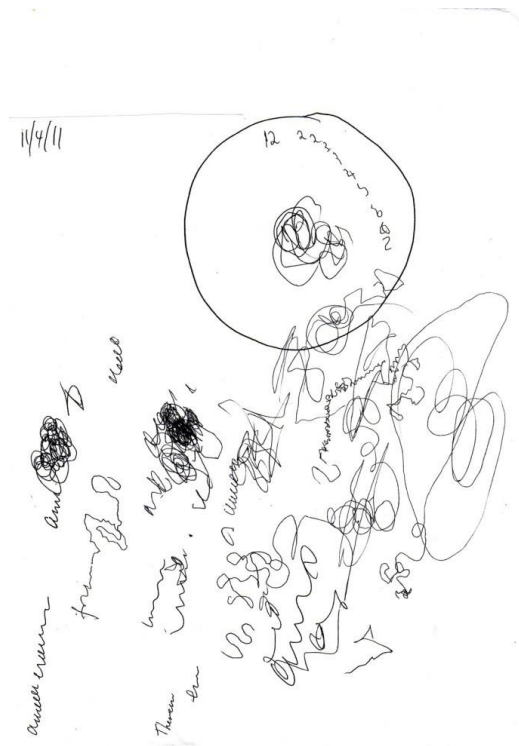


## ГЛАВА 36

АВТОИМУНЕН ЕНЦЕФАЛИТ*Превод: Петър Маринов**Редакция: Силвия Раловска*

Това е нова област. Авторът не е експерт, но има желание да напише нещо, тъй като нищо не е написано в основните ръководства по психиатрия. Новите съобщения за автоимунен енцефалит алармираха психиатрите. Те споделят за състояния, които често се представят с налудности и халюцинации, което довежда пациентите до психиатрични отделения, но те прогресират с абнормни движения, припадъци и дори смъртен изход поради хиповентилация. Тези състояния основателно се повлияват благоприятно от имунотерапия (а понякога и хирургични интервенции), но ранната диагноза е особено важна за добър изход. Така психиатрите са предизвикани от реалността, че някои болни с психоза имат потенциално летално заболяване (Tidswell et al., 2013).



**Илюстрация.** Млада индийка е приета в болницата, държала се странно. Някои от персонала мислеха, че тя има шизофрения. Когато беше помолена да напише нещо, тя го написа така, че никой нищо не можеше да разбере. При задачата да нарисува часовник тя изглеждаше грубо “органична“, точно като пациент с деменция или травма на мозъка. Тя, разбира се, имаше автоимунна енцефалопатия (с анти-NMDAR антитела).

Тези състояния включват лимбичен енцефалит (LE, при който антигенът често, но не винаги, е интрацелуларен), но също и наскоро установения синдром на антитяло срещу невронната повърхност (NSAS; Ramanathan et al., 2013).

Новата област има и нови находки, някои от които вече не са актуални (Rosenfeld et al., 2012).

Най-чести етнически групи: африканци, азиатци, латиноамериканци.

Auru et al. (2013) описва 16 пациента с автоимунен енцефалит

- средна възраст 45.3 +/- 10 г
- невропсихиатрични симптоми 100%
- припадъци 56%
- раково заболяване 25% (дребноклетъчен белодробен рак, семином на тестисите)
- антинеуронни антитела при 56%
- пълно оздравяване при 30%
- частично оздравяване при 60 %
- летален изход при 10%.

Nasohen et al. (2012), 48 деца и юноши с възможен автоимунен енцефалит

- антитела при 44%
- рак - 1 пациент (2%; овариална тератома)
- от тези, които не са приемали имунотерапия, само 29% имат пълно възстановяване.

## Терапия

Отстраняване на неоплазмата, ако има такава (Lancaster, 2011)

Nasohen et al. (2012) препоръчват имунотерапия дори при отсъствие на антитела (кортикостероиди, IV имуноглобулини, плазмефереза).

## Лимбичен енцефалит (LE)

Лимбичният енцефалит е познат от десетилетия, но не е изненада, че това е възпалителен автоимунен процес предимно в лимбичната система (Brierley et al., 1960). Той има подостро начало със загуба на памет, обърканост, ажитация, халюцинации, припадъци и разстройства на съня (Ramanathan et al., 2013).

В класиката той е описан като паранеопластичен (свързан с неоплазма), най-често белодробна или на тестисите. Антигените често са интраневронни протеини, включително Nu, Ma и Ri. Антителата се установяват чрез стандартни тестове.

## Синдроми на антияло срещу невронната повърхност (NSAS)

Антигените често са рецептори или синапсни протеини (вкл. волтаж-зависими калиеви канални комплекси и други). Атакувани са от антитела срещу невронната повърхност (NSAbs; Ramanathan et al., 2013).

NSAS са по-чести от LE, и по-рядко са паранеопластични (Lancaster et al., 2013). Така, други неизвестни имунни тригери могат да участват в процеса. Може да се изгради и кръстосана реактивност на антителата срещу различни антигени (Irani and Vincent, 2012).

### • Анти-NMDA рецепторен енцефалит (Dalmau et al., 2007)

1. Често следва продром на вирусоподобна болест, хипертермия и главоболие
2. Последван е от личностови промени, които могат да доведат индивида до психиатър

3. Следват припадъци, дискинезии, намалено ниво на съзнание, вегетативна лабилност, хиповентилация,

Обикновено засяга жени.

ЯМР обикновено е нормален, но при 40% има възпаление на хипокампа, кората на големите полукълба или малкия мозък, подкорови структури.

75% имат добро възстановяване с лечение. 6% от пациентите са с летален изход (очаква се, че при подобряване на диагнозата преживяемостта ще се повиши).

Има доказателства за субединицата NR1 на NMDA рецепторите като прицелен автоантиген (NMDA е съставен от 2 NR1 субединици и 2 NR2 субединици. NR1 антителата са по-чести в хипокампа.)

Антителата причиняват селективна редукция на плътността на NMDA рецепторите. Обаче, това е обратимо състояние, в съзвучие с честото възстановяване.

• **Анти-AMPA рецепторен енцефалит** (Lai et al., 2009)

Най-често симптомите са сходни с описаните по-горе, с личностови промени, последвани от припадъци, вариации на съзнанието и вегетативна лабилност. Понякога, обаче, пациентите имат бързо развитие на симптомите, наподобяващо психоза.

Обикновено засяга жени над 50 г. 70% имат подлежащ тумор – обикновено на белия дроб или гърдата, които експресират AMPA рецептори.

Антигените са GluR1 и/или GluR2 субединици на AMPA рецепторите (нивото на GluR1 & 2 са високи в хипокампа и други лимбични структури).

Лечението е чрез имунотерапия и отстраняване на тумора, ако има такъв.

• **Анти-GABA<sub>B</sub> рецепторен енцефалит** (Lancaster et al., 2009)

Стари хора, мъже и жени.

47% дребноклетъчен карцином на белия дроб (SCLC)

Автоантигенът е B1 субединицата на GABA<sub>B</sub> /ГАМК<sub>B</sub>/ рецептора. Лечението е с имунотерапия и отстраняване на тумора, ако се установи такъв.

**Разстройства с антитела срещу волтаж-зависими калиеви канали**

(Периферни и ЦНС типове; Kleora et al., 2006)

В някои случаи са паранеопластични

Психични и неврологични симптоми, включително припадъци.

**Място и действие**

Антителата главно засягат медиалните темпорални дялове, амигдалата, хипокампа и орбитофронталната кора. Има бързо отделяне на невротрансмитера от рецепторните места, което води до промени в синаптичната и невротрансмитерната функция.

Аутопсиите показват сбръчкан мозък, но при оцеляване на индивида, тази атрофия може да е обратима (Lizuka et al., 2010).

Проучвания с FDG-PET показват коров хиперметаболизъм по време на острата фаза и хипометаболизъм в по-късното развитие на болестта (Pillai et al., 2010).

## Ефекти на майчините антитела върху развитието на фетуса

Проучванията на майки с аутистични деца дават по-голяма яснота относно възможността за повлияване на развитието на фетуса от антитела на майката. Асимптомните майки могат да имат циркулиращи невронни антитела, които проникват в мозъка на фетуса и повлияват неговото развитие.

## Шизофрения

Интересно е да се установи, дали някои от болните с психотични симптоми, но без други симптоми на енцефалит (припадъци, загуба на памет и вариации в съзнанието), имат антитела срещу рецептори. Rosenfeld et al. (2012) съобщават, че над 3% от случаите с анти-NMDAR антитела са „моносимптомни“. Възможно е аутоимунният енцефалит да имитира биполарно разстройство (Choe, 2012) или шизофрения.

Твърде рано е да се направят категорични изводи, но доказателствата показват, че някои хора с шизофрения имат антитела срещу рецептори. Zandi et al. (2011) изследват 46 случая на шизофрения и установяват, че трима болни имат анти-NMDAR антитела. Tsutsui et al. (2012) изследват 51 случая с шизофрения и шизоафективно разстройство и намират четирима болни с анти-NMDAR антитела. Всички те не са се повлияли от стандартно лечение, но са се подобрили от ЕКТ. Всички са били жени, 2 от които - с яйчникови тумори.

Така, възможно е някои болни с шизофрения да носят антитела. Следващата стъпка е да се установи дали имunosупресията и антитуморното лечение трябва да се прилагат при някои пациенти (Zehry et al., 2011).

**Литература:**

- Aupy J, Collongues N, Blanc F, et al. Autoimmune encephalitis, clinical radiological and immunological data. [French] *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169:142-153.
- Brierley J, Corsellis J, Herons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83:357-368.
- Choe C, Karamatskos E, Schattling B, et al. A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Research* 2012, in press.
- Dalmau J, Tuzun E, Wu H. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratomas. *Annals of Neurology* 2007; 61:25-36.
- Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2012, in press.
- Irani S, Vincent A. The expanding spectrum of clinically distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70:300-304.
- Kleopa K, Elman L, Lang B, Vincent A, Scherer S. Neuromyotonia and limbic encephalitis era target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; 129:1570-1584.
- Lai M, Hughes E, Peng X, Zhou L, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of Neurology* 2009; 65:424-434.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen. *The Lancet Neurology* 2009; 9:67-76.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez D, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179-189.
- Lizuka T, Yoshi S, Kan S, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neurology* 2010; 257:1686-1691.
- Machodo S, Pinto A, Irani S. What you should know about limbic encephalitis. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; 70:817-822.
- Moscato E, Jain A, Peng X, Hughes E, Dalmau J, Balice-Gordon R. Mechanisms underlying autoimmune synaptic encephalitis leading to disorders of memory, behavior and cognition: insights from molecular, cellular and synaptic studies. *Eur J Neurosci.* 2010; 32(2): 298-309.
- Pillai S, Gill D, Webster et al. Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis. *Pediatric Neurology* 2010; 43:217-220.
- Ramanathan S, Mohammad S, Brilot F, Dale R. Autoimmune encephalitis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013 [Epub ahead of print].
- Rosenfeld M, Titulaer M, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis. *Neurology: Clinical Practice.* September 2012; 215-223.
- Tidswell J, Kleinig T, Ash D, Thomposon P, Galletly C. Early recognition of anti-N-methyl D- aspartate (NMDA) receptor encephalitis presenting as acute psychosis. *Australasian Psychiatry* 2013; 21: 596-599.
- Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. 2012. Web.
- Zandi M, Irani S, Lang B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurology* 2011; 258:686-688.
- Zehry K, Matrunola A, Hyde C. Violence, malignant catatonia or anti-NMDA receptor encephalitis: a case report. *Journal of Psychiatric Intensive Care* 2011;8:55-58