

AUTOIMUNI ENCEFALITISI U DJECE - NAŠA ISKUSTVA

KRISTINA GRAŠO, MARIJA VUKUŠIĆ*

Encefalitis je upalni proces parenhima mozga koji dovodi do poremećaja moždane funkcije te uzrokuje niz različitih simptoma bolesti. Prema uzroku dijelimo ga na infektivni, post-infektivni i post-vakcinalni te skupinu encefalitisa autoimune etiologije. Najčešći uzročnici infektivnih encefalitisa su virusi i to najčešće enterovirusi, herpes simplex virusi (HSV), virus krpeljnog meningoencefalitisa i drugi. Rutinske dijagnostičke pretrage za dokazivanje encefalitisa i otkrivanje njegove etiologije jesu uzimanje uzoraka likvora i seruma, slikovne pretrage te neurofiziološke pretrage, odnosno snimanje EEG zapisa. Najčešći autoimuni encefalitis u djece je Anti-NMDAR, uzrokovan IgG protutijelima na N-metil D-aspartatne receptore (NMDAR), čije prisustvo možemo dokazati u serumu i likvoru. Klinički simptomi koji ukazuju na prisustvo bolesti najčešće započinju vrućicom, glavoboljom, promjenama u ponašanju, epileptičkim napadajem te progrediraju do psihijatrijskih manifestacija, nesanice, diskinezije, poremećaja u funkciji govora i slično. Na Zavodu za neurologiju Klinike za dječje bolesti u posljednje dvije godine liječilo se troje djece, dječaci od devet, pet i sedam godina, svi sa pozitivnim anti NMDAR protutijelima u likvoru te patološki izmijenjenim EEG-om. Dvojica su imala uredan, a jedan patološki izmijenjen MR mozga. Vodeći zajednički simptom bile su im psihičke promjene (nesanica, razdražljivost, psihotični ispadi), zatim facijalna diskinezija, tonički spazmi, inkontinencija i teškoće u govoru. Svi su imali pozitivan odgovor na liječenje imunoterapijom (pulsne doze kortikosteroida, plazmafereza, IVIG, rituksimab). Zbog težine bolesti te kompleksnog i dugotrajnog liječenja korišten je multidisciplinarni pristup u njezi i skrbi za oboljele. Uz medicinske sestre kao prve i najvažnije karike u lancu, uključeni su još i psihijatar, fizioterapeut, psiholog, logoped, radni terapeut i nutricionist. Svakodnevna psihološka podrška pružena djetetu i roditelju stvorila je odnos povjerenja, razumijevanja i strpljivosti što je olakšalo boravak u bolnici te ubrzalo konačni oporavak.

Deskriptori: AUTOIMUNI ENCEFALITIS, NMDAR, DIJETE, MEDICINSKA SESTRA

Uvod

Encefalopatija označava poremećenu funkciju mozga te je kod djece raznolike etiologije. Uključuje parainfekcijske

sindrome, genetičke, metaboličke, posttraumatske, paraneoplastične, epileptičke, intoksikacijske te imunološki posredovane encefalopatije. Zbog slične kliničke slike, bez obzira na patogenezu bolesti, sve zahtijevaju složeni dijagnostički i terapijski pristup.

*Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Adresa za dopisivanje:

E-mail: kristina.graso@gmail.com

Autoimuni encefalitis je upalna bolest mozga koja je uzrokovana vlastitim protutijelima. Pojavu autoimunih encefalitisa mogu potaknuti tumorski i virusni antigeni, iako često okidači mogu ostati neprepoznati. Po etiologiji ih dijelimo na praneoplastične i ne-paraneoplastične. Autoimuni encefalitis kod djece uglavnom nije povezan s tumorima, za razliku od odraslih. U djece su oni najčešće uzrokovani protutijelima na površinske antigene. Vodeći autoimuni encefalitis kod djece je uzrokovan protutijelima na N-metil-D-aspartatne receptore - NMDAR (dio neurona koji djeluje kao kanal) te se naziva anti-NMDAR encefalitis. Manifestacija simptoma u početnoj fazi najčešće odgovara virusnoj infekciji i očituje se glavoboljom i vrućicom, zatim progredira do psihijatrijskih manifestacija, poremećaja stanja svijesti, konvulzivnih napadaja, diskinezije, poremećaja u autonomnom živčanom sustavu. Rutinske dijagnostičke pretrage za dokazivanje encefalitisa i otkrivanje njegove etiologije jesu uzimanje uzoraka cerebrospinalne tekućine i seruma, slikovne pretrage te neurofiziološke pretrage, odnosno snimanje EEG zapisa. Tijekom liječenja provodi se suportivna i specifična terapija. U suportivnu terapiju spadaju antikonvulzivni i gastroprotektivni lijekovi, lijekovi za snižavanje krvnog tlaka, analgetici, antipsihotici i drugi. Početno im se daje i empirijska terapija, uglavnom aciklovir, te antibiotik širokog spektra dok se ne isključi bakterijska ili virusna infekcija. U primjeni specifične terapije prvi izbor su kortikosteroidi, zatim plazmafereza, IVIG te rituksimab. Liječenje oboljelih od autoimunog encefalitisa je zahtjevno i kompleksno, oporavak je dugotrajan, neurološke posljedice poput psihomotornog zaostajanja, problema u pamćenju i ponašanju su česte i dugoročne. Suradnja medicinskog tima s ostalim stručnim službama je neophodna kako bi olakšala i ubrzala oporavak te umanjila psihičke i fizičke tegobe oboljelog djeteta i roditelja.

Razrada

U Zavodu za neurologiju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u posljednje dvije godine liječeno je četvero djece oboljele od autoimunih encefalitisa. Kod troje djece je dijagnosticiran anti-NMDAR encefalitis - dječaci od 5, 7 i 9 godina, svi sa dokazanim pozitivnim anti-NMDAR protutijelima u serumu i likvoru. Jednoj adolescentici je dijagnosticiran Caspr2 encefalitis koji je dokazan prisutnošću protutijela na Caspr2 (engl. contactin associated protein-like 2) jedinicu neurona u likvoru i serumu. Sva djeca su imala patološki izmijenjen EEG, a jedan pacijent je imao promjene zabilježene na MRI mozga.

Kod dječaka od 5 godina početni simptom bolesti su bili parcijalni cerebralni napadaji uz inkontinenciju. Zbog patološki izmijenjenog EEG-a uvedena je antikonvulzivna terapija. Pretragom likvora dokazana su pozitivna anti-NMDAR antitijela, uvedena je pulsna terapija metilprednizolonom (500 mg/5 dana) uz gastroprotekciju pantoprazolom te je nastavljeno s prednizonom peroralno, uz postepeno ukidanje. Kako učestalo ponavlja napade u terapiju se uključuje midazolam u trajnoj intravenskoj infuziji, kojeg je primao četiri tjedna, uz postepeno ukidanje. Provedena je plazmafereza sa ukupno deset izmjena plazme te je dobio IVIG. Zbog perzistirajućih napada uveden je dodatni antiepileptik. U četvrtom tjednu hospitalizacije dolazi do porasta temperature i upalnih parametara u krvi te je dokazana sepsa zbog čega je uključena antibiotska terapija parenteralno i peroralno. Zbog pogoršanja simptoma, u dogovoru s reumatologom, za vrijeme hospitalizacije primio je i rituksimab. Cijelo vrijeme trajanja hospitalizacije u skrb su bili uključeni psiholog, radni terapeut, logoped, defektolog i fizioterapeut. Za vrijeme bolničkog liječenja nije došlo do potpunog prestanka napadaja, iako su bili znatno rjeđi i blažeg intenziteta. Cijelo vrijeme trajanja hospitalizacije dječak je

bio jako razdražljiv, neraspoložen i nervozan. Majka koja je boravila uz dijete bila je zabrinuta i nepovjerljiva prema svom medicinskom osoblju što je dodatno otežavalo liječenje i oporavak.

Drugi bolesnik je dječak u dobi od 7 godina premješten iz OB Zadar zbog sumnje na autoimuni encefalitis. Unatrag 5 dana majka je primijetila neobično ponašanje navečer pred spavanje kada ga uhvati panika, pocrveni i preznjava se, bude uplašen i ne može se smiriti, ponavlja iste rečenice, trudi se ne zaboraviti određene činjenice, bezrazložno plače. Navedeno se događa i tijekom dana, u školi je izraženije, više se ne smije. Nakon petog dana boravka u našem Zavodu stanje se pogoršava, postaje subfebrilan uz kašalj te se primjećuju facijalne diskinezije, koreiformni pokreti lijeve šake te hemiparetski obrazac lijevo. Nalaz likvora i seruma je jako pozitivan na anti-NMDAR protutijela te se uradi plazmafereza sa deset izmjena uz pulsne doze metilprednizolona (500 mg/5 dana) i gastroprotekciju pantoprazolom, a nakon toga dobiva prednizon peroralno. Po završetku plazmafereze dobio je intravenske imunoglobuline (2 gr/kg/5 dana). Zbog pogoršanja u nalazu EEG-a te ukupnog psihofizičkog stanja, u terapiju je postepeno uveden klonazepam, a ukinut okskarbazepin. U skrb za dječaka i majku za vrijeme trajanja liječenja uključeni su uz medicinske sestre i liječnike Zavoda i psihijatar, fizijatar, fizioterapeut, psiholog, logoped i radni terapeut. Na primijenjenu terapiju dolazi do značajnog kliničkog poboljšanja raspoloženja i promjene ponašanja, zaostaje tek blaža neuromotorna asimetrija lijevo i nespretnost.

Kod dječaka starog deset godina prve manifestacije bolesti počinju padom sa stabla kada je učinio radiološku obradu - MSCT mozga koji je bio uredan. Nakon nekoliko dana majka primjećuje nesanicu, nemogućnost uspostave kontakta te neprestano pričanje koje postaje disocirano

i nerazumljivo. Odmah po prijemu u našu Kliniku učinjena je i slikovna pretraga MR mozga koja je uredna. Učinjena je lumbalna punkcija, u likvoru je dokazano postojanje antitijela na NMDAR. U terapiju je uključen ceftriakson i aciklovir, pulsne doze kortikosteroida (metilprednizolon 1 gr/d/7d) uz gastroprotekciju pantoprazolom, plazmaferezu sa ukupno šest izmjena plazme. Po završetku plazmafereze dobio je intravenske imunoglobuline (2 mg/kg/5 dana). Kortikosteroidi su nastavljani peroralnom primjenom prednizona, također uz gastroprotekciju pantoprazolom. Dječak je bez bitnijeg poboljšanja uz primijenjenu terapiju, i dalje je bez kontakta, ima napade agitiranosti, toničkih spazama, koreoatetskih kretnji, visoko je febrilan od 7. dana hospitalizacije, ima nesanicu, ne guta, hrani se parenteralno i putem NGS (pod nadzorom nutricioniste) zbog čega se odlučuje na drugu liniju terapije rituksimabom (375 rmg/m²), 4 puta svakih tjedan dana. U međuvremenu su u terapiju uključen baklofenak zbog spasticiteta i klonazepam zbog rijetkih epileptičkih napadaja te koreoatetskih kretnji. Na primijenjenu terapiju pacijent se oporavlja, počinje spavati, nema više facijalnih diskinezija, rigidnih spazama, uvrtnja ekstremiteta, postaje subfebrilan, potom i afebrilan, sve više je u kontaktu. Započeta je fizikalna terapija, tretman logopeda i radnog terapeuta kao i psihologijska potpora. Cijelo vrijeme liječenja praćeni su životni znakovi, kontrolirane krvne pretrage te je provedena specifična zdravstvena njega.

Adolescentica u dobi od četrnaest godina primljena je na liječenje u našu Kliniku zbog pojave svakodnevnih napadaja u smislu vidnih i slušnih halucinacija koje završe gubitkom svijesti te gubitaka svijesti u trajanju oko pet do deset minuta, nakon čega se ne sjeća događaja i bude dezorijentirana. Prethodno je početkom godine bila hospitalizirana u našoj Klinici zbog retencije urina i opstipacije uz pozitivan PCR test na SARS-CoV-2, nakon

čega su psihosomatske smetnje počele. Po preporuci psihijatra uvodi joj se terapija zyprexa i zolofa te naknadno lamictal zbog perzistirajućih halucinacija. U Kliniku je primljena kako bi se provela multidisciplinarna obrada zbog sumnje na autoimuni encefalitis. Napravljena je neuroimunološka obrada, pretrage likvora i krvi, MR mozga i EEG snimanje te obrada po svim organskim sustavima kako bi se isključio paraneoplastični sindrom. Tijekom hospitalizacije sniženog je raspoloženja uz povremene suicidalne misli. Dolaskom pozitivnih CASPR2 protutijela u uzorku likvora prima pulsne doze metilprednizolona uz gastroprotekciju te IVIG. Do otpusta je boljeg psihičkog stanja, blaže sniženog raspoloženja te zadovoljavajućeg neurološkog statusa. Skrb za adolescenticu tijekom hospitalizacije je bila dodatan izazov za medicinske sestre s obzirom na izraženu psihijatrijsku simptomatologiju s neadekvatnim prostornim uvjetima za skrb.

Zaključak

Etiologija encefalitisa ne može se definirati u približno 50% slučajeva, a vodeći infektivni uzročnici su virusi. Autoimuni encefalitis u djece najčešće nije povezan sa tumorima za razliku od odraslih. Liječenje je dugotrajno i u prosjeku traje oko dva mjeseca u akutnoj fazi, a većina djece dostiže potpuni oporavak 6-12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. U nekih pacijenata zaostaju dugoročne neurološke posljedice poput problema s ponašanjem, problema s učenjem te zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju. Zbog toga je važno još u akutnoj fazi bolesti uključiti sve potrebne službe poput psihologa, logopeda, fizioterapeuta, radnog i senzornog terapeuta te defektologa kako bi spriječili ili umanjili moguća dugoročna i trajna oštećenja.

Pristup i komunikacija medicinskog osoblja s bolesnikom i roditeljima važan je i neizostavan dio tijekom hospitalizacije. Osmijeh, empatija, pozornost i prostor

prilagođeni uzrastu ključni su u stvaranju odnosa povjerenja s djecom. Roditelje je važno informirati o prirodi bolesti djeteta i postupcima liječenja, pružiti im potporu s ciljem umanjivanja njihove zabrinutosti i tjeskobe, educirati ih, pokazati empatiju i slušati ih sa pozornošću.

Komunikacija s roditeljima bolesnog djeteta bitno utječe na rad i odnos medicinske sestre i djeteta, te se provlači kroz cijeli proces sestrinske skrbi tijekom djetetove hospitalizacije. Neadekvatno uspostavljen komunikacijski kanal u odnosu bolesnik/roditelj i medicinsko osoblje stvara odnos nepovjerenja i frustracije obje strane te otežava sam proces liječenja. Iskustvo je pokazalo da optimističan i pozitivan stav roditelja u startu razvija kvalitetan međusoban odnos pa je time i tijek liječenja manje stresan i otežavajući.

Literatura

1. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 63-74.
2. Barišić N, Vrsaljko N, Zvonar V, Tešović G (2014) Autoimune encefalopatije u djece: klasifikacija, dijagnostika i liječenje. *Paediatr Croat* 58: 270-7.
3. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *The New England Journal of Medicine.* 2018.
4. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, urednik. *Pedijatrija*. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; 470-552.
5. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, i sur. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019.
6. Mills M. 5 tips for communicating with pediatric patients. *Nurse Choice*. 2020. Dostupno na: <https://www.nursechoice.com/blog/profiles-and-features/5-tips-for-communicating-with-pediatric-patients/> pristupljeno: 25.02.2023.
7. Graus F, Titulaer R.B, Balu R, Benseler S, Bien C. G., Cellucci Tania et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016.

Summary

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS IN CHILDREN - OUR EXPERIENCE

Kristina Grašo, Marija Vukušić

Encephalitis is an inflammatory process of the parenchyma of the brain that leads to brain disorders and causes a number of different symptoms of the disease. According to the cause, we divide it into infectious, post-infectious and post-vaccinal and the group of autoimmune encephalitis etiology. The most common causes of infectious encephalitis are viruses, most often enteroviruses, herpes simplex viruses (HSV), tick-borne meningoencephalitis virus and others. Routine diagnostic tests to prove encephalitis detection of its etiology is taking of CSL and serum samples, imaging tests and neurophysiological tests, EEG recordings. The most common autoimmune encephalitis in children is Anti-NMDAR, caused by IgG antibodies to N-methyl D-aspartate receptors (NMDAR), whose presence can be proven in serum and liquor. Clinical symptoms that indicate the presence of the disease most often begin with fever, headache, change in behavior, epileptic seizure and progress to psychiatric manifestations, insomnia, dyskinesia, disorders in the function of speech and the like. At the Department of Neurology of the Clinic for Children's Diseases in the last two years three children were treated, boys aged nine, five and seven, all with positive anti NMDAR antibodies in the cerebrospinal fluid and pathologically altered EEG. Two of them had a pathologically altered MRI of the brain. Their leading common symptom was psychological changes (insomnia, irritability, psychotic outbursts), then facial dyskinesia, tonic spasms, incontinence and speech difficulties. All had a positive response to treatment immunotherapy (pulse doses of corticosteroids, plasmapheresis, IVIG, rituximab). They are discharged to home in remission.

Descriptors: AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS, NMDAR, REVIEW