



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicinos programa

Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Gabrielius Maslianikas, VI kursas, 11 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Seronegatyvūs autoimuniniai encefalitai: klinikiniai atvejai

Seronegative Autoimmune Encephalitis: Clinical Cases

Darbo vadovas

doc. dr. Nataša Giedraitienė

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: gabrielius.maslianikas@mf.stud.vu.lt

1. SANTRAUKA

Įvadas. Seronegatyvus autoimuninis encefalitas – imuninės sistemos sukeltas smegenų uždegimas, kurio metu pacientui pasireiškia tipinio autoimuninio encefalito klinikiniai požymiai, tačiau nėra nenustatomi jam būdingi autoantikūnai. Dėl to ligos diagnostika ir gydymas tampa sudėtingesni. Šiame darbe aprašomi du seronegatyvus encefalito klinikiniai atvejai.

Tyrimo tikslas. Įvertinti, kaip autoantikūnų neturintys autoimuniniu encefalitu sergantys pacientai yra diagnozuojami ir gydomi pagal naujausius diagnostinius kriterijus. Tyrimo uždaviniai – aprašyti pacientų klinikinius simptomus, įvertinti diagnostinių tyrimų radinius ir gydymo rezultatus.

Metodai. Retrospektyviai analizuoti dviejų gydytų pacientų – 20 m. moters ir 80 m. vyro - sergančių seronegatyviu autoimuniniu encefalitu, klinikiniai atvejai. Pacientai atrinkti pagal Graus ir kt. (2016 metų) pasiūlytus tikėtino autoimuninio encefalito kriterijus. Duomenys rinkti iš medicininių dokumentų. Įvertinti pacientų simptomų pradžia ir raida, psichiatriniai bei neurologiniai simptomai, magnetinio rezonanso tomografijos ir elektroencefalogramos radiniai, likvoro tyrimo rezultatai, autoantikūnų ir onkologinės paieškos tyrimų atsakymai, taikyto gydymo metodai ir baigtys.

Tyrimo rezultatai. 20 metų moters atveju liga prasidėjo psichikos sutrikimais (anoreksija, depresija, psichozė), vėliau pasireiškė epilepsijos priepuoliai. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija atskleidė limbinio encefalito požymius (hipokampo edema), elektroencefalograma – encefalitui būdingą „delta šepetėlio“ aktyvumą; autoantikūnų nenustatyta. Remiantis klinikiniu vaizdu diagnozuotas seronegatyvus encefalitas. Taikyta pulsinė metilprednizolono terapija ir plazmaferezė; ligai paūmėjus, skirti trys rituksimabo kursai. Pacientės būklė pamažu gerėjo ir galiausiai pasiekta visiška remisija. 80 metų vyrui pasireiškė trumpalaikiai epilepsijos priepuoliai, progresavo atminties sutrikimas ir atsirado depresinės mintys. Atlikti tyrimai parodė autoimuninio encefalito požymius temporalinėse skiltyse (magnetinio rezonanso tomografijos pakitimai, elektroencefalogramoje - sulėtėjęs aktyvumas su smailiomis bangomis); autoantikūnų nenustatyta. Diagnozuotas seronegatyvus autoimuninis encefalitas, pradėtas gydymas didelėmis steroidų dozėmis, vėliau tęstas imunosupresinis gydymas azatioprinu. Gydymo eigoje stebėtas laipsniškas būklės gerėjimas: išnyko trumpi „atsijungimo“ epizodai, pagerėjo kognityvinė funkcija iki buvusios prieš ligą, pasiekta ligos remisija.

Išvados. Seronegatyvus autoimuninio encefalito atvejai pasireiškia įvairaus amžiaus pacientams su skirtingais klinikiniais požymiais. Nepaisant neigiamų autoantikūnų, ankstyvas diagnozavimas pagal kliniką ir aktyvus imunoterapinis gydymas gali užtikrinti gerus rezultatus – ilgalaikę remisiją ir funkcinį pasveikimą. Siekiant pagerinti šių atvejų diagnostiką ir gydymą, būtinas specialistų budrumas netipiškos ligos eigos atvejais ir tolesni moksliniai tyrimai naujiems imunologiniams žymenims identifikuoti.

Raktažodžiai: seronegatyvus autoimuninis encefalitas, epilepsija, neurologinė diagnostika, autoantikūnai.

ABSTRACT

Introduction. Seronegative autoimmune encephalitis is an immune-mediated brain inflammation in which the patient presents with typical clinical features of autoimmune encephalitis, but disease-specific autoantibodies are not detected. As a result, diagnosis and treatment of the condition become more challenging. This paper presents two such clinical cases.

Aim. To evaluate how patients with autoimmune encephalitis and no detectable autoantibodies are diagnosed and treated according to the latest diagnostic criteria. The objectives of the study were to describe the clinical symptoms, assess diagnostic test findings, and analyze treatment outcomes.

Methods. A retrospective analysis was performed on two treated patients – a 20-year-old woman and an 80-year-old man – diagnosed with seronegative autoimmune encephalitis. Patients were selected based on the criteria for probable autoimmune encephalitis proposed by Graus et al. (2016). Data were collected from medical records. Evaluated parameters included symptom onset and progression, psychiatric and neurological symptoms, magnetic resonance imaging and electroencephalography findings, cerebrospinal fluid test results, autoantibody and oncological screening findings, treatment methods used, and outcomes.

Results. In the case of the 20-year-old woman, the disease began with psychiatric symptoms (anorexia, depression, psychosis), followed by epileptic seizures. Brain magnetic resonance imaging revealed signs of limbic encephalitis (hippocampal edema), and electroencephalography showed encephalitis-specific „delta brush” activity; no autoantibodies were found. Based on the clinical presentation, seronegative encephalitis was diagnosed. High-dose methylprednisolone therapy and plasmapheresis were administered; after disease exacerbation, three courses of rituximab were given. The patient's condition gradually improved, eventually reaching full remission. The 80-year-old man experienced short epileptic seizures, progressive memory impairment, and depressive thoughts. Tests revealed signs of autoimmune encephalitis in the temporal lobes (magnetic resonance imaging changes, slowed EEG activity with sharp waves); no autoantibodies were detected. Seronegative autoimmune encephalitis was diagnosed, and treatment was initiated with high-dose corticosteroids, followed by maintenance therapy with azathioprine. Gradual improvement was observed during treatment: short „blackout” episodes resolved, cognitive function returned to the pre-illness level, and remission was achieved.

Conclusions. Seronegative autoimmune encephalitis can occur in patients of various ages with different clinical manifestations. Despite negative autoantibody findings, early diagnosis based

on clinical presentation and prompt immunotherapy can lead to favorable outcomes – long-term remission and functional recovery. To improve the diagnosis and treatment of these cases, physician vigilance in atypical disease courses and further research into new immunological markers are essential.

Keywords: seronegative autoimmune encephalitis, epilepsy, neurological diagnostics, autoantibodies.

TURINYS

1.	SANTRAUKA	2
2.	SANTRUMPOS	6
3.	ĮVADAS.....	7
4.	METODAI	14
5.	TYRIMO REZULTATAI	15
5.1.	Atvejis Nr. 1 – 20 metų moteris.....	15
5.2.	Atvejis Nr. 2 – 80 metų vyras	17
6.	DISKUSIJA.....	20
6.1.	Tyrimo rezultatų santrauka	20
6.2.	Diagnostiniai iššūkiai seronegatyvaus AE atvejais.....	20
6.3.	Psichiatrinės prezentacijos reikšmė	21
6.4.	EEG ir MRT radinių svarba.....	23
6.5.	Autoantikūnų tyrimų rezultatai ir seronegatyvumo priežastys	24
6.6.	Gydymo atsakas ir ligos eiga	26
6.7.	Diferencinė diagnostika	29
6.8.	Klinikinė reikšmė.....	30
6.9.	Tyrimo ribotumai ir ateities perspektyvos	32
7.	IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	33
7.1.	Išvados	33
7.2.	Praktinės rekomendacijos	34
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS:	36

2. SANTRUMPOS

AE – autoimuninis encefalitas
AMPA - alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolo propiono receptorius
ANNA - antikūnas, veikiantis neurono branduolius
ANPRA - tikėtinas autoimuninis encefalitas be antikūnų
CASE - autoimuninio encefalito klinikinio įvertinimo skalė
CASPR2 - su kontaktiniu susijęs baltymas 2
CNS – centrinė nervų sistema
CRB – C reaktyvusis baltymas
CRMP5 - šoko mediatoriaus baltymas 5
DNER – su Delta/Notch tipo epidermio augimo faktoriumi susijęs receptorius
DPPX - dipeptidil-peptidazės baltymas
EEG – Elektroencefalograma
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
GABA - gama aminosviesto rūgšties receptorius
GlyR - glicino receptorius
HSV – *Herpes simplex* virusas
IgLON5 - imunoglobulino tipo neuronų adhezijos molekulė 5
IVIG – intraveninis imunoglobulinas
KT- kompiuterinė tomograma
LGI1 - leucino-praturtintas, gliomos inaktyvuotas baltymas 1
mGluR - metabotropinio glutamato receptorius
MRS – modifikuota Rankin skalė
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
MMSE – protinės būklės trumpas tyrimas
NMDAR - N-metil-D-aspartato receptorius
PCA - antikūnai, veikiantys Purkinjė ląsteles
PNMA - antikūnas, veikiantis Ma2 baltymą
PNS – paraneoplastinis neurologinis sindromas
SAE – seronegatyvus autoimuninis encefalitas
SLPV – smulkialąstelinis plaučių vėžys

3. ĮVADAS

Autoimuninis encefalitas (AE) – tai sunkių, imuninės kilmės, uždegiminių smegenų sutrikimų grupė, kuriai būdinga antikūnų susidarymas prieš centrinės nervų sistemos (CNS) neuronus. Šie sindromai per pastaruosius du dešimtmečius tapo dažniausia neinfekcinio encefalito priežastimi, o jų paplitimas bendroje populiacijoje yra 0,8 atvejų 100 000 gyventojų per metus. AE dažniausiai pasireiškia poūmiu neurologinių ir psichiatrinų simptomų kompleksu, atsirandančiu per kelias dienas ar savaites. Dažniausi klinikiniai požymiai – trumpalaikės atminties ir pažintinės funkcijos sutrikimai, sąmonės sutrikimai, traukuliai bei įvairūs psichiatriniai simptomai (nerimas, nuotaikos pokyčiai, haliucinacijos, psichozės). Taip pat gali pasireikšti judesių sutrikimai (pvz., orofacialinė diskinezija, tremoras), kalbos sutrikimai (afazija) ir sąmonės lygio sutrikimai. Ši skirtinga simptomatika parodo sudėtingą AE klinikinį vaizdą. Ši įvairovė dažnai apsunkina diagnostiką, nes liga gali imituoti įvairius kitus neurologinius ar psichiatrinius sutrikimus. Ankstyvas AE atpažinimas yra itin svarbus, nes laiku pradėjus gydymą imunoterapija, galima pasiekti ženklų klinikinį pagerėjimą, sumažint liekamuosius reiškinius arba pasiekti visišką remisiją (1,2).

Imunologiniu požiūriu AE apima heterogeninę sindromų grupę, kurių bendras bruožas yra autoimuninis CNS uždegimas. Pastaraisiais metais nustatyta vis daugiau specifinių autoantikūnų, nukreiptų prieš neuronų membranos baltymus, kurie lemia AE išsivystymą. Tarp svarbiausių, galima paminėti antikūnus prieš: N-metil-D-aspartato receptorių (NMDAR), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolo propiono receptorių (AMPA), leucino-praturtintą, gliomos inaktyvuotą 1 baltymą (LGI1), su kontaktiniu susijusį baltymą 2 (CASPR2), gama aminosviesto rūgšties A ir B tipo (GABA A ir B) receptorių, dipeptidil-peptidazės baltymą (DPPX) ir kt. Šie neuroninių paviršinių baltymų antikūnai laikomi patogeniniais – anti-NMDAR imunoglobulinas G (IgG) lemia receptorių, svarbių sinapsinei transmisijai, pažeidimą. Anti-NMDAR encefalitas pirmiausia pasireiškia psichiatriniais simptomais - haliucinacijos, depresija, neretai šiems pacientams yra diagnozuojama šizofrenija. Vėlesnėje ligos eigoje pasireiškia motorinė simptomatika – chorėjiški judesiai, mutizmas, epilepsijos priepuoliai. Šios formos encefalitas dažniau pasireiškia jaunoms moterims (3,4); Anti-AMPA antikūnų atakuojami antigenai dažniausiai būna GluA1 ir GluA2 subvienetai, kurių didžiausias išplitimas aptinkamas hipokampo ir limbinės sistemos regionuose. Šie regionai yra atsakingi už atmintį, elgesį ir emocijas. Pažeidus šias sritis gali pasireikšti: atminties sutrikimai, psichozės – haliucinacijos, kliedesiai; traukuliai; dezorientacija, sunkumai suvokiant laiką ar vietą; elgesio pokyčiai – staigus asmenybės pasikeitimas; sutrikęs miegas; anti-LGI1 antikūnai destabilizuoja LGI1-ADAM kompleksą, pažeisdami neuronų impulsų jaudrumą hipokampe ir smilkininėse zonose. Pažeidimo metu pasireiškia kognityvinių funkcijų, elgesio sutrikimai bei specifinio pobūdžio -

fibrobrachialiniai distoniniai traukuliai (5,6). Anti-CASPR2 antikūnai trikdo CASPR2 ir kontaktino-2 sąveiką, gali išsivystyti kalio kanalų veikimo sutrikimai tiek centrinėje, tiek periferinėje nervų sistemoje. Didžioji dalis (apie 50%) pacientų susergera limbiniu encefalitu su jam būdinga simptomatika – atminties sutrikimai, traukuliai, elgesio sutrikimai. Anti-CASPR2 encefalitu daug dažniau serga vyresnio amžiaus vyrai (V 9:1 M) (7,8). Anti-GABA A antikūnai pažeidžia receptorių jonų kanalus, o anti-GABA B – B1 subvienetą. Dėl to sutrinka nervinių impulsų reguliavimas, sukeliama neuronų hiperjaudrumas. Dėl anti-GABA A nulemtų pokyčių pacientui atsiranda sunkiai kontroliuojami traukuliai, pasireiškiantys epilepsine būkle, o dėl anti-GABA B - limbinio encefalito klinikinė išraiška(9,10); Anti-DPPX antikūnai taip pat didina neuroninį jaudrumą. Pažeidimas lokalizuojasi hipokampe, smegenų kamiene bei smegenėlėse. Šio AE klinikiniai požymiai: gastrointestiniai simptomai, svaigimas, ataksija, kognityvinės funkcijos sutrikimas, traukuliai bei psichiatriniai sutrikimai (11). AE sergantys pacientai dažnai gerai reaguoja į imunoterapiją, nes antikūnų ir B limfocitų veiklos slopinimas padeda sumažinti uždegiminį procesą. Kai kuriais atvejais AE pradžia gali paskatinti auglys (paraneoplastinis procesas) arba prieš tai buvusi virusinė infekcija. Pavyzdžiui, anti-NMDAR encefalitas dažnai pasireiškia jaunoms moterims, sergančioms kiaušidžių teratoma, anti-CASPR2 siejamas su skydliaukės vėžiu, o anti-GABA B – su smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma. Šie atvejai yra vadinami paraneoplastiniais neurologiniais sindromais (PNS). PNS būdinga sunkesnė ligos eiga su intensyvesne simptomatika ir dažnesniais ligos recidyvais, ypač nepašalinus arba neradus naviko (7). Po *Herpes simplex* viruso sukulto encefalito, kai kuriems pacientams išsivysto antrinis anti-NMDAR encefalitas. Tai rodo autoimuninės reakcijos aktyvavimą po infekcijos. Šie pavyzdžiai atskleidžia sudėtingą ryšį tarp išorinių veiksnių ir autoimuninės encefalito patogenezės (12,13).

Kai kuriais atvejais aptinkami antikūnai prieš intraląstelinius neuronų antigenus – onkoneuroniniai antikūnai ir citoplazminiai antikūnai, tokie kaip anti-ANNA-1, anti-ANNA-2, anti-ANNA-3 (antikūnai, veikiantys 1, 2, 3 tipo neurolo branduolius), anti-PCA-1 ir anti-PCA-2 (antikūnai, veikiantys Purkinjė ląsteles 1, 2), anti-PNMA2 (antikūnas, veikiantis Ma2 baltymą), anti-CRMP5 (antikūnas prieš šoko mediatoriaus baltymą 5), anti-amfifizinas, anti-DNER (antikūnas, veikiantis su Delta/Notch tipo epidermio augimo faktoriumi susijusi receptorių). Tokiu atveju patogenezė grindžiama ląsteliniu – citotoksinių T limfocitų – atsaku. Tokie variantai visados sukelia PNS ir blogai reaguoja į imunoterapiją, nes CNS jau būna nebegrižtamai pažeista, ypač jei navikinis procesas nebūna eliminuotas. Pavyzdžiui, sergant su anti-ANNA-1 susijusiu limbiniu encefalitu, dažnai pasireiškia greita atminties ir sąmonės sutrikimų pažaidos progresija, tačiau dėl lėtinės T ląstelių CNS infiltracijos – atsakas į imunosupresinį gydymą būna nedidelis. Anti-ANNA-2 antikūnai yra susiję su kamieniniu encefalitu, kurio metu būdinga opsoklonusas-mioklonusas, galvinių nervų

neuropatijos, laringospazmas ir trizmas, o navikiniam procesui – krūties arba smulkialąstelinis plaučių vėžiai (SLPV). Radus anti-PCA-2 antikūnus gali pasireikšti limbinio encefalito klinika asocijuota su SLPV. Anti-PNMA-2 antikūnai yra susiję su germinacinių ląstelių, krūties, plaučių vėžiu. Šiems antikūnams būdinga smegenėlių degeneracija, kamieninis ir limbinis encefalitis. AE priklauso nuo humoralinio atsako (B ląstelėmis ir antikūnais), o esant citotoksiniam ląsteliniam atsakui (T ląstelėmis) pažeidimas klasifikuojamas kaip sukeltas PNS. Šis skirstymas svarbus prognozės ir gydymo pasirinkimo atžvilgiu. Tačiau ne visados galime rasti antikūnus, net ir esant klinikiniam AE vaizdui (2,14,15).

Seronegatyvus autoimuninis encefalitas (SAE) yra neurologinis sindromas, kuriam būdingi AE klinikiniai požymiai, tačiau nėra nustatomi jokie žinomi patogeniniai antikūnai nei kraujyje, nei likvoro skystyje. Tipiškai encefalitis prasideda ūmiai arba poūmiai – simptomai progresuoja per kelias dienas ar savaites, rečiau – per kelis mėnesius. Dažniausiai stebima pažintinių funkcijų, psichikos bei neurologinių funkcijų pažeidimai. Kognityviniai sutrikimai dažnai pasireiškia trumpalaikės atminties pablogėjimu, dezorientacija, sunkumais atliekant įprastas užduotis. Psichikos sutrikimai dažnai matomi ligos pradžioje - tai gali būti nerimas, depresija, nemiga, haliucinacijos arba kliedesiai. Dėl to AE neretai klaidingai diagnozuojamas kaip pirminis psichikos sutrikimas (pvz., šizofrenija, bipolinis sutrikimas), ypač jauniems pacientams (2). Tolimesnėje ligos eigoje klinikinį vaizdą papildo neurologiniai simptomai, o dažniausiai – traukuliai. Traukuliai pasireiškia daugumai AE pacientų, dažnai jie būna židininiai, kilę iš smilkininių skilčių, bet gali būti ir generalizuoti. Progresuojant ligai gali mažėti sąmonės lygis – nuo mieguistumo iki stuporo ar komos, ypač kai pažeidžiami limbinės ar smegenų kamieno sritys. Sunkesniais atvejais stebima autonominė disfunkcija: kraujospūdžio, širdies ritmo svyravimai, kvėpavimo slopinimas. Paciento neurologinės būklės vertinimui ir atsako į gydymą stebėjimui naudojamos modifikuota Rankin skalė (mRS) ir autoimuninio encefalito klinikinio įvertinimo skalė (CASE, angl. *Clinical Assessment Scale in Encephalitis*). Modifikuota Rankin skalė vertina pacientų neįgalumo laipsnį, dėl neurologinių funkcijų sutrikimo. CASE skalė atsižvelgia į paciento klinikinį vertinimą, pagal devynis kriterijus (traukulių pasireiškimą, atminties sutrikimus, psichiatrinius simptomus, sąmonę, kalbą, diskineziją/distoniją, ataksiją, smegenų kamieno disfunkciją ir silpnumą) (2,16–18).

SAE klinika gali atitikti visus šiuos požymius. Kai kuriais atvejais ji identiška serologiškai teigiamoms formoms – tik antikūnų tyrimai būna neigiami. Kitais atvejais klinikinis vaizdas būna netipiškas, su plačiau išplitusiais CNS simptomais ar lėtesne eiga. Tyrimai rodo, kad seronegatyviems atvejams būdinga didesnė klinikinė įvairovė ir neapsiribojama vien limbinių struktūrų pažeidimu - būna daugiažidininė neurologinė simptomatika, netipinė eiga, lėtesnis progresavimas. SAE diagnozė taikoma atliktus išsamią diferencinę diagnostiką - atmetus infekcines ir kitas alternatyvias

encefalopatijos priežastis bei atlikus autoantikūnų panelės analizę. Seronegatyvumo sąvoka yra reliatyvi – rezultatai gali būti klaidingai neigiami dėl netinkamo tyrimų atlikimo (pvz., tirtas tik serumas, nors kai kurie antikūnai aptinkami tik likvore), ribotos testų apimties ar nepakankamai jautrių metodų. 2016 m. Graus pasiūlė AE diagnostikos kriterijus, kuriuose aprašo ir seronegatyvius atvejus. Panaudotas terminas „tikėtinas autoimuninis encefalitas be antikūnų“ (angl. ANPRA – *antibody-negative but probable autoimmune encephalitis*) – juo apibūdinami pacientai, turintys AE būdingą klinikinį vaizdą ir CNS uždegimo požymius, tačiau nėra nustatyti jokie žinomi autoantikūnai. Šio encefalito kriterijai yra matomi 1 lentelėje.

1. Lentelė. Graus, 2016 m. seronegatyviojo autoimuninio encefalito diagnostiniai kriterijai.

SAE* diagnozuojamas tik atitikus visus 4 kriterijus:	
1.	Poūmė (mažiau nei 3 mėnesiai) šių simptomų pradžia: darbinės (trumpalaikės) atminties sutrikimas, sutrikusi sąmonės būklė, letargija arba psichiatriniai simptomai
2.	Kitų žinomų autoimuninių encefalitų sindromų (pvz.: limbinio encefalito, Bickerstaff smegenų kamieno encefalito, ūmaus diseminuoto encefalomyelito) diagnozės paneigimas
3.	Neigiami žinomų autoantikūnų tyrimai ir bent du iš sekančių kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> • Galvos smegenų MRT* pakitimai būdingi autoimuniniam encefalitui • Smegenų skystyje – pleocitozė (daugiau nei 5 leukocitai per mm³), oligokloninės juostos arba padidėjęs IgG* indeksas • Smegenų biopsijoje nustatyti uždegiminiai pakitimai nesukelti kitų patologinių priežasčių (pvz. naviko)
4.	Ekskliudotos kitos ligos

*SAE – seronegatyvus autoimuninis encefalitas; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; IgG – imunoglobulinas G.

Kitas apibrėžimas taikomas limbinio encefalito atvejui, kai pacientas turi tipišką kliniką (poūmis atminties sutrikimas, dezorientacija, traukuliai, psichiatriniai simptomai) ir būdingus magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo pakitimus (bilateralinis vidinės smilkininės srities T2/FLAIR signalų hiperintensyvumas). Tokiu atveju klinikinę diagnozę galima pagrįsti remiantis tik klinika ir MRT vaizdais, net nenustačius encefalitui būdingų autoantikūnų. Tuo tarpu pacientai, kurių MRT nėra būdingas ar yra normalus ir antikūnų testai neigiami, yra įtraukiami į „tikėtino AE“ kategoriją – šiai grupei dažnai priskiriami seronegatyvūs atvejai su netipiniu klinikiniu vaizdu arba difuziniu CNS pažeidimu. Šis kriterijų išplėtimas labai svarbus praktikoje, nes leidžia pradėti gydymą nesant serologinio patvirtinimo (2,19).

Tyrimai rodo, kad seronegatyvūs atvejai gali sudaryti iki 50% visų AE. Atliktoje analizėje beveik pusė pacientų su aiškiais klinikiniais AE požymiais neturėjo žinomų antikūnų. Yra kelios galimos seronegatyvumo priežastys: ligą gali sukelti iki šiol nežinomi autoantikūnai – yra didelė tikimybė, jog egzistuoja kiti autoantikūnai galintys sukelti autoimuninį encefalitą, tačiau jie yra neatrasti arba neįtraukti į tiriamųjų antikūnų spektrą; AE gali būti nulemtas T limfocitų reakcijos be humoralinio atsako ir analogiškai - esant paraneoplastiniams encefalitam, autoimuninį procesą inicijuoja navikinės masės; gali būti klaidingai neigiami rezultatai dėl tyrimo metodų ribotumo arba netinkamo mėginių paėmimo laiko (pvz., pradėtas gydymas steroidais prieš mėginio paėmimą). Dalis seronegatyvių pacientų laikui bėgant priskiriami naujai atrastų autoantikūnų grupėms – tai rodo, jog dabartinis testų spektras dar neapima visų galimų patogeninių taikinių. Diagnozuojant naviką, kuriam yra būdingas moksliskai įrodytas pasireiškimas kartu su smegenų uždegimu, net ir nesant antikūnams, gali būti diagnozuojamas PNS. Nemaža šių pacientų dalis turi riziką susirgti neoplastiniu procesu, vieno tyrimo duomenimis iki 50% limbiniu encefalitu sergančių pacientų atvejais buvo diagnozuotas vėžys (plaučių, sėklidžių ar krūties, rečiau timomos). Tyrimų atlikimo laikas taip pat gali suteikti klaidingai-neigiamus rezultatus, pvz. - anti-NMDAR encefalito atveju antikūnai kartais gali būti neaptinkami kraujo serume, o tik smegenų skystyje. Neatlikus liumbalinės punkcijos ir likvoro tyrimo encefalitui būdingi antikūnai gali būt nerasti (13,20–22).

Diagnostiniu požiūriu AE (ypač seronegatyvus) kelia nemenką iššūkį, todėl būtina remtis ne tik klinicine išraiška, bet ir išsamiais paraklinikiniais tyrimais. Pagal naujausias rekomendacijas, visais įtariamo AE atvejais turi būti atlikta galvos smegenų MRT, EEG, smegenų skysčio (likvoro) tyrimas bei išsamus infekcinių, toksinių, metabolinių ir onkologinių priežasčių įvertinimas ir atmetimas. Nors nei vienas iš šių tyrimų nėra visiškai specifiškas AE, jų derinys leidžia pagrįsti CNS uždegimą bei atmeti kitas galimas simptomatikos etiologijas (2).

Galvos smegenų MRT yra vienas svarbiausių tyrimų AE diagnostikoje. Dažniausiai AE pacientų MRT vaizduose fiksuojama - T2/FLAIR sekose matomas padidėjęs signalas smilkininių skilčių vidinėse srityse – hipokampe, migdole. Tai būdinga limbiniam encefalitui. Tokie pakitimai laikomi specifiskais AE požymiais, ypač kai jie lydimi atminties sutrikimų, traukulių ar elgesio pokyčių. Šios MRT išvados yra įtrauktos į Graus et al. 2016 m. kriterijus kaip vienas iš pagrindinių AE požymių. Vis dėlto MRT pokyčiai gali būti ir už limbinės sistemos ribų – smegenų žievėje, smegenų kamiene, smegenėlėse, baltosios medžiagos srityse. Kai kurios AE formos, pvz., anti-NMDAR encefalitas, dažnai neturi jokių MRT pokyčių – tik apie 50% atvejų MRT būna patologinių radinių. Tačiau tai nereiškia, kad liga atmetama: klinikiniai simptomai ir kiti tyrimai (EEG, likvoras) leidžia diagnozuoti AE ir esant nepakitusiai galvos MRT vaizdui (19,20,23).

Seronegatyvių atvejų MRT taip pat gali būti be akivaizdžių pakitimų, tačiau esant aiškiems klinikiniais požymiams, net ir subtilūs pakitimai padeda patvirtinti diagnozę. Kai kuriais atvejais pažangūs vaizdiniai tyrimai, tokie kaip fluorodeoksi gliukozės – pozitronų emisijos tomografija (FDG-PET), gali parodyti židininį hiper- ar hipometabolizmą, net kai MRT pokyčių nėra. Todėl PET skenavimas gali būti svarbus įrankis seronegatyvių AE atvejų diagnostikoje, ypač kai klinika atitinka encefalito vaizdą, o įprastų tyrimų rezultatai netikslūs (24,25).

EEG yra dar vienas svarbus tyrimas įtariant autoimuninį encefalitą. Nors EEG pakitimai nėra specifiški, jie dažnai atspindi encefalopatijos buvimą. Daugumai AE pacientų EEG parodo difuzinį ar židininį delta aktyvumo sulėtėjimą, kuris rodo smegenų žievės disfunkciją. Limbinio encefalito atveju neretai stebimos židininės smilkininės srities epileptiforminės iškrovos ar ritminė delta veikla (2,26).

Vienas iš išskirtinių EEG radinių yra vadinamasis „ekstremalus delta šepetėlis“ – tai bioelektrinė veikla, kuriai būdinga greitas beta aktyvumas, įterptas į lėto delta ritmo foną. Šis aktyvumas nustatomas apie 30 % anti-NMDAR encefalitu sergančių pacientų ir laikomas diagnostišku šios AE formos biomarkeriu, ypač sunkių ligos formų metu. Jo buvimas dažnai koreliuoja su prailgėjusiu ligos laikotarpiu bei intensyviosios terapijos poreikiu (27).

Tuo tarpu seronegatyviuose atvejuose EEG rezultatai gali būti panašūs – dažnai nustatomas difuzinis arba židininis lėtas aktyvumas, kuris sustiprina klinikinį įtarimą dėl encefalopatijos. Epileptiforminiai pakitimai, tokie kaip smilkininiai pikai ar traukulių aktyvumas, taip pat dažnai pastebimi ir prisideda prie AE diagnozės pagrindimo. Ypač svarbu atkreipti dėmesį į tuos atvejus, kai MRT normalus – EEG gali būti vienas iš nedaugelio rodiklių, patvirtinančių smegenų funkcijos sutrikimą (28,29).

Smegenų skysčio (likvoro) analizė irgi yra vienas iš diagnostinių pagrindų sudarančių veiksnių AE nustatymui. Dažniausiai nustatoma lengva arba vidutinio laipsnio limfocitinė pleocitozė, baltymo koncentracijos padidėjimas ir imunologiniai pokyčiai – pavyzdžiui, oligokloninės juostos. Anti-NMDAR encefalito atveju iki 60% pacientų nustatomi likvoro pakitimai, o kai kuriais atvejais antikūnai būna aptinkami tik likvoro, o ne serume. Todėl svarbu atlikti abu tyrimus (serumo ir likvoro), kad būtų užtikrintas maksimalus jautrumas. Esant tipinei klinikai ir likvoro pakitimams, net jei antikūnai nerandami, galima pagrįstai diagnozuoti seronegatyvų AE, jei esame atmetę kitas diagnozes, kaip virusinis encefalitas, navikas ar kiti neurologiniai sutrikimai (30,31).

Gydymo strategijos AE, įskaitant seronegatyvius atvejus, atveju yra paremtos laipsnišku imunomoduliuojančiu požiūriu. Imunoterapija AE atvejais turi būti pradama kuo anksčiau, nes laiku taikytas gydymas ženkliai pagerina išiečių rezultatus ir sumažina ilgalaikių liekamųjų simptomų tikimybę. Pirmos eilės gydymui dažniausiai naudojami aukštos dozės kortikosteroidai (pvz.,

metilprednizolonas 1 g/d 5 dienas po kurso tęsiant peroralinį prednizoloną), intraveninis imunoglobulinas (IVIG, 2 g/kg per 5 dienas) arba plazmaferezės (5–7 seansai per 1–2 savaites). Šios priemonės gali būti taikomos atskirai arba kartu, atsižvelgiant į paciento būklę ir gydymo prieinamumą. Klinikinė patirtis rodo, kad dauguma pacientų (tiek seropozityvių, tiek seronegatyvių) rodo teigiamą atsaką į pirmos eilės imunoterapiją – pagerėjimas dažniausiai pastebimas per 2–4 savaites nuo gydymo pradžios. Visgi esant nepakankamam atsakui į pirmos eilės gydymą, reikia apsvarstyti antros eilės imunoterapijos skyrimą. Dažniausiai tam naudojamas rituksimabas – monokloninis CD20 antikūnas, sukeliantis B limfocitų kiekio sumažėjimą, kuris sustabdo autoantikūnų gamybą. Kita antros eilės priemonė – ciklofosfamidai, citotoksinis imunosupresantas, dažniau naudojamas tais atvejais, kai įtariamas T ląstelių dominuojantis imuninės sistemos atsakas, kuris būdingas tam tikriems seronegatyviems ar paraneoplastiniams AE atvejams. Esant blogam atsakui į įprastą gydymą galima terapija alternatyviais biologiniais vaistais - bortezumibu (32–34).

Dabartinėse klinikinėse gairėse pabrėžiama, kad gydymo poreikis turi būti vertinamas nepriklausomai nuo antikūnų buvimo – jei klinikiniai kriterijai atitinka AE, gydymas turi būti pradėtas net ir esant neigiamiems serologiniams tyrimams. Tyrimai rodo, kad seronegatyvūs pacientai, kurie gavo tiek pirmos, tiek antros eilės imunoterapiją, turėjo panašius arba net geresnius rezultatus nei seropozityvūs, jei gydymas buvo pradėtas laiku (35).

Palaikomasis gydymas AE atvejais dažnai taikomas siekiant išvengti atkryčių, ypač tiems pacientams, kuriems buvo sunki ligos eiga arba kurių remisija buvo pasiekta tik po antros eilės imunoterapijos. Dažniausiai palaikomajam gydymui skiriami imunosupresantai, tokie kaip azatioprinai ar mikofenolato mofetilis, kurie vartojami mažiausiai 6–12 mėnesių. Nors nėra aiškių gairių seronegatyvių AE atvejais, klinikinė praktika rodo, kad ilgalaikis gydymas gali būti naudingas, ypač jei pacientas turėjo atkryčių ar nepilną remisiją. Ilgalaikės AE pasekmės priklauso nuo daugelio aspektų: ligos tipo, paciento amžiaus, pradėto gydymo laiko, pažeidimo lokalizacijos MRT vaizduose ir klinikos. Nors dauguma pacientų, ypač sergantys anti-NMDAR encefalitu, pasiekia geras funkcines išėtis, kiti gali turėti liekamųjų simptomų. Dažniausios ilgalaikės komplikacijos – pažintinės funkcijos sutrikimai (ypač atminties ir dėmesio), emociniai ar elgesio pokyčiai, depresija, nerimas, nuovargis. Kai kuriems pacientams ilgai išlieka traukulių pasikartojimo rizika net ir pasiekus klinikinę remisiją, ypač jei liga truko ilgai ar buvo vėluojama pradėti gydymą. Todėl pacientų reabilitacija, psichologinis palaikymas ir socialinė integracija tampa svarbi gydymo dalis (36).

SAE išlieka sudėtinga, tačiau itin svarbi klinikinė būklė, kurios savalaikis atpažinimas gali iš esmės pakeisti paciento prognozę. Nepaisant to, kad šiems pacientams nenustatomi žinomi autoantikūnai, jų klinikinis vaizdas, tyrimų duomenys ir atsakas į gydymą dažnai visiškai atitinka seropozityvių AE formų eigą. Pastarųjų metų tyrimai aiškiai parodė, kad net ir seronegatyvių pacientų imuninė sistema

dalyvauja CNS pažeidimo procese – tai gali vykti per dar neidentifikuotus antikūnus arba per T limfocitų dominavimą uždegiminėje reakcijoje. Diagnostikos ir gydymo gairių plėtra leido įtraukti šiuos atvejus į AE spektrą, užtikrinant, kad pacientai nebūtų palikti be tinkamo imunomoduliuojančio gydymo vien dėl neigiamų antikūnų rezultatų. Būtinybė vertinti visą klinikinį vaizdą – MRT, EEG, likvoro tyrimus, navikų paiešką, infekcijų atmetimą – yra esminė. Dėl šios priežasties būtina skatinti gydytojų budrumą ir žinias apie netipinius AE variantus, ypač seronegatyvius (2,37).

SAE pacientai gali pasiekti labai gerų rezultatų, jei gydymas pradedamas laiku. Tyrimai rodo, kad net ir nesant antikūnų, atsakas į imunoterapiją būna geras, o ilgalaikė prognozė palanki daugumai pacientų. Vis dėlto išlieka daug neišspręstų klausimų – reikia tolesnių tyrimų, siekiant identifikuoti naujus antikūnus, pagerinti diagnostikos jautrumą ir tikslumą bei individualizuoti gydymo strategijas pagal AE potipius. Klinikiniu lygmeniu svarbiausia išlieka ankstyvas ligos atpažinimas ir greita terapinių intervencijų pradžia – tai išlieka pagrindiniu veiksniu siekiant sumažinti neurologinę negalią ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę (36).

Šis darbas yra aprašomojo pobūdžio retrospektyvinė klinikinių atvejų analizė, siekiant įvertinti SAE pacientų klinikinius simptomus, diagnostinį procesą ir gydymo rezultatus. Šie atvejai buvo pasirinkti dėl jų diagnostinio sudėtingumo, neigiamų serologinių tyrimų bei išsamios dokumentacijos, leidžiančios atlikti visapusišką diagnostinių tyrimų, gydymo taktikos ir baigčių įvertinimą. Tikslas – įvertinti, kaip pacientai, kuriems nebuvo nustatyti autoantikūnai, buvo diagnozuoti ir gydyti remiantis dabartiniais AE diagnostikos kriterijais.

4. METODAI

Baigiamojo darbo teorinė dalis buvo parengta atliekant išsamią literatūros apžvalgą, naudojantis 54-iais recenzuotais moksliniais šaltiniais, publikuotais per pastaruosius 10 metų. Pacientai gydyti Vilniaus universitetinėje ligoninėje Santaros Klinikos, neurologijos skyriuje.

Pasirinkti pacientai, kuriems buvo: diagnozuotas AE ir visi standartiniai neuroniniai autoantikūnai (serume ir likvore) buvo neigiami; diagnozė nustatyta pagal Graus ir kt. 2016 m. siūlomus tikėtino AE kriterijus prieinama visa klinikinė dokumentacija, laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai.

Pacientų duomenys buvo surinkti iš ligoninės medicininių dokumentų. Iš pacientų buvo gautas raštiškas sutikimas dėl jų sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais.

Atlikta analizė remiantis: demografiniais duomenimis; simptomų pradžia ir eiga; psichiatriniais ir neurologine simptomatika; MRT aprašymais; EEG aprašymais; smegenų skysčio analizėmis; autoimuninių antikūnų tyrimų rezultatais; navikų paieškos tyrimais; pasirinktais gydymo metodais ir atsaku į gydymą.

5. TYRIMO REZULTATAI

5.1. Atvejis Nr. 1 – 20 metų moteris

Pacientė, gimusi 2004 m., liga pirmiausia pasireiškė psichikos sutrikimais, prasidėjusiais 2018 m. Jai buvo diagnozuota anoreksija, depresija su psichozės epizodais ir paranoidinė šizofrenija. 2021 m. liepos mėn. įvyko pirmasis generalizuotas epilepsijos priepuolis, po kurio metus laiko sekė dar du priepuoliai. Padaryti galvos smegenų MRT vaizdai 2021-07 – be pataloginių pakitimų, EEG - lokalus jaudrumo sutrikimas abipus centro-frontaliai, ritmiškos 3 Hz delta bangos. Nepaisant daugybinių hospitalizacijų psichiatrijos skyriuose ir dažnų vaistų korekcijų, pacientės neurologinė ir psichikos būklė negerėjo.

Nuo 2022 m. pacientei suintensyvėjo psichozinė simptomatika – regos ir klausos haliucinacijos (pvz.: mato moterį, kuri stebi ją, komentuoja jos elgesį bei kačiuką kairiajame regos lauke), imperatyvios haliucinacijos (pvz.: balsai liepia badauti, nusižudyti ir mirti). Taip pat merginai reiškėsi ir negatyvi šizofrenijos simptomatika: apatija, hipotimija, be to pacientę vargino sutrikęs miegas, suicidinės mintys. Funkcinio vertinimo skalės: mRS – 4; CASE – 7. Iki 2022 m. lapkričio ji buvo hospitalizuota 9 kartus, taikyta antipsichotinė medikamentinė terapija - kariprazinas, klopazinas, vartojo antidepresantus – fluoksetiną, fluvoksamimą, trazodoną, farmakoterapija nedavė kliniškai reikšmingo pagerėjimo. Vartojo vaistus nuo epilepsijos - lamotriginą, valproatus bei priepuoliams nutraukti – midazolamą. Atlikti kraujo tyrimai: C reaktyvusis baltymas – 1 mg/L, eritrocitų nusėdimo greitis – 17 mm/h, leukocitai – $12,4 \times 10^9/L$, kalis – 3,1 mmol/L. Kraujo tyrimų rezultatai nespecifiški AE, yra leukocitozė ir lengvo laipsnio hipokalemija. Ištirta kepenų ir inkstų funkcija- norma.

Pakartotinė MRT 2022-11-14 parodė edeminius pakitimus kairiajame hipokampe ir migdolinėje liaukoje, kas leido įtarti uždegiminį ar autoimuninį procesą limbinėje srityje. Tuo pačiu metu atlikti EEG tyrimai rodė padidėjusį žievės dirglumą, paroksizminę aštrių bangų veiklą frontotemporaliniuose regionuose ir „delta šepetėlio“ tipo aktyvumą – tai dažnas radinys AE, ypač anti-NMDAR tipo, atvejais. Taip pat fiksuotas bendras fono aktyvumo sulėtėjimas.

Siekiant įvertinti galimą autoimuninę kilmę, 2022 m. pabaigoje buvo atlikta lumbalinė punkcija ir autoantikūnų tyrimai serume bei likvoro. Smegenų skystyje rasta 11 leukocitų/ μL (7 limfocitai, 4 monocitai), baltymas – 0,312 g/l (norma nuo 0.15g/l iki 0.45 g/l), normali gliukozė, atipinių ląstelių nerasta. Ištirti antikūnai prieš neurono paviršiaus ar sinapsės baltymus (anti-

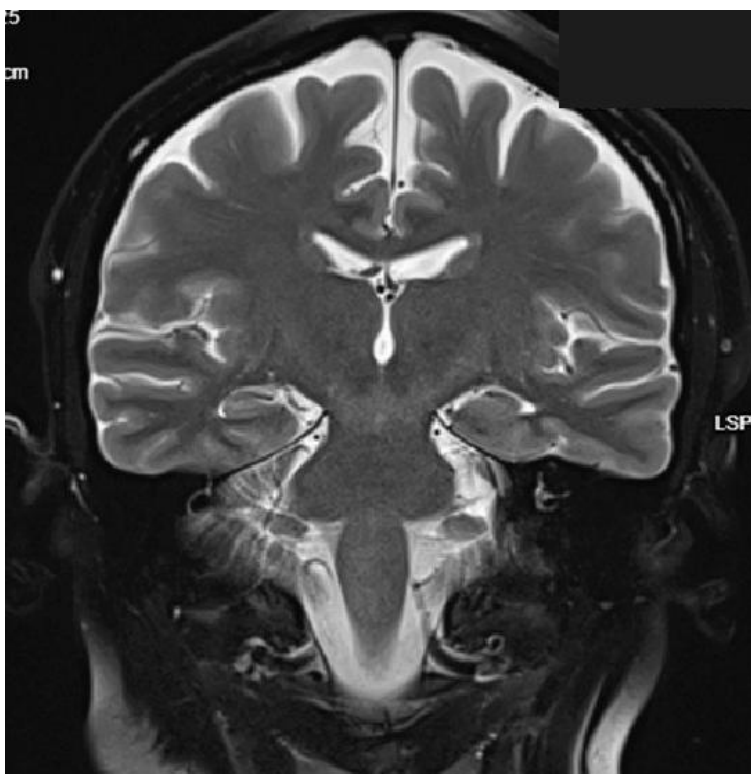
NMDAR,, anti-AMPA-1, anti-AMPA-2, anti-CASPR-2, anti-LGI-1, anti-GABAR B1/B2) serume ir likvoro – atsakymai neigiami. Taip pat serume atlikta antineuroninių antikūnų (anti-amfifizinas, anti-CV-2, anti-PNMA-2, anti-ANNA-1, anti-ANNA-2, anti-PCA-1, anti-rekoverinas, anti-SOX1, anti-titinas) tyrimai – atsakymai neigiami, išskyrus anti-titino markerį (ribinis teigiamumas), tačiau šis antikūnas nėra specifinis AE ir dėl to kliniškai nereikšmingas.

Remiantis klinikiniu vaizdu ir tyrimų rezultatais, 2022 m. lapkričio mėn. buvo nustatyta tikėtina AE diagnozė (seronegatyvus, tikėtinas anti-NMDAR pobūdžio). Pradėta pulsinė metilprednizolono terapija (iš viso 3 g per 3 dienas) ir atliktos 6 plazmaferezės procedūros. Namuose pacientė vartojo peroralinį prednizoloną 60 mg. Po kelių dienų pagerėjo miegas, mėnesiui laiko sumažėjo haliucinacijos – „moteris“ išnyko, tačiau išlieka kačiuko vaizdiniai kairiajame regos lauke. Gydymą toleravo gerai. Objektyvi židininė neurologinė simptomatika nestebima. Atliktoje pakartotinėje elektroencefalogramoje 2022-12 - teigiama dinamika, normalus foninio aktyvumo dažnis, išsidėstymas, negausus lėtas aktyvumas.

Po mėnesio haliucinacinė simptomatika atsinaujino, atsirado nemiga, židininiai neurologiniai simptomai – dešinės plaštakos ir kojos tirpimai. Vėliau ištyrimo metu nustatyta: hiporefleksija dešinėje, hiperestezijos, teigiamas kelio-kulno mėginys kairėje bei arefleksija kairiajame pade. Dėl šių naujų simptomų atsiradimo ir išliekančios senos simptomatikos. 2023-01 galvos smegenų MRT stebimas kairiojo hipokampo pastorėjimas su signalo pokyčiais, kairiojo migdolinio kūno padidėjimas (1 pav.). Buvo nuspręsta taikyti antros eilės gydymo metodą. 2023-02-06 buvo skirta pirmoji rituksimabo 1 g ir metilprednizolono 1 g infuzijos. Rituksimabo infuzijos metu atsirado diskomfortas, tinimo jausmas gerklėje. Suleista 8 mg deksametazono, simptomai praėjo. Po pirmojo imunoterapijos kurso pagerėjo miegas, kita simptomatika išliko. Iki antrosios rituksimabos dozės buvo vartojamas prednizolonas 30 mg per parą. Antroji rituksimabo dozė suleista po dviejų savaitių, peroralinio prednizolono dozė sumažinta iki 20 mg per parą, palaipsniui prednizoloną nutraukiant. Gydymą toleravo gerai, savijauta palaipsniui gerėjo, buvo pilnai išnykusi simptomatika vienam mėnesiui laiko. Po 3 mėn. (2023-05) įvyko ligos paūmėjimas, sugrįžo prieš tai matyti vaizdiniai. Atliktas viso kūno kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas dėl provokuojančio veiksnio – teratomos, paieškos. Navikinis procesas nebuvo rastas. Praėjus pusei metų būklė stabilizavosi, simptomatika regresavo. Pacientė jautėsi sveika, nutraukti antipsichotiniai vaistai.

Kadangi per pastaruosius metus buvo pasikartojęs ligos paūmėjimas, 2024 m. vasarį suleista trečioji rituksimabo dozė. Šiuo metu pacientė nebepatyrė haliucinacijų. Klinikinė būklė išliko stabili, funkcionalumas – visiškai atstatytas. Toliau buvo tęsiamas gydymas lamotriginu epilepsijos priepuolių prevencijai.

Paskutinis galvos smegenų MRT tyrimas (1 paveikslas) rodė išlikusius, bet neprogresuojančius silpnus pakitimus kairėje limbinėje srityje, be naujų pažeidimų ar kontrasto sustiprėjimo. Paskutinio apsilankymo metu (2024-06) - pasiekta SAE remisija, apie metus laiko jokių simptomų nėra, pacientė jaučiasi sveika, socialiai funkcionuojanti, be neurologinio deficito, mRS – 0, CASE – 0.



1. Paveikslas. Galvos smegenų MRT (2023-01). T2W režimas, koronarinė plokštuma.

5.2. Atvejis Nr. 2 – 80 metų vyras

Pacientas gimęs 1944 m., jam buvo diagnozuota epilepsija 2018 metais, vartojo levetiracetamą ir klonazepamą priepuolių kontrolei. Iki 2022 metų pabaigos buvo stabilios būklės. Atsirado trumpalaikiai priepuolių epizodai, trunkantys iki 2 minučių, kurių metu pacientas tapdavo dezorientuotas, nereaguodavo, sunkiai atsigaudavo, o pačio epizodo neprisimindavo. Tuo pat metu išryškėjo ir demencijos simptomai – vyras kartodavo tuos pačius klausimus, pamiršdavo kaip naudoti buitinius daiktus (pvz.: kaip užkaisti arbatinuką), žiūrint į veidrodį matė vietoj savo galvos – vazoną. Netrukus atsirado ir depresiniai simptomai – pacientas kartojo, kad esąs našta šeimai, išsakydavo norą

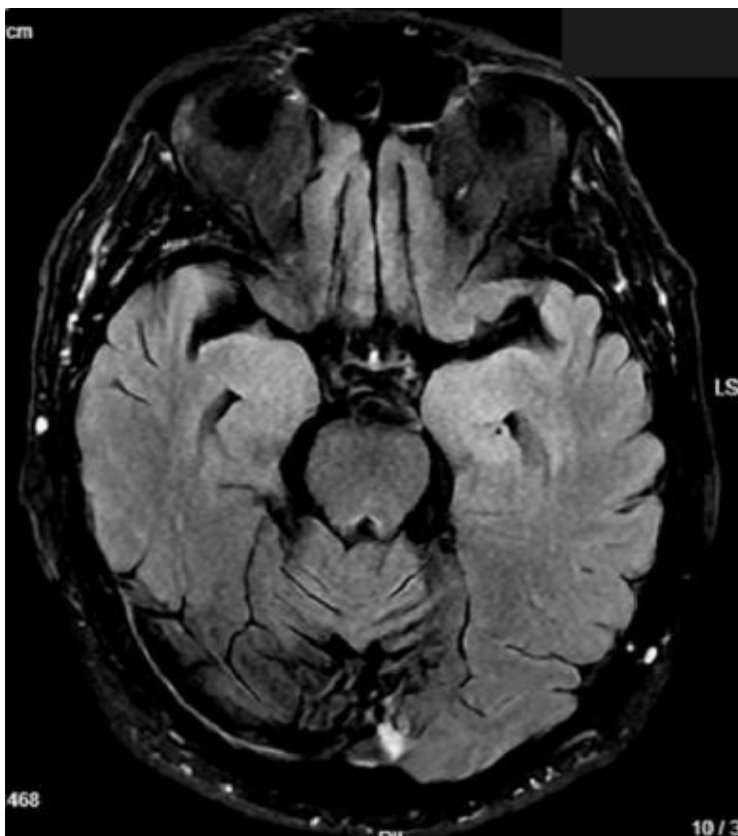
mirti ir bandė nusižudyti. Atliktas protinės būklės trumpas tyrimas (MMSE) – 23 balai, lengvas kognityvinis sutrikimas.

Prieš tai 2021 m. buvo atliktas galvos smegenų MRT, kuriame matyti ankstesnės trombozės požymiai, smegenėlių involiuciniai pakitimai. 2022 m. pabaigoje atliktas EEG registravo sulėtėjusį aktyvumą abiejose smilkininėse srityse, labiau išreikštą dešinėje pusėje, su smailiomis bangomis. Po šio apsilankymo buvo įtartas AE, atlikti autoantikūnų tyrimai ir MRT. 2023-01 galvos smegenų MRT išvados lyginant su praeitais vaizdais: migdoliniai kūnai yra didesni, didesnio intensyvumo, nežymiai didesnio intensyvumo *uncus* bei bazaliau esanti smilkininių polių medialinė žievė. Pokyčiai EEG ir MRT būdingi AE. Ištirti antikūnai prieš neurono paviršiaus ar sinapsės baltymus (anti-NMDAR, anti-AMPA-1, anti-AMPA-2, anti-CASPR-2, anti-LGI-1, anti-GABAR B1/B2) serume ir likvoro – atsakymai neigiami. Taip pat serume atlikta antineuroninių antikūnų (anti-amfifizinas, anti-CV-2, anti-PNMA-2, anti-ANNA-1, anti-ANNA-2, anti-PCA-1, anti-rekoverinas, anti-SOX1, anti-titinas) tyrimai – atsakymai neigiami, išskyrus anti-titino markerį (ribinis teigiamumas), tačiau šis antikūnas nėra specifinis AE ir dėl to kliniškai nereikšmingas. Atlikta likvoro analizė: baltymas – 0,504 g/l (norma nuo 0.15 g/l iki 0.60 g/l), leukocitai – 2/mikroL. Paciento funkcinio įvertinimo skalių rezultatai diagnozavus SAE: mRS – 3, CASE – 7.

2023 m. pradžioje diagnozavus seronegatyvų autoimuninį encefalitą buvo pradėtas gydymas 1 g metilprednizolono infuzija (2 dienas), vėliau 500 mg metilprednizolono infuzija (2 dienas). Po gydymo paskirtos prednizolono 50 mg tabletės parai. Metilprednizolono infuzijos pradžioje buvo atlikti eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) ir C reaktyvaus baltymo tyrimai. Tiek ENG, tiek CRB rodikliai buvo normos ribose, bet sulašinus metilprednizolono pulsterapijos kursą buvo stebėtas jų sumažėjimas, ENG (mm/h) 9 -> 2, CRB (mg/l) 6 -> 0. Šios hospitalizacijos metu pastebėta ir kliniškai teigiama dinamika - sumažėjo galvos skausmas, spaudimas kaktos srityje, pagerėjo miegas, gydymo eigoje nebuvo sumišimo epizodų. Po mėnesio atlikus MMSE tyrimą stebėtas nedidelis pagerėjimas – 24 balai (+1 balas).

Pakartotinio vizito metu, trys mėnesiai nuo gydymo pradžios, pakartoti kontroliniai tyrimai: galvos smegenų MRT (2 paveikslas) vaizduose migdoliniai kūnai, *uncus* bei bazaliau esanti T polių medialinė žievė išlieka panašios apimties, tačiau dinamikoje mažesnio intensyvumo; EEG – bendriniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai, dominuojantis lėtas aktyvumas dešinėje temporalinėje srityje ir smailiomis teta- delta bangomis dešinėje temporalinėje srityje. Paciento savijauta kiek geresnė – vyras žvalsnis, miega gerai, išnyko trumpalaikiai atsijungimai dienos metu, tačiau išlieka bendro silpnumo epizodai trunkantys iki 2 minučių, jų metu jaučiasi silpnai, negali atsikelti, paeiti. MMSE - 25 balai. Paciento gydymas buvo koreguotas – palaipsniui sumažintas ir nutrauktas

peroralinis prednizolonas, paskirtas ir pradėtas įsotinimas azatioprinu 25 mg du kartus per dieną, didinant iki 50 mg 2 kartus per dieną. Tęsiamas priešepilepsinis gydymas levetiracetamu.



2. Paveikslas. Galvos smegenų MRT (2023-01). T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.

Po kelių savaičių (2023-05) silpnumo epizodai regresavo, pagerėjo fizinio krūvio tolerancija, išliko psichiatriniai simptomai – nenoras gyventi. 2023-11 pacientas buvo hospitalizuotas dėl ūminio miokardo infarkto. Gydomo stacionare metu, pacientui pasireiškė deliras – tapo neramus, dezorientuotas vietoje, nekritiškas savo būklei. Deliras per kelias dienas regresavo, išrašytas iš ligoninės geros savijautos.

Paskutinė konsultacija (2024-11) - tęsiama imunoterapija azatioprinu, paciento sveikatos būklė palaipsniui gerėja, gerėja atmintis, nėra trumpalaikių atsijungimų dienos metu, mRs – 0, CASE - 1, o MMSE tyrimo rezultatas išlieka 25 balai – lengvas kognityvinis sutrikimas. Kontrolėje buvo atlikta EEG – bioelektrinio jaudrumo didėjimas bitemporaliai, lyginant su ankstesnėmis EEG stebima teigiama dinamika. Nestebimi priepuoliai, dėl to sumažintas priešepilepsinis gydymas levetiracetamu – nuo 500 mg du kartus per parą iki 250 mg du kartus per parą. Sumažinus levetiracetamo dozę – priepuolių, atsijungimų nebuvo.

6. DISKUSIJA

6.1. Tyrimo rezultatų santrauka

Šiame darbe pristatyti du kliniškai skirtingi SAE atvejai. Pirmuoju atveju – 20-metė moteris – liga prasidėjo nuo ryškių psichiatrinių simptomų paauglystėje, dėl kurių jai ilgą laiką buvo diagnozuojami pirminiai psichikos sutrikimai (anoreksija, depresija, šizofrenija). Vėliau pacientė patyrė epilepsijos priepuolius, o atlikus tyrimus nustatyti limbinės srities pokyčiai (hipokampo edema galvos smegenų MRT) ir būdingas „delta šepetėlio“ aktyvumas EEG, šie tyrimai leido įtarti autoimuninį encefalitą. Autoantikūnų prieš įprastus antigenus tyrimai buvo neigiami, tačiau, atsižvelgus į kliniką bei pagal Graus ir kolegų (2016) kriterijus, diagnozuotas tikėtinas seronegatyvus AE (36). Pradėjus imunoterapinį gydymą (pulsinis metilprednizolonas, plazmaferezės, nesant pakankamam atsakui, vėliau – rituksimabas), pacientės būklė palaipsniui reikšmingai pagerėjo – išnyko haliucinacijos, normalizavosi elgesys, EEG ir MRT rodė teigiamą dinamiką. Antruoju atveju – 80-metis vyras – klinika pasireiškė progresuojančiais trumpais epilepsiniais epizodais, atminties sutrikimu bei regos haliucinacijomis. Pirmiausia, šio paciento kliniką buvo bandyta diferencijuoti su senatvine demencija, tačiau staigi simptomų pradžia, dezorientacijos epizodai ir limbinių struktūrų pažeidimas galvos smegenų MRT (abipusis migdolinių kūnų padidėjimas) buvo nebūdingi pirminei demencijai. Įtarus autoimuninį encefalitą, atlikti tyrimai: EEG – lėto aktyvumo židiniai smilkininėse skiltyse, o visi antineuroninių ir AE autoantikūnų mozaikos tyrimai – neigiami (išskyrus nereikšmingą anti-titino žymenį). Šiam pacientui diagnozuotas seronegatyvus limbinis encefalitas, pradėtas gydymas steroidais ir palaikomasis imunosupresinis gydymas azatioprinu, po kurio paciento kognityvinė funkcija stabiliai gerėjo. Abu atvejai patvirtina, kad net ir nesant nustatomų autoantikūnų, klinikiniai ir paraklinikiniai požymiai gali pagrįsti AE diagnozę, o savalaikis imunoterapinis gydymas lemia reikšmingą būklės pagerėjimą.

6.2. Diagnostiniai iššūkiai seronegatyvaus AE atvejais

AE diagnostika yra sudėtinga, ypač tais atvejais, kai nenustatoma specifinių autoantikūnų. Literatūroje pabrėžiama, jog reikšminga dalis, apie 40–60%, klinikinių AE atvejų yra seronegatyvūs, t. y. neatpažįstama jokie žinomo patogeninio autoantikūno. Pavyzdžiui, specializuoto centro tyrime net 60% AE atvejų neturėjo nustatomų antikūnų, o kituose retrospektyviniuose tyrimuose

seronegatyvių pacientų dalis siekė ~50% (14,20). Šie duomenys gerokai didesni, nei manyta anksčiau ir atspindi gerėjančius šios ligos diagnostikos metodus bei tai, kad dabartiniai antikūnų paneliai dar neapėmia visų galimų autoimuninių taikinių. Dėl seronegatyvumo kyla diagnostikoje nėra „auksinio standarto“ žymens, diagnozę tenka grįsti klinikinių kriterijų visuma bei ekskludavus visas kitas įmanomas priežastis. 2016 m. Graus ir kolegos pasiūlė gaires, pagal kurias reiktų atlikti AE diagnostiką, tai leido gydytojams diagnozuoti šią ligą net ir neradus antikūnų, jei klinika ir tyrimai atitinka nurodytus kriterijus. Remiantis šiomis gairėmis, seronegatyvaus AE atveju nustatomas ANPRA, kai per <3 mėn. išsivysto būdingi simptomai (atminties sutrikimas, psichikos pokyčiai ar KT), nėra kitų gerai apibrėžtų encefalito sindromų ir nerandama autoantikūnų (37). Taip pat yra išskiriamas autoimuninis limbinis encefalitas, kuriam diagnozuoti pakanka limbinės sistemos pažeidimo požymių (mediotemporaliniai FLAIR hiperintensyvūs signalai galvos smegenų MRT) esant tipinei poūmiai klinikai – tokiu atveju diagnozė galima net ir be antikūnų, nes abipusiai limbinių struktūrų pažeidimai yra itin specifiniai autoimuniniam procesui (2). Antrojo klinikinio atvejo metu nustatyti būtent tokie dvipusiai MRT pakitimai limbinėje srityje, atitinkantys seronegatyvaus autoimuninio limbinio encefalito kriterijus. Tuo tarpu pirmojo atvejo pacientė neturėjo abipusio limbinės srities pažeidimo (patologiniai pakitimai buvo rasti kairiajame hipokampe ir migdoliniame kūne), tačiau jos klinika atitiko anti-NMDAR encefalitui būdingą sindromą ir pagal minėtas gaires tai atitinka ANPRA diagnozę (20).

Taigi, seronegatyvių atvejų diagnostikai tenka remtis netiesioginiais požymiais – klinicine išraiška ir papildomų tyrimų duomenimis (MRT, EEG, likvoro pokyčiais). Svarbu įsitikinti, kad atmestos kitos galimos priežastys (infekcinės, metabolinės, struktūrinės, psichiatrinės), nes daliai pacientų yra klaidingai nustatoma SAE diagnozė (14). Kita vertus, negalima laukti vien tik laboratorinio patvirtinimo: jeigu klinikiniai kriterijai atitinka SAE diagnozę, gydytojai raginami nedelsti ir pradėti empirinį imunomoduliacinį gydymą (37). Mūsų aptarti atvejai iliustruoja šią situaciją – abiem pacientams pradinė SAE diagnozė buvo nuspręsta remiantis klinikinių ir instrumentinių radinių visuma bei atkakliu kitų priežasčių ieškojimu ir atmetimu. Galiausiai, teigiamas terapinis atsakas pats tapo *ex iuvantibus* ligos patvirtinimu – kaip pastebėta literatūroje, tikrasis AE paprastai pagerėja taikant imunoterapiją, o jei pagerėjimo nėra, reikia persvarstyti diagnozę (14).

6.3. Psichiatrinės prezentacijos reikšmė

AE, ypač anti-NMDAR tipo, būdingas išskirtinis fenomenas – ligos pradžioje neretai dominuoja psichiatriniai simptomai, kurie gali imituoti pirminį psichikos sutrikimą. Pirmuoju mūsų

aptartu atveju jauna pacientė kelerius metus buvo gydoma nuo psichiatrinių ligų, nes pagrindiniai simptomai – valgymo sutrikimas, haliucinacijos, kliesdės, elgesio pokyčiai – buvo interpretuoti kaip šizofrenijos ar depresijos su psichoze pasireiškimas. Toks diagnostinis kelias nėra neįprastas: net 87% anti-NMDAR encefalito atvejų pradžioje pasireiškia ūmiais elgesio ir psichikos pokyčiais (dažnai – haliucinacijomis ~43% atvejų), todėl ankstyvoje stadijoje pacientai gali būti nukreipiami pas psichiatrus ir klaidingai diagnozuojami turinčiais pirminį psichiatrinių sutrikimą (38). Literatūroje aprašyta nemažai atvejų, kai anti-NMDAR encefalito pasireiškimas buvo palaikytas psichikos liga ir diagnozė nustatyta tik vėliau, atsiradus neurologiniai simptomatikai (39,40). Siekiant išvengti klaidingų diagnozių yra požymiai, leidžiantys atskirti autoimuninį encefalitą nuo pirminio psichikos sutrikimo pirmajame psichozės epizode: tai tokie simptomai, kaip staigi pradžia ir greita eiga, sąmonės sutrikimai, katatonija, epilepsijos priepuoliai, autonominės disfunkcijos ar objektyvūs neurologiniai židiniai, taip pat nenormalūs instrumentiniai tyrimai (MRT, EEG, likvoras) (39). Šio tyrimo pacientei būtent taip ir nutiko – ilgą laiką dominavo tik psichiatrinių požymiai, bet galiausiai simptomų, atitinkančių AE kliniką, vis daugėjo: prasidėjo traukuliai, atsirado keisti jutiminiai fenomenai (nuolatinė regimoji haliucinacija – moteris su katinu regos lauke), atsirado hipokampo edema MRT vaizduose ir EEG pokyčiai (delta šepetėlis). Šių požymių visuma aiškiai rodė organinę priežastį. Pasireiškus tik psichiatrinei simptomatikai, šitokie pacientai gali likti neatpažinti: tyrimai rodo, kad tik nedidelei daliai asmenų, sergančių izoliuota psichoze, randami anti-NMDAR ar kiti autoantikūnai (antikūnų aptikimo dažnis <5%) (41). Vis dėlto, medicinoje pastoviai stengiamasi sukurti algoritmus, kada tirti jaunos pacientus dėl AE. Pollak ir bendraminčiai 2020 m. publikavo tarptautinį konsensą, siūlantį terminą „autoimuninė psichozė“, apibrėžiantį psichozinius sutrikimus, kuriuos galimai sukelia autoimuniniai mechanizmai. Šiame modelyje, remiantis encefalito kriterijais, išskiriama galima, tikėtina ar patvirtinta autoimuninė psichozė, kai atitinkamai pasireiškia tam tikri neurologiniai požymiai, autoantikūnų radiniai ar smegenų uždegimo žymenys (42). Taigi, psichiatrų ir neurologų bendradarbiavimas yra kritiškai svarbus: esant jaunam pacientui su netipiška psichoze (pvz., lydima traukulių, katatonijos, ūmaus sąmonės sutrikimo ar kitų požymių) būtina įtarti AE ir atlikti atitinkamus tyrimus (39). Mūsų atvejis parodo, kad AE gali simuliuoti lėtinį psichikos sutrikimą, ir tik holistinis požiūris bei pakartotinis paciento būklės vertinimas (įtraukiant neurologinį ištyrimą) leido nustatyti teisingą diagnozę. Svarbu ir tai, kad tinkamai diagnozavus ir gydant AE psichiatrinių simptomatika dažniausiai visiškai regresuoja, tai pagerina paciento gyvenimo kokybę ir yra išvengiama klaidingai paskirtos lėtinės psichikos ligos diagnozė ir su ja susijęs gydymas bei jo šalutiniai poveikiai.

6.4. EEG ir MRT radinių svarba

Kai AE yra seronegatyvus, didelę diagnostinę vertę įgauna EEG ir MRT radiniai. Abu aptarti pacientai turėjo reikšmingus EEG ir MRT pokyčius, patvirtinančius AE diagnozę. Literatūros duomenimis, EEG tyrimas būna pataloginis daugumai AE pacientų net ir tais atvejais, kai kiti tyrimai normalūs – EEG pokyčiai nustatomi >80–95% anti-NMDAR encefalito atvejų. Dažniausiai fiksuojamas difuzinis lėto bangų aktyvumas, nespecifiniai generalizuoti arba židiniai delta/teta ritmo sutrikimai, epilepsiforminės bangos (43). Nors šie EEG pokyčiai nėra specifiški, pats faktas, kad jaunai pacientei su ūmia psichoze nustatomas encefalopatijai būdingas EEG sulėtėjimas, gali būti svarbi užuomina apie organinę problemą, o ne grynai funkcinį sutrikimą. Be to, kai kuriems AE būdingi tam tikri patognomiški EEG fenomenai. Vienas iš jų – vadinamas „ekstremalus delta šepetėlis“ (angl. *extreme delta brush*), kuris pirmiausia aprašytas anti-NMDAR encefalitu sergantiems pacientams. Jo metu pasireiškia lėtos (~1–3 Hz) delta veiklos bangos su greitesniais „šepetėlio“ spygliukais (27,44). Jis primena EEG raštą, matomą neišnešiotų naujagimių EEG ir laikomas unikaliu sunkios encefalopatijos žymeniu. Nustatyta, kad ~30–40% anti-NMDAR encefalito atvejams (ypač sunkesnės eigos) pasireiškia toks „delta šepetėlio“ raštas. Mūsų pirmojo atvejo pacientei EEG metu taip pat buvo užfiksuotas delta šepetėlis, kas dar labiau sustiprino įtarimą dėl anti-NMDAR sukkelto autoimuninio proceso. Pažymėtina, kad „delta šepetėlio“ buvimas siejamas su sunkesne ligos eiga (dažnai prireikia intensyvios terapijos, ilgesnės reabilitacijos), tačiau mūsų pacientei, nepaisant uždelstos gydymo pradžios, galiausiai pavyko visiškai pasveikti pritaikius imunoterapinį gydymą (43). Kiti specifiniai EEG požymiai gali padėti ir diferencijuojant AE potipius: pavyzdžiui, esant anti-LGI1 encefalitui, pasireiškia dažni trumpi židiniai priepuoliai (facio-brachialiniai distoniniai priepuoliai), kurie EEG gali atrodyti, kaip smilkininių dyglių iškrovos; anti-GABA-B encefalitas neretai pasireiškia epilepsine būkle. EEG tyrimai turi didelį jautrumą – normalus EEG verčia abejoti encefalito diagnoze (nors neatmeta jos visiškai), o esant pakitimams – patvirtina encefalopatiją ir tolimesnio ligonio ištyrimo reikalingumą.

MRT tyrimas – kitas kritiškai svarbus įrankis diagnozuojant autoimuninį procesą. AE dažnai būdingi tam tikri smegenų audinio pokyčiai, ypač limbinėje sistemoje. Limbinio encefalito atveju ~50–70% pacientų MRT nustatoma hipokampo, migdolinių kūnų ar kitų mediotemporalinių struktūrų hiperintensyvumas T₂/FLAIR sekose. Klasikinis pavyzdys – abipusis hipokampo pažeidimas, kuris yra specifiškas autoimuniniams ir paraneoplastiniams limbiniam encefalitams. Būtent toks radinys pastebėtas 80 m. paciento MRT vaizduose: abiejų migdolinių kūnų padidėjimas ir signalo pokytis, be

ryškios kitų struktūrų patologijos. Šio tyrimo rezultatai rodo neabejotiną limbinių sričių uždegiminį pažeidimą (20). Poūmė simptomų raida šio paciento atveju labiau rodė autoimuninę uždegimo etiologiją. Jaunos pacientės MRT radiniai buvo kiek subtilesni: iš pradžių (2021 m.) MRT buvo normalus, vėliau (2022 m.) atsirado nedidelė vienaspusė kairio hipokampo ir migdolinio kūno edema, kuri patvirtino limbinių sričių įtraukimą. Anti-NMDAR encefalitui būdingas fenomenas – MRT gali būti normalus iki 89% atvejų, ypač pradžioje (19). 20 m. pacientei MRT pokyčiai atsirado tik vėlesnėje ligos eigoje ir jie buvo vienaspusės lokalizacijos – tai neatitinka „klasikinio“ abipusio autoimuninio limbinio encefalito kriterijaus, bet atsižvelgiant į EEG ir kliniką buvo vertinti kaip uždegiminio proceso požymis. Kai kuriais atvejais, kuomet MRT tyrimo rezultatai yra be patologinių pakitimų, tačiau esant uždegiminio smegenų pažeidimo įtarimui - gali būti atliktas PET tyrimas. FDG-PET gali parodyti hipermetabolizmo židinius limbinėse ar žievės srityse seronegatyvaus encefalito atvejais, net kai įprastas MRT yra be pakitimų (14). Šiame tyrime analizuojamiems pacientams PET tyrimo neprireikė – diagnozei pakako MRT radinių. Apibendrinant, MRT seronegatyvaus encefalito diagnostikai ypač vertingas, kai randami AE požymiai – tai vienas iš kriterijų reikalingų patvirtinti SAE, esant neigiamiems antikūnų tyrimų rezultatams (2). Kita vertus, normalus MRT, ypač anti-NMDAR encefalito atvejais, neatmeta diagnozės – tuomet svarbesni tampa kiti požymiai (EEG, likvoro tyrimai bei klinikiniai požymiai). Mūsų aptarti atvejai iliustruoja abu scenarijus: vienu atveju galvos smegenų MRT radiniai turėjo tipinius AE požymius, padedančius atlikti teisingą tolimesnę ištyrimą ir diagnozę, jaunos moters atveju – MRT iš pradžių buvo normalus ir dėl to AE diagnozė buvo atlikta tik po metų sulaukus patologinių reiškinių pakartotiniame MRT tyrime.

6.5. Autoantikūnų tyrimų rezultatai ir seronegatyvumo priežastys

Abiem pateiktais atvejais išsamūs autoantikūnų tyrimai serume ir likvoro neparodė aiškaus teigiamo rezultato. Buvo tirta plati autoantikūnų panelė, apimanti tiek neuronų membranų/sinapsių antigenus (pvz., NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GABA B receptoriai), tiek intraląstelinis paraneoplastinius antigenus (ANNA-1, ANNA-2, PNMA2, CV2, amfifizinas, PCA-1, SOX1 ir kt.). Visi šie tyrimai buvo neigiami, išskyrus abiem pacientams nustatytą ribinį anti-titino antikūną serume. Kadangi nerasta jokių neuronui specifinių antikūnų, abu atvejai laikomi SAE. Yra kelios priežastys dėl ko antikūnai nebuvo rasti: pirma, manoma, jog dalis AE gali būti sukelti dar neatrastų ar retų autoantikūnų, kurių į rutininę diagnostiką įtraukti tyrimai neapima. Itin sparčiai besiplečiantis autoantikūnų atradimų sąrašas per pastarąjį dešimtmetį (aptikti GABA_A, imunoglobulino tipo neuronų adhezijos molekulės 5 - IgLON5, DPPX, metabotropinio glutamato receptoriai 1 ir 5 -

mGluR1/5, glicino receptoriaus - GlyR ir kiti antikūnai) vis dar neapėria visų galimų taikinių, todėl tikėtina, kad egzistuoja papildomi, mokslui dar nežinomi autoantigenai, sukelianys encefalitą. Antra, net ir žinomi antikūnai ne visuomet būna aptinkami – gali būti žemas titras arba netipinis pasiskirstymas. Pavyzdžiui, anti-NMDAR encefalitui diagnozuoti svarbu tirti likvoro mėginį, nes serume antikūnų titras gali būti nedidelis; mūsų pacientei antikūnų prieš NMDAR nerasta nei serume, nei smegenų skystyje, tačiau klinikinis vaizdas stipriai priminė anti-NMDAR encefalitą. Neatmestina galimybė, kad tai buvo seronegatyvus anti-NMDAR encefalitas – literatūroje minimi atvejai, kuomet kliniškai tipiški NMDAR encefalitimai dėl techninių ar kitų priežasčių liko seronegatyvūs (14,37). Trečia, AE gali lemti ne humoralinis (antikūnų), o T-ląstelių reguliuojamas imuninės sistemos atsakas. Pvz., paraneoplastiniai encefalitimai su intraląsteliniais antigenais yra T-ląstelių sukelti neuronų pažeidimai, o patys antikūnai tik žymuo. Teoriškai, galimi encefalito variantai, kai T-ląstelės atakuoja CNS antigenus, bet cirkuliuojančių antikūnų neatsiranda arba jie nepagaunami esamais metodais (14). Visgi tokie atvejai menkai suprasti; tam reikalingas sudėtingas imunologinis vertinimas (pvz., smegenų biopsija su imuniniu fenotipavimu), kuris klinikinėje praktikoje taikomas itin retai. Mūsų pacientams biopsija neatlikta, nes diagnostinė patikimumas ir taip buvo pakankamas, o reakcija į gydymą teigiama.

Abiejuose atvejuose aprašytas anti-titino antikūno radinys. Anti-titino antikūnai yra dažniausiai aptinkami sergant miastenija ir asocijuoti su užkrūčio liaukos naviku (timoma) (45). Iki 20–30% generalizuotos miastenijos pacientų turi anti-titino antikūnų ir dažniau randami esant timomai (46). Tačiau anti-titinas nėra specifiskas konkrečiai kokiai nors encefalito formai – manoma, kad jo atsiradimas atspindi bendrą imuninės sistemos aktyvumą arba pasireiškia paraneoplastinio proceso kontekste (pvz., timomos) (47). Tyrime, kuriame tirti pacientai sergantys PNS, anti-titino antikūnai pasitaikė maždaug ~4% atvejų, nesergant miastenija ar timoma – t. y. gali būti nereikšmingas serologinis atsitiktinis radinys (48). Aprašytiems pacientams tyrimai neatskleidė timomos ar kito naviko - 20-ies metų pacientei atlikta viso kūno KT neparodė teratomos ar kito navikinio proceso; 80-mečiam vyrui specifinė naviko paieška netaikyta, tačiau ir nebuvo specifinių klinikinių požymių, kurie galėtų kilti dėl timomos. Todėl vienintelis galimas anti-titino paaiškinimas – tai nespecifinis autoimuninio reaktyvumo požymis, nedarantis tiesioginės įtakos encefalito patogenezėi. Klinikiniame sprendimų priėmimo abiem atvejais anti-titino radinys praktiškai ignoruotas, pagrįstai laikant jį kliniškai nereikšmingu. Vis dėlto įdomu pažymėti, kad literatūroje aprašyti keli atvejai, kai timomas turintiems pacientams vienu metu pasireiškė ir encefalitas, ir anti-titino bei kiti antikūnai – pavyzdžiui, GABA A receptorių encefalitas su miastenija (49). Tai rodo, kad timoma gali sukelti agresyvią autoimuninę reakciją, apimančią tiek periferinę, tiek centrinę nervų sistemą, tačiau mūsų pacientams ši ligos forma nepasitaikė.

Apibendrinant, seronegatyvumas nereiškia, kad AE nėra – būtina atsižvelgti į kitus požymius. Šiais atvejais tiek jauna moteris, tiek vyresnis vyras atitiko klinikinius SAE diagnostikos kriterijus (poūmis ligos pasireiškimas, psichikos/atminties sutrikimai, traukuliai, MRT ir EEG pokyčiai, kitų ligų atmetimas), todėl diagnozė buvo pagrįsta nepaisant neigiamų antikūnų. Seronegatyvumo priežastimi laikytini dar neidentifikuoti antigenai arba neimunoglobulininės imuninės sistemos atsakas, ką patvirtina ir naujausi tyrimai, raginantys toliau ieškoti seronegatyvaus encefalito mechanizmų (14).

6.6. Gydomo atsakas ir ligos eiga

Autoimuninis encefalitas yra pagydoma liga, tačiau gydymo sėkmė labai priklauso nuo gydymo taikymo pradžios ir taikomų metodų. Standartiškai gydymas skirstomas į pirmo pasirinkimo ir antro pasirinkimo imunoterapiją (37). Pirmuoju metodu siekiama kuo greičiau slopinti aktyvų imuninių procesų sukeltą uždegimą smegenyse. Konkrečiai, ekspertų rekomendacijos seronegatyvaus AE atvejais siūlo kelias pirmos eilės gydymo schemas: metilprednizolono pulsterapija; IVIG; plazmaferezės ir kombinuotas gydymas metilprednizolonu ir vienu iš kitų minėtų gydymo metodų (2-a lentelė). Keli tyrimai nerado esminio skirtumo, ar naudoti IVIG, ar plazmaferezę – abu metodai efektyvūs šalinant patogeninius antikūnus ar imunokompleksus. Po metilprednizolono pulso yra būdingas laipsniškas kortikosteroidų nutraukimas – peroralinis prednizolonas 0.5 – 1 mg/kg/d palaipsniui mažinant (4-12 savaitžių), siekiant neišprovokuoti antinksčių nepakankamumo ir AE atkryčio (ypač esant anti-LGI1 arba anti-NMDAR AE) (33–35).

2. Lentelė. AE gydymo metodai ir dozės.

Pirmo pasirinkimo gydymo metodai		
1.	Didelių dozių kortikosteroidų terapija (Metilprednizolono pulsterapija į/v)	1 g/d 3-7 dienas
2.	Intraveninio imunoglobulino (IVIG) terapija	
3.	Plazmaferezės	2 g/kg per 2-5 dienas
4.	Kombinuotas gydymas (metilprednizolonas + IVIG arba metilprednizolonas + plazmaferezės)	5-ios per 10 dienų
Antro pasirinkimo gydymo metodai		
1.	Rituksimabas	Dvi 1000 mg dozės su dviejų savaitžių pertrauka arba 375

		mg/m ² 4 kartus, po kartą į savaitę.
2.	Ciklofosfamidą	600-1000 mg/m ² 3-6 kartus, po kartą į mėnesį
Palaikomasis gydymas		
1.	Azatiopriną	2-3 mg/kg/d (1-1.5 mg/kg/d – įsotinamoji dozė)
2.	Mikofenolato mofetilį	1000 mg 2 kartus į parą (500 mg du kartus į parą – įsotinamoji dozė)

Jaunos pacientės atveju pirmos eilės terapiją sudarė 3 dienų metilprednizolono pulsterapija (iš viso 3 g) ir 6 plazmaferezės procedūros. Tuo tarpu 80-mečiui pacientui pradžioje taikytas trumpesnis steroidų kursas (2 dienas po 1 g, vėliau 2 dienas po 0,5 g) bei plazmaferezės – tai galima paaiškinti tuo, kad jo būklė nebuvo tokia ūmi (nebuvo sąmonės sutrikimo ar gyvybei pavojingų simptomų) ir buvo vyresnis amžius, kurio metu agresyvesnis gydymas gali sukelti daugiau komplikacijų. Visgi abiem atvejais po pirmos eilės gydymo pastebėtas pagerėjimas: moteriai – haliucinacijų sumažėjimas, miego pagerėjimas, vyrui – nedidelis kognityvinės funkcijos pagerėjimas, sumažėjo galvos skausmai, tapo žvalesnis, nebebuvo trumpalaikių atsijungimų dienos metu. Gydymo rezultatai atitinka literatūros duomenis - apie 50–80% pacientų reikšmingai pagerėja jau po pirminės imunoterapijos (14). Vis dėlto daliai ligonių to nepakanka arba pagerėjimas nėra pilnas. Tokiais atvejais, ypač jei po ~2 savaičių nėra aiškios teigiamos dinamikos, rekomenduojama pereiti prie antros eilės imunosupresinio gydymo. Antros eilės gydymui priklauso rituksimabas (anti-CD20 monokloninis antikūnas) ir ciklofosfamidą (citotoksinis imunosupresantas) (34,35,37). Abu šie vaistai pasiekia geresnę imunosupresiją – rituksimabas sumažina B limfocitų kiekį, sumažindamas autoantikūnų gamybą, o ciklofosfamidą slopina tiek B, tiek T ląstelių proliferaciją. Šiuo metu dauguma ekspertų linkę pirmenybę teikti rituksimabui, kadangi jis yra saugesnis nei ciklofosfamidą (rituksimabas nesukelia ilgalaikių toksinių poveikių, neskatina navikų atsiradimo (35,37). Siekiant pilnos remisijos jaunai pacientei buvo skirtas rituksimabas – po 2 dozių įvyko ženklus pagerėjimas mėnesiui laiko, tuomet įvyko paūmėjimas, tačiau jis regresavo ir pacientės būklė stabilizavosi, simptomai pilnai regresavo. Dėl gero efekto buvo suleista 3 dozė rituksimabo ir pasiekta AE remisija. Vyresnio paciento atveju pirminė steroidų terapija irgi davė tik dalinį pagerėjimą – kognityvinė funkcija stabilizavosi ties ribine riba (MMSE pakilo nuo 23 iki 25), tačiau išliko depresija, epizodinis silpnumas. Atsižvelgiant į amžių ir gretutines ligas, jam buvo parinktas gydymas peroraliniu imunosupresantu azatioprinu palaikomajam gydymui. Azatiopriną dažnai naudojamas kaip ilgalaikis

palaikomas gydymas AE atvejais, ypač kai rizikinga skirti rituksimabą ar ciklofosamidą. Per kelis mėnesius šio paciento būklė pamažu gerėjo: išnyko „atsijungimo“ epizodai, sustiprėjo fizinis aktyvumas. Gydomo eigoje jam įvyko ūminis miokardo infarktas (sąsajų su encefalitu ar jo gydymu nerasta) kurio metu išryškėjo trumpalaikis deliras. Po hospitalizacijos pacientas tęsė azatioprino vartojimą ir pasiekė remisiją - naujų priepuolių nebuvo, kognityvinės funkcijos, atsižvelgiant į paciento amžių, normalizavosi (MMSE 25 balai).

Palyginus seronegatyvių ir seropozityvių atvejų gydymus – nestebimas didelis skirtumas, jei jis yra paskiriamas laiku ir tinkamomis dozėmis. Pavyzdžiui, neseniai atliktame didelės imties tyrime nustatyta, kad seronegatyvūs pacientai, gydyti pagal tuos pačius protokolus, pasiekė panašų funkcinį pagerėjimą kaip ir seropozityvūs. Tačiau, pastebėta tendencija, jog seronegatyvių atvejų grupėje dažniau buvo uždelstas gydymo pradėjimas ir rečiau taikytas antro pasirinkimo gydymo metodas, todėl bendras remisijos dažnis kiek prastesnis. Geras atsakas (pagerėjimas) pasiektas ~92% seropozityvių ir ~66% seronegatyvių pacientų. Tokį skirtumą seronegatyvių ligonių atvejais, manoma, lėmė ilgesnis laiko tarpas tarp simptomų atsiradimo ir gydymo pradžios bei konservatyvesnis gydymas (daug rečiau skirti rituksimabas ar ciklofosamidai) (14). Aprašytas pirmasis atvejis atitinka literatūros išvadas: pacientė sirgo keletą metų iki kol AE buvo diagnozuotas ir pacientė gavo tinkamą gydymą. Liga per šį laikotarpį progresavo ir atsirado papildoma simptomatika. Vis dėlto, paskyrus intensyvią imunoterapiją – moteriai pavyko pilnai pasiekti ligos remisiją. Pagal mRS vertinimą, jos būklė iš sunkios (mRS - 4, o CASE - 7 prieš pradedant gydymą) tapo visiškai gera (mRS - 0, o CASE - 0) praėjus pusantų metų nuo gydymo pradžios. Analizėse nurodoma, kad ~80% anti-NMDAR encefalito pacientų po metų yra funkciškai savarankiški (mRS ≤ 2), o seronegatyvaus encefalito atvejais ~57% pasiekia gerą 2 metų baigtį (mRS < 3) (20,50). Antrasis pacientas po metų taip pat tapo savarankiškas (mRS - 0) – kognityvinė bei fizinė funkcija ženkliai pagerėjo. Taigi, gydymo prognozė net ir seronegatyviuose atvejuose dažnai yra palanki, jei gydymas neuždelsiamas. Esant ankstyvai diagnostikai ir gydymui iki ~88% AE pacientų pavyksta pasiekti gerą funkcinę būklę per 1 metus (17). Žinoma, dalis pacientų gali patirti ligos recidyvus – ypač anti-NMDAR encefalito atveju recidyvų dažnis siekia 10–20%, ypač esant neoplastiniam procesui ar netaikius palaikomosios imunoterapijos. Pirmo atvejo pacientė patyrė ligos paūmėjimą po 3 mėnesių nuo gydymo pradžios. Tai parodo palaikomojo gydymo (pvz., papildomų rituksimabo dozių, ilgalaikio mažų steroidų dozių ar kitų imunosupresantų) svarbą, siekiant imuninę sistemą išlaikyti slopinimo būklėje pakankamai ilgai (51). Vyresnio paciento atveju ligos recidyvų nebūta, galbūt dėl to, kad jam iškart taikytas ilgalaikis gydymas azatioprinu. Apibendrinant, abu aptarti atvejai parodo, jog agresyvi imunoterapija gali labai pagerinti net ir komplikuoatų, seronegatyvių encefalitu baigtis, tačiau, kartais, net ir su tinkamu gydymu, ligos recidyvai yra galimi.

6.7. Diferencinė diagnostika

AE būdingas sindromas dalinasi klinikiniais bruožais su daugeliu kitų centrinės nervų sistemos ligų, todėl teisingai diagnozei pasiekti būtina išsami diferencinė diagnostika. Infekcinis encefalitas – pirmoji ir bene svarbiausia atskirtina patologija, ypač ūmiais atvejais. Virusinis encefalitas (pavyzdžiui, sukiamas *Herpes simplex* viruso, HSV) gali labai priminti limbinį encefalitą: pasireiškia psichikos pokyčiai, traukuliai, hipokampo pažeidimas MRT. Abu mūsų pacientai turėjo limbinės sistemos pažeidimų. Tačiau tyrimų duomenys nebuvo specifiški infekcinei etiologijai - nebuvo karščiavimo, leukocitozės, padidintų uždegiminių rodiklių, likvoro nebuvo pleocitozės (HSV encefalitui būdinga didesnė, $>20-50$ ląst./ μL) (2). Be to, HSV encefalitas paprastai yra ūmi liga, per kelias dienas sukianti sąmonės sutrikimą, židininis neurologinis deficitus, o mūsų nagrinėjamų pacientų ligos eigos buvo poūmio pasireiškimo.

PNS yra kita svarbi grandis AE diferencinėje diagnostikoje. Vyresniame amžiuje pasireiškus limbiniam encefalitui, reiktų įtarti paraneoplastinį encefalitą ir ieškoti jį sukeliančio naviko arba, anksčiau minėtų, PNS būdingų intraląstelių ar onkoneuroninių antikūnų. Abiem pacientams buvo atlikti antineuroninių antikūnų tyrimai ir visi jie buvo patvirtinti kaip neigiami. Merginai papildomai buvo atlikta dubens organų echoskopija ieškant teratomos ir vėliau viso kūno KT, dėl ligos paūmėjimo, kuri irgi gali sukelti navikinis procesas, ir svyruojančio svorio. Per visą gydymo laikotarpį nei vienam pacientui neišryškėjo kitų naviko požymių. Šie duomenys leidžia atmesti paraneoplastinį sindromą. Paraneoplastinis encefalitas paprastai pasižymi blogesne prognoze ir silpnu atsaku į gydymą, nes jį sukelia T-ląstelių autoimuninė ataka, dažnai rezistentiška imunosupresantams (33). Mūsų pacientų geras atsakas į gydymą yra rodmuo, jog autoimuninis uždegimas greičiausiai ne paraneoplastinės kilmės.

Pirminės degeneracinės demencijos (pvz., Alzheimerio liga, frontotemporalinė demencija, Lewy kūnų demencija) – dar viena diferencinė grupė, ypač aktuali vyresniame amžiuje. 80-metis pacientas turėjo progresuojantį atminties sutrikimą, erdvės ir daiktų atpažinimo sunkumus – tai galėjo būti palaikyta Alzheimerio tipo demencija. Tačiau demencijai nebūdinga greita simptomų pradžia, pasikartojantys traukulių epizodai. Degeneracinės demencijos paprastai vystosi lėčiau, per kelerius metus ir nepasireiškia epilepsiniais priepuoliais pačioje pradžioje. Be to, neurodegeneracinėms ligoms nebūdingas galvos smegenų MRT uždegiminis vaizdas – Alzheimerio ligos atveju matoma difuzinė atrofija, o ne židininė edema, nėra aktyvių uždegimo požymių. Mūsų atveju MRT rodė aktyvų procesą limbinėje srityje. Galutinai atmesti degeneracinę ligą padėjo paciento būklės

pagerėjimas gydymo eigoje – jokia degeneracinė demencija nereaguoja į steroidus ar imunosupresantus taip, kaip reagavo šis pacientas (pagerėjo atmintis, MMSE balas, išnyko haliucinacijos). Tai leido patvirtinti, kad kognityvinis sutrikimas buvo grįžtamas, kaip ir būdinga šiai ligai.

Jaunos pacientės diferencinėje diagnostikoje svarbiausia buvo atskirti pirminį psichikos sutrikimą (šizofreniją) nuo AE. Kaip aptarta ankstesniame skyriuje, tai padaryti padėjo neurologinių simptomų atsiradimas ir instrumentiniai tyrimai – pirminė šizofrenija nesukelia nei epilepsijos priepuolių, nei buvusių galvos smegenų MRT pakitimų. Suvestinis klinikinių, laboratorinių ir radiologinių duomenų vertinimas įrodė, kad tai organinės kilmės psichozė, o ne funkcinis sutrikimas.

Diferencijuojant, gali būti svarstomi ir retesni encefalopatijų variantai: autoimuninė skydliaukės encefalopatija (Hašimoto encefalopatija) arba valproatų sukelta encefalopatija. Hašimoto encefalopatija dažniausiai pasitaiko vidutinio amžiaus moterims, pasireiškia kognityviniais pokyčiais, traukuliais, aukštu anti-TPO antikūnų titru. Mūsų atveju - pacientė neturėjo duomenų apie skydliaukės autoimuninius sutrikimus (TTH buvo norma), o klinika labiau atitiko anti-NMDAR modelį, todėl ši diagnozė mažai tikėtina. 80-mečio paciento skydliaukės rodikliai irgi buvo normos ribose. Prieštraukulinių vaistų - valproatų sukelta encefalopatija galėtų sukelti sąmonės sutrikimą, tačiau pirmoji pacientė neturėjo tipišku valproatų sukeltai encefalopatijai būdingų požymių, tokių kaip hiperamonemija, smegenų edemos požymiai ar ūmus sąmonės pablogėjimas be aiškios priežasties, o antras pacientas valproatų nevartojo. Atmesti kitas toksines-metaboles encefalopatijos etiologijas padėjo normalūs inkstų ir kepenų funkcijos rodikliai bei intoksikacijos požymių nebuvimas (2,52).

Apibendrinant, abiem atvejais diferencinė diagnostika buvo detali: atlikti uždegiminių žymenų tyrimai (CRB, ENG, likvoro tyrimas), ištirta autoantikūnų panelė (patvirtino seronegatyvumą), navikų paieška, įvertinti klinikiniai požymiai (poūmė eiga priešingai nei degeneracijose, neurologiniai ir psichiatriniai simptomai) bei kiti tyrimai (MRT, EEG). Išsamus kitų priežasčių atmetimas atitinka rekomenduojamą SAE diagnostinę taktiką aprašomą mokslinėje literatūroje. Galutinis diagnozės patvirtinimas, be abejo, buvo pasiektas stebint gydymo efektą – abiejų pacientų pagerėjimas ir remisija buvo pasiekta po imunoterapinio gydymo (14,38).

6.8. Klinikinė reikšmė

Šie du atvejai pabrėžia SAE diagnostikos ir gydymo klinikinę reikšmę – savalaikis ligos atpažinimas gali nulemti paciento sveikimo eigą, tuo tarpu vėlavimas diagnozuoti – lemia sunkesnę simptomatiką ir ilgesnį gydymą. Jaunos pacientės istorija atskleidė, kaip kelis metus trunkanti

nediagnozuoto encefalito klinika pakeitė jos gyvenimo kokybę, padidino hospitalizacijų skaičių ir lėmė sunkų antrinių ligų (šizofrenijos, epilepsijos) pasireiškimą bei šių ligų kontrolę politerapija. Tik nustačius teisingą diagnozę ir pradėjus imunoterapinį gydymą, pacientė grįžo į pilnavertį gyvenimą. Per pastaruosius dešimtmečius išaugus AE atpažinimui, stebimas sergamumo didėjimas – vieno centro duomenimis, hospitalizuotų encefalito atvejų, priskirtų autoimuniniams, dalis padidėjo nuo 3,8/100 tūkst. 2010 m. iki 18,8/100 tūkst. 2020 m. (53). Tai rodo, jog ši liga anksčiau buvo retai diagnozuojama. Dabar žinoma virš 15 skirtingų AE potipių pagal antikūnus, tačiau seronegatyvių atvejų problema išlieka – tam yra svarbūs klinikiniai kriterijai, leidžiantys diagnozuoti AE ir be antikūnų (2,37). Šiuos kriterijus taikant praktikoje, svarbu neužmiršti kompleksinio paciento vertinimo: būtinas multidisciplininis (neurologo, psichiatro, radiologo, imunologo) požiūris, jog ligos diagnozavimas ir gydymas vyktų efektyviai bei sklandžiai. Mūsų aptarti atvejai – puikus bendradarbiavimo pavyzdys: psichiatrams pastebėjus neįprastus simptomus, buvo pasitelkti neurologai; atlikti instrumentiniai tyrimai (EEG, MRT) padėjo pastebėti smegenų uždegiminį procesą; imunologiniai tyrimai atmetė kitas ligas ir leido susitelkti į tikslinį SAE gydymą.

AE – potencialiai sunki, gyvybei pavojinga liga (mirštamumas tam tikrais atvejais siekia 6–19%), tačiau, laiku pradėjus gydymą, dauguma pacientų pasveiksta arba lieka minimalūs simptomai (17,54). Klinikinėje praktikoje svarbu turėti objektyvius būklės vertinimo įrankius, leidžiančius sekti ligos sunkumą ir gydymo efektyvumą. Tradiciškai neurologijoje naudojama mRS – ji įvertina paciento funkcionalumą po insulto (0 – jokių simptomų, 6 – mirtis). Tyrimuose gera baigtis dažnai apibrėžiama kaip mRS ≤ 2 (nežymus arba nedidelis neįgalumas). Vis dėlto mRS yra gana netiksli vertinimo skalė AE atvejais, ji menkai atspindi kognityvinius ar psichiatrinius simptomus. Dėl to specialiam AE vertinimui buvo sukurta detalesnė skalė – CASE. CASE skalė sumuoja balus už įvairius encefalito sindromo aspektus: atminties sutrikimą, orientaciją, traukulius, psichiatrinius simptomus, kalbos sutrikimus, judesių sutrikimus, sąmonės lygį ir autonominius simptomus. Maksimalus CASE balas – 27; kuo didesnis, tuo sunkesnė būklė. Tyrimai rodo, kad CASE rezultatai stipriai koreliuoja su mRS – nustatytas ~0,85 koreliacijos koeficientas. Tačiau CASE yra jautresnė – ji skiria net nedidelius būklės pokyčius, todėl tinkama vertinti ligos eigai ir atsakui į gydymą (17,18). Pavyzdžiui, nustatyta, kad pacientų, kuriems prireikia antros eilės terapijos, medianinis CASE balas būna ~15, tuo tarpu tų, kuriems pakanka pirmos eilės, ~8 (17). Šis skirtumas statistiškai reikšmingas ir logiškai paaiškinamas - sunkesnė būklė reikalauja intensyvesnio gydymo. Mūsų pirmos pacientės atveju, retrospektyviai vertinant, pirminės hospitalizacijos metu CASE balas būtų buvęs ~7, o po pirmo gydymo kurso buvo nukritęs iki ~5. Vėl pablogėjus, CASE vėl kilo ~7, todėl spręsta dėl gydymo rituksimabu. Galiausiai remisijos metu CASE tapo 1. Šis klinikinis pavyzdys atitinka tyrimų tendencijas ir parodo, kad CASE skalė galėtų būti naudinga priemonė stebint paciento būklės

dinamiką ir objektyviai vertinti gydymo efektyvumą. Tiek CASE, tiek mRS rekomenduojama naudoti tyrimuose kaip papildančius vienas kitą įrankius (18,20).

Apžvelgus abiejų pacientų patirtį, akivaizdu, jog AE – svarbi problema. Neurologai turi būti pasiruošę atpažinti netipines encefalito formas be antikūnų, psichiatrai – identifikuoti naujus, nebūdingus simptomus tarp savo pacientų, radiologai – pastebėti subtilius požymius MRT vaizduose. Ypač svarbus aspektas yra laboratorinė diagnostika – reikalinga naujų antikūnų sukeliančių AE paieška ir pritaikymas tai diagnostikoje. Kiekvienas naujai atpažintas atvejis padeda geriau suprasti šios ligos patofiziologiją. Šiame darbe aprašyti klinikiniai atvejai prisideda prie SAE dokumentacijos, patvirtina, jog šios ligos formos pasitaiko įvairiose amžiaus grupėse ir gali būti sėkmingai gydomos. Tyrime matomi skirtingi imunoterapijos būdai: jaunai pacientei skirtas gydymas rituksimabu, kurio metu prireikė trečio kurso, dėl ligos paūmėjimo, o vyresniam pacientui buvo taikomas ilgalaikis palaikomasis gydymas azatioprinu, kurio užteko pasiekti ligos remisiją. Gydytojai turi būti pasiruošę spręsti klausimus, kiek ilgai tęsti imunosupresiją, kada ją nutraukti – tam padeda tiek klinikinis vertinimas, tiek instrumentiniai tyrimai (pvz.: periodiškai atliekami EEG - rodo gerėjančią smegenų bioelektrinę veiklą; kontroliniai MRT parodo uždegimo, edemos mažėjimą).

6.9. Tyrimo ribotumai ir ateities perspektyvos

Šio darbo imtis yra du klinikiniai atvejai, todėl bet kokios išvados turėtų būti vertinamos atsargiai, kadangi tai nėra statistiškai reikšmingi dėsningumai. Abu nagrinėti atvejai yra skirtingi tarpusavyje (jauna moteris ir senyvo amžiaus vyras bei kiek skirtingi gydymo metodai), kas apsunkina tiesioginį palyginimą ar vieningos tendencijos nustatymą. Biologinio patvirtinimo ribotumai: nei vienu atveju nebuvo gautas teigiamas specifinis žymuo (autoantikūnas), taip pat neatlikta smegenų biopsija. Diagnozė rėmėsi klinikiniais kriterijais ir kitų priežasčių atmetimu – tai įprasta šios ligos diagnostikoje, tačiau visada išlieka didelė neapibrėžtis.

Dar vienas ribotumas – laboratorinių tyrimų aprėptis. Nors pacientams atlikta plati autoantikūnų panelė, ji nėra išbaigta. Yra žinoma retų AE, kuriems nustatyti reikia specializuotų tyrimų (pvz., anti-DPPX, anti-GABA A, anti-mGluR5, anti-IgLON5 ar anti-GlyR), kurie nebuvo atlikti šiais atvejais, dėl to neatmestina teorinė galimybė, kad mūsų pacientai turėjo vieną iš šių autoantikūnų. Vis dėlto klinikinis atitikimas labiau rodo įprastus AE variantus (pirmoji – NMDAR tipo, antrasis – limbinis, panašus į LGI1 ar CASPR2 tipo).

7. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

7.1. Išvados

Seronegatyvus autoimuninis encefalitas – tai imuninės sistemos sukeltas smegenų uždegimas, kurio metu pacientui pasireiškia būdingi AE klinikiniai požymiai (psichiatriniai simptomai, traukuliai, kognityviniai sutrikimai, sąmonės pakitimai), tačiau kraujyje ir smegenų skystyje nenustatoma žinomų autoantikūnų prieš neuroninius antigenus. Diagnozė nustatoma remiantis klinicine eiga, MRT, EEG ir likvoro radiniais, atmetus kitas galimas priežastis. Šio tipo encefalitas gali būti gydomas imunoterapija, o laiku pradėtas gydymas lemia gerą prognozę net ir be antikūnų patvirtinimo.

SAE gali kliniškai imituoti kitas ligas, tačiau tam tikri požymiai leidžia jį atskirti. Jaunos pacientės atvejis pasireiškė išskirtinai psichiatriniais simptomais ir buvo klaidingai interpretuotas kaip pirminis psichikos sutrikimas, tuo tarpu vyresnio paciento liga priminė degeneracinę demenciją. Vis dėlto abiem atvejais pasireiškė encefalitui būdingi požymiai atitinkantys diagnostinius kriterijus: poūmė simptomų pradžia, epilepsijos priepuoliai, haliucinacijos, limbinių struktūrų pažeidimo požymiai MRT tyrime bei encefalitui būdingi EEG pakitimai – tai padėjo atpažinti autoimuninę ligos kilmę ir teisingai nustatyti diagnozę, net ir be specifinių autoantikūnų nustatymo.

Imunoterapinis gydymas buvo efektyvus abiem seronegatyvaus encefalito atvejais, lėmęs reikšmingą klinikinį pagerėjimą ir remisiją. 20-metės pacientės būklė, ilgą laiką blogėjusi nediagnozuotos ligos metu, pradėjus gydymą reikšmingai gerėjo – po didelių dozių kortikosteroidų ir plazmaferezės kurso bei vėliau pritaikyto rituksimabo visiškai išnyko psichozės simptomai ir traukuliai, normalizavosi EEG ir MRT rodmenys, pacientė grįžo į visavertį gyvenimą. 80-mečiui pacientui taikytas gydymas aukštų dozių steroidais ir palaikomasis gydymas azatioprinu stabilizavo ligos eigą – pagerėjo atmintis, išnyko traukulių epizodai, ligonis pasiekė funkcinę būklę, atitinkančią jo amžių. Šie rezultatai patvirtina, kad autoimuninis encefalitas yra gydoma liga – tinkamai pritaikius imunoterapiją seronegatyvūs AE atvejai gali baigtis paciento pilnu pasveikimu.

Laiku nustatyta diagnozė ir ankstyvas gydymo pradėjimas yra kritiniai geros prognozės veiksniai. Pirmuoju atveju uždelsta autoimuninio encefalito diagnostika lėmė kelerius metus progresavusią ligą su sunkiomis pasekmėmis (klaidingomis psichikos ligų diagnozėmis, daugybinėmis hospitalizacijomis). Tačiau nustačius tikrąją ligos priežastį ir pradėjus imunoterapiją, pacientės būklė reikšmingai pagerėjo. Antruoju atveju, anksčiau įtarus limbinių struktūrų pažeidimo

autoimuninę prigimtį ir pradėjus gydymą steroidais, per metus pasiekta remisija. Šie atvejai pabrėžia, kad ankstyvas SAE atpažinimas ir gydymas gali užkirsti kelią nereikalingoms komplikacijoms bei lemia žymiai palankesnę ligos eigą.

7.2. Praktinės rekomendacijos

Rekomenduojama remtis klinikiniais kriterijais, o ne vien laboratoriniais žymenimis. Įtarus autoimuninį encefalitą, diagnozuojant svarbu įvertinti visus turimus klinikinius ir paraklinikinius duomenis. Būtina atsižvelgti į būdingus simptomus (poūmį psichikos, atminties sutrikimų kompleksą, traukulius, sąmonės pokyčius) bei instrumentinius radinius (encefalito požymius galvos smegenų MRT, encefalopatijai būdingus EEG pakitimus, likvoro uždegiminius pokyčius). Neigiami autoantikūnų tyrimų rezultatai neturėtų suklaidinti – jei klinika atitinka autoimuninio encefalito sindromą, reikia toliau nuosekliai tirti pacientą dėl SAE, atmetant kitas priežastis.

Rekomenduojama atlikti išsamų diferencinį ištyrimą, atmetant kitas encefalitą imituojančias būkles. Diagnozuojant SAE, privalu atmesti infekcinį encefalitą, paraneoplastinį sindromą, toksines-metaboles encefalopatijas bei pirminius psichikos ar degeneracinius susirgimus. Išsamus kitų priežasčių atmetimas atitinka šiuolaikinės SAE diagnostikos gaires ir yra būtinas norint patvirtinti diagnozę.

Esant klinikiniam SAE įtarimui reiktų nedelsiant pradėti imunoterapinį gydymą. Nustačius būdingus autoimuninio encefalito požymius (ir nelaukiant specifinių antikūnų patvirtinimo), rekomenduojama kuo anksčiau pradėti pirmos eilės gydymą. Pirmiausia taikomas gydymas didelių dozių kortikosteroidais (pvz., metilprednizolono pulsterapija) – neretai derinamas su intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) ar plazmaferezėmis. Ankstyvas tokio gydymo inicijavimas gali sustabdyti imuninio proceso progresavimą ir lemti greitesnį paciento būklės pagerėjimą.

Esant nepakankamam atsakui, reikalingas antros eilės gydymas. Jei per 2-4 savaites nuo gydymo pradžios nepastebima aiškios teigiamos dinamikos arba paciento būklė išlieka sunki, rekomenduojama pereiti prie antros eilės imunosupresantų – dažniausiai rituksimabo (anti-CD20 monokloninio antikūno) ar ciklofosfamido. Šie vaistai užtikrina geresnį imuninės sistemos slopinimą ir padeda pasiekti ligos kontrolę tais atvejais, kai vien steroidų/IVIG nepakanka. Sprendimą intensyvinti gydymą reikia priimti nedelsiant, nelaukiant ilgalaikio spontaninio pagerėjimo, nes uždelstas antros eilės skyrimas blogina baigtis.

Siekiant išlaikyti remisiją ir išvengti recidyvų galima taikyti palaikomąjį ilgalaikį gydymą. Pasiekus pradinį pagerėjimą, autoimuninio encefalito gydymas neturėtų būti staiga nutraukiamas. Rekomenduojama tęsti imuninės sistemos slopinimą palaikomosiomis priemonėmis: palaipsniui

mažinti kortikosteroidų dozę, skirti papildomas rituksimabo dozes pagal poreikį arba tęsti gydymą geriamaisiais imunosupresantais (pvz., azatioprinu). Ši taktika ypač svarbi anti-NMDAR encefalito atvejais, kur atkryčio rizika didesnė.

Rekomenduojama užtikrinti multidisciplininį požiūrį į SAE diagnozavimą ir gydymą. Seronegatyvus autoimuninis encefalitas neretai peržengia vienos specialybės ribas, todėl glaudus specialistų bendradarbiavimas yra labai svarbus, siekiant efektyvios ir greitos diagnostikos bei gydymo pradžios.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS:

1. Orozco E, Valencia-Sanchez C, Britton J, Dubey D, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, ir kt. Autoimmune Encephalitis Criteria in Clinical Practice. *Neurology Clinical Practice*. 2023 m. birželio;13(3):e200151.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, ir kt. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 m. balandžio;15(4):391–404.
3. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, ir kt. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019 m. kovo;6(3):235–46.
4. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, ir kt. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 m. gruodžio;7(12):1091–8.
5. Abu-Abaa M, Chadalawada S, Jumaah O, Abubakar M, Landau D. Important Clues for the Diagnosis of Anti-LGI1-Antibody Autoimmune Encephalitis: A Case Report. *Cureus*. 15(1):e34222.
6. Wang M, Cao X, Liu Q, Ma W, Guo X, Liu X. Clinical features of limbic encephalitis with LGI1 antibody. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 m. birželio 16 d.;13:1589–96.
7. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021 m. spalio;21(5):412–23.
8. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, ir kt. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016 m. rugpjūčio 2 d.;87(5):521–8.
9. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, ir kt. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017 m. kovo 14 d.;88(11):1012–20.
10. Li Q, Zhang X, Zeng T, Yang B, Duan J, Tang Y. Clinical characteristics and prognosis of anti-GABABR encephalitis: A single-center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2023 m. vasario 17 d.;102(7):e32956.
11. Gao Y, Zhang Y, Chunyu H, Xu Y, Wang Y, Liu S, ir kt. Expanding the clinical spectrum of anti-DPPX encephalitis: a multicenter retrospective study. *Front Neurosci*. 2024 m. gegužės 2 d.;18. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1379933/full>

12. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, ir kt. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014 m. vasario;75(2):317–23.
13. Mojžišová H, Krýsl D, Hanzalová J, Dargvainiene J, Wandinger KP, Leypoldt F, ir kt. Antibody-Negative Autoimmune Encephalitis. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2023 m. lapkričio;10(6):e200170.
14. Berger B, Hauck S, Runge K, Tebartz van Elst L, Rauer S, Endres D. Therapy response in seronegative versus seropositive autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2023 m. gegužės 31 d.;14. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1196110/full>
15. Chiu D, Rhee J, Gonzalez Castro LN. Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Antibodies*. 2023 m. rugsėjo;12(3):50.
16. Lee S, Kim HD, Lee JS, Kang HC, Kim SH. Clinical Features and Treatment Outcomes of Seronegative Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2021 m. balandžio;17(2):300–6.
17. Zhang Y, Tu E, Yao C, Liu J, Lei Q, Lu W. Validation of the Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis in Chinese Patients. *Front Immunol*. 2021 m. gruodžio 17 d.;12:796965.
18. Macher S, Bsteh G, Höftberger R, Berger T, Rommer P, Zrzavy T. Clinical scales in autoimmune encephalitis—A retrospective monocentric cohort study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2023 m.;10(10):1768–75.
19. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 m. birželio;38(6):1070–8.
20. van Steenhoven RW, Titulaer MJ. Seronegative autoimmune encephalitis: exploring the unknown. *Brain*. 2022 m. spalio 3 d.;145(10):3339–40.
21. Said S, Cooper CJ, Reyna E, Alkhateeb H, Diaz J, Nahleh Z. Paraneoplastic limbic encephalitis, an uncommon presentation of a common cancer: Case report and discussion. *Am J Case Rep*. 2013 m. spalio 1 d.;14:391–4.
22. Lee SK, Lee ST. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016 m. gruodžio 31 d.;6(2):45–52.
23. Zhang T, Duan Y, Ye J, Xu W, Shu N, Wang C, ir kt. Brain MRI Characteristics of Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-

Year Clinical Outcome. American Journal of Neuroradiology. 2018 m. gegužēs 1 d.;39(5):824–9.

24. Roman SN, Sadaghiani MS, Diaz-Arias LA, Le Marechal M, Venkatesan A, Solnes LB, ir kt. Quantitative brain 18F-FDG PET/CT analysis in seronegative autoimmune encephalitis. Ann Clin Transl Neurol. 2024 m. gegužēs;11(5):1211–23.

25. Abunada M, Nierobisch N, Ludovichetti R, Simmen C, Terziev R, Togni C, ir kt. Autoimmune encephalitis: Early and late findings on serial MR imaging and correlation to treatment timepoints. European Journal of Radiology Open. 2024 m. birželio 1 d.;12:100552.

26. Moise AM, Karakis I, Herlopian A, Dhakar M, Hirsch LJ, Cotsonis G, ir kt. Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis. J Clin Neurophysiol. 2021 m. kovo 1 d.;38(2):124–9.

27. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush. Neurology. 2012 m. rugsėjo 11 d.;79(11):1094–100.

28. Mito M, Sakurai K, Nakamura Y, Nagai A, Seo S, Tanaka K, ir kt. EEG Contribution to the Diagnosis of Antibody-Negative Autoimmune Encephalitis: A Case Report. Case Reports in Neurology. 2021 m. lapkričio 18 d.;13(3):739–43.

29. Morano A, Fanella M, Cerulli Irelli E, Barone FA, Fisco G, Orlando B, ir kt. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. Seizure. 2020 m. gruodžio 1 d.;83:160–8.

30. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis—A Systematic Analysis. Front Neurol. 2019 m. liepos 25 d.;10:804.

31. Wang R, Guan HZ, Ren HT, Wang W, Hong Z, Zhou D. CSF findings in patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor-encephalitis. Seizure - European Journal of Epilepsy. 2015 m. liepos 1 d.;29:137–42.

32. Lee S, Kim HD, Lee JS, Kang HC, Kim SH. Clinical Features and Treatment Outcomes of Seronegative Pediatric Autoimmune Encephalitis. J Clin Neurol. 2021 m. balandžio;17(2):300–6.

33. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, ir kt. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 m. liepos 1 d.;92(7):757–68.

34. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, ir kt. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. Ther Adv Neurol Disord. 2018 m. sausio 1 d.;11:1756285617722347.

35. Hahn C, Budhram A, Alikhani K, AlOhalay N, Beecher G, Blevins G, ir kt. Canadian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis in Adults. *Can J Neurol Sci.* 2024 m. lapkričio;51(6):734–54.
36. Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, ir kt. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain.* 2022 m. spalio 3 d.;145(10):3509–21.
37. Bhasin A, Haftka-George A, Bhasin A, Haftka-George A. Diagnostic Challenges and Treatment Approach to Seronegative Autoimmune Encephalitis. *Cureus.* 2024 m. kovo 24 d. [;16(3). Adresas: <https://www.cureus.com/articles/239907-diagnostic-challenges-and-treatment-approach-to-seronegative-autoimmune-encephalitis>
38. Funayama M, Koreki A, Takata T, Kurose S, Hisamatsu T, Ono A, ir kt. Differentiating autoimmune encephalitis from schizophrenia spectrum disorders among patients with first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research.* 2022 m. liepos 1 d.;151:419–26.
39. Restrepo Martínez M, Bautista GP, Espínola-Nadurille M, Bayliss L. Red flags for suspecting anti-NMDAR encephalitis in a first psychotic episode: Report of two cases. *RCP.* 2019 m. balandžio 1 d.;48(2):127–30.
40. Desai A, Fein D. PSYCHOSIS OR ENCEPHALITIS? HAVE A LOW INDEX OF SUSPICION FOR ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA) RECEPTOR ENCEPHALITIS. *CHEST.* 2022 m. spalio 1 d.;162(4):A857.
41. Ariño H, Coutinho E, Pollak TA, Stewart R. Real-world experience of assessing antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR-IgG) in psychiatric patients. A retrospective single-centre study. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2021 m. lapkričio 1 d.;98:330–6.
42. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Elst LT van, ir kt. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *The Lancet Psychiatry.* 2020 m. sausio 1 d.;7(1):93–108.
43. Nathoo N, Anderson D, Jirsch J. Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis Correlates With Poor Functional Outcome and Death. *Front Neurol.* 2021 m. liepos 9 d. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.686521/full>
44. Majoka H, Sheikh I, Li H. Comparison of delta brush eeg patterns in epilepsies related to anti-nmdar encephalitis and lupus cerebritis (4479). *Neurology.* 2021 m. balandžio 13 d.;96(15_supplement):4479.

45. Anti-Titin Antibodies in Myasthenia Gravis: Tight Association With Thymoma and Heterogeneity of Nonthymoma Patients | Myasthenia Gravis | JAMA Neurology | JAMA Network. Adresas: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/779535>
46. Kim KH, Kim SW, Cho J, Chung HY, Shin HY. Anti-titin antibody is associated with more frequent hospitalization to manage thymoma-associated myasthenia gravis. *Front Neurol.* 2022m.spalio5d.;13.Adresas:<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.978997/full>
47. Yao Y, Li X, Lin J, Zhang X, Wang H. Thymoma-associated autoimmune encephalitis with positive Titin antibodies: A case report. *Journal of Neuroimmunology.* 2021 m. rugsėjo 15 d.;358:577670.
48. Berger B, Stich O, Labeit S, Rauer S. Screening for anti-titin antibodies in patients with various paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol.* 2016 m. birželio 15 d.;295–296:18–20.
49. Tappatà M, Giannoccaro MP, Romoli M, Testoni S, Arnone G, Piccolo L, ir kt. GABAA receptor and anti-titin antibody encephalitis in a patient with thymoma. *Neurol Sci.* 2022 m. rugsėjo;43(9):5633–6.
50. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, ir kt. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 m. vasario;12(2):157–65.
51. Feng J, Yang M, Cui D, Huang Z, Ji T, Lian Y. Recurrence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Cohort Study in Central China. *Front Neurol.* 2022 m. kovo 7 d.;13:832634.
52. Van Steenhoven RW, de Vries JM, Bruijstens AL, Paunovic M, Nagtzaam MM, Franken SC, ir kt. Mimics of Autoimmune Encephalitis. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation.* 2023 m. lapkričio;10(6):e200148.
53. Segal Y, Rotschild O, Mina Y, Maayan Eshed G, Levinson T, Paran Y, ir kt. Epidemiology of autoimmune encephalitis and comparison to infectious causes—Experience from a tertiary center. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2024 m.;11(9):2337–49.
54. Kvam KA, Stahl JP, Chow FC, Soldatos A, Tattevin P, Sejvar J, ir kt. Outcome and Sequelae of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Clinical Neurology.* 2024 m. sausio 1 d.;20(1):3–22.

LEIDIMAS

CONFIDENTIAL AS NEBŪT SKUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ SANTAROS KLINIKOS

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

2025-05-08 Nr. SR-2950
| 2025-05-02 Nr. GR-4231

gabrielius.maslianikas@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentas **Gabrielius Maslianikas** rengdamas mokslinį darbą „Seronegatyvūs autoimuniniai encefalitai: klinikiniai atvejai“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentui 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