

Anti-NMDA (N-metil-D-aszparaginsav) receptor enkefalitisz: irodalmi összefoglaló, esetismertetés és kutatási terv

HERMÁN LEVENTE¹, ZSIGMOND RÉKA ILDIKÓ¹, PÉTER LÁSZLÓ² ÉS RÉTHELYI JÁNOS^{1,3}

¹ Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

² Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Pszichiátriai Osztály, Budapest

³ MTA-SE NAP-B Molekuláris Pszichiátriai Kutatócsoport, Budapest

Az anti-NMDAR (N-metil-D-aszparaginsav receptor) enkefalitisz, melyet mint új betegséget először 2007-ben írtak le, az esetek felében paraneopláziás eredetű, autoimmun limbikus enkefalitisz. Mivel a betegség bevezető szakaszában a pszichiátriai tünetek dominálnak, az esetek 60-70%-ában a betegek először pszichiátriai fekvőbeteg osztályra kerülnek. Az esetek többségében később a limbikus enkefalitiszekre jellemző neurológiai tünetek is kialakulnak. A diagnózis a klinikai tünetek mellett a speciális autoantitestek kimutatásán alapul. Egyéb laborvizsgálatok, képalkotó vizsgálatok, illetve az EEG nem specifikusak. A betegség kezelése a szupportív (adott esetben intenzív osztályos ellátás) és tüneti terápia mellett plazmaferézis, szteroid lökésterápia, illetve hosszabb távon egyéb immunszuppresszív kezelés. Amennyiben a betegség paraneopláziás eredetű (leggyakrabban ovarium teratoma), elsődleges a tumor eltávolítása. A betegség még intenzív terápia mellett is potenciálisan halálos kimenetelű, de az eddigi eredmények alapján adekvát terápia mellett a hosszú távú prognózis jó, bár a rehabilitáció hónapokat vesz igénybe. A típusos betegségfolyás mellett az utóbbi években egyre több olyan esetleírás született, amikor a betegség csak pszichiátriai tünetekkel, elsősorban pszichózissal, dezorganizált viselkedéssel járt, de szintén jól reagált immunszuppresszív terápiára. Ezek a betegek nehezebben kerülnek felismerésre, gyakran induló szkizofrénia gyanúja miatt nagy dózisú antipszichotikus terápiában részesülnek, amelyre rendszerint különösen érzékenyen reagálnak. Felmerült a lehetőség, hogy sok terápiaerezisztens szkizofréniával kezelt páciens valójában anti-NMDAR enkefalitiszben szenved és ezért más terápiát igényelnek. Az utóbbi évek kutatásai ezt nem igazolták, bár a kimutatható anti-NMDAR antitestek és a pszichotikus betegségek kapcsolata még nem tisztázott. Cikkünkben a betegséggel és annak pszichiátriai vonatkozásaival kapcsolatos fontosabb kutatások ismertetése után egy csak pszichiátriai tünetekkel járó, anti-NMDAR enkefalitiszben szenvedő páciens kezelését, valamint egy most induló kutatás tervét mutatjuk be.

(Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(4): 199–208)

Kulcsszavak: NMDA, enkefalitisz, pszichózis, szkizofrénia, autoimmun

Az anti-NMDAR enkefalitisz egy ritka, autoimmun eredetű neurológiai betegség, amelynek pszichiátriai jelentőségét az adja, hogy a betegség az esetek többségében pszichés tünetekkel indul, ezért a betegek 60-70 százaléka pszichiátriai osztályra kerül felvételre. Néhány évvel a betegség első leírását követően, ahogy az antitesteket kimutató diagnosztikai eljárások könnyen elérhetővé váltak a klinikumban, egyre több olyan esetet publikáltak, amelyeknél a betegségre addig jellegzetesnek tartott neurológiai eltérések nem, csak a hirtelen induló pszichotikus tünetek voltak jelen. Ezekben az esetekben is rend-

szerint teljes remissziót lehetett elérni időben kezdett immunszuppresszív terápiával. Bár korábban ezeket az eseteket a betegség egy enyhébb manifesztációjának tartották, ma felmerül a lehetőség, hogy bár ugyanazok az antitestek vannak jelen, a pontos patomechanizmusa eltérő a csak pszichiátriai tünetekkel járó formának.

Mivel az anti-NMDAR enkefalitisz a leggyakoribb enkefalitisz formák közé tartozik, illetve általában pszichiátriai tünetekkel kezdődik, ma már egy akut ellátást adó pszichiátriai osztály mindennapos diagnosztikai munkájához szükséges a betegség leg-

fontosabb tüneteinek, illetve általános lefolyásának ismerete. Bár differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a hirtelen induló endogén pszichózisok jönnek szóba, megelőző drogfogyasztás esetén – a hasonló klinikai kép miatt – külön kihívást jelenthet a drog-indukálta pszichózistól való elkülönítés (Hau et al., 2016). A korai diagnózis felállítása azért is fontos, mert az időben megkezdett kezelés meghatározza a későbbi kimenetelt.

ETIOLÓGIA

Az első, anti-NMDAR antitestek által mediált enkefalitiszben szenvedő betegek eseteit 2005-ben írták le Vitaliani és munkatársai (Vitaliani et al., 2005). Négy fiatal nőbetegnél figyeltek meg hasonló lefolyású, limbikus enkefalitisznek megfelelő képet és mutattak ki paraneopláziás eredetű autoantitesteket, amelyeket ekkor még nem azonosítottak. A fenti esetek háttérében ovárium teratomát találtak, amelynek sebészi eltávolítását követően három beteg állapota hónapok alatt teljesen rendeződött. 2007-ben részben a fenti esetek fagyasztott mintái alapján azonosították Dalmau és munkatársai első ízben a betegségért felelős anti-NMDAR antitesteket (Dalmau et al., 2007). Egy későbbi, összességében 577 esetet feldolgozó kutatás során (Titulaer et al., 2013) 21 év volt a betegek átlagéletkora (medián) a betegség indulásakor, a legfiatalabb 8 hónapos, a legidősebb 85 éves volt. A betegségben szenvedőknél a nemek aránya 4:1-hez volt a nők javára. Az összes eset kb. 40%-ában igazoltak tumort, elsősorban ovárium teratomát. Ez az arány férfiak és gyermekek esetében jóval alacsonyabb volt, elsősorban fiatal felnőtt nőbetegeknél igazolódott a folyamat paraneopláziás eredete.

PATOMECHANIZMUS

Az NMDA receptor a glutamát rendszerhez tartozó, négy tetramerből álló, a sejtfelszínen elhelyezkedő receptor. Az agy különböző régióiban különböző alternatív splicing révén eltérő alegységek expresszálódnak, a két legfontosabb alegység az NR1, amely glicint, illetve az NR2, amely glutamátot köt (Cull-Candy et al., 2001). Az anti-NMDAR enkefalitiszben az NR1 alegység ellen termelődik immunglobulin G (IgG) típusú antitest. Az antitestek hatására a receptorok intracelluláris internalizációja történik, amelynek mértéke arányos a szérumban, illetve likvorban mért antitest-titerrel (Hughes et al., 2010). A receptorok down-regulációja, ezáltal a glutamát-mediálta excitátoros folyamatok elégtelensége felelős a tapasztalt

talt kognitív funkció csökkenésért és pszichotikus tünetekért, amely nagy hasonlóságot mutat NMDA antagonisták hatásaival, amelyek alapján már korábban megszületett a szkizofrénia „glutamát-hipotézise”.

A fenti folyamat reverzibilis: a likvorban keringő antitestek titerének csökkenésével a receptorok visszakérikülnek a neuronok felszínére, a klinikai állapotban ezt követi a tünetek részleges vagy teljes remissziója.

A BETEGSÉG LEFOLYÁSA

A betegség az esetek döntő többségében nem specifikus, vírusfertőzés-szerű prodromális tünetekkel indul, ezt követően jelentkeznek a pszichiátriai panaszok (Dalmau et al., 2008). A súlyos, hallucinációkkal, kognitív funkcióromlással, téveszmékkel, dezorganizált viselkedéssel, katatón tünetekkel járó állapot napok, olykor órák alatt alakul ki. Főleg a betegség első fázisában jellemzőek a hangulati tünetek, a későbbiekben az alvászavarok ciklus felbomlását észleljük. Extrém agitáció, de napokig tartó katatón stupor is kialakulhat, a malignus katatónia kialakulása életet veszélyeztető állapot lehet. A későbbiekben a mozgászavarok fokozódnak, új tünetek (orofaciális diszkinéziák) jelentkezhetnek, epilepsziás (döntően tónusos-klónusos) roham alakulhat ki, jellemző a vegetatívum zavara (vérnyomásingadozás, hipertermia), illetve centrális hipoventilláció. Elsősorban az utóbbiak miatt az esetek 70-75%-ában intenzív osztályos kezelés válik szükségessé.

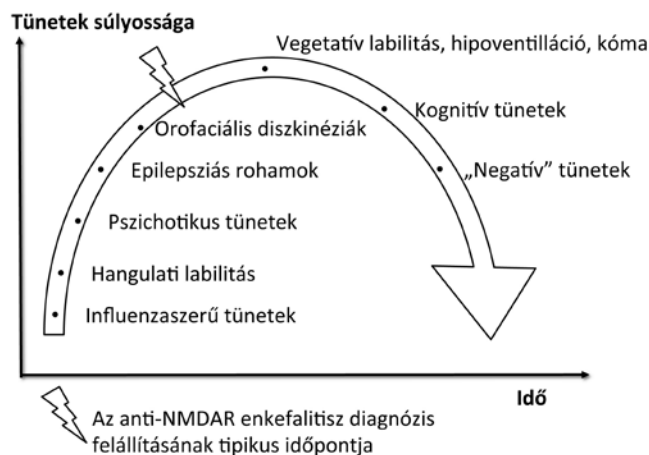
Az állapot javulása hetek-hónapok alatt következik be, a teljes felépülés akár egy-másfél évet is igénybe vehet. Először a neurológiai és vegetatív tünetek terén észleljük a javulást, később a pszichotikus állapot fokozatos rendeződése figyelhető meg. A kognitív képességek és a hangulati élet zavarai csak hónapok, akár egy-két év alatt rendeződnek, az esetek kisebb részében nincs teljes remisszió, ezek tartós károsodása marad vissza.

Korán diagnosztizált, adekvátnan kezelt esetekben a mortalitás 3-4% körüli, 24 hónap alatt a betegek kb. 80%-a mutat közel teljes tüneti remissziót (Titulaer et al., 2013).

DIAGNOSZTIKA

Az anti-NMDAR enkefalitisz diagnosztikájában a klinikai kép mellett elengedhetetlen a szérumban és likvorban is igazolt, az NMDA receptor GluN1 alegysége ellen termelődő Ig G típusú antitestek kimutatása (Dalmau et al., 2011). A gyakorlatban limbikus enkefalitisz gyanúja esetén a fenti vizsgálatot

1. ábra Az anti-NMDAR enkefalitisz tüneteinek alakulása az idő függvényében



autoimmun enkefalitisz panel részeként végzik el. Ez in vitro sejtenyészetben expresszáltott fehérje epitópokhoz való kötődés vizsgálatával valósítható meg. Az immunglobulin M (IgM) és immunglobulin A (IgA) típusú, illetve az NMDA receptor más alegységei ellen termelődő antitestek klinikai jelentősége, diagnosztikus értéke még nem tisztázott.

Bár az első vizsgálatok alapján úgy tűnt, mind a szérumban, mind a likvorban végzett vizsgálatok nagy szenzitivitással bírnak; egy újabb kutatás a szérumban a korábbiakhoz képest jóval alacsonyabb arányban (63%) igazolt antitesteket (Wang et al., 2015).

A képzővizsgálatoknak (elsősorban koponya MRI- és kismedencei CT-vizsgálat) a differenciáldiagnosztikában (vírus enkefalitisz kizárása) és a paraneopláziás eredet igazolásában van jelentősége. Anti-NMDAR enkefalitisz koponya MRI-felvételén nem látunk eltérést. Az EEG az esetek többségében diffúz meglágyulást mutat, specifikus eltérések nincsenek.

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A terápiás lehetőségek között jelenleg még nincsen konszenzus. Amennyiben ovárium teratomát (vagy más tumort) lehet igazolni, annak sebészi eltávolítása lerövidíti a gyógyulást, csökkenti a relapszus esélyét (Titulaer et al., 2013). Szupportív kezelés mellett első vonalbeli immunterápiaként szteroid-kezelés, intravénás immunglobulin (IVIG) terápia és plazmaferezis jönnek szóba, ezek mellett az esetek felében már 4 hét alatt érdemi javulást észleltek. Másodvonalbeli terá-

piának számít a rituximab és ciklofoszfamid kezelés, amelyek az első vonalbeli kezelések sikertelensége esetén is hatékonyak lehetnek.

Fontos része a választandó terápiának a pszichiátriai tünetek kezelése. Mostanáig ezzel a kérdéssel nagyon kevés esetleírás, publikáció foglalkozik, éppen ezért nehéz hatékony, bevett kezelési gyakorlatról beszélni. A fő problémát okozó pszichiátriai tünetek a hallucinációk, téveszmék, agitáció, agresszió, az alvás-ébrenlét ciklus súlyos zavara, katatón tünetek, illetve hangulati zavarok. Az egyértelműnek tűnik, hogy a típusos antipszichotikumok, ezek közül a leggyakrabban használt haloperidol nem hatékony a pszichotikus tünetek, és kevésbé hatékony az agitáció esetén, viszont a katatón tüneteket súlyosbíthatja, fokozott a neuroleptikus malignus szindróma kialakulásának is az esélye. Az atípusos antipszichotikumok (olanzapin, aripiprazol, risperidon) hatékonyabbnak bizonyultak, de az extrapiramidális mellékhatások miatt fokozott óvatosság szükséges. A katatón tünetcsoport medikációjában elsősorban benzodiazepineket javasolnak (lorazepam, clonazepam), amelyek antikonvulzív hatásuk miatt is elsőként választandók. Az alvás-ébrenlét ciklus normalizálásában nem bizonyultak hatékonyan a szedáló mellékhatással bíró antipszichotikumok, az eddigi tapasztalatok a trazodon hatékonyságát igazolták.

Fontos és még nyitott kérdés az elektrokonvulzív terápia (ECT) alkalmazása. Úgy tűnik, súlyos katatón tünetek esetén kifejezetten jó hatékonyságú (80-90%), és mellékhatásai az antipszichotikumokéhoz képest minimálisak. Malignus katatónia esetén, amelynek

a mortalitása akár 20% is lehet, mindenképpen megfontolandó az ECT, a bevett gyakorlatnál akár sűrűbben is alkalmazva (Braakman et al., 2010).

Összességében elmondható, hogy az egyéb eredetű súlyos pszichotikus állapotokhoz képest anti-NMDAR enkefalitiszben kifejezetten óvatosan használhatóak az antipszichotikumok, lehetőleg kerülni kell az extrapiramidális mellékhatásokkal bírót, az ECT katonán tünetcsoport esetén megfontolandó (Chapman és Vause, 2011).

ANTI-NMDAR ENKEFALITISZ A PSZICHIÁTRIÁBAN

Az anti-NMDAR enkefalitiszek közel 80%-ában pszichiátriai osztályon kerül sor az első szakvizsgálatra és kezelésre is. A neurológiai tünetek, amikor a klinikai kép már enkefalitiszre utal, csak hetekkel, olykor hónapokkal a pszichózis megjelenését követően jelentkeznek. A korai kezelés jelentősége a hosszú távú prognózist illetően még nem ismert, de feltételezhető, hogy a kimenetel korai adekvát kezeléssel javítható. Első pszichózis jelentkezésekor történő szűrővizsgálat rutinszerűen még sem Magyarországon, sem máshol nem terjedt el.

Az első igazolt anti-NMDAR enkefalitiszes esetek világszerte felkeltették a pszichiáterek érdeklődését, kutatások indultak, amelyek szkizofrén vagy első pszichotikus epizódon átesett betegek körében vizsgálták anti-NMDAR antitestek jelenlétét. A betegség kezdetekor jelentkező, a szkizofrénia egyes formáira specifikus jegeket mutató pszichózis felvetette annak a lehetőségét, hogy a szkizofrénia egy részében valószínűleg egy kevésbé súlyos (alacsonyabb autoantitest titerrel járó), autoantitestek mediálta folyamatról van szó, és ezzel új kezelési lehetőségek merülnének fel (Barry et al., 2011).

Ellentmondásos eredmények születtek, amely részben abból adódik, hogy a különböző vizsgálatok között jelentős módszertani eltérések voltak, mind a vizsgált beteg populáció (első pszichózis vagy krónikus szkizofrénia), mind a vizsgált antitestek (IgA-osztályok, NMDAR receptor alegységek) tekintetében.

Zandi és munkatársai 46 első pszichózissal kezelt beteget vizsgáltak meg, és közülük 3-nál igazoltak IgG típusú anti-NMDAR antitesteket, valamint a vizsgált krónikus szkizofrénia szérumban nem találtak anti-NMDAR antitesteket (Zandi et al., 2011). Masdeu 2012-es publikációjában leírja, hogy az általuk vizsgált 80 első pszichózissal diagnosztizált, 1 év múlva a szkizofrénia kritériumoknak megfelelő

páciensek közül egyiknél sem találtak anti-NMDAR antitesteket, mint ahogy a 40 fős kontrollcsoportban sem (Masdeu et al., 2012).

Steiner és munkatársai 2013-as kutatásában 121 szkizofrén (nem feltétlen első pszichózisban szenvedő) beteget vizsgáltak, két esetben találtak IgG típusú antitesteket, azonban ebben a két esetben a későbbiekben megerősítették az anti-NMDAR enkefalitisz diagnózist, így kikerültek a szkizofrén csoportból. Az IgA és IgM típusú antitesteket szkizofrén betegek 10%-ánál azonosítottak, miközben a kontrollcsoportban csak 0,4%-ban (Steiner et al., 2013). Egy későbbi vizsgálatuk azonban (Steiner et al., 2014), amely során a minták egy részét szenzitívebb módszerekkel újratestelték, magasabb arányokat mutatott a kontrollcsoportban (7%), ez esetben már nem volt statisztikai különbség a szkizofrén és kontroll csoport között (Steiner, Teegen et al. 2014). Emellett két egészséges mintából is azonosítottak IgG típusú antitesteket. Hasonló eredményt hozott Hammer és mtsai. kutatása, amely mind szkizofrén betegek, mind a kontrollcsoport mintáiban 10% nagyságrendben talált IgM és IgA típusú anti-NMDAR antitesteket. A cikkben felvetették, hogy a szérumban található IgA és IgM antitesteknek önmagukban nincs jelentőségük, csak ha valamilyen oknál fogva (neurotrauma, születési komplikáció, méhen belüli fertőzések) sérül a vér-agy gát (Hammer et al., 2014).

Tsutsui és munkatársai 2012-es kutatása 61 beteget tesztelt anti-NMDAR antitestekre, akik közül 10-nél igazolták a keresett antitesteket. Öt beteget vizsgáltak enkefalitiszsel, ötöt narkolepszia és pszichózis diagnózisokkal, 41-et pedig szkizofrénia vagy szkizoaffektív betegség diagnózissal. Közülük sorrendben három, három és négy esetben igazoltak anti-NMDAR antitesteket. Fontos kiemelni, hogy a talált tíz esetből hétnél nem voltak vagy csak nagyon enyhe formában voltak jelen enkefalitiszre utaló neurológiai tünetek (epilepsziás rohamok, vegetatív instabilitás).

A 10 eset között a nők férfiakhoz viszonyított aránya 8:2-höz volt, ami megfelel a korábbi statisztikáknak, 2 esetben találtak ovárium teratomát, mindkét esetben döntően pszichiátriai tünetek domináltak, neurológiai tünetek nélkül. A betegek pszichotikus tünetei nem vagy csak kis mértékben csökkentek az alkalmazott antipszichotikumok hatására, de az esetek többségében az ECT kezelés hatékonynak bizonyult (Tsutsui et al., 2012).

Kanbayashi egy 2014-es publikációban felveti, hogy a döntően pszichiátriai tünetekkel járó anti-NMDAR antitestre pozitív betegek sok szempontból (nagy nő/ffi arány, 20-30 év közötti hirtelen kezdet,

1. táblázat Korábbi kutatási eredmények összefoglalása

| | Vizsgált betegcsoport | Bevont betegek | Eredmények | Megjegyzés |
|-----------------------|-----------------------------|----------------|---|--|
| Zandi et al. (2011) | Első pszichózis | 46 | 3 pozitív IgG minta | |
| Masdeu (2012) | Első pszichózis | 80 | Nem volt pozitív IgG | |
| Steiner I. (2013) | Szkizofrén betegek | 121 | 2 pozitív IgG minta, egészségeseknél egy sem volt. IgM, IgA szkizofréneknél magasabb arányban | A későbbiekben felülvizsgált adatok |
| Steiner II. (2014) | Szkizofrén betegek | 121 | Egészségeseknél is 2 pozitív IgG minta. IgM, IgA alosztályoknál nincs szign. különbség | Szenzitívebb módszerekkel újrazigálgat minták |
| Hammer (2014) | Szkizofrén betegek | 1378 | IgM/IgA/IgG: 69/73/8 Nem különbözött az egészséges kontrollcsoport arányaitól | Alacsony hígítás mellett is pozitívnak minősítették a mintákat. Valószínűleg ezért magas a fals pozitív esetek aránya. |
| Tsutsui (2012) | Szkizofrén + szkizoaffektív | 41 | 4 pozitív IgG minta | Atípusos lefolyású pszichózisok |
| DeWitt (2015) | Szkizofrénia spektrum | 475 | 2 pozitív IgG (valószínűleg fals poz.) | Régebben diagnosztizált, részben remisszióban lévő betegek mintái. |
| Pathmanandavel (2015) | Első pszichózis, gyermekek | 43 | 5 pozitív IgG minta | Első vizsgálat gyerek populációban |

intakt premorbid személyiség, súlyos, florid pszichotikus tünetek, kedvező válasz ECT-re) hasonlítanak a korábbi klasszifikációkban használt cikloid pszichózis, illetve atípusos pszichózis diagnózisú betegek (Kanbayashi et al., 2013).

Két 2015-ben publikált kutatás jól demonstrálja az egymásnak ellentmondó eredményeket. De Witt és munkatársai 475, korábban 3 egyéb kutatásba bevont szkizofrénia spektrumba tartozó beteg fagyasztott mintáját vizsgálták, IgG típusú antitestekre (de Witte et al., 2015). Összesen 2 beteg mintája bizonyult pozitívnak, azonban egyéb laboratóriumokban ezt nem erősítették meg, ezért végül ezeket a mintákat fals pozitívnak minősítették. A vizsgálatba nem feltétlen első pszichózisban szenvedő betegeket vontak be, és a mintavétel nem a betegség akut fázisában történt.

Pathmanandavel és munkatársai első pszichózisban szenvedő gyerekek akut fázisban levett szérumból mintákat elemeztek és hasonlították össze kontroll csoport mintáival (Pathmanandavel et al., 2015). 43 beteg gyermek közül ötnek a szérumból mintájában igazoltak IgG, egy-egy esetben pedig IgA, illetve IgM típusú antitesteket. A fenti eredményekkel kapcsolatban Kayser egy rövid publikációban óvatosságra int, további hasonló kutatásokat tart indokoltnak (Kayser, 2015).

Az egymásnak sokszor ellentmondó eredmények között meta-analízisek segíthetnek eligazodni. A témában eddig három nagyobb meta-analízis született. Ezeke elemzésében 2013-ban összesen 3 anti-NMDAR antitestekkel foglalkozó publikációt használt fel, amelyek alapján szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő IgG antitestek szkizofrén betegek, mint egészségesek szérumban (Ezeoke et al., 2013). Pollak és munkatársai egy 2014-es meta-analízisben összesen 7 kutatás, 1441 szkizofrénia spektrumba tartozó beteg mintáját hasonlította össze kontroll csoportkéval és egyedül az IgG alosztályban igazolt magasabb előfordulást a betegek körében, igaz az eredmény nem volt szignifikáns (Pollak et al., 2014). A kutatók felhívják a figyelmet a betegcsoportok és vizsgálati módszerek heterogenitására.

Pearlman és Najjar szkizofréniaiban, bipoláris betegségben, szkizoaffektív betegségben és depresszióban szenvedő páciensek mintáit összehasonlító kutatások eredményeit vizsgálták. Mindegyik betegségben nagyobb arányban fordultak elő antitestek (mindhárom Ig alosztályból), mint egészséges személyekben. Kiemelték a jelentőségét annak, hogy az antitestek a betegség előrehaladtával vagy az antipszichotikus terápia potenciális immunmoduláns hatása miatt csökkenhetnek, ezért különösen fontos

az első pszichózisban szenvedő betegek vizsgálata. Felhívják továbbá a figyelmet arra, hogy mivel még nincs nemzetközileg egységes szabály arra vonatkozóan, hogy a szérum-, illetve likvorminták milyen mértékű hígításánál tekintjük relevánsnak a minta pozitivitását, az ebben való eltérések megnehezítik a különböző kutatások összehasonlítását.

ÖSSZEFOGLALÁS, POTENCIÁLIS KUTATÁSI LEHETŐSÉGEK

A fenti vizsgálatok jól mutatják, hogy több oka is lehet annak, miért találunk egymásnak ellentmondó eredményeket, de fontos következtetéseket már ezek alapján is levonhatunk.

Az IgA és IgM típusú antitestek kóroki szerepe bizonytalan, egészséges személyeknél is nagy arányban jelen vannak, jelenleg úgy tűnik, nincs jelentőségük a szkizofrénia kialakulásában.

Az IgG anti-NMDAR antitestek megfelelő klinikai kép mellett bizonyítják az anti-NMDAR encefalitisz diagnózisát, de önmagukban jelentőségük kérdéses, hiszen más autoimmun betegségekben, illetve egészségeseknél is előfordulhatnak. Újabb eredmények alapján az esetek közel harmadában az antitestek nincsenek jelen a beteg szérumában (csak a likvorban), ez megkérdőjelezi az eddigi, főként szérum mintákon végzett kutatások eredményeit.

Az IgG antitestek nagyobb arányú előfordulását szkizofréniaiban egyelőre nem sikerült igazolni, az eddigi vizsgálatok módszertanilag jelentős kérdésekben különböztek, így további vizsgálatok szükségesek.

ESETISMERTETÉS

Az esetben szereplő páciens jelen publikációhoz engedélyt adta. A lent következő esetismertetésben nincsenek olyan adatok, vagy információk, amelyek alapján a beteg beazonosítható lenne, vagy sértenék anonimitását.

G.G. 23 ÉVES NŐBETEG

Anamnézis

A kezelésekor 23 éves nőbeteg szomatikus anamnézise negatív, pszichiátriai anamnéziséből korábbi párkapsolati krízist követő szorongásos panaszok, és emiatt rövid SSRI terápia emelendő ki. Első pszichiátriai osztályos kezelésekor gyógyszert rendszeresen nem szedett, kábítószer, alkoholt rendszeresen nem fogyasztott. Családi anamnézisből kiemelendő az anyja

depressziója és a nagyapa epilepsziája. Főiskolai hallgatóként tanult, olasz tanulmányútra készült, az első tünetek jelentkezése előtt, augusztusban fesztiválon dolgozott, az azt megelőző hetekben keveset aludt.

Első pszichiátriai osztályos kezelés (2014. 09. 03. – 2014. 11. 04.)

A páciens néhány nap alatt irritálttá vált, állandóan pörgött, nem tudott aludni. Az elektronikus készülékeket, számítógépet, telefont nem tudta használni, céltalanul pakolt a lakásban, impulzivitás jellemezte. A családtagok előzetes egyeztetést követően vitték be pszichiátriai osztályra, a beteg felvételét elfogadta. Felvételi státusza a következő volt: *Térben, időben orientált, pszichotikusan alterált tudat, terelhető, nehezen rögzíthető figyelem. Percepciózavar nem került felszínre. Inkoherenciába hajló, paranoid színezetű gondolkodás, kóros jelentőségadások. Kifejezett hangulati és érzelmi hullámzás, impulzivitás. Ambivalencia, ambitendencia. Gravis anxietas és sugárzó boldogság váltotta egymást. Pszichomotorium fluktuál a kifejezett agitáltság és stuporosus gátoltság között. Insomnia.*

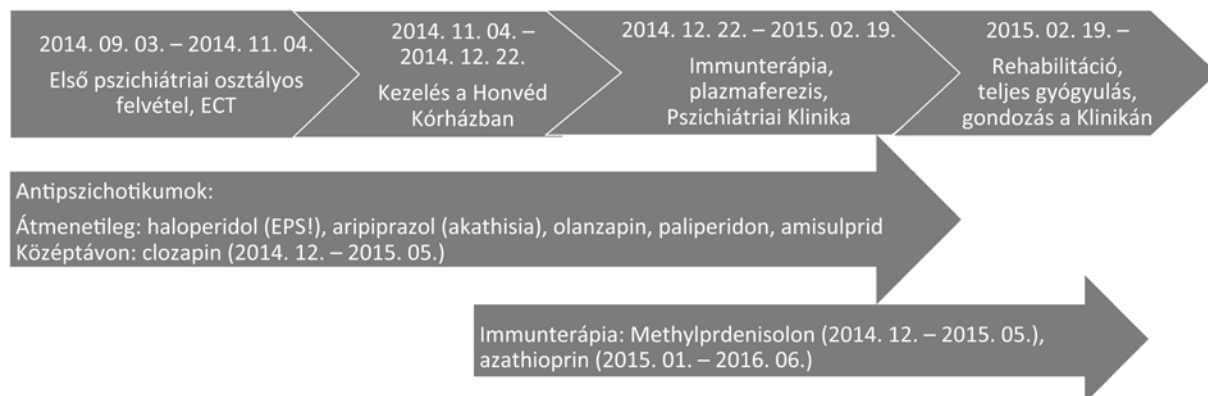
Az elvégzett vizsgálatokból kiemelendő a lényegében negatív általános laborvizsgálat (CRP:15mg/l), illetve a koponya CT vizsgálat, amelyik megacisterna magnát, és vermis hypoplasiát írt le, ezeknek kóroki jelentőséget nem tulajdonítottak. A hirtelen induló pszichotikus állapot drog-indukálta pszichózis és szkizoaffektív pszichózis lehetőségét vetette fel, haloperidol, clonazepam terápiát indítottak. A betegnek a haloperidol mellett súlyos extrapiramidális mellékhatásai (EPS) jelentkeztek, ezt követően antipszichotikum váltások történtek (olanzapin, aripiprazol, paliperidon), de érdemi javulás nem történt. A beteg összesen 8 ECT kezelésben részesült, ezeket követően állapota valamelyest rendeződött, de tartós eredményt ez sem hozott. 2014. 11. 04-én a beteget a család kérésére egy másik budapesti pszichiátriára helyezték át, szkizofrénia iránydiagnózissal.

Második pszichiátriai osztályos kezelés (2014. 11. 04. – 2014. 12. 22.)

Áthelyezéskor rögzített pszichés státusz: *Éber, parciálisan orientált, pszichotikusan alterált tudat. Hypovigil, nehezen rögzíthető figyelem. Percepciózavart negál, de viselkedése alapján az valószínű. Inkoherenciába hajló, paranoid színezetű gondolkodás, derealizációs, deperszonalizációs élmények, kiüresedtség érzés. Extrém anxietas. Gátolt pszichomotorium, katatón repetitív mozgások.*

2. ábra Az eset rövid összefoglalása**Tünetek:**

- Pszichotikusan alt. tudat
- Inkoherencia, paranoiditás
- Hangulati labilitás, ambivalencia
- Fluktuáció
 - Agitáció és stupor között
 - Szorongás és boldogság között
- Inszomnia
- Bizarr elemek
- Hallucinációk
- „Üresség” érzése
- Derealizáció
- Deperszonalizáció
- Extrém szorongás
- Katatón tünetek
- Részleges orientáció
- Hallucinációk
- Rövid távú memória súlyos zavara
- Katatón tünetek
- Agitáció, impulzivitás
- Javuló pszichotikus tünetek
- Lassan javuló kognitív tünetek
- „Negatív tünetek”
 - inaktivitás
 - Szociális izoláció



Explorációja során bizarr tartalmak kerültek felszínre, amely tovább erősítették a szkizofrénia gyanúját. A paliperidon helyett amisulprid és clozapin került beállításra, amely terápia viselkedésszinten minimális javulást eredményezett. 2014. 12. 03-án történt neurológiai konzílium, amely leírta, hogy a tünetek alapján neurológiai eredet nem valószínű, de annak kizárására koponya MRI vizsgálatot, EEG-t, illetve autoimmun panel vizsgálatot kért (autoimmun enkefalitisz, SLE kizárására). A koponya MRI a korábban is leírtak mellett érdemi eltérést nem igazolt, EEG-n nem voltak specifikus eltérések. Az autoimmun enkefalitisz panelt 2014. 12. 19-én a Semmelweis Egyetem Immunológiai Laboratóriumában végezték el, ott mutatták ki a magas titerben jelen lévő, IgG alosztályú anti-NMDAR antitesteket. Bár a betegnél nem voltak jelen az anti-NMDAR enkefalitiszre egyébként jellemző neurológiai tünetek, és akkor még kevésbé volt ismert a csak pszichiátriai tünetekkel járó forma, a magas antitest titer, illetve a terápiára rosszul reagáló atípusos pszichózis alapján megszületett az anti-NMDAR enkefalitisz diagnózisa. A beteget előzetes egyeztetést követően 2014. 12. 22-én helyezték át a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika akut osztályára.

Harmadik pszichiátriai osztályos kezelés (2014. 12. 22. – 2015. 02. 19.)

Pszichés státusz: Éber, parciálisan orientált, pszichotikusan alterált tudat. Vizuális és akusztikus halluci-

nációk. Extrém anxietas. Rövidtávú memória kifejezett zavara. Stuporosus pszichomotorium, katatón tünetek. Esti órákban gyakran alakult ki kifejezett agitáltság, impulzivitás.

A definitív diagnózis ismeretében, az ovárium teratoma kizárását követően szteroid lökésterápia indult, ezt később azathioprinnal egészítettük ki. Pszichiátriai gyógyszerei közül az amisulprid helyett aripiprazol indult, a clozapin dózisát fokozatosan csökkentettük. Összesen 12 alkalommal történt plazmaferézis. Kontroll koponya MRI, illetve EEG a korábbiakhoz képest novumot nem írt le. Kezelése során a pszichotikus tünetek fokozatosan halványodtak, a két hónap osztályos kezelés alatt teljesen megszűntek. A kognitív tünetek (memória funkciók, figyelem, koncentráció) is folyamatosan javultak. 2015. 02. 19-én bocsátottuk adaptációra.

Adaptáció, gondozás (2015. 02. 19. –)

Az adaptáció alatt az aripiprazolt, clozapint és szteroidot fokozatosan elhagytuk, egyedül az azathioprin maradt fenntartó terápiának. Ezt később szubklinikus hipotireózis miatt átmenetileg levothyroxinnal egészítettük ki, de ez később elhagyhatóvá vált. A szteroid terápia mellékhatásai (striák, holdvilágarc, testsúlynövekedés, ödéma, amenorrhoea) sajnos hamar megjelentek, a későbbiek során ezek folyamatosan mérséklődtek. Pszichotikus tünetek azóta nem jelentkeztek, kognitív károsodás nem maradt vissza, a beteg folytatni tudta az egyetemet. Hazabocsátását köve-

tően még hónapokig apátia, szociális visszahúzódás, abulia jellemezte, amely feltűnő hasonlóságot mutat a szkizofréniában tapasztalt „negatív tünetekkel”, de ezek mostanra rendeződtek.

Az azathioprint 2016 májusában hagytuk el, a beteg azóta gyógyszer- és tünetmentes. Az főiskolát 2016-ban még nem fejezte be, államvizsgálója és néhány szigorlata van már csak hátra, jelenleg gyakornokként dolgozik.

A fenti betegnél az anti-NMDAR encefalitisznek egy csak pszichiátriai tünetekkel járó formáját láthatuk, neurológiai tünetek még a diagnózis felállításáig tartó hosszú osztályos kezelés alatt sem alakultak ki. Ovárium teratomát sem a tünetek jelentkezésekor, sem később nem sikerült igazolni. A beteg pszichiátriai tünetei érdemben nem javultak antipszichotikus terápiára, de az immunsuppresszív kezelés teljes tünetredukciót eredményezett.

KUTATÁSI TERV

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján első pszichózisban szenvedő betegek körében tervezzük anti-NMDAR antitestek előfordulását vizsgálni. A pszichotikus betegek csoportján belül elkülönítünk egy magas kockázatú csoportot, akiknél a klinikai tünetek, illetve anamnesztikus adatok alapján nagyobb rizikó van a betegségre. Ezek a kritériumok a következők:

- Hirtelen kezdődő pszichózis
- Dezorganizált viselkedés
- A tudat integritásának fluktuációja
- Katatón tünetek
- Negatív családi anamnézis

A vizsgálatot az alacsony kockázatú csoportban is elvégezzük, a fenti betegcsoportok mintáit egészséges kontroll csoporttal vetjük össze. A betegek szérumbintáit a későbbiekben fagyasztva tároljuk, így azok alkalmasak későbbi, potenciálisan releváns autoimmun biomarkerek vizsgálatára. Az anti-NMDAR antitestek kimutatásán kívül minden mintán elvégezzük a majom cerebellum mintán történő vizsgálatot. Ez ugyan nem képes pontosan igazolni patogén antitesteket, de szenzitíven jelzi, amennyiben valamilyen IgG típusú antitest magas titerben kötődik agyi sejtalkotókhoz.

A betegség még nem pontosan ismert, de alapvetően alacsony incidenciája, illetve a legújabb kutatási eredmények szerinti szérumbintavétel esetén alacsony szenzitivitás komoly korlátait jelentik a kutatásnak, ezért a jövőben felmerül más intézményekkel való együttműködés keretében a betegszám növelése,

illetve a vizsgálat kiterjesztése, klinikailag a fenti kritériumoknak megfelelő, de nem első pszichózisban szenvedő betegek körére is.

ÖSSZEFOGLALÁS

2007-ben, az első anti-NMDAR encefalitiszben szenvedő betegek publikálását követően úgy tűnt, ez az újonnan felfedezett betegség egy jellegzetes tünetekkel járó, IgG típusú antitestek mediálta encefalitisz, amelynek diagnosztikájában áttörést hoztak a széles körűen elterjedt, az antitest direkt kimutatásán alapuló módszerek. A későbbiekben azonban egyre gyakoribbá váltak a csak pszichiátriai tünetekkel rendelkező betegekről szóló eseteleírások, amelyek alapján felmerült a lehetőség, hogy sok szkizofréniával diagnosztizált, terápia-rezisztens páciens tüneteinek a háttérben valójában ez a betegség állhat. Az azóta eltelt években az előzőekben részletezett kutatások ezt nem támasztották alá, de úgy tűnik, hogy a döntően első pszichózisban szenvedő, fiatal betegek körében végzett vizsgálatok, az átlagpopulációhoz képest nagyobb eséllyel találtak anti-NMDAR antitesteket.

Az általunk leírt eset egy olyan beteget mutat be, akinél a helyes diagnózis felállítását több hónapig tartó, súlyos mellékhatásokkal járó, de eredménytelen pszichiátriai osztályos kezelés előzte meg. A diagnózis felállításában az is segített, hogy kezelőorvosainak egy korábbi eset kapcsán már közvetlen tapasztalatuk volt a betegséggel. Az első pszichózis differenciáldiagnosztikájában még nem rutinszerű az anti-NMDAR antitestek szűrése, de a diagnosztikai költségek csökkenésével ez néhány éven belül realitás lehet. Induló kutatásunk célja, hogy első pszichózisban szenvedő betegek szérumbintáit vizsgáljuk anti-NMDAR, illetve egyéb, autoimmun antitestek irányában, illetve létrehozunk klinikai szempontok alapján egy magas kockázatú betegcsoportot, akiknél a jövőben megvalósítható lenne a rutinszerű szűrővizsgálat.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

| | |
|-------|----------------------------------|
| EPS | Extrapiramidális mellékhatás |
| ECT | Elektrokonvulzív terápia |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgM | Immunglobulin M |
| IgG | Immunglobulin G |
| IVIG | Intravénás immunglobulin |
| NMDAR | N-metil-D-aszparaginsav receptor |

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A társaságok mellett külön köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai Klinikáján, illetve a Honvéd Kórház Pszichiátriáján dolgozó munkatársaknak, akik részt vettek

a bemutatott páciens ellátásában. A laboratóriumi háttér biztosítása miatt köszönet illeti a Semmelweis Egyetem Immunlaboratórium munkatársait is. Köszönöm az együttműködést és a cikkhez való hozzájárulást G.G-nak is, akinek történetét ismerttettem.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Hermán Levente, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest 1083, Balassa utca 6.

E-mail: herman.levante@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- Barry, H., Hardiman, O., Healy, D. G., Keogan, M., Moroney, J., Molnar, P. P., Cotter, D. R., Murphy, K. C. (2011) Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *Brit J Psychiatry*, 199:508-509.
- Braakman, H., Moers-Hornikx, V., Arts, B., Hupperts, R., Nicolai, J. (2010) Pearls & Oy-sters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 75:e44-e46.
- Chapman, M. R., Vause, H. E. (2011) Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Perspectives*, 168.
- Cull-Candy, S., Brickley, S., Farrant, M. (2001) NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 11:327-335.
- 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 Neurology*, 7:1091-1098.
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R. (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology*, 10:63-74.
- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. y., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D. (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals Neurology*, 61:25-36.
- de Witte, L. D., Hoffmann, C., van Mierlo, H. C., Titulaer, M. J., Kahn, R. S., Martinez-Martinez, P. (2015) Absence of N-methyl-D-aspartate receptor IgG autoantibodies in schizophrenia: The importance of cross-validation studies. *JAMA Psychiatry*, 72:731-733.
- Ezeoke, A., Mellor, A., Buckley, P., Miller, B. (2013) A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 150:245-251.
- Hammer, C., Stepniak, B., Schneider, A., Papiol, S., Tantra, M., Begemann, M., Siren, A., Pardo, L., Sperling, S., Jofrry, S. M. (2014) Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry*, 19:1143-1149.
- Hau L., Csabi G., Rozsai B, Stankovics J, Tenyi T, Hollody K. (2016) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and drug abuse-the probable role of molecular mimicry or the overstimulation of CB receptors in a 17-year-old adolescent-case report. *Neuropsychopharm Hung* 18(3): 162-164.
- Hughes, E. G., Peng, X., Gleichman, A. J., Lai, M., Zhou, L., Tsou, R., Parsons, T. D., Lynch, D. R., Dalmau, J., Balice-Gordon, R. J. (2010) Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 30:5866-5875.
- Kanbayashi, T., Tsutsui, K., Tanaka, K., Omori, Y., Takaki, M., Omokawa, M., Mori, A., Kusanagi, H., Nishino, S., Shimizu, T. (2013) Anti-NMDA Encephalitis in Psychiatry; Malignant Catatonia, Atypical Psychosis and ECT. *Rinsho shinkeigaku (Clinical Neurology)*, 54:1103-1106.
- Kayser, M. S. (2015) Fact or fiction? Examining a role for N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in psychiatric illness. *Biol Psychiatry*, 77:506-507.
- Masdeu, J. C., González-Pinto, A., Matute, C., Ruiz De Azúa, S., Palomino, A., De Leon, J., Berman, K. F., Dalmau, J. (2012) Serum IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor not detected in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169:1120-1121.
- Pathmanandavel, K., Starling, J., Merheb, V., Ramanathan, S., Sinmaz, N., Dale, R. C., Brilot, F. (2015) Antibodies to surface dopamine-2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor in the first episode of acute psychosis in children. *Biol Psychiatry*, 77:537-547.
- Pollak, T., McCormack, R., Peakman, M., Nicholson, T., David, A. (2014) Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Med*, 44:2475-2487.
- Steiner, J., Teegen, B., Schiltz, K., Bernstein, H.-G., Stoecker, W., Bogerts, B. (2014) Prevalence of N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in the peripheral blood: healthy control samples revisited. *JAMA Psychiatry*, 71:838-839.
- Steiner, J., Walter, M., Glanz, W., Sarnyai, Z., Bernstein, H.-G., Vielhaber, S., Kästner, A., Skalej, M., Jordan, W., Schiltz, K. (2013) Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*, 70:271-278.
- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L. S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E. (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology*, 12:157-165.
- Tsutsui, K., Kanbayashi, T., Tanaka, K., Boku, S., Ito, W., Tokunaga, J., Mori, A., Hishikawa, Y., Shimizu, T., Nishino, S. (2012) Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*, 12:37.
- Vitaliani, R., Mason, W., Ances, B., Zwerdling, T., Jiang, Z., Dalmau, J. (2005) Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annal Neurology*, 58:594-604.
- Wang, R., Guan, H.-Z., Ren, H.-T., Wang, W., Hong, Z., Zhou, D. (2015) CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure*, 29:137-142.
- 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 Neurology*, 258:686-688.

Review of the psychiatric aspects of anti-NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) receptor encephalitis, case report, and our plans for a future study

Anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartic acid receptor) encephalitis, first described in 2007, is a rare, autoimmune limbic encephalitis. In half of the cases anti-NMDAR antibodies are paraneoplastic manifestations of an underlying tumor (mostly ovarian teratoma). In the early stage of the disease psychiatric symptoms are prominent, therefore 60-70% of the patients are first treated in a psychiatric department. In most of the cases, typical neurological symptoms appear later. Besides the clinical picture and typical symptoms, verifying presence of IgG antibodies in the serum or CSF is necessary to set up the diagnosis. Other diagnostic tools, including laboratory tests, MRI, lumbar puncture or EEG are neither specific, nor sensitive enough. Therapy is based on supportive care, plasma exchange and immune suppression, intensive care administration can be necessary. If there is an underlying tumor, tumor removal is the first-line treatment. The disease can cause fatal complications in the acute phase but with adequate therapy long-term prognosis is good, although rehabilitation can last for months. In the past few years besides the typical clinical picture and illness course an increasing number of case reports described no typical neurological symptoms, only psychiatric symptoms, including psychosis, disorganized behavior, and catatonic symptoms. Immune suppressive treatment was still effective in most of these cases. Such cases present a difficult diagnostic challenge. These patients may receive unnecessary antipsychotic treatment because of the suspected schizophrenia, although they often suffer from serious extrapyramidal side effects. A few years ago there was a hypothesis that a small part of the patients who are treated with therapy-resistant schizophrenia may suffer from anti-NMDAR encephalitis, so they require a different kind of medication. Evidence from the latest publications did not confirm this hypothesis, although the connection between anti-NMDAR antibodies and disorders with psychotic symptoms is still not clear. After reviewing the most important studies regarding the psychiatric aspects of anti-NMDAR encephalitis, we present a case report of a patient with a pure psychiatric manifestation of this disease. We conclude with a short outline of the design and plan of our future study.

Keywords: NMDA, encephalitis, psychosis, schizophrenia, autoimmune