

Anti-NMDA receptorski encefalitis u starije pacijentice – prikaz slučaja

Anti-NMDA Receptor Encephalitis in an Elderly Patient – A Case Report

Ivona Levak^{1*}, Marta Ovčar¹, Ana Novaković², Ivana Stanković Matic^{2, 3}

Sažetak. Cilj: Prikazati slučaj pacijentice s anti-NMDA receptorskim encefalitisom te ukazati na težinu prepoznavanja ove bolesti, prolazeći cjelokupan diferencijalno-dijagnostički put pacijentice od prvog javljanja liječniku. **Prikaz slučaja:** Pacijentica u dobi od 66 godina zaprimljena je na neurološki odjel zbog novonastalih epileptičkih napadaja. S obzirom na nalaz magnetske rezonancije (MR) mozga, smatralo se da se radi o simptomatskoj epilepsiji kao posljedici ishemijske bolesti mozga te je uvedena adekvatna antiepileptička terapija. Nakon sedam mjeseci provedeno je neuropsihološko testiranje zbog subjektivnih tegoba zaboravnosti i zabrinutosti. Testiranjem su primijećeni ispadi vizuokonstruktivnih funkcija s desnostranim vidnoprstornim neglektom, bez dinamike u nalazu kontrolnog neuroradiološkog ispitivanja, što je odgovaralo prethodno postavljenoj dijagnozi. Nakon pet mjeseci pacijentica je ponovno hospitalizirana zbog serije epileptičkih napada, praćenih pogoršanjem govora i promjenama ponašanja. Uz primjenu antiepileptičke terapije, napravljene su dodatne pretrage radi etiološkog razjašnjenja polimorfnih tegoba. Standardni elektroencefalogramski (EEG) nalaz ukazivao je na encefalopatiju. Imunohistokemijskim bojenjem pronađene su pozitivne oligoklonalne trake u likvoru, a probirom na prisutnost paraneoplastičnih antitijela likvor je bio pozitivan na povišen titar anti-NMDAR antitijela. Na temelju kliničke slike i rezultata dodatnih ispitivanja potvrđeno je da se radi o autoimunom encefalitisu posredovanom anti-NMDAR antitijelima. Pacijentica je liječena višemodalnom imunosupresivnom terapijom uz pozitivan terapijski odgovor na kognitivni status. **Zaključak:** Iako se anti-NMDA receptorski encefalitis prvotno opisivao kao dio paraneoplastičnog sindroma, danas je jedan od najčešćih uzroka nevirusnog encefalitisa. Brzina prepoznavanja i adekvatno liječenje ključni su za preživljavanje i povratak funkcionalnosti, stoga je važno osvijestiti mlade kliničare da posumnjaju na ovu bolest, posebno kod starijih pacijenata.

Ključne riječi: autoimuni encefalitis; elektroencefalogram; epileptički napadaji; NMDA receptor; paraneoplastični sindromi

Abstract. Aim: To present a case of a patient with anti-NMDA receptor encephalitis and highlight the importance of recognizing this disease by going through the entire differential diagnostic process from the patient's first visit to the physician. **Case report:** A 66-year-old female patient was admitted to the neurology department due to newly developed epileptic seizures. Based on the magnetic resonance imaging (MRI) findings of the brain, it was believed to be symptomatic epilepsy resulting from ischemic brain disease, and appropriate antiepileptic therapy was initiated. After seven months, neuropsychological testing was performed due to subjective complaints of memory loss and anxiety. The testing revealed impairments in visuoconstructive functions with right-sided visuospatial neglect, with no changes in the follow-up neuroimaging findings, which corresponded to the previously established diagnosis. After five months, the patient was re-hospitalized due to a series of epileptic seizures, accompanied by worsening speech and behavioural changes. In addition to antiepileptic therapy, further investigations were conducted to clarify the aetiology of the polymorphic symptoms. Standard electroencephalogram (EEG) findings indicated encephalopathy. Positive oligoclonal bands were found in the cerebrospinal fluid through immunohistochemical staining, and screening for the presence of paraneoplastic antibodies showed a positive finding in the cerebrospinal fluid (CSF) for elevated titres of anti-NMDAR antibodies. Based on the clinical picture and additional test results, it was confirmed that

¹ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

² Vojnomedicinska akademija Beograd, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

³ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Ivona Levak

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

E-mail: ivona@levak.net

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

the patient had autoimmune encephalitis mediated by anti-NMDAR antibodies. The patient was treated with multimodal immunosuppressive therapy with a positive therapeutic response in cognitive status. **Conclusion:** Although anti-NMDA receptor encephalitis was initially described as part of a paraneoplastic syndrome, it is now one of the most common causes of non-viral encephalitis. The speed of recognition and appropriate treatment are crucial for survival and return to functionality; therefore, it is important to encourage young clinicians to suspect this disease, especially in older patients.

Keywords: autoimmune encephalitis; electroencephalogram; epileptic seizures; NMDA receptor; paraneoplastic syndromes

Složenost dijagnoze – Anti-NMDAR encefalitis često počinje nespecifičnim simptomima poput malaksalosti, a zatim prelazi u neuropsihijatrijsku fazu s halucinacijama, agitacijom i epileptičkim napadajima. Zbog preklapanja s psihijatrijskim i neurološkim poremećajima dijagnoza se često odgađa, osobito kod starijih pacijenata.

UVOD

Autoimuni encefalitis skupina su sve više prepoznatih neinfektivnih, imunoso posredovanih, upalnih bolesti središnjeg živčanog sustava. Razvrstavaju se na temelju toga zahvaćaju li nastala specifična autoantitijela (at) intracelularne ili površne antigene neurona¹. Najprepoznatljiviji i najčešći među njima je anti-NMDA receptorski (NMDAR) encefalitis, sa specifičnim autoantitijelima usmjerenima na površnim antigenima, okarakteriziran u svega nekoliko stotina pacijenata unutar medicinske literature od svog prvog opisa 2007. godine². Struktura NMDAR-a sastoji se od NR1 i NR2 podjedinice, a antitijela unutar prikazanog slučaja usmjerena su na NR1 podjedinicu primarno u frontotemporalnoj i hipokampalnoj regiji¹. Bolest se karakterizira kliničkom slikom koja se prepoznaje i definira kroz tri faze. Prodrorna faza manifestira se nespecifičnim simptomima opće slabosti i malaksalosti, subfebrilnošću, bolovima u zglobovima i mišićima, nakon čega slijedi psihotična faza s pojavom konfuznosti, agitacije, vidnih i slušnih halucinacija, anksioznosti do katatonije. Neurološka deterioracija tipično se javlja 1-3 tjedna nakon početnih simptoma, a uključuje abnormalne kretnje, epileptičke napadaje, poremećaje autonomnog živčanog sustava³.

Dijagnoza se može postaviti u slučaju postojanja jednog ili više od mogućih šest glavnih simptoma (promjena ponašanja, kognitivni ili psihijatrijski poremećaji, poremećaj govora, epileptički napadaji, nevoljni pokreti, promjena stanja svijesti, autonomna disfunkcija) uz pozitivna anti-NMDAR antitijela u likvoru ili, ako su antitijela negativna, naglog nastanka četiriju od šest glavnih simptoma i jednog od sljedećih: patološkog EEG-a (fokalna ili difuzna usporena aktivnost, izražena delta aktivnost, iritativni EEG) te pleocitoze ili oligoklonalnih traka u likvoru¹. Anti-NMDAR encefalitis ponajprije zahvaća djecu i mlade odrasle, a odnos je 1 : 4 u korist žena⁴. U polovine dijagnosticiranih ovaj tip encefalitisa dio je paraneoplastičnog sindroma i većinu neoplazmi odgovornih za pojavu kompleksnih simptoma (94 %) čine teratomi jajnika^{4,5}. U ovom prikazu slučaja opisat ćemo pacijenticu starije životne dobi s dijagnozom anti-NMDAR encefalitisa te je cilj članka ukazati na težinu prepoznavanja ovog oboljenja, posebno u starijoj životnoj dobi.

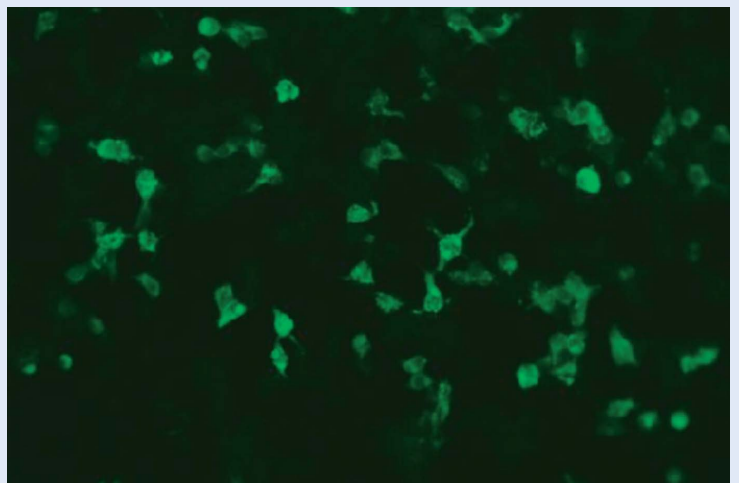
PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentica u dobi od 66 godina zaprimljena je na neurološki odjel zbog novonastalih epileptičkih napadaja. Iz anamneze se doznalo da se zadnjih pet godina liječila od kroničnog hepatitisa B i C. Prilikom prijama u bolnicu pacijentici je uključen levetiracetam te je napravljen kompletan fizikalni pregled uz odgovarajuće dijagnostičke pretrage. Standardni EEG nalaz nije pokazao odstupanja od fiziološkog. Unutar četiri dana od prijama i liječenja stanje pacijentice pogoršalo se u smislu razvoja psihotične reakcije (kao pretpostavljene neželjene reakcije na lijek) i levetiracetam je zamijenjen gabapentinom, nakon čije primjene se stanje pacijentice stabiliziralo. Na MR-u mozga lijevo je prikazana fokalna promjena u talamusu s propagacijom na krus mezencefalona s lijeve strane, koji ponajprije odgovara promjeni vaskularne geneze (kronična lakunarna ishemijska promjena) te mikroangiopatske promjene supratentorialno, kao i kortikalne redukcijske promjene. Lumbalnom punkcijom dobiven je uredan citobiokemijski nalaz, uz prisustvo oligoklonalnih traka potvrđenih imunohistokemijom. Kliničkim pregledom nije nađen funkcionalni deficit pacijenti-

ce te je otpuštena iz bolnice pod dijagnozom simptomatske epilepsije u čijoj je osnovi ishemijska bolest mozga. Nakon otpusta pacijentica navodi "blaže" napade koji se sastoje od senzitivne aure (desna ruka i lice) i tonički napad desne ruke. Sedam mjeseci nakon otpusta pacijentica je zbog subjektivnih primjedbi na zaboravnost i teškoće pri uspavlivanju bila upućena na neuropsihološko testiranje koje je dominantno ukazivalo na ispad vizuokonstruktivnih funkcija s desnostranim vidnoprstornim neglektom. Na kontrolnom neuroradiološkom snimanju nije registrirana dinamika u odnosu na inicijalni MR nalaz. U terapiju je uveden lamotrigin kao *add-on* terapija gabapentinu te je pacijentica s poboljšanim stanjem otpuštena kući. Nakon pet mjeseci pacijentica je ponovno hospitalizirana na Odjelu hitne neurologije zbog serije konvulzivnih i nekonvulzivnih epileptičkih napada kojima je prethodilo pogoršanje produkcije i razumijevanja govora te izmjena ponašanja po tipu agitiranosti i agresivnosti u trajanju od sedam dana. Zbog epileptičkog statusa primila je infuziju diazepama, a pri prijemu na hitni odjel bila je svjesna, s parafazijama i eholalijom, naloge nije izvršavala, bez lateralizacije, a meningealni znakovi bili su negativni. Iduća dva dana stanje pacijentice bilo je stabilno, a zatim se javila febrilnost uz epileptičke napade. Provedena su dodatna ispitivanja: status štitnjače, tumorski markeri i koagulacijski status s normalnim nalazima. Serološke analize pokazale su pozitivnost na hepatitis B (+HBsAg). Kompjutorizirana tomografija (CT) mozga pokazala je kroničnu lakunarnu leziju u lijevom talamusu, ponovljeni rendgen (RTG) pluća bio je uredan, kao i ultrazvuk (UZV) abdomena. Pod EEG praćenjem pacijentica je liječena fenobarbitonom, čime je zaustavljen epileptički status. Standardnim EEG snimanjem zabilježena je difuzno usporena aktivnost, dominantno theta ospega, bez asimetrije strana. Nalaz je ukazao na encefalopatske promjene. Provedena je široka paleta ispitivanja likvora radi mogućeg otkrivanja etiološkog uzročnika. Analize likvora na sifilis i tuberkulozu bile su negativne. Zbog povišenog titra IgM na *B. burgdorferi* u serumu, uz negativna IgG i IgM antitijela u likvoru, uveden je ceftriakson u trajanju od tri tjedna. Lumbalnom punkcijom priklikom prijama u likvoru je zabilježena leukocitoza

zbog koje je, uz konzultaciju s infektologom, pacijentica liječena antivirusnom terapijom i punom terapijskom dozom meropenema. Ponovljenom lumbalnom punkcijom dobiven je likvor urednog citobiokemijskog nalaza, a pacijentica je bez epileptičkih napada, budna i surađuje. Tijekom hospitalizacije pacijentica je imala česte promjene psihičkog statusa s epizodama delirantnog stanja. Zabilježeno je prisustvo osjetilnih obmana, dezorijentiranost, otežana komunikacija i konfabulacija te je pacijentica liječena antipsihoticima.

Naknadno, ali tijekom navedene hospitalizacije, pristigao je pozitivan nalaz paraneoplastičnih antitijela u likvoru na površinske antigene neurona, tipa anti-NMDAR antitijela (Slika 1). Pozitronska emisijska tomografija (PET) mozga pokazala je zone smanjenog metabolizma glukoze insularno, temporomezijalno, polarno i frontalno obostrano. I dalje nije bilo promjena na kontrolnom MR-u mozga. Na *mini mental* testu pacijentica je postigla 25/30 bodova, pri čemu je gubila bodove na zadacima precrtavanja, prisjećanja i računanja. Zbog prisutnosti anti-NMDAR antitijela u likvoru uz pozitivnost više od jednog glavnog kliničkog simptoma, kao i subakutnog, ali progresivnog tijeka bolesti postavljena je dijagnoza autoimunskog NMDAR encefalitisa. Pacijentica je u nastavku liječena različitim modalitetima imunosupresivne terapije (intravenskim imunoglobulinima, kortikosteroidima, intravenskim ciklofosfamidom) s pozitivnim učinkom na kognitivni status, a također uz preventivnu terapiju lamivu-



Slika 1. Pozitivna anti-NMDAR antitijela u cerebrospinalnom likvoru

dinom radi prevencije reaktivacije kronične HBV infekcije. Sve vrijeme hospitalizacije primjenjivana je fizikalna terapija. U svrhu daljnjeg liječenja savjetovan je nastavak intravenskih imunoglobulina kao terapije održavanja, uz adekvatnu terapiju lamotriginom i gabapentinom. Tijekom sljedećih godina praćenja, u razdoblju od dvije godine uz pridržavanje propisane terapije, pacijentica je funkcionalno sposobna i samostalna. Ukupan rezultat *mini mental* testa korigiran je na 28/30, pri čemu je bodove gubila na zadacima precrtavanja i računanja. Nisu bili zabilježeni novi epileptički napadaji niti promjene kognitivnog statusa.

Ključna uloga imunoterapije – Liječenje zahtijeva kombinaciju kortikosteroida, imunoglobulina i plazmafereze, a u težim slučajevima rituksimaba ili ciklofosfamida. Pravovremena terapija značajno poboljšava ishode, smanjuje rizik od trajnih posljedica i sprječava recidive.

RASPRAVA

Anti-NMDAR encefalitis rijetka je autoimuna bolest, dijagnostički izazovna i zahtjevna zbog raznolikosti inicijalnih simptoma i diferencijalno-dijagnostičkih poteškoća. Do sada je opisano stotinjak slučajeva u literaturi, ali prava prevalencija nije poznata, najviše zbog pacijenata koji imaju samo psihijatrijske manifestacije jer se takvi prvotno javljaju psihijatru i liječe psihijatrijski⁵. Ponaјprije pogađa djecu i mlade odrasle s omjerom 1 : 4 u korist žena⁴. Zahvaća manje od 5 % pacijenata starijih od 45 godina, a od 715 do sada opisanih slučajeva u literaturi samo su 23 (3,2 %) pacijenta imala 65 ili više godina⁶. S obzirom na to, anti-NMDAR encefalitis manje se prepoznaje u starijih. Dodatan izazov predstavlja i činjenica da se bolest u pacijenata starijih od 45 godina većinski prezentira akutnim bihevioralnim i kognitivnim promjenama, što bi se moglo krivo pripisati nastupu demencije i drugih psihijatrijskih smetnji⁶. U slučaju naše pacijentice bolest je započela serijom generaliziranih epileptičkih napadaja nakon čega se razvila psihijatrijska simptomatologija u formi depresivnosti i agitiranosti. U usporedbi s literaturom, Andre Kachlmeier i suradnici u svom slučaju iz 2023. godine opisuju pacijenticu

od 73 godine s podliježućom multiplom sklerozom čiji je anti-NMDAR encefalitis slično započeo epileptičkim napadajima, odnosno epileptičkim statusom⁷. Prema literaturi, istaknuta značajka anti-NMDAR encefalitisa jesu i epileptički napadaji koji su često i prvi simptom bolesti⁸.

Dijagnoza se može postaviti na temelju pozitivnih NMDAR antitijela u likvoru i/ili serumu (s time da su antitijela u likvoru senzitivnija i specifičnija nego u serumu) uz prisustvo jednog ili više specifičnih glavnih simptoma¹. Osim pozitivnih antitijela, u likvoru se mogu vidjeti i nespecifične abnormalnosti koje uključuju blagu ili umjerenu limfocitnu pleocitozu, proteinorahiju i oligoklonalne trake koje su prisutne u 60 % pacijenata^{5,8}. Kod naše pacijentice dijagnoza autoimunog anti-NMDAR encefalitisa postavljena je na temelju identificiranih anti-NMDAR antitijela u likvoru i pozitivnih glavnih simptoma (epileptički status, psihijatrijske izmjene) te više od jednog glavnog simptoma. EEG je koristan kao dopunska dijagnostička metoda i pokazuje abnormalne rezultate u većini slučajeva, ali je nespecifičan u 90 % pacijenata sa sporom i neorganiziranom epileptičkom aktivnosti⁹. Slično se očitovao i kod naše pacijentice s difuznom usporenom osnovnom aktivnosti, što je govorilo u prilog dijagnosticirane encefalopatije. MR mozga je u 50-70 % pacijenata nespecifičan za datu dijagnozu ili ukazuje na strukturne promjene u sklopu komorbiditeta^{5,8}, a isto se očitovao i kod naše pacijentice. Pravovremeno započinjanje liječenja anti-NMDAR encefalitisa imunoterapijom dokazano poboljšava ishode i često vraćanje na inicijalnu razinu funkcioniranja, kao i redukciju pojave recidiva. Kao prva linija terapije koriste se kortikosteroidi, imunoglobulini i plazmafereza¹. Izbor terapije ovisi o težini kliničke slike. Ako postoji tumor koji treba odstraniti ili bilo koji drugi dodatni komorbiditet, uz osnovnu terapiju uključuju se i lijekovi za liječenje udružene bolesti koji nisu kontraindicirani u slučaju primarne patologije. Ako se dijagnosticira i liječi na vrijeme, približno 75 % pacijenata potpuno se oporavi ili je oporavak uz blage deficite, dok 25 % ostaje teško onesposobljeno ili umire. Smrtnost se procjenjuje na 4-7 %⁵. Relaps bolesti javlja se u 10-30 % pacijenata, najčešće unutar prve dvije godine od početka bolesti, te je stoga u nekih pacijenata potrebna terapija održavanja¹. U pacije-

nata koji nemaju podliježući tumor, prva linija imunoterapije često nije dovoljna te se poseže za drugom terapijskom linijom, rituksimabom i ciklofosfamidom uz terapiju intravenskih imunoglobulina ili imunosupresiva kao terapije održavanja nakon stabilizacije pacijenata¹. U našem slučaju pacijentica nije imala podliježući tumor te je imala značajan pozitivan terapijski odgovor nakon primjene imunoglobulina pa je i iduće dvije godine nastavljena terapija održavanja intravenskim imunoglobulinima bez zabilježenih neželjenih nuspojava. Dijagnoza anti-NMDAR encefalitisa je izazovna, a osobito u pacijenata starije životne dobi koji mogu imati kognitivne poteškoće i promjene ponašanja, kao i nespecifične ili specifične neurološke simptome poput demencije, delirija i moždanog udara. Također, stariji pacijenti imaju komorbiditete koji mogu komplicirati kliničku sliku ili prikrivati simptome anti-NMDAR encefalitisa. Važno je osvijestiti kliničare, osobito mlade, na činjenicu da i u starijih pacijenata pravovremeno dijagnosticiranje i započinjanje liječenja ima izuzetno bitnu ulogu u ishodu i sveukupnoj dobrobiti pacijenta.

ZAKLJUČAK

Anti-NMDAR encefalitis je rijetka bolest, ali se sve više i bolje prepoznaje. Tipično se javlja u mlađih pacijenata, a 80 % oboljelih su žene. Prava se incidencija bolesti ne zna zbog nepotpunog prijavljivanja, osobito u starijih osoba kod kojih je dijagnoza izazovna i diferencijalno-dijagnostički otežana pretpostavkom drugih neuroloških i/ili psihijatrijskih bolesti, a subakutnog sporo napredujućeg progresivnog daljnjeg tijeka. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju pozitivnih ili negativnih antitijela u likvoru, uz odgovarajući broj glavnih kliničkih simptoma i odgovarajuću potvrdu EEG-om i MR-om, kao dodatnim dijagnostičkim metodama isključivanjem drugih diferencijalno-dijagnostičkih mogućnosti. Pravovremen početak

liječenja od iznimne je važnosti, a sastoji se od prve linije imunoterapije koju čini kombinacija kortikosteroida, imunoglobulina i/ili plazmafereza. U pacijenata koji ne reagiraju na prvu liniju terapije, indicirana je druga linija terapije rituksimabom ili ciklofosfamidom. U budućnosti bi se trebala potaknuti izrada suvremenih vodiča za dijagnostiku i standardiziranu pravovremenu terapiju te terapiju održavanja autoimunih encefalitisa, zbog različite dobi pacijenata, smanjenja nuspojava dugotrajne terapije i maksimalnog učinka na kvalitetu života.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med* 2023;16:7–21.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25–36.
3. Steeman A, Andriescu I, Sporcq C, Mathieu D, Meurant V, Mazairac G. Case report of anti-NMDA receptor encephalitis in a 24-year-old female: an uncommon presentation. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2022;58(1):79.
4. Wong D, Fries B. Anti-NMDAR encephalitis, a mimicker of acute infectious encephalitis and a review of the literature. *IDCases* 2014;1(4):66–7.
5. Bhat P, Ahmed A, Jolepalem P, Sittambalam C. A case report: anti-NMDA receptor encephalitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8(3):158–160.
6. Giné-Servén E, Serra-Mestres J, Martínez-Ramírez M, Boix-Quintana E, Davi-Loscos E, Guanyabens N et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in older adults: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry* 2022;74:71–77.
7. Kachlmeier A, Adams R, Zahalka T. Anti-NMDA receptor encephalitis in a 73-year-old female with secondary progressive multiple sclerosis: A case report. *Epilepsy Behav Rep* 2023;24:100618.
8. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev* 2011;7(3):189–193.
9. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 2015;39(1):19-23.