabo ypatybės, svarbios gydant AE.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI

Pacientė A.

2022 m. balandžio mėnesį 59 m. pacientė kreipėsi į Respublikinę Šiaulių ligoninę dėl savaite besitęsiančio naujai atsiradusio atminties sutrikimo, dezorientacijos – artimieji pastebėjo, kad pacientė pradėjo pamiršti kasdienes žodžius, supainiodavo daiktus, tapo mieguista.

Pacientė iki susirgimo buvo sveika, fiziškai aktyvi, apsitarnaujanti kasdienėje veikloje. Pacientės teigimu, pora savaičių iki susirgimo buvo peršalusi. Vartojo bisoprololį 5mg kasdien bei ginkmedžio ekstrakto maisto papildą.

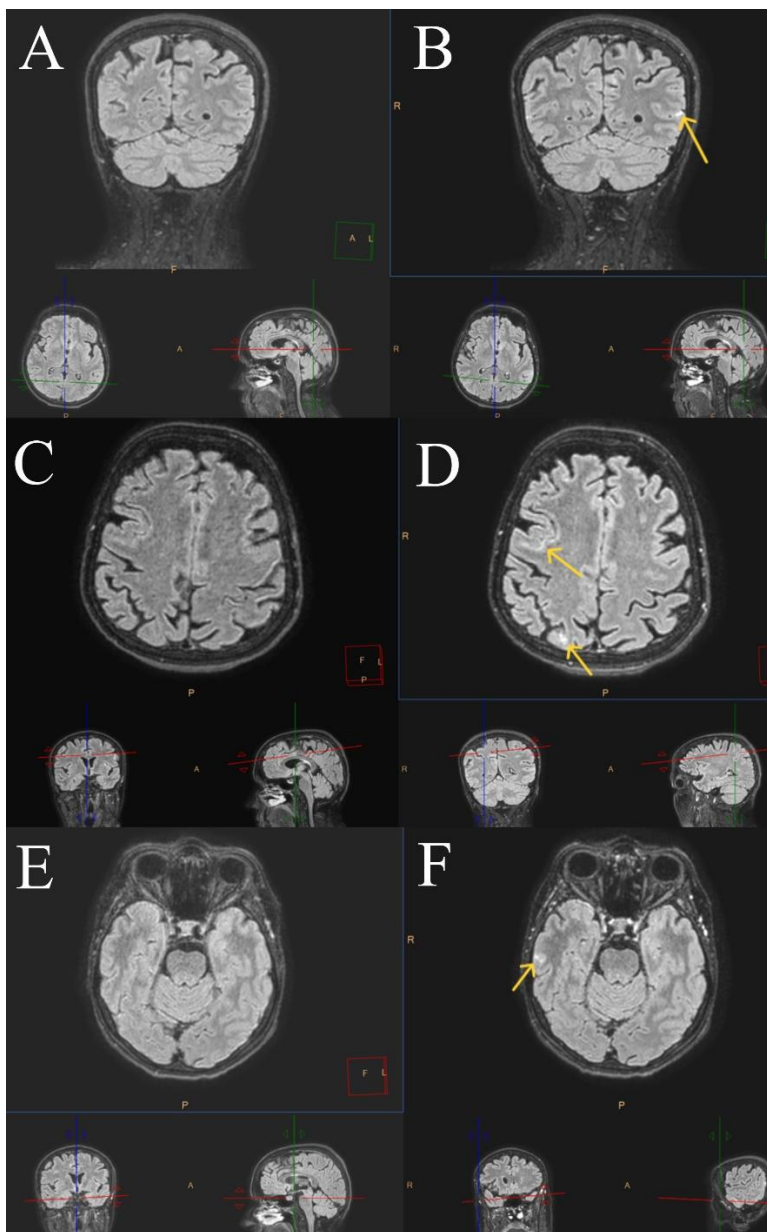
Respublikinėje Šiaulių ligoninėje atliktas galvos smegenų kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas ir KT su angiografija tyrimas, tačiau pakitimų nerasta ir pacientė buvo išleista ambulatoriniam gydymui.

Išliekant simptomams, po 5 dienų pacientė kreipėsi į Respublikinę Vilniaus universitetinę ligoninę (RVUL), kurioje buvo hospitalizuota. Hospitalizavimo metu pacientės gyvybinės funkcijos buvo stabilios, neurologinio ištirimo metu stebėta silpna dėmesio koncentracija, sulėtėjęs mąstymas, dalinė sensomotorinė afazija, pacientė nesuprato ir nevykdė paliepiimų. Raumenų jėga normali, sausgysliniai refleksai visose galūnėse labai gyvi (4+), simetriški, patologinių refleksų neišgauta. Stacionare pacientei atliktas galvos smegenų MRT tyrimas su kontrastine medžiaga, kuriame buvo matyti leptomeninginis kontrastinės medžiagos kaupimas (2 paveikslas). Atlikta juosmeninė punkcija ištirimui dėl neuroinfekcijos: smegenų skystyje stebėta citozė 240 leukocitai/ μ l (norma <5 leukocitai/ μ l), 99,8 proc. mononuklearai, 0,5 g/l baltymo (norma <0,45 g/l), atipinių ląstelių nebuvo rasta. Virusinių meningitų sukėlėjų smegenų skystyje neaptikta. Atmetus infekcinio encefalito diagnozę, pacientė pradėta empiriškai gydyti metilprednizolono pulsterapija po 1g 5 dienas.

Po 2 parų, blogėjant pacientės sąmonės būklei ir išsivysčius mutizmui, buvo stebimi nevalingi rankų judesiai, kitą dieną įvyko generalizuotas priepuolis su sąmonės sutrikimu. Pradėtas gydymas levetiracetamu 1000 mg 2 kartus per dieną. Iš atliktos AE mozaikos buvo gauti teigiami anti-NMDA receptorių antikūnai smegenų skystyje (titras 1:40). Taip pat buvo užrašyta EEG – joje aptikti difuziniai žievės bioelektrinio aktyvumo pakitimai, vyraujant dezorganizacijai (vyravo beta aktyvumas) bei lokalaus epilepsinio aktyvumo zona bifrontaliai ir kairėje temporaliai žievės projekcijose be generalizacijos.

2022 m. balandžio 20 d. pacientei buvo patvirtinta anti-NMDA receptorių AE diagnozė ir pacientė buvo nukreipta į intensyviosios terapijos skyrių (ITS) į Vilniaus universiteto ligoninę Santaros klinikas (VUL SK). ITS pacientę apžiūrėjo neurologas. Objektyviai pacientė kvėpavo spontaniškai, buvo nesuseduojama, hemodinamika stabili. Glazgo komų skalėje (GKS) 10 balų (A4 K1 M5). Pacientė gulėjo susirietusi, stebėti pusiau valingi lėti galūnių judesiai abipus, daugiausiai rankose ir kojose distaliai – katatonijos požymiai. Akivaizdžių parezių, patologinių refleksų, meninginių simptomų nebuvo. Kitą parą buvo stebėtas psichomotorinio sujaudinimo epizodas, dezorganizuotas elgesys, todėl pacientė buvo konsultuota psichiatro – rekomenduota sedacija lorazepamu 1 mg. ITS pacientei buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas: be matomų reikšmingų patologinių pokyčių. Taip pat buvo atlikta EEG: stebėti grubūs pakitimai – delta aktyvumas su superponuotu beta aktyvumu, 1,5-2 Hz delta aktyvumas, būdingas išreikštiems encefalitams ar encefalopatijoms (3 paveikslas). Atliktame likvoro tyrime nustatyta mononuklearinė citozė 77 leukocitai/ μ l (norma <5 leukocitai/ μ l), baltymo 0,34 g/l (norma <0,45 g/l), virusinių sukėlėjų bei antikūnų prieš erkinio encefalito virusą nerasta. Kraujo tyrimuose – trombocitopenija (trombocitų 60-

65 tūkst./ μl (norma >150 tūkst./ μl)), limfopenija (limfocitų 0,5-0,8 tūkst./ μl (norma >1 tūkst./ μl)). CD20+ ląstelių - 140/ mm^3 . HBV, HCV, žmogaus imunodeficito viruso žymenų nebuvo, rasti teigiami VZV IgG (vertinta kaip persirgta infekcija). Atlikus ir įvertinus tyrimus bei pacientės klinikinę būklę, nuspręsta pradėti pakaitinių plazmaferezinių kursą (N10), skirti peroralinį prednizoloną 40 mg parai, bei tęsti epilepsijos gydymą levetiracetamu 1000 mg 2 kartus per dieną.



2 paveikslas. Galvos smegenų MRT su kontrastine medžiaga, FLAIR režimas prieš kontrasto suleidimą (A, C, E) ir po kontrasto suleidimo (B, D, F) (2022-04-18). A ir B – koronarinė plokštuma; C, D, E, F – aksialinė plokštuma. Geltonos rodyklės – kontrastinės medžiagos kaupimas.

Trečią gydymo ITS parą stebėtas dar vienas traukulių epizodas, kuris koreguotas paskyrus midazolamą 2,5 mg į veną vienkartinai. Septintą gydymo ITS parą buvo stebėta hipernatremija (Na

152 mmol/l), kuri buvo koreguota. Iš viso pacientė ITS gydyta septyniolika parų. Pacientės būklė gydymo eigoje šiek tiek pagerėjo, bet esminės teigiamos dinamikos nebuvo – išliko mutizmas, sąmonės sumišimas, GKS 10 b. (A4 K1 M5), kontaktas neišgautas, tačiau pacientė pradėjo spontaniškai judinti galūnes.

Dėl onkologinės ligos tikimybės, esant anti-NMDA receptorių encefalitui, pacientę apžiūrėjo gydytojas akušeris-ginekologas. Ginekologinės patologijos nebuvo rasta.

Baigus plazmaferezės kursą, 2022 m. gegužės 6 d. pacientė buvo perkelta į Nervų ligų skyrių. Skyriuje pacientė buvo dar kartą apžiūrėta neurologo. Objektiviai sąmonė GKS 10 b. (A4 K1 M5), žvilgsnis fiksuotas į vieną tašką. Pacientė vis dar nekalbėjo, paliepiamų nevykdė, spontaniškai judino visas galūnes. Stebėti rankų bei kojų automatizmai (pusiau valingi judesiai): pacientė kaire ranka gniaužė lovos turėklą, pakaitomis judino pėdas. Suteikus galūnei padėtį, jos nelaikė, raumenų tonusas žemas.

2022 m. gegužės 12 d., gydymo Nervų ligų skyriuje metu, buvo pakartota EEG: registruotas delta aktyvumas su superponuotu beta aktyvumu, stebėta tarppusrutulinė asimetrija, epilepsiforminis aktyvumas neregistruotas (4 paveikslas). Lyginant su ligos pradžioje atlikta EEG, kiek didesnis foninio aktyvumo dažnis, žemesnės delta bangos.

Kadangi pirmos eilės gydymas didelių dozių gliukokortikosteroidais bei plazmaferezėmis nebuvo efektyvus, 2022 m. gegužės 10 d. gydytojų konsiliumo sprendimu pacientei paskirtas antros eilės imunoterapinis gydymas rituksimabu 1000 mg infuzija kas dvi savaites (viso dvi dozės). Pacientė pirmąją dozę toleravo gerai. Po savaitės būklė pradėjo nedaug gerėti – pagerėjo sąmonė, pacientė šypsojosi, sekė akimis, kartais leido pavienius garsus. Buvo paskirta antroji rituksimabo infuzija 1000 mg į veną, kurią toleravo gerai. Viso gydymo skyriuje metu, pacientė toliau vartojo peroralinį prednizoloną 40 mg per dieną, levetiracetamą 1000 mg 2 kartus per dieną bei lorazepamą 1 mg per dieną.

Po 37 hospitalizacijos parų, gerėjant būklei, pacientė buvo išrašyta į slaugos ligoninę, iš kurios po savaitės grįžo namo. Ambulatoriniam gydymui paskirtas peroralinis prednizolonas 30 mg parai, palaipsniui dozę mažinant. Taip pat pratęstas epilepsijos gydymas levetiracetamu 1000 mg 2 kartus per dieną bei psichiatro rekomenduotas gydymas lorazepamu 1 mg nakčiai.

Pacientė nuotoliniu būdu buvo konsultuota 2022 m. liepos mėnesį, praėjus 2 mėnesiams nuo rituksimabo paskyrimo. Pacientės būklė buvo palaipsniui gerėjanti: su pagalba nueidavo iki tualetų, paduotą maistą suvalgydavo savarankiškai, pradėjo kalbėti trumpais sakiniais. Traukulių priepuoliai nesikartojo. Buvęs vienas šlapimo susilaikymo epizodas, kuris koreguotas kateterizavimu ir šlapinimasis atsistatęs. Pacientė toliau vartojo peroralinį prednizoloną 20 mg parai, kurio dozę palaipsniui mažino. Taip pat pratęstas gydymas levetiracetamu 1000 mg 2 kartus per dieną, paskirtas pramiracetamas 600 mg 2 kartus per dieną.

2022 m. rugpjūčio mėnesį pacientės būklė toliau palaipsniui gerėjanti: kalbėjo trumpais, paprastais sakiniais, namuose susitvarkydavo, bandydavo gaminti valgyti, pati apsirengdavo. Traukulių priepuoliai bei šlapimo susilaikymo epizodai nesikartojo. Objektyviai pacientė buvo sąmoninga, kontaktiška, paliepiamus vykdė. Išliko dalinė motorinė afazija. Raumenų jėga ir tonusas buvo normalūs, sausgysliniai refleksai simetriški, patologinių refleksų neišgauta. Koordinacinius mėginius atliko patenkinamai. Gydomo efekto monitoravimui atlikti laboratoriniai tyrimai: AE mozaikoje iš kraujo serumo išliko teigiami anti-NMDA receptorių antikūnai (titras <1:10), IgG 5,36 g/l, IgM 0,44 g/l, CD19+ bei CD20+ B limfocitų kraujyje nerasta. 2022 m. rugpjūčio 18 d. pakartotinai atlikta EEG: registruoti neryškūs bendriniai fono pakitimai (nedidelis difuzinis sulėtėjimas iki 8 Hz, silpna erdvinė organizacija) (5 paveikslas). Lyginant su 2022 m. gegužę atlikta EEG, stebėta labai ryškiai teigiama dinamika, pagrindinio ritmo atsistatymas į artimą normai. Toliau pratęstas peroralinis prednizolonas 15 mg parai bei levetiracetamas 1000 mg 2 kartus per dieną.

2022 m. gruodžio mėnesį, būklei toliau stabiliai gerėjant, peroralinis prednizolonas buvo nutrauktas, levetiracetamo dozė palaipsniui sumažinta iki 500 mg 1 kartą per dieną.

2023 m. sausio mėnesį pakartotinai atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, reikšmingų pakitimų nebuvo rasta.

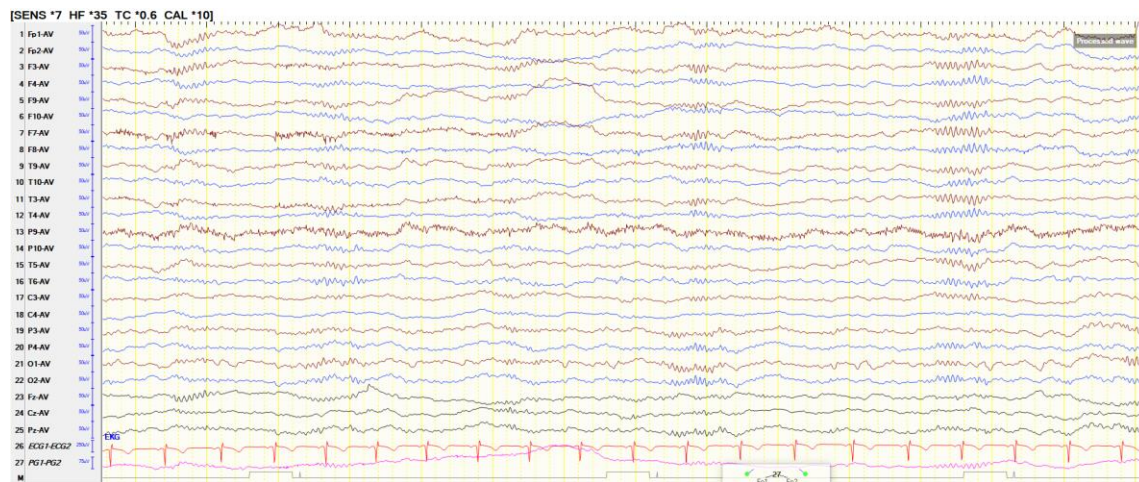
2023 m. kovo mėnesį pacientės būklė gerėjo ir toliau: pacientė laisviau kalbėjo, visus artimuosius ir draugus pažinojo, namuose apsitarnavo. Kadangi traukulių priepuoliai nesikartojo ir toliau, levetiracetamas buvo palaipsniui nutrauktas.

2023 m. birželio mėnesį, praėjus 13 mėnesių nuo rituksimabo infuzijų, pacientės būklė buvo visiškai atsistačiusi: atsistatė kalba, namuose apsitarnavo, grįžo socialinis gyvenimas. Nutraukus vaistus nuo epilepsijos, priepuolių nepasikartojo. Pacientė jokio gydymo nevartojo. Židininės neurologinės simptomatikos nebuvo. Atliktas trumpasis protinės būklės tyrimas (angl. *Mini Mental State Examination*, MMSE) - 29 balai. Atliktuose laboratoriniuose kraujo serumo tyrimuose vis dar išliko teigiami anti-NMDA receptorių antikūnai. Limfocitų formulė atsistatė iki normos ribų (limfocitų 50,6 proc., 3001 ląstelių/mm³; CD19+ B limfocitų 8,4 proc., 252 ląstelių/mm³; CD20+ 13 proc., 390 ląstelių/mm³).

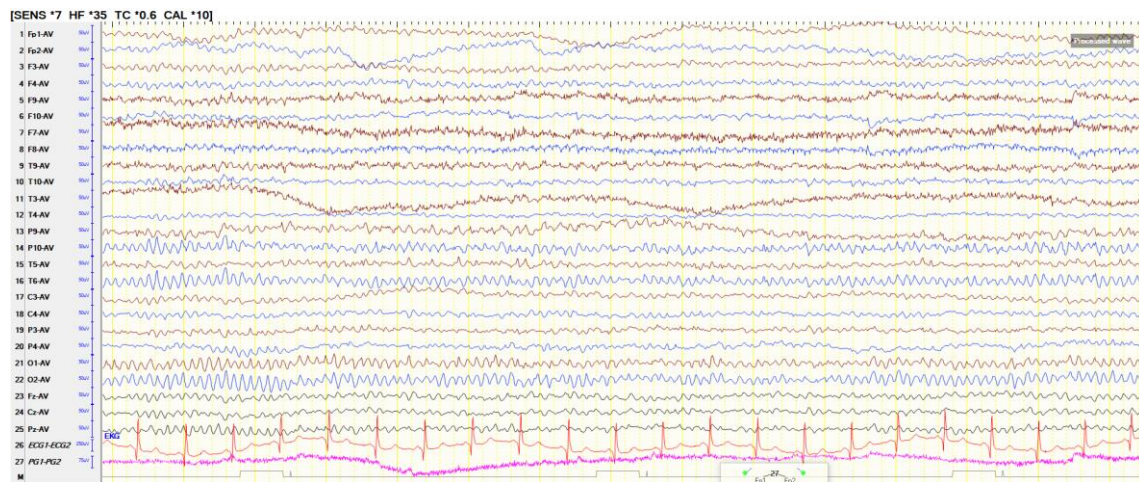
2024 m. gruodžio mėnesį remisija tęsiasi. Pacientės būklė visiškai atsistačiusi iki lygmens prieš susergant AE, specifinio gydymo pacientė negauna. Objektyviai židininės neurologinės simptomatikos nėra, MMSE – 28 balai. Atlikti imunologiniai tyrimai normos ribose. 2024 m. gruodžio 27 d. pakartotoje EEG stebėta teigiama dinamika, lyginant su 2022 m. registruota EEG, matytas pastovus reguliarus, nežymiai lėtesnis alfa aktyvumas (6 paveikslas). Pakartotinai atliktas ir galvos smegenų MRT tyrimas – be pakitimų.



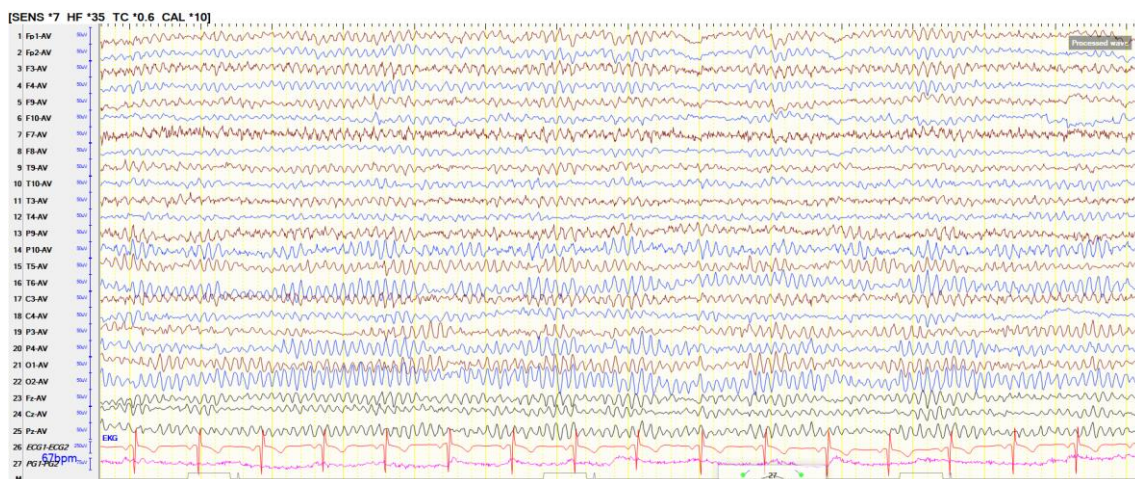
3 pav. EEG (2022-04-20).



4 pav. EEG (2022-05-12).



5 pav. EEG (2022-08-18)



6 pav. EEG (2024-12-27).

Pacientė B.

2009 m. į gydymo įstaigą kreipėsi 30 m. moteris dėl naujai atsiradusio eisenos sutrikimo bei galvos svaigimo. Atliktas galvos smegenų MRT tyrimas buvo be pakitimų, todėl organinė patologija nebuvo nustatyta ir pacientė buvo nukreipta į VUL SK Psichosomatinį skyrių. Ten pacientė gydyta sertralinu, kvetiapinu, karbamazepinu, galvos svaigimas sumažėjo, tačiau eisenos sutrikimas išliko.

2011 m. bei 2012 m. pacientės eiseną buvo ženkliai pagerėjusi, tačiau visiškai atsistačiusi nebuvo. Dėl psichikos būklės pablogėjimų pacientė kelis kartus buvo gydyta RVUL psichiatrijos skyriuje, ten diagnozuoti disociaciniai judesių sutrikimai. Pacientei atlikta juosmeninė punkcija bei tyrimai dėl specifinių infekcijų – be pakitimų. 2013 m. kartotas galvos smegenų MRT tyrimas buvo be patologinių pakitimų. 2014 m. pacientė tirta VUL SK Nervų ligų skyriuje, kuriame buvo patvirtinta disociacinių judėjimo sutrikimų diagnozė bei pratęstas psichiatrų skirtas gydymas.

2019 m. vasario mėnesį dėl sutrikusios eisenos, stipraus nerimo bei pablogėjusios kalbos pacientė kreipėsi į Vilniaus miesto psichikos sveikatos centrą, kuriame gydyta poūmės psichiatrijos skyriuje. Pacientei diagnozuotas vidutinio sunkumo depresinis sutrikimas. Gydymo eigoje pacientei įvyko du priepuoliai su sąmonės sutrikimu – pirmasis truko apie 2 minutes, antrasis užsitęsė iki 7 minučių. Neurologas rekomendavo karbamazepiną 200 mg 2 kartus per dieną. Atliktame galvos smegenų MRT tyrime su kontrastavimu buvo matomi smegenėlių atrofiniai pakitimai.

Dėl įvykusių priepuolių bei įtariant demielinizacinį susirgimą 2019 m. kovo 1 d. pacientė hospitalizuota į VUL SK Nervų ligų skyrių. Skyriuje pacientė nusiskundimus išsakė vangiai, buvo labilių, neadekvačių emocijų. Objektyvios apžiūros metu stebėta sutrikusi, į mikčiojimą panaši kalba. Raumenų jėga abipus 5 b., jutimo sutrikimų nenurodė. Sausgysliniai refleksai simetriški, patologinių refleksų neišgauta. Koordinacinius mėginius atliko gerai. Pacientę pastačius ant kojų, ėjo ištiestomis kojomis, nelankstė kojų per kelius, įtempusi kojų raumenis. Skyriuje stebėtas dar vienas priepuolis – prieš priepuolį pacientė buvo pikta, vėliau žvilgsnis tapo fiksuotas, atsirado veido raumenų ir pečių

juostos raumenų judesiai, pacientė griežė dantimis, buvo sukaštas liežuvis. Dėl anamnezėje buvusių priepuolių atlikta EEG, joje matytas žemos amplitudės alfa-beta foninis aktyvumas, nepastovus lokalus patologinis aktyvumas kairėje frontotemporalinėje srityje, tačiau epilepsiforminis aktyvumas neregistruotas (7 paveikslas). Taip pat pacientė buvo konsultuota psichiatro, patvirtintas depresinis sutrikimas, rekomenduota tęsti escitalopramą 10 mg, lorazepamą 1 mg ir kvetiapiną 12,5 mg. Po 5 parų, neradus objektyvių neurologinių pakitimų bei diagnozavus disociacinius, psichogeninės kilmės neepilepsinius priepuolius, pacientė buvo išrašyta.

Tačiau po 3 parų, 2019 m. kovo 8 d. pacientė iš psichiatrijos skyriaus vėl hospitalizuota VUL SK Nervų ligų skyriuje dėl blogėjančios psichinės būklės, išryškėjus katatonijai, hipoglikemijos epizodams, įtariant AE. Hospitalizavimo metu pacientė sąmoninga, encefalopatiška, GKS 13 b. (A4K3M6), židininės neurologinės simptomatikos nebuvo, stebėti oromandobuliniai automatizmai. Cerebrospinaliniame skystyje buvo nežymiai padidėjusi baltymo koncentracija 0,52 g/l (norma <0,45 g/l), citozė 55 leu/μl (norma <5 leu/μl), vyraujant monomorfonuklearams. Skyriuje paskirta manitolis 15 proc. 250 ml 2 kartus per dieną, escitalopramas 10 mg, lorazepamas 1 mg, olanzapinas 10 mg. Atliktame galvos smegenų KT tyrime pakitimų nebuvo rasta, meningito bakterinių sukėlėjų paletė neigiama. Gydomo metu pacientė sukarščiavo iki 40 °C, pablogėjo sąmonės būklė, GKS 7 b. (A2K1M4). Empiriškai buvo paskirta intraveninis ceftriaksonas 2000 mg 2 kartus per dieną bei intraveninis acikloviras 500 mg 3 kartus per dieną. Pacientė perkelta į ITS.

ITS buvo pakartota galvos smegenų KT tyrimas – be pakitimų, ir juosmeninė punkcija – matyta citozė 8 leu/μl bei baltymo 0,27 g/l. 4 gydymo ITS parą stebėtas traukulių priepuolis, kuris truko apie 1 min. Būklė išliko sunki, kontakto su paciente nebuvo, GKS 11 b. (A4K2M5). Pacientė buvo nerami, neadekvati, juokėsi. Refleksai galūnėse pagyvėję, kojose su klonusais. 2019 m. kovo 12 d. pakartota EEG ryškiai patologinė: išreikšti bendriniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai visose srityse be aiškos tarppusrutulinės asimetrijos, dezorganizuotas delta aktyvumas. Kairiame pusrutulyje delta bangų viršūnės dengia didelio dažnumo aktyvumas – galimi delta šepetėliai, būdingi anti-NMDA receptorių AE (8 paveikslas).

5 parą ITS buvo gautas teigiamų anti-NMDA receptorių antikūnų likvoro atsakymas. Diagnozavus autoimuninį anti-NMDA receptorių encefalitą, pacientei pradėtas gydymas steroidų pulsterapija (deksametazonas 8 mg intraveniškai 2 kartus per dieną), epilepsijos gydymas karbamazepinu 200 mg 3 kartus per dieną. Atliktame galvos smegenų MRT tyrime buvo matyta nespecifiškai, neženkliai ir netolygiai padidinto intensyvumo galvos smegenų žievė. Po 5 dienų, nesant jokios būklės dinamikos, išliekant itin sunkiai būklei, nuspręsta skirti pulsterapiją metilprednizolonu iki 5 g iš viso, po to pradėti gydymą peroraliniu prednizolonu 60 mg parai bei gydomosiomis aferezėmis (N8).

Dėl autoimuniniam anti-NMDA receptorių encefalitui būdingų ginekologinių susirgimų pacientė buvo konsultuota akušerio-ginekologo, onkologinė patologija buvo atmesta.

11 parą ITS buvo pakartota EEG: registruojamas žemokos amplitudės areaktyvus delta dažnio (2,5-3 Hz dažnio) bioelektrinis aktyvumas be epilepsiforminių potencialų.

19 parą ITS būklė išliko sunki, pacientė nekontaktiška, vystėsi vangiai tetraparezė. Buvo pakartotinai tirti anti-NMDA receptorių antikūnai kraujo serume, jų rasta nebuvo.

Baigus plazmaferezės kursą, būklei išliekant stabiliai, pacientė perkelta iš ITS į Nervų ligų skyrių. Iš viso pacientė ITS praleido 22 dienas. Dėl neefektyvaus pirmos eilės AE gydymo, skyriuje buvo nuspręsta pradėti antros eilės gydymą rituksimabu. Tačiau kadangi gydymo ITS metu pacientė visą laiką karščiavo, buvo padidėję uždegiminiai rodikliai, rasta šlapimo takų infekcija (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*), rituksimabo skyrimas buvo atidėtas iki bus išgydyta infekcija.

Skyriuje būklė išliko sunki ir negerėjanti: pacientė nekontaktiška, buvo stupore su epizodinėmis katatoninėmis būklėmis, spontaniškai atsimerkė, tačiau nekalbėjo, paliepių nevykdė, galūnes protarpiais pajudino, stebėtos veido diskinezės. Pacientės būklė pagal modifikuotą Rankino skalę 5 balai. Nors uždegiminiai rodikliai normalizavosi, buvusios šlapimo takų infekcijos požymių nebestebėta bei nerasta kitų infekcijos židinių, tačiau išliko febrilus karščiavimas iki 40,0 °C. Visgi nuspręsta, kad karščiavimas yra centrinės kilmės, susijęs su AE sukelta autonomine disfunkcija su diencefalinėmis krizėmis. Pakartota EEG – joje išliko grubūs encefalopatiniai pakitimai be esminės dinamikos.

33 dieną nuo AE diagnozės patvirtinimo buvo nuspręsta pradėti antros eilės imunoterapinį gydymą rituksimabu. Numatyta skirti vaisto dozę – po 375 mg/m² (700 mg) kas savaitę 4 savaites.

Po pirmosios dozės būklės pokyčių neįvyko – pacientė buvo vis dar nekontaktiška, kartojo diencefaliniai priepuoliai, kurių metu įsitempdavo visas pacientės kūnas, buvo stebimos distoninės galūnių pozos su besikeičiančiomis chorėjinio tipo hiperkinezėmis ar visų galūnių tremoru, atsirasdavo nevalingas juokas bei šūkčiojimas. Pacientės būklė pagal modifikuotą Rankino skalę 5 balai. 2019 m. balandžio 17 d. atliktoje EEG: be dinamikos, lyginant su ankstesnėmis EEG, registruojamas 1,5-2 Hz aktyvumas be ryškesnės tarppusrutulinės asimetrijos (9 paveikslas). Atlikti imunologiniai tyrimai rituksimabo efektui stebėti, kuriuose CD20+ limfocitų nebuvo rasta.

Po antrosios rituksimabo dozės būklė toliau išliko be dinamikos, kartojo diencefaliniai priepuoliai su hipertermija.

Po trečiosios rituksimabo infuzijos atsirado pagerėjimo epizodai, kai pacientė reagavo į kalbinimą, šypsojosi, bandė kalbėti. Taip pat dinamikoje retėjo epizodai, kai nevalingai pasirodo neadekvačios emocijos, retėjo ir katatonijos priepuoliai su autonominiu nestabilumu. Tačiau vis dar išliko išreikštos oromandibulinės diskinezės, fiksuotas nepastovus akių opsoklonusas, viso kūno

tremoras su nesimetriškomis hiperkinezėmis. Pakartotas galvos smegenų MRT tyrimas buvo be pakeitimų.

Po ketvirtosios rituksimabo infuzijos buvo pakartota juosmeninė punkcija, likvoro stebėtas dinamikoje mažėjantis anti-NMDA receptorių antikūnų titras. Pacientės būklė taip pat palaipsniui gerėjo. Pacientė tapo aktyvesnė, kalbėjo pavieniais žodžiais, bandė judėti lovos ribose. Dingo priepuoliai su autonominiu nestabilumu ar generalizuotomis hiperkinezėmis. Tačiau vis dar išliko epizodai, kai pacientė nereaguoja į aplinką, stebimos veido diskinezės, rankų tremoras, kūno raumenų sukaustymas.

Pabaigus rituksimabo kursą, dėl sunkios pacientės būklės nuspręsta pratęsti imunoterapinį gydymą azatioprinu 100 mg parai. Prednizolonas sumažintas iki 40 mg parai. Taip pat tęstas epilepsijos gydymas levetiracetamu 500 mg 2 kartus per dieną. Dinamikoje būklė toliau gerėjanti, pacientė vis labiau reagavo į aplinką, pradėjo vykdyti paliepiamus, nuotaikų kaita tapo mažesnė.

2019 m. gegužės mėnesį pacientė perkelta į slaugos ir palaikomojo gydymo ligoninę. Ten toliau tęstas imunoterapinis gydymas azatioprinu, prednizolonu. Gydymo eigoje būklė vis gerėjo, žymiai sumažėjo hiperkinezės, pacientė kontaktiška, epilepsijos priepuoliai nesikartojo.

Po pusantro mėnesio, 2019 m. liepos 5 d. pacientė vėl perkelta į VUL SK Nervų ligų skyrių, įvykus būklės pablogėjimui. Pacientė nustojo rišliai šnekėti, kalbėjo pavieniais žodžiais, bet vykdė paliepiamus. Objektyviai raumenų jėga visose galūnėse 4 balai, stebėtos oromandibulinės diskinezės, katatonijos epizodai. Pakartotas galvos smegenų MRT tyrimas – be pakeitimų. Liepos 9 d. užrašytoje EEG, lyginant su ankstesnėmis EEG, bioelektrinis aktyvumas geresnis – atsirado moduluotas alfa aktyvumas pakaušinėse srityse, nors ir nereaktyvus (10 paveikslas). Išliko lėtas patologinis aktyvumas abipus temporaliai, epilepsiforminiai potencialai neregistruoti. Atliktuose imunologiniuose tyrimuose CD20+ limfocitų nerasta, todėl buvo nuspręsta skirti papildomą gydymų aferezijų ciklą (N4).

Po plazmaferezijų kurso būklė pagerėjo. Motorinių, diencefalinių, katatonijos priepuolių nepasikartojo, išliko nežymios oromandibulinės diskinezės bei nuotaikų kaita. Pacientei toliau pratęstas azatioprinas 100 mg parai, prednizolonas 20 mg parai, levetiracetamas 500 mg 2 kartus per dieną.

Pacientė toliau buvo gydoma slaugos ligoninėje. Gydymo eigoje gerėjo fizinis aktyvumas, bet išliko pagalbos poreikis visuose veiksmuose, apsunkinta eisena, emocinis labilumas, dažnos panikos atakos, delyro epizodai.

2019 m. spalio 24 d. pacientė buvo vėl hospitalizuota VUL SK Nervų ligų skyriuje. Ji buvo sąmoninga, kontaktiška, tačiau itin labilių emocijų. Objektyviai stebėtos nepastovios oromandibulinės hiperkinezės, kiek užstringanti kalba. Pacientė paliepiamus vykdė. Katatonijos nebuvo, tačiau stebėta distonija pėdose. Kelio-kulno mėginį atliko su ataksija. Eisena buvo labai

apsunkinta, distoninė su ataksija. Funkcinė būklė pagal modifikuotą Rankino skalę – 3 balai. Spalio 25 d. užregistruota EEG: lėtas patologinis aktyvumas abipus temporaliai, ryškesni pakitimai dešinėje (11 paveikslas). Atliktas MMSE tyrimas, pacientė surinko 22 b., atliekant Addenbrooke's kognityvinį ištyrimą pacientė teisingai įvardino 10/12 piešinėlių. Pacientę konsultavo psichiatras, kuris diagnozavo organinį psichosindromą. Imunologiniuose tyrimuose nei CD19+ B limfocitų, nei CD20+ B limfocitų rasta nebuvo.

6 hospitalizacijos dieną pacientei išryškėjo psichozinė simptomatika. Pacientė tapo nerami, įtari, pikta, prasidėjo vaizdinės haliucinacijos. Buvo paskirtas haloperidolis 0,2 proc. Pakartotas galvos smegenų MRT tyrimas – be patologinių pokyčių.

12 gydymo ligoninėje dieną, negerejant neurologinei ir psichiatrinei būklei, nuspręsta padidinti haloperidolio dozę, nutraukti azatiopriną bei pakartoti rituksimabo kursą 2 dozes po 1000 mg kas savaitę. Po pakartotinių infuzijų būklė nežymiai pagerėjo, eisena tapo stabilesnė, nuotaika tapo pakili, bet išliko nuotaikų kaita.

2019 m. lapkričio 21 d. pacientė perkelta į reabilitacijos skyrių. Imunoterapinio gydymo pacientė daugiau negavo, buvo tęsiamas tik epilepsijos gydymas levetiracetamu. Reabilitacijoje pacientės būklė be dinamikos, išliko labilios emocijos, oromandibulinės diskinezės, stringanti kalba, apsunkinta distoninė eisena. Funkcinė būklė pagal Rankin skalę – 3 balai. Reabilitacinio gydymo metu buvo įvykęs netraukulinis priepuolis, kuomet pacientė neteko sąmonės (GKS 3 b.), buvo hipotonuse. Sąmonę atgavo per kelias valandas, o atlikti vaizdiniai tyrimai – be patologijos.

2022 m. spalio mėnesį pacientė kreipėsi ambulatoriškai į neurologą VUL SK dėl apie 1 mėnesį trunkančio kalbos sutrikimo, dešinės rankos nusilpimo, prastėjančios eisenos. Pastaruosius dvejus metus nuo paskutinės rituksimabo infuzijos pacientė nevartojo jokių imunoterapinių vaistų, neuroleptikų ar vaistų nuo epilepsijos. Pacientė gyveno globos namuose, bet apsitarnaudavo pati, išliko labilių emocijų, bet didesnių kalbos ar eisenos sutrikimų nepasitaikė. Utenos ligoninėje atliktame galvos smegenų KT tyrime – be pakitimų. Objektyviai pacientė buvo sąmoninga, kontaktiška, bet spontaniškai nekalbėjo. Emocijos labai labilios, stebėta emocinė inkontinencija. Matyta neintensyvi oromandibulinė distonija, nežymi dešinės rankos ir kairės pėdos parėzė, eisena distoninė-ataksinė. Atliktas MMSE testas – 19 b. Nuspręsta ištyrimui pacientę hospitalizuoti į VUL SK Nervų ligų skyrių.

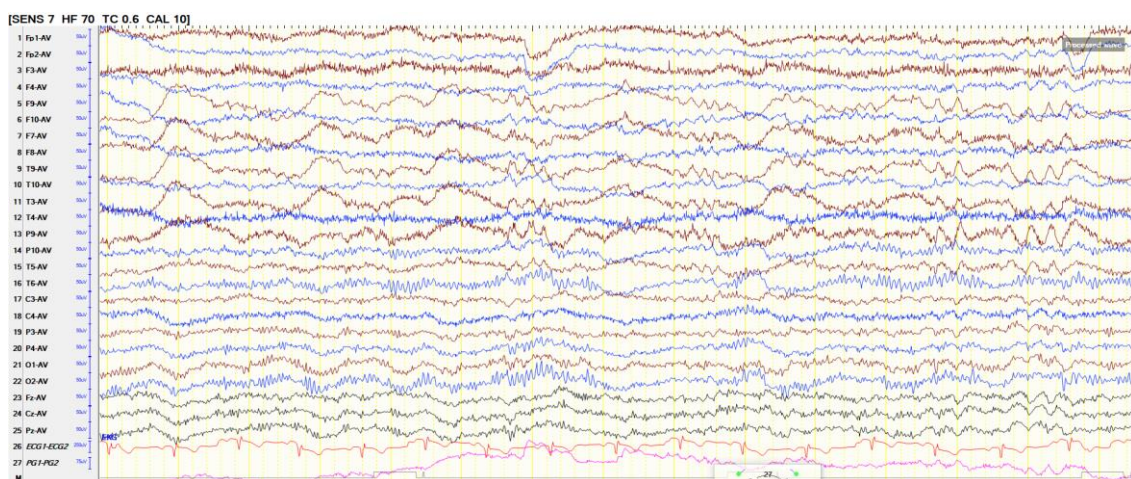
2022 m. spalio 20 d. stacionare pacientei užregistruota EEG, stebėtas patologinis lėtas aktyvumas temporalinėse srityse, ryškesnis kairėje (12 paveikslas). Atlikti imunologiniai tyrimai: limfocitų 17,4 proc.; 818 limfocitų/mm³; CD19+ B limfocitai 0,9 proc. bei 7 ląstelės/mm³; CD20+ B limfocitai 0,9 proc. bei 7 ląstelės/mm³. Atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, lyginant su prieš 3 metus atliktu MRT tyrimu, pakitimai be reikšmingos dinamikos. Dėl AE atkryčio nuspręsta pradėti pakaitines plazmaferezes (N7), metilprednizolono pulsterapiją (3 g), po pulsterapijos pereiti prie

peroralinio prednizolono 60 mg parai. Po dvi savaites trukusio gydymo būklė pagerėjo. Kalba tapo sklandesnė, eiseną stabilesnė, pagerėjo nuotaika. Po 3 savaičių, 2022 m. lapkričio 30 d., buvo pakartota EEG, stebėta teigiama dinamika: pastovus alfa-beta aktyvumas, lokalus pataloginis aktyvumas kairėje frontotemporalinėje srityje ženkliai mažiau išreikštas (13 paveikslas).

2023 m. rugpjūčio mėnesį pacientė vėl kreipėsi ambulatoriškai į neurologą dėl pastaruosius 2 mėnesius sutrikusių kognityvinių funkcijų. Objektiviai židininės neurologinės simptomatikos nebuvo, atliktas MMSE – 20 b. Atliktuose kraujo tyrimuose CD19+ bei CD20+ limfocitų nebuvo. Paskirta metilprednizolono pulsterapija (3 g), po kurios simptomai regresavo.

2023 m. spalio mėnesį pakartotinio vizito metu pacientė jautėsi gerai, MMSE – 29 balai. Dėl dažnų AE pablogėjimų nuspręsta skirti palaikomąjį gydymą azatioprinu 50 mg 2 kartus per dieną, kurį vartoja iki šiol. Daugiau pablogėjimų nestebėta.

2025 m. sausį kontrolinio vizito metu pacientė jaučiasi patenkinamai, išlieka imperatyvus šlapinimasis, greitesnis nuovargis. MMSE – 29 balai. Užregistruotoje EEG stebėta teigiama dinamika, EEG be pakitimų (14 paveikslas). Toliau tęsiamas gydymas azatioprinu.

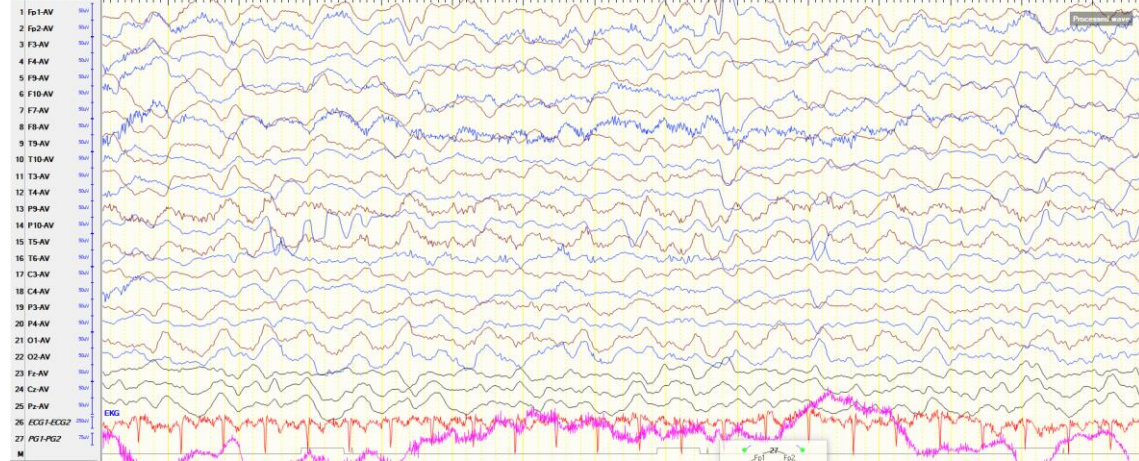


7 pav. EEG (2019-03-01).



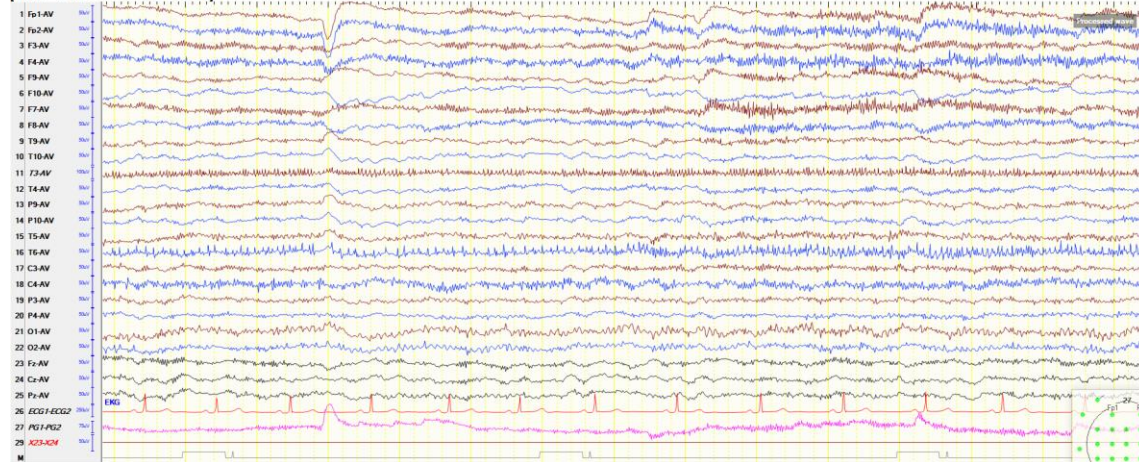
8 pav. EEG (2019-03-12). Žali apskritimai – delta šepetėliai, būdingi anti-NDMA encefalitui.

[SENS 7 HF 15 TC 0.6 CAL 10]



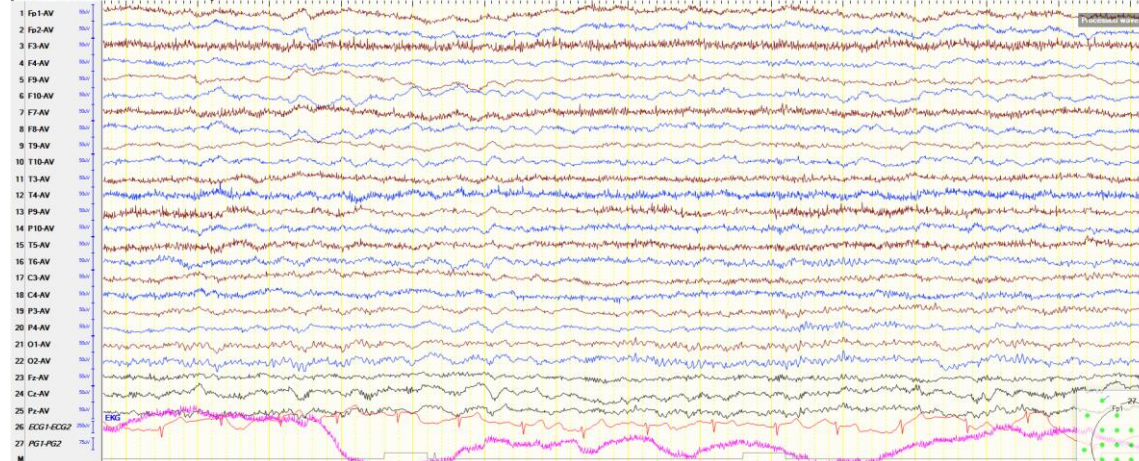
9 pav. EEG (2019-04-17).

[SENS 7 HF 35 TC 0.6 CAL 10]

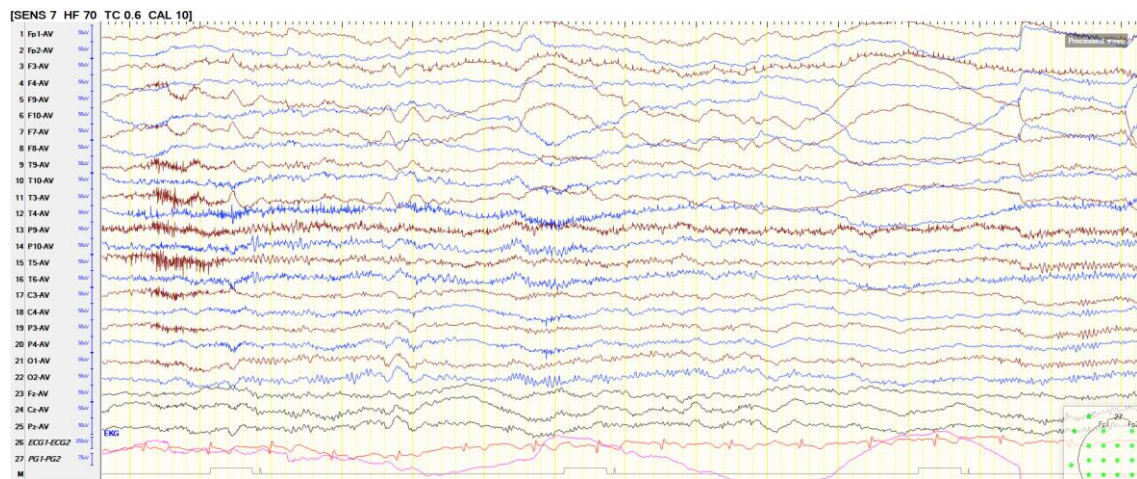


10 pav. EEG (2019-07-09).

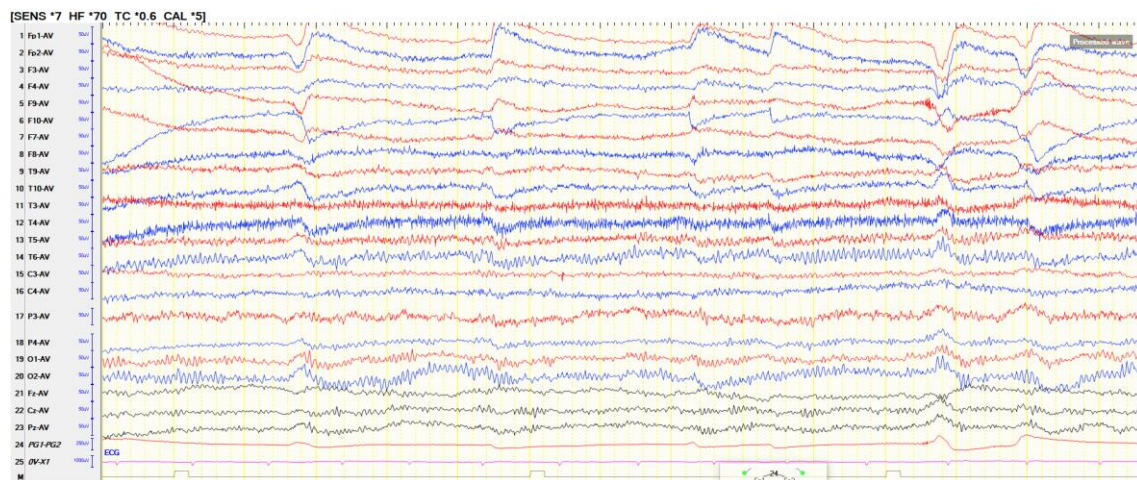
[SENS 7 HF 70 TC 0.6 CAL 10]



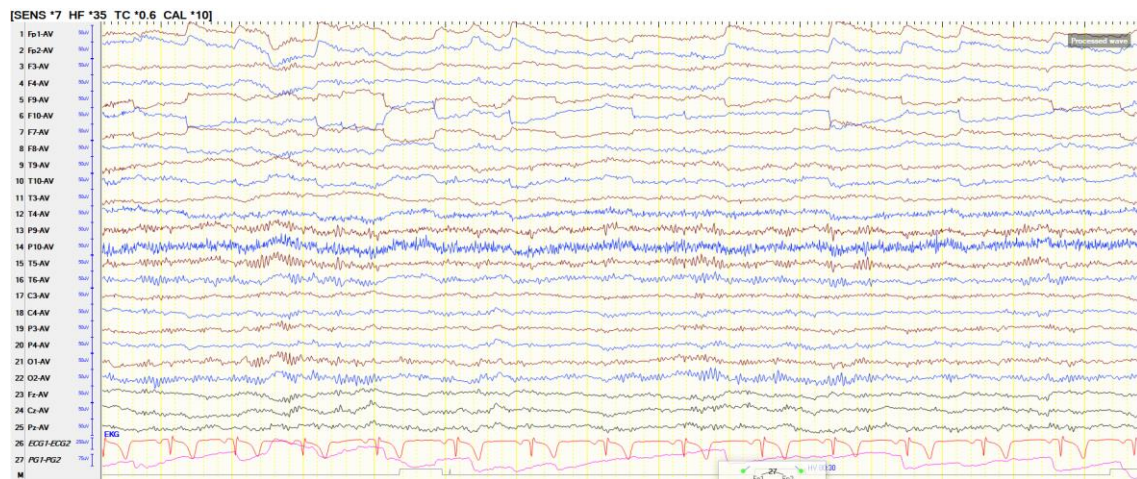
11 pav. EEG (2019-10-25).



12 pav. EEG (2022-10-20).



13 pav. EEG (2022-11-30).



14 pav. EEG (2025-01-24).

DISKUSIJA

AE – reta, bet dėl platejančių diagnostikos galimybių vis dažniau diagnozuojama CNS patologija. Iš visų šiuo metu diagnozuojamų AE, anti-NMDA receptorių encefalitas, kuriuo sirgo ir klinikiniuose atvejuose aprašytos pacientės, yra labiausiai paplitęs (7).

Anti-NMDA receptorių encefalitas, kaip ir kitų rūšių AE, turi predisponuojančių veiksnių. Daugiausiai tai onkologiniai susirgimai bei infekciniai sukėlėjai. Anti-NMDA receptorių encefalito tikimybė smarkiai padidėja, pacientei sergant kiaušidžių teratoma, ji nustatoma daugiau nei pusei anti-NMDA receptorių encefalitu sergančių moterų (21). Vyresnėms pacientėms būdingos karcinomos. Onkologiniai susirgimai dažnesni suaugusioms moterims, bet dažnis pradeda mažėti virš 45 m. (54). Teratoma gali ne tik sukelti AE, bet ir smarkiai pablogina AE prognozę, jei laiku nediagnozuojama ir negydoma. Taip pat AE gali provokuoti įvairios infekcijos. Dėl šios priežasties, AE dažnai yra būdingas peršalimo ar gastroenteritinis prodromas, kylantis kelios dienos iki neurologinių simptomų atsiradimo. Dažniausias infekcinis sukėlėjas, siejamas su anti-NMDA receptorių encefalitu, yra HSV (10,23). Aprašytuose anti-NMDA receptorių encefalito klinikiniuose atvejuose predisponuojančių veiksnių nebuvo fiksuota. Abi pacientės buvo tirtos dėl ginekologinės onkologinės patologijos, kurios buvo atmestos. Pacientės A atveju, kelios savaitės iki susirgimo pacientė buvo peršalusi, o pacientės B atveju, jokių prodromo reiškinių fiksuota nebuvo.

Anti-NMDA receptorių encefalitas moterims diagnozuojamas keturis kartus dažniau nei vyrams, ypač jaunesnio amžiaus pacientėms (41). Abi klinikiniuose atvejuose aprašytos pacientės, kaip ir būdinga anti-NMDA receptorių encefalitui, buvo moterys. Pacientei B diagnozė nustatyta 39-erių, tačiau pacientė A susirgo būdama jau vyresnio amžiaus – 59 metų. Kai kuriems pacientams liga prasideda nuo į virusinę infekciją panašaus prodromo su galvos skausmu bei karščiavimu, po kurio pasireškia vadinamasis NMDA sindromas. Pacientės A teigimu, prieš susergant AE, ji buvo peršalusi, o tai galimai galėjo būti AE prodromas. Neretai NMDA receptorių encefalitas prasideda nuo psichiatrinių simptomų kurie stebimi virš 75 proc. pacientų (55). Pacientams gali pasireikšti nenormalus elgesys, sujaudinimas, dirglumas, psichozė, iliuzijos, haliucinacijos, agresija ar katatonija. 33 proc. pacientų, gavusių antipsichotikų, išsivysto piktybinis narkolepsinis sindromas. Trečdaliui pacientų įvyksta afektas (56). Raudonos vėliavos, rodančios autoimuninę etiologiją psichiatrinių sutrikimų atvejais, yra greitas ligos progresavimas, nepageidaujamas atsakas į antipsichotikus (įskaitant piktybinį neurolepsinį sindromą), afazija ar mutizmas, arba kiti papildomi neurologiniai simptomai (57). Pacientei A psichiatrinių simptomų nepasireiškė, tačiau pacientei B liga prasidėjo būtent įtariant psichiatrinę patologiją. Pacientei B buvo diagnozuotas depresinis sutrikimas, jai pasireiškė stipri nuotaikų kaita, neadekvačios emocijos. Tačiau liga, kaip ir aprašoma literatūroje, pradėjo greitai progresuoti, sutriko sąmonė, ir tai leido įtarti neurologinę patologiją. Dažniausiai anti-NMDA receptorių encefalito atveju psichiatrinė simptomatika nėra izoliuota ir kiti neurologiniai simptomai pradeda ryškėti kelių dienų laikotarpiu (2). Progresuojant, pacientams pasireiškia kalbos sutrikimai, amnezija, orofacialinės diskinezijos, nenormalūs galūnių judesiai, epilepsijos priepuoliai, sutrinka sąmonės būklė, gali pasireikšti autonominė disfunkcija (7). Vyrams priepuoliai pasireiškia greičiau (58). Taip pat vaikams dažniau nei suaugusiems pasireiškia

diskinezijos ir priepuoliai (41). Ligai pažengus, pacientai tampa komos būsenos, akinetinis mutizmas ar katatonija gali keistis su sujaudinimo epizodais. Dėl autonominės disfunkcijos gali išsivystyti tachiaritmijos, hipotenzija, centrinė hipoventiliacija, dėl ko pacientams prireikia gydymo intensyviosios terapijos skyriuje (9). Ištirimo metu dažnai stebima disociacija, atsako į skausmą nebuvimas, nors pacientas atsimerkia spontaniškai (6). Abiejų pacienčių ligos pradžia buvo panaši į aprašomą literatūroje. Pacientės A liga prasidėjo būtent nuo kalbos sutrikimo, amnezijos, ūmaus kognityvinių funkcijų susilpnėjimo. Pacientei B liga prasidėjo nuo judesių sutrikimų, pakitusios eisenos, tačiau kartu buvo stebimas ir kalbos sutrikimas. Abi pacientės buvo stacionarizuotos išsamiam ištirimui po traukulių priepuolių bei atsiradus sąmonės sutrikimui. Dėl sunkios ligos eigos pacientės, kaip ir aprašoma literatūroje, buvo gydytos intensyvios terapijos skyriuje. Ir A, ir B pacientei išsivystė mutizmas bei organinė katatonija. Kitaip nei pacientei A, pacientei B katatonijos epizodai keitėsi su sujaudinimo epizodais. Be to, abiem pacientėms buvo išsivysčiusi autonominė disfunkcija, tačiau pacientei B ji buvo žymiai labiau išreikšta nei pacientei A. Pacientei A pasitaikydavo epizodinis šlapimo susilaikymas. Tuo tarpu pacientei B pasireikšdavo diencefalinės krizės su distonijomis, stipriais temperatūros svyravimais, hipertermija, labiliu arteriniu kraujo spaudimu. Abiem pacientėms taip pat buvo stebėti ir judesių sutrikimai, tačiau ir jie pacientei B buvo žymiai labiau išreikšti nei pacientei A. Pacientei A buvo stebimi galūnių automatizmai, o pacientei B – oromandibuliniai automatizmai, chorėjinio tipo hiperkinezės, galūnių tremoras. Apskritai, pacientės B ligos eiga buvo sunkesnė nei pacientės A, tikėtina dėl ilgo laikotarpio iki diagnozės ir gydymo pradžios.

Sergant anti-NMDA receptorių encefalitu, įprastai per mėnesį išsivysto bent 4 šių grupių simptomai: nenormali elgsena ir kognityvinių įgūdžių sutrikimas; atminties sutrikimas; kalbos sutrikimas; traukuliai; nenormalūs judesiai (orofacialinės, galūnių bei liemens diskinezės); sąmonės praradimas ar autonominė disfunkcija; centrinio tipo hipoventiliacija; smegenėlinė ataksija ar hemiparezė (41). Abiejų pacienčių simptomatika buvo tipinė anti-NMDA receptorių encefalitui, joms nustatyti šešių iš nurodytų simptomų grupių simptomai (nenormali elgsena ir kognityvinių įgūdžių sutrikimas, atminties sutrikimas, kalbos sutrikimas, traukuliai, nenormalūs judesiai, sąmonės praradimas, autonominė disfunkcija).

AE diagnostika prasideda nuo jo klinikinio įtarimo. Diagnozės patvirtinimui būtina atmesti kitas galimas patologijas, todėl dažniausiai ištirimas prasideda nuo galvos smegenų MRT tyrimo bei likvoro analizės. Be specifinių tyrimų kiekvienam, sergančiajam bet kurios kilmės encefalopatija yra būtini standartiniai kraujo tyrimai, arterinio kraujo dujų tyrimas bei toksikologinė paletė.

Anti-NMDA receptorių encefalitui yra būdingas normalus galvos smegenų MRT tyrimo vaizdas ar nespecifiniai pokyčiai (22). Neradus pakitimų, reikalinga kartoti MRT tyrimą dinamikoje po kelių dienų, nes pokyčiai gali išryškėti vėliau nei prasideda klinikiniai simptomai (13). Pacientės

A MRT tyrime ligos pradžioje buvo stebimas leptomeninginis kontrastinės medžiagos kaupimas, nors tokio tipo vaizdas nėra tipinis AE. Vėliau visi pacientės MRT tyrimai buvo be pakitimų. Pacientei B pradžioje buvo matomi smegenėlių atrofiniai pakitimai bei nespecifiškai, neženkliai ir netolygiai padidėjusio intensyvumo galvos smegenų žievė, tačiau, kaip ir pacientei A, ligos eigoje kartoti MRT tyrimai taip pat buvo be pakitimų. Ištyrimo dėl AE atveju galvos smegenų MRT tyrimas gali padėti atmesti infekcines ar metaboline būklės, tačiau dažniausiai autoimuninės encefalito kilmės nuo infekcinės atskirti nepadedą (1).

Smegenų skysčio analizė yra būtina kiekvienam pacientui, kuriam yra įtariamas AE, nebent pacientas turi absoliučią kontraindikaciją juosmeninei punkcijai. Likvoro reikėtų nustatyti ląstelių skaičių ir formulę, baltymo, gliukozės koncentracijas, likvoro ir serumo gliukozės santykį, albuminų gradientą, IgG indeksą, oligoklonines juostas, virusinius bei bakterinius žymenis bei antikūnų paletę (13,22). Autoimuninės ligos atveju, biocheminiai bei citologiniai smegenų skysčio pokyčiai yra nespecifiški, kartais gali būti ir visiškai be pakitimų (4). Uždegiminiai pakitimai, sergant anti-NMDA receptorių AE, dažniausiai apima lengvą ar vidutinę limfocitinę pleocitozę (20-200 ląstelių), didelį baltymo kiekį, kai kuriais atvejais – padidėjusį IgG indeksą bei teigiamas oligoklonines juostas (13). Aprašytuose atvejuose, abiem pacientėms buvo stebėta monomorfonuklearinė pleocitozė, kaip ir būdinga anti-NMDA receptorių encefalitui, tačiau abiejų moterų smegenų skystyje baltymo koncentracija buvo normos ribose. Oligokloninės juostos nebuvo tirtos nei vienai, nei kitai pacientei.

Diagnozuojant AE, labai svarbu nustatyti susirgimą sukėlusius antikūnus. Visada tai bus IgG antikūnai (14). Antikūnai gali būti tiriami iš kraujo serumo arba iš smegenų skysčio, tačiau labiau rekomenduojamas tyrimas iš likvoro. Pirma, antikūnai dažnai formuojasi tik smegenų skystyje, o ne kraujyje. Taip pat antikūnai, nustatyti iš serumo ir iš likvoro gali nesutapti, o susirgimas dažniausiai yra sukeliamas būtent likvoro esančių antikūnų. Dar viena priežastis – antikūnų koncentracija iš likvoro geriau koreliuoja su klinika nei koncentracija, nustatyta iš serumo. Galiausiai, nors antikūnų nustatymas serume jautresnis nei likvoro, bet iš likvoro – specifiškesnis (59). Pacientei B, kaip ir rekomenduojama, anti-NMDA receptorių antikūnai buvo nustatyti iš autoimuninių encefalitų mozaikos iš smegenų skysčio, tačiau pacientei A antikūnai rasti kraujo serume. Visgi, gydymas labiau priklauso nuo klinikos, o ne nuo sukėlusio antikūnų tipo. Svarbu pabrėžti, kad antikūnų nenustatymas neatmeta AE diagnozės. Esant neabejotinų autoimuninio proceso požymių ar simptomų, gali būti diagnozuojamas seronegatyvus AE (9).

EEG taip pat dažnai naudojama pacientų, įtariamų sergant AE, ištyrimui. EEG gali būti naudinga židinių ar difuzinių pokyčių nustatymui bei tuomet, kai paciento galvos smegenų MRT tyrimas yra be pakitimų. AE sergantiesiems gali būti stebima židininė sulėtėjusi smegenų veikla ar priepuoliai, lateralizuojantys periodiniai iškrūviai (13). EEG gali padėti nustatyti ir specifines encefalito formas, pavyzdžiui, kuomet sergama anti-NMDA receptorių encefalitu, gali būti stebimas

delta šepetėlis (1,14). Abiejų pacienčių EEG nuo pat ligos pradžios buvo ryškiai patologinės, stebėti difuziniai smegenų veiklos pokyčiai, patologinis delta aktyvumas, dezorganizuota smegenų veikla. Pacientei B taip pat buvo įtariamas ir literatūroje aprašomas delta šepetėlis. Vėliau, gavus gydymą, abiejų pacienčių smegenų veikla EEG atsistatė iki normos ribų, tačiau, dėl sunkesnės klinikos ir sudėtingesnės ligos eigos, pacientės B atsistatymas truko žymiai ilgiau nei pacientės A.

Tiriant dėl AE, kartu būtina ir onkologinio proceso paieška, nes vėžio gydymas smarkiai prisideda prie encefalito gydymo sėkmės. 50 proc. vaisingų moterų, sergančių anti-NMDA receptorių encefalitu, kartu turi ir kiaušidžių teratomą, o 25 proc. vyresnio amžiaus pacientų serga somatiniu vėžiu (22). Abi pacientės buvo ištirtos dėl galimos ginekologinės patologijos – onkologinio proceso nebuvo rasta. Pacientė A buvo vyresnio amžiaus, kuomet teratomos yra mažiau būdingos, kas tikėtina, kad turėjo įtaką jos ginekologinio ištyrimo rezultatams.

Diagnozuojant AE, itin svarbu atmesti kitas priežastis, todėl reikalinga detali paciento anamnezė, bendras ir neurologinis ištyrimas, bendras kraujo tyrimas, likvoro analizė, galvos smegenų MRT tyrimas (14). Limbinį encefalitą gali sukelti ne tik autoantikūnai, bet ir infekcijos, ypač HSV, VZV, sifilis. HSV sukelia karščiavimą, priepuolius, židininę neurologinę simptomatiką, tačiau pokyčiai galvos smegenų MRT tyrime dažniausiai būna ryškesni nei AE atveju (2). Jeigu pacientui pasireiškia smegenų kamieno encefalito simptomatika, tai taip pat gali reikšti tiek autoimuninį procesą, tiek infekcijas, sukeltas listerijų, brucelių ar erkinio encefalito viruso. Bakterinį infekcinį procesą smegenyse tipiškai parodo likvoro tyrimas, kuriame stebima pleocitozė >1000 ląst./ μ l, didelis baltymo kiekis >1 g/l bei mažai gliukozės ($<2/3$ serumo gliukozės), o virusinei infekcijai labiau būdinga mažesnė pleocitozė 10-200 ląst./ μ l, nedaug padidėjęs baltymas bei normalus gliukozės kiekis (4). Abiejų pacienčių pokyčiai galvos smegenų MRT tyrimuose buvo nežymūs ir nespecifiški, o likvoro tyrimas buvo būdingesnis autoimuninei ligai ar virusinės kilmės infekcijai nei bakterinės kilmės. Ir A, ir B pacientės buvo tiriamos dėl konkrečių virusinių bei bakterinių CNS infekcijų, kurios, prieš diagnozuojant AE, buvo atmestos. Jeigu po atliktų tyrimų išlieka diagnostinis neaiškumas ir sisteminė infekcija yra atmesta, galima pabandyti trumpą steroidų kursą (22). AE diferencinės diagnostikos eilutėje svarbūs ir atmesti būtina ne tik infekcinius encefalitus, bet ir smilkininės skilties gliomą, Creutzfeldto-Jakobo ligą, metaboline encefalopatijas (2). Šios patologijos pacientėms buvo atmestos nesant šioms ligoms būdingos anamnezės, klinikos bei vaizdinių tyrimų rezultatų.

Tikėtino AE ir galimo bei neabejotino anti-NMDA receptorių AE kriterijai kol kas yra vieninteliai naudojami praktikoje. Jie ypač tinkami pacientams su poūmiu limbiniu encefalitu įtarti ir diagnozuoti. Tačiau pagrindinis šių kriterijų trūkumas – ne visų pacientų klinikinė išraiška atitinka kriterijuose nurodytus simptomus. Tyrimo duomenimis, apie 10 proc. anti-NMDA receptorių encefalitu sirgusių pacientų pasireiškė tik izoliuoti traukuliai be papildomų simptomų, todėl šie pacientai nebuvo laiku diagnozuoti ir pradėti gydyti (60). Svarbu prisiminti, kad esant specifiniui

sindromų, autoimuninio proceso požymių ar simptomų, gali būti diagnozuojamas seronegatyvus AE, kurio gydymas yra toks pat kaip ir patvirtinto seropozityvaus encefalito (9). Pacientė A buvo pradėta gydyti empiriškai, atitikus tikėtino AE kriterijus ir dar nesulaukus AE mozaikos rezultatų. Gavus teigiamų anti-NMDA receptorių antikūnų atsakymą diagnozė buvo patikslinta ir gydymas buvo pratęstas toliau. Pacientei B diagnozė buvo patvirtinta ir gydymas pradėtas tik sulaukus teigiamų antikūnų atsakymo ir patvirtinus anti-NMDA receptorių AE.

Geresnėms AE išeitims svarbiausias faktorius yra laiku paskirtas gydymas. Jis visada yra kompleksinis, reikalingas tiek specifinis, tiek simptominis gydymas. Tačiau būtent specifinis patogenetinis gydymas daro didžiausią įtaką paciento būklei.

AE pagrindinis patogenetinis gydymas yra imunoterapija, kurios tikslas – ligą sukeliančių antikūnų gamybos slopinimas bei pačių antikūnų iš organizmo šalinimas. Pirmo pasirinkimo gydymas apima steroidus, IVIG bei plazmaferezės. Gydymui esant neefektyviam 2-4 savaites, svarstoma dėl antros eilės gydymo – rituksimabo arba ciklofosfamido (13).

Gydymas dažniausiai pradedamas nuo steroidų pulsterapijos. Tuo tikslu skiriamas intraveninis metilprednizolonas didelėmis dozėmis – 1 g per parą 3-7 dienas (13). Jis pradedamas kuo anksčiau, dažnai nesulaukus antikūnų atsakymo, tačiau ypač svarbu prieš pradedant gydymą atmesti infekcines patologijas, nes gydymas didelių dozių steroidais gali smarkiai paūminti infekciją ir jos simptomus (11,22). Abi pacientės iš pradžių buvo gydomos metilprednizolono pulsterapija po 1 g 5 dienas. Pacientė A gydymą gavo empiriškai, dar neturint tikslios diagnozės, tačiau atmetus infekciją. Pacientė B steroidų pulsterapiją gavo jau patvirtinus anti-NMDA receptorių encefalitą. Pabaigus pulsterapiją ir išliekant poreikiui, skiriamas didelių dozių peroralinis prednizolonas 1 mg/kg. Taip buvo gydomos ir abi aprašytos pacientės. Didelių dozių peroralinis prednizolonas joms buvo skiriamas iki pat būklės pagerėjimo, vėliau palaipsniui nutrauktas. Visgi steroidai turi nemažai trūkumų. Pirmiausia, jie visiškai nėra specifiški bei turi daug šalutinių reiškinių (11). Taip pat steroidai žymiai labiau veikia T limfocitus, o ne B limfocitus, kurie yra esminiai AE patogenezėje, todėl ir efektas antikūnų sintezei nėra didelis. Dėl šios priežasties steroidai dažnai yra kombinuojami su IVIG arba plazmaferezėmis. Trečia, steroidai gali paūminti neuropsichiatrines simptomatiką (11). Abiem pacientėms ryškių nepageidaujamų reakcijų neišsivystė, psichiatriniai simptomai buvo koreguoti medikamentais. Kaip ir rekomenduojama literatūroje, abi pacientės buvo gydytos steroidus kombinuojant su plazmaferezėmis.

IVIG ir plazmaferezės veikia sinergistiškai su steroidais. Jos skatina plazminių ląstelių proliferaciją, o tai padidina jų jautrumą imunosupresantams bei chemoterapijai (11). Tarp IVIG ir plazmaferezės renkamasi pagal klinikos patirtį, finansus, praktiką. Rekomenduojama IVIG arba plazmaferezės pradėti kartu su steroidais arba 3-7 dienos nuo gydymo pradžios (22). Pagal atliktus tyrimus, sergant anti-NMDA receptorių encefalitu, rezultatai buvo geresni, kai plazmaferezės

pradėtos vos tik paskyrus steroidus, nei skiriant vien steroidus (11). Pacientei A plazmaferezės pradėtos 3 dienos nuo gydymo pradžios, o pacientei B – 5 dienos. Kadangi gydymo įstaigoje buvo galimybė ir atlikti plazmaferezės, ir skirti IVIG, plazmaferezės pasirinktos dėl pigesnės kainos bei turimos patirties.

Gydomųjų plazmaferezėjų metu paciento kraujo plazma yra pakeičiama donorine, todėl kartu iš kraujo yra pašalinami ir antikūnai. Rekomenduojamas procedūrų kiekis – nuo 5 iki 10, įprastai jos atliekamos kas antrą dieną (11). Pacientei A buvo skirta 10 procedūrų, pacientei B – 8 procedūros. Abi pacientės kombinuotą gydymą steroidais ir plazmaferezėmis gavo apie 1 mėnesį, kurio metu būklė buvo be jokios teigiamos dinamikos, tačiau ir neblogėjo. Pagrindinis plazmaferezėjų šalutinis poveikis – staigūs plazmos tūrio pokyčiai, pavojingi pacientams su autonomine disfunkcija, bei padidėjusi kraujavimo rizika (13). Kadangi abi pacientės gydymo metu buvo stebimos intensyvios terapijos skyriuje, sunkių nepageidaujamų reakcijų išsivystę nebuvo.

Antros eilės imunoterapija rekomenduojama skirti tuomet, kai 2-4 savaites gydant pirmos eilės medikamentais, nėra stebima nei klinikinės, nei instrumentinių tyrimų teigiamos dinamikos (13). Sergant anti-NMDA receptorių encefalitu, ši trukmė gali būti ir dar trumpesnė, nesiekianti 2 savaitių nuo pirmos eilės imunoterapijos pradžios (2,39). Tačiau dėl antros eilės vaistų paskyrimo laiko nėra pakankamai tyrimų, todėl ji skiriama atsižvelgiant į paciento būklę, ligoninės klinikinę patirtį bei gydymo galimybes. Pacientei A, kaip ir rekomenduojama, antros eilės gydymas buvo pradėtas po 3 savaitių gydymo pirmaeiliais medikamentais. Pacientei B antros eilės gydymas taip pat buvo planuotas po 3 savaitių, tačiau, įtariant infekcinį procesą, buvo atidėtas dar 2 savaitėms. Į antros eilės imunoterapiją įeina ciklofosfamidai ir rituksimabas. Aprašytais atvejais buvo skirtas būtent rituksimabas.

Rituksimabas – anti-CD20 chimerinis antikūnas su žmogaus IgG1 imunoglobulino pastoviuoju regionu ir kintamais regionais iš anti-CD20 pelių antikūnų. Jungdamasis su CD20 baltymu B limfocito paviršiuje, veikia B limfocitų funkciją bei antikūnų sekreciją (61). Rituksimabas naudojamas įvairių autoimuninių ar onkologinių ligų gydymui, tarp jų ir AE. Jis yra pagrindinis vaistas, skiriamas kaip antros eilės imunoterapija, ir padeda efektyviai gerinti ligos išėitis bei mažina atkryčių tikimybę. Tačiau oficialiai rituksimabo indikacijų sąrašė AE nėra dėl tyrimų stokos, todėl jo paskyrimas remiasi tik retrospektyviniais tyrimais ir ekspertų rekomendacijomis.

Rituksimabas žymiai pagerina išėitis sirgusiųjų ir patvirtintu AE, ir PNS, ir seronegatyviu AE (26). Tačiau jis yra veiksmingesnis encefalitams, susijusiems su antikūnais prieš ląstelės paviršiaus epitopus, tarp jų ir anti-NMDA receptorių encefalitui. Taip yra todėl, kad šių tipų encefalitų patogenezė yra tikėtina susijusi su B limfocitais, kuriuos rituksimabas ir veikia (62). Metaanalizės duomenimis, apie 71 proc. rituksimabą vartojusių pacientų turėjo geras išėitis, o modifikuotos Rankino skalės balas vidutiniškai sumažėjo per 2,67 (62). Tas pats pastebėta ir kitoje sisteminėje

apžvalgoje: iš sirgusiųjų anti-NMDA receptorių encefalitu, būklė pagal modifikuotą Rankino skalę žymiai pagerėjo tiek gydytiems rituksimabu, tiek negydytiems, tačiau pacientai, gavę rituksimabą, dažniau pagerėdavo iki visiško funkcinio atsistatymo (94 proc. gydytų ir 88 proc. negydytų) (63). Jeigu buvo stebėtas nors dalinis atsakas į pirmos eilės imunoterapiją, ligos išeitys buvo geresnės nei tiems, kurie visiškai nereagavo į pradinį gydymą (62). Rituksimabo efektas abiem pacientėms koreliuoja su atliktų tyrimų duomenimis. Abiejų pacienčių būklė, gavus antros eilės gydymą, atsistatė nuo 5 balų modifikuotoje Rankino skalėje iki 0 balų. Be to, abi pacientės, nors ir nežymiai, bet reagavo į pirmos eilės imunoterapiją. Rituksimabas geriausiai veikė, jeigu buvo paskirtas pakankamai anksti, dar nespėjus įvykti negrįžtamai neuronų pažeidai (43,62). Tačiau viena iš pagrindinių AE gydymo problemų – rituksimabas yra antros eilės vaistas, todėl jis dažnai paskiriamas jau ligai tęsiantis kurį laiką. Tyrimų metu pastebėta, kad rituksimabas sumažino atkryčių skaičių (5 proc. gydymą gavusių ir 13 proc. gydymo negavusių) (26). Metaanalizės duomenimis, atkryčiai įvyko vidutiniškai 17,5 proc. pacientų (62). Pacientės A būklė po gydymo rituksimabu tolygiai gerėjo, atsistatė iki pradinio lygmens prieš ligą, be to, pacientė nepatyrė jokio atkryčio. Pacientė B patyrė iš viso 4 atkryčius, išliko palaikomosios terapijos poreikis, tačiau rituksimabas buvo ta gydymo priemonė, po kurios pacientė būklė pagerėjo labiausiai. Pacientės B būklės sunkumas, lyginant su paciente A, kaip ir pastebėta tyrimuose, yra susijęs su trukme iki diagnozės nustatymo bei gydymo paskyrimo. Pacientė B sirgo keleriais metais anksčiau, kuomet diagnostinės galimybės, gydytojų informuotumas bei klinikinė patirtis, gydant AE, buvo riboti dėl ligos naujumo. Pirmieji simptomai, tikėtina, atsirado dar 2009 m., o diagnozė buvo nustatyta ir gydymas pradėtas tik 2019 m. Todėl tai galėjo turėti reikšmingos įtakos ligos eigai, jos padaromai žalai CNS. O pacientė A susirgo po kelerių metų, kuomet AE buvo diagnozuojamas jau greičiau, todėl nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo praėjo tik 3 savaitės.

Gydymo efektyvumas monitoruojamas pagal paciento klinikinę būklę, ligą sukėlusią antikūnų titrą. Rituksimabo veikimas taip pat vertinamas ir pagal CD19+ B limfocitų skaičių matuojant tėkmės citometrija. Dažniausiai vaisto efektyvumas koreliuoja su periferinių B limfocitų skaičiaus sumažėjimu, ypač CD20+ bei CD27+ B limfocitų. Būtent šių tipų ląstelės ir yra daugiausiai naudojamos gydymo efektyvumo stebėjimui (61). Vieni tyrimai rodo, kad jau po pirmos rituksimabo dozės B limfocitų skaičius organizme drastiškai sumažėja (40). Kitų tyrimų duomenimis, B ląstelių skaičius sumažėja po 1 mėnesio nuo pirmos rituksimabo infuzijos (38). Limfocitų skaičius pradeda vėl didėti praėjus apie 6 mėnesiams po paskutinės rituksimabo dozės, o visiškai sugrįžta į normos ribas po 9 mėnesių (39). Pacientės A limfocitų kiekio pokyčiai sutampa su aprašomais literatūroje: po 3 mėnesių nuo rituksimabo dozės nei CD19+, nei CD20+ B limfocitų kraujyje rasta nebuvo, o po metų atliktuose tyrimuose limfocitai buvo normos ribose. Tuo tarpu pacientei B CD20+ B limfocitų nebuvo aptinkama jau po savaitės nuo pirmos rituksimabo infuzijos. Tokie tyrimų rezultatai išliko ir

iki antro rituksimabo kurso po pusės metų, ir po jo dar ketverius metus. Ilgalaikei B limfocitų supresijai įtakos galėjo turėti papildomas imunosupresinis gydymas steroidų pulsterapija, ilgesnė peroralinių steroidų vartojimo trukmė, papildomai paskirtas azatioprinas.

Rituksimabo pusėjimo laikas yra apie 21 dieną. Pakartotinis gydymas rituksimabu nėra iki galo apibrėžtas. Manoma, kad jį galima skirti dar kartą, kai B ląstelių skaičius grįžta į normos ribas ar kai vėl atsiranda simptomai. Taip pat svarstoma dėl pakartotinio gydymo po 6-12 mėnesių, net ir kraujyje nesant B limfocitų, siekiant išvengti ligos atkryčio (38,40,48). Pakartotinas rituksimabo kursas buvo skirtas pacientei B po pirmojo rituksimabo kurso praėjus 6 mėnesiams, kuomet atsinaujino simptomai, nepaisant neaptinkamų CD19+ bei CD20+ B limfocitų kraujyje.

Rituksimabas, kaip ir kiti monokloniniai antikūnai, turi nemažai pašalinių reakcijų. Rituksimabo antigeno fragmentą prisijungiantys (*Fab*) regionai yra sintetinti pelių organizme, dėl ko šis vaistas gal sukelti imunogeninį atsaką, taip mažindamas terapinį efektą bei sukeldamas nepageidaujamas reakcijas (12). Nepageidaujamos reakcijos gali būti skirstomos į tris grupes: su infuzija susijusios, infekcinės bei kitos retai pasitaikančios reakcijos. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos sergantiesiems AE – su infuzija susijusios. Tyrimų duomenimis, jos pasitaiko apie 6-15 proc. pacientų. Infekcinės komplikacijos kiek retesnės, pneumonija stebima 6-11 proc. pacientų (43,62,64). Sunkus sepsis gali įvykti apie 1 proc. pacientų (62). Kaip ir daugumai pacientų, nei pacientei A, nei pacientei B jokių nepageidaujamų reakcijų neišsivystė.

Specifinės AE rituksimabo dozės nustatyta nėra. Įprastai skiriamas vienas iš dviejų režimų: 375 mg/m² kas savaitę 4 savaites iš eilės, kaip buvo paskirta pacientei B, arba dvi dozės po 1000 mg su dviejų savaitių pertrauka, kaip gavo pacientė A (40). Tačiau atliktuose tyrimuose buvo pastebėta, kad, gydant AE, tarp įprastų dozių ir sumažintų dozių nėra reikšmingo skirtumo gydymo efektyvumui. Viena tyime 100 mg rituksimabo infuzijos kas savaitę 4 savaites efektyviai sumažino B limfocitų skaičių iki <1 proc. bei pagerino pacientų funkcinę būklę (65). Kitame tyime rituksimabas buvo skiriamas 600 mg doze per dvi dienas, kuri buvo analogiškai efektyvi standartinei dozei 375 mg/m² kas savaitę 4 savaites iš eilės (66). Tai galėtų reikšti, jog ir mažesnės rituksimabo dozės būtų efektyvios gydant AE.

Rituksimabas yra skiriamas infuzija į veną, nors yra buvę bandymų skirti jį intratekaliai. Tačiau geresnio efekto nei intraveniškai pastebėta nebuvo, todėl kol kas nuo tokio skyrimo metodo yra susilaikoma. (39)

Palaikomosios terapijos vaidmuo taip pat dar nėra išsamiai ištirtas. Ji nėra būtina visiems pacientams, tačiau skirtina labiau linkusiems į atkryčius. Palaikomoji terapija kartais skiriama iškart po pagrindinio gydymo, kartais – tik po atkryčio (22). Naudojamos papildomos rituksimabo dozės kas kelis mėnesius, ilgalaikis gydymas prednizolonu, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu ar metotreksatu (11). Rečiau – steroidų pulsterapija ar IVIG kas mėnesį (22). Nors nėra konkrečių

rekomendacijų, palaikomoji terapija tęsiama bent 1-2 metus, jei yra jos poreikis (11). Po paskutinio atkryčio pacientei B buvo atnaujinta palaikomoji terapija azatioprinu, kuri tęsiama jau daugiau nei pusantrų metų. Įvykus anti-NMDA encefalito atkryčiui, dažniausiai gydoma pirmos ir antros eilės vaistų kombinacija. Nors po pasikartojusio AE epizodo tolimesnių atkryčių prevencijai yra variantas pereiti prie azatioprino ar mikofenolato mofetilio, visgi rekomenduojamos pakartotinės rituksimabo dozės dėl greitesnio poveikio bei įrodytų sąsajų su mažesne atkryčių rizika (63). Taip pat nustatyta, kad atkryčių tikimybė labiau sumažėja tiems pacientams, kurie neturėjo auglio bei gavo antros eilės imunoterapiją. Be to, antros eilės imunoterapijos vartojimas atkryčiams gydyti mažino jų pasikartojimų dažnį (41). Pacientė A atkryčių nepatyrė, todėl palaikomosios terapijos poreikio nebuvo. Tačiau pacientės B liga buvo sunkesnės eigos. Pacientei palaikomajai terapijai iškart po ligos buvo paskirtas azatioprinas, tačiau, nepaisant jo, pacientė vis tiek patyrė atkryčių. Jie, kaip ir aprašoma literatūroje, buvo gydyti pakartotinomis rituksimabo infuzijomis, plazmaferėzėmis, steroidų pulsterapija. Kitų tipų AE nėra tokių aiškių rekomendacijų, bet buvo pastebėtas teigiamas azatioprino bei mikofenolato mofetilio poveikis (39).

Yra kelios pagrindinės problemos, susijusios su AE gydymu. Pirmiausia, dėl ligos naujumo ir retumo, trūksta kontroliuojamų atsitiktinės imties tyrimų, todėl nėra patvirtintų optimalių vaistų skyrimo dozių ir režimų ūmiai būklei gydyti. Taip pat nėra nustatyta tinkama imunosupresijos trukmė palaikyti remisijai. Pacientei B palaikomoji terapija azatioprinu skiriama jau daugiau nei pusantrų metų, tačiau, dėl daugelio atkryčių, tikėtina, kad bus tęsiama ir toliau, nors oficialių rekomendacijų šiuo klausimu nėra. Be to, dabartinis naudojamas gydymas nėra pritaikytas skirtingiems AE tipams pagal antikūnus. Dar viena problema – vis dar didelė dalis pacientų, kurie neatsako nei į pirmos, nei į antros eilės gydymą. Nors ir yra įrodyta, kad AE gydymas sėkmingesnis, kai pradedamas kuo anksčiau, trūksta diagnostinių biomarkerių ankstyvai encefalito diagnostikai. Antikūnai pacientėms buvo nustatyti ir diagnozė patvirtinta tik jau būklei tapus kritine, nes visi iki tol atlikti tiek laboratoriniai, tiek vaizdiniai tyrimai nenurodė autoimuninės patologijos. Ankstyvų biomarkerių nustatymas leistų pacientės diagnozuoti ir pradėti gydyti anksčiau, todėl būklė nepasiektų kritinės stadijos ir ligos eiga būtų lengvesnė. Anti-NMDA receptorių encefalito atveju, didelis antikūnų titras yra susijęs su prastesne prognoze bei didesne teratomos tikimybe, o greitas antikūnų likvoro mažėjimas pradėjus gydymą – su geresne gydymo išeitimi. Abi aprašytosios pacientės turėjo itin didelius antikūnų titrus, kurie koreliavo su sunkiomis pacienčių būklėmis. Kitų encefalitų atvejais, pavyzdžiui anti-LGI1, sąsajos nėra pastebėta, todėl reikalingi išsamesni tyrimai pacientų prognozei ir gydymo agresyvumui nustatyti. (11)

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

Autoimuninis encefalitas, nors ir priskiriamas prie retų ligų, tačiau kasmet vis daugiau diagnozuojamas dėl platesnių diagnostikos priemonių bei didėjančio gydytojų informuotumo apie šią ligą bei klinikinės patirties. Ši liga, jeigu nediagnozuota laiku, gali sukelti sunkų neįgalumą, ryškius liekamuosius reiškinius ar net mirtį, todėl laiku paskirtas gydymas yra kritiškai svarbus pacientų prognozei. Autoimuninis encefalitas turi labai platų klinikinį pasireiškimą: nuo psichiatrinių simptomų, kognityvinių funkcijų sutrikimo, atminties problemų iki traukulių, judesių sutrikimų, autonominės disfunkcijos ir sąmonės pokyčių. Neretai dėl sunkios pacientų būklės prireikia gydymo intensyvios terapijos skyriuje. Todėl labai svarbu įtraukti šį susirgimą į paciento būklės diferencinę eilutę ir laiku dėl jo ištirti. Pagrindiniai tyrimai, naudojami autoimuninio encefalito diagnostikai, yra magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, smegenų skysčio analizė bei elektroencefalografija. Tačiau jų rezultatai beveik visuomet yra nespecifiški, neretai gali būti ir visiškai normalūs. Tai apsunkina autoimuninio encefalito diagnostiką, todėl laikas nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo ir gydymo pradžios tampa labai ilgu. Tačiau vertinant paciento tyrimų rezultatus, itin svarbu atsižvelgti ir į paciento būklę, klinikinį ligos pasireiškimą ir neatidėti imunoterapinio gydymo.

Šiame darbe aprašyti atvejai atspindėjo tai, kad rituksimabas gali būti itin efektyvus sunkaus receptorių autoimuninio encefalito gydyme. Nors šiame darbe aprašytos tik dvi pacientės, sėkmingai pagijusios dėl rituksimabo, kasmet vis daugėja tokių pagerėjusių pacientų bei tyrimų, įrodančių šio vaisto efektyvumą gydant įvairių formų autoimuninį encefalitą, ypač anti-NMDA encefalitą.

Rituksimabo naudojimas autoimuninio encefalito gydyme itin reikšmingai keičia pacientų ligos eigą ir prognozę, todėl nesant pakankamo atsako į pirmos eilės imunoterapinius medikamentus, galėtų būti svarstomas ankstyvesnis jo paskyrimas, nelaukiant kol praeis rekomenduotinos 2-3 savaitės. Jeigu autoimuninis encefalitas yra sunkios formos, rituksimabas galėtų būti svarstytinas skirti ir kartu su pirmos eilės medikamentais. Todėl reikalingi platesni tyrimai šioje srityje, objektyviai įvertinantys rituksimabo efektyvumą lyginant su kitais pirmos bei antros eilės medikamentais, ligos trukmės iki vaisto paskyrimo poveikį bei kitus, gydymo išeitims reikšmingos įtakos turinčius faktorius.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016 Jan;12(1):1–13. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.1> PMID: 26754777
2. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021 Oct;21(5):412–23. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002567> PMID: 34108243

3. 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. <https://doi.org/10.1002/ana.25131> PMID: 29293273
4. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *The Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):702–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32526-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32526-1) PMID: 30782344
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 1;54(7):899–904. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1038> PMID: 22281844
6. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):839–87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016> PMID: 28298428
7. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 1;378(9):840–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>
8. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012 May 1;135(5):1622–38. <https://doi.org/10.1093/brain/aws082>
9. Abbateamarco JR, Yan C, Kunchok A, Rae-Grant A. Antibody-mediated autoimmune encephalitis: A practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2021 Aug 2;88(8):459–71. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20122> PMID: 34341030
10. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420932797. <https://doi.org/10.1177/1756286420932797> PMID: 32636932
11. Shin Y-W, Lee S-T, Park K-I, Jung K-H, Jung K-Y, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617722347. <https://doi.org/10.1177/1756285617722347> PMID: 29399043
12. Shang H, Shen X, Yu X, Zhang J, Jia Y, Gao F. B-cell targeted therapies in autoimmune encephalitis: mechanisms, clinical applications, and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2024;15:1368275. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368275> PMID: 38562943
13. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):757–68. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300> PMID: 33649022
14. 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9) PMID: 26906964
15. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, 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. <https://doi.org/10.1002/ana.21050> PMID: 17262855

16. Zhou C, Tajima N. Structural insights into NMDA receptor pharmacology. *Biochem Soc Trans.* 2023 Aug 31;51(4):1713–31. <https://doi.org/10.1042/BST20230122> PMID: 37431773
17. Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, Martín-García E, Aguilar E, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain.* 2015 Jan;138(Pt 1):94–109. <https://doi.org/10.1093/brain/awu310> PMID: 25392198
18. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci.* 2016 Feb;17(2):103–17. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.27>
19. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol.* 2017 May;13(5):290–301. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.43> PMID: 28418022
20. Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, Honnorat J. Associations between HLA and autoimmune neurological diseases with autoantibodies. *Auto Immun Highlights.* 2020 Jan 22;11(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13317-019-0124-6> PMID: 32127039
21. Lee W-J, Lee S-T, Shin Y-W, Lee HS, Shin H-R, Kim D-Y, et al. Teratoma Removal, Steroid, IVIG, Rituximab and Tocilizumab (T-SIRT) in Anti-NMDAR Encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan;18(1):474–87. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00921-7> PMID: 32880854
22. Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M, Iorio R, Zoccarato M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci.* 2019 Oct;40(10):2017–30. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03930-3> PMID: 31161339
23. Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitides. *Revue Neurologique.* 2019 Sep 1;175(7):420–6. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.004>
24. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, de Ávila ALR, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol.* 2016 Aug 1;73(8):928–33. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1399> PMID: 27271951
25. Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):1508–25. <https://doi.org/10.1111/epi.16282> PMID: 31283859
26. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, Strippel C, Ringelstein M, Kraft A, et al. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov;8(6):e1088. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001088> PMID: 34599001
27. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019 Jan 15;92(3):e244–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>
28. Ellul MA, Wood G, Tooren HVD, Easton A, Babu A, Michael BD. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clin Med (Lond).* 2020 Jul;20(4):389–92. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0241> PMID: 32675144
29. James JS, Dubs G. FDA approves new kind of lymphoma treatment. *Food and Drug Administration. AIDS Treat News.* 1997 Dec 5;(No 284):2–3. PMID: 11364912

30. Europos vaistų agentūra. Preparato charakteristikų santrauka. Mabthera [Internet]. European Commission. Union Register of medicinal products; [cited 2025 Mar 15].
31. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, Hooijkaas H, van den Bent M, van 't Veer M, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol*. 2006 Jan;253(1):16–20. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0882-0> PMID: 16444604
32. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology*. 2008 Dec 2;71(23):1921–3. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336648.43562.59> PMID: 19047564
33. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: Mechanism of action and resistance. *Seminars in Oncology*. 2002 Feb 1;29(1, Supplement 2):2–9. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.30156>
34. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab—The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol*. 2018 Jun 4;8:163. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00163> PMID: 29915719
35. Kornau H-C, Kreye J, Stumpf A, Fukata Y, Parthier D, Sammons RP, et al. Human Cerebrospinal Fluid Monoclonal LGI1 Autoantibodies Increase Neuronal Excitability. *Annals of Neurology*. 2020;87(3):405–18. <https://doi.org/10.1002/ana.25666>
36. Kreye J, Wenke NK, Chayka M, Leubner J, Murugan R, Maier N, et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal N -methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain*. 2016 Oct 1;139(10):2641–52. <https://doi.org/10.1093/brain/aww208>
37. 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3) PMID: 31326280
38. Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Mar;3(2):93–105. <https://doi.org/10.1177/1756285609356135> PMID: 21179602
39. Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):823–31. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01178-4> PMID: 35060089
40. Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr*. 2016 Aug;39(4):131–4. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.053> PMID: 27756976
41. 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1) PMID: 23290630
42. Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of Rituximab in Patients With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibody–Associated Encephalopathy. *JAMA Neurology*. 2014 Jul 1;71(7):896–900. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.463>

43. Lee W-J, Lee S-T, Byun J-I, Sunwoo J-S, Kim T-J, Lim J-A, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*. 2016 May 3;86(18):1683–91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002635>
44. Kurukumbi M, Dave RH, Castillo J, Shah T, Lau J. Rituximab for Autoimmune Encephalitis with Epilepsy. *Case Rep Neurol Med*. 2020;2020:5843089. <https://doi.org/10.1155/2020/5843089> PMID: 32655958
45. Dou X, Li D, Wu Y, Wang Z, Yang L, Ma N, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Chinese Children With Refractory Anti-NMDAR Encephalitis. *Front Neurol*. 2020 Dec 14;11:606923. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606923> PMID: 33381080
46. Yang JH, Liu EN, Nguyen L, Dunn-Pirio A, Graves JS. Survival Analysis of Immunotherapy Effects on Relapse Rate in Pediatric and Adult Autoimmune Encephalitis. *Neurology*. 2023 Nov 28;101(22):e2300–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207746>
47. Khandait PD, Rohatgi S, Nirhale SP, Rao PM, Naphade PU, Khandait DP, et al. Rituximab Therapy for Immune-Mediated Neurological Diseases: Our Experience at a Tertiary Care Centre. *Cureus [Internet]*. 2024 Jun 12 [cited 2024 Nov 22];16. <https://doi.org/10.7759/cureus.62227>
48. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 6;70(6):909–20. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.144998> PMID: 21378402
49. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care*. 2012;16(4):231. <https://doi.org/10.1186/cc11304> PMID: 22967460
50. Nixon A, Ogden L, Woywodt A, Dhaygude A. Infectious complications of rituximab therapy in renal disease. *Clin Kidney J*. 2017 Aug;10(4):455–60. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx038> PMID: 28852481
51. Dinoto A, Ferrari S, Mariotto S. Treatment Options in Refractory Autoimmune Encephalitis. *CNS Drugs*. 2022 Sep;36(9):919–31. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00943-z> PMID: 35917105
52. Lee W-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct;13(4):824–32. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6> PMID: 27215218
53. Bandeira GG, Barreto Lima PLG de S, Araújo DABS, Pinheiro MSN, Albuquerque Mota L de, Simão RM, et al. Controversies in immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: a scoping review with a proposal of operational definitions. *Neurol Sci*. 2023 Dec;44(12):4307–12. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07018-x> PMID: 37597088
54. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011 Jan 1;10(1):63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
55. Subeh GK, Lajber M, Patel T, Mostafa JA. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Detailed Review of the Different Psychiatric Presentations and Red Flags to Look for in

Suspected Cases. *Cureus*. 2021 May 23;13(5):e15188. <https://doi.org/10.7759/cureus.15188> PMID: 34178509

56. Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ, Hassan I, Lennox B. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31(2):137–42. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18010005> PMID: 30561283
57. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz Van Elst L, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):93–108. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30290-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30290-1)
58. Viacoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*. 2014 Feb 18;82(7):556–63. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000126>
59. Masi G, Spagni G, Campetella L, Monte G, Sabatelli E, Evoli A, et al. Assessing the role of a tissue-based assay in the diagnostic algorithm of autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2021 Jul 15;356:577601. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577601> PMID: 33975245
60. Orozco E, Valencia-Sanchez C, Britton J, Dubey D, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune Encephalitis Criteria in Clinical Practice. *Neurol Clin Pract*. 2023 Jun;13(3):e200151. <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000200151> PMID: 37124463
61. Stathopoulos P, Dalakas MC. Evolution of Anti-B Cell Therapeutics in Autoimmune Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):691–710. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01196-w> PMID: 35182380
62. Nepal G, Shing YK, Yadav JK, Rehrig JH, Ojha R, Huang DY, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020;142(5):449–59. <https://doi.org/10.1111/ane.13291>
63. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Nov 1;78(11):1333–44. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3188> PMID: 34542573
64. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):142–50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000570>
65. Wang B, Wang C, Zeng Z, Yang Y, Guo S. Lower dosages of rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis without tumour. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017 Jun 15;377:127–32. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.007>
66. Deng B, Yu H, Liu X, Yu X, Zhang X, Li X, et al. Reduced dosage rituximab in the treatment of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: An observation study in Chinese patients. *Journal of Neuroimmunology*. 2019 May 15;330:81–6. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.02.008>

PRIEDAI

Priedas 1. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas klinikinio atvejo aprašymui.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-03-03 Nr. SR- *1531*
[2025-03-03 Nr. GR-2059

milda.navickaite.2@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Milda Navickaitė** rengdama mokslinį darbą „Sėkmingas autoimuninių encefalitų gydymas rituksimabu: klinikiniai atvejai“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė N. Giedraitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

 Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt