

Nik Krajnc¹, Gregor Jakob Brecl², Saša Šega Jazbec³

Avtoimunski encefalitis

Autoimmune Encephalitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: avtoimunski encefalitis, antinevronska protitelesa, paraneoplastični sindrom, maligni tumorji, imunosupresija

Encefalitis je pogosta in huda bolezen, ki prizadene bolnike vseh starosti. Najpogostejši je infekcijski encefalitis, vendar kljub aktivnemu iskanju infekcijskih vzrokov teh pogosto ne uspemo dokazati. Nedavno odkritje avtoimunskih encefalitisov je spremenilo pristop k diagnosticiranju in zdravljenju teh bolezni. Avtoimunski encefaliti združujejo simptome in laboratorijske ter slikovne najdbe, ki so skupne nevrologiji, psihiatriji in infektologiji in tako otežujejo diagnozo. Za diagnozo je ključen subakutni potek izgube delovnega spomina, spremenjenega duševnega statusa ali psihiatričnih simptomov, ki so mu lahko pridruženi tudi motorični (distonija, horea), endokrini (sladkorna bolezen tipa 1) in drugi simptomi (nevritis možganskih živcev, cerebelitis itd.). Ločimo serološko negativne in serološko pozitivne avtoimunske encefalitise, te pa dodatno delimo na encefalitise s protitelesi proti znotraj- in zunajceličnim antigenom. Mnogo avtoimunskih encefalitisov je del paraneoplastičnega sindroma, zato vzporedno s postavljanjem diagnoze aktivno iščemo tudi maligne tumorje. Zaradi dobre dostopnosti imunosupresije, ki predstavlja temelj zdravljenja, je hitra postavitev diagnoze ključna za dobro okrevanje bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: autoimmune encephalitis, antineuronal antibodies, paraneoplastic syndrome, malignant tumours, immunosuppression

Encephalitis is a common and severe disease, which affects people of all ages. Infective encephalitis is the most common, but we often cannot find any infective causes albeit we are actively looking for them. The recent discovery of autoimmune encephalitis has changed the approach to its diagnostics and treatment. Autoimmune encephalitides share their symptoms, laboratory and MRI findings with neurology, psychiatry and infectology, and as such make the diagnosis difficult. Subacute onset of working memory loss, altered mental status, or psychiatric symptoms are key criteria for diagnosis. Additionally, motor (dystonia, chorea), endocrine (diabetes mellitus type 1) and other symptoms (cranial neuropathies, cerebellitis etc.) may be present. They are classified into seronegative and

¹ Nik Krajnc, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; krajnc.nik@gmail.com

² Dr. Gregor Jakob Brecl, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

seropositive autoimmune encephalitides, the latter are subclassified into encephalitides with antibodies against intracellular and cell-surface antigens. Many autoimmune encephalitides are part of the paraneoplastic syndrome, which is why we are actively looking for malignant tumours parallel to setting the diagnosis. The basic approach in treatment is immunosuppression, which is very accessible, therefore, quick diagnosis is essential for a good outcome.

UVOD

Avtoimunski encefalitis (AE) predstavlja jo trd diagnostični oreh, saj se njihova klinična slika ter slikovne in laboratorijske najdbe prekrivajo z različnimi boleznimi s področja nevrologije, psihiatrije in infektologije. Bolniki imajo običajno kognitivno disfunkcijo s prizadetostjo spomina, simptomi praviloma trajajo nekaj tednov. K pravi diagnozi nas pogosto napeljejo antinevrolna protitelesa (serološko pozitivni AE), večji izziv pa nam predstavljajo serološko negativni AE, ki so diagnoza izključitve (1). Diferencialna diagnoza je običajno omejena na presnovna in hitro napredujoča nevrodegenerativna obolenja (2). V primeru jasne avtoimunske etiologije je zdravljenje usmerjeno v imunoterapijo (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Dubeya in sodelavcev iz januarja 2018 je prevalenca AE 13,7/100.000 prebivalcev, incidenca pa 0,8/100.000 prebivalcev na leto. Starost bolnikov ob pojavu bolezni je v povprečju 43 let z razponom 2–74 let (3).

RAZDELITEV

Med AE uvrščamo več klinično sorodnih, a etiološko različnih oblik encefalitisov. V prvo skupino sodijo klasični paraneoplastični sindromi, ki so povezani z nastankom protiteles proti znotrajceličnim antigenom, npr. anti-Hu (1). Zaradi T-celičnega odziva proti tarčnim nevronom in povezave z malignejšimi karcinomi je napoved izida teh slaba (4). Protitelesa so hkrati uporaben tumorski označevalec, vendar niso neposredno patogeni (1).

V drugo skupino sodijo AE s protitelesi proti zunajceličnim epitopom ionskih kanalov, receptorjev in drugih beljakovin, npr. protitelesa proti receptorju za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*, NMDAR). Povezava s tumorskimi spremembami je tu precej manjša, napoved izida pa mnogo boljša (1). Protitelesa so neposredno patogena in povzročajo reverzibilne spremembe v sinaptičnem stiku, zato omejeno skupino uvrščamo med avtoimunske sinaptične encefalopatije (1, 4).

V tretjo skupino sodijo AE brez znanih protiteles (seronegativni AE), ki so prav tako lahko povezani z določenimi novotvorbami (4).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika AE je raznolika, vendar ima praviloma značilen potek. Običajno poteka kot subakutni (nekaj dni do nekaj tednov) napredujoči upad v stopnji zavesti s pogostimi nihanji in spremenjeno kognicijo. Spomin, zlasti pridobivanje novih informacij, je lahko prizadet že zgodaj v poteku bolezni in lahko napreduje do stopnje demence; avtobiografski spomin je praviloma ohranjen (1, 4, 5). Spremljajo ga tudi psihiatrični simptomi (anksioznost, depresija, halucinacije) in mezeitemporalni epileptični napadi (6). Motnje zavesti se lahko pri bolnikih stopnjujejo do kome (1). Poleg prizadetosti limbičnega sistema 42–60 % bolnikov kaže simptome, značilne za prizadetost ekstralimbičnih struktur (4). Čeprav so si v klinični sliki dokaj podobni in jih pogosto zamenjamo z encefalitis virusne ali druge etiologije, obstaja nekaj kliničnih značil-

nosti posameznih AE, ki so predstavljene v tabeli 1.

Psihiatrični simptomi so pogosti zgodaj v poteku bolezni in imajo nihajoč potek (1). Vključujejo psihozo, agresijo, neprimerno spolno vedenje, panične napade, kompulzivno vedenje, evforijo in strah, lahko pa tudi paranoide ideacije in halucinacije (1, 7). Omejnjeni simptomi so značilni za anti-NMDAR encefalitis, vendar se lahko pojavijo tudi pri encefalitisih, povezanih s protitelesi proti receptorju za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*, AMPAR) in proti receptorju tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*, GABA_BR) (1).

Motorične motnje se kažejo pri več oblikah AE. Značilne so za anti-NMDAR encefalitis, pri katerem se lahko pojavijo zgo-

daj v poteku bolezni, še posebej pri otrocih, ki imajo nasploh več motoričnih in manj psihiatričnih simptomov v primerjavi z odraslimi. Praviloma spominjajo na distonijo ali horeo. Avtoimunske bolezni, povezane z glutamatno dekarboksilazo 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*, GAD65) in glicinskim receptorjem (angl. *glycine receptor*, GlyR), se lahko kažejo kot sindrom otrdelosti (angl. *stiff-person syndrome*, SPS) ali napredujoči encefalomyelitis z rigidnostjo in mioklonusom (angl. *progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*, PERM) (1). Simptomom se pogosto pridruži tudi cerebelarna ataksija s cerebelarnimi motnjami očesnih gibov (vertikalni nistagmus, motnja tekočih gibov, dismetrične sakade, slaba supresija vestibulookularnega refleksa med fikzacijo) (8). Za encefalitis bazalnih jeder so značilna protitelesa proti dopaminskemu

Tabela 1. Klinične pojavne oblike in njihova povezava s posamezno obliko avtoimunskega encefalitisa (1). AE – avtoimunski encefalitis, NMDAR – receptor za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*), AMPAR – receptor za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*), GABA_BR – receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*), D2R – dopaminski receptor D2, GlyR – glicinski receptor (angl. *glycine receptor*), GABA_AR – receptor tipa A za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid A receptor*), GAD65 – glutamatna dekarboksilaza 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*), LGI1 – z levcinom bogata in gliomom inaktivirana beljakovina 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*), Caspr2 – s kontaktnom povezana beljakovina 2 (angl. *contactin associated protein 2*), PCA-1 – protitelo Purkinjejeve celice 1 (angl. *Purkinje cell antibody 1*), ANNA-1 – antinevronska jedrna protitelo 1 (angl. *antineuronal nuclear antibody 1*), DNER – receptor za δ /notchu podoben epidermalni rastni faktor (angl. *Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor*), mGluR1 – metabotropni glutamatni receptor 1 (angl. *metabotropic glutamate receptor 1*), VGCC – napetostno odvisen kalcijev kanal (angl. *voltage-gated calcium channel*).

Klinična slika	Oblika AE
Psihoza	anti-NMDAR, anti-AMPAR, anti-GABA _B R
Distonija, horea	anti-NMDAR, Sydenhamova horea, anti-D2R
Hiperekpleksija	anti-GlyR
Epileptični status	anti-GABA _B R, anti-GABA _A R; redkeje anti-NMDAR
Sladkorna bolezen tipa 1	anti-GAD65
Faciobrahialni distonični napadi	anti-LGI1
Neuromiotonija, mišični spazmi, fascikulacije	anti-Caspr2
<i>Stiff-person</i> sindrom	anti-GAD65, anti-GlyR, anti-ampifizin
Kranialne nevropatije	anti-Ma2, anti-Hu, Miller-Fisher, Bickerstaff
Cerebelitis	anti-GAD65, anti-PCA-1 (anti-Yo), anti-ANNA-1 (anti-Hu), anti-DNER (anti-Tr), anti-mGluR1, anti-VGCC

receptorju D2 (D2R), vendar je relativno redek (1).

AE se pogosto kaže z epileptičnimi napadi (1). Zanje je značilna večja pogostost in raznolikost, napadi so lahko tudi večžariščni (9). Pri anti-NMDAR encefalitisu se lahko pojavijo kadarkoli v poteku bolezni, vendar so značilnejši za protitelesa proti receptorju tipa A za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid A receptor*, GABA_AR) in GABA_BR, pri katerih višji titri lahko sprožijo tudi epileptični status. Faciobrahialni distonični napadi (angl. *faciobrachial dystonic seizures*, FBDS) so kratki napadi z zgibki obraza in ipsilateralne zgornje okončine. Napadi so žariščni ali povezani z začasnimi motnjami zavesti, na elektroencefalogramu (EEG) pa se kažejo variabilno in večžariščno. FBDS so značilnost encefalitisa, povezanega s protitelesi proti z levcinom bogati in gliomom inaktivirani beljakovini 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*, LGI1) in se lahko pojavijo več tednov ali mesecev pred ostalimi simptomi. Pojavijo se več stokrat na dan in so slabo odzivni na antiepileptično zdravljenje, vendar dobro na imunoterapijo (1).

Nekateri AE se lahko kažejo tudi z živčnomišičnimi simptomi, še posebej pridobljena nevrotonija (Isaacov sindrom) (1). Isaacov sindrom se kaže z mišičnimi krči in fascikulacijami zaradi povečane vzdražnosti perifernega živčevja; pogosto sta jim pridruženi tudi miokimija (30 %) in psevdomyotonija (1, 10). Miokimija je še posebej izrazita pri stisku dlani, pojavi pa se tudi pri zaprtju oči in ust (10). Za Morvanov sindrom je značilna povečana vzdražnost perifernega živčevja z encefalitisom in hudo nespečnostjo. Nekateri primeri Isaacovega sindroma so povezani s protitelesi proti s kontaktinom povezani beljakovini 2 (angl. *contactin associated protein 2*, Caspr2) ali napetostno odvisnim kalijevim kanalom (angl. *voltage-gated potassium channel*, VGKC). Protitelesa Caspr2 so še pogostejša pri bolnikih z Morvanovim sindromom, še posebej pri tistih, ki imajo pridružen timom in avtoimunska obolenja (1).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialnodiagnostične možnosti prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Diferencialna diagnoza avtoimunskega encefalitisa (1, 11). SLE – sistemski lupus eritematozus, UTI – okužba urinarnega trakta (angl. *urinary tract infection*), GBS – sindrom Guillain-Barré (angl. *Guillain-Barré syndrome*), MS – multipla skleroza, ADEM – akutni diseminirani encefalomyelitis, AD – Alzheimerjeva bolezen (angl. *Alzheimer's disease*), LBD – demenca z Lewyjevim telesci (angl. *Lewy body dementia*), CJB – Creutzfeldt-Jakobova bolezen.

Vzroki	Primeri
Presnovni/toksični vzroki	zdravila (maligni nevroleptični sindrom, serotoninški sindrom), hipo- in hiperglikemija, elektrolitske motnje, ledvična in jetrna disfunkcija, sindrom Wernicke-Korsakoff
Psihiatrične motnje	shizofrenija, depresija, bipolarna motnja
Sistemske bolezni	SLE
Okužbe	virusni encefalitis, delirij, povezan z okužbo (npr. UTI)
Vnetje	Hashimoto encefalopatija, cerebralni vaskulitis, limfomski/karcinomatozni meningitis, GBS, MS, ADEM
Tumorji	primarni možganski tumor, možganski zasevki
Degenerativni vzroki	AD, vaskularna demenca, LBD, CJB

Infekcijski encefalitis

AE se pogosteje pojavi pri imunsko zdravih (22 %) kot pri imunsko oslabeledih bolnikih (3 %); slednji pogosteje razvijejo encefalitis infektivne etiologije (12). Glavna diferencialna diagnoza AE je infekcijski encefalitis. Bolnike z AE zato testiramo tudi na različne patogene, najpogostejše prikazujemo v tabeli 3.

Večina infekcijskih encefalitisov je virusnih. V ZDA so najpogostejše virusne okužbe s herpes simpleks virusom (HSV), z varičela zoster virusom (VZV), enterovirusom, virusom Zahodnega Nila (angl. *West Nile virus*, WNV). Virus japonskega encefalitisa (JE) je bil včasih najpogostejši povzročitelj virusnega encefalitisa v vzhodni Aziji, vendar so njegovo pogostost uspešno

Tabela 3. Najpogostejši povzročitelji infekcijskega encefalitisa (1). HSV – herpes simpleks virus, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reactor*), anti-NMDAR – protitelesa proti receptorju za N-metil-D-aspartat (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*), CMV – citomegalovirus, VZV – varičela zoster virus, JE – virus japonskega encefalitisa, HHV-6 – humani herpesvirus 6, HHV-7 – humani herpesvirus 7, WNV – virus Zahodnega Nila (angl. *West Nile virus*), OŽ – osrednje živčevje, ELISA – encimski imunski test (ang. *enzyme linked immunosorbent assay*).

Patogen	Test	Opombe
HSV	PCR	zdravi in imunsko oslabeledi, predilekcija za temporalni reženj, dejavnik tveganja za anti-NMDAR encefalitis
CMV	PCR	
VZV	PCR	
JE	PCR	najpogosteje v vzhodni Aziji, v upadu zaradi cepljenja
Enterovirus	PCR	
HHV-6	PCR	bolniki s presajenimi organi, 1% zdravih ljudi ima HHV-6 v genomu
HHV-7	PCR	redko, imunsko oslabeledi bolniki
Nevroborelioza	serologija	10–15 % nezdravljenih bolnikov ima nevrološke simptome (meningitis, encefalitis, radikulitis, nevritis možganskih živcev, periferna nevropatija)
WNV	PCR, serologija	večina okužb asimptomatskih ali minimalno simptomatskih, najpogostejša slika encefalitis, ki mu sledita meningitis in ohlapna paraliza
<i>Treponema pallidum</i>	serologija	nevrološki simptomi lahko več let ali desetletij po izpostavljenosti
<i>Cryptococcus</i> spp.	lateks aglutinacijski test, kultura	meningitis pri bolnikih z aidsom, drugi imunsko oslabeledi bolniki, povečan odpiralni tlak likvorja
<i>Aspergillus fumigatus</i>	kultura, biopsija, antigen ELISA	diseminirana aspergiloza OŽ, imunsko oslabeledi bolniki (s presadki), najpogosteje bazalna jedra in/ali talamus
<i>Mucor</i> spp.	kultura, biopsija	imunsko oslabeledi in imunsko zdravi bolniki, slaba napoved izida bolezni
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	RTG prsnega koša, serologija	drugi najpogostejši razlog encefalitisa temporalnega lobusa za HSV, rombencefalitis
<i>Listeria</i> spp.	kultura	rombencefalitis, meningitis
<i>Streptococcus</i> spp.	kultura	
<i>Toxoplasmosis gondii</i>	serologija	bolniki z aidsom

zmanjšali z uvedbo cepilnih programov. Najpogostejši bakterijski povzročitelji so *Lysteria* spp., *Streptococcus* spp., *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* in *Mycobacterium tuberculosis*. Med povzročitelji glivnih encefalitisov sta najpogostejša *Cryptococcus* spp. in *Aspergillus* spp., ki se pojavljata predvsem pri imunsko oslabeledih bolnikih (1).

Pri postavljanju suma na encefalitis virusne etiologije je ključna potovalna zgodovina. Pomembno je predvsem področje, endemično za malarijo in lymsko boreliozo, in izpostavljenost bolnikom s tuberkulozo in drugimi okužbami (13).

Humani herpesvirus 6 (HHV-6) in redkeje humani herpesvirus 7 (HHV-7) lahko povzročita encefalitis, njuna reaktivacija pa je pomemben vzrok encefalitisa pri transplantiranih bolnikih. Zdravil, indiciranih za omenjeno okužbo, za zdaj še nimamo, vendar učinkovine ganciklovir, foskarnet in cidofovir kažejo pozitivne učinke (1).

Večina bolnikov z infekcijskim encefalitisom ima vročino, ki pa je prisotna tudi v 50 % AE na začetku ali tekom razvoja bolezni. Prodromalni simptomi, kot so glavobol in gripi podobni simptomi, se pogosto pojavijo tudi pri AE in nas lahko zavedejo v smer iskanja povzročitelja infekcijskega encefalitisa (12). Simptomi pri HSV-encefalitisu napredujejo hitreje in lahko vodijo v hemoragični encefalitis (5). V primerjavi z neinfekcijskimi encefalitisimi se pri HSV-encefalitisu pogosteje pojavijo tudi gastrointestinalni simptomi (37 % proti 19 %), redkeje pa ataksija (18 % proti 33 %) in izpuščaji (2 % proti 15 %) (14). V večini AE najdemo v možgansko-hrbtenjačni tekočini limfocitno pleocitozo, ki je po navadi blažja kot pri encefalitisu virusne etiologije. Bolniki z virusnim in AE imajo normalno koncentracijo glukoze in normalno ali blago povišano koncentracijo beljakovin, medtem ko imajo bolniki z bakterijsko okužbo znižano koncentracijo glukoze v možgansko-hrbtenjačni tekočini (12).

DIAGNOZA

Med diagnostična merila za možno avtoimunsko etiologijo encefalitisa uvrščamo subakutni potek izgube delovnega spomina, spremenjenega duševnega stanja ali psihiatričnih simptomov, izključitev možnih alternativnih vzrokov ter vsaj eno izmed naštetih najdb (13):

- nove žariščne najdbe v osrednjem živčevju (OŽ),
- epileptični napadi brez predhodno znane epilepsije,
- pleocitoza v možgansko-hrbtenjačni tekočini ali
- spremembe na MRI, sumljive za encefalitis.

Protitelesa

Testiranje za protitelesa je ključno za diagnozo AE. Trenutno so v uporabi komercialni testi za protitelesa proti NMDAR, LGI1, Caspr2, AMPAR (podenoti glutamatnega receptorja 1 (GluR1) in podenoti glutamatnega receptorja 2 (GluR2)), GABA_BR, GAD65 in ampifizin, medtem ko težje diagnosticiramo GABA_AR in dipeptidil-peptidazi-podobno beljakovino X (angl. *dipeptidyl aminopeptidase-like protein X, DPPX*) (1).

Testiranje za protitelesa proti NMDAR in ostalim površinskim antigenom je bolj občutljivo in specifično v možgansko-hrbtenjačni tekočini. V serumu ima njihov rezultat lažno nizke pozitivne vrednosti in lažno visoke negativne vrednosti. Patogeni so imunoglobulini (Ig) G. NMDAR IgM in IgA najdemo tudi pri bolnikih s shizofrenijo in ostalimi psihiatričnimi simptomi, poleg tega pa tudi pri 10 % zdravih oseb. Po drugi strani NMDAR IgG pri bolnikih s shizofrenijo ne najdemo (1). Podobno najdemo nizke titre protiteles proti VGKC tudi pri 5 % zdravih in 13 % bolnikov s timomom brez pridruženega nevrološkega obolenja (14).

Številne raziskave so pokazale, da titer protiteles ne predstavlja informacije o težavnosti bolezni in da njegova vrednost v serumu ne sovпада s statusom bolezni, medtem

ko titer protiteles v možgansko-hrbtenjačni tekočini kaže blago povezavo z le-tem. Ključno se je osredotočiti na klinični pregled bolnika in ne na spremembe v titru protiteles, še posebej v zgodnjih fazah bolezni (1).

Slikovna diagnostika

MRI glave je pri bolnikih s protitelesi proti NMDAR, AMPAR, LGI1, Caspr2 in GABA_BR lahko normalen ali pa kaže povišan T2-signal, še posebej v medialnih temporalnih režnjih. Omenjen vzorec je podoben najdbi pri HSV-encefalitisu, pri katerem ima 95 % bolnikov patološki izvid MRI, ali drugih virusnih encefalitisih. Podobno se lahko kažejo tudi tuberkuloza, sifilis ali druge okužbe. Protitelesa proti DPPX in GABA_AR imajo praviloma manj značilen izvid (1). Za anti-NMDAR encefalitis je najbolj značilna hipokampalna prizadetost, vključno z delno reverzibilno atrofijo (15). MRI možganovne razlikuje med infektivnimi in avtoimunskimi vzroki, normalen MRI pa jih ne izključuje (1).

Napredno slikanje možganov s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) oz. enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) kaže različna področja regionalnega hiper- ali hipometabolizma pri bolnikih s protitelesi proti NMDAR, LGI1, Caspr2 in nekaterimi drugimi protitelesi, vendar trenutno še ne razlikujejo med različnimi oblikami AE (1). Hipermetabolizem je značilno lociran v enem ali obeh temporalnih režnjih. Ni znano, ali omenjene žariščne najdbe predstavljajo električno aktivnost ali le vnetno dogajanje (4).

Elektroencefalogram

Pri bolnikih z infekcijskim ali avtoimunskim encefalitisom je EEG uporaben za izključevanje subkliničnih epileptičnih napadov, napoved izida bolezni, občasno pa tudi za predlog specifičnih diagnoz. Pri bolnikih s HSV-encefalitisom lahko EEG napove diagnozo in pomaga pri izključevanju nekonvul-

zivnih napadov; normalen EEG je povezan z dobro napovedjo izida bolezni neodvisno od drugih napovednih dejavnikov (1). Ne glede na klinično pojavno obliko pa je EEG večinoma patološki in kaže žariščno epileptično aktivnost v enem ali obeh temporalnih režnjih, lahko pa tudi žariščno ali generalizirano upočasnjeno aktivnost (5).

Možgansko-hrbtenjačna tekočina

Ob začetku simptomov ima okoli 80 % bolnikov z AE blago do zmerno limfocitno pleocitozo (< 100 levkocitov/ μ l), 30 % blago do zmerno povečano koncentracijo beljakovin (običajno < 1,5 g/l) in 50–60 % oligoklonalne trakove (5, 16). Koncentracija glukoze je večinoma normalna (5). V nasprotju z večino AE je likvor pri bolnikih z anti-LGI1 encefalitisom normalen ali kaže minimalne spremembe (14).

Iskanje malignoma

Paraneoplastična obolenja so praviloma avtoimunska obolenja, ki jih sprožijo maligni tumorji (1). Nevrološki simptomi se v 50–80 % pojavijo pred diagnozo tumorja (17). V večini primerov tarčni antigen izraža tudi tumorsko tkivo, npr. beljakovine HuD pri drobnoceličnem pljučnem karcinomu in NMDAR pri teratomu jajčnika. Pri teh bolnikih najverjetneje izražanje antigena sproži avtoimunski odziv (1).

V primeru protiteles proti znotrajceličnim antigenom, kot je Hu, se protitelesa pogosteje pojavljajo pri bolnikih z rakom kot pri bolnikih z avtoimunskim obolenjem. Nizek titer protiteles proti Hu je pogostejši pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim karcinomom (angl. *small-cell lung carcinoma*, SCLC) brez nevroloških motenj, povezanih z najdbo protiteles. Takšna najdba zato zahteva podrobno iskanje tumorja, četudi ga ne spremlja avtoimunska obolenje (1).

Strategija obravnave tumorja je odvisna od vrste protiteles in/ali kliničnega sindroma. Pri mladih moških z anti-Ma2 protitelesi je ključen UZ mod, medtem ko pri

ženskah z anti-Yo protitelesi ne smemo pozabiti na mamogram, MRI prsnega koša, Papanicolau (PAP) test in slikanje medenice. Tumorji so lahko ob nastopu nevroloških simptomov izredno majhni, zato presejanje izvajamo na začetku, nato pa ga ponavljamo v vedno daljših časovnih obdobjih (1). Najpogostejše tumorje in njihovo povezovalo z vrsto protiteles prikazuje tabela 4.

SPECIFIČNI SINDROMI

Anti-NMDAR encefalitis

Anti-NMDAR encefalitis sodi med značilne in praviloma dobro prepoznane nevropsihiatrične sindrome in nastane kot posledica razvoja protiteles tipa IgG proti GluN1 podenoti NMDAR (14). Gre za najpogostejši vzrok neinfekcijskega encefalitisa (razen akutni diseminirani encefalomielitis (ADEM) pri otrocih), po podatkih CEP (California Encephalitis Project) pa naj bi njegova incidenca celo izpodrinila encefalitis virusne etiologije (HSV-1) (18). Predstavlja 20 % AE (2). Najpogosteje prizadene otroke (35 %

in mlajše ženske (60 %), čeprav se lahko pojavi pri katerikoli starosti (19, 20). Eden izmed sprožilnih dejavnikov je tudi okužba s HSV, saj je dokazanih več primerov HSV-encefalitisa, ki mu je sledil anti-NMDAR encefalitis (21). Večina bolnikov sprva opisuje virusni okužbi podobno obolenje, ki mu sledijo razvoj hudih psihiatričnih simptomov, izguba spomina, epileptični napadi, znižana stopnja zavesti in diskinezije; slednje najpogosteje prizadenejo orofacialni predel, vendar lahko zajamejo tudi okončine (14). Ko bolniki okreva, se simptomi značilno pozdravijo v obratnem vrstnem redu (15). Več kot 60 % bolnikov z anti-NMDAR encefalitisom najprej obravnavajo psihiatri, bolniki pa praviloma nimajo psihiatričnih bolezni (20). Pri mlajših bolnikih (< 18 let) so prvi simptomi večinoma nevrološki (diskinezije, epileptični napadi), vendar 40 % bolnikov razvije psihiatrične motnje. Starejši bolniki (> 45 let) imajo pogosteje težave s spominom. V nekaj tednih sindrom napreduje in prizadene še avtonomni del

Tabela 4. Najpogostejši tumorji, povezani z avtoimunskimi protitelesi (16). SCLC – drobnocelični karcinom pljuč (angl. *small-cell lung carcinoma*), NET – neuroendokrini tumor, CRMP5 – kolapsinsko odzivna posredniška beljakovina (angl. *collapsin response mediator protein 5*), NMDAR – receptor za N-metil-D-aspartat (*N-methyl-D-aspartate receptor*), LGI1 – z levcinom bogata in gliomom inaktivirana beljakovina 1 (angl. *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*), Caspr2 – s kontaktinom povezana beljakovina 2 (angl. *contactin associated protein 2*), GABA_BR – receptor tipa B za γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -aminobutyric acid B receptor*), AMPAR – receptor za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*).

Protiteleso	Najpogostejši tumorji
Anti-Hu	SCLC, NET
Anti-Yo	karcinom jajčnikov, dojk
Anti-CV2/CRMP5	SCLC, timom
Anti-Ri	karcinom dojk, ginekološki karcinomi, SCLC
Anti-Ma2	karcinom mod, dojk, pljuč, želodca
Anti-NMDAR	teratom jajčnika, mediastinalni teratom
Anti-LGI1	timom, karcinom pljuč
Anti-Caspr2	timom
Anti-GABA _B R	SCLC
Anti-AMPA	karcinom pljuč, dojk, timom

živčnega sistema, kar vodi v težave z dihanjem in zahteva zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT) (19). V eni izmed retrospektivnih raziskav so ugotovili, da ima 1 % bolnikov, zdravljenih v EIT pod diagnozo AE neznane etiologije, ob koncu obravnave anti-NMDAR encefalitis (14). Poleg težav z dihanjem sta pogosti tudi hipertermija in/ali tahikardija (20).

Več kot polovica bolnikov razvije obolenje v povezavi s tumorjem, najpogosteje teratomom jajčnika. Prisotnost tumorja je starostno odvisna, in sicer ima približno 45 % žensk, starejših od 18 let, eno- ali obojestranski teratom jajčnika, medtem ko ga ima manj kot 9 % deklet, mlajših od 14 let (14). Od ostalih karcinomov srečamo tudi mediastinalni teratom in teratom mod, Hodgkinov limfom, SCLC in nevroblastom (22). Odstranitev tumorja poveča verjetnost za ozdravitev in zmanjša verjetnost ponovitve. V izvidu preiskav možgansko-hrbtenjačne tekočine je prisotna limfocitna pleocitoza, redkeje pa povišane beljakovine in/ali oligoklonalni trakovi (14). Pri približno 35 % bolnikov najdemo hiperintenzivne signale kortikalno, subkortikalno, cerebelarno ali v možganskem deblu na FLAIR- (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) ali T2-sekvenci MRI. Približno 30 % bolnikov ima v EEG značilen vzorec, imenovan EDB (angl. *extreme delta brush*) (15). Gre za kontinuirano kombinacijo aktivnosti δ (1–3 Hz), ki se izmenjuje s hitro aktivnostjo (20–30 Hz), običajno kot aktivnost β . EDB so povezani z daljšo bolnišnično oskrbo, ob ozdravitvi pa izgine tudi patološka možganska aktivnost. Na slikanju možganov s pozitronsko emisijsko tomografijo s flouorodeoksi-glukozo (angl. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*, FDG-PET) najdemo hipermetabolizem frontalno in temporalno, okcipitalno pa hipometabolizem; tudi gradient presnove glukoze je povezan s stopnjo bolezni (23). Diferencialna diagnoza vključuje psihiatrično obolenje, zlorabo drog, maligni nevroleptični sindrom ali infekcijski encefalitis (13).

Anti-AMPA encefalitis

Pri anti-AMPA encefalitisu nastanejo protitelesa proti podenoti GluA1 ali GluA2 AMPAR. AMPAR je ionotropni glutamatski receptor, odgovoren za sinaptično plastičnost, spomin in učenje (24). Bolnik z anti-AMPA encefalitisom ima najpogosteje klasične simptome limbičnega encefalitisa – subakutni nastop zmedenosti, dezorientacije in izgube spomina. Te pogosto spremljajo psihiatrični simptomi in epileptični napadi ter hiponatriemija (22, 24). Praviloma prizadene ženske srednjih let in je paraneoplastična motnja v približno 70 % (14). Najpogosteje ga povezujemo s timomom, SCLC ali karcinomom dojke (24). Bolniki imajo pogosto dodatna protitelesa (proti tiroidni peroksidazi (TPO), glutamatski dekarboksilazi), na podlagi česar sklepamo, da so nagnjeni k razvoju avtoimunskih obolenj; pogosto jih spremljajo tudi Hashimotov tiroiditis in Raynaudova bolezen (15). Omenjena protitelesa naj bi imela slabšo napoved izida bolezni (20). Izvidi preiskav možgansko-hrbtenjačne tekočine so primerljivi s tistimi pri anti-NMDAR encefalitisu, prevladuje limfocitna pleocitoza. MRI pokaže nepravilnosti na FLAIR-sekvenci, in sicer v medialnem temporalnem lobusu (14). Ponovitve so pogoste (približno 50 %) (15).

Anti-GABA_A encefalitis

Sindrom vključuje hitro napredujočo encefalopatijo z refraktarnimi epileptičnimi napadi, epileptičnim statusom in/ali epilepsijo *partialis continuo*. Epileptične napade spremlja tudi sprememba vedenja in kognicije (14). Približno 40 % bolnikov je otrok (12). V možgansko-hrbtenjačni tekočini ugotavljamo limfocitno pleocitozo, povišano koncentracijo beljakovin in redkeje oligoklonalne trakove. MRI nam pokaže večžariščne FLAIR/T2 nepravilnosti. Redko ga povezujemo s spremljajočim tumorjem, kadar pa se izrazi, je najpogosteje timom (25). Mnogo bolnikov ima spremljajoča protitelesa proti TPO ali GAD65, ki klinično niso pomembna, občasno pa

najdemo tudi druga protitelesa proti sinaptičnim receptorjem, kot sta GABA_BR in NMDAR (14).

Anti-GABA_BR encefalitis

Njegova najbolj značilna lastnost so zgodnji in izraziti epileptični napadi z izgubo spomina, zmedenostjo, halucinacijami in spremembo osebnosti. Redkeje bolniki razvijejo ataksijo ali opsoklonus-mioklonus. Približno polovica bolnikov ima pridruženo tudi rakavo obolenje, bodisi SCLC ali nevroendokrini tumor (NET) pljuč. Bolniki s tumorjem so starejši (mediana starosti je 67,5 let) od tistih brez pridruženega karcinoma (mediana starosti je 39 let). Slikovne preiskave in likvorski izvid so podobni izvidom ostalih oblik AE. Pri teh bolnikih pogosto najdemo tudi druga protitelesa, npr. proti TPO, antinuklearna protitelesa, GAD65, kar nakazuje težnjo organizma k avtoimunskemu dogajanju (14).

Anti-LGI1 encefalitis

Bolniki z anti-LGI1 encefalitisom so starejši in praviloma razvijejo klasično sliko AE; večina je moških (15, 22). Povprečna starost ob pojavu bolezni je 64 let (6). Približno 60 % bolnikov ima hiponatriemijo, redkeje pa tudi motnjo spanja v fazi REM (angl. *rapid eye movement*); pogosta je tudi nespečnost (20, 22). Opisujejo tudi nekaj izoliranih primerov z gibkov obraza, rok ali nog, ki spominjajo na mioklonus in trajajo manj kot tri sekunde (FBDS); lahko se pojavijo tudi do 50-krat na dan (22, 26). FBDS lahko v 28 % sprožijo tudi slušni signali ali intenzivna čustva (26). Manj kot 10 % bolnikov ima pridruženo neoplazmo, običajno timom (14). Možgansko-hrbtenjačna tekočina je v 23 % normalna, lahko pa zasledimo blage vnetne spremembe (pleocitoza v 41 %, povišane koncentracije beljakovin v 47 %) in oligoklonalne trakove. MRI kaže nepravilnosti meziotemporalno, in sicer eno- ali obojestransko hiperintenziven signal na T2-ali FLAIR-sekvenci, vendar je v 45 % nor-

malen. EEG običajno pokaže frontotemporalno upočasnjeno aktivnost (26). LGI1 je nevronska beljakovina, ki interagira s pre- in postsinaptičnimi beljakovinami, povezanimi z epilepsijo. Mutacije v genu za LGI1 tako vodijo v sindrom, imenovan avtosomno dominantna lateralna epilepsija temporalnega režnja (14).

Anti-Caspr2 encefalitis

Bolniki s protitelesi proti Caspr2 razvijejo Morvanov sindrom, za katerega sta značilna povečana vzdražnost perifernega živčevja (nevromiotonija) in limbični encefalitis. Čeprav imajo nekateri bolniki z nevromiotonijo protitelesa proti Caspr2, je večina seronegativna (27). Nekaj bolnikov ima pridruženo avtoimunsko obolenje, npr. miastenijo gravis s protitelesi proti acetilholinu ali mišično specifični kinazi. Klinična slika zajema bulbarno simptomatiko in nevromiotonijo s krči, fascikulacijami ter mišično šibkostjo (14). Anti-Caspr2 encefalitis je pogosteje povezan z rakom, najpogosteje s timomom (30 %) (12). Približno četrtina bolnikov ima patološki profil možgansko-hrbtenjačne tekočine, manj kot polovica pa hiperintenziven signal na FLAIR-sekvenci, običajno meziotemporalno (15).

Anti-Hu encefalitis

Anti-Hu encefalitis lahko prizadene katerikoli del živčevja, med drugim tudi periferne živce, ganglije v dorzalnih koreninah in hrbtenjačo (6). Epileptične napade ima 26 % bolnikov, mielitis 14 %, ataksijo 13 %, disfunkcijo možganskega debla 11 % in avtonomno disfunkcijo 10 % bolnikov. Te spremljajo zmedenost, kognitivni upad in izguba kratkoročnega spomina, izjemoma pa tudi halucinacije (20). Dejavnik tveganja predstavlja kajenje, saj ima 75 % pridružen tudi SCLC, protitelo pa najdemo tudi pri do 78 % bolnikov z nevroblastomom (6, 28). Napoved izida bolezni je slaba kljub imunoterapiji (6).

Anti-Ma2 encefalitis

Anti-Ma2 encefalitis prizadene limbični sistem, hipotalamus in možgansko debljo. Klinična slika se razvija počasneje kot pri ostalih paraneoplastičnih sindromih, simptomi praviloma napredujejo šele po več mesecih. Poleg klasičnega sindroma limbičnega encefalitisa nekateri bolniki kažejo tudi znake pretirane zaspanosti preko dneva, narcolepsije, katapleksije, hiperfagije in hormonalnih sprememb v osi hipotalamus-hipofiza (29). Opisani so tudi primeri hipokinetičnega sindroma in supranuklearne paralize pogleda, ki se začne s paralizo vertikalnega pogleda, v napreduvali fazi pa zajame tudi horizontalni pogled. Cerebelarna disfunkcija je manj izrazita (30). Pri moških, mlajših od 50 let, ga največkrat povezujemo z germinalnim tumorjem mod, starejši moški in ženske pa imajo večkrat nedrobnocelični pljučni karcinom ali karcinom dojke (5).

Anti-DPPX encefalitis

V sindrom anti-DPPX encefalitisa uvrščamo hitro napredujočo encefalopatijo s simptomi povečane vzdražnosti OŽ (agitacija, halucinacije, mioklonus, epileptični napadi). Pogosto nevrološke simptome spremljata tudi huda driska in izguba telesne teže (14). Etiologija gastrointestinalnih simptomov še ni raziskana, vendar bi lahko bila povezana z izražanjem DPPX v mienteričnem živčnem pletežu (12). Lahko se razvijejo tudi cerebelarni simptomi (ataksija, nistagmus). Trenutno še niso našli povezave s katerim od karcinomov (14).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je empirično in vključuje steroide in/ali intravenske imunoglobuline (IVIG), lahko pa tudi plazmaferezo. Steroidi so ključno zdravilo za zdravljenje številnih avtoimunskih obolenj, vendar lahko otežijo diagnozo limfoma OŽ (31). Prednost IVIG je majhna verjetnost, da poslabša infektivski encefalitis; podobno lastnost kaže tudi plazmafereza (1). Ključna za izboljšanje ne-

vroloških simptomov oz. njihovo stabilizacijo je tudi odstranitev tumorja (17).

Prvi protokol so razvili za zdravljenje anti-NMDAR encefalitisa, danes pa je razširjen na celotno kategorijo protiteles proti antigenom na celični površini. Zdravljenje prvega izbora vključuje metilprednizolon in IVIG (1). Kadar ta v dveh tednih ne pomaga, posežemo po zdravilih drugega izbora, pri komatoznih bolnikih z anti-NMDAR encefalitisom pa po njih posežemo že prej; nekateri avtorji menjavo zdravljenja opisujejo po štirih tednih (1, 15). Ta vključuje rituksimab ali ciklofosamid, lahko pa tudi oba. Rituksimab je monoklonsko protitelo proti označevalcu pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*, CD) 20, zaradi česar je plazmafereza po uporabi rituksimaba kontraindicirana. Rituksimab uniči CD19+/CD20+ limfocite B, ki ostanejo nezaznavni v krvi več mesecev po zdravljenju. Zaradi varnega profila ga uporabljamo kot monoterapijo pri otrocih (32). Še posebej naj bi bil učinkovit za zdravljenje nevroloških bolezni, pri kateri prevladujejo protitelesa podtipa IgG4 (anti-LGI1, anti-Caspr2 encefalitis) (33). Ciklofosamid ima več toksičnih neželenih učinkov, med drugimi tudi neplodnost, za katero tveganje narašča kumulativno (do 40 % po 12 dozah). Tveganje lahko zmanjšamo z uporabo agonista gonadotropin sproščujočega hormona ali zbiranjem jajčec oz. semenčic (1). Čeprav nobeno izmed teh zdravil nima neposrednega učinka na intratekalno sintezo protiteles, opazamo učinkovitost rituksimaba in ciklofosamida ne glede na njuno slabo prehajanje skozi krvno-možgansko pregrado (15).

Opisujejo tudi učinkovitost intratekalne uporabe metotreksata pri otrocih z anti-NMDAR encefalitisom, in sicer opažajo tako klinično izboljšanje kot tudi zmanjšanje titra protiteles proti anti-NMDAR že po štirih do petih ciklih zdravljenja z metotrekstatom in deksametazonom (16).

Odgovor na zdravljenje je dober, delno ali popolnoma okreva 70–80 % bolnikov (22).

Napoved izida bolezni je zaradi slabega odgovora na imunoterapijo slabša pri bolnikih s protitelesi proti znotrajceličnim antigenom; med njimi popolnoma okreva manj kot 10 % bolnikov (4).

ZAKLJUČEK

AE je dokaj nova in še precej neraziskana bolezen, za katero je ključno, da jo odkrije-

mo zgodaj v poteku, saj je ob pravočasnem zdravljenju bolnikov z imunosupresivnimi zdravili izid praviloma ugoden. Bistvena je prepoznavna značilne klinične slike posameznih sindromov in aktivno iskanje malignih tumorjev, ki so z njimi povezani, saj nam omenjene najdbe olajšajo diagnozo in ob ustreznem zdravljenju malignih tumorjev izboljšajo tudi napoved izida bolezni.

LITERATURA

1. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016; 12 (1): 1–13.
2. Mittal MK, Rabinstein AA, Hocker SE, et al. Autoimmune encephalitis in the ICU: Analysis of phenotypes, serologic findings, and outcomes. 2016; 24 (2): 240–50.
3. Dubey D, Pitttock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83 (1): 166–77.
4. Osztey F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126 (6): 365–75.
5. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 261–71.
6. Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70 (10): 817–22.
7. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: Diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry*. 2011; 168 (3): 245–51.
8. Balint B, Jarius S, Nagel S, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: A new variant with DPPX antibodies. *Neurology*. 2014; 82 (17): 1521–8.
9. Toledano M, Pitttock SJ. Autoimmune epilepsy. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 245–58.
10. Ahmed A, Simmons Z. Isaacs syndrome: A review. *Muscle Nerve*. 2015; 52 (1): 5–12.
11. Van Vliet J, Mulleners W, Meulstee J. EEG leading to the diagnosis of limbic encephalitis. *Clin EEG Neurosci*. 2012; 43 (2): 161–4.
12. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27 (3): 361–8.
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (4): 391–404.
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014; 16 (6): 771–8.
15. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: Anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84 (5): 576–83.
16. Linnoila JJ, Rosenfeld MR, Dalmau J. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Semin Neurol*. 2014; 34 (4): 458–66.
17. Zhang H, Zhou C, Wu L, et al. Are onconeural antibodies a clinical phenomenology in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 172986.
18. Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129 (9): 1122–7.
19. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, et al. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*. 2014; 21 (5): 722–30.
20. Höftberger R, Leisser M, Bauer J, et al. Autoimmune encephalitis in humans: How closely does it reflect multiple sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*. 2015; 3: 80.
21. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1338: 94–114.
22. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016; 6 (2): 45–50.
23. Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. *Neurol Clin Pract*. 2012; 2 (3): 215–23.
24. Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15 (3): 3.
25. Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 2775–87.
26. Messelmani M, Fekih-Mrissa N, Zaouali J, et al. Limbic encephalitis associated with leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies. *Ann Saudi Med*. 2015; 35 (1): 76–9.
27. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15 (12): 1391–419.
28. Senties-Madrid H, Vega-Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies. *Isr Med Assoc J*. 2001; 3 (2): 94–103.
29. Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol*. 2010; 10 (1): 4–15.

30. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun.* 2014; 48–49: 149–52.
31. Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med.* 2018; 379 (6): 557–66.
32. Kim TE, Lee EJ, Young JB, et al. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014; 35 (2): 85–96.
33. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016; 50 (11): 973–81.

Prispelo 6. 11. 2018