

# Autoimune encefalopatije u djece: klasifikacija, dijagnostika i liječenje

Nina Barišić<sup>1</sup>, Nina Vrsaljko<sup>2</sup>, Vanja Zvonar<sup>2</sup>, Goran Tešović<sup>3</sup>

*Autoimune encefalopatije (AE) klinički se manifestiraju znakovima limbičkog ili difuznog encefalitisa, a prema etiologiji se mogu podijeliti u paraneoplastične i neparaneoplastične. Simptomi i znakovi autoimunog encefalitisa su vrlo varijabilni i najčešće uključuju glavobolju, epileptičke napadaje i nerijetko epileptički status, poremećaje kretanja (ataksiju, diskinezije, koreju, distoniju i tremor), poremećaje pamćenja, ponašanja, psihoze te različite stupnjeve poremećaja svijesti. Autonomna disfunkcija, poremećaji spavanja i hipoventilacija često su dio kliničke slike. Razvoj autoimunih encefalopatija mogu osim tumorskih potaknuti i virusni antigeni, no najčešće okidači ostaju neidentificirani. Prema lokalizaciji antigena na koje je autoimunski proces usmjeren, autoimune se encefalopatije dijele u one uzrokovane protutijelima na intracelularne antigene (Ma2, Hu), a koje su češće u odraslih, paraneoplastičke su etiologije i slabo reagiraju na imunoterapiju te na one uzrokovane protutijelima na površinske, odnosno sinaptičke antigene (N-metil-diaspartatni receptor (NMDAR), kompleks naponom reguliranih kalijevih kanala VGKC /LGI1) koje dobro reagiraju na imunoterapiju. Protutijela u autoimunim encefalopatijama dokazuju se u serumu i cerebrospinalnom likvoru. U cerebrospinalnom se likvoru nalazi blaga pleocitoza i/ili oligoklonske vrpce, a nerijetko je nalaz u likvoru normalan. EEG pokazuje difuzne encefalopatske spore disritmičke promjene ili tzv. „ekstremne delta četke“ te žarišne epileptogene promjene, odnosno paroksizmalna izbijanja u limbičkom encefalitisu. MR mozga u bolesnika s NMDAR protutijelima u pravilu je normalan ili pokazuje prolazne subkortikalne T2 hiperintenzitete, no posebno je značajan za dijagnozu limbičkog encefalitisa udruženog s kompleksom protutijela VGKC/LGI1. Rano prepoznavanje AE-a, kao i poznavanje njegove potencijalne etiologije od izuzetnog je značenja zbog poduzimanja cjelovitog dijagnostičkog postupka i pravodobne primjene odgovarajuće terapije.*

**Ključne riječi:** encefalopatije; autoimuni encefalitis; elektroencefalogram; NMDA receptor; sinaptički antigeni, pedijatrijski

## UVOD

Središnji živčani sustav (SŽS) smatra se imunološki privilegiranim područjem. Mozak je, osim lubanjom i okolnim tkivima, zaštićen i krvno-moždanom (KMB) te krvno-likvorskom barijerom (KLB), a parenhim obiluje antiinflamatornim citokinima (poput transformirajućeg faktora rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) i interleukina 10 (IL-10)). Oba zaštitna sloja (barijere) djetlovnija su u odnosu na druge tkivno-žilne barijere zbog tijesnih veza ("tight junctions") visoke električne rezistencije koje ograničavaju pasivno (transcelularno) kretanje molekula. No imunološka privilegiranaost SŽS-a je više relativna nego apsolutna, a imunološki odgovor je primarno odgođen, a ne preveniran, odnosno spriječen. Nedostatak antigen predočnih stanica i uobičajene limfne drenaže (ko-

munikacije s limfnim sustavom) te ograničena/smanjena ekspresija molekula humanih leukocitnih antigena razreda II. (HLA-II.) obilježja su imunološkog sustava SŽS-a. Dendritičke stanice (DS) su antigen predočne stanice koje su značajne u regulaciji prirođenog imunološkog odgovora u funkciji B stanica i imunološkom memorijskom odgovoru.

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup> Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: barisic.nina@gmail.com

Primljeno/Received: 17. 7. 2014., Prihvaćeno/Accepted: 30. 8. 2014.

Površinski markeri DS-a nalaze se na meningealnim ovojnica i koroidnom pleksusu na mjestu sinteze cerebrospinalne tekućine, ali ne i u zdravom parenhimu. No obilato su prisutni u parenhimu mozga u encefalitisu, poglavito nakon oštećenja krvno moždane barijere (1, 2). Mikroglija i astrociti čine primarni obrambeni sustav mozga. Nedostatak imunogenih stanica može dovesti do reaktivacije virusa ili unakrižne reakcije protutijela koja nastaju kao posljedica infekcije ili autoimunih bolesti, odnosno tumora ili može uzrokovati ekstrapiramidne poremećaje, krvarenja, epileptičke napadaje, poremećaje ponašanja te neuropsihijatrijske poremećaje.

KMB u načelu treba biti oštećen da bi protutijela uzrokovala oštećenja u SŽS-u. Oštećenje integriteta KMB-a i KLB-a nastaje vrlo rijetko u okviru infekcije ili autoimunih bolesti, no indukcija unakrižno reagirajućih protutijela i molekularna mimikrija uz mehanizam promatrača (*bystander*) najčešći su patogenetski mehanizam imunološkog odgovora u SŽS-u (1-4). Protutijela djeluju na površinske stanične receptore neurotransmitera, blokirajući ili stimulirajući njihovu funkciju, zatim na ionske kanale te na intracelularne strukture poput jezgre ili mitohondrija.

Imunološki procesi u SŽS-u mogu biti protektivni ili adaptivni u okviru upale ili traume, ali također mogu uzrokovati poremećaje strukture i funkcije SŽS-a, uzrokujući neurološke i psihijatrijske poremećaje.

Prema definiciji encefalopatije se očituju poremećajima svijesti, ponašanja ili raspoloženja u trajanju od najmanje 24 sata te jednim od sljedećih kliničkih znakova: psihijatrijskim poremećajem (halucinacije, agitiranost), epileptičkim napadajima, poremećajima kretanja (koreoatetozna, tremor) te kognitivnim poremećajima (konfuzija, motorna a(dis)fazija, amnezija) (5-9).

Encefalopatije u djece raznolike su etiologije i uključuju parainfekcijske sindrome, imunološki posredovane encefalopatije, genetičke, metaboličke, posttraumatske, paraneoplastične, epileptičke i intoksikacijske te zahtijevaju složeni dijagnostički i terapijski pristup. Autoimune encefalopatije klinički se mogu manifestirati znakovima i simptomima lokaliziranog (npr. limbičkog) ili difuznog encefalitisa, a prema etiologiji se mogu podijeliti na paraneoplastične i neparaneoplastične encefalitise/encefalopatije, tj. parainfekcijske i idiopatske (7, 8).

Autoimune encefalopatije obilježava povišena razina protutijela, zatim visoka razina aktivacije limfocita ili memorijskih stanica te mogućnost liječenja imunosupresijom.

U parainfekcijske encefalopatije svrstavamo akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), autoimuni cerebelitis i pedijatrijske autoimune neuropsihijatrijske bolesti udružene s infekcijom beta hemolitičkim streptokokom grupe A

(BHS-A) (engl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*, PANDAS). Opsklonus–mioklonus–ataksija, cerebelarna degeneracija, limbički encefalitis te senzorna neuropatija najčešći su paraneoplastični neurološki sindromi (6, 7).

U patofiziologiji neuralnog oštećenja najznačajnija je uloga protutijela razreda IgG (na površinske i intracelularne antigene) i citotoksičnih T limfocita.

Protutijela na intracelularne antigene (jezgra i citoplazma) ponajprije su biomarkeri patogeneze uzrokovane citotoksičnim T stanicama i njihova je patogenost upitna. Paraneoplastični sindromi povezani s protutijelima na intracelularne antigene posredovani su T staničnim mehanizmima, češći su u starijih osoba i uglavnom su rezistentni na terapiju (6, 7, 8). U likvoru je česta pleocitoza, iako može biti i normalan broj stanica, povišen je indeks IgG, oligoklonske vrpce ili intratekalna sinteza. Onkogeni markeri (npr. karcinoembrionalni antigen 125, CEA-125) mogu biti povišeni.

Protutijela na površinske antigene membrane i sinapse, odnosno proteine receptora unakrižno reagiraju uz aktivaciju komplementa. Njihova je patogenost dokazana u eksperimentalnim modelima (aktivna i pasivna imunizacija). Primjeri su mijastenija gravis i autoimuna disautonomija. Pjavljaju se u mlađih osoba i djece, a mogu i ne moraju biti udruženi s tumorom. Dobro reagiraju na imunoterapiju.

Patogenetski je riječ o citotoksičnosti posredovanoj protutijelima. Kriterij za patogenost protutijela je mogućnost mjerljivosti titra protutijela, dokaz njihove prisutnosti u tkivu, zatim mogućnost indukcije bolesti pasivnim transferom na eksperimentalnu životinju te kliničkim poboljšanjem i regresijom simptoma uz primjenu terapije plazmaferezom i intravenskim imunoglobulinima (IVIG).

### Autoimuni encefalitis u djece

Autoimuni encefalitis u djece najčešće nije paraneoplastične etiologije tj. nije povezan s tumorima, za razliku od odraslih (7). U djece su autoimuni encefalitis najčešće uzrokovani protutijelima na površinske odnosno sinaptičke antigene. Sinaptički proteini imaju značajnu ulogu u plasticitetu mozga i neuralnoj transmisiji. Većinu protutijela koja su povezana s autoimunim encefalitisom sintetiziraju intratekalno dugoživeće plazma stanice. Liječenje imunomodulatornom terapijom u pravilu je uspješno.

Najčešći autoimuni encefalitis u djece uzrokovan je protutijelima na N-metil-D-aspartatne receptore (NMDAR). Zanimljivo je da je iza ADEM-a najčešći uzrok imunološki uvjetovanog encefalitisa autoimuni encefalitis s protutijelima na NMDAR, naime temeljem multicentričke studije oko 4% osoba s encefalitisom ima anti NMDAR protutijela (5, 10).

U jednoj studiji autoimuni encefalitis bio je uzrok prijma u jedinicu za intenzivnu njege u 86% djece s kliničkom slikom encefalitisa nejasne etiologije (11).

### Klinička slika

Autoimuni encefalitis uzrokovan protutijelima na NMDAR najčešće se očituje psihijatrijskim poremećajima, epileptičkim napadajima, poremećajima disanja – hipoventilacijom, autonomnom nestabilnošću, poremećajima kretanja i govora (mutizmom, eholalijom). Može se javiti već i u dojenčadi i male djece (12). U prodromalnoj fazi klinička slika odgovara virusnoj infekciji i očituje se primarno glavoboljom i vrućicom. Nakon prodromalne faze slijedi poremećaj ponašanja (uključujući autoagresivno i automutilirajuće ponašanje), poremećaj svijesti te psihoza i katatonija. U djece se najčešće očituje epileptičkim napadajima, diskinezijama, žarišnim neurološkim i senzoričkim ispadima. Najčešće su orofacijalne diskinezije, zatim diskinezije trupa i udova te distonički položaji. Može se očitovati izolirano epileptičkim statusom, nerijetko nekonvulzivnim, distonijom ili psihozom te disfunkcijom autonomnog živčanog sustava: poremećajem srčanog ritma, krvnog tlaka zatim hiperhidrozom ili hipohidrozom, sinkopama te poremećajem spavanja (12-14). Nalaz likvora je u 94% bolesnika abnormalan – uz limfocitnu pleocitozu, najčešće se nalazi intratekalna sinteza protutijela, katkad i proteitorahija. Nalaz magnetske rezonancije (MR) mozga je abnormalan u 50% s prolaznim kortikalnim (mali ili veliki mozak, osobito temporalni režanj) ili s prolaznim povišenjem signala u T2/FLAIR u subkortikalnim regijama (moždanoj debla ili bazalnih ganglija), signalom u T2/FLAIR ili imbibicijom kontrasta u područje moždanih ovojnica te vrlo rijetko znacima intrakranijalne hipertenzije ili demijelinizacije. Elektroencefalogram (EEG) pokazuje visokovoltaznu sporu aktivnost. U 1/3 bolesnika pojavljuju se tzv. delta četke, tj. delta valovi sa superponiranom beta aktivnošću dominantno u frontalnim regijama (*extreme delta brush*, EDB) (15). Dijagnostički je značajno određivanje razine protutijela na NMDAR u serumu i likvoru. Protutijela imaju direktan učinak na strukturu i funkciju antigena, a nedavne studije pokazuju da je razina titra u korelaciji s težinom bolesti (16, 17). Pozitronska emisijska tomografija (PET) upućuje na hipermetabolizam u frontalnim i temporalnim regijama te hipometabolizam okcipitalno. Najčešći su tumori ovarija – teratomi u 9-55% žena te u 15% djevojčica mlađih od 14 godina (6). S obzirom na mogućnost postojanja tumora, indicirano je učiniti i PET ili MR cijelog tijela. Imunoterapija je uspješna (kortikosteroidi, IVIG, plazmafereza, ciklofosamid, katkad i rituksimab), a oporavak u prosjeku traje do 3 mjeseca. Smrtnost je do 4%. Tijek je monofazičan, može prijeći u kronični oblik bolesti. Relapsi nastaju u 20-25% bolesnika.

U nekih bolesnika s NMDAR encefalitisom nije moguće dokazati anti NMDAR protutijela (seronegativni bolesnici) (8, 18), najčešće u bolesnika s dugotrajnim tijekom bolesti (18). U slučaju relapsa indicirano je ponovno određivanje protutijela. Iako je titar značajan za dokazivanje bolesti, za procjenu opravdanosti terapije najznačajnija je temeljita klinička obrada (8, 18).

### Prikaz 1. bolesnice

U šesnaestogodišnje se djevojke u posljednjih mjesec i pol dana registrira poremećaj ponašanja, potom je 3 dana bila subfebrilna, nakon čega je uslijedio epileptički napadaj te je primljena u kliniku. U likvoru se nalazi limfocitarna pleocitoza od 204 stanice u 3 mm<sup>3</sup>, uz koncentraciju proteina 0,32 g/L. Pri pregledu prisutni: orofacijalne diskinezije, disartrijske, halucinacije i panične atake. Prvi EEG nalaz je bio normalan, a u drugom je zamijećena asimetrija i kontinuirano spora aktivnost iznad lijeve hemisfere. Na prvom MR-u mozga uočena je punktoformna lezija lijevo frontalno uz hiperintenzitet u lijevom hipokampusu. Kontrolni MR mozga i kralježnične moždine bio je normalan. PET-CT pokazuje povišen metabolizam iznad desne moždane hemisfere. Isključeni su infektivni i paraneoplastični uzroci encefalopatije. Titar anti NMDAR protutijela na receptore bio je visok u serumu 1:100, a u likvoru je iznosio 1:7,5. Liječena je plazmaferezom, IVIG-om te ciklofosamidom u 3 ciklusa uz antiepileptike difetoini i klonazepam. Djevojka je u remisiji posljednjih 8 mjeseci.

### Limbički encefalitis

Klasični limbički encefalitis s poremećajima kratkoročnog pamćenja, pozornosti, ponašanja, poremećajima kretanja sličnim mioklonizmima i tonizmima, razdražljivošću, epileptičkim napadajima, konfuzijom i poremećajima REM faze spavanja uzrokovan je protutijelima na površinske antigene receptora alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionske kiseline (AMPA receptora), receptora gama-amino-maslačne kiseline tip B (GABA-B receptora), epitempin (*Leucine rich, glyoma inactivated* -LGI1) te intracelularne antigene (anti Hu, Ma2 i amffifzin). Bolesnici koji imaju karcinom pluća, a koji su anti Hu negativni često imaju pozitivan nalaz protutijela na GABA-B receptor. Protutijela na glutamatne receptore (anti GluR5) udružena su s Hodgkinovim limfomom i limbičkim encefalitisom (Ophelijin sindrom) (6). Hiponatrijemija se pojavljuje u bolesnika s protutijelima na LGI. Protutijela na LGI1 povezana su osim s limbičkim encefalitisom i s hiperkinezama ruku i lica - sličnim mioklonizmima 60-100 puta na dan, faciobrahijalnim distoničkim i toničkim napadajima. Faciobrahijalni distonički napadaji su izrazito stereotipni, tipično epileptički uz žarišne abnormal-

nosti frontocentralno ili frontotemporalno, mogu zahvaćati jednu ruku, ipsilateralnu stranu lica ili ruku i nogu, a mogu se pojavljivati i 50 puta na dan. Faciobrahijalni distonički napadaji mogu prethoditi razvoju limbičkog encefalitisa (19). Osim faciobrahijalnih distoničkih napadaja, koji su izrazito rezistentni na terapiju, pojavljuje se insomnija, epileptički žarišni i generalizirani napadaji te *status epilepticus*. Oko 10% djece s limbičkim encefalitisom ima tumor (neuroblastom, Hodgkinov limfom ili teratom ovarija). MR mozga je abnormalan u 78,6% u početku uz 80% normalnih nalaza u likvoru (19). Na MR-u mozga u pravilu se mogu uočiti dijagnostički značajne promjene u T2 u medijalnom dijelu temporalnog režnja unilateralne ili bilateralne promjene u amigdalama i/ili povećanje ili hiperintenziteti hipokampusa (7, 20).

Na EEG-u se nalaze unilateralna ili bilateralna epileptiformna izbijanja u temporalnoj regiji i spora osnovna cerebralna aktivnost. EEG monitoring je značajan naročito u bolesnika s poremećajima svijesti radi isključenja nekonvulzivnog epileptičkog statusa. Ponekad je terapija kortikosteroidima i IVIG-om uspješna.

Kompleks protutijela na kalijeve voltažne kanale (eng. *voltage-gated potassium channels*, VGKC) ima dva glavna antigena: epitempin (eng. *leucin rich, glyoma inactivated 1*, LGI1) i kontaktinu pridružen protein (eng. *contactin-associated protein 2*, CASPR2). LGI1 je protein hipokampusa vezan s K1 podjedinicom s pre (ADAM23) i postsinaptičkim (ADAM22) LGI1 vezujućim proteinima. Visok titar VGKC/LGI1 klinički je uglavnom povezan s limbičkim encefalitisom. CASPR2 je vezan za hipokampus i Ranvierove čvorove. Bolesnici s anti CASPR 2 imaju neuromiotoniju, praćenu grčevima mišića, mišićnom slabošću i fascikulacijama odnosno hiperekscitabilnost perifernih živaca, senzornu neuropatiju, bolnu neuropatiju (alodiniju), poremećaje pamćenja, kognitivnu disfunkciju ili kombinaciju disfunkcije SŽS-a i perifernog živčanog sustava (PNS) tj. Morvanov sindrom (MoS) (6). Neuromiotonija i MoS češće su povezani s paraneoplastičnom etiologijom (21). MoS biti udružen i s mijastenijom gravis (6). U bolesnika s anti CASPR2 najčešće se radi o udruženosti s timomom (6).

Odgovor na terapiju antiepilepticima je izrazito slab za razliku od odgovora na terapiju steroidima ili IVIG-om.

Bolesnici koji su negativni na LGI1 i CASPR2 protutijela, ponekad imaju VGKC protutijela u niskom titru (22) koja su vjerojatno pozitivna na neke do sada nepoznate antigene u okviru različitih neurodegenerativnih bolesti ili tumora bez jasnog kliničkog značenja, no u svakom slučaju su indicirana kontrolna mjerenja (23). Bolesnici sa pozitivnim VGKC protutijelima klinički se očituju različitom kliničkom slikom uključujući neuropatiju, encefalitis, febrilitetom induciran refrakterni epileptički status (FIRES) i epilepsiju. Neki od tih sindroma povoljno reagiraju na imunoterapiju, dok drugi

bolesnici poput onih s FIRES-om uopće ne reagiraju na terapiju jer ciljni antigeni u tim bolestima nisu poznati.

Encefalitis uzrokovan humanim herpesvirusom 6 (HHV 6) očituje se znakovima i simptomima limbičkog encefalitisa u imunokompromitirane djece, osobito nakon transplantacije koštane srži (24). Primarni i sekundarni vaskulitisi, osim encefalopatijom i neuropatijom, očituju se zahvaćanjem drugih organskih sustava. Sistemski lupus eritematosus očituje se osim neuropsihijatrijskim poremećajima, kognitivnim deficitom, moždanim udarima i epileptičkim napadajima.

### Prikaz 2. bolesnice

Djevojka u dobi od 15 godina; godinu dana prije prijema ptoza, diplopije, umor, poremećaj ponašanja, poremećaj učenja, spavanja, trnci, krampi, hiperhidroza. Pri prvom pregledu uočava se miopatski izraz lica, otežana protruzija jezika, disartrija, slabost donjih ekstremiteta. Nađu se pozitivna antigangliozidna GM1 protutijela te antinuklearni faktor i DNA topoizomeraza, kao i anti SS-A i SS-B. Citološki i biokemijski nalaz likvora uredan, hematoencefalna barijera – „tip 2“ (disfunkcija barijere bez dokaza intratekalne sinteze). EMG ukazuje na pseudomiotona izbijanja te dekrement na repetitivnu stimulaciju od 30%, pozitivna protutijela na acetilkolinске receptore (AChR). EEG je pokazivao spore delta valove difuzno, a u serumu je registriran visok titar protutijela na kalijeve kanale. MR mozga i kralješnične moždine te cijelog tijela bili su normalnih nalaza. Liječena je uspješno pirdostigminom, pulsevima steroida, gamaglobulinima, azatioprinom i plazmaferezom te potom i timektomijom.

### RASPRAVA

U posljednjih nekoliko godina brojni članci ukazuju na autoimunu etiologiju epilepsija i povoljan odgovor na imunološku terapiju. U skupini od 60 djece s epilepsijom u Mađarskoj, u gotovo 50% ispitanika (28 od 60) nađena su pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) (25). U 2,8% odraslih bolesnika s epilepsijom u kojih su dokazana protutijela na glutamat-dekarboksilazu (anti GAD), najčešći tip napada su žarišni napadi porijeklom iz temporalnog režnja (26). Svi bolesnici s anti GAD protutijelima imali su pozitivna i druga protutijela (antitiroidna, anti GM1, ANA) (27), a 71% ih je imalo i druge autoimune bolesti kao tiroiditis, dijabetes, celijakiju, juvenilni reumatoidni artritis (JRA), astmu (26, 27).

U skupini ispitanika (11 djevojčica i 2 dječaka) sa sumnjom na autoimunu etiologiju epilepsije, u 7 (od 13) djece s epilepsijom bila su pozitivna protutijela na proteine na površini neurona (NMDAR, VGKC) ili anti GAD (28). Povoljan odgovor na imunoterapiju uočen je u djece s epilepsijom i pozitivnim protutijelima na proteine na površini neurona.

Definitivna dijagnoza autoimune epilepsije može se postaviti u slučaju nalaza protutijela na proteine površine ili anti GAD protutijela u serumu i/ili likvoru i pozitivnog odgovora na imunoterapiju (28).

Od 111 djece s encefalopatijom njih 48 je imalo pozitivna NMDAR, VGKC, LGI1, CASPR2, AMPAR; GABA(B), GAD ili protutijela na glicinske receptore (GlyR) (8). U 4/10 djece s epileptičkim statusom nalaze se pozitivna protutijela na VGKC (29). MR mozga je često normalnog nalaza ili pokazuje prolazne promjene u kortiko-subkortikalnim regijama, odnosno hiperintenzitete u T2-FLAIR naročito u području temporalnog režnja.

*Stiff person* sindrom očituje se fluktuacijom rigiditeta aksijalnih mišića sa superpozicijom spazama koji su provocirani emotivnim situacijama te zvučnim stimulusima, uglavnom se očituje na donjem dijelu trupa i donjim ekstremitetima. U EMG-u je prisutna kontinuirana aktivnost motorne jedinice, a rigiditet se reducira uz diazepam, u tijeku spavanja ili anestezije. U neparaneoplastičkim stanjima češće je udružen s anti GAD, a u paraneoplastičkim s amfifizinskim protutijelima (30).

Progresivni oblik encefalomijelitisa s rigiditetom i mioklonusom udružen je s protutijelima na glicinske receptore (alfa 1 podjedinica glicinskih receptora). Stečena hiperekpleksija, odnosno atipični *stiff person* ili *stiff limb* sindrom udružen je s anti GAD 65. Vrlo je sličan prirođenom obliku hiperekpleksije zbog mutacije glicinskih receptora. Može nastati i pri trovanju strihninom. U kliničkoj slici dolazi do poremećaja ponašanja, spavanja, epileptičkih napada, trizmusa i neurogenog pruritusa. Očituje se poremećajem autonomne funkcije, tahikardijom i povišenim vrijednostima kreatin kinaze. Pojavljuje se i u male djece (31). Može imati fatalni ishod, a u nekih se bolesnika očituje iznenadnom smrću (32). Intravenski gamaglobulini su ponekad djelotvorni u terapiji, iako je najčešće uspješnost terapije mala (6).

Anti Ma2 protutijelima uzrokovan limbički ili encefalitis moždanog debla u pravilu je paraneoplastične etiologije. Češći je u muškaraca s testikularnim karcinomom i karcinomom pluća. Očituje se rigiditetom, parkinsonizmom, parezom pogleda prema gore, narkolepsijom, katapleksijom, hiperfagijom, hipokinezijom i hipofonijom te hipertermijom. Blefarospazam i trizmus mogu uzrokovati povrede jezika i usne šupljine u anti Ma2 encefalitisu. MR pokazuje T2 i FLAIR promjene u bazalnim ganglijima, temporalnim režnjevima, gornjem dijelu moždanog debla i hipokampusu. Pri naglom zatvaranju ili otvaranju čeljusti pojavljuju se okulogirne krize. Ponekad su djelotvorni imunoterapija i L-dopa s karbidopom (33).

Protutijela na dopaminske receptore (DR2) detektiraju se u bolesnika s encefalopatijom, parkinsonizmom te hiperkine-

zama (34). U gotovo 25 % bolesnika sa Sydenhamovom koreom te 10% sa Tourettovim sindromom pozitivna su protutijela na dopaminske receptore.

Autoimuni encefalitis udružen sa autoimunim tiroiditisom (*steroid responsive encephalopathy with autoimmune thyroiditis*, SREAT) manifestira se u bolesnika s povišenim titrom protutijela na tiroidnu peroksidazu (TPO). EEG je u ovih bolesnika difuzno spor, a MR mozga je najčešće normalan ili pokazuje difuzne abnormalnosti u bijeloj tvari i meningealnim ovojnica koje regrediraju na terapiji steroidima dok se u likvoru nalazi pleocitoza. Terapija se provodi pulsnom terapijom steroidima te ponekad plazmaferezom i IVIG-om (35).

Rasmussenov encefalitis je kronična upalna bolest cerebralnog korteksa, a očituje se nekontroliranim žarišnim napadajima, hemisferalnom atrofijom mozga te kontralateralnom hemiparezom i progresivnim kognitivnim propadanjem. Histološki se nalaze perivaskularni infiltrati limfocita, gliozna i gubitak neurona. Najčešće je unilateralan, no iznimno može biti i bilateralan. Smatra se da protutijela na glutamatne receptore imaju patogenetski značaj. Terapija steroidima, IVIG-om, citostaticima i plazmaferezom nije djelotvorna te je funkcionalna hemisferektomija terapija izbora (36).

Paraneoplastični sindromi uključuju limbički encefalitis, opsklonus-mioklonus, cerebelarnu degeneraciju, encefalomijelitis, zatim senzornu neuropatiju te sindrom gastrointestinalne pareze odnosno pseudoopstrukciju crijeva, dermatomiozitis, Lambert-Eatonov mijastenički sindrom te retinopatiju. Bolesti se mogu dokazati pomoću protutijela u 60% bolesnika, iako negativan nalaz ne isključuje postojanje paraneoplastičkog zbivanja. Protutijela povezana s paraneoplastičnim stanjima su anti- Hu, Yo, Ri, Ma2 i amfifizin. Anti-Yo su povezana s cerebelarnom degeneracijom, amfifizin sa sindromom *stiff person* te limbičkim encefalitisom. AntiCV2, *collapsin response-mediator protein* (CRMP5) protutijela povezana su s uveitisom, optičkim neuritisom, korejom i perifernom aksonopatijom. Anti Ri povezan je s opsklonus mioklonusom, encefalitisom moždanog debla, cerebelarnom ataksijom, mandibularnim i larinagalnim spazmima koji mogu dovesti do smrtnog ishoda.

### Dijagnostičke pretrage

Dijagnoza autoimunog encefalitisa temelji se na prepoznavanju neurološkog sindroma, detekciji specifičnih neuronalnih protutijela u serumu i likvoru te detekciji neoplazme u paraneoplastičnom sindromu. Osim lumbalne punkcije neophodno je učiniti i MR neuroaksisa (u T2 i FLAIR) u cilju diferencijalne dijagnoze spram limfoma, odnosno metastatskih procesa. Potrebno je isključiti neoplazmu (u medijastinumu, paravertebralno, u trbušnoj šupljini i maloj zdjelici) pomoću kompjuterske tomografije (CT), ultrazvukom (UZV)



ili PET CT-om odnosno PET-om s fluorodeoksiglukozom (FDG-PET). Biopsija koštane srži indicirana je radi isključenja infiltracije malignim stanicama te monoklonske gamapatije (37). Serološkim pretragama (ELISA ili imunoblot) u serumu i likvoru potrebno je isključiti protutijela na sinaptičke receptore odnosno receptore na površini stanice za NMDA, AMPA, GABA(B) zatim LGI1, CASPR2 i GlyR. Protutijela na intracelularne onkoneuronalne antigene (Hu, CRMP5, Ri, Yo, Ma2) i sinaptičke intracelularne antigene (GAD i amfifizin) u pravilu se nalaze u odraslih i vrlo rijetko u djece (37). Određivanje protutijela je značajno s obzirom da u bolesnika koji su pozitivni glede prisutnosti protutijela u jedinicama intenzivne skrbi opravdano je nastaviti s imunoterapijom čak ako se radi o bolesnicima u komi s obzirom da se neki od njih oporavljaju nekoliko mjeseci nakon provedene odgovarajuće terapije.

Ako je serološki nalaz u serumu pozitivan, a negativan u likvoru opravdano je provesti složenu dijagnostiku mozga eksperimentalne životinje izložene serumu bolesnika pomoću imunohistokemijskih analiza te analizom kulture neurona, a ako su nalazi negativni ili se razlikuju potrebno je razmotriti drugu dijagnozu (18).

## TERAPIJA

Terapija prvog izbora u liječenju autoimunog encefalitisa su kortikosteroidi, intravenski gamaglobulini (IVIG) i plazmafereza. Potrebno je primijeniti pulsnu terapiju kortikosteroidima metilprednisolonom 10-30 mg/kg/24 sata ili deksametazonom 10 mg/m<sup>2</sup>, zatim IVIG (2 g/kg/5 dana ukupno). Dodatno liječenje plazmaferezom je osobito korisno za pacijente s pozitivnim anti NMDAR protutijelima. Ciklofosfamid se dodaje kad su pozitivni nalazi protutijela na NMDAR ili VGKC kompleks (38). Ukoliko izostaje uspješan odgovor na terapiju tada je indicirana primjena rituksimaba (375 mg/m<sup>2</sup> /24 sata 1x tjedno kroz 4 tjedna). Relapsi se pojavljuju u do 30% bolesnika, 75% njih su izliječeni (39).

## ZAKLJUČAK

Autoimune encefalopatije predstavljaju skupinu bolesti koje su uzrokovane protutijelima na neuronalne sinaptičke proteine na površini stanice. U dječjoj dobi rijetko su paraneoplastične etiologije, češće su parainfekcijske i idiopatske. Rano prepoznavanje AE je od izuzetnog značaja zbog potrebe adekvatnog liječenja imunoterapijom i posebno zbog mogućnosti ranog otkrivanja tumora i pravovremene primjene odgovarajuće terapije.

### Kratice:

AChR – acetilkolinški receptor  
ADAM – protein adamalizin

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis  
AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionska kiselina  
ANA – antinuklearna protutijela  
BHS-A – beta hemolitički streptokok grupe A  
CASPR2 – *contactin-associated protein-like 2*  
CMV – citomegalovirus  
CRMP – *collapsin response-mediator protein*  
CT – kompjuterska tomografija  
DR – dopaminski receptor  
DS – dendritičke stanice  
CEA-125 – karcinoembrionalni antigen 125  
EBV – Epstein – Barr virus  
EDB – *extreme delta brush*  
EEG – elektroencefalogram  
FDG-PET – pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukozom  
FIRE – febrilitetom induciran refrakterni epileptički status  
FLAIR – *fluid attenuated inversion recovery* tehnika magnetske rezonance  
GABA-B – receptor gama-amino-maslačne kiseline tip B  
GAD – glutamatna dekarboksilaza  
GluR5 – glutamatni receptor tip 5  
HHV 6 – humani herpesvirus 6  
HLA – humani leukocitni antigen  
HSV – herpes simpleks virus  
IgG – imunoglobulin G  
IL-10 – interleukin 10  
IVIG – intravenski imunoglobulini  
JRA – juvenilni reumatoidni artritis  
KMB – krvno-moždana barijera  
KLB – krvno-likvorska barijera  
LGI – glijom-inaktivirani protein bogat leucinom  
NMDAR – N-metil-D-aspartatni receptor  
MR – magnetska rezonanca  
PET – pozitronska emisijska tomografija  
REM – *rapid eye movement* faza spavanja  
SREAT – *steroid responsive encephalopathy with autoimmune thyroiditis*  
SŽS – središnji živčani sustav  
T2 – T2 mjerena slika magnetskom rezonancom  
TGF-β – transformirajući faktor rasta beta  
TPO – tiroidna peroksidaza  
PANDAS – pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaji povezani s infekcijom streptokokom  
UZV – ultrazvuk  
VGKC – kalijevi kanali regulirani volтажom

### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

### DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Barišić N. - analiza, prikupljanje i tumačenje podataka, pretraživanje literature, pisanje rada/data analysis, collection and interpretation, literature search, writing paper  
Tešović G. - analiza podataka/data analysis  
Vrsaljko N., Zvonar V. - pretraživanje literature, prikupljanje podataka/literature search, data collection

### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti

jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## Zahvala

Zahvaljujemo se prof. dr. sc. Angeli Vincent, Neurosciences Group, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DS, UK za pretragu protutijela na sinaptičke antigene; zatim dr. Prabhakar, iz Children's Headache Clinic, Great Ormond Street Hospital, London, UK za korisne savjete te dr. Kate Rogulj, dr. Branki Bunoz i dr. Ivanu Lehmanu za suradnju u liječenju bolesnika.

## LITERATURA

- Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest.* 2012;122:1164-71.
- Wraith DC, Nicholson LB. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system. *J Clin Invest.* 2012;122:1172-9.
- Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol.* 2011;95:301-33.
- Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:623-35.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:835-44.
- Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *Continuum (Minneapolis).* 2012;18:366-83.
- Davis S, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia.* 2013;54 (Suppl 6):46-9.
- Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:748-55.
- Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:346-53.
- Granerod J, Leypoldt F, Wandler KP, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune encephalitis. *Europ Neurol Rev.* 2013;8:31-7.
- Prus H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology.* 2010;75:1735-9.
- Goldberg EM, Titulaer M de Blank P, Sievert Ryan. N AntieNanti-N-methyl-D-aspartate Receptor-Mediated Encephalitis in infants and toddlers: Case report and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2014;50:181-4.
- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010;30:5866-75.
- Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogmond V, Didelot A, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain.* 2012;135:1606-21.
- Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, Leunen D, Dulac O, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:2354-61.
- Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:298-304.
- Dalmau J. Usmeno priopćenje. 2013.
- Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. *Neurol Clin Pract.* 2012;2:215-23.
- Irani SR, Michell AM, Lang B, Pettingill Ph, Waters P, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011;69:892-900.
- Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer SL, Quek AM, Shin C, Klein CJ. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2014;35:84-9.
- Becker E, Zuliani L, Pettnagill R, et al. Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:437-40.
- Klein JC, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, O'Toole O, et al. Insights from LGI1 and CASP2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol.* 2013;70:229-34.
- Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel VGKC complex antibodies: Experience from tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;85:625-30.
- Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol.* 2001;50:612-9.
- Constantin T, Kálovics T, Panyi A, et al. Prevalence of antiphospholipid and antinuclear antibodies in children with epilepsy. *Med Sci Monit.* 2009;15:CR164-9.
- Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:760-7.
- Bien CG, Scheffer IE. Antibodies and epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52 (Suppl 3):18-22.
- Suleiman J, Brilof F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia.* 2013;54:1036-45.
- Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology.* 2011;76:1252-5.
- Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol.* 2005;58:96-107.
- Damáso J, Leite MI, Coutinho E, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: the first pediatric case with glycine receptor antibodies. *JAMA Neurol.* 2013;70:498-501.
- Turner MR, Irani SR, Leite MI, Nithi K, Vincent A, Ansorge O. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus. Glycine and NMDA receptor antibodies. *Neurology.* 2011;77:439-44.
- Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004;127:1831-44.
- Dale RC, Merheb V, Pillai S, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain.* 2012;135:3453-68.
- Berger I, Castiel Y, Dor T. Pediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment – unusual case report and review of literature. *Acta Paediatr.* 2010;99:1903-5.
- Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014;13:195-205.
- Wong-Kissel LC, McKeon A, Wirrell EC. Autoimmune encephalopathies and epilepsies in children and teenagers. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:134-44.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63-74.
- Kröll-Seger J, Bien CG, Huppertz HJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disorders.* 2009;11:54-9.

## SUMMARY

## Autoimmune encephalopathies in children: clasification, diagnosis and treatment

N. Barišić, N. Vrsaljko, V. Zvonar, G. Tešović

*Autoimmune encephalopathies are clinically manifested as limbic or diffuse encephalitis. According to the etiology, they are classified as paraneoplastic and non-paraneoplastic. Signs and symptoms of autoimmune encephalitis are variable. The symptomatology commonly includes headache and epileptic attacks often progressing to epileptic status, movement disorders (ataxia, dyskinesias, chorea, dystonia and tremor), behavior changes, cognitive impairments, psychoses and various degrees of disorders of consciousness. Faciobrachial dystonic seizures can precede the development of limbic encephalitis. Autonomic dysfunction, sleep disorders and hypoventilation are often present. The development of autoimmune encephalopathies can be induced by either tumor or viral antigens. However, in a significant number of cases, disease triggers remain unidentified. According to the localization of target antigens, autoimmune encephalopathies can be divided into those caused by antibodies against intracellular antigens (Ma2,Hu) and those caused by antibodies against cell surface antigens, i.e. synaptic antigens (N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), voltage-gated potassium channel complex/LGI1). The former are paraneoplastic in origin, more often in adults and respond poorly to immunotherapy. The latter ones can affect children as well, and are usually-responsive to immunotherapy. Antibodies can be detected in both cerebrospinal fluid and serum. Mild pleocytosis and/or oligoclonal bands can be found in cerebrospinal fluid but in some patients the cerebrospinal examination findings can be completely normal. The electroencephalography finding consists of diffuse, slow dysrhythmic encephalopathic changes or so-called extreme delta brushes and focal epileptogenic changes, i.e. paroxysmal bursts in case of limbic encephalitis. Magnetic resonance image finding of the brain is usually normal or presents transient sub/cortical hyperintensities in T2-weighted images but is significant for the diagnosis of limbic encephalitis. Early recognition of autoimmune encephalopathy is of utmost importance because of the need of proper diagnostic procedure and timely introduction of appropriate therapy.*

**Keywords:** encephalopathies; autoimmune encephalitis; electroencephalogram; NMDA receptor; synaptic antigens, pediatric