

Anti-NMDAR encefalitída a schizofrénia, zaujímavé prieniky a súvislosti

MUDr. Zdenka Trokanová

II. oddelenie, Psychiatrická nemocnica Veľké Zálužie

Anti-NMDA receptor encefalitída je autoimúnne ochorenie, pri ktorom protilátky napádajú NMDA (N-methyl-D-aspartate) – typ glutamátových receptorov. U viac ako 2/3 pacientov dominujú psychiatrické príznaky, a preto môžu byť najskôr privedení na psychiatriu. Ide o symptómy patriace do obrazu schizofrénie, bludy, halucinácie a katatonne príznaky. Akútne psychotickí pacienti s počínajúcou schizofréniou majú zvýšenú prevalenciu anti-NMDAR protilátok. Množia sa dôkazy, že by časť prípadov schizofrénie mohla byť podmienená protilátkami a je potrebné, aby psychiatri zvažovali túto etiológiu v rámci diferenciálnej diagnostiky prvej epizódy psychózy.

Kľúčové slová: NMDA receptor, autoimunita, akútna psychóza, schizofrénia.

Anti-NMDAR encephalitis and schizophrenia, interesting penetrations and relation

Anti-NMDA receptor encephalitis is an autoimmune disorder in which antibodies attack NMDA (N-methyl-D-aspartate)-type glutamate receptors. Over two-thirds of patients have prominent psychiatric symptoms, or may present to psychiatric services in the first instance. The psychiatric symptoms are those seen in schizophrenia including delusions, hallucinations, and catatonic movement disorder. Acutely ill patients with an initial schizophrenia diagnosis show an increased prevalence of NMDAR antibodies. There is growing evidence that a proportion of schizophrenia may be antibody mediated and psychiatrists need to start to consider this aetiology in presentation of first-episode psychosis.

Key words: NMDA receptor, autoimmune, acute psychosis, schizophrenia.

Psychiatr. prax; 2014; 15(3): 100–102

Úvod

V roku 2005 opísal J. Dalmau (USA) prvých 5 pacientok a v roku 2007 publikoval výskumnú prácu s 12-timi pacientkami trpiacimi ochorením, ktoré nazval paraneoplastická anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) encefalitída. Patrí do skupiny limbických encefalitíd. Klinickému obrazu výrazne dominujú psychiatrické príznaky, prítomné bývajú tiež epileptické záchvaty, dyskinézy, amnézia, autonómna dysfunkcia a porucha vedomia, stav často vyžaduje plúcnu ventiláciu. Všetky pacientky mali v sére a v cerebrospinálnom likvore protilátky proti bunkovému povrchu hipokampálnych neurónov a reagovali s NR2B podjednotkou NMDA receptora. Jedenásť z 12 pacientok malo ovariálny teratóm a jedna teratóm v mediastíne. Z piatich vyšetrených tumorov päť obsahovalo nervové tkanivo, ktoré silne produkovalo NR2 podjednotku a reagovalo s protilátkami pacientky. Resekcia tumoru a imunoterapia viedli k zlepšeniu stavu alebo úplnému uzdraveniu ôsmich z deviatich pacientok, pričom paralelne so zlepšením klinického stavu klesal titer protilátok. Tri pacientky nemali resekovateľný tumor, dve z nich zomreli na neurologickú deterioráciu. Pitva odhalila extenzívnu mikrogliózu a neuronálnu degeneráciu predominantne v hipokampe (1).

Ide teda o ťažké, potenciálne letálne ochorenie, ktoré je ale pri včasnej a správnej diagnostike dobre liečiteľné, a preto vyvolalo

široký záujem neurológov, ale aj psychiatrov. V nasledujúcich rokoch boli opísané stovky ďalších prípadov na pracoviskách najmä v USA, Veľkej Británii, Japonsku, Nemecku. Prvý prípad u nás bol publikovaný v roku 2013 v časopise *Pediatria pre prax*, išlo o 13-ročného chlapca (11). Vďaka zhromaždeným údajom sa rozšírili a spresnili údaje o epidemiológii, priebehu ochorenia a efektívnej liečbe. Netýka sa iba mladých žien s ovariálnym teratómom. Vekové rozpätie pacientov je od 5 do 80 rokov, ženy tvoria 66 – 80 %. Detekovateľný tumor bol zistený iba u menšej časti (20 – 50 %) pacientov (7) a častejší je u žien. Iba 5 % mužov nad 18 rokov má identifikovateľný tumor. Imunizačný mechanizmus pri neprítomnosti tumoru nie je známy, jedným z možných spúšťačov je vírusová infekcia (3). Odhaduje sa, že približne 1 % zo všetkých príjmov na jednotku intenzívnej starostlivosti spomedzi pacientov vo veku 18 až 35 rokov má túto autoimúnnu encefalitídu. V porovnaní s podobnými autoimúnnymi alebo paraneoplastickými poruchami sa preto anti-NMDAR encefalitída zdá byť častejšia (6), dokonca by mohla mať vyššiu incidenciu ako herpetická encefalitída (3).

Priebeh ochorenia

Ochorenie prebieha v typických fázach. Z hľadiska psychiatrie je zaujímavé, že ochorenie začína aj končí psychickými príznakmi.

Prodrómy

Približne 70 % pacientov malo prodrómy podobné viróze: horúčka, bolesti hlavy, zápal horných dýchacích ciest, nevoľnosť, hnačka, myalgie, apatia. Tieto príznaky sa objavujú v priemere 5 dní (nie viac než 2 týždne) pred začiatkom zmien v správaní (6).

Psychotické príznaky

Klinický obraz psychózy je natoľko presvedčivý, že väčšinu pacientov ako prvý vidí psychiater. Okrem toho v tejto fáze nebývajú prítomné neurologické príznaky. Dominujú **bludy, poruchy vnímania, dezorganizované myslenie a konanie**. Pacienti majú často úzkosť, sú agitovaní, paranoidní, afektívne labilní, ich správanie môže byť bizarné, mnohí sú agresívni. Je zaujímavé, že zatiaľ čo u dospelých sú bežné psychotické symptómy, u detí sa často manifestuje manická symptomatika, iritabilita, výbuchy zlosti, poruchy spánku, hyperaktivita a hypersexualita. Popri zmenách správania sa často rozvíja kognitívna deteriorácia a poruchy reči. Časté sú krátkodobé poruchy pamäti a zmätenosť, ťažkosti so zvládaním aktivít bežného života. V niektorých prípadoch môžu byť kognitívne zmeny prítomné už v ranej fáze ochorenia a iba subsyndromálne, takže spôsobia napríklad len zhoršený výkon v škole. Pacienti všetkých vekových skupín často zažívajú progresívny úpadok rečových schopností vrátane alogie, echolalie,

perseverácie, dyzartrie a mutizmu. Fáza psychotických príznakov trvá 1 – 3 týždne. V niektorých prípadoch plnej prezentácii psychotických symptómov predchádzali jemnejšie behaviorálne a osobnostné zmeny (6).

Neurologické komplikácie

Po prvotných psychických zmenách nasleduje globálnejšie narušenie vedomia a znížená reaktivita, niekedy progredujúca do stavu podobného **katatónii** s **mutizmom** (nehybne) otvorenými očami, alebo v iných prípadoch, so zvýšenou agitovanosťou. Toto štádium je sprevádzané abnormálnymi pohybmi (ako sú **orofaciálne dyskínézy, dystonické postúry a choreatické pohyby končatín**) a autonómnou instabilitou (hypertermia, tachy- alebo bradykardia, hypo- alebo hypertenzia). Ďalšou bežnou komplikáciou v tomto štádiu je hypoventilácia, obzvlášť u dospelých, často centrálneho pôvodu a vyžaduje podporu respirácie niekedy až 2 mesiace.

Ďalšou dominujúcou črtou anti-NMDAR encefalitídy sú **epileptické záchvaty**, pričom vyššiu intenzitu a frekvenciu majú v skorších fázach ochorenia. Jedna štúdia zistila, že viac než 25 % ženských pacientok vo veku medzi 18 – 45 rokov s novozistenou epilepsiou (a vo väčšine prípadov s prídavnými neuropsychiatrickými príznakmi) malo anti-NMDA receptor protilátky a nebolo možné identifikovať žiadnu inú etiológiu záchvatov. Záchvaty sú parciálne motorické alebo komplexné a objavujú sa takmer v 80 % prípadov. Pacienti sú počas tejto fázy liečení na jednotkách intenzívnej starostlivosti a u mnohých fluktuuje úroveň vedomia (6).

Zotavenie

Proces zotavenia prebieha po fázach späť, ako sa rozvíjalo ochorenie a potrebné obdobie hospitalizácie je obvykle 3 – 4 mesiace. Vegetatívne a respiračné funkcie sa normalizujú, následne sa upravujú pohybové abnormality. Podobne ako pri iných komplikovaných ochoreniach, kognitívne a psychické funkcie sa zlepšujú najpomalšie. Po nadobudnutí vedomia a schopnosti vyjadrovania sa môžu znovuobjaviť psychotické príznaky a agitácia.

Aj preto býva nutná intenzívna sedatívna medikácia, ktorá bráni úplnému zotaveniu kognitívnych funkcií už počas akútnej hospitalizácie. V porovnaní s inými synaptickými encefalitídami je miera relapsov pri anti-NMDA receptor encefalitíde relatívne nízka (20 – 25 %). Niekedy býva relaps spustený prerušením farmakoterapie (6).

Neskoré kognitívne a behaviorálne následky

Približne 85 % pacientov má ešte po prepustení z nemocnice signifikantné kognitívne a behaviorálne poruchy, ktoré vyžadujú dohľad a rehabilitáciu. Mesiace až roky trvá, kým sa vrátia na svoju východiskovú úroveň fungovania. K symptómom patrí deficit exekutívnych funkcií, mnestické deficity, impulzivita, dezinhibícia správania a poruchy spánku. U niektorých pacientov dokonca pretrvávajú príznaky ako hypersexualita, hyperfágia, hypersomnia, iritabilita alebo emočná nivelizácia (6).

Diagnostika

Diagnóza u pacientov s anti-NMDAR encefalitídou vyžaduje vyšetrenie likvoru, kde býva prítomná lymfocytárna pleiocytóza, zvýšené IgG, oligoklonové protilátky. Diagnóza je postavená na dôkaze protilátok proti NMDA receptoru v likvore. Dôležité je uviesť, že aj na Slovensku už sú laboratória, ktoré vyšetrujú likvor na prítomnosť anti-NMDAR protilátok, ako aj ďalších typov protilátok vyskytujúcich sa pri limbických encefalitídach. MRI je u 50 % pacientov normálne, ak sú prítomné abnormality, ide o T2 alebo FLAIR hyperintenzity kortikálne alebo subkortikálne. EEG je obvykle normálne alebo vykazuje spomalenie základnej aktivity do pásma delta-théta (10). Diferenciálna diagnostika sa v prvom rade zameriava na vírusové encefalitídy. 75 % pacientov je najskôr vyšetrených psychiatrom, na základe klinického obrazu sa uvažuje o akútnej psychóze, mánií s alebo bez psychotických príznakov, intoxikácii drogami alebo simulácii. Ak je následne začatá liečba psychotických príznakov antipsychotikami a objaví sa rigidita, hypertermia, autonómna instabilita a porucha vedomia, vedie to k podozreniu na malígny neuroleptický syndróm. Veľa pacientov s anti-NMDAR encefalitídou má aj zvýšenú hladinu kreatínkinázy. Ostatné synaptické encefalitídy sa môžu tiež manifestovať podobnými príznakmi ako anti-NMDAR encefalitída (6).

Liečba

Liečba spočíva v odstránení tumoru, ak je prítomný, a v agresívnej **imunoterapii** – podávanie kortikoidov, IVIG, plazmaferéza. Ak účinok nie je dostatočný, odporúča sa rituximab a/alebo cyklofosfamid (11). Približne 75 % pacientov sa úplne uzdraví alebo má len mierny deficit, zatiaľ čo 25 % zostáva výraznejšie postihnutých (2), mortalita je okolo 4 %. U pacientov, ktorí nemali tumor (mávajú častejšie relapsy) sa odporúča kontrainálna imunosupresívna liečba prinajmenšom

rok a pravidelný skrining na ovariálny tumor počas nasledujúcich 2 rokov.

Čo sa týka zvládania psychotických príznakov, boli vyskúšané rôzne prístupy od vysokých dávok antipsychotík až k ECT. Prehľad literatúry ukazuje, že vysoká miera dopamínovej blokády u agitovaných pacientov vyvoláva či zhoršuje dyskínézy a dystonické pohyby. Súvisí to aj s tým, že zväčša ide o antipsychoticky naivných pacientov. Použitie liekov ako je haloperidol, môže sťažovať rozlišovanie medzi anti-NMDAR encefalitídou a malígnym neuroleptickým syndrómom, aj preto je lepšie sa incizívnym antipsychotikám vyhnúť. Užitočné sa zdajú byť sedatívne benzodiazepíny a anticholinergiká. Na zvládanie afektívnych príznakov je vhodná kyselina valproová, čo má aj sekundárny benefit na profylaxiu záchvatov. Trazodón je dobrý podporový prostriedok na úpravu spánku. U pacientov s anti-NMDAR encefalitídou, ktorí majú psychotické príznaky a sú agitovaní, sa odporúča začať liečbu kvetiapiénom (6).

Elektrokonvulzívna terapia bola v niektorých prípadoch úspešná, pričom išlo o pozoruhodné zotavenie. Psychóza, bludy, stupor a katatónia rýchlo zmizli. Lenže zlepšenie je obvykle čiastočné alebo prechodné a vždy je nutná liečba základnej etiológie. Mechanizmus účinku ECT zostáva nejasný. V animálnych modeloch sa ukázalo, že ECT spôsobuje up-reguláciu NMDA receptorov. To by vysvetľovalo efekt ECT u anti-NMDAR pozitívnych pacientov, nakoľko pri encefalitíde boli NMDA receptory down-regulované (12).

Protilátky proti NMDA receptoru a akútna psychóza

Autoimúna encefalitída nie je jediné ochorenie, pri ktorom boli detekované protilátky proti NMDA receptoru v likvore. Vyskytujú sa napríklad aj u pacientov s narkolepsiou a Encephalitis Lethargica (EL), ale iba u tých, ktorí mali zároveň ťažké psychotické príznaky (12). Ponúka sa interpretácia, že pozitívna NMDA protilátok je špecificky spätá s výskytom psychotických príznakov. Dôsledkom pôsobenia protilátok je hypofunkcia NMDA receptora. Hypofunkcia NMDA receptorov je (podľa hypotézy Olneya a Farbera, 1995) kľúčovou poruchou vysvetľujúcou rozsiahlu dysfunkciu monoaminergickej neurotransmisie i následné morfológické atrofické zmeny pri schizofrénii (5).

Nápadná podobnosť klinického obrazu medzi anti-NMDAR encefalitídou a schizofréniou viedla k úvahe, či aspoň u časti pacientov diagnostikovaných ako schizofrénia nevyvolalo

ochorenie pôsobenie protilátok proti NMDA receptoru.

Je to v súlade s názorom E. Bleulera, ktorý používal pojem „schizofrénie“, čím poukazoval na klinickú heterogenitu ochorenia, ktorá môže byť podmienená rôznymi patofyziologickými mechanizmami. Popri uznávaných teóriách ako neurovývinová, dopamínová a glutamátová hypotéza, sa výskum zameriava aj na možný infekčný, zápalový či autoimúnný komponent v podskupinách pacientov. Protilátky namierené proti mozgovému tkanivu (ktoré je relevantné pre schizofréniu) môžu predstavovať spojenie medzi imunitnými abnormalitami a narušenou neurotransmisíou. Súvisí to priamo aj s liečbou. V klinických štúdiách s inhibítormi cyclo-oxygenázy-2 sa ukazuje priaznivý účinok protizápalovej liečby pri schizofrénii, najmä v jej skorom štádiu (9).

Testovanie séra psychiatrických pacientov (ktorí nemali žiadne vyššie uvedené neurologické príznaky) viedlo k prekvapivým výsledkom. U časti z nich naozaj bola potvrdená pozitívita protilátok proti NMDA receptoru. Popri tom sa zároveň ukázal jasný rozdiel medzi skupinami pacientov podľa diagnóz, zvýšená prevalencia protilátok sa potvrdila u akútnych pacientov s novodiagnostikovanou schizofréniou, na rozdiel od pacientov s veľkou depresívnou poruchou a pacientov s hraničnou poruchou osobnosti. U dvoch pacientov pôvodne diagnostikovaných ako katatónia a schizofrénia bola retrospektívne potvrdená diagnóza anti-NMDAR encefalitídy. Vyskytujú sa totiž aj mierne alebo nekompletné formy tohto ochorenia s dominujúcimi alebo dokonca izolovanými psychickými príznakmi (10). Táto diagnóza by sa preto mala stať súčasťou diferenciálnej diagnostiky akútnej psychózy. Predpokladá sa, že profil symptómov pri anti-NMDAR encefalitíde závisí od intenzity účinku protilátok na denzitu NMDA receptorov. Je to podobné tomu, čo ukázali pozorovania po užití ketamínu a fencyklidínu. Nízke dávky týchto NMDAR antagonistov spôsobujú psychózu, anxiétu, agitovanosť, narušenie pamäti, zníženie odpovedí na bolesť a ochudobnenie reči; zatiaľ čo vysoké dávky spôsobujú anestéziu, stav neschopnosti reagovať s katatónnymi rysmi, orofaciálnymi dyskinézami a dyskinézami končatín, autonómnou labilitou a záchvatmi (10).

Zandi et al., sa zamerali na testovanie pacientov s počínajúcou schizofréniou, ktorí nemali ani epileptické záchvaty, ani pohybové poruchy, či iné neurologické príznaky. Medzi 46-timi pacientmi testovanými na začiatku rozvoja ochorenia, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre

schizofréniu podľa DSM-IV, našli 3 prípady (6,5 %) s pozitívnymi anti-NMDAR protilátkami. U žiadneho z nich sa v ďalšom priebehu nerozvinuli neurologické príznaky, mali normálne MRI, nebol u nich zistený tumor ani žiadne iné autoimúnné ochorenie. Zároveň opísali prvý prípad pacienta s anti-NMDAR protilátkami a čisto psychiatrickou symptomatikou, ktorý odpovedal na imunoterapiu – plazmaferézu a perorálny prednisonol (13). Následne od novembra 2009 do mája 2012 identifikovali ďalších 13 takýchto psychiatrických pacientov. Dôvody, pre ktoré ich vybrali na testovanie boli: prvá epizóda schizofrénie, rezistencia na liečbu, katatónia, zhoršené kognitívne schopnosti. Všetci mali závažnejšie príznaky psychózy, ako pozitívne, tak negatívne (merané PANSS škálou), v porovnaní s pacientmi bez pozitívnych protilátok. Štyria mali katatónnu symptomatiku s mutizmom, ambitendenciou a stereotypiami striedajúcu sa s obdobiami agitovanosti. Dvaja mali orofaciálne dyskinézy. Ani u jedného z nich sa nevyvinula „klasická“ autoimúnná encefalitída alebo iná neurologická diagnóza. Nemali epileptické záchvaty. Dôležité je uviesť, že štyria z nich boli rezistentní voči liečbe antipsychotikami. Traja po liečbe antipsychotikami kolabovali, liečba musela byť ukončená. Šesť pacientov bolo následne liečených iba imunoterapiou (bez antipsychotík) a psychotická symptomatika u nich ustúpila. Zaujímavé je, že spomedzi pacientov s chronickou schizofréniou, ktorí tvorili kontrolnú skupinu, ani jeden nemal protilátky proti NMDA receptoru (8, 13).

Výsledky štúdií skúmajúcich séroprevalenciu anti-NMDAR protilátok u zdravých jedincov sa rôznia od 0,4 % do 10 %, avšak v druhom prípade išlo o štúdiu s veľkým počtom subjektov (> 2 800). Aby mohli patologicky pôsobiť, musia byť anti-NMDAR protilátky prítomné v mozgu, a to je možné buď pri narušenej hematoencefalickej bariére (HEB), alebo pri intratekálnej syntéze protilátok B lymfocytmi. Intaktná hematoencefalická bariéra je kľúčovým protektívnym faktorom proti cirkulujúcim protilátkam. Naopak, jej dysfunkcia môže predstavovať hlavný rizikový faktor pre škodlivé účinky periférnych protilátok proti centrálnemu nervovému systému. Narušenie HEB možno anticipovať u pacientov s anamnézou pôrodných komplikácií či neurotraumy (4).

Záver

Anti-NMDA receptor encefalitída je pomerne nové neurologické ochorenie, ktorého klinický obraz je nápadne podobný schizofrénii. U pacientov s prvou epizódou psychózy by mala byť zvažovaná aj táto etiológia v rámci diferenciálnej

diagnostiky. Liečbou voľby je imunoterapia a pri včasnej diagnostike a liečbe je prognóza dobrá.

Sľubné výsledky nedávnych výskumov podporujú teóriu o potenciálnej úlohe protilátok proti NMDA receptoru v etiológii schizofrénie u časti pacientov. Prinášajú aj prvé skúsenosti s imunoterapiou namiesto podávania antipsychotík.

Literatúra

1. Dalmau J, Tuzun E, Haiyan Wu, Masjuan J, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25–36.
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–1098.
3. Deakin J, Lennox B, Zandi M. Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.018>.
4. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Ehrenreich H, et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Molecular Psychiatry*. 2013; doi:10.1038/mp.2013.110.
5. Hoschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Praha, ČR: TIGIS; 2004.
6. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7(3):189–193.
7. Lennox B, Alasdair C, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2012;200:92–94.
8. Lennox B, Zandi M, Deakin J, Coles A, Scoriels L, Jones P, Coutinho E, Vincent A. NMDA receptor antibodies in first episode psychosis: prevalence and clinical phenotype. *Schizophrenia research*. Volume 153, Supplement 1, Page S35. 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70116-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70116-1).
9. Muller N, Myint A-M, Krause D, et al. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;42:146–153. In: *Psychiatrie*. 2013, 4: 215.
10. Steiner J, Walter M, Wenzel G, Sarnyai Z, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia [online]. *Jama Psychiatry*. 2013. Available from: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/>>.
11. Sýkora P, Buzassýová D, Balažovjehová K, Kolníková M, Riedel R. Neurologické ochorenie so psychiatrickou symptomatológiou. Kazuistika autoimúnnnej anti-NMDAR encefalitídy. *Pediatrica pre prax*. 2013;14(4):162–163.
12. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features [online]. *BMC Psychiatry*. 2012. Available from: <<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/37>>.
13. Zandi M, Irani S, Lang B, Waters P, Jones P, Lennox B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neuro*. 2011;258:686–688.

MUDr. Zdenka Trokanová

II. oddelenie, Psychiatrická nemocnica
Veľké Zálužie
Rínok 334, 951 35 Veľké Zálužie
zdenka.trokanova@pnvz.sk

