

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Vilniaus universiteto medicinos fakulteto klinikinės medicinos instituto, Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika

Gražina Matulaitytė, VI kursas, 11 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Autoimuninis encefalitas, epilepsija ir hipokampo edema

Autoimmune Encephalitis, Epilepsy and Hippocampal Edema

Darbo vadovas

Doc. dr. Arminas Jasionis

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas

grazina.matulaityte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	3
SUMMARY	4
SANTRUMPOS	4
ĮVADAS.....	6
LITERATŪROS APŽVALGA	9
1. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO KLASIFIKACIJA	9
2. EPIDEMIOLOGIJA	10
3. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ	11
4. AUTOIMUNINIŲ ENCEFALITŲ KLINIKA.....	13
4.1 AE, SUKELTŲ AUTOANTIKŪNŲ PRIEŠ NEURONŲ PAVIRŠIAUS ANTIGENUS, KLINIKA.	14
4.2 AE, SUKELTŲ AUTOANTIKŪNŲ PRIEŠ NEURONŲ VIDINIUS ANTIGENUS, KLINIKA.	16
5. AE DIAGNOSTIKA	17
5.1 AUTOIMUNINIO ENCEFALITO DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI.....	17
5.2. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO DIAGNOSTINIAI TYRIMAI	19
5.2.1. ELEKTROENCEFALOGRAFIJA.....	19
5.2.2 LABORATORINIAI TYRIMAI	20
5.2.3. MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJA	21
6. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO GYDYMAS.....	23
6.1. IMUNOTERAPIJA	23
6.2. SIMPTOMINIS GYDYMAS	25
7. SU AUTOIMUNINIU ENCEFALITU ASOCIJUOTA EPILEPSIJA	26
8. TEMPORALINĖS SKILTIES EPILEPSIJA	28
TYRIMO METODIKA IR METODAI	30
TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	30
Bendrosios tiriamųjų charakteristikos.....	30
Pacientų, sergančių autoimuniniu encefalitu, charakteristikos	32
AE ir MRT pokyčiai.....	38
Darbo ribotumas	40
Aptarimas.....	41
IŠVADOS	43

REKOMENDACIJOS	43
LITERATŪROS SĄRAŠAS	44
PRIEDAI	51

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Įvertinti autoimuninio encefalito paplitimą tarp pacientų, kuriems pasireiškė traukuliai ir meiotemporalinės skilties pokyčiai magnetinio rezonanso tyrime. Palyginti autoimuniniu encefalitu sirgusių ir nesirgusių pacientų demografinius, klinikinius, laboratorinius ir radiologinius rodiklius.

Tyrimo metodai: Atlikta retrospektyvinė pacientų, kuriems pasireiškė priepuoliai ir MRT T2 sekose nustatyta nustatyta hipokampo ir/arba CA edema ir/arba padidėjęs signalo intensyvumas, gydytų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose, nuasmenintų duomenų analizė. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes (sergančius AE ir nesergančius).

Rezultatai: Analizuoti 20 pacientų (9 (45%) vyrai) duomenys, amžiaus vidurkis $43,35 \pm 18,32$ m. AE diagnozuotas 40,0% pacientų ($n = 8$), iš kurių pusė buvo seropozityvūs. AE dažniau nustatytas vyrams (67,0%) ir jaunesniems pacientams (vid. 39,4 m.). Tarp pacientų su onkologine anamneze AE nustatytas 80,0% atvejų (4/5). Daugumai AE sergančių pacientų (87,5%) diagnozuota epilepsija (50,0% imuninė, 50,0% struktūrinė, 12,5% gydymui atspari, 12,5% temporalinė). AE nesirgę pacientai buvo vyresni (vid. 47,7 m.), dažniau moterys (75,0%). Tarp jų dažniausiai nustatyta temporalinė (91,7%) ir vaistams atspari (41,7%) epilepsija, rečiau – struktūrinė (16,7%). AE grupėje dažniau pasireiškė suvokimo, kognityvinių funkcijų sutrikimai, *deja vu* jausmas (75,0%, 50,0% ir 25,0%, atitinkamai), generalizuotų-toninių-kloninių traukulių priepuoliai (87,5%). Serologinis ištyrimas atliktas tik daliai visų pacientų (70,0% kraujyje, 35,0% likvoro). Likvoro AE pacientams nustatyta didesnė citozė (vidutiniškai 68 ląst./ μ l) ir didesnė vid. baltymo koncentracija (0,404 g/l). CA edemos ir hiperintensyvumas tarp grupių nesiskyrė (75,0%) ir tai buvo dažniausiai nustatytas pokytis MRT. Hipokampo edema dažnesnė tarp AE sergančiųjų (62,5%), vienusiame meiotemporalinės skilties pokyčiai – taip pat (87,5%). Atsakas į gydymą geresnis tarp seronegatyvių ir AE nesirgusių pacientų; seropozityviems pacientams priepuoliai po gydymo padažnėjo. Gydymas nutrauktas tik dviems pacientams, abu sirgo AE (25,0%). Vienam AE atvejui pasireiškė ligos atkrytis kartu su beprasidedančia hipokampo skleroze.

Išvados: AE dažniau nustatomas jaunesniems vyrams su onkologine anamneze ir neuropsichiatriniais simptomams. Sergant AE dažniau diagnozuojami vienusiai meiotemporaliniai MRT pokyčiai, ypač hipokampo edema, gali būti reikšmingi AE diagnostikai, rodantys aktyvų uždegimą.

Raktažodžiai: autoimuninis encefalitas; epilepsija; hipokampo edema.

SUMMARY

Aim: To analyze demographic, clinical, laboratory, instrumental and radiological data of patients who experienced seizures and had mesiotemporal changes on MRI and to evaluate the prevalence of autoimmune encephalitis (AE) and epilepsy in this group.

Methods: A retrospective analysis was performed on anonymized data of patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics, who presented with seizures and had hippocampal and/or amygdala (CA) edema and/or increased signal intensity on T2-weighted MRI. Patients were divided into AE positive and negative groups.

Results: 20 patients were analyzed (9 males, 45%), mean age 43.35 ± 18.32 years. AE was diagnosed in 40% (n=8), with 50% of the being seropositive. AE was more often found in younger males (mean age 39.4 years), especially those with oncological history (80%, 4/5). Among AE cases, 87.5% were diagnosed with epilepsy (50% autoimmune, 50% structural, 12.5% drug-resistant, 12.5% temporal). Symptoms like perceptual disturbances (75%), cognitive decline (50%), déjà vu (25%) and generalized tonic-clonic seizures (87.5%) were more frequent in AE. Autoantibody testing was performed in 70% of patients (serum) and only 35% in CSF. AE patients had higher pleocytosis (mean 68 cells/ μ L) and protein (0.404 g/L) in CSF. CA edema or hyperintensity was detected in 75% of both groups. Hippocampal edema was more frequent in AE (62.5%), as well as unilateral MRI findings (87.5%). Treatment response was better in seronegative and non-AE patients; seizures increased in seropositive AE cases. Two AE patients discontinued treatment (25%), one experienced relapse with early hippocampal sclerosis.

Conclusions: AE was more frequently diagnosed in younger males with cancer history and neuropsychiatric symptoms, while TLE dominated in older females with speech and focal motor symptoms. Unilateral hippocampal edema may indicate active inflammation and support AE diagnosis. Hippocampal hyperintensity, more typical in AE-negative cases, may reflect chronic changes, suggesting the need for broader autoimmune screening in epilepsy with structural mesiotemporal changes.

Keywords: autoimmune encephalitis; epilepsy; hippocampal edema.

SANTRUMPOS

AAE – Su autoimuniniu encefalitu asocijuota epilepsija (angl. *autoimmune encephalitis-associated epilepsy*)

AE – Autoimuninis encefalitas

AMPAr - α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izksazolo-propiono rūgšties receptorius (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*)

CA – migdolinis kūnas (lot. *corpus amygdaloideum*)

CASPR2 - su kontaktinu sujungtas baltymas-2 (angl. *contactin-associated protein-like 2*)

CE- kontrasto signalo sustiprėjimas (angl. *contrast enhancement*)

CNS – centrinė nervų sistema

DWI- difuzijos restrikcija (angl. *diffusion-weighted imaging*)

EEG – elektroencefalograma

FLAIR- skysčio slopinimo inversijos atkūrimas (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*)

GABA_Ar - γ -amino-sviesto rūgšties A subvieneto receptorius (angl. *gamma-aminobutyric acid type A receptor*)

GABA_Br - γ -amino-sviesto rūgšties B subvieneto receptorius (angl. *gamma-aminobutyric acid type B receptor*)

GAD- glutamo rūgšties dekarboksilazė (angl. *glutamic acid decarboxylase*)

GTKT- generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai

HSV- *Herpes simplex* virusas

IgG – imunoglobulinas G

ILAE – Tarptautinė lyga prieš epilepsiją (angl. *International League Against Epilepsy*)

ITS – Intensyvios terapijos skyrius

IVIG – intraveninis imunoglobulinas

LE – limbinis encefalitas

LGI1- leucino turintis gliomos inaktyvuotas baltymą 1 (angl. *leucine-rich glioma inactivated 1*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MTSE- meiotemporalinės skilties epilepsija

NMDAR- N-metil-D-aspartato rūgšties receptorius (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*)

NORSE - naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė (angl. *new-onset refractory status epilepticus*)

PLEX – plazmaferėzė (angl. *plasma exchange*)

VGKC - įtampos valdomas kalio jonų kanalų kompleksas (angl. *voltage-gated potassium channel complex*)

VNE – Vaistai nuo epilepsijos

IVADAS

Encefalitas apibrėžiamas kaip galvos smegenų parenchimos uždegimas, esant klinikiams neurologinės disfunkcijos požymiams. Bendras šios ligos dažnis populiacijoje siekia 12,6 atvejo 100 000 gyventojų per metus, o didžioji dalis susirgimų dažniausiai yra infekcinės arba autoimuninės kilmės, 40-50% ir 20-30% visų atvejų, atitinkamai [1].

Pirmas autoimuninio encefalito (AE) atvejis, paskelbtas literatūroje 1968-ais metais, apibūdino klinikinį limbinio encefalito fenotipą kaip retą paraneoplastinį fenomeną. Šiame straipsnyje buvo aprašyti 3 pacientai, kuriems pasireiškė poūmis elgesio ir atminties sutrikimas kartu su traukuliais, esant diagnozuotai bronchų karcinomai [2]. Po to, XX a. 8-ajame ir 9-ajame dešimtmečiuose, buvo identifikuoti paraneoplastiniai antikūnai nukreipti prieš viduląstelinis neuronų antigenus (anti-Hu, anti-Ma2/Ta, anti-CRMP5) [3]. Požiūris, kad AE yra su vėžiu asocijuota centrinės nervų sistemos (CNS) liga, vyravo dar ilgai, iki kol 2001 m. buvo aprašyti du kitokie limbinio encefalito atvejai, pasireiškę teigiamu atsaku į imunosupresinį gydymą ir nustatytais anti-VGKC (įtampos valdomas kalio jonų kanalų kompleksas) antikūnais [4]. Vienu iš didžiausių proveržių tyrinėjant autoimunines CNS ligas laikoma XXI a. 1 deš. pabaiga, kuomet buvo atrastas anti-NMDAR (N-metil-D-aspartato rūgšties receptorių) antikūnų sukeltas encefalitas. Šis radinys patikslino autoimuninio encefalito, kaip atskiro nozologinio vieneto, sampratą, pakeitė klinikinį požiūrį bei paspartino ir kitų autoantikūnų atradimą per praėjusį dešimtmetį [3]. Pastebėta, kad dėl šių priežasčių ir dėl gerėjančių diagnostinių galimybių nuo tada žymiai išaugo diagnozuojamų AE atvejų skaičius [5].

Autoimuninio encefalito klinikiniai požymiai yra itin įvairūs, apima platų neurologinės, psichiatrinės simptomatikos spektrą. Pacientams, turintiems autoantikūnų prieš tam tikrą antigeną, dažnai būdingas specifinis pagrindinių fenotipinių požymių rinkinys, priklausantis nuo baltymo taikinio

regioninės ekspresijos bei funkcijos [6]. Vis dėlto didžiajai daliai pacientų ūminėje autoimuninio encefalito fazėje pasireiškia traukuliai – jų dažnis svyruoja nuo 33% iki 100%, priklausomai nuo antigeno [7]. Dažniausiai tokia klinika yra būdinga autoimuniniam limbiniam encefalitui, kuris pažeidžia meiotemporalines galvos smegenų struktūras – migdolinį kūną, priekinę hipokampo dalį, pagumburį, limbinę žievę [8,9]. Autoimuniniam limbiniui encefalitui itin būdingi atminties sutrikimai bei židininiai epilepsiniai priepuoliai [10].

Priepuoliai yra apibūdinami kaip trumpalaikiai sinchroniniai galvos smegenų neuroninių tinklų iškrūviai, galintys pasireikšti plačiu diapazonu – nuo traukulių su sąmonės sutrikimais iki sunkiai pastebimų elgesio pokyčių [7]. Remiantis naujausiomis 2020 m. Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (ILAE) gairėmis, tokius traukulus, kurie atsiranda esant aktyviai AE fazei, rekomenduojama vadinti „ūminiais simptominiiais traukuliais“ [11]. Šiuo atveju manoma, kad autoantikūnai turi tiesioginį iktogeninį poveikį, o struktūrinių pažeidimų nėra – pacientams nebūdinga ilgalaikė traukulių predispozicija, jie išnyksta po imunoterapinio gydymo, pasibaigus ūminei AE fazei [8,11]. Tačiau literatūroje bei klinikinėje praktikoje ūminiai simptominiai traukuliai yra dažnai painiojami su epilepsija, tad šias sąvokas svarbu atskirti [7,11].

Epilepsija – tai lėtinė galvos smegenų liga, kuriai būdinga ilgalaikė epilepsinių priepuolių pasikartojimo predispozicija [7, 12]. Pasaulyje ja serga 0,5-1% visų žmonių, didžiajai jų daliai epilepsijos etiologija lieka nežinoma, o 30% atvejų priepuoliai kartojasi, nepaisant gydymo vaistais nuo epilepsijos (VNE) [5,13]. Teorija, kad epilepsija gali būti autoimuninės kilmės, paskelbta jau prieš 125 metus, tačiau tik 2017 m. ILAE išleistoje atnaujintoje epilepsijų klasifikacijoje išskirta imuninė ligos etiologija [5,14]. Kadangi „autoimuninės epilepsijos“ termino kaip AE ūminės išraiškos naudojimas publikacijose nuo tada itin išaugo, 2020 m. ILAE gairėse pateikta nauja sąvoka – „su autoimuniniu encefalitu susijusi epilepsija“. Šis terminas geriau atspindi jos etiologiją, nes ji gali būti ne vien imuninė, bet ir struktūrinė, pavyzdžiui, hipokampo sklerozė, o tokiu atveju imunoterapija yra neveiksminga [11].

Remiantis 2016 m. Graus F. et al. pateiktomis AE diagnostikos gairėmis, vienas iš keturių siūlomų diagnostinių kriterijų, reikalingų nustatant konkretų limbinį encefalitą (LE), yra abipusis meiotemporalinės galvos smegenų skilties hiperintensyvumas, hipokampo ir migdolinio kūno edema magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo T2 sekoje [15]. Vis dėlto šie pakitimai, sergant AE, gali būti ir vieningi bei gali atsirasti hipokampo ir migdolinio kūno atrofija. Taip pat MRT yra svarbus siekiant įvertinti alternatyvias diagnozes, pacientams su galimu AE [9].

Viena iš tokių diagnozių – temporalinės skilties epilepsija. Ja serga trečdalis suaugusiųjų, kuriems nustatyta židininė epilepsija, o iš jų – 80% atvejų kyla iš meiotemporalinės skilties, kuri dažnai yra

siejama su hipokampo skleroze – jo tūrio sumažėjimu, signalo hiperintensyvumu MRT T2 sekoje [16]. Pastaraisiais metais daugėja studijų, nagrinėjančių meiotemporalinės skilties epilepsijos (MTSE) sąsają su limbiniu encefalitu, kadangi jos patogenezė nėra pilnai suprasta – manoma, kad ją gali sukelti genetinių, aplinkos bei imunologinių faktorių sąveika. Pavyzdžiui, viena studija nustatė, kad 22,5% pacientų su MTSE ir hipokampo skleroze turi antineuroninius antikūnus [17].

Kadangi tiek autoimuniniam encefalitui, tiek temporalinės skilties epilepsijai būdingi panašūs klinikiniai simptomai ir meiotemporalinių struktūrų pokyčiai MRT, šių dviejų ligų diferencinė diagnostika dažnai yra sudėtinga. Todėl literatūroje vis dažniau pabrėžiama potencialių biomarkerių, „raudonų vėliavėlių“, kurios leistų tiksliau ir anksčiau identifikuoti autoimuninį encefalitą, paieškos svarba. Ankstyva šios ligos diagnostika yra itin svarbi, nes vėluojant pradėti imunoterapiją padidėja su autoimuniniu encefalitu asocijuotos epilepsijos rizika [8].

Šio darbo tikslas: analizuoti pacientų, kuriems pasireiškė traukuliai bei hipokampo ir (ar) migdolinio kūno edema ir (ar) signalo hiperintensyvumas MRT, demografinius, klininius, laboratorinius, instrumentinius, radiologinius duomenis, ir įvertinti autoimuninio encefalito ir epilepsijos paplitimą šioje grupėje.

Uždaviniai:

1. Apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą ir apibrėžti autoimuninio encefalito ir su juo asocijuotos epilepsijos epidemiologinius, patogenezės, klininius, diagnostinius ir gydymo ypatumus.
2. Išanalizuoti pacientų, kuriems pasireiškė traukuliai ir kuriems nustatyti hipokampo ir (ar) migdolinio kūno edemos ir (ar) hiperintensyvumo MRT pokyčiai, demografinius, klininius, laboratorinius duomenis.
3. Nustatyti autoimuninio encefalito dažnį tiriamųjų grupėje.
4. Įvertinti autoimuniniu encefalitu sergančių pacientų demografinius, klininius, laboratorinius, instrumentinius duomenis.
5. Palyginti MRT pokyčių dažnį, pobūdį ir dinamiką tarp autoimuniniu encefalitu sergančių ir nesergančių pacientų ir nustatyti, ar yra ryšys tarp MRT radinių ir autoimuninio encefalito diagnozės.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO KLASIFIKACIJA

Autoimuninį encefalitą siūloma klasifikuoti į tris kategorijas, atsižvelgiant į anatinę uždegimo lokalizaciją CNS, serologiją (antikūnų tipus) bei ligos etiologiją [9,18].

Pagal ligos etiologiją yra išskiriami 4 AE tipai – jis gali būti idiopatinis, poinfekcinis, paraneoplastinis ar jatrogeninis. Pastarasis yra siejamas su imunomoduliuojančiais (pvz. TNF-alfa inhibitoriais) ar imuninę sistemą slopinančiais vaistais [18]. Tuo tarpu poinfekcinis AE dažniausiai yra susijęs su antikūnais prieš NMDAR: jis gali pasireikšti 10-30 % pacientų po *Herpes simplex* viruso (HSV) sukulto encefalito dėl kryžminio imuninio reaktyvumo [7,19]. Tačiau reikšminga dalis anti-NMDAR encefalito atvejų yra ir paraneoplastinės etiologijos – 40% nustatoma kiaušidžių teratoma [20]. Taip pat yra siūloma AE klasifikuoti pagal sąsają su onkologiniais susirgimais – išskiriamos paraneoplastinių ir neparaneoplastinių AE kategorijos [21].

Dažniausiai praktikoje naudojama ir literatūroje aprašoma serologinė AE klasifikacija, paremta antikūnų nustatymu pacientų likvoro ir/ar serume, tačiau svarbu pabrėžti, kad AE gali būti ir seronegatyvus [20,21]. Yra išskiriamos dvi antikūnų, siejamų su autoimuniniu encefalitu, grupės. Pirmąją grupę sudaro encefalitai asocijuoti su antikūnais, nukreiptais prieš viduląstelinis antigenus, o antrąją – prieš neuronų paviršiaus antigenus:

1. Antikūnai, nukreipti prieš viduląstelinis antigenus, dar vadinami „klasikiniais“, kadangi jie buvo identifikuoti anksčiau, bei „onkoneuroniniais“, nes didžioji jų dalis persidengia su paraneoplastinių AE kategorija [18, 21]. Šiai grupei priklauso anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma, and anti-GAD ir kiti antikūnai. Iš jų dažniausiai nustatomi anti-Hu, kurie 75-80% atvejų randami kartu su onkologiniais susirgimais, įprastai smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (SCLC) [9]. Ši antikūnų grupė būdinga ir kitoms onkologinėms ligoms, pavyzdžiui, sėklidžių, krūtų vėžiui, o šios kategorijos AE būdinga prasta prognozė [21].
2. Antrajai grupei priklauso antikūnai, nukreipti prieš neuronų paviršiaus antigenus, pavyzdžiui, prieš jonotropinius receptorius (NMDAR, AMPAR, GABA_AR), metabotropinius receptorius (GABA_BR) ar sinapsės baltymus (LGI1) [7]. Šie antikūnai yra rečiau siejami su paraneoplastiniu autoimuniniu CNS pažeidimu nei pirmos grupės. Ak, jų sukulto AE prognozė yra geresnė – stebimas teigiamas atsakas į imunoterapinį gydymą [21].

Anatominė AE klasifikacija paremta MRT T2 sekose nustatyta CNS uždegimo sukeltų pakitimų lokalizacija [18]. Didžioji dalis tiek pirmos, tiek antros grupės (ypač paraneoplastinių) antikūnų turi polinkį pažeisti limbines struktūras, tačiau tam tikrais atvejais gali būti paveiktos ir ekstralimbinės galvos smegenų struktūros [18,21].

2. EPIDEMIOLOGIJA

Autoimuninio encefalito dažnis pastaraisiais dešimtmečiais reikšmingai išaugo dėl pagerėjusio ligos atpažinimo bei pažangesnių diagnostikos metodų. 1995-2005 m. AE sergamumas siekė 0,4 atvejo 100 000 gyventojų per metus, o 2006-2015 m. – 1,2 atvejo 100 000 gyventojų per metus. Taip pat pastebėta, kad AE sergamumas ir paplitimas yra didesnis afrikos-amerikiečių populiacijoje nei tarp baltaodžių: atitinkamai 2,8 ir 0,7 naujų atvejų bei 38,3 ir 13,7 visų atvejų 100 000 gyventojų. Nustatyta, kad AE epidemiologiniai rodikliai yra labai panašūs į infekcinio encefalito: paplitimas siekia 13,7 atvejo AE ir 11,6 atvejo infekcinio encefalito 100 000 gyventojų, o sergamumas – atitinkamai 0,63 ir 0,8 atvejo per metus [22].

Dažniausias diagnozuojamas AE potipis – anti-NMDAR encefalitas, jo sergamumas siekia 1,5 atvejo milijonui gyventojų per metus [3, 21, 23, 24]. Vienoje studijoje nustatyta, kad anti-NMDAR AE yra keturis kartus dažnesnis nei HSV encefalitas pacientams iki 30 m. amžiaus, iš kurių 65% buvo jaunesni nei 18 m. [25]. Taip pat nustatyta, kad 1% visų jaunų suaugusiųjų, gydomų intensyvios terapijos skyriuose, ten patenka dėl anti-NMDAR encefalito [23]. Dauguma šiuo AE potipiu sergančių pacientų yra jaunesni nei 45 m. amžiaus (95% atvejų), o moterų ir vyrų santykis siekia 4:1 [3, 21]. Tuo tarpu antras pagal dažnį autoimuninis encefalitas yra susijęs su anti-LG1 antikūnais, jo dažnis siekia 0.83 atvejo 1 milijonui gyventojų [23].

Maždaug trečdalis visų epilepsijos atvejų yra nežinomos kilmės, tačiau 2017 m. Dubey D. et al. atliktame tyrime nustatyta, kad iki 20% tokių atvejų gali būti susiję su AE. Taip pat šioje studijoje nustatyta, jog 37,1% pacientų, sergančių vėlyvos pradžios epilepsija, serume buvo aptikti autoantikūnai [26].

Tikslus su autoimuniniu encefalitu asocijuotos epilepsijos (AAE) paplitimas nėra nustatytas, tačiau literatūroje nurodoma, kad 6-10% pacientų, kuriems pasireiškia vėlyvos pradžios traukuliai, ir 5% asmenų, sergančių temporalinės skilties epilepsija gali sirgti AAE [13,27]. Tuo tarpu tyrimų, nagrinėjusių temporalinės skilties epilepsijos su hipokampo skleroze ryšį su neuroniniais autoantikūnais, nėra daug ir jų rezultatai skiriasi. Nobrega-Jr W.A. et al. nustatė, kad autoantikūnų paplitimas šioje pacientų grupėje

yra < 5%, o Vanli-Yavuz et al. – 22,5%. Šie rezultatai gali skirtis dėl genetinių ir aplinkos veiksnių, būdingų skirtingoms populiacijoms [17, 28].

3. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Autoimuninį CNS pažeidimą gali išprovokuoti įvairūs veiksniai, neretai – infekcijos, navikai. Nustatyta, kad iš infekcinių trigerių dažniausias yra HSV encefalitas, autoimuninį pažeidimą sukeliantis per molekulinės mimikrijos, epitopų plitimo ir T limfocitų aktyvacijos mechanizmus. Virusų sukelta neuronų destrukcija skatina potencialių autoantigenų išsiskyrimą iš ląstelės, o tai gali inicijuoti autoimuninį atsaką [5]. Šie autoantigenai per limfagysles patenka į regioninius limfmazgius, čia juos atpažįsta naivieji B limfocitai, kurie, sąveikaudami su CD4+ T ląstelėmis per II tipo audinių suderinamumo kompleksą, aktyvuojasi ir virsta atminties arba plazminėmis ląstelėmis, gaminančiomis antikūnus, nukreiptus CNS antigenus [29]. Nustatyta, kad egzistuoja genetinė predispozicija AE išsivystimui po persirgto HSV encefalito: HLA-A*02 alelio nebuvimas laikomas rizikos faktoriumi (19% pacientų su AE po herpetinio encefalito gali turėti šį vieno nukleotido polimorfizmą), kadangi šis alelis yra siejamas su sumažėjusiu B ir T limfocitų atsaku į pirmo tipo interferoną (IFN) [30]. Daugėja tyrimų ir apie kitų alelių reikšmę AE etiologijoje. Pavyzdžiui, anti-LGI1 encefalitas asocijuojamas su HLA antros klasės genais (HLA-DR7 ir HLA-DRB4 Nyderlandų populiacijoje ir DRB1*07:01–DQB1*02:02 Pietų Korėjos populiacijoje) [23].

Autoimuninį CNS uždegimą taip pat gali išprovokuoti ir navikiniai procesai. Manoma, kad dėl genetinių pokyčių vėžinės ląstelės gali pradėti reikšti onkoneuralinius antigenus, pažeidžiančius imuninę toleranciją ir inicijuojančius autoantikūnų gamybą prieš neuronų antigenus [5]. Vis dėlto tik labai mažas kiekis tokių autoantikūnų gali prasiskverbti į CNS iš periferijos, nebent jų koncentracija yra labai didelė arba yra pažeistas kraujo-smegenų barjeras dėl infekcijos, uždegimo, traumos ar insulto [31].

Nuodugniau nagrinėjant autoimuninio encefalito patogenezę, svarbu atskirti, ar ji sukėlė viduląsteliniai, ar prieš neuronų išorės baltymus nukreipti antigenai, kadangi pirmuoju atveju vyrauja ląstelinis, o antruoju – humoralinis imunitetas [21, 23]. Įdomu tai, kad autoantikūnai, kurie yra nukreipti prieš viduląstelinius neuronų antigenus, nėra tiesiogiai patogeniški, nes negali patys pasiekti viduląstelių epitopų, tačiau jie yra laikomi svarbiais diagnostiniais biomarkeriais. Šių AE grupės patogenezėje pagrindinį vaidmenį atlieka citotoksiniai CD8+ T limfocitai per perforino ir granzimo B mechanizmus [5,7,23,31]. Pastebėta, kad pacientų, kuriems nustatyti paraneoplastiniai antikūnai (nukreipti prieš viduląstelinius antigenus) bei vaistams atspari epilepsija, smegenų audinių

histologiniuose tyrimuose vyrauja lėtinė limfocitinė infiltracija, gliozė, hipokampo sklerozė, didelės apimties neuronų netekimas, o tai gali skatinti epileptogenezę [7,23].

Tuo tarpu antikūnai, nukreipti prieš neuronų paviršiaus antigenus, pasižymi tiesioginiu patogeniniu poveikiu, kadangi jie patys pasiekia epitopus (receptorius) ir keičia jų struktūrą bei funkciją [23]. Pavyzdžiui, anti-LGI1 IgG sutrikdo jonų kanalų veiklą, suardydami LGI-1-ADAM22 sąveiką, slopina sinapsės α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolio propiono rūgšties (AMPA) receptorių funkciją, taip sumažindami kalcio jonų srautą į ląstelę. Anti-NMDAR IgG, prisijungdami prie GluN1 NMDAR-R subvieneto, sutrikdo NMDAR ir B2 tipo efrino receptoriaus sąveiką, o tai sukelia receptorių internalizaciją, dėl kurios sumažėja receptorių tankis neurono paviršiuje. Tačiau šis procesas gali būti grįžtamas – pacientų būklė pagerėja iš organizmo pašalinus NMDA-R antikūnus [6,7,23].

Taigi, ūminius simptominius priepuolius sergant AE dažniausiai sukelia tiesioginė sinapsės disfunkcija ir neuronų hiperjaudrumas dėl specifinių antikūnų prisijungimo prie sinapsės receptorių ir baltymų ar citotoksinių T limfocitų poveikio [7]. Autoantikūnų kilmė dažniausiai yra periferinė, kadangi B limfocitai, atpažinę antigenus, virsta plazminėmis ląstelėmis regioniniuose limfmazgiuose, ten pradeda gaminti antikūnus, kurie tik vėliau patenka į CNS. Todėl įprastai antikūnų koncentracija serume būna būna apie 50 kartų didesnė nei likvore. Vis dėlto, kai kurie ekstraląsteliniai antikūnai dažniau aptinkami likvore nei serume. Pavyzdžiui, anti-NMDAR antikūnai įprastai nustatomi likvore, tačiau anti-LGI1 dažniau aptinkami serume nei likvore [13,32]. Todėl kyla klausimas, kaip šie autoantikūnai patenka į CNS: ar jie gali pereiti kraujo-smegenų barjerą kaip tirpūs imunoglobulinai, ar juos išskiria intratekaliniai B limfocitai [6]. Manoma, kad kai kurie B limfocitai į CNS gali patekti per *plexus choroideus*, o čia jie atpažįsta neuronams specifinius antigenus ir diferencijuojasi į antikūnus gaminančias plazmines ląsteles ir taip pradeda intratekalinę imunoglobulinų sintezę [31].

Predispozicija susirgti su autoimuniniu encefalitu asocijuota epilepsija priklauso nuo dominuojančio imuninio atsako mechanizmo: didelė rizika priskiriama citotoksinių T limfocitų sukeltam encefalitui (antikūnai prieš viduląstelinis antigenus), kai vystosi struktūriniai CNS pokyčiai, tokie kaip gliozė, hipokampo sklerozė, skatinantys struktūrinę epileptogenezę, t.y. naujų neuroninių tinklų susiformavimą dėl kurio atsiranda ilgalaikė traukulių predispozicija. Tuo tarpu autoimuniniam encefalitui, sukeltam autoantikūnų, nukreiptų prieš išorinius antigenus, priskiriama vidutinė arba maža rizika dėl subtiliau išreikšto uždegiminio proceso [7]. Nors tikslus su AAE patogenezės mechanizmas nėra aiškus, manoma, kad epileptogenezę gali sukelti ir besitęsiantis T limfocitų sukeltas uždegimas [8,18].

Kita vertus, traukuliai ir epilepsinė būklė irgi gali sukelti uždegimą tose smegenų srityse, kuriose vyrauja traukulinis aktyvumas. Visų pirma, traukulių metu aktyvuojama mikroglija ir astrocitai, kurie išskiria uždegiminius citokinus (interleukiną-1 β , TNF-alfa, interleukiną-6), o jie taip pat keičia receptorių raišką ir inicijuoja uždegiminę kaskadą, įtraukiančią neuronus, endotelio ląsteles. Dėl to yra pažeidžiamas kraujo-smegenų barjero vientisumas, vystosi neuronų disfunkcija bei sutrinka jaudrinančios ir slopinančios neurotransmisijos pusiausvyra. Padidėjęs kraujagyslių ir kraujo-smegenų barjero pralaidumas įvairioms prouždegiminėms medžiagoms, pavyzdžiui, komplementui, paveikia astrocitų funkciją per TGF- β 1 receptorių, o tai pakeičia kalio jonų buferavimą ir astrocitų gebėjimą reabsorbuoti glutamatą – sukeliamas nuo NMDA receptorių priklausomas neuronų hiperjaudrumas. TGF- β 1 signalas astrocituose skatina molekulių, susijusių su ekstraceliulinio matrikso pertvarkymu, ekspresiją bei perineuroninių tinklų, esančių aplink slopinančius tarpinius neuronus, suirimą, o dėl to atsiranda nuolatinis slopinančios neurotransmisijos deficitas. Genetiniai ir farmakologiniai gyvūnų modeliai taip pat parodė, kad padidėjusi interleukino-1 β ir interleukino-1R1 raiška padidina neuronų jaudrumą, keisdama GABAerginę ir glutamaterginę neurotransmisiją [7, 33, 34]. Taip pat svarbu pabrėžti, kad hipokampo ir kitų limbinių struktūrų neuronai turi mažesnę kalio jonų kanalų koncentraciją, todėl pasižymi didesniu įgimtu epileptogeniniu potencialu. Šie jonų kanalai yra svarbūs reguliuojant neuronų jaudrumą, palaikant membranos ramybės potencialą, o jų veikla priklauso nuo kanalų struktūros, fiziologinių savybių [35]. Tad įdomu, kad anti-VGKC antikūnai yra siejami su epilepsija bei mezeitemporalinės skilties skleroze - jie nustatomi 6% pacientų, ilgai sergantiems epilepsija ir turintiems mezeitemporalinės skilties atrofiją. Nors dar nėra išsiaiškinta, ar šie antikūnai prisideda prie neuronų degeneracijos medialinėje temporalinėje skiltyje, manoma, kad genetinis polinkis susidaryti šiems autoantikūnams, gali būti nepriklausomas rizikos veiksnys susirgti temporalinės skilties epilepsija. Anksčiau buvo manyta, kad antikūnai yra nukreipti prieš VGKC epitopą, tačiau išsiaiškinta, kad jie taikosi į konkrečius šio komplekso baltymus – LGI1 (leucino turintį gliomos inaktyvuotą baltymą 1) ir CASPR2 (su kontaktiniu sujungtą baltymą-2) [36].

4. AUTOIMUNINIŲ ENCEFALITŲ KLINIKA

Neretai autoimuninio encefalito klinika gali priminti virusinę infekciją, kadangi apie 60% pacientų būdingi prodrominiai simptomai: subfebrilus karščiavimas, silpnumas ar galvos skausmas. Šie požymiai dažniausiai būdingi anti-NMDAR encefalitui. Tačiau prodromas gali pasireikšti ir kitaip. Pavyzdžiui, paroksizminiai galvos svaigimo priepuoliai pasireiškia sergantiems anti-LGI1 encefalitu, o sunkus viduriavimas, svorio netekimas – anti-DPPX encefalitui. AE simptomai įprastai vystosi per kelias

dienas ar savaites, išskyrus anti-CASPR2, anti-DPPX ir anti-LGI1 atvejus, kadangi šie encefalitai gali būti ir lėtesnės eigos [23].

AE dažniausiai manifestuoja naujai prasidėjusiais traukuliais (nuo 33% iki 100% atvejų), poūmiu progresuojančiu kognityvinių funkcijų pablogėjimu, psichiatriniais simptomais, autonominė disfunkcija [5,7]. Taip pat AE yra dažniausia NORSE - naujai pasireiškusios refrakterinės epilepsinės būklės - priežastis, sudaranti 37% visų atvejų, dažniausiai pacientams, turintiems antikūnų prieš GABAA ar GABAB receptorius [6,13].

Pagal naujausią ILAE terminologiją, traukuliai, atsirandantys ūminėje autoimuninio encefalito fazėje (tiek pirminio epizodo, tiek atkryčio), turėtų būti laikomi ūminiais simptominiiais traukuliais, o ne epilepsija, net jei jie tęsiasi kelias savaites ar mėnesius. Šis terminas pabrėžia, kad traukuliai yra antriniai, t.y. egzistuoja specifinė juos sukelianti liga [11]. Pastebėta kad traukuliai, pasireiškiantys sergant AE, pasižymi tam tikromis charakteristikomis, lyginant su kitos kilmės židininiais traukuliais. Pavyzdžiui, seropozityviems pacientams būdingi įvairūs priepuolių tipai, didesnis jų dažnis ir trumpesnė trukmė. Taip pat AE sergantiems pacientams gali dažniau būti stebima perisilvinė semiologija: multimodalinės auros, veido kloniniai priepuoliai, sensorinė afazija. Pabrėžiama, kad šie pacientai dažnai neturi epilepsijai būdingų rizikos faktorių, pavyzdžiui, teigiamos šeiminės anamnezės ar buvusių febrilinių traukulių [11]. Kadangi AE gali sukelti skirtingi autoantikūnai, tam tikros priepuolių rūšys gali būti patognomiškos konkrečiam AE tipui [25]. Priepuolių tipai ir dažnis priklauso nuo autoantikūnų. Taip pat ūminei AE fazei yra būdingas ir kognityvinių funkcijų sutrikimas, kuris pasireiškia dezorientacija, sumišimu, konfabulacija ir amnezija – požymiais, kurie gali būti susiję su gausia daugelio autoantigenų raiška limbinėse struktūrose, ypač hipokampe [6].

4.1 AE, SUKELTŲ AUTOANTIKŪNŲ PRIEŠ NEURONŲ PAVIRŠIAUS ANTIGENUS, KLINIKA.

Anti-NMDAR encefalitą sukelia antikūnai nukreipti prieš N-metil-D-aspartato receptoriaus GluN1 subvienetą, svarbų sužadinimo neurotransmisijos komponentą [7,37]. Anti-NMDAR encefalitas pradžioje gali pasireikšti į virusinę infekciją panašiu prodromu, po kurio 90% atvejų išryškėja psichiatriniai simptomai (nerimas, nemiga, depresija, psichozė). Dėl to ankstyvoje stadijoje ši būklė gali būti klaidingai vertinama kaip pirminis psichikos sutrikimas [24]. Tačiau ligai progresuojant pažeidžiama limbinė sistema: pasireiškia traukuliai, kognityvinių funkcijų ir atminties sutrikimas. Taip pat 75% suaugusiųjų ir 95% vaikų gali atsirasti judėjimo sutrikimai (diskinezijos, chorėja, atetozė, distonija ir kt.). Vėliau ši būklė gali progresuoti į autonominį nestabilumą, centrinę hipoventiliaciją, tad 70% atvejų gali prireikti gydymo intensyviosios terapijos skyriuje [21, 24, 37]. Viena studija nustatė, kad traukuliai

pasireiškia 57% pacientų, sergančių anti-NMDAR AE, iš kurių 79% patiria toninius-kloninius, 74% - židinius. 35% atvejų gali pasireikšti epilepsinė būklė, iš kurių 21% atvejų ji atspari gydymui [24]. Taigi, anti-NMDAR encefalito klinikinė išraiška skiriasi nuo klasikinio LE dėl plataus CNS pažeidimo ir reprezentuoja unikalų autoimuninio encefalito tipą. Tuo tarpu AE, susijęs su autoantikūnais prieš LGI1, GABABR ar AMPAR, dažnai pasireiškia klasikiniu LE sindromu, kurį charakterizuoja poūmis (< 3 mėn) trumpalaikės atminties sutrikimas, psichiatriniai simptomai bei traukuliai [38]. Šiems AE būdinga maža (~5%) epileptogenezės rizika [7].

Anti-LGI1 encefalitas dažniausiai diagnozuojamas > 60 m. vyrams, kuriems būdingas klasikinis LE klinikinis vaizdas. Šio potipio AE yra ganėtinai homogeniškos klinikos – 92% visų atvejų pasireiškia traukuliai, taip pat elgesio pokyčiai, sumišimas, o 100% atvejų – poūmis atminties sutrikimas, charakterizuojamas anterogradinės ir autobiografinės retrogradinės atminties pablogėjimu. Dažnai pasireiškia ir hiponatremija (59% atvejų), neretai - miego sutrikimai [6, 20, 39, 40]. Onkologiniai susirgimai nėra būdingi, tačiau kai kuriais atvejais stebima sąsaja su timoma [21]. Anti-LGI1 encefalito patognominis požymis – faciobrachialiniai distoniniai traukuliai, kurie pasireiškia trumpais (< 3s) nevalingais ipsilateraliniais veido ir rankos (ir/ar kojos) susitraukimais, galinčiais pasikartoti iki 100 kartų per parą. Šie traukuliai 77% atvejų pasireiškia dar prieš išryškėjant kognityviniams sutrikimams. Taip pat dažnai pasitaiko ir vienus piloerekcijos epizodai, kurie pasireiškia kaip staigus odos „pašiuropimas“ nesant akivaizdžių temperatūros ar emocinių pokyčių. Daliai pacientų gali prasidėti ir kiti židiniai priepuoliai, būdingi temporalinės skilties epilepsijai: kylančio epigastriumo fenomenas, staigi baimė ar panika, dėjà-vu ar jamaš-vu pojūčiai. Šie traukuliai gali būti labai trumpi ir subtilūs, tad jų nustatymas reikalauja detalios anamnezės surinkimo – jie gali pasireikšti nuo 2 iki 12 mėn. iki paciento patekimo į ligoninę. Sergant anti-LGI1 gali atsirasti ir automatizmai ar vokalizacijos, o esant pažengusiam encefalitui - generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai (GTKT) [5,6,20,41]. Nustatyta, kad 14% pacientų, sergančių anti-LGI1 AE, praėjus 2 m. nuo ligos pradžios vis dar patiria traukulius ir vartoja VNE [21].

Anti-LGI1 encefalitą savo klinika primena anti-CASPR2 AE. Šis susirgimas irgi dažniau pasireiškia vyresnio amžiaus (vidutiniškai 60 m.) vyrams, būdingas LE, 10% atvejų siejami su timoma. Tačiau anti-CASPR2 encefalitas taip pat dar yra siejamas su *myasthenia gravis* ir jam būdingas periferinių nervų hiperjaudrumas (Morvano sindromas), nemiga, ataksija bei 60% atvejų - neuropatinis skausmas [21, 24, 42]. Traukuliai sergant anti-CASPR2 encefalitu dažniausiai būna židiniai, o generalizuoti – reti [6].

Klasikiniu LE sindromu pasireikšti gali ir autoantikūnų prieš anti- γ -amino-sviesto rūgšties receptorius (GABA_Ar ir GABA_Br) sukeltas encefalitas [43]. Anti-GABA_Br encefalitas turi ryškesnę sąsają su piktybiniais navikais, ypačiai smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, nei dauguma kitų AE. Šis encefalitas dažniau pasireiškia vyresnio amžiaus pacientams ūminiu LE sindromu, rečiau – lėtai progresuojančia demencija [6,21]. Tuo tarpu anti-GABA_Ar encefalitas kur kas rečiau siejamas su onkologiniais susirgimais: navikai randami tik 25% atvejų, dažniausiai timomos. Klinikinė eiga gana agresyvi – pasireiškia greitai progresuojanti encefalopatija, vaistams atsparūs traukuliai, epilepsinė būklė [6,21]. Vienoje studijoje nustatyta, kad 10% pacientų, sergančių anti-GABA_Ar encefalitu, mirė nuo epilepsinės būklės, o kitoje – 33% pacientų traukuliai kartojos praėjus 1 m. nuo diagnozės [7].

Anti-alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izksazolo-propiono rūgšties receptorių (AMPA_r) encefalitas taip pat neretai siejamas su piktybiniais navikais ir jis dažniau diagnozuojamas vidutinio amžiaus moterims, sergančioms plaučių, krūties ir užkrūčio liaukos onkologinėmis ligomis. Klinikinę anti-AMPA_r encefalito išraišką taip pat charakterizuoja klasikinių LE simptomų rinkinys, tačiau kartais gali pasireikšti izoliuoti psichiatriniai simptomai [21]. Rečiau diagnozuojami AE, susiję su antikūnais prieš glicino receptorių (GlyR) ir prieš dipeptidilpeptidazės tipo baltymą 6 (DPPX), pasižymi hiperekspresija ir mioklonija, tremoru, rigidiškumu (anti-GlyR encefalito atveju) [6].

4.2 AE, SUKELTŲ AUTOANTIKŪNŲ PRIEŠ NEURONŲ VIDINIUS ANTIGENUS, KLINIKA.

Iš autoimuninių encefalitų, sukeltų antikūnų, nukreiptų prieš viduląstelinis antigenus, grupės išsiskiria anti-GAD65 (glutamino rūgšties dekarboksilazės) receptorių limbinis encefalitas, kadangi jis nėra siejamas su piktybiniais navikais, kas nėra būdinga šiam AE potipiui [44]. GAD – tai viduląstelinis fermentas, randamas tiek kasoje, tiek CNS. Šis fermentas turi dvi izoformas (GAD 65 ir GAD 67), kurios CNS veikia kaip katalizatorius GABA sintezės reakcijoje [45]. Anti-GAD antikūnai gali būti nustatomi mažais titrais 1% sveikų žmonių, o aukštais titrais – 80% pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu ir kitomis endokrinopatijomis. Labai aukšti anti-GAD65 titrai (serume > 20 nmol/L ar aptikimas likvore) yra asocijuojami su neurologiniais sutrikimais, pavyzdžiui, sustingusio žmogaus sindromu, smegenėlių ataksija, limbiniu encefalitu, temporalinės skilties ar vaistams atsparia epilepsija [5,7,45]. Manoma, kad poūmis anti-GAD65 LE ir temporalinės skilties epilepsija su nustatytais anti-GAD65 antikūnais, gali atspindėti du skirtingus to paties autoimuninio uždegimo meiotemporalinėje skiltyje spektro galus [45]. Dažniausiai anti-GAD65 AE pasireiškia traukuliais (97% atvejų), atminties (59%) ir kognityviniais (40%) sutrikimais, depresija ar asmenybės pokyčiai (28%) ir epilepsine būkle (24%) [20].

Anti-Hu encefalitas yra susijęs su ANNA-1 (1 tipo antineuroniniais branduoliniais) antikūnais, kurie sukelia įvairius centrinės ir periferinės nervų sistemos simptomus. Tai yra vienas iš dažniausiai nustatomų paraneoplastinių limbinių encefalitų, o ANNA-1 IgG seropozityvumas turi stiprią koreliaciją su smulkių ląstelių plaučių vėžiu (81% visų anti-Hu encefalito atvejų). Anti-Hu AE klinika yra labai heterogeniška dėl plačiai išplitusio uždegimo – gali pasireikšti encefalomyelitas, poūmė sensorinė neuropatija, smegenėlių degeneracija. Šiems pacientams 54% atvejų pasireiškia simptomai susiję su sensorine sistema, 45% - su motorine, 31% atvejų gali būti pažeidžiamas smegenų kamienas, 28% pacientų pasireiškia autonominės sistemos disfunkcija, ypač gastroparezė. Taip pat gali būti pažeistos smegenėlės ar limbinė sistema (25% ir 22% atvejų, atitinkamai). Nors anti-Hu encefalitui traukuliai yra mažiau būdingi, retai gali pasireikšti nuolatinė epilepsija – ilgalaikis židininis motorinis epilepsijos priepuolis, kuris ryškiai pažeidžia veidą ir distalines galūnes, traukuliams kartojantis kas kelias sekundes ar minutes. Sergantiems šiuo encefalitu būdingi neurologiniai simptomai dažnai apima daugiau nei vieną sistemą (70-78% pacientų) [5,20,21].

Viduląstelių antikūnų grupei taip pat priskiriami ir anti-CV2/CRMP5, anti-Yo encefalitai, tačiau jie retai pasireiškia traukuliais. Anti-CV2/CRMP5 antikūnai yra siejami su smulkių ląstelių plaučių vėžiu bei piktybine timoma, o anti-Yo – su krūtų ar kiaušidžių vėžiu (90% atvejų). Anti-CV2/CRMP5 encefalito klinikai būdingi choreiforminiai judesiai, smegenėlių degeneracija, encefalomyelitas, periferinė neuropatija. Tuo tarpu anti-Yo encefalitą charakterizuoja smegenėlių uždegimas ar degeneracija, pasireiškianti ataksiniu sindromu, vertigo, nistagmu [5].

5. AE DIAGNOSTIKA

5.1 AUTOIMUNINIO ENCEFALITO DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI

Dažniausiai literatūroje ir klinikinėje praktikoje naudojami 2016 m. Graus et al. paskelbti autoimuninio encefalito diagnostikos kriterijai.

Galimo autoimuninio encefalito diagnostikos kriterijai (pagal Graus et al., 2016) [15].

Galimas AE gali būti diagnozuojamas, kai nustatomi visi trys kriterijai:

1. Poūmės pradžios (pasireiškus per mažiau nei 3 mėnesius) darbinės atminties sutrikimas, pakitusi sąmonės būklė ar naujai atsiradę psichiatriniai simptomai.
2. Bent vienas iš šių: nauji židininiai CNS radiniai; priepuoliai, nepaaiškinami anksčiau nustatyta liga; pleocitozė likvoro (baltųjų kraujo kūnelių skaičius $> 5 / \text{mm}^3$); MRT – encefalitui būdingi požymiai.

3. Pagrįstai atmestos alternatyvios diagnozės.

Šie kriterijai yra pagrįsti neurologiniais simptomais bei standartiniais diagnostiniais tyrimais (MRT, EEG ir likvoro) įrodomu AE, o ne antikūnų nustatymu ar imunoterapijos efektyvumo vertinimu. Todėl, jais remiantis, galima kuo greičiau paskirti imunoterapinį gydymą, taip pagerinant pacientų prognozę ir išeitis, kol yra laukiama serologinių tyrimų atsakymų. Pastebėta, kad kuo anksčiau yra pradedamas gydymas, tuo labiau sumažėja priepuolių dažnis, greičiau atsistato kognityvinės funkcijos, pagerėja pacientų išgyvenamumas. Galimo AE kriterijų jautrumas yra pakankamai aukštas (83%), tačiau specifiškumas yra žymiai mažesnis (27%) – galimas didelis klaidingai teigiamų atvejų dažnis. Tad galimo AE kriterijai yra naudingi užtikrinant klinikinį ligos įtarimą, papildomų diagnostinių tyrimų paskyrimą [46,47].

Konkreto autoimuninio limbinio encefalito diagnostikos kriterijai (pagal Graus et al., 2016) [15].

Patvirtintas limbinis AE diagnozuojamas, kai nustatomi visi keturi kriterijai:

1. Poūmis (greitai progresuoja per mažiau nei 3 mėnesius) darbinės atminties deficitas, priepuolių ar psichikos simptomų pasireiškimas, būdingas limbinės sistemos pažeidimui.
2. Abipusiai smegenų meiotemporalinių skilčių pakitimai MRT T2 FLAIR (skysčių susilpnintos inversijos atkūrimo) sekose.
3. Bent vienas iš šių: likvoro pleocitozė (baltųjų kraujo kūnelių skaičius $> 5 / \text{mm}^3$); EEG – epileptinis arba lėtųjų bangų aktyvumas temporalinėse skiltyse.
4. Pagrįstai atmestos alternatyvios diagnozės.

Šie kriterijai nereikalauja autoantikūnų patvirtinimo, siekiant diagnozuoti autoimuninį LE, kadangi jis gali būti ir seronegatyvus. Vis dėlto serologinius tyrimus būtina atlikti, kadangi autoantikūnų nustatymas gali padėti patikslinti LE pogrupį, prognozę, su juo siejamus onkologinius susirgimus. Taip pat autoantikūnų tyrimą svarbu atlikti pacientams, kurie neišpildo aukščiau pateiktų kriterijų [15]. Patvirtinto autoimuninio LE kriterijų specifiškumas yra $>95\%$, o tai rodo mažą klaidingai teigiamų atvejų nustatymo riziką [46].

Seronegatyvus, bet tikėtino, autoimuninio encefalito kriterijai (pagal Graus et al., 2016) [15]

Diagnozė gali būti nustatoma, kai atitinka visi keturi kriterijai:

1. Poūmis (greitai progresuoja per mažiau nei 3 mėnesius) darbinės atminties deficitas, pakitusi psichinė būklė ar psichikos simptomų progresavimas.

2. Tiksliai apibrėžtų AE sindromų (pavyzdžiui, limbinio encefalito, smegenų kamieno encefalito, ūminio išplitusio encefalomyelito) diagnozių atmetimas.
3. Serume ar likvoro nenustatyti su AE siejamų autoantikūnai ir yra bent du iš šių kriterijų:
 - MRT pakitimai, leidžiantys įtarti AE;
 - pleocitozė, specifinės oligokloninės juostos ar padidėjęs IgG indeksas likvoro arba abu;
 - smegenų biopsija, parodanti uždegiminius infiltratus, nesant kitų sutrikimų (pavyzdžiui, onkologijos).
4. Pagrįstai atmestos alternatyvios diagnozės.

AE gali būti seronegatyvus dėl kelių priežasčių. Visų pirma, kai kurie autoantikūnai nėra nustatomi komerciniais tyrimais, o tik naudojant specializuotus metodus. Taip pat tobulėjant diagnostiniams metodams vis dar yra atrandami nauji antikūnai, susiję su autoimuniniu CNS pažeidimu, tad jie gali būti neįtraukti į standartines autoantikūnų tyrimų paneles. Kai kurie AE, susiję su ląsteliniu imunitetu, gali neturėti su jais susijusių autoantikūnų [46].

5.2. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

5.2.1. ELEKTROENCEFALOGRAFIJA

Elektroencefalograma (EEG) yra svarbus tyrimo metodas AE diagnostikoje, tačiau joje registruojami pokyčiai retai kada būna specifiniai. EEG gali būti naudojama siekiant nustatyti subklininius priepuolius ar netraukulinę epilepsinę būklę encefalopatiškiems pacientams, taip pat vertinant pacientų atsaką į imunoterapiją ar vaistus nuo epilepsiją. EEG tyrimo rezultatai gali padėti įvertinti ir židininis ar daugiažidininis pažeidimus smegenyse net ir tada, kai atlikti neurovizualiniai tyrimai nerodo struktūrinių pokyčių. Nors dalies pacientų, sergančių AE, EEG gali būti be pokyčių, tai neturėtų atmesti autoimuninio uždegimo klinikinio įtarimo [5]. Dažniausiai AE atveju EEG registruojamas lėtų bangų aktyvumas bei epileptiforminės iškrovos, ypač temporalinėje smegenų skiltyje [47]. Pavyzdžiui, 80% pacientų, sergančių anti-NMDAr encefalitu, stebimas generalizuotas fono sulėtėjimas, o 50% - epileptiforminis aktyvumas [1].

Kai kuriems AE potipiams būdingi labiau specifiniai EEG radiniai. Pavyzdžiui, anti-NMDAr encefalitui būdingas generalizuotas ritmiškas 1-3 Hz dažnio delta aktyvumas, dar vadinamas „*extreme delta brush*“, kuris gali būti stebimas 30% pacientų. Vis dėlto šis EEG radinys gali pasireikšti ir esant metabolinėms ar struktūrinėms encefalopatijoms [11]. Anti-NMDAr encefalito metu registruojami EEG pokyčiai rodo blogesnę pacientų prognozę [7]. Kitas pavyzdys – anti-LGI1 encefalitas, kuriam būdingi ypač dažni trumpi, neretai subklininiai temporalinės skilties priepuoliai, galintys pasireikšti iki kelių

dešimčių kartų per dieną. Faciobrachialiniams distoniniams traukuliams gali būti būdingi subtilūs EEG radiniai, pavyzdžiui, generalizuotas elektrodekrementas su kontralateraliniu kaktinės skilties fono sulėtėjimu. Tačiau šie radiniai dažnai yra nespecifiniai, todėl diagnozuojant šiuos traukulius, rekomenduojama remtis išsamia paciento anamneze ir atidžiu klinikos įvertinimu. Vis dėlto EEG išlieka svarbiu diagnostiniu metodu diferencijuojant traukulius nuo kitų elgesio ar sąmonės sutrikimų [11, 18, 48].

5.2.2 LABORATORINIAI TYRIMAI

Visiems pacientams, kuriems įtariamas AE, itin svarbu atlikti juosmeninę punkciją ir įvertinti smegenų skystį. Jungtinės Karalystės, Jungtinių Amerikos Valstijų ir Australijos gairėse rekomenduojama šį tyrimą atlikti neatidėliotinai ir jo neatidėti dėl vaizdinių tyrimų [18].

Likvoro uždegiminiai pakitimai nėra specifiniai AE, todėl visada prieš pradedant empirinę imunoterapiją svarbu įsitikinti, ar nėra infekcinės patologijos. Dažniausiai autoimuniniam CNS pažeidimui būdinga lengva ar vidutinė limfocitinė pleocitozė (įprastai 20-200 ląstelių / μL^3 , bet kartais gali būti iki 900 / μL^3), sakiai padidėjęs baltymo kiekis, normali gliukozės koncentracija ($< 2/3$ serumo gliukozės koncentracijos), padidėjęs IgG indeksas ir/arba sintezės greitis bei randamos intratekalinės oligokloninės juostos. Toks uždegiminis likvoro vaizdas kai kuriais atvejais gali būti vienintelis pradinio ištyrimo metu nustatytas pakitimas [18]. Svarbu pažymėti, kad likvoro pleocitozė yra būdinga didžiajai daliai AE atvejų, išskyrus anti-LGI1 encefalitą [49].

Autoimuninių encefalitų diferencinėje diagnostikoje yra svarbu atlikti ir gana išsamius kraujo tyrimus, atsižvelgiant į paciento kliniką. Pavyzdžiui, siūloma ištirti antikūnus, nukreiptus prieš skydliaukę, nustatyti amoniako, vitamino B1 ar B12 koncentraciją, ŽIV, uždegiminius žymenis, antinuklearinius ir antifosfolipidinius antikūnus [18]. Vis dėlto Baibing Chen et al. (2021 m.) nerekomenduoja tirti nespecifinius sisteminius autoantikūnus, t.y. antinuklearinius ir antikūnus prieš skydliaukės peroksidazę, kadangi jie gali būti randami ir sveikiems asmenims bei jie nepereina kraujo-smegenų barjero [13]. Tačiau pacientams su encefalopatija ir teigiamais antikūnais prieš skydliaukės peroksidazę galima įtarti Hašimoto encefalopatiją [1]. Sergant AE svarbu sekti elektrolitų koncentracijas, ypač natrio jonų, kadangi hiponatremija gali pasireikšti anti-LGI1 encefalito atvejais. Pabrėžiama, kad tiek kraujo, tiek likvoro mėginius būtina surinkti prieš pradedant imunoterapinį gydymą ar plazmaferazes, taip siekiant išvengti klaidingai teigiamų ar neigiamų tyrimo rezultatų [18].

Nors autoantikūnų patvirtinimas nėra būtinas AE diagnozei, jų nustatymas padeda sudaryti tinkamesnį gydymo planą, pateikti tikslesnę ligos prognozę bei tikslingai atlikti galimų paraneoplastinių

procesų ištyrimą [47]. Rekomenduojama neuroninių autoantikūnų ieškoti tiek likvoro, tiek serume, kadangi šie tyrimai skiriasi savo jautrumu specifiniams antikūnams. Pavyzdžiui, smegenų skystyje dažniau aptinkami anti-NMDAr ir anti-GFAP antikūnai, o serume – anti-LGI1 ir paraneoplastiniai antikūnai. Kadangi AE simptomai dažnai yra nespecifiški, patariama ištirti kuo platesnį antikūnų spektrą, ypač pacientams, kurių simptomatika nėra aiškiai apibrėžta [18,50]. Serologiniai likvoro ir serumo tyrimai taip pat yra svarbūs siekiant patvirtinti diagnozę pacientams, kurie neatitinka Graus et. al. 2016 m. kriterijų, orientuotų į LE fenotipą [47]. Pavyzdžiui, anti-Ma2 encefalitas, pasireiškiantis izoliuotu smegenų kamieno pažeidimu, arba anti-LGI1 encefalitas, kai klinikoje vyrauja vien tik faciobrachialiniai distoniniai traukuliai dar nepasireiškus atminties sutrikimui, gali būti nepriskiriami klasikiniam LE sindromui ir neatitikti diagnostinių kriterijų [22]. Taip pat svarbu pažymėti, kad apie 50% visų AE atvejų yra seronegatyvūs, t.y. nenustatomi autoantikūnai, tad diagnostikai išlieka svarbus atidus klinikos, vaizdinių tyrimų bei atsako į imunoterapiją vertinimas [51].

5.2.3. MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJA

Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas yra itin svarbus diagnozuojant AE, siekiant lokalizuoti uždegimo sukeltus pakitimus bei nustatyti pažeidimo lygį. Tuo tarpu kompiuterinė tomografija nėra pakankamai jautrus tyrimas šiems pokyčiams vizualizuoti. MRT tyrimą rekomenduojama atlikti tiek su kontrastine medžiaga, tiek be jos. MRT protokolą turėtų sudaryti aukštos raiškos 3D-T1, T2-FLAIR, TSE T2, DWI, SWI ir pokontrastiniai T1 sekų vaizdai [9].

Pakitimai, nustatyti MRT T2 sekose, yra svarbi dabartinių LE diagnostikos kriterijų dalis. Tačiau AE gali paveikti ne vien limbinę sistemą, bet ir ekstralimbines CNS struktūras, pavyzdžiui, žievę, požievį, pamato branduolius ir kt. [5,18,21]. Pokyčiai MRT tyrime yra nustatomi maždaug dviem trečdaliams visų pacientų, sergančių ūminiu autoimuniniu LE. Kita vertus, didžiajai daliai kitų AE potipių MRT pokyčiai nenustatomi arba yra nespecifiniai. Pavyzdžiui, 70% pacientų, sergančių anti-NMDAr encefalitu, MRT tyrimas neparodo jokių reikšmingų pakitimų arba jie dažniausiai apima pilkąją ar baltąją medžiagą žievėje, požievėje ar smegenėlėse [9]. Išskiriamas anti-GABAAr encefalitas, kadangi jam būdingi daugiažidininiai nesinchroniški žievės ir požiečio židiniai, kurie gali būti sumaišyti su ūminiu diseminuotu encefalomyelitu [1].

MRT tyrimą rekomenduojama atlikti prieš juosmeninį punkciją, kadangi po jos gali atsirasti pachimeninginis sustorėjimas ir signalo sustiprėjimas, apsunkinantis tikslią vaizdų interpretaciją. Kita vertus, įtariant encefalitą, rekomenduojama likvoro ištyrimo neatidėlioti, siekiant laiku paskirti tinkamą

gydymą, tad sprendimas dėl MRT atlikimo laiko turėtų būti priimamas individualiai, atsižvelgiant į paciento klinikinę situaciją [9].

Klasikinis LE pasižymi tipiniais abipusiais meiotemporalinės skilties pokyčiais, matomais T2-FLAIR sekose, dažniausiai migdolinio kūno ir hipokampo hiperintensyvumu ir edema. Urbach et al. 2006 m. tyrimas parodė, kad šie pokyčiai vystosi palaipsniui per pirmuosius 3 mėnesius nuo ligos pradžios: iš pradžių pasireiškia vienpusis signalo paryškėjimas, vėliau abipusis, kartu su edema. Šie pokyčiai regresuoja per maždaug 9 mėnesius, o pažeistų struktūrų atrofija pasireiškia vidutiniškai praėjus metams nuo ligos pradžios. Vis dėlto duomenys tarp pacientų skyrėsi: vieniems MRT pokyčiai nenustatyti, kitiems – edema išliko ilgiau nei metus, o atrofija pasireiškė praėjus vos keliems mėnesiams nuo simptomų pradžios [52]. Panašius rezultatus patvirtino ir naujesnė (2015 m.) volumetrinė analizė, kurioje nustatyta, kad migdolinio kūno edema sumažėja praėjus 6 mėn. nuo ligos pradžios, o atrofija išryškėja praėjus 1 m. [53]. Kontrasto signalo sustiprėjimas (CE) ir/ar difuzijos restrikcija (DWI) nėra būdingi LE požymiai, tačiau gali pasireikšti pavieniais atvejais, nors dažniau yra siejami su HSV encefalitu [1]. Tačiau Kotsenas et al. nustatė, kad švelnus meiotemporalinės skilties CE yra būdingas 28% LE atvejų, o DWI restrikcija – 43%. Taip pat šioje studijoje pastebėta, kad CE ir DWI restrikcija turi teigiamą koreliaciją su vėlesnės meiotemporalinės skilties sklerozės išsivystymu [36].

Pacientams, sergantiems anti-LGI1 encefalitu, ūminėje ligos stadijoje klasikiniai LE MRT požymiai matomi 73-83% atvejų, o anti-CASPR2 encefalitu – tik 24%, nors Binks et. al. 2018 m. duomenimis iki 50% šių autoimuninių CNS uždegimų gali būti ir be MRT pakitimų [9, 54]. Kiti AE potipiai, kuriems būdingas klasikinis LE vaizdas, yra susiję anti-GABABr (50-60% atvejų), anti-AMPA (55% atvejų) ir anti-GAD65 (59% atvejų) antikūnais. Tuo tarpu kiti AE tipai yra rečiau siejami su LE ir jiems būdingi ekstralimbiniai pakitimai [1,9].

Meiotemporalinės skilties sklerozė apibūdinama kaip lėtinė gliozė, neuronų praradimas, dažniausiai apimantis hipokampa ir migdolinį kūną, o T2/FLAIR MRT sekoje matoma kaip šių struktūrų hiperintensyvumas ir tūrio sumažėjimas. Tiksliau šiuos pakitimus galima įvertinti naudojant koronelines 3D T1 vaizdų rekonstrukcijas, kurios leidžia vizualizuoti hipokampo ir migdolinio kūno atrofiją bei santykinį šoninio skilvelio temporalinio rago išsiplėtimą [9]. Pastebėta, kad meiotemporalinės skilties sklerozė pasireiškia 43-50% pacientų, sergančių anti-LGI1 encefalitu, o anti-GAD encefalitu – 33% atvejų [36, 55].

Atlikus MRT tyrimą ir jame pastebėjus LE būdingą vaizdą, svarbu pagalvoti ir apie alternatyvias diagnozes. Pavyzdžiui, gliomos gali imituoti LE, sukeldamos difuzinius temporalinės skilties pokyčius.

Paprastai taip pasireiškia žemo diferenciacijos laipsnio gliomos, kurias charakterizuoja infiltratyvus augimas. Joms, skirtingai nei AE, būdingos neaiškos ribos, masės efektas, dažnesnis ekstralimbinis išplitimas bei vienpusiai pokyčiai [9]. Vogrig A et al. 2018 m. nustatė, kad 54% pacientų, kuriems iš pradžių buvo įtartas autoimuninis LE su abipusiu meiotemporaliniu pažeidimu, vėliau buvo diagnozuota glioblastoma [56]. Todėl pacientams, kuriems įtariamas AE ir kurių būklė yra atipinė, rekomenduojama atlikti pakartotinį MRT, siekiant atmesti piktybinio naviko diagnozę [47]. Kitas svarbus diferencinės diagnostikos aspektas – HSV encefalitas, kadangi šiam virusiniam encefalitui taip pat būdingi temporalinės skilties pokyčiai MRT, dažniausiai vienpusiai [9,47]. Taip pat herpetinio encefalito atveju rečiau stebimi hipokampo pokyčiai, lyginant su AE (22% ir 42% atvejų, atitinkamai). Nustatyta, kad abipusis meiotemporalinės skilties pažeidimas bei ekstralimbiniai pakitimai rodo mažesnę HSV encefalito tikimybę (santykinė rizika 0,38 ir 0,37, atitinkamai). Taip pat vertinant MRT vaizdus svarbu atsižvelgti ir į kliniką, kadangi, skirtingai nei AE, herpetiniam encefalitui būdingas febrilus karščiavimas ir likvoro pokyčiai, charakterizuojantys virusinę infekciją [9]. Taigi, nors abipusiai meiotemporalinės skilties pokyčiai yra itin specifiški autoimuniniam LE, jie taip pat yra viena iš svarbių klaidingos AE diagnozės priežasčių, sudaranti apie 17% visų neteisingų diagnozių. Todėl šiuos MRT radinius būtina vertinti atidžiai, visada atsižvelgiant į klinikinį kontekstą [46].

6. AUTOIMUNINIO ENCEFALITO GYDYMAS

6.1. IMUNOTERAPIJA

Autoimuniniu encefalitu sergančių pacientų gydymo strategija dažniausiai įtraukia imunoterapiją, imunologinio trigerio, pavyzdžiui naviko, pašalinimą ir simptominių pacientų gydymą [5]. 2016 m. Graus et. al. AE kriterijai pabrėžia, kad ankstyvas imunoterapijos paskyrimas yra itin svarbus, kadangi jis pagerina pacientų išgytį, tad empirinis gydymas turėtų būti pradėtas dar iki sulaukiant tyrimų rezultatų [15]. Pavyzdžiui, anksti inicijuotas anti-NMDAr encefalito gydymas tiesiogiai koreliuoja su geromis pacientų išgytėmis (modifikuota Rankino skalė ≤ 2). Tuo tarpu imunoterapija, paskirta praėjus > 4 savaitėms nuo simptomų pradžios, siejama su prasta pacientų funkcinė būklė praėjus vieneriems metams po gydymo. Panaši tendencija pastebėta ir anti-LGI1 AE atveju, kadangi ankstyva imunoterapija padeda išvengti vėlyvų kognityvinių sutrikimų ir efektyviai sumažina faciobrachialinių distoninių traukulių dažnį: 51% pacientų jie sustoja praėjus 30 d. nuo gydymo pradžios, o 88-90% - po 90 d. [20].

Standartinę pirmos eilės imunoterapiją dažniausiai sudaro gydymas didelėmis intraveninių kortikosteroidų dozėmis – skiriama 1 g metilprednizolono pulsterapija 3-7 dienas iš eilės, siekiant greito imunosupresinio ir priešuždegiminio poveikio [5,18]. Taip pat kaip pirmos eilės gydymas gali būti

taikomas intraveninis imunoglobulinas (IVIG) ar plazmaferezės (PLEX) [20]. Pabrėžiama, kad pacientams, sergantiems patvirtintu ar pagrįstai įtariamu paraneoplastiniu AE, tinkamiausias gydymo pasirinkimas yra kortikosteroidai, kadangi šio tipo encefalitą dažniausiai sukelia ląstelinis imunitetas, tad IVIG ir PLEX nėra veiksmingi. Tokiu atveju rekomenduojama tikslingai gydyti paraneoplastinį sindromą sukėlusį naviką (chemoterapija ar naviko rezekcija) [57].

Jei pabaigus metilprednizolono pulsterapijos kursą nėra pastebimas klinikinis, radiologinis ar EEG registruotas paciento būklės pagerėjimas, siūloma svarstyti gydymą IVIG arba PLEX. Gydymas IVIG tinkamesnis pacientams, turintiems kraujavimo riziką, o PLEX - esant sunkiai hiponatremijai, aukštai tromboembolijos rizikai ar CNS demielinizacijai. Esant sunkiai AE eigai, pavyzdžiui, pasireiškus NORSE, autonominės nervų sistemos disfunkcijai ar komplikuotam anti-NMDAR encefalitui, arba kai nėra atsako į monoterapinį gydymą, siūloma taikyti kombinuotą pirmos eilės terapiją (kortikosteroidai kartu su IVIG arba PLEX) [5,18]. Pastebėta, kad kombinuotas gydymas yra rečiau siejamas su ligos atkryčiais, ypač kai yra skiriamas metilprednizolonas kartu su IVIG [58]. Rekomenduojama, prie 1 g metilprednizolono pulsterapijos pridėti IVIG (0.4 g/kg/d) ir tęsti 3-5 d. arba standartinę metilprednizolono pulsterapiją kombinuoti su PLEX [5, 57]. Jei per 10-14 d. nuo gydymo pradžios nestebimas paciento būklės pagerėjimas, siūloma pereiti prie antros eilės imunoterapijos [18, 57].

Tiek rituksimabas, tiek ciklofosfamidą gali būti paskiriami kaip antros eilės imunoterapija, gydant AE, tačiau dėl mažesnio toksinio poveikio dažniau yra pasirenkamas rituksimabas [13,18]. Rituksimabas veikia per B limfocitus ir, nors gali netiesiogiai slopinti T limfocitų aktyvumą, yra mažiau veiksmingas AE, sukeltam autoantikūnų, nukreiptų prieš viduląstelinius antigenus. Įprastai yra skiriama mėnesio trukmės terapija rituksimabu (375 mg/m^2) 1 kartą per savaitę arba 1000 mg du kartus su 2 sav. pertrauka [18]. Kai kuriais atvejais, siekiant sumažinti ligos atkryčių riziką, siūloma paskirti antros eilės vaistus jau ankstyvoje ligos fazėje. Daugėja tyrimų, nagrinėjančių kitų antros eilės vaistų poveikį, pavyzdžiui, mikofenolato, azatioprino, bortezomibo, okrelizumabo ar tocilizumabo [1,5]. Jie nėra įprastai pasirenkami, bet gali būti svarstomi, kai AE yra atsparus taikomam gydymui. Pavyzdžiui, bortezomibas yra proteosomų inhibitorius, slopinantis plazminių ląstelių sintezę ir taip sumažinantis cirkuliuojančių antikūnų kiekį, o tocilizumabas - interleukino-6 inhibitorius, mažinantis uždegimą [5,6,18]. Retrospektyviniame stebimajame tyrime pastebėtas teigiamas tocilizumabo poveikis 7 pacientams, sergantiems NORSE ir kuriems pirmos eilės imunoterapija ir/arba rituksimabas nebuvo veiksmingi [59]. Ateityje galėtų būti taikomi ir naujos kartos monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš B limfocitų CD20 epitopą, pasižymintys mažesniais šalutiniais poveikiais. Svarstoma, kad jie galėtų būti

įtraukti į gydymo strategiją kaip trečios eilės imunoterapija ar net būti taikomi anksčiau, tačiau šiuo metu trūksta klinikinių tyrimų, patvirtinančių jų veiksmingumą [60].

Didžioji dalis pacientų, sergančių AE, turi teigiamą atsaką į pirmos ar antros eilės gydymą, tačiau dalis atvejų gali būti atsparūs ir abiemis gydymo pakopoms [5]. Maždaug pusei pacientų, sergančių anti-NMDA AE, pirmos eilės imunoterapija būna neveiksminga ir jiems prireikia antros eilės gydymo, o ligos atkryčiai pasireiškia 12% atvejų. Anti-LGI1 AE atkryčiai pasireiškia 31% pacientų, o 33% atvejų išlieka negalia, dažniausiai dėl kognityvinių funkcijų sutrikimo [57]. Taip pat anti-LGI1 pacientams dažniausiai prireikia ilgalaikės imunosupresijos [6]. Vis dėlto prieš ją paskiriant, svarbu į gliukokortikoidų šalutinį poveikį (nemigą, cukrinį diabetą, hipertenziją, osteopeniją, aseptinę nekrozę, raumenų atrofiją ir psichikos sutrikimus) ir, įvertinus individualiai, neskirti, jei pacientas turi kontraindikacijų [61]. Dalis šių simptomų gali priminti AE atkrytį, todėl svarbu įvertinti, ar ši būklė yra dėl ligos, ar dėl medikamentų [5]. Skiriant palaikomąją imunosupresiją dažniausiai pasirenkiamas prednizolonas *per os* ir tęsiamas 24-36 mėnesius, kadangi trumpesnis gydymas yra siejamas su didesne atkryčių rizika. Įprastai parenkama 50-60 mg prednizolono dozė parai, kuri yra palaipsniui mažinama [6].

6.2. SIMPTOMINIS GYDYMAS

AE gali pasireikšti plačiu simptomų spektru, tačiau juos ne visada pavyksta suvaldyti paskyrus vien tik imunoterapiją - neretai prireikia ir tikslingo simptominio gydymo [18]. Pagal Rada *et al.* (2021 m.), simptomų kontrolė priklauso nuo AE tipo: imunoterapinis gydymas yra veiksmingesnis esant antikūnams, nukreiptiems prieš neuronų paviršiaus antigenus, nei prieš viduląstelinčius [31, 44]. Todėl literatūroje yra iškeliamas klausimas, ar gydant AE, reikalinga paskirti VNE.

Feyissa *et al.* (2017 m.) pastebėjo, kad tam tikrais atvejais traukuliai gali išnykti net ir be imunoterapijos, vartojant vien VNE (ypač natrio jonų kanalų blokatorius – karbamazepiną, okskarbazepiną, lakozamidą su ar be fenitoinu). Taip pat šiame tyrime nustatyta, kad dažniausiai paskirtas vaistas – levetiracetamas – buvo neefektyvus ir nesumažino priepuolių dažnio. Aiškinama, kad tai gali būti dėl antrinio imunomoduliuojančio natrio kanalų blokatorių poveikio: pavyzdžiui, karbamazepinas gali sumažinti uždegiminių citokinų IL-1 β ir TNF-alfa kiekį hipokampe, okskarbazepinas sumažina IL-1 ir IL-2 koncentraciją serume [62]. Vis dėlto šiame tyrime pacientai neturėjo specifinių autoantikūnų, siejamų su AE (nustatyti anti-VGKC, nepatikslinti kaip anti-LGI1 ar anti-CASPR2, taip pat anti-GAD, anti-TPO ar buvo seronegatyvūs), todėl rezultatai gali neatspindėti neabejotinų AE atvejų [63]. Taigi nors tikslus VNE veiksmingumas AE atveju nėra nustatytas, rekomenduojama juos skirti kartu su pagrindiniu gydymu – imunoterapija, kuris vis dar yra laikoma

pagrindiniu prieštraukuliniu gydymu [5,18]. Tuo tarpu pacientams, kuriems pasireiškia epilepsinė būklė, reikia taikyti standartinį gydymo protokolą, pradedant intraveniniais benzodiazepinais, o jei reikia, prieiti ir prie antros pakopos – intraveninių VNE, ar, esant refrakterinei būklei, - bendrosios anestezijos paskyrimo [18, 64].

AE sergančius asmenis gali prireikti gydyti ir intensyviosios terapijos skyriuose (ITS), pavyzdžiui, jei pasireiškia NORSE – reikalinga sedacija intraveniniu midazolamu, fenobarbitaliu ar propofoliu. Taip pat ITS turėtų būti gydomi pacientai su disautonomija, kai yra smegenų kamieno pažeidimas. Rekomenduojama tokiems pacientams monitoruoti gyvybinius parametrus – kraujo spaudimą, širdies susitraukimų dažnį, paskirti gydymą neselektyviais beta blokatoriais, alfa-2-agonistais. Jei pasireiškia centrinė hipoventiliacija – reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija [18].

Kadangi neretai AE manifestuoja kaip ūminė psichozė, pacientams gali prireikti sedacijos ar antipsichotinių vaistų, siekiant kontroliuoti jų sumišimą, dirglumą ar kitus elgesio sutrikimus. Vis dėlto renkantis medikamentus būtina atsižvelgti į traukulių riziką, gretutines būkles. Rekomenduojama vengti vaistų, kurie mažina traukulių pasireiškimo slenkstį (klozapinas ir olanzapinas), ypač pacientams su padidinta traukulių rizika, t.y. esant limbiniam ar žieviniam AE, arba turintiems epileptinį aktyvumą EEG tyrime. Taip pat svarbu atsargiai skirti antipsichotikus, prailginančius QT intervalą (pvz., intraveninį haloperidolį), ypač esant disautonomijai, pasireiškus pasireiškus simptominei bradikardijai ar širdies blokadi [18]. Anti-NMDAr encefalitu sergantys pacientai pasižymi didesniu jautrumu ekstrapiramidiniui antipsichotikų šalutiniam poveikiui, tad jiems gali pasireikšti katatonija, judėjimo sutrikimai ar net piktybinis neuroleptinis sindromas [65].

7. SU AUTOIMUNINIU ENCEFALITU ASOCIJUOTA EPILEPSIJA

Literatūroje yra dažnai painiojami ūminių simptominių traukulių AE metu ir autoimuninės epilepsijos terminai. Todėl vis dažniau siūloma naudoti terminą „su autoimunitu encefalitu asocijuota epilepsija“. Šis terminas pabrėžia, kad pacientams polinkį į traukulius gali lemti ne vien imuniniai veiksniai, bet ir struktūriniai, arba šių veiksnių derinys, o imunoterapija tokiu atveju nebėra efektyvi [11].

Remiantis 2014 m. ILAE pateiktu epilepsijos apibrėžimu, ji yra diagnozuojama, kai:

1. Įvyksta du neprovokuoti (arba refleksiniai priepuoliai), tarp kurių intervalas yra > 24 valandos, arba
2. Įvyksta vienas neprovokuotas (arba refleksinis) priepuolis ir tikimybė, kad per 10 m. įvyks dar bent vienas, yra $\geq 60\%$, tokia kaip po dviejų neprovokuotų priepuolių [12].

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, praėjus ūminei AE fazei, traukuliai vis vien kartojasi, jie būna atsparūs tiek VNE, tiek imunoterapijai. Tai dažniau pasitaiko viduląstelių autoantikūnų sukeltų AE atvejais: nustatyta, kad tik $< 20\%$ pacientų išnyksta priepuoliai, o tai galėtų atitikti pateiktą epilepsijos abibrėžimą, iliustruojantį labai didelę traukulių pasikartojimo per 10 metų riziką. Tai galėtų būti pritaikoma anti-GAD65, anti-Hu, anti-MA2, anti-CV2 sukeltų encefalitų atvejais [11,31]. Šie autoantikūnai gali būti aptinkami dar daugelį metų pacientams, kuriems diagnozuotas paraneoplastinis LE ir po jo diagnozuota vaistams atspari temporalinės skilties epilepsija [66]. Tuo tarpu $> 80\%$ pacientų, sergančių antikūnų, nukreiptų prieš išorinius neuronų antigenus (anti-NMDAr, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABABr), sukeltų AE, būdingas priepuolių nebepasikartojimas po imunologinio gydymo, net jei jis ir trunka kelis metus. Taip pat didžiajai daliai šių pacientų ilgalaikė VNE terapija yra neefektyvi [32]. Pastebėta, kad mažiems vaikams retai išsivysto epilepsija po persirgto anti-NMDAr encefalito, nors jų amžiuje yra padidinta epileptogenezės rizika. Tačiau epilepsijos atsiradimo riziką gali padidinti AE metu atsiradusios komplikacijos, pavyzdžiui, hipoksija ar infekcija [67]. Remiantis šiomis išvaidomis, Rada A. ir Bien C.G. (2023 m.) pateikė praktinius su autoimuniniu encefalitu asocijuotos epilepsijos diagnostinius kriterijus [31]:

1. Priepuoliai, kurie pasireiškia ūminėje autoimuninio encefalito, sukeltų autoantikūnų, nukreiptų prieš neuronų paviršiaus antigenus, stadijoje, yra traktuojami kaip ūminiai simptominiai.
2. Priepuoliai, kurie pasireiškia nustačius anti-GAD antikūnus, paraneoplastinius sindromus ar Rasmusseno sindromą, yra traktuojami kaip su autoimuniniu encefalitu asocijuota epilepsija.
3. Su autoimuniniu encefalitu asocijuota epilepsija, gali būti diagnozuojama, jei yra išpildomi visi kriterijai:
 - a) Anksčiau diagnozuotas AE, sukeltas autoantikūnų, nukreiptų prieš neuronų paviršiaus antigenus (anti-NMDAr, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABABr);
 - b) Priepuoliai kartojasi praėjus 2 metams nuo imunoterapijos pradžios.
 - c) MRT nėra encefalito požymių (nenustatyti FLAIR/T2 hiperintensiniai signalai, neįskaitant hipokampo sklerozės hiperintensinio signalo), FDG-PET nėra hipermetabolizmo požymių;
 - d) Smegenų skysčio tyrimai be pakitimų;
 - e) Reikšmingas antikūnų titro sumažėjimas (anti-LGI1 nerandami tiek serume, tiek likvoro; anti-CASPR2 serumo titras $< 1:100$; anti-NMDAr likvoro titras žemiau nei maksimalus titras, per daugiau nei du serijinius praskiedimus).

Diferencijuoti autoimuninio encefalito atkrytį nuo epilepsijos yra itin svarbu. AE pasikartoja maždaug 12-41% visų pacientų, dažniausiai dėl imunoterapijos nutraukimo ar dozės sumažinimo, tačiau atkrytis gali pasireikšti ir praėjus kelies metams nuo pirminio ligos epizodo, nenustačius provokuojančio veiksnio. Vis dėlto AE atkryčiai turi teigiamą atsaką į pakartotinį imunoterapijos kursą. Pagrindinis požymis, galintis padėti įtarti encefalito atkrytį, yra bent 2-3 mėnesių periodas, per kurį nebuvo pasireiškę priepuoliai. Taip pat atkrytį atskirti nuo epilepsijos gali padėti MRT pokyčiai, būdingi atsinaujinusiam uždegimui (T2/FLAIR hiperintensyvumas meiotemporalinėse skiltyse), fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografijos metu nustatytas hipermetabolizmas ar antikūnų titro padidėjimas [31].

Tikslus su AE asocijuotos epilepsijos paplitimas populiacijoje nėra žinomas. Casciato S. et al. (2021 m.) atliktoje studijoje nustatyta, kad 13 iš 33 (40%) pacientų, kuriems pasireiškė LE, diagnozuota epilepsija, o išskirti rizikos veiksniai – reti priepuoliai ligos pradžioje, atminties deficito nebuvimas bei neregistruotas epileptiforminis EEG aktyvumas [68]. Taigi, daroma išvada, kad lengvesnės eigos LE, gali būti asocijuojamas su didesne epilepsijos rizika, tačiau tai gali būti siejama su uždelsta imunoterapijos pradžia [69]. Tuo tarpu Chan S. et al. (2021 m.) duomenimis, 39,6% pacientų, sirgusių AE, nustatyta epilepsija. Visgi šioje šioje studijoje epilepsija apibrėžta kaip priepuolių pasikartojimas praėjus 6 mėn., bet ne daugiau kaip 1 metams, nuo gydymo pabaigos, kas neatitinka su AE asocijuotos epilepsijos diagnozės rekomendacijų [69]. Kitų studijų duomenimis, rizikos faktoriai, galintys sukelti epilepsiją po AE, gali būti tokie: EEG pakitimai, vėlyvas imunoterapinis gydymas, jaunesnis amžius, moteriška lytis bei antikūnai prieš viduląstelinis antigenus [70]. Steriade et al. 2023 m. duomenimis, MRT nustatytas meiotemporalinės skilties hiperintensyvumas buvo vienintelis nepriklausomas veiksnys, leidžiantis prognozuoti besitęsiančius priepuolius. Šis radinys leidžia daryti išvadą, kad MRT T2/FLAIR nustatomas ryškesnis meiotemporalinės skilties pažeidimas parodo struktūrinius pakitimus, kurie ilgainiui gali sukelti pasikartojančius neprovokuotus priepuolius [70].

8. TEMPORALINĖS SKILTIES EPILEPSIJA

Temporalinės smegenų skiltys yra labiausiai epileptogeniška smegenų sritis – iš jos kyla maždaug 22% visų priepuolių ir 60% dalinių priepuolių, kurie itin dažnai būna atsparūs gydymui VNE. Taip pat šiai smegenų sričiai būdingi dažnai nustatomi priepuolius provokuojantys pažeidimai, pavyzdžiui, hipoksija ar galvos trauma. Kitos epilepsijos priežastys gali būti žemo laipsnio gliomos, arterioveninės ar žievės malformacijos, genetiniai sutrikimai bei virusinis ar autoimuninis encefalitas, tačiau dažniausia – meiotemporalinės srities ir hipokampo sklerozė [71,72].

Hipokampo svarba epileptogenezėje buvo tyrinėjama jau XIX a. pabaigoje. W. Sommer 1880 m. aprašė pacientų su lėtine epilepsija autopsijų duomenis – pastebėta, kad jiems būdinga gliozė ir piramidinių ląstelių praradimas hipokampo CA1 regione, kuris nuo tada dar vadinama Sommer sektoriumi. Manyta, kad šie pokyčiai atsirado dėl epilepsijos, tačiau jie nebuvo specifiniai. Tik 1936 m. Stauder et al. nustatė koreliciją tarp Amono rago sklerozės ir temporalinės skilties epilepsijos [73].

Dabar žinoma, kad hipokampo sklerozė yra viena iš pagrindinių židininės epilepsijos priežasčių, nustatoma 10% pacientų su naujai atsiradusiais židininiais priepuoliais, 30-45% - visų epilepsijos sindromų ir daugiau nei 50% meiotemporalinės skilties epilepsijos atvejų [74]. Vis dėlto hipokampo sklerozė gali būti ne vien epilepsijos priežastimi, bet ir pasekme – jis yra itin jautrus dažnam priepuoliniam aktyvumui, kuris gali skatinti atrofiją [71]. Todėl kyla klausimas, kas įvyksta pirmiau - ar struktūrinis hipokampo pažeidimas, sukeliantis lėtinę VNE atsparią epilepsiją, ar priešingai – nuolatinis epileptiforminis aktyvumas sukelia sklerozę?

Pastebėta, kad dalis pacientų, kuriems nustatyta HS ir VNE atspari epilepsija, vaikystėje patyrė febrilinius traukulius ar kitą CNS patologiją (traumas, hipoksiją, uždegimus). Nors įprastai temporalinės skilties epilepsija yra laikoma įgyta liga, pastaraisiais metais daugėja tyrimų, siekiančių išsiaiškinti genetinę hipokampo sklerozės predispoziciją. Pavyzdžiui, SCN1A geno, atsakingo už nuo įtampos priklausomų natrio jonų kanalų alfa subvienetus, polimorfizmai yra siejami su didesne febrilinių traukulių ir hipokampo sklerozės rizika. Taip pat kai kuriuose tyrimuose akcentuojama epigenetikos svarba genų raiškai meiotemporalinės skilties sklerozės patogenezėje – nagrinėjama metabolizmo, neurotransmiterių, uždegimo, oksidacinio streso sąsaja su hiper- ar hipometiliniu [71, 73]. Vis dėlto tiksli temporalinės skilties epilepsijos patogenezė nėra išsiaiškinta, tačiau daugėjant žinių apie autoimuninius CNS susirgimus, vis dažniau ši epilepsija yra asocijuojama su limbinio encefalitu, pavyzdžiui, anti-LGI1 ir anti-GAD [17,21].

Meiotemporalinės skilties epilepsija dažniausiai pasireiškia židininiais priepuoliais, kuriems būdingas sutrikęs budrumas, truncančiais 1-2 minutes ir retai išplintančiais į generalizuotus toninius-kloninius traukulius. Prieš prasidedant priepuoliui, gali pasireikšti aura – diskomfortas epigastriume, baimė, nerimas, autonominiai simptomai. Kartais pacientai gali jausti depersonalizaciją, dėją vu, disforiją ar euforiją. Atlikus MRT, dažniausiai nustatoma hipokampo atrofija (90-95% atvejų), hipokampo T2 hiperintensyvumas, rodantis sklerozę, glijos pokyčius (80-85% atvejų) ir pakitusi smegenų audinio architektūra (sumažėjusi baltosios ir pilkosios medžiagos diferenciacija 60-95% atvejų) [73].

TYRIMO METODIKA IR METODAI

Tyrimo metu atlikta retrospektyvinė pacientų, gydytų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centre, duomenų analizė, laikantis visų Lietuvoje numatytų duomenų apsaugos ir geros medicinos praktikos reikalavimų. Į tiriamųjų imtį buvo įtraukta 20 pacientų (≥ 18 m.), kuriems pasireiškė traukuliai ir buvo nustatyta hipokampo ir/ar migdolinio kūno edema ir/ar padidėjęs signalo intensyvumas MRT T2/FLAIR sekose. Informacija analizuota iš nuasmeninto duomenų rinkinio, kurį sudarė demografinė informacija (lytis, amžius), ligos, medicininė ir gyvenimo anamnezė, instrumentinių ir laboratorinių tyrimų rezultatai, ambulatorinių apsilankymų išrašai, taikytas gydymas ir atsakas į jį. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes – sirgusius autoimuniniu encefalitu ir nesirgusius.

Duomenų analizė atlikta naudojant Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, JAV) irstatistinės duomenų analizės kompiuterinę programą “IBM SPSS Statistics 24.0” (IBM Corp., Armonk, NY, JAV). Aprašomoji statistika buvo taikyta kiekybinių ir kokybinių kintamųjų analizei. Kiekybiniams kintamiesiems buvo apskaičiuotas aritmetinis vidurkis, standartinis nuokrypis. Duomenų normalumo įvertinimui taikytas Shapiro-Wilk testas. Kadangi daugumos kintamųjų pasiskirstymas neatitiko normalumo prielaidų, kiekybinių kintamųjų grupių palyginimui naudotas neparametrinis Mann-Whitney U testas. Kokybinių kintamųjų analizei buvo apskaičiuotas dažnis ir procentinė išraiška. Skirtumams tarp grupių įvertinti naudoti Chi kvadrato (χ^2) ir Fišerio tikslūs testai. Siekiant nustatyti ryšius tarp kintamųjų, atlikta koreliacinė analizė, taikytas Spearmano ranginės koreliacijos koeficientas (ρ). Taip pat atlikta ir logistinės regresijos analizė, siekiant nustatyti nepriklausomus rizikos veiksnius. Rezultatai buvo pateikti kaip šansų santykis (ŠS) su 95% pasikliautinoju intervalu (PI). Rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0.05$.

TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

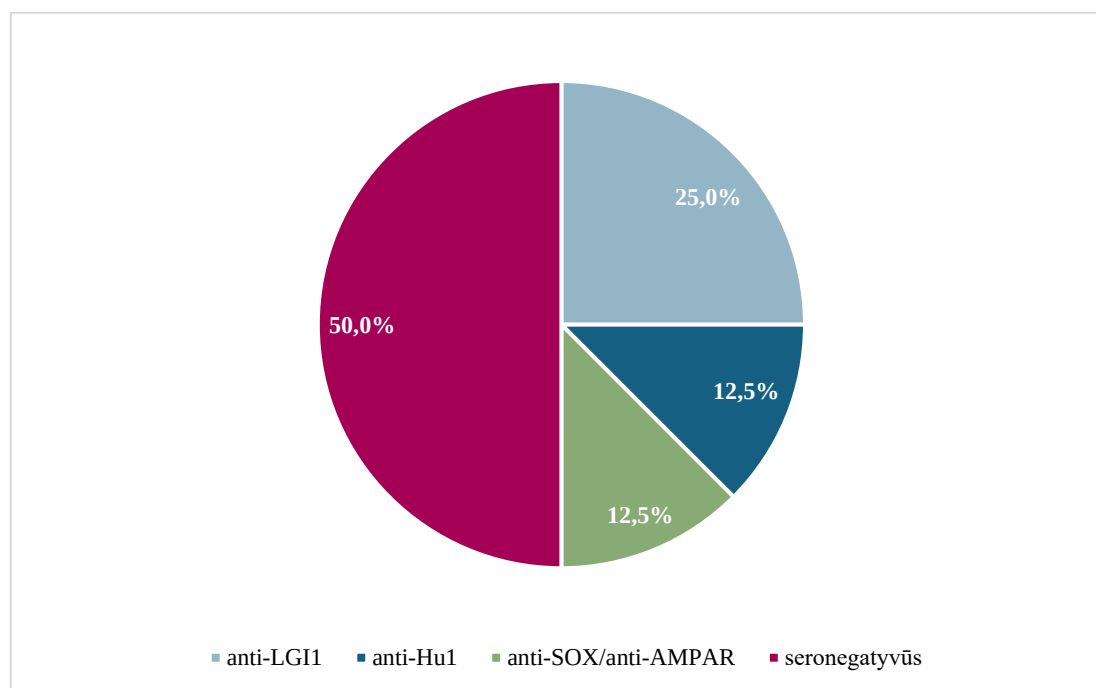
Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Į tyrimą buvo įtraukta 20 pacientų, atitinkančių kriterijus, iš kurių 9 (45,0%) buvo vyrai, o 11 (55,0%) – moterys. Ligonų amžius svyravo nuo 21 iki 73 metų (amžiaus vidurkis $43,35 \pm 18,32$) pirmo vizito metu.

Dažniausiai (35,0%, $n=7$) pacientams priepuoliai pasireiškė kelis kartus per savaitę, o 30,0% ($n=6$) – kelis kartus per mėnesį. Tuo tarpu kasdieniai priepuoliai buvo būdingi 15,0% pacientų ($n=3$), o itin reti (keli per pusę metų) – 5,0% ($n=1$). Trims pacientams (15,0%) buvo įvykęs tik vienas priepuolis, kuris daugiau nebepasikartojo.

Generalizuoti toniniai-kloniniai priepuoliai pasireiškė 75,0% (n = 15) pacientų, o epilepsinė būklė – 15,0% (n = 3). Ketvirtadalis pacientų (n = 5) įvardijo židinius motorinius priepuolius. Daliai tiriamųjų kartu nustatyti neuropsichologiniai simptomai: priepuolių metu suvokimo sutrikimai pasireiškė 55,0% (n=11) atvejų, o kalbos - pusei pacientų. Tuo tarpu 35,0% (n=7) atvejų paminėtas ir kognityvinių funkcijų sutrikimas, o 20,0% (n=4) – *deja vu*. Įvertintas ir onkologinių bei autoimuninių susirgimų paplitimas tarp tiriamųjų: ketvirtadalis pacientų (n = 5) turėjo onkologinę, o 10,0% (n = 2) – gretutinę autoimuninę ligą.

70,0% (n=14) tiriamųjų buvo tirti AE būdingi autoantikūnai serume ir tik 35,0% (n=7) – likvoro. Autoimuninis encefalitas buvo diagnozuotas 40,0% pacientų (n = 8), iš kurių 50,0% buvo seropozityvūs ir 50,0% - seronegatyvūs atvejai. Nustatyti AE sirgusių pacientų serologinis statusas pavaizduotas 1 pav. Dažniausiai nustatyti antikūnai buvo anti-LGI1 (10,0%, n = 2), tačiau taip pat identifikuoti ir anti-Hu1 (n = 1), ir anti-SOX1/anti-AMPA (n = 1) autoantikūnai. Vienam pacientui (5,0%) diagnozuotas lėtinis autoimuninis encefalitas, o šešiams (75,0%) AE apibūdintas kaip limbinis.



1 pav. Autoimuniniu encefalitu sirgusių pacientų serologinis statusas.

Epilepsija diagnozuota 95,0% pacientų (n = 19), dažniausiai temporalinė – 60,0% atvejų (n = 12). Vaistams atspari epilepsija nustatyta 30,0% (n = 6), o struktūrinė – 20,0% (n = 4) pacientų. Didžiajai daliai pacientų su AE buvo diagnozuota epilepsija (87,5%, n=7). Imuninė epilepsija diagnozuota 20,0% (n = 4) visų pacientų arba 50,0% ligonių su autoimuniniu encefalitu, iš kurių du buvo seronegatyvūs, o du - seropozityvūs (abu su anti-LGI1 autoantikūnais). Tuo tarpu struktūrinė epilepsija diagnozuota

dviems (25,0%) pacientams su autoimuniniu galvos smegenų uždegimu, temporalinė ir vaistams atspari – vienam pacientui su AE (12,5%).

Pacientų, sergančių autoimuniniu encefalitu, charakteristikos

Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes – pacientus, sergančius autoimuniniu encefalitu, ir nesergančius. Analizuoti jų klinikiniai, laboratoriniai ir gydymo ypatumai, pateikti lentelėje nr. 1.

	Pacientai sergantys AE (n=8)	Pacientai nesergantys AE (n=12)
Lytis	75,0% vyrai (n=6), 25,0% moterys (n=2)	25,0%vyrai (n=3), 75,0% moterys (n=9)
Amžius	39,43±17,14 m.	47,73±19,44 m.,
Onkologinės ligos	50,0% (n=4)	8,3% (n=1)
Autoimuninės ligos	12,5% (n=1)	8,3% (n=1)
Vid. laikas nuo simptomų pradžios iki diagnozės (mėnesiais)	13,0	19,0
Priepuolių ypatybės:		
Vidutinis priepuolių dažnis prieš gydymą* <i>*Priepuolių dažnis – 1- vienas izoliutas priepuolis; 2 – keli per pusę metų; 3 – keli per mėnesį; 4 – keli per savaitę; 7- kiekvieną dieną</i>	3.25	3.8
Vidutinis priepuolių dažnis po gydymo* <i>*Priepuolių dažnis – 1- vienas izoliutas priepuolis; 2 – keli per pusę metų; 3 – keli per mėnesį; 4 – keli per savaitę; 7- kiekvieną dieną</i>	2.1	1.17
Generalizuoti toniniai kloniniai traukuliai	87,5% (n=7)	66,7% (n=8)
Status epilepticus	25,0% (n=2)	8,3% (n=1)
Motoriniai priepuoliai	12,5% (n=1)	33,3% (n=4)
Suvokimo sutrikimas	75,0% (n=6)	66,7% (n=8)
Sąmonės sutrikimas	62,5% (n=5)	58,3% (n=7)

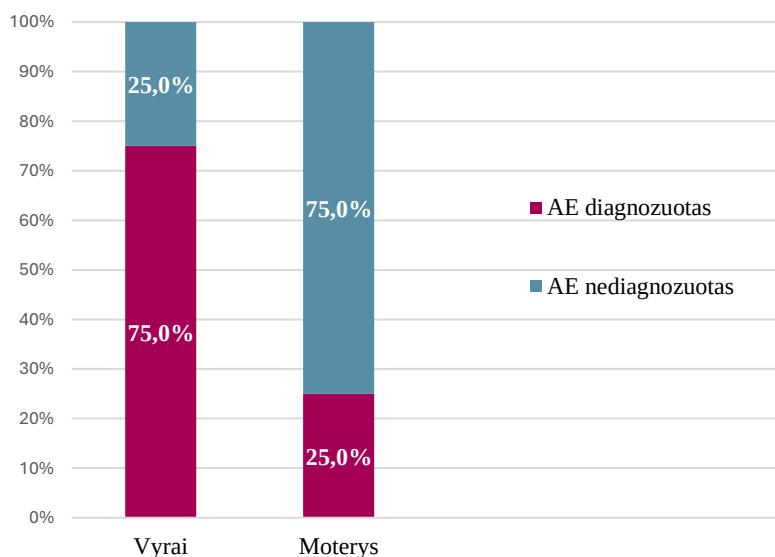
Kalbos sutrikimas	37,5% (n=3)	58,3% (n=7)
Kiti klinikiniai požymiai		
Kognityvinių funkcijų sutrikimas	50,0% (n=4)	25,0% (n=3)
Neuropsichologiniai simptomai	62,5% (n=5)	50,0% (n=6)
<i>Deja vu</i>	25,0% (n=2)	16,7% (n=2)
Kraujo tyrimai		
ATPO	0	8,3% (n=1)
ANA, ANCA	0	0
Anti-GAD65	0	16,7% (n=2)
Hiponatremija	12,5% (n=1)	0
Likvoro tyrimai		
Vidutinė baltymas konc. (g/l)	0,404	0,289
Vidutinė citozė (ląst/μl)	68	2
Oligokloninės juostos	0	8,3% (n=1)
IgG indeksas	0	0
EEG ypatybės		
Epileptiforminis aktyvumas	87,5% (n=7)	91,7% (n=11)
Fono sulėtėjimas	12,5 (n=1)	8,3% (n=1)
Subklinikiniai priepuoliai	12,5 (n=1)	0
Gydymas		
Vidutinis VNE kiekis	2,25	2,83
Metilprednizolono pulsterapija	87,5% (n=7)	8,3% (n=1)
Palaikomasis gydymas prednizolonu	75,0% (n=6)	8,3% (n=1)
Vidutinė gydymo prednizolonu trukmė, mėnesiai	6,3	10,0
PLEX	12,5% (n=1)	0
Rituksimabas	12,5% (n=2)	0
Chirurginis gydymas	0	8,3% (n=1)
Vidutinė gydymo trukmė, mėnesiai	31	142
Nutrauktas medikamentinis gydymas	25,0% (n=2)	0
Remisija	12,5% (n=1)	0

Atkrytis	12,5% (n=1)	0
-----------------	-------------	---

1 lentelė. Klinikinių, laboratorinių ir gydymo ypatumų palyginimas tarp autoimuniniu encefalitu sirgusių ir nesirgusių pacientų.

Pacientų, kuriems diagnozuotas AE, didesnę dalį sudarė vyrai – 75,0% (n = 6), tuo tarpu moterys – 25,0% (n = 2), palyginimas pavaizduotas paveiksle nr. 2. Logistinės regresijos analizė parodė, kad lytis yra statistiškai reikšmingas AE rizikos veiksnys (ŠS = 0,111, 95% PI: 0,014 – 0.877, p = 0,037), moterų rizika susirgti AE buvo reikšmingai mažesnė nei vyrų. Šis ryšys išliko reikšmingas taikant vienpusį Fisher‘io testą (p = 0,040), tačiau nepasiekė reikšingumo ribos taikant dvipusį testą (p = 0,065).

Taip pat AE sergantys pacientai buvo vidutiniškai jaunesni (39,43±17,14 m.m.) nei nesergantys (47,73±19,44 m.), tačiau šis amžiaus skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (Mann-Whitney U = 41,000, Z = -0,541, p = 0,589). Gretutinės onkologinės ligos nustatytos 50% AE sergančių pacientų ir tik vienam AE neigiamam atvejui, tačiau ryšys tarp AE ir onkologinės anamnezės nebuvo statistiškai reikšmingas (ŠS = 11,000, 95% PI: 0,928 – 130,324, p = 0,057), Fisher‘io tikslusis testas taip pat jo nepatvirtino (2-sided p = 0,109; 1-sided p = 0,058).

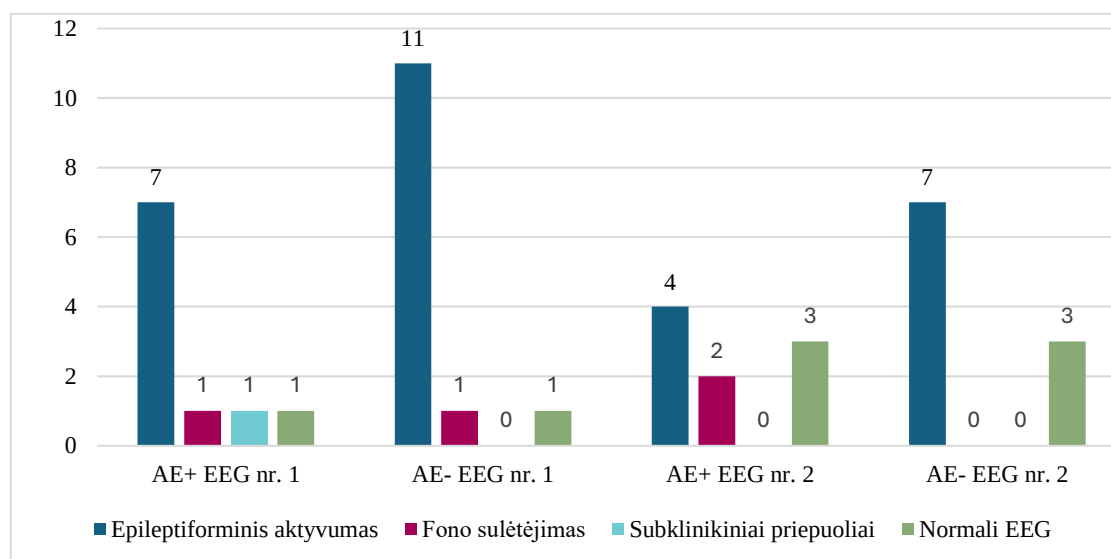


2 pav. Autoimuninio encefalito paplitimo palyginimas tarp lyčių.

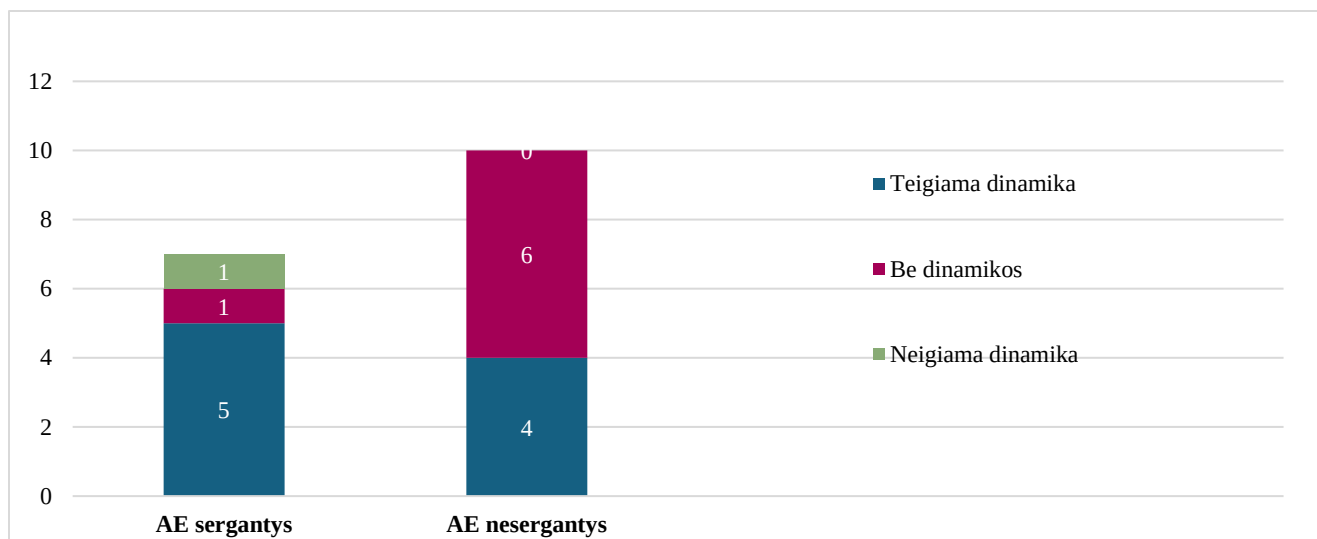
Generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai buvo dažni sergančių AE pacientų grupėje - jie pasireiškė beveik visiems (n=7, 87,5%), ir retesni tarp nesirgusių (n=8, 66,7%). Taip pat ir epilepsinė

būklė dažniau registruota tarp imuninio smegenų pažeidimo atvejų (n=2, 25,0%), tačiau židininiai motoriniai priepuoliai buvo labiau paplitę tarp pacientų, nesirgusių AE (33,3% lyginant su 12,5%). Tuo tarpu kalbos sutrikimai buvo dažniau atžymėti tarp encefalitu nesirgusių pacientų (n=7, 58,3%) nei tarp sirgusių (n=3, 37,5%). Neuropsichologiniai simptomai, atitinkantys limbinio encefalito klinikinį vaizdą, buvo šiek tiek dažnesni AE grupėje (62,5% lyginant su 50%): suvokimo sutrikimas pasireiškė 75,0% (n=6), pablogėjusios kognityvinės funkcijos 50,0% (n=4), o *deja vu* jausmas 25,0% (n=2).

Tiriamųjų EEG rezultatai pirmo ir paskutinio dokumentuoto tyrimo metu pateikti paveiksle nr. 3, o jų dinamika iliustruota paveiksle nr. 4. Epileptiforminis aktyvumas pirmo tyrimo buvo pastebėtas beveik visiems tiriamiesiems: 87,5% AE grupėje ir 91,7% kitoje. Tuo tarpu fono sulėtėjimas, subklinikiniai priepuoliai buvo reti abiejose grupėse. EEG tyrimo dinamika įvertinta ne visiems pacientams. Nustatyta, kad 71,0% (n=5) ištirtų AE sirgusių pacientų buvo būdinga teigiama dinamika, t.y. epileptiforminių aktyvumo sumažėjimas, o 42,9% (n=3) paskutinė dokumentuota EEG buvo be pakitimų. Neigiama dinamika, t.y. epileptiforminio aktyvumo pagausėjimas, užfiksuotas tik vienam autoimuniniu smegenų uždegimu sirgusiam pacientui. Vis dėlto, ryšio tarp EEG pokyčių ir encefalito diagnozės nepastebėta ($p > 0.05$).

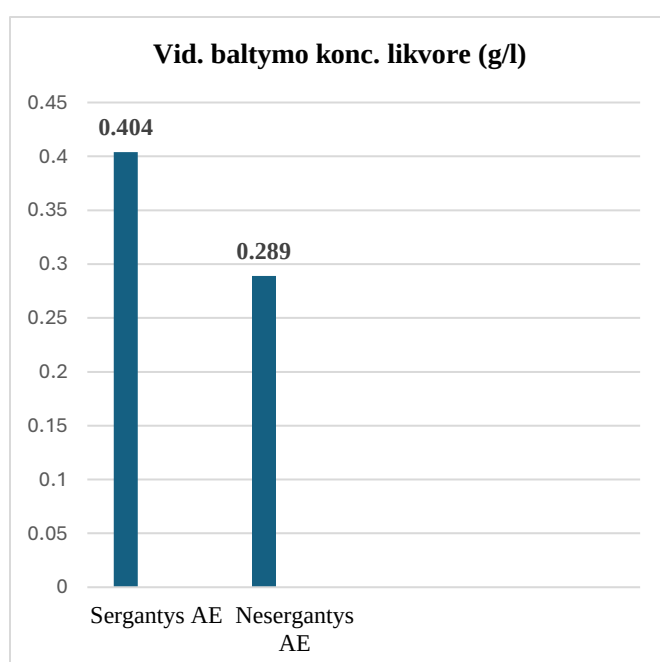
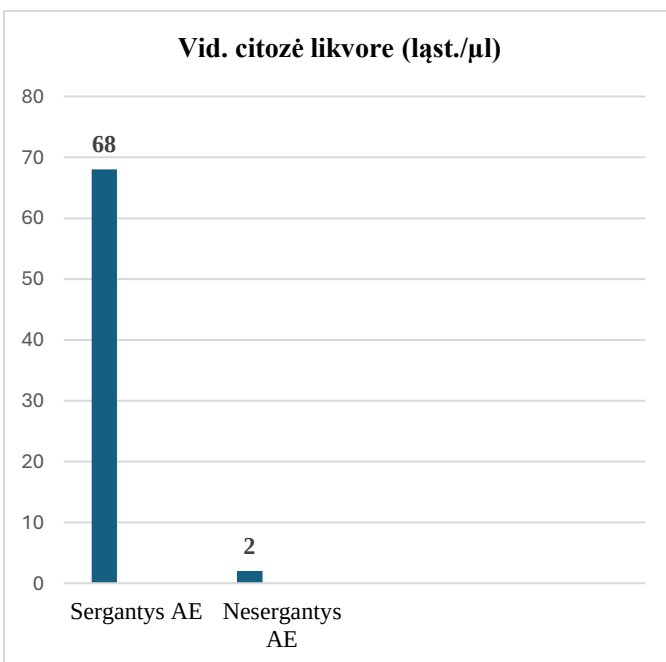


3 pav. EEG rezultatai pirmo ir paskutinio dokumentuoto tyrimo metu.



4 pav. EEG dinamikos palyginimas tarp grupių.

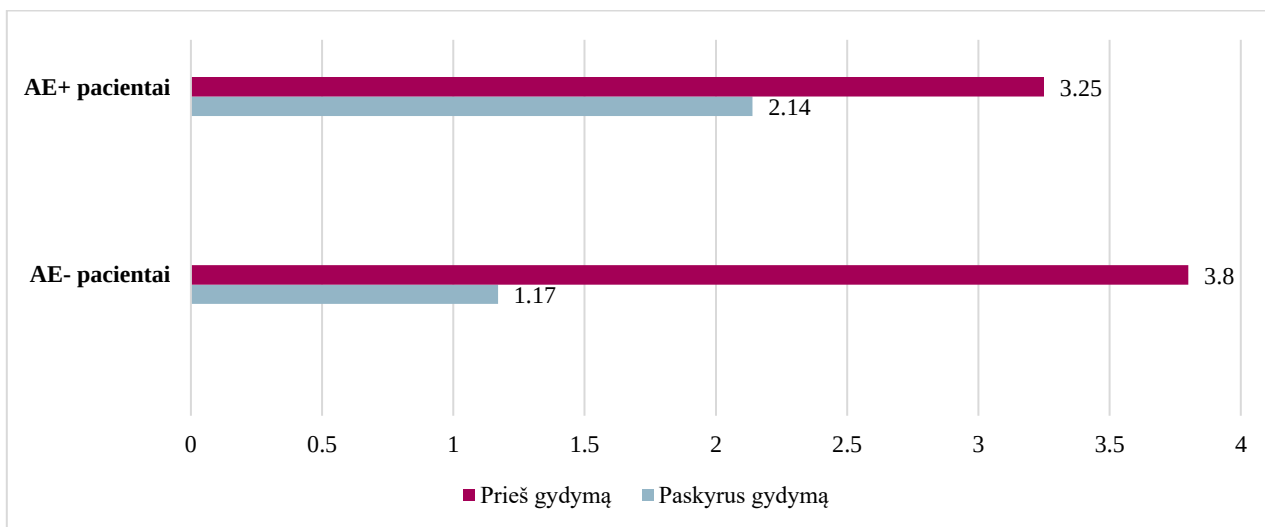
Likvoro tyrimo rezultatai buvo charakteringesni, pavaizduoti paveiksluose nr. 5 ir 6. Pacientams, sergantiems AE, nustatyta didesnė citozė (vidutiniškai 68 ląst./ μ l) nei AE neigiamoje grupėje (vidutiniškai 2 ląst./ μ l), taip pat didesnis ir baltymo kiekis (0,404 g/l lyginant su 0,289 g/l). Vis dėlto šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (citozė: Mann-Whitney $U = 4,000$, $Z = -1,336$, $p = 0,181$; baltymas: $U = 4,500$, $Z = -1,167$, $p = 0,243$). Kiti laboratoriniai tyrimai nebuvo charakteringi, tačiau vienam pacientui, sirgusiam anti-LGI1 AE, nustatyta hiponatremija.



5 ir 6 pav. Likvoro tyrimo rezultatų palyginimas tarp autoimuniniu encefalitu sirgusių ir nesirgusių pacientų.

AE sergantys pacientai vidutiniškai vartojo mažesnę skaičių vaistų nuo epilepsijos (vidutiniškai 2,25 vaisto) nei pacientai nesergantys encefalitu (vidutiniškai 2,83 vaisto). Levetiracetamas buvo paskirtas visiems pacientams, sirgusiems AE. Rečiau paskirti – karbamazepinas (n=3), lamotriginas (n=2), klonazepamas (n=2), valproinė rūgštis (n=2) ir sultiamas (n=1) bei topiramatas (n=1). Taip pat AE teigiami pacientai buvo gydyti trumpiau, tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga ($U = 28.000$, $Z = -1.549$, $p = 0.121$). Imunoterapija dažniau taikyta pacientams, sirgusiems AE (metilprednizolono pulsterapija 87,5% atvejų, palaikomasis gydymas prednizolonu – 75,0%), vienam AE pacientui taikytas gydymas plazmaferezėmis, o dviems – rituksimabu.

Atsakas į gydymą vertintas atsižvelgiant į priepuolių dažnio pokytį prieš ir po gydymo, kuris pavaizduotas paveiksle nr. 7. Prieš pradedant gydymą priepuolių dažnio reikšmių vidurkis buvo didesnis pacientų, nesergančių AE, grupėje (3,80 lyginant su 3,25). Paskyrus gydymą jis sumažėjo abiejose grupėse, tačiau ryškesnis pokytis matomas tarp AE neigiamų pacientų nei tarp teigiamų (1,17 lyginant su 2,14). Vis dėlto priepuolių dažnis nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su rizika sirgti AE ($\chi^2 = 0.818$, 95% PI: 0.474 – 1.412, $p = 0.47$). Papildomai įvertinus priepuolių dažnį pagal pacientų serologinį profilį, pastebėta, kad priepuoliai prieš gydymą dažniau pasireiškė tarp seronegatyvių pacientų (4,25 lyginant su 2,25), o po gydymo – tarp seropozityvių (3,67 lyginant su 1,00). Prastesnį atsaką į gydymą būtų galima paaiškinti ilgesniu laiko tarpo nuo simptomų pradžios iki suformuotos diagnozės, tačiau vidutinis laiko tarpas mėnesiais tarp seropozityvių pacientų buvo trumpesnis nei seronegatyvių (10,80 mėn. ir 15,25 mėn.). Iš viso tik dviems pacientams gydymas buvo visiškai nutrauktas, abu jie sirgo AE ir turėjo gerą atsaką į medikamentinę terapiją, vienam iš jų nustatyta visiška remisija. Tuo tarpu vienam pacientui, sirgusiam anti-LGI1 AE, pasireiškė ligos atkrytis.



7 pav. Priepuolių dažnio palyginimas tarp grupių prieš ir po gydymo.

AE ir MRT pokyčiai

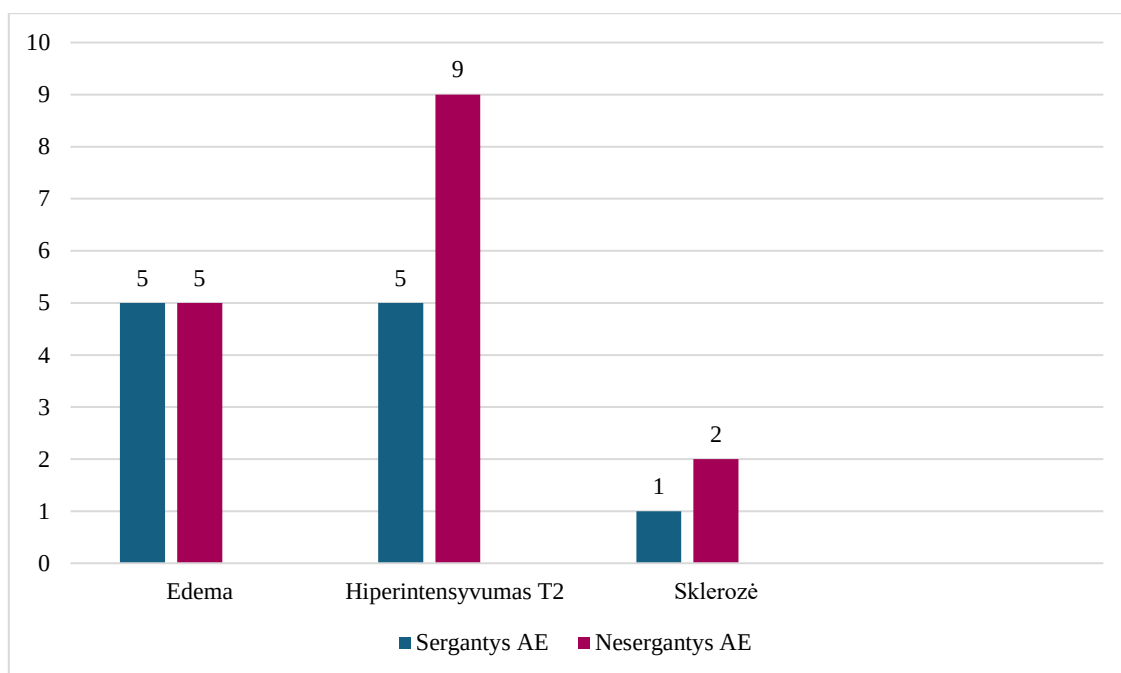
Vertinant pacientų galvos smegenų struktūrinius pokyčius tarp AE sergančių ir nesergančių pacientų, buvo analizuojami MRT duomenys, pateikti lentelėje nr. 2.

	Pacientai sergantys AE (n=8)	Pacientai nesergantys AE (n=12)
CA edema	75,0% (n=6)	75,0% (n=9)
CA hiperintensyvumas T2 sekoje	75,0% (n=6)	66,7% (n=8)
CA sklerozė	0	0
Hipokampo edema	62,5% (n=5)	41,7% (n=5)
Hipokampo hiperintensyvumas T2 sekoje	62,5% (n=5)	75,0% (n=9)
Hipokampo sklerozė	12,05% (n=1)	16,7% (n=2)
Vienpusiai pokyčiai	87,5% (n=7)	75,0% (n=9)
Abipusiai pokyčiai	12,05% (n=1)	25,0% (n=3)

2 lentelė. MRT pokyčių palyginimas tarp pacientų sirgusių autoimuniniu encefalitu ir nesirgusių.

Lyginant pokyčių lokalizaciją, pastebėta, kad abiejose pacientų grupėse dominavo vienpusiai pakitimai, šiek tiek dažniau aptikti AE teigiamų tiriamųjų grupėje (87,5% lyginant su 75,0%). Abipusiai galvos smegenų pakitimai pasireiškė rečiau ir buvo dažnesni tarp AE nesirgusių pacientų (25,0% lyginant su 12,5%). Dažniausiai nustatytas struktūrinis pakitimas abiejose grupėse buvo CA edema, kuri pasireiškė 75,0% atvejų tiek AE sergančių, tiek nesergančių pacientų tarpe. CA signalo hiperintensyvumas taip pat buvo dažnas reiškinys, rastas 75,0% AE teigiamų ir 66,7% AE neigiamų pacientų. Nei vienoje grupėje nebuvo nustatyta CA sklerozė.

Tuo tarpu hipokampo pokyčių skirtumai tarp grupių buvo ryškesni, jų palyginimas pateiktas paveiksle nr. 8. Hipokampo edema buvo dažnesnė tarp pacientų, sergančių AE (62,5% lyginant su 41,7%), o hipokampo hiperintensyvumas – šiek tiek dažniau AE neigiamų tiriamųjų tarpe (75,0% lyginant su 62,5%). Pastebėta, kad hipokampo sklerozė pasireiškė dažniau tarp pacientų, nesirgusių AE, grupėje (16,7%, n=2), o AE sergančiųjų grupėje ji nustatyta tik vienam atvejui (12,5%).



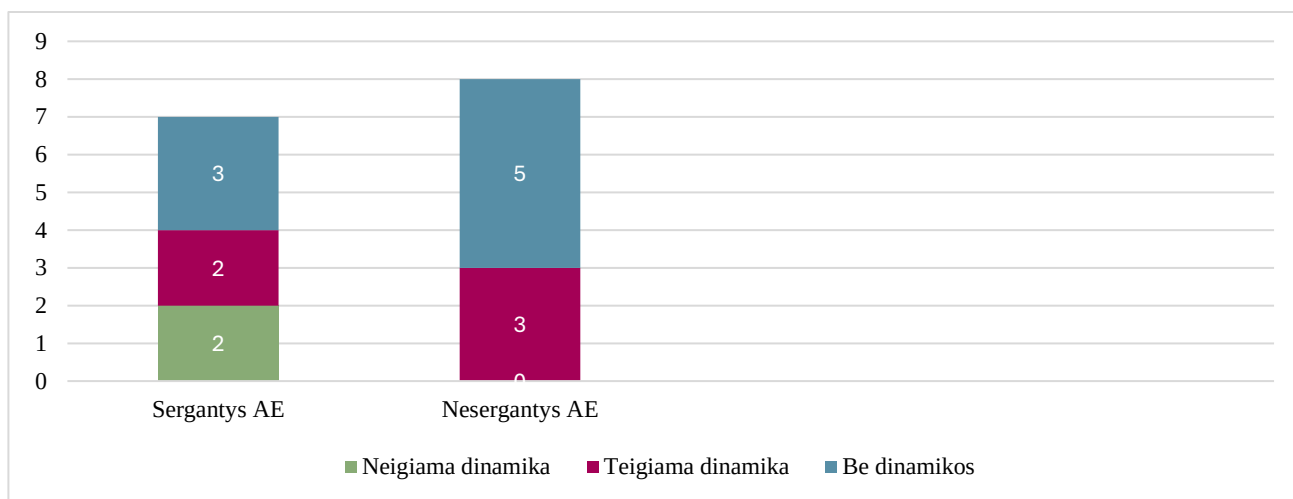
8 pav. MRT nustatytų hipokampo pokyčių atvejų skaičiaus palyginimas tarp grupių.

Vis dėlto statistinė analizė neparodė reikšmingo ryšio tarp pokyčių MRT ir encefalito, pavaizduota lentelėje nr. 3. Pacientams su abipusiais MRT pakitimais AE rizika buvo mažesnė, bet nereikšminga (ŠS = 0,429, $p = 0,501$). CA edema neturėjo jokios įtakos encefalito tikimybei (ŠS = 1,000, $p = 1,000$), o CA hiperintensyvumas ją šiek tiek didino (ŠS = 1,500), tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,691$). Tuo tarpu užregistruota hipokampo edema turėjo didesnę įtaką autoimuninio smegenų pažeidimo tikimybei, bet ryšys irgi nebuvo statistiškai reikšmingas (ŠS = 2,333, $p = 0,365$). Priešingai, hipokampo hiperintensyvumas siejosi su sumažėjusia AE tikimybe, tačiau ji taip pat nebuvo reikšminga (ŠS = 0,556, $p = 0,552$).

	Šansų santykis	p- reikšmė
CA edema	1,0	1,0
CA hiperintensyvumas	1,5	0,691
Hipokampo edema	2,33	0,365
Hipokampo hiperintensyvumas	0,556	0,552
Hipokampo sklerozė	Neapskaičiuota, 1 atvejis	
Vienpusiai pokyčiai	2,33	0,501
Abipusiai pokyčiai	0,429	0,501

3 lentelė. MRT požymių ir autoimuninio encefalito ryšys (logistinės regresijos analizė).

MRT pokyčiai dinamikoje įvertinti tik 15-ai pacientų (7-iems sirgusiems AE ir 8-iems nesirgusiems), jie pateikti paveiksle nr. 9. Teigiamai dinamikai priskirtas buvusių pokyčių apimties sumažėjimas arba jų išnykimas, neigiamai – pažeidimų progresija. Sergančiųjų AE grupėje dažniau nustatyta neigiama dinamika (n=2, 28,6%), o tarp nesirgusių encefalitu tokių atvejų neužfiksuota. Vis dėlto Spearman koreliacijos analizė neparodė reikšmingo ryšio tarp MRT pokyčių ir encefalito ($\rho = -0.033$, $p = 0,907$).



9 pav. MRT pokyčių įvertinimas dinamikoje.

Darbo ribotumas

Šio darbo pateikta duomenų analizė turi keletą ribojančių faktų, į kuriuos svarbu atsižvelgti, vertinant galutinius rezultatus ir išvadas.

1. Nedidelė tyrimo imtis (n=20), kuri riboja statistinio reikšmingumo galimybę bei išvadų pritaikymą populiacijoje. Dėl mažo atvejų skaičiaus sudėtinga nustatyti patikimus priežastinius ryšius ir galimą koreliaciją tarp MRT pokyčių ir autoimuninio uždegimo. Taip pat tokia imtis neleidžia atlikti detalesnės pogrupių analizės.
2. Duomenys analizuoti tik iš vienos gydymo įstaigos – galimi regioniniai, diagnostiniai ar gydymo ypatumai, galintys paveikti rezultatų pasiskirstymą.
3. Visi duomenys buvo gauti retrospektyviai iš medicininės dokumentacijos. Išrašų kokybė ir išsamumas skyrėsi, kadangi informacija nebuvo renkama standartizuotai, tad galima subjektyvi klinikinių požymių interpretacija (pvz., priepuolių semiologija, psichikos būklės pokyčiai).
4. Neatlikti volumetriniai matavimai, kurie leistų tiksliau įvertinti meiotemporalinės skilties pokyčius. MRT duomenys vertinti tik vizualiai, remiantis radiologiniais aprašymais.

5. Ne visiems pacientams atlikti serologiniai tyrimai – kai kuriems nebuvo atliktas likvoro tyrimas arba išsamus serologinis kraujo ištyrimas.
6. Dalis pacientų nutraukė vizitus pas neurologą ar nereguliariai vartojo medikamentus, tad negalima užtikrintai vertinti gydymo dinamikos.

Aptarimas

Pastarąjį dešimtmetį daugėja studijų, nagrinėjančių ne vien ūminę AE uždegimo fazę, bet ir ilgalaikes šios ligos pasekmes, pavyzdžiui, imuninę ar temporalinę epilepsiją [17]. 2020 m. ILAE pasiūlyti terminai - „ūminiai simptominiai traukuliai, antriniai autoimuniam encefalitui“ ir „su autoimuniniu uždegimu asocijuota epilepsija“ vis dar yra painiojami tiek literatūroje, tiek praktikoje [11]. Vis dėlto klinikinėse situacijose šias būkles gali būti sudėtinga atskirti, nes autoimuninis encefalitas gali pasireikšti ir atipiškai, pavyzdžiui, priminti vaistams atsparios epilepsijos eigą be ryškios kitos simptomatikos. Taip pat kartais AE gali manifestuoti ir kaip naujai pasireiškusi epilepsija, nesant lydinčių neurologinių ar psichiatrinių simptomų, ir turėti palankią eigą net ir neskiriant imunoterapijos [75]. Tai atspindi ir tyrimo rezultatai, kadangi net 87,5% pacientų (7 iš 8), kuriems vėliau buvo patvirtintas autoimuninis encefalitas, iš pradžių buvo diagnozuota epilepsija, o vidutinė trukmė nuo simptomų pradžios iki diagnozės buvo 13 mėn. Tai rodo, kad ne visi AE atvejai pasireiškia patognomine klinika, dalis jų gali progresuoti kaip lėtinė, ne visuomet atpažįstama ankstyvoje stadijoje, būklė. Tuo tarpu imuninė epilepsija, atspindinti neprovokuotų priepuolių riziką, šiame tyrime nustatyta pusei pacientų, kuriems diagnozuotas AE, o encefalito atkrytis – vienam (12,5%) pacientui. Todėl kyla klausimas, kaip atskirti, ar priepuoliai yra ūminiai ir susiję su aktyviu uždegimu, jo pasikartojimu, ar tai su autoimuniniu uždegimu asocijuotos epilepsijos išraiška?

AE atkrytis gali pasireikšti 12-41% visų pacientų, dažniausiai dėl per anksti nutraukto gydymo [31]. Jam būdingas charakteristikas galima iliustruoti palyginus šiame tyrime analizuotus du anti-LGI1 AE atvejus. Vienam pacientui, kuriam priepuoliai atsinaujino praėjus 5 mėn. nuo prednizolono nutraukimo, buvo būdingas ne vien neigiama MRT ir EEG dinamika, bet ir sudėtinga klinika – dažni GTKT bei faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai, kognityvinių funkcijų sutrikimas, hiponatremija. Tuo tarpu kitam atvejui pasireiškė tik vienas GTKT priepuolis ir stebėta teigiama dinamika, pasiekta visiška remisija. Įdomu tai, kad laiko tarpas iki diagnozės abiem atvejais skyrėsi tik 2 savaitėmis, todėl tai leidžia daryti išvadą, kad įtaką gydymo rezultatams gali daryti ne vien uždelsta diagnozė, bet ir kiti veiksniai, pavyzdžiui, biologiniai ar struktūriniai. Nors tikslų AE atkryčio diagnozės gairių nėra, šis atvejis patvirtino literatūroje pateiktus duomenis, kad recidyvams būdingas bent 2-3 mėn. periodas be priepuolių, antikūnų titro padidėjimas. Literatūroje taip pat teigiama, kad atkrytį gali padėti atskirti ir

atsinaujinusio uždegimo požymiai MRT [31]. Vis dėlto šio recidyvo atveju buvo stebima beprasidedanti hipokampo sklerozė, kuri gali būti siejama su struktūrinių pakitimų sąlygota epilepsija, tad diferencijuoti atkrytį nuo epilepsijos gali būti sudėtinga [31].

Tikslus su AE siejamos epilepsijos paplitimas populiacijoje nėra žinomas, tačiau literatūroje pateikiama, kad ja susirgti gali 40% visų AE atvejų [68]. Nors šio tyrimo imtis maža, pastebėta panaši tendencija – imuninė epilepsija diagnozuota 50% tiriamųjų, tačiau akivaizdžių rizikos faktorių, kurie pateikiami literatūroje, negalima patvirtinti ar paneigti. Pastebėta, kad pacientai, kuriems nustatyta imuninė epilepsija, buvo šiek tiek jaunesni (vid. 36,25 m.), nei tie, kuriems ji nenustatyta (vid. 43,5 m.), o tai kai kurių autorių išskiriama kaip galimas rizikos veiksnys [70].

Remiantis Steriade et al. 2023 m. duomenimis, vienas iš reikšmingiausių veiksnių, susijusių su pasikartojančiais priepuoliais, yra ryškesnis meiotemporalinės srities hiperintensyvumas MRT tyrime [70]. Vis dėlto šiame tyrime tik viename AE sergančiam pacientui, kuriam diagnozuota imuninė epilepsija, buvo nustatyta hipokampo sklerozė, o kitiems – hipokampo ir CA edema, rodanti aktyvų uždegimo vaizdą [52].

Remiantis 2016 m. Graus F. et al. pateiktomis AE diagnostikos gairėmis, tipiški MRT radiniai yra apibūsinę meiotemporalinės smegenų skilties hiperintensyvumas, hipokampo ar CA edema [15]. Tačiau vis daugiau studijų pateikia duomenis, kad pakitimai gali būti ir vienusiai ir jų atsiradimui būdingas etapiškumas [9, 46, 52, 53]. Tai dalinai atsispindi ir tarp šio tyrimo rezultatų, kadangi didžiajai daliai (87,5%) AE sergančių pacientų nustatyti MRT pakitimai taip pat buvo vienusiai, tačiau pokyčių etapiškumas (t.y. edema, jos mažėjimas ir galiausiai atrofija) dinamikoje nebuvo išreikštas, dažniausiai AE pacientų MRT dinamikoje buvo be pokyčių, o edemos ir/ar signalo hiperintensyvumas sumažėjo 28,5%, tiek pat AE atvejų dinamikoje ir užfiksuotas polinkis į sklerozę, edemos padidėjimas). Taigi galima daryti išvadą, kad esant vienusiams meiotemporalinės skilties pakitimams MRT, nereikėtų atmesti AE diagnozės.

Įdomu, tai kad tarp AE sirgusių pacientų dažniau nustatyta hipokampo edema, kai tuo tarpu tarp nesirgusių – dažniau hipokampo signalo hiperintensyvumas T2 sekoje. Tai gali būti paaiškinta tuo, kad hipokampo edemą galima laikyti ūminio uždegimo limbinėje sistemoje išraiška, rodanti aktyvų autoimuninį procesą, kurio metu padidėja kraujo-smegenų barjero pralaidumas, atsiranda uždegiminių ląstelių infiltracija, o izoliuotas signalo hiperintensyvumas – senesnius pokyčius, pavyzdžiui, hipokampo sklerozę kaip likutinį reiškinį po buvusio užsitęsusio ar netinkamai gydyto uždegimo [9]. Tarp tiriamųjų, kuriems nenustatytas AE, buvo 2 (16,67%) hipokampo sklerozės atvejai, tačiau jiems serologinis

ištyrimas nebuvo atliktas, diagnozuota temporalinė epilepsija. Kadangi hipokampo sklerozė būdinga iki 50,0% visų MTSE atvejų, iš kurių iki 22,5% gali turėti antineuroninius antikūnus, galima būtų svarstyti apie tokių pacientų platesnį serologinį ištyrimą ateityje [17, 74].

IŠVADOS

1. Autoimuninis encefalitas yra heterogeniška uždegiminių CNS ligų grupė, dažnai pažeidžianti limbinę sistemą ir pasireiškiantis traukuliais. Remiantis 2020 m. ILAE terminologija, būtina diferencijuoti ūminius simptominius traukulius nuo su AE susijusios epilepsijos, nes jų gydymo strategijos skirtingos. Ankstyva AE diagnostika turi remtis ne vien autoantikūnų nustatymu, bet ir klinikiniais, radiologiniais požymiais, norint laiku paskirti tinkamą gydymą ir optimizuoti pacientų išėtis.
2. Pacientai, kuriems pasireiškė traukuliai ir meiotemporalinės skilties MRT pokyčiai, daugumą sudarė moterys, vidutinis amžius 43.35 m. Nors jiems dažniausiai pasireiškė generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai, nustatyti radiologiniai pakitimai – tik dalis pacientų buvo ištirti dėl autoantikūnų serume, dar mažesnė dalis – likvoro.
3. Autoimuninis encefalitas diagnozuotas 40% atvejų, iš kurių pusė buvo seropozityvūs. Daugumai AE sergančių pacientų taip pat buvo diagnozuota epilepsija.
4. Autoimuniniu encefalitu dažniau sirgo jaunesnio amžiaus pacientai bei vyrai, taip pat jie dažniau turėjo onkologinę anamnezę. Šiai grupei būdingi simptomai, atitinkantys limbinio encefalito vaizdą: suvokimo sutrikimai, kognityvinių funkcijų sutrikimas, *deja vu* jausmas. Be klinikinių požymių, reikšmingi yra ir paraklininiai biomarkeriai – didesnė likvoro citozė, baltymo koncentracija.
5. Autoimuninį encefalitą gali leisti įtarti MRT nustatyta hipokampo edema, vienusi meiotemporalinės skilties pokyčiai, tačiau tai reikėtų vertinti atidžiai, atsižvelgiant ir į klinikinius ir kitus paraklininius duomenis.

REKOMENDACIJOS

1. Pacientams, kuriems pasireiškia traukuliai ir yra nustatyti hipokampo ir (ar) migdolinio kūno pokyčiai, ypač edema, MRT, turėtų būti atliekamas išsamus ištyrimas dėl autoimuninio encefalito tiek serume, tiek, jei yra galimybė, likvoro.
2. Vienusiai meiotemporalinės skilties pakitimai (hiperintensyvumas T2 sekoje, edema, sklerozė) MRT neturėtų būti pagrindas siekiant atmeti AE diagnozę, nors AE diagnostikos kriterijuose yra akcentuojama abipusių MRT pokyčių svarba.

3. Siekiant diferencijuoti AE atkrytį nuo su AE asocijuotos epilepsijos, rekomenduojama remtis klinika, MRT ir EEG dinamika bei imunologiniais žymenimis. Atkryčiui būdingi nauji uždegiminiai pokyčiai MRT, autoantikūnų titro padidėjimas bei priepuolių pasikartojimas po buvusio besimptomio periodo, o epilepsijai – MRT stebima meiotemporalinės skilties sklerozė, požymių pastovumas.
4. Pacientams, kuriems diagnozuota vaistams atspari ar temporalinė epilepsija su struktūriniais pokyčiais, rekomenduojama apsvarstyti autoimuninės kilmės galimybę ir taip pat turėtų būti atliekamas išsamus ištyrimas dėl autoimuninio encefalito tiek serume, tiek, jei yra galimybė, likvoro.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):702-16.
2. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. “Limbic encephalitis” and its association with carcinoma. *Brain*. 1968 Sep 1;91(3):481-96.
3. Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. *JRCPE*. 2019 Dec;49(4):287-94.
4. Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *ACNS*. 2001 Jul;50(1):73-8.
5. Husari KS, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul 15;16(3):685-702.
6. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract. Neurol*. 2021 Oct 1;21(5):412-23.
7. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J. Clin. Investig*. 2019 Mar 1;129(3):926-40.
8. Melzer N, Rosenow F. Autoimmune-associated epilepsy—a challenging concept. *Seizure*. 2024 May 27.
9. Sanvito F, Pichiecchio A, Paoletti M, Rebella G, Resaz M, Benedetti L, et al. Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology*. 2024 May;66(5):653-75.
10. Bauer T, David B, Ernst L, Becker AJ, Witt JA, Helmstaedter C, et al. Structural network topology in limbic encephalitis is associated with amygdala enlargement, memory performance and serostatus. *Epilepsia*. 2020 Oct;61(10):e140-5.
11. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1341-51.

12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
13. Chen B, Chiriboga AS, Sirven JI, Feyissa AM. Autoimmune encephalitis–related seizures and epilepsy: diagnostic and therapeutic approaches. In *Mayo Clinic Proceedings* 2021 Aug 1 (Vol. 96, No. 8, pp. 2029-2039). Elsevier.
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21.
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr 1;15(4):391-404.
16. Shakhathreh L, Sinclair B, McLean C, Lui E, Morokoff AP, King JA, Chen Z, Perucca P, O'Brien TJ, Kwan P. Amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy: histopathology and surgical outcomes. *Epilepsia*. 2024 Jun;65(6):1709-19.
17. Nóbrega-Jr AW, Gregory CP, Schlindwein-Zanini R, Neves FD, Wolf P, Walz R, Steindel M, Lin K. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies. *Epilepsia*. 2018 Sep;59(9):e152-6.
18. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *JNNP*. 2021 Jul 1;92(7):757-68.
19. Epstein S, Ankam J, Vargas WS, Thakur KT. Critical Analysis of a Challenging Case of Post-Infectious N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Neurohospitalist*. 2021 Apr;11(2):160-4.
20. Ding JB, Dongas J, Hu K, Ding M. Autoimmune limbic encephalitis: a review of clinicoradiological features and the challenges of diagnosis. *Cureus*. 2021 Aug 28;13(8).
21. Liang C, Chu E, Kuoy E, Soun JE. Autoimmune-mediated encephalitis and mimics: A neuroimaging review. *JON*. 2023 Jan;33(1):19-34.
22. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann. Neurol*. 2018 Jan;83(1):166-77.
23. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *NEJM*. 2018 Mar 1;378(9):840-51.

24. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019 Nov 1;18(11):1045-57.
25. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin. Infect. Dis.* 2012 Apr 1;54(7):899-904.
26. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, Freeman M, Chen K, Ding K, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol.* 2017 Apr 1;74(4):397-402.
27. Elisak M, Krysl D, Hanzalova J, Volna K, Bien CG, Leypoldt F, Marusic P. The prevalence of neural antibodies in temporal lobe epilepsy and the clinical characteristics of seropositive patients. *Seizure.* 2018 Dec 1;63:1-6.
28. Ekizoglu E, Baykan B, Sezgin M, Erdag E, Gundogdu-Unverengil G, Vanlı-Yavuz Enet al. Follow-up of patients with epilepsy harboring antiglycine receptor antibodies. *EBR.* 2019 Mar 1;92:103-7.
29. Zhu S, Yu J, Wu Y, Peng J, Xie X, Zhang X, et al. Pathophysiology and clinical management of autoimmune encephalitis-associated seizures. *Neuroimmunomodulation.* 2022 May 17;29(4):282-95.
30. Cleaver J, Jeffery K, Klenerman P, Lim M, Handunnetthi L, Irani SR, Handel A. The immunobiology of herpes simplex virus encephalitis and post-viral autoimmunity. *Brain.* 2024 Apr;147(4):1130-48.
31. Rada A, Bien CG. What is autoimmune encephalitis-associated epilepsy? Proposal of a practical definition. *Epilepsia.* 2023 Sep;64(9):2249-55.
32. Smets I, Titulaer MJ. Antibody therapies in autoimmune encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2022 Apr;19(3):823-31.
33. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr. Opin. Neurol.* 2017 Jun 1;30(3):345-53.
34. Steinhäuser C, Grunnet M, Carmignoto G. Crucial role of astrocytes in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 2016 May 26;323:157-69.
35. Villa C, Combi R. Potassium channels and human epileptic phenotypes: an updated overview. *Front. Cell. neurosci.* 2016 Mar 30;10:81.

36. Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer SL, Quek AM, et al. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014 Jan 1;35(1):84-9.
37. Luo L, Wei N, Wang J, Luo Y, Yang F, Xu Z. Diagnostic Value of Structural and Functional Neuroimaging in Autoimmune Epilepsy. *CMMI.* 2020;2020(1):8894213
38. Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology. *Chin. Med.* 2016 May 5;129(09):1122-7.
39. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome. *Neurol.* 2016 Aug 23;87(8):759-65.
40. Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, Bergh FT, Koch S, Jansen O, Münte T, Deuschl G. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol.* 2017 Jan 1;74(1):50-9.
41. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure.* 2017 Aug 1;50:14-7.
42. Chen L, Zhu L, Lu D, Dai S, Han Y, Wu Z, et al. Association between autoimmune encephalitis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2021 Oct 1;91:346-59.
43. Carvajal-Gonzalez A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, Lang B, Pettingill P, Carr A, Sheerin UM, Press R. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014 Aug 1;137(8):2178-92.
44. Schulte-Mecklenbeck A, Dik A, Strippel C, Bierhansl L, Meyer N, Korn L, et al. CSF and blood signatures support classification of limbic encephalitis subtypes. *Brain Behav Immun.* 2025 Jan 1;123:697-706.
45. Malter MP, Frisch C, Zeitler H, Surges R, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure.* 2015 Aug 1;30:57-63.
46. Van Steenhoven RW, de Vries JM, Bruijstens AL, Paunovic M, Nagtzaam MM, Franken SC, et al. Mimics of autoimmune encephalitis: validation of the 2016 clinical autoimmune encephalitis criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 Aug 15;10(6):e200148.
47. Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ.* 2019 May 13;191(19):E529-34.

48. Jang Y, Kim DW, Yang KI, Byun JI, Seo JG, No YJ, et al. Clinical approach to autoimmune epilepsy. *JCN*. 2020 Jul 29;16(4):519.
49. Kirmani BF, Barr D, Robinson DM, Pranske Z, Fonkem E, Bengé J, Huang JH, Ling G. Management of autoimmune status epilepticus. *Front. neurol*. 2018 May 9;9:259.
50. Bien CG, Holtkamp M. “Autoimmune epilepsy”: encephalitis with autoantibodies for epileptologists. *Epilepsy Curr*. 2017 May;17(3):134-41.
51. Moser, T., Gruber, J., Mylonaki, E. et al. Autoimmune and infectious encephalitis: development of a discriminative tool for early diagnosis and initiation of therapy. *J Neurol*. 2024; 271:7583–7591.
52. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiol*. 2006 Jun;48:380-6.
53. Wagner J, Witt JA, Helmstaedter C, Malter MP, Weber B, Elger CE. Automated volumetry of the mesiotemporal structures in antibody-associated limbic encephalitis. *JNNP*. 2015 Jul 1;86(7):735-42.
54. Binks SN, Klein CJ, Waters P, Pittock SJ, Irani SR. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *JNNP*. 2018 May 1;89(5):526-34.
55. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, De Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurol*. 2016 Oct 4;87(14):1449-56.
56. Vogrig A, Joubert B, Ducray F, Thomas L, Izquierdo C, Decaestecker K, Martinaud O, Gerardin E, Grand S, Honnorat J. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J. Neurol*. 2018 Mar;265:669-77.
57. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OG, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2018;76:41.
58. Fang Z, Yang Y, Chen X, Zhang W, Xie Y, Chen Y, et al. Advances in autoimmune epilepsy associated with antibodies, their potential pathogenic molecular mechanisms, and current recommended immunotherapies. *Front. immunol*. 2017 Apr 25;8:395.
59. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann. Neurol*. 2018 Dec;84(6):940-5.
60. Smets I, Titulaer MJ. Antibody therapies in autoimmune encephalitis. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):823-31.

61. Varley JA, Strippel C, Handel A, Irani SR. Autoimmune encephalitis: recent clinical and biological advances. *J. Neurol.* 2023 Aug;270(8):4118-31.
62. Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 May 10;4(4):e353.
63. Wagner JN. Anticonvulsive treatment in autoimmune encephalitis: a systematic literature review. *WMW.* 2024 Feb;174(1):22-9.
64. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, Mecarelli O, Meletti S, Aguglia U, et al. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *EBR.* 2020 Jan 1;102:106675.
65. Mohammad SS, Jones H, Hong M, Nosadini M, Sharpe C, Pillai SC, Brilot F, Dale RC. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. *DMCN.* 2016 Apr;58(4):376-84.
66. Carreño M, Bien CG, Asadi-Pooya AA, Sperling M, Marusic P, Elisak M, Pimentel J, Wehner T, Mohanraj R, Uranga J, Gómez-Ibáñez A. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res.* 2017 Jan 1;129:101-5.
67. Sai Y, Zhang X, Feng M, Tang J, Liao H, Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med.* 2018 Aug;16(2):1442-8.
68. Casciato S, Morano A, Fattouch J, Fanella M, Avorio F, Albini M, et al. Factors underlying the development of chronic temporal lobe epilepsy in autoimmune encephalitis. *J. Neurol. Sci.* 2019 Jan 15;396:102-7.
69. Chen SS, Zhang YF, Di Q, Shi JP, Wang LL, Lin XJ, et al. Predictors and prognoses of epilepsy after anti-neuronal antibody-positive autoimmune encephalitis. *Seizure.* 2021 Nov 1;92:189-94.
70. Steriade C, Patel PS, Haynes J, Desai N, Daoud N, Yuan H, Borges H, Pardoe H. Predictors of seizure outcomes of autoimmune encephalitis: a clinical and morphometric quantitative analysis study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023 Aug 1;231:107854.
71. Walker MC. Hippocampal sclerosis: causes and prevention. *Semin Neurol.* 2015 Jun;35(03):193-200. Thieme Medical Publishers.
72. Hasimoglu O, Barut O, Kapar MO, Hergunsel OB, Kinay D, Gul G, et al. Relation between ilae hippocampal sclerosis classification and clinical findings in temporal lobe epilepsy. *Turk Neurosurg.* 2021 Jan 1;31(3):404-11.

73. Villamizar-Torres D, Cepeda Trillos AC, Vargas-Moreno A. Mesial temporal sclerosis and epilepsy: a narrative review. *Acta Epileptologica*. 2024 Dec;6(1):28.
74. Ellsay AC, Winston GP. Advances in MRI-based diagnosis of temporal lobe epilepsy: Correlating hippocampal subfield volumes with histopathology. *JON*. 2024 Sep;34(5):515-26.
75. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Ciano-Petersen NL, García-Martín G, Estivill-Torrús G, et al. Prevalence of neural autoantibodies in epilepsy of unknown etiology: systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*. 2021 Mar 19;11(3):392.

PRIEDAI

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ SANTAROS KLINIKOS

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

2025-04 Nr. SR- 2228
[2025-02-25 Nr. GR-1892

grazina.matulaityte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Grażina Matulaitytė** rengdama mokslinį darbą „Autoimuninis encefalitas, epilepsija ir hipokampo edema?“ atliktų nuasmenintą medicinos duomenų rinkinio analizę. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas A. Jasionis.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Direktorei valdymui

Jolita Jakutienė

Mingailė Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt