

N-metil-D-aszpartát receptor ellenes antitest okozta encefalitisz: a Janus-arcú betegség

SIPOS ILDIKÓ

Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Az elmúlt két évtized egyik legnagyobb jelentőségű neuroimmunológiai felfedezése a sejt-felszíni antigén ellenes antitest okozta encefalitiszek leírása volt. Különlegességük, hogy a virális vagy paraneoplasztikus okokból kialakuló encefalitiszekkel szemben az antitest-mediált forma esetében megfelelő terápia mellett teljes gyógyulás érhető el. A jelen közleményben az N-metil-D-aszpartát receptor ellenes antitest (anti-NMDAR) okozta encefalitisz tüneteit, terápiás lehetőségeit és a betegség felismerésének buktatóit foglaljuk össze saját tapasztalataink ismertetése mellett. Az anti-NMDAR betegek jórészt fiatal nők, akiknél az esetek kb. egyharmadában ovárium teratomával kapcsolatos alakul ki a betegség. A tünetek oka az antitest-receptor komplex internalizációja miatt kialakuló glutamáterg jelátviteli zavar. A kórkép általában monofázisos lefolyású, a kiújulás esélye kb. 10%. Kialakulását virális prodroma vezeti be, de az utóbbi években több esetet is közöltek, ahol a betegség megjelenését herpes simplex vírus-1 okozta agyvelőgyulladás előzte meg. A tünetek jellegzetesen két fázisban jelennek meg, és azok igen eltérő természete miatt a kórképet Janus-arcúnak is nevezhetjük. Az első, kortikális fázisban a pszichiátriai tünetek – agitáltság, hallucinációk, téveszmék – a jellegzetesek, míg a következő, szubkortikális fázisban a neurológiai tünetek – mozgás- és autonóm zavar – dominálnak. A kortikális tünetek nagyon hasonlóak az akut pszichózis kórjeleivel, így nem meglepő, hogy az anti-NMDAR encefalitiszes betegek nagyobb része először pszichiátriai osztályra kerül. A betegség felismerése a szubkortikális fázis kórjeleinek megjelenésekor sem egyszerű, mert azokat – pl. a periorális hiperkinézist – az alkalmazott antipszichotikumok mellékhatásaival is magyarázhatjuk. Ilyen esetekben, tapasztalt pszichiáter kollégákkal beszélve, főként a betegség dinamikája és a gyógyszeres kezelésre adott elégtelen reakció az, ami leginkább felkeltheti az anti-NMDAR encefalitisz gyanúját. A biztos diagnózis az NMDA-receptor ellenes antitest kimutatásán alapszik, amely a likvorból és a szérumból egyaránt történhet. A pszichotikus tüneteket kezelésére a haloperidol a leghatásosabb, de antidopaminerg mellékhatása miatt mégis inkább az atípusos neuroleptikumok alkalmazása ajánlható. A tüneti kezelés mellett mihamarabb el kell kezdeni az immunterápiát. A gyógyulás folyamata így is hosszú hónapokig tart, és eredményessége a pszichiáterek, neurológusok és intenzív terapeuták szoros együttműködését igényli.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2018; 20(1): 18–25)

Kulcsszavak: anti-NMDAR antitest, autoimmun encefalitisz, pszichózis, immunterápia

BEVEZETÉS

Az agyvelőgyulladás patofiziológiai szempontból az agyi parenchyma diffúz funkciózavarával jellemezhető, amely elsőként a tudatállapot megváltozásában mutatkozik meg. Ez jelentheti pusztán az éberségi szint csökkenését (szomnolencia, szopor), máskor azonban a tudatzavar összetettebb formában jelentkezik, és a viselkedés megváltozásában – pl. agitáltság

vagy gátoltság – érhető tetten. A tudatzavar kialakulását a későbbiekben epilepsziás rohamok, és egyéb fokális kórjelek megjelenése követi. Összességében azonban elmondható, hogy az encefalitiszek klinikai megjelenésük alapján általában jól elkülöníthetők a gondolkodás tartalmi zavarával járó pszichiátriai kórképektől, pl. az akut pszichózistól.

Oki szempontból az encefalitiszek három csoportra oszthatók: a fertőzőes eredetű agyvelőgyulla-

dások, a tumoros folyamatokkal szövődő, és a tisztán immunológiai okokból kialakuló agyvelőgyulladások csoportjára. A fertőzések eredetű agyvelőgyulladások közül mind előfordulásának gyakoriságát, mind mortalitási rátáját tekintve a herpes simplex vírus-1 (HSV-1) okozta enkefalitisz emelendő ki (Hasbun et al., 2017). A paraneoplasztikus enkefalitiszek esetében a tudatzavar a tumoros betegség távolhatásaként alakul ki, és a folyamat háttérében feltehetően intracelluláris antigének ellen irányuló citotoxikus T-sejt reakció áll (Lancaster, 2015). Megjegyzendő azonban, hogy a paraneoplasztikus betegségekben kimutatható onkoneurális antitestek nem kiváltó okai az agyi funkciózavarnak, sokkal inkább a betegség biomarkerének tekinthetők. Az agyvelőgyulladások harmadik csoportjába a sejtfelszíni antigének ellen termelődő antitestek okozta, úgynevezett autoimmun enkefalitiszek tartoznak.

A folyamatosan bővülő diagnosztikus lehetőségek ellenére az enkefalitiszek 40-50%-ában továbbra sem sikerül a kiváltó okot kimutatni (Granerod et al., 2010). Ugyanakkor egyre több bizonyíték van arra, hogy az enkefalitiszek kialakulásának háttérében az immunológiai okok sokkal gyakoribbak, mint azt korábban gondolták. Egy multicentrikus, prospektív, népességre vetített felmérés eredménye szerint az enkefalitiszek 21%-át (203-ból 42 eset) immunológiai ok magyarázta. A 42 esetből 16-ban – ami az összes eset 7,8%-a – sejtfelszíni receptor ellenes antitest jelenléte igazolódott (Granerod et al., 2010).

Az autoimmun enkefalitiszek közül kórjeleit tekintve az anti-NMDAR enkefalitisz az egyik legkarakteresebb megbetegedés (Dalmau & Graus, 2018). Összetett, időben váltakozó hangsúllyal megjelenő pszichiátriai és neurológiai tünetei miatt nem túlzás alkalmazni rá a Janus-arcú jelzőt. Az anti-NMDAR enkefalitisz egy viszonylagosan új entitást jelent a neuropszichiátriai tünetekkel járó kórképek körében. Jelen közleményünkben az irodalmi adatok összefoglalása mellett röviden beszámolunk saját esetünk kapcsán a kórkép felismerésének és kezelésének buktatóiról.

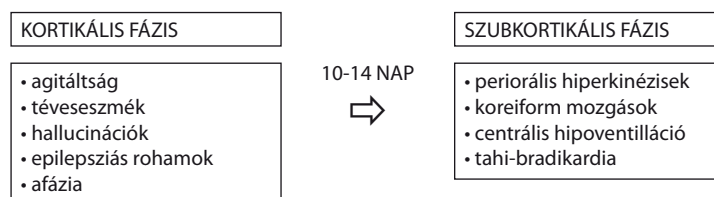
AUTOIMMUN ENKEFALITISZEK

Az elmúlt évtizedek egyik legnagyobb jelentőségű neuroimmunológiai felfedezése az autoimmun enkefalitiszek karakterizálása és az elkülönítésüket segítő diagnosztikus módszerek kifejlesztése volt. Az antitest-mediált enkefalitiszek megismerésének alapjait főként Angela Vincent oxfordi és Joseph Dalmau barcelonai munkacsoportjának közleményeiből is-

merhettük meg. Az autoimmun enkefalitiszek közül elsőként a feszültségfüggő kálium-csatorna ellenes antitest (anti-VGKC) kóroki szerepe igazolódott (Buckley et al., 2001). Az N-metil-D-aszpartát receptor ellenes antitest (anti-NMDAR) okozta enkefalitisz, mint önálló kórformát leíró első közlemény néhány évvel később jelent meg (Vitaliani et al., 2005). E kezdeti felfedezéseket továbbiak követték; azóta átlagosan évi két új autoantitestet azonosítottak különféle idegrendszeri kórképek kialakulásával összefüggésben (Armangue et al., 2014). Így a betegség incidenciája az 1995-2005 között mért 0,4/100 000/év értékről a 2006-2015-os időszakban 1,2/100 000-re nőtt (Dubey et al., 2018), de az újabb antitestek felfedezése további növekedést feltételez.

Az autoimmun enkefalitiszekről összefoglalva elmondható, hogy azt sejtfelszíni vagy szinaptikus fehérjék ellen termelődő antitestek okozzák. Az antitest-receptor komplex kialakulása a receptor internalizációjához vezet (Masdeu et al., 2016). Vagyis a receptor nem veszíti el funkcióját, csupán a poszt-szinaptikus receptor-clusterek száma csökken le az antitest jelenlétében. Ez magyarázhatja azt a jelenséget, hogy az autoimmun enkefalitiszek – a HSV-1 okozta és a paraneoplasztikus okból kialakuló kórformákkal szemben – reverzibilis megbetegedések. Megfelelő immunkezeléssel akár teljes gyógyulás érhető el (Lancaster & Dalmau, 2012). Hasonló patomechanizmusuk ellenére az antitest mediálta enkefalitiszek klinikai megjelenése nagyon különböző; a klinikai képet a kiváltó antitest típusa határozza meg. Megfordítva a fenti kitétel úgy is fogalmazhatunk: a klinikai tünetekből következtetni lehet a kiváltó antitest fajtájára. Középkorú nők esetében, ha limbikus enkefalitisz tüneteit – dezorientáltság, memória- és személyiségzavar – és epilepsziás rohamokat észlelünk, továbbá a koponya MR vizsgálatnál mezio-temporális eloszlásban FLAIR szignál-intenzitás változás látszik és a likvorból limfocitás pleocitózis igazolható, akkor nagy valószínűséggel AMPA receptor ellenes antitest jelenléte okozza a folyamatot. Az AMPA receptor ellenes enkefalitiszek kb. 70%-ban tumoros folyamatokkal – thymus, tüdő- és emlőrák – szövődve alakulnak ki. Ezzel szemben a leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI-1) fehérje ellen termelődő antitest okozta enkefalitisz főként az idősebb férfi populációt érinti, és csupán az esetek 10%-ának háttérében igazolható malignitás. Anti-LGI-1 enkefalitiszben a limbikus tünetek mellett a betegek nagy részénél (60%) hiponatrémia észlelhető, és a kognitív zavar kialakulását faciobrachiális eloszlású disztóniás rohamok előzik meg. A gamma-

1. ábra Az anti-NMDAR enkefalitisz klinikai tünetei jellegzetesen két fázisban jelennek meg



amino vajsav B (GABAB) receptor ellenes antitest okozta agyvelőgyulladás férfiakban és nőkben egyaránt jelentkezhet, és az esetek felében kissejtes tüdőrákkal kapcsolatban jelenik meg. Az anti-GABAB enkefalitiszre a betegség korai fázisában – a limbikus enkefalitisz tüneteit megelőzően – halmozott epilepsziás rohamok kialakulása a jellemző (Dalmau & Rosenfeld, 2014).

ANTI-NMDAR ENKEFALITISZ

Az NMDA-receptor ellenes antitest kóroki szerepe

Az NMDA-receptor egy ioncsatorna, amelynek természetes ligandja a glutamát, ami a központi idegrendszer egyik legfontosabb excitátoros neurotranszmittere. A glutamáterg jelátviteli út túlzott aktivációja vagy csökkent működése egyaránt megbetegedést okozhat. A glutamáterg transzmisszió túlműködése pl. epilepszia betegséghez (Barker-Haliski & White, 2015), vagy demencia kialakulásához vezethet (Revett et al., 2013). Ezzel szemben a szkizofrénia kialakulásának hátterében a glutamáterg rendszer csökkent működését feltételezik (Howes et al., 2015). Az anti-NMDAR enkefalitiszben az NMDA-receptor NR1 alegysége ellen termelődő Ig G osztályba tartozó antitestek hatására a posztzinaptikus receptor klaszterek száma lecsökken, így a glutamáterg jelátvitel zavart szenved. Ez a hatás azonban reverzibilis; az antitestek eltávolítása után a sejt felszíni receptorszám lassan normalizálódik (Dalmau et al., 2008).

Demográfiai, epidemiológiai adatok

Az anti-NMDAR enkefalitisz főként fiatal nők körében előforduló megbetegedés; megjelenése a 20-40 éves életkorban a leggyakoribb (Graus et al., 2016). Míg az első közleményekben a betegség kialakulása és az ovárium teratoma előfordulásának gyakorisága között szoros összefüggést találtak, addig a legújabb összefoglalók 20-40%-ra becsülik a teratomával járó esetek számát (Dalmau & Rosenfeld, 2014). Összességében

elmondható, hogy anti-NMDAR enkefalitiszben az életkor előrehaladtával nő a teratoma előfordulásának gyakorisága.

Az anti-NMDAR enkefalitisz pontos prevalenciája nem ismert; 2015-ig több mint 500 esetet közöltek (Barry et al., 2015). A *California Encephalitis Project* keretében, fiatal korú (≤ 30 év) betegpopuláció körében végzett prospektív elemzés azt igazolta, hogy az anti-NMDAR enkefalitisz az akut disszeminált enkefalomielitisz (ADEM) után a második leggyakoribb immunológiai okkal magyarázható agyvelőgyulladás (Gable et al., 2012). A fenti tanulmányból származik az a meglepő adat is, miszerint a vizsgált populációban az anti-NMDAR esetek gyakorisága négyszerese volt a HSV-1 enkefalitiszes eseteknek.

Kórlefolyás

Az anti-NMDAR enkefalitiszt általában banális vírusinfekcióra emlékeztető prodroma vezet be, ilyenkor a betegek fejfájásról, fáradtságról panaszkodnak, hőemelkedésük lehet. Ezt követően kb. egy hét után jelentkeznek az enkefalitisz első tünetei. A tünetek lefolyása típusosan két fázisra osztható (1. ábra). Az első, ún. kortikális fázisban a pszichiátriai tünetek uralják a képet, míg a második, szubkortikális fázist a neurológiai tünetek határozzák meg (Irani et al., 2010). A kezdeti pszichiátriai tünetek közé tartozik az agitáltság, a bizarr, gátlástalan viselkedés, a téveseszmék, az akusztikus- és vizuális hallucinációk megjelenése. A későbbiekben kognitív tünetek – figyelem-, memória- és tanulási zavar – észlelhetők, továbbá afázia színezhetheti a képet. Az epilepsziás rohamok megjelenése is a bevezető tünetek közé tartozik. A rohamok jórészt generalizált tónusos-klónusos formában jelentkeznek és az EEG-n döntően bilaterális, temporális eloszlású, extrém delta burst-ok látszanak (Spatola & Dalmau, 2017). A második, szubkortikális fázisban megjelennek a neurológiai tünetek: periorális hiperkinézis és disztóniás végtagmozgások. Ilyenkor a kezdeti agitáltságot apátia, stupor válthatja fel. Néhány

betegnél súlyos autonóm funkciózavar alakulhat ki, ami centrális hypoventiláció és gyógyszeresen uralhatatlan ritmuszavarok formájában jelentkezik. A betegek egy része ezért intenzív osztályos megfigyelést, szedációt és invazív gépi lélegeztetést igényel. A gyógyulás megfelelő kezelés hatására általában teljes, de a hospitalizáció időtartama igen hosszú, átlagosan 160 nap (Irani et al., 2010). A tünetek kialakulásukkal fordított sorrendben szűnnek meg: először az autonóm zavar, majd az egyéb neurológiai tünetek (hiperkinézis, epilepsziás rohamok) múlnak el. Legtovább a kognitív zavar és a viselkedésváltozás tünetei észlelhetők.

Diagnosztikus módszerek

A betegség diagnózisa az NMDA receptor NR1 alegysége ellen termelődő antitest kimutatásán alapszik, amely történhet a likvorból vagy a szérumból egyaránt. Az alkalmazott módszerek: cell-based immunabszorpció próba illetve fluoreszcens immunprecipitációs próba (Irani et al., 2010). A két nagy iskola – a barcelonai és az oxfordi munkacsoport – között azonban véleménykülönbség van arról, hogy vajon a likvor vagy a szérum antitest szintje-e az érzékenyebb indikátora a betegségnek. Az előbbieket a likvor-szérum pár tesztelését javasolják, míg az utóbbiak a szérum érzékenységet tartják nagyobbnak (Barry et al., 2015). Egyéb vizsgálóeljárásokkal az antitest kimutatás nem váltható ki, de eredményük a diagnózist megerősítheti. A kortikális fázisban limfocitózis pleocitózis, a második fázisban gyakran oligoklonális gammopátia (OGP) igazolható a likvorból (Irani et al., 2010). Az anti-NMDAR encefalitiszben az MRI vizsgálat az esetek 70%-ában negatív (Dalmau & Rosenfeld, 2014) – ellentétben a HSV-1 encefalitisz esetében találtakkal. Az EEG-n általában diffúz lassulás vagy folyamatos ritmusos delta aktivitás látszik. Ez az eredmény sem specifikus, de segíthet a differenciál diagnózisban – pl. a szkizofréniában az EEG lassulása nem jellemző.

Terápia

Az anti-NMDAR encefalitisz esetében a súlyos, életet veszélyeztető klinikai tünetekre tekintettel – pl. a pszichotikus állapot, halmozott epilepsziás rohamok, autonóm zavar – azokat, és a kiváltó immunológiai okot egyszerre kell kezelni. Ehhez pszichiáter, neurológus és intenzív terapeuta szoros együttműködésre van szükség. A pszichotikus tünetek – agitáció, tév-eszmék, hallucinációk – kezelésére a hagyományos

neuroleptikumok, pl. a haloperidol a leghatásosabb. Emellett beszámoltak sikeres klórpromazin kezeléssel is. A fenti szerek antidopaminerg mellékhatása miatt mégis inkább az atípusos neuroleptikumok alkalmazását ajánlja az irodalom (Kuppuswamy et al., 2014). A katatón szakban a benzodiazepin kezelés a leginkább használatos. Az elektrokonvulzív terápia alkalmazásának szükségességéről, illetve hatékonyságáról megoszlanak a vélemények (Braakman et al., 2010; Coffey & Cooper, 2016).

Az antiepileptikus terápia fontosságát nem kell hangsúlyoznunk, hiszen az anti-NMDAR betegség az esetek csaknem mindegyikében epilepsziás aktivitással szövődik. Egy friss közlés szerint az immunológiai okból kialakuló epilepsziák esetében az EEG monitorizálás során észlelt átlagos rohamsűrűség magas, az esetek csaknem felében (44,1%) status epilepticus alakult ki. A hatásos roham kontroll eléréséhez általában kombinált antiepileptikus terápia alkalmazására van szükség (Dubey et al., 2015). Az anti-NMDAR betegség fiatal betegcsoportjára tekintettel, kedvező mellékhatás profilja miatt a levetiracetam adását javasolják. A levetiracetamot monoterápiában, de gyakran valproáttal, illetve carbamazepinnel együtt alkalmazzák (Spatola & Dalmau, 2017). Az utóbbiak antiepileptikus hatásuk mellett mint bázis szerek a pszichózis kezelésében is segíthetnek.

Immunológiai kezelésként az akut szakban intravénás kortikoszteroidot kell adni, plazmaferezissel vagy az intravénás immunglobulin G (IVIG) terápiával kombinálva. A későbbiekben tartós immunszuppresszáns kezelés beállítása szükséges, erre ciklofoszfamid vagy rituximab javasolható (Barry et al., 2015).

Az immunterápiát és az antiepileptikus kezelést két éven keresztül kell folytatni; ezután általában a terápia a betegség kiújulásának veszélye nélkül leépíthető. Korai megszakitása azonban – mint azt saját eseteink között is tapasztaltuk – a kórkép kiújulásához vezet (Spatola & Dalmau, 2017).

HERPES SIMPLEX VÍRUSFERTŐZÉS OKOZTA ANTI-NMDAR ENKEFALITISZ

A herpes simplex-1 (HSV-1) encefalitisz az esetek többségében monofázisos lefolyású betegség. A relapszusok gyakoriságát a felnőtt populációban 7,1-12,5%-ra becsülik (Nosadini et al., 2017), amit legtöbbször az elégtelen antivirális kezelésnek tulajdoníthatunk. Prüss et al. (2012) közleménye volt az első, amely lezajlott HSV-1 encefalitisz után, a tünetek kiújulásának hátterében anti-NMDAR szeropozitivitást igazolt.

1. táblázat A 2010-2017 között kezelt hat szeropozitív anti-NMDAR enkefalitiszos beteg felvételekor észlelt klinikai tüneteinek és fontosabb vizsgálati eredményeinek összefoglalása

sorszám	életkor	kezdeti tünetek	likvor	MR	EEG	autonóm zavar	relapszus	ápolási napok
1. beteg	21	pszichózis	EN	EN	diffúz delta aktivitás	N	0	29
2. beteg	29	viselkedésváltozás fokális motoros roham	EN	EN	diffúz polimorf delta aktivitás	I	0	72
3. beteg	20	pszichózis epilepsziás roham	pleocitózis OGP	EN	diffúz polimorf delta aktivitás	I	1	65 73
4. beteg	26	pszichózis	–	EN	polimorf theta-delta keveredés	N	*	(93) 103
5. beteg	28	pszichózis afázia	EN	EN	diffúz delta aktivitás	I	0	47
6. beteg	46	pszichózis afázia	pleocitózis	**	diffúz polimorf lassúhullám	N	0	34

* Az anti-NMDAR pozitívitas a 4. beteg esetében a második pszichiátriai osztályos felvétel során igazolódott. Esetében a relapszus csupán feltételezés.

** A 6. beteg koponya MR vizsgálata kiterjedt, döntően a bal temporális lebenyt érintő léziót mutatott ki. A fenti elváltozás a korábban lezajlott HSV-1 enkefalitisz okozta.

EN – eltérés nélkül; OGP – oligoklonális gammopátia; I – igen; N – nem

SAJÁT TAPASZTALATAINK

A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján 2011 óta hat anti-NMDAR antitest szeropozitív beteget kezeltünk, illetve neurológiai szempontból konzultáltunk. Az orvoslás tapasztalaton alapuló szakma – ritka kórképek esetében, mint az anti-NMDAR enkefalitisz ez különösen igaz. A fenti eseteket áttekintve elmondhatjuk, hogy ezeken keresztül, a kezelésük során sikerült megismernünk a betegség klinikai formáit. Ekkora mintaszám esetén statisztikai következtetést természetesen nem lehet levonni, ezért inkább esetismertetés formájában, az irodalmi adatokkal összhangot mutató, illetve az attól eltérő tapasztalatainkat osztjuk meg az alábbiakban (1. táblázat). A hat beteg mindegyike fiatal nő volt, átlagéletkoruk a betegség kezdetén 28 ± 9 év. Érdekességként azonnal megjegyezzük, hogy ovárium teratomája egyik betegnek sem volt. Az első tünetek megjelenését követően a betegek közül ketten pszichiátriai (1. és 4. beteg), négyen neurológiai osztályra kerültek. Ez tovább erősíti azon véleményünket, hogy az anti-NMDAR enkefalitisz Janus-arcú kórkép: pszichiáterek és neurológusok egyaránt találkozhatnak vele. Felismerése azonban nem könnyű – a kortikális szakban észlelt pszichotikus tünetek alapján az anti-NMDAR enkefalitist csaknem lehetetlen elkülöníteni a primer pszichózistól. A heteroanamnézis sokat segíthet ebben – betegeink közül kettő esetében (5. és 6. beteg) a családtagok arról számoltak be, hogy a páciensek

a betegség kezdetén „furcsán” viselkedtek: az egyikük rossz helyesírású, érthetetlen SMS-t írt, illetve mindkét beteg már napokkal a pszichiátriai tünetek megjelenése előtt „össze-vissza beszélt”. A leírás alapján neurológiai szempontból diszgráfiának és afáziának tartható tünetek már gyanút ébresztettek arra, hogy nem „egyszerű” pszichózissal állunk szemben. Egy esetben észleltünk relapszust: a 3. páciens a kórházból való elbocsátását követően 8 hónappal abbahagyta az immunszuppresszáns kezelést, majd a tünetek ismét megjelentek. A 4. beteg kórtörténetéből kiderült, hogy néhány évvel korábban volt már pszichotikus epizód miatt hospitalizálva. Ebben az esetben csak feltételezhető a relapszus, mivel az első pszichiátriai kezelés idején antitest vizsgálat nem történt. A kórlefolysis szempontjából az esetek a kortikális szak tüneteinek megjelenéséig igen hasonlóak voltak, később jelentős különbségeket észleltünk. Epilepsziás rohama felvételekor két betegnek volt, és a periorális hiperkinézisek megjelenését követően – amit a második, szubkortikális fázis indikátorának tartunk – a hatból három betegnél (2., 3. és 5. beteg) alakult ki súlyos autonóm zavar. Ezen esetekben szedáció és tartós gépi lélegeztetés vált szükségessé, amit az intenzív terápiás kollégákkal szoros együttműködésben végeztünk. Megjegyzendő, hogy a relabáló beteg mindkét alkalommal intenzív osztályos kezelésre szorult. A másik három páciens közül ketten (1. és 6. beteg), főként pszichiátriai tüneteik – katatónia, mutizmus – következtében kialakult táplálási nehéz-

ség miatt szorosabb megfigyelést igényeltek, ezért szubintenzív osztályon ápoltuk őket. Egy páciens (4. beteg) mindvégig fennjáró volt – őt a SE Pszichiátriai Klinikán gondozták. Az EEG vizsgálat minden betegnél diffúz lassulást mutatott. Likvor vizsgálat öt betegnél történt; két esetben a kezdeti szakban mérsékelt pleocitózist és fehérje emelkedést láttunk. Egy esetben (3. beteg) már a betegség kezdetén OGP pozitivitást igazolódott. Az MR vizsgálat csak a hatodik, HSV-1 fertőzéssel kombinált esetben mutatott specifikus eltéréseket. A kezelés tekintetében az esetek egységes képet mutattak: az immunkezelés – plazmaferezis és tartós immunszuppresszáns terápia – mellett a pszichiátriai és neurológiai tüneteik gyógyszeres kezelése (antipszichotikum, antiepileptikum) volt szükséges. A hosszú ideig tartó kórházi kezelést követően – az átlagos kórházi bentfekvés 46 nap volt – a hat beteg mindegyike még hónapokig segítségre szorult otthonában. Közülük öten átlagosan 6 hónap elteltével tünetmentessé váltak, és jelenleg mind pszichiátriai, mind neurológiai szempontból gyógyultnak tekinthetők. A 6. páciens súlyos maradványtünetekkel – személyiségváltozás, afázia, memória- és tanulási zavar – családja körében él; nála HSV-1 vírus indukálta anti-NMDAR enkefalitist igazoltunk.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az anti-NMDAR enkefalitisz felismerése és kezelése mind a neurológusokat, mind a pszichiátereket új kihívás elé állítja. Janus-arcúnak neveztük a betegséget, hiszen két fázisban megjelenő tünete karakteresen eltérnek egymástól. Az anti-NMDAR enkefalitisz betegek kb. kétharmada először pszichiátriai osztályra kerül, mivel a kortikális fázis tünete – agitáltság, tév-eszmék, hallucinációk – könnyen összetéveszthetők az akut pszichózis kezdeti tüneteivel (Dalmau et al., 2008). Azt gondolhatnánk, hogy amikor a betegség a „neurológiai arcát” is megmutatja, már egyszerűen felállítható a diagnózis. Tünettaniilag valóban a periorális hiperkinézisek megjelenése az egyik első gyanújel, amely a pszichózis miatt felvett betegnél az anti-NMDAR betegségre utal. Ugyanakkor a jelenséget gyakran az alkalmazott neuroleptikum, pl. haloperidol mellékhatásával magyarázzák – saját tapasztalataink alapján több esetben is így volt – és nem mindig kelt kételyt az első diagnózis helyességében. Az epilepsziás roham lezajlása ugyan gyengítheti az akut pszichózis diagnózisát, de nem feltétlenül teszi elvethetővé. Még az autonóm funkciózavar – pl. légzésdepresszió – megjelenése sem egyértelmű

gyanújel, mert azt könnyen a benzodiazepin kezelés mellékhatásának tulajdoníthatjuk. Az is előfordulhat, hogy a kórfolyamat „megreked” a kortikális fázisban. Az irodalomban több olyan esetet is közöltek, amikor a betegség kizárólag pszichotikus tünetek formájában jelentkezett (Zandi et al., 2011, Steiner et al., 2013). Saját eseteink kapcsán, tapasztalt pszichiáter kollégákkal beszélve, főként a betegség dinamikája és a gyógyszeres kezelésre adott elégtelen reakció az, ami a fentiekén túl felkeltheti az anti-NMDAR enkefalitisz gyanúját. Ugyanakkor a neurológusok számára is okozhat meglepetést az anti-NMDAR enkefalitisz. Irani et al. (2010) összefoglaló közleményében arról számolt be, hogy a követett 44 szeropozitív betegből négy esetben a betegség „csak” temporális epilepsziában manifesztálódott.

A neurológiai gyakorlatban az elmúlt években az antitest-mediált kórképek terén további ismeretekkel gazdagodtunk. A HSV-1 enkefalitisz kiújulását általában a gyengébb immunstátusszal, vagy az elégtelen antivirális terápiával szoktuk magyarázni. Szórványos esetleírásokból ismert volt, hogy a HSV-1 enkefalitisz második fellángolásakor időnként szokatlan, új tüneteket, koreiform vagy diszkinéziára hasonlító mozgásokat észleltek. Az elmúlt években több közlemény jelent meg vírusfertőzés kiváltotta anti-NMDAR enkefalitisz esetekről (Prüss et al., 2012; Nosadini et al., 2017), ami a fenti jelenségre magyarázatot adott. Saját betegek között is talákoztunk ilyen esettel; egy betegnél a HSV-1 enkefalitisz jellegzetes radiomorfológiai képe ellenére, a szokatlan periorális hiperkinézisek miatt felvetődött anti-NMDAR betegség gyanúja. Későbbiekben az anti-NMDA szeropozitivitás igazolta és az immunterápiára adott kedvező válasz megerősítette feltételezésünket.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy ez a leggyakrabban fiatal nők körében kialakuló betegség Janus-arcú tünettannál fogva akut pszichózis, vagy de novo status epilepticus formájában is megjelenhet, így korai felismerése mind a pszichiátere, mind a neurológusok számára kihívást jelent. Komplex klinikuma miatt az anti-NMDAR enkefalitisz eredményes gyógyításához a két társszakma szoros együttműködése szükséges.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Sipos Ildikó
Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem
1083 Budapest, Balassa utca 6.
E-mail: sipos.ildiko@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

1. Armangue, T., Leypoldt, F., Dalmau, J. (2014) Auto-immune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neur*, 27:361-368.
2. Barker-Haliski, M., White, H.S. (2015) Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5.
3. Barry, H., Byrne, S., Barrett, E., Murphy, K.C., Cotter, D.R. (2015) Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*, 39:19-23.
4. Braakman, H.M.H., Moers-Hornikx, V.M.P., Arts, B.M.G., Hupperts, R.M.M., Nicolai, J. (2010) Pearls & Oysters: Electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 75:e44-e46.
5. Coffey, M.J., Cooper, J.J. (2016) Electroconvulsive Therapy in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Review of the Literature. *J ECT*, 32:225-229.
6. Buckley, C., Oger, J., Clover, L., Tüzün, E., Carpenter, K., Jackson, M., Vincent, A. (2001) Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 50:73-78.
7. Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S.K., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., Lynch, D.R. (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 7:1091-1098.
8. Dalmau, J., Graus, F. (2018) Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 378:840-851.
9. Dalmau, J., Rosenfeld, M.R. (2014) Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*, 16:771-778.
10. Dubey, D., Samudra, N., Gupta, P., Agostini, M., Ding, K., Van Ness, P.C., Vernino, S., Hays, R. (2015) Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure*, 29:143-147.
11. Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., Gadoth, A., Smith, C.Y., Bryant, S.C., Klein, C.J., Aksamit, A.J., Toledano, M., Boeve, B.F., Tillema, J.-M., Flanagan, E.P. (2018) Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*, 83:166-177.
12. Gable, M.S., Sheriff, H., Dalmau, J., Tilley, D.H., Glaser, C.A. (2012) 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*, 54:899-904.
13. Granerod, J., Ambrose, H.E., Davies, N.W.S., Clewley, J.P., Walsh, A.L., Morgan, D., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K.J., Solomon, T., Ward, K.N., Lunn, M.P.T., Irani, S.R., Vincent, A., Brown, D.W.G., Crowcroft, N.S. (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*, 10:835-844.
14. Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R.C., Gelfand, J.M., Geschwind, M., Glaser, C.A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S.R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M.R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K.P., Waters, P., Dalmau, J. (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 15:391-404.
15. Hasbun, R., Rosenthal, N., Balada-Llasat, J.M., Chung, J., Duff, S., Bozzette, S., Zimmer, L., Ginocchio, C.C. (2017) Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011–2014. *Clin Infect Dis*, 65:359-363.
16. Howes, O., McCutcheon, R., Stone, J. (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21(st) century. *J Psychopharmacol*, 29:97-115.
17. Irani, S.R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., Friese, M.A., Galea, I., Kullmann, D.M., Beeson, D., Lang, B., Bien, C.G., Vincent, A. (2010) N-methyl-d-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 133:1655-1667.
18. Kuppaswamy, P.S., Takala, C.R., Sola, C.L. (2014) Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psych*, 36:388-391.
19. Lancaster, E. (2015) Continuum: The Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 21:452-475.
20. Lancaster, E., Dalmau, J. (2012) Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Rev Neurol*, 8:380.
21. Masdeu, J.C., Dalmau, J., Berman, K.F. (2016) NMDA Receptor Internalization by Autoantibodies: A Reversible Mechanism Underlying Psychosis? *Trends in Neurosci*, 39:300-310.
22. Nosadini, M., Mohammad, S.S., Corazza, F., Ruga, E.M., Kothur, K., Perilongo, G., Frigo, A.C., Toldo, I., Dale, R.C., Sartori, S. (2017) Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med & Child Neurol*, 59:796-805.
23. Prüss, H., Finke, C., Höltje, M., Hofmann, J., Klingbeil, C., Probst, C., Borowski, K., Ahnert-Hilger, G., Harms, L., Schwab, J.M., Ploner, C.J., Komorowski, L., Stoecker, W., Dalmau, J., Wandinger, K.P. (2012) N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol*, 72:902-911.
24. Revett, T.J., Baker, G.B., Jhamandas, J., Kar, S. (2013) Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci*, 38:6-23.
25. Spatola, M., Dalmau, J. (2017) Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neur*, 30:345-353.
26. Steiner, J., Walter, M., Glanz, W., et al. (2013) Increased prevalence of diverse n-methyl-d-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: Specific relevance of IgG Nrl1a antibodies for distinction from n-methyl-d-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psych*, 70:271-278.
27. Vitaliani, R., Mason, W., Ances, B., Zwerdling, T., Jiang, Z., Dalmau, J. (2005) Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*, 58:594-604.
28. Zandi, M.S., Irani, S.R., Lang, B., Waters, P., Jones, P.B., McKenna, P., Coles, A.J., Vincent, A., Lennox, B.R. (2011) Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*, 258: 686-688.

N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: the Janus-faced disorder

The recognition of the antibody-mediated encephalitis as a separate entity among the immune disorders of the central nervous system was one of the greatest breakthroughs of the last two decades in neurology. Unlike viral or tumor-related encephalitis, the antibody-mediated form has a good response to immunotherapy, which gives a special clinical importance to the discovery. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis is one of the first fully characterized antibody-mediated encephalitis. This article attempts to summarize the clinical features of this complex neuropsychiatric disorder with the aim to help its early recognition and to report the clinical course and the outcome of our six seropositive anti-NMDAR cases. The disease appears typically in young females and often combined with ovarian teratoma. However, the antibody production could develop without any malignancy. The course of the illness is usually monophasic, but 10% of the cases are relapsing. The anti-NMDAR encephalitis is the result of disturbed glutamatergic neurotransmission due to the internalization of the receptor-antibody complexes. The disease usually develops after a common viral infection, but recent data proved that anti-NMDAR encephalitis could also develop after herpes simplex virus-1 encephalitis. The Janus-faced clinical course of the disease is the obstacle of the early recognition. Psychiatric symptoms – like delusion, hallucination and agitation – dominate in the first, cortical phase of the illness, which are indistinguishable from the signs of primary psychosis. The true nature of the disease only reveals later, with the appearance of the basal ganglia territory and brainstem signs, such as perioral hyperkinesia and bradycardia. Further delays the diagnosis that the leading symptoms of the second phase could be interpreted as the side effects of the initial treatment. According to expert psychiatrists, the unusual dynamic of the psychotic symptoms and the lack of response to the neuroleptic drugs could lead toward the idea of the anti-NMDAR encephalitis. The final diagnosis depends on the detection of the anti-NMDAR antibody from the cerebrospinal fluid or the serum, respectively. Haloperidol is the most potent drug to treat the psychotic symptoms of the cortical phase; however due to its antidopaminergic side effect atypical neuroleptics are recommended by the experts. The immunological treatment is the administration of intravenous corticosteroid combined with plasma exchange or with intravenous IgG infusion. The immunotherapy in most of the cases is successful, but the recovery is long and it requires strong cooperation between the psychiatrists, neurologists and intensive care therapists.

Keywords: anti-NMDAR antibody, autoimmune encefalitisz, psychosis, immunotherapy