

Anti-NMDAR encephalitis a klinikai gyakorlatban

Dr. Hermán Levente

2019.05.28.

Autoimmun/paraneopláziás encephalitisek

- Paraneopláziás encephalitisek
 - Sokszor idősebb betegeknél
 - Gyakran van nekrosis (MRI, EEG)
 - Sokszor ismert tumor mellett
 - Gyakrabban vannak jelen kezdettől neurológiai tünetek
 - Kisebb eséllyel csúszik a diagnózis
- Autoimmun encephalitisek
 - Sokszor fiatal betegeknél
 - Nincs, vagy kevésbé jelentős a nekrosis
 - Gyakrabban indul pszichiátriai tünetekkel

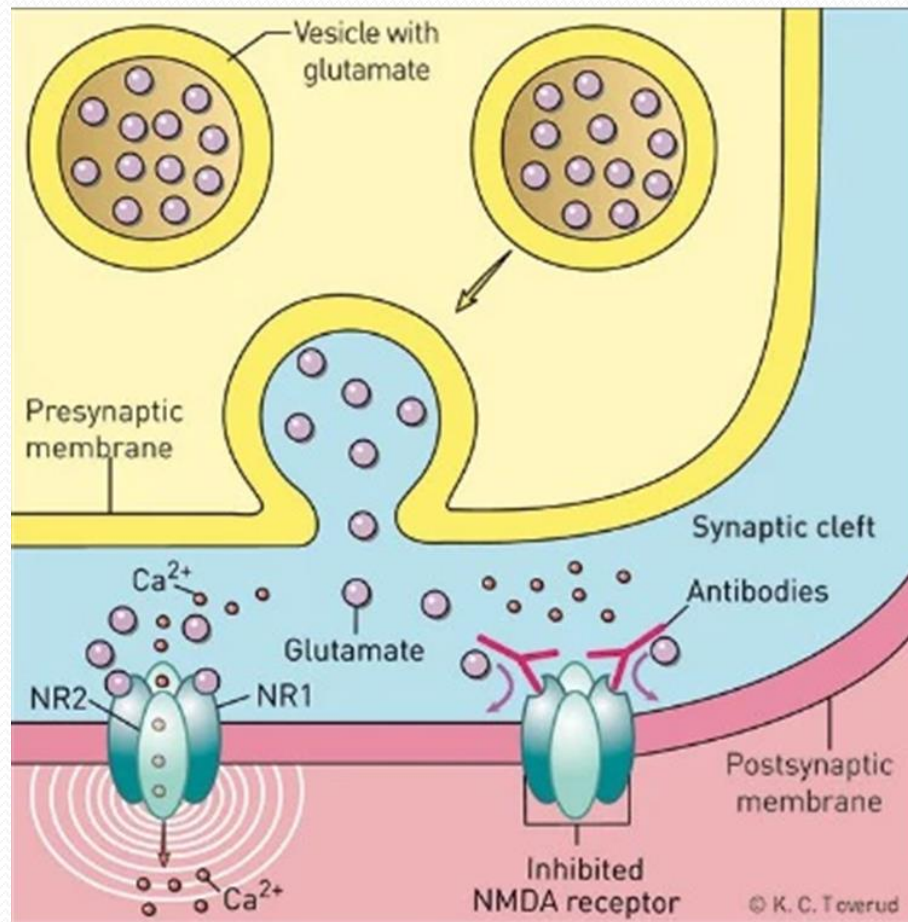
Anti-NMDAR encephalitis

- Leggyakoribb autoimmun enc.
- Az esetek 60-70%-ban pszichiátriai tünetekkel kezdődik
- Sokszor heteken vagy hónapokon keresztül a pszichiátriai tünetek dominálnak
- Hol voltak ezek a betegek 2007 előtt?
 - Terápiarezisztens szkizofrénia?
 - Malignus katatónia?
 - Neuroleptikus Malignus Szindróma (NMS)?

Etiológia/Epidemiológia

- Etiológia:
 - 50%-ban antitest termelő ovarium teratoma
 - 50%-ban idiopátiás
- Epidemiológia:
 - Nincs még pontos epidemiológiai adat, Magyarországon kb. évente 10 új eset
 - Az érintettek közel 80%-a nő
 - Életkor medián 21 év
 - Gyermekek is lehetnek érintettek
 - „Fiatal nők betegsége”

Patomechanizmus



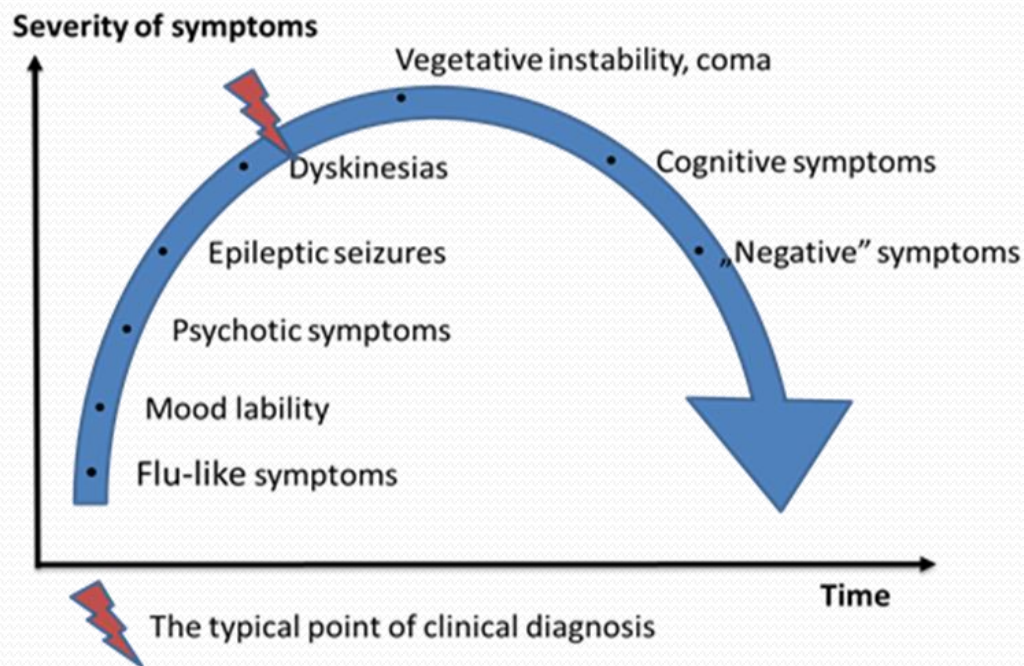
Forrás: International autoimmune encephalitis society

A glutamát jelátvitel szerepe

- Fő agyi neurotranszmitter
 - Memóriafunkciók
 - Percepció
 - Vegetatív szabályozás
 - Magasabb szintű kognitív működés
- Glutamát (NMDAR-on keresztül) átvitelre ható gyógyszerek
 - Memantine
 - Ketamine

Tünettan

Typical clinical presentation of anti-NMDAR encephalitis



Diagnózis

- Agyi CT/MRI → nem specifikus
- EEG → nem specifikus
- Általános laborvizsgálat → enyhén emelkedett gyulladásos paraméterek
- Lumbál punctio → Intratechalis IgG képződés (nem specifikus)
- Limbikus encephalitis panel (immunlabor)
 - Szérum
 - Liquor

Differenciáldiagn. nehézségek

- Katatón tünetek, pszichózis (sch?)
- AP érzékenység (EPS tünetek)
 - NMS (láz, tudatzavar)?
 - Diszkinéziák
 - Leponex (clozapine) beállítás
 - Epilepszia
- ECT terápia (katatón tünetek)

Terápia

- Szteroid lökésterápia
- Tumor eltávolítás
- IVIG/Plazmaferézis
- Immunmoduláns (azathioprin/Rituximab)
- BZD, AP, ECT
- Intenzív osztályos terapia
- Rehabilitáció

Prognózis

- Adekvát diagnózis nélkül magas mortalitás a szövődmények/légzésleállás miatt
- Jó prognózis, ha már megvan a diagnózis
- Alacsony relapszus ráta (kevés idő telt el)
- Hosszú rehabilitáció (akár egy év)
 - NMDA receptorok internalizációja

Anti-NMDAR encephalitis a Pszichiátriai Klinikán

- 5 eset 2011 óta (5 nőbeteg)
- Egy esetben sem volt tumor a háttérben
- 4 esetben voltak jelen neurológiai tünetek (3 esetben típusos volt a tüneti kép)
- Mindegyik beteg tünetmentes, 4-et a Klinikán gondozunk azóta is
 - 1 esetben feltehetően relapszus (8 év után)
 - 1 esetben később igazolt Hashimoto thy.

Esetismertetés

- G.K. Tímea
- 32 éves, 3 gyermekes könyvelő
- Negatív pszichiátriai anamnézis
- Nem volt ismert betegsége

Előzmények

- 2018. januárjában jelentkeztek első tünetek
 - Feszült volt, kimerült, neurológiai osztályra került
 - Xanaxot javasoltak, nem találtak érdemi eltérést (túlterhelés)
- 2018. május
 - Nehezen találta a szavakat („nem azt mondom, amit mondani akarok”)
 - Alvászavar („rosszat álmodtam”)
 - Időnként inadekvát viselkedés
 - Házi orvos pszichiátriára irányította (szuicid kijelentés?)
 - Elengedték, egy hét táppénz, vidékre mentek

1. Pszichiátriai osztályos kezelés

- 2018. májusban vidéken megváltozott a viselkedése
 - Súlyos alvászavar
 - Hangulati labilitás
 - „Úgy érzem megbolondulok”
- Sürgősséggel felvételre került egy vidéki pszichiátriára
- Akut pszichózist vélelményeztek, zárt részlegre került
- Antipszichotikumot indítottak

Kivizsgálás

- Koponya CT, MRI (2 alkalommal)
- EEG, EMG
- Mikrobiológiai és általános laborvizsgálat
- UH, nőgyógyászati vizsgálat
- Immunológiai vizsgálat?
 - „Autoimmun (limbikus) encephalitis irányában történtek júniusban vizsgálatok, negatív eredménnyel”

Klinikai kép, kezelés

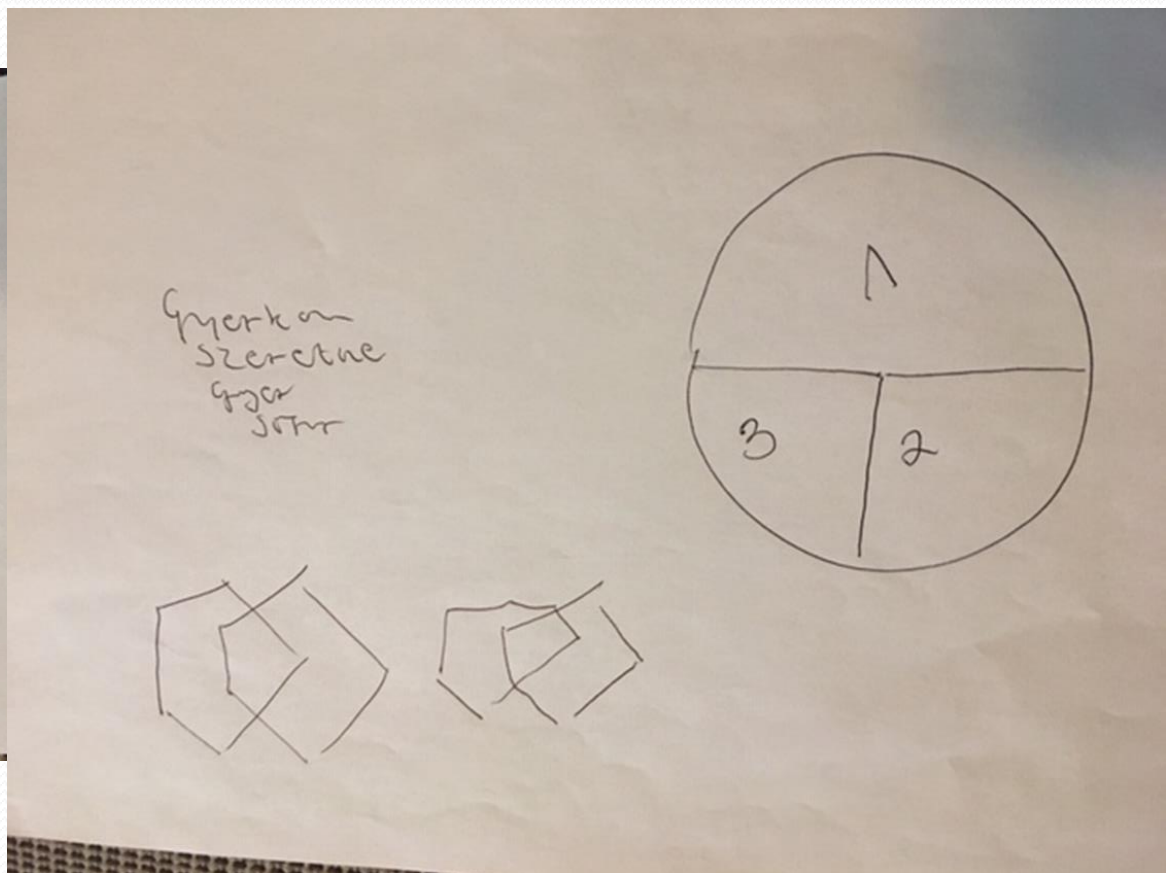
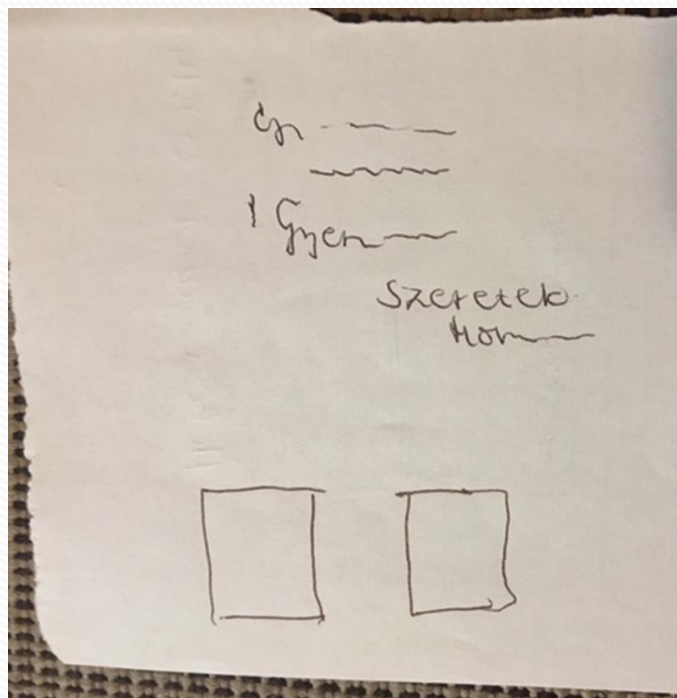
- Pszichotikus állapot, percepciózavar,
- Dezorganizált, bizarr viselkedés, katatón tünetek (stupor/agitált állapot váltakozik)
- Motoros túlsúlyú aphasia(!)
- Alkalmazott terápia:
 - AP: Haloperidol, zuclopenthixol, amisulpride, clozapine
 - AD: Mirtazapine, paroxetin
 - FP: valproate
 - BZD: Clonazepam
 - Egyéb: Doxycyclin, steroid (kis dózisban)

Áthelyezés

- 2018.07.24-én előzetes egyeztetést követően, a család kérésére a beteget áthelyezték Klinikánkra
- Felmerült encephalitis lehetősége is
- Dg: Akut szkizofreniform pszichózis
- Terápia: Leponex, Rivotril
- ECT kezelés?

Felvételi állapot

- Státusz: Éber, integritását vesztett tudat, gondolkodása inkoherens, viselkedése bizarr, inadekvát. Érzelmi reakciók inadekvátak, hullámszóak (olykor nevet, máskor elsírja magát). Beszéde alig érthető, kevert aphasiának megfelelő, bár olykor adekvátan válaszol. Alapvetően együttműködő volt, bár olykor kiszámíthatatlan, bizarr viselkedés jellemezte.
- Fontos: Egy „átlagos” pszichotikus állapothoz képest
 - Aphasia
 - Kognitív károsodás (rövidtávú memória, OT)



Diagnosztika

- Konzultáció az immunlaborral, majd minta küldése
- Másnapra eredmény (először telefonon):
 - Fehérállományban rostszerű festődés. A molekuláris rétegben neurofilamentum reakció. **Gyenge neuropil festődés. Ez utóbbi mintázat összeegyeztethető az NMDAR elleni antitest jelenlétével.**
 - **NMDAR elleni antitest: erősen pozitív.** Titer: 1:640 Továbbá az AMPA₁, AMPA₂, CASPR₂, LGI₁, GABAR_{B1/B2} és DPPX elleni antitestek transzfektált sejteken szérumból 1:20 hígításban negatívak. A minta ellenőrizve majom cerebellum metszeten.
- Lumbálpunkció nem történt, neurológiai konzílium (Dr. Sipos Ildikó) javaslatára megkezdtuk a kezelést
- Nőgyógyászati UH nem igazolt tumort

Kezelés

- Iv. methylprednisolon, 32mg, majd csökkentve
- Plazmaferézis (5 alkalommal)
- Risperidon ex.
- Leponexet csökkentettük
- Rivotril csökkentettük
- Azathioprint indítottunk

Klinikai kép

- A plazmaferézisek mellett lassú javulás, bár állapota sokáig hullámzott.
- Néhány hét elteltével nyílt osztályra helyeztük.
- 2018. szeptemberben adaptációs szabadságra engedték, majd 2018. októberben elbocsátottuk.
- 2018. decembere óta tünetmentes (visszament dolgozni)
- Leponexet, Rivotril, Steroidot elhagytuk, jelenleg azathioprint szed

Eset összefoglalás

- Lassú bevezető tünetek, amelyek hónapokkal megelőzték a kórházi felvételt
- Izolált pszichotikus tünetek kezdetben, később is csak mérsékelt neurológiai tünetképzés
- „Szkizofréniaszerű” kép, de mégsem az
- Szérumból gyors, biztos diagnózis, utána hetek alatt javulás, hónapok alatt lassú rehabilitáció
- Egy évvel az első tünet után tünetmentes, jelenleg csak azathioprint, pszichiátriai gyógyszert nem szed

Összefoglalás

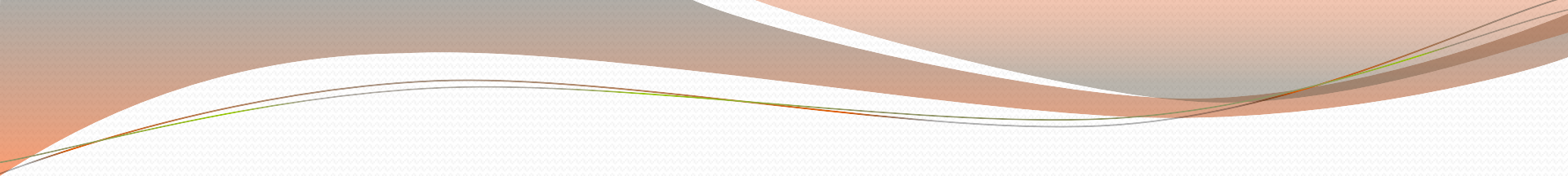
- Autoimmun encephalitis, amely az esetek 60-70%-ban influenzaszerű bevezető tüneteket követően pszichózissal indul
- Jellemzően fiatal nők és gyermekek első pszichózisa
- Az esetek felében ovarium teratoma okozza
- Immunterápia (plazmaferézis, szteroid, immunmoduláns ter.) mellett jó prognózis
- Kulcs a gyors diagnózis
 - Szérum, vagy liquor mintából antitestek kimutatása

Tanulságok

- Hol voltak eddig ezek a betegek?
- Első pszichózis kivizsgálásánál már a nemzetközi guideline-ok része a limbikus encephalitis szűrővizsgálata
- Különböző szakterületek együttműködése
 - Pszichiátria
 - Neurológia
 - Labormedicina
 - Intenzív terápia
 - Belgyógyászat (aferezis részleg)
 - Nőgyógyászat

Klinikánkon zajló kutatás

- Az első pszichotikus epizódon áteső betegeket szűrjük anti-NMDAR antitestre vérvétel alapján
(Magyarországon csak itt szűrünk rutinszerűen)
- Majomcerebellum és patkány hippocampus metszeten egyéb antitestek festődési mintáit vizsgáljuk
- Kontrollszemélyek vérmintáival hasonlítjuk ezeket össze
- Tároljuk a mintákat (mit hoz a jövő?)



Köszönöm a figyelmet!