

# Paraneoplastični limbički encefalitis pod maskom akutne psihotične epizode

---

**Pušić, Ivona**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:455973>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**

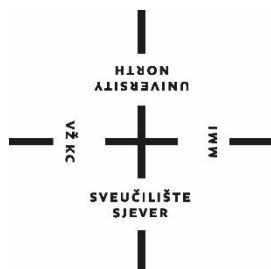


*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER  
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br. 232/SSD/2023

**PARANEOPLASTIČNI LIMBIČKI ENCEFALITIS  
POD MASKOM AKUTNE PSIHOTIČNE EPIZODE**

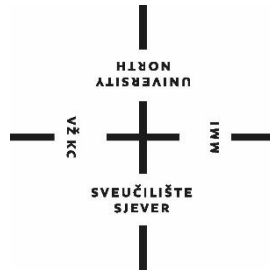
Ivona Pušić

Varaždin, svibanj 2023.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u  
sestrinstvu**



DIPLOMSKI RAD br. 232/SSD/2023

**PARANEOPLASTIČNI LIMBIČKI ENCEFALITIS  
POD MASKOM AKUTNE PSIHOTIČNE EPIZODE**

Student:  
Ivona Pušić, 1003111174

Mentor:  
doc. dr. sc. Ivan Milas, dr. med.

Varaždin, svibanj 2023.

## Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL: Odjel za sestринство

STUDIJSKI: diplomski sveučilišni studij Sestrinство – menadžment u sestrinството

PRISTUPNIK: Ivona Pušić

MATIČNI BROJ: 100311174

DATA: 09.02.2023.

KOLEGI: Prevencija i rana dijagnostika malignih oboljenja

NASLOV RADA: Paraneoplastični limbički encefalitis pod maskom akutne psihotične epizode

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU: Paraneoplastic limbic encephalitis masquerading as an acute psychotic episode

MENTOR: doc. dr. sc. Ivan Milas

ZVANJE: docent

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. izv.prof.dr.sc. Hrvoje Hečimović, predsjednik
2. doc.dr.sc. Ivan Milas, mentor
3. doc.dr.sc. Ivana Živoder, član
4. izv.prof.dr.sc. Tomislav Meštrović, zamjenski član
5. \_\_\_\_\_

### Zadatak diplomskog rada

BROJ: 232/SSD/2023

OPIS

Autoimuni paraneoplastični limbički encefalitis često se manifestira kao neuropsihijatrijski sindrom i može se zamijeniti s primarnim psihijatrijskim poremećajem. Abnormalnosti u autoimunom sustavu upletane su u nekoliko neuropsihijatrijskih sindroma. Zabilježeni su specifični autoimuni odgovori na vlastite antigene kod afektivnih poremećaja, psihoza i drugih psihijatrijskih sindroma. Limbički encefalitis je povezan s antitijelima protiv antigena neuronske stanične membrane i kompleksa napona upravljanog kalijevog kanala. Obično su psihotični simptomi prvi koji privuku pozornost, pa se pacijenti često primaju na psihijatrijske odjele. Razmatranje organskih uzroka javlja se tek nakon što pacijent razvije napadaj, diskineziju, promijenjenu senzornu ili autonomnu nestabilnost, što često dovodi do kašnjenja u dijagnozi i liječenju. U ovom preglednom radu osvrnut će se na povezanost paraneoplastičnog limbičkog autoimunog encefalitisa sa simptomima akutne psihoze te koji su okidači za sam nastanak ovog rijetkog poremećaja. U završnom dijelu rada biti će prikazan prikaz slučaja iz prakse te osvrn na važnost uloge medicinske sestre kod prepoznavanja i zbrinjavanja ovih pacijenata.

ZADATAK URUČEN

24.05.2023.

POTPIS MENTORA

## **Predgovor**

*Zahvaljujem se svojem mentoru doc. dr.sc. Ivanu Milasu, dr. med. na pruženom povjerenju i beskrajnoj slobodi prilikom izrade diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji koja je bila uz mene kroz cijelo moje školovanje i vjerovala u mene kada ja nisam.*

*Hvala mojoj djevojčici koja je imala beskrajno strpljenja i razumijevanja dok je njezina mama izbivala. Hvala joj na svakom trenutku dok me gurala naprijed i učila sa mnom.*

*Hvala mojim prijateljicama bez kojih sve ovo ne bih mogla!*

*Ovaj rad posvećujem svojem tati koji, iako nije fizički bio sa mnom, znam da me pratio i čuvao s nekog boljeg mjesta.*

## Sažetak

Autoimuni paraneoplastični encefalitis je rijetka i novoopisana skupina bolesti koja uključuje autoantitijela usmjerena protiv antigena na površini sinaptičkih i neuronskih stanica. Sadrži širok raspon neuropsihijatrijskih simptoma. Osjetljivi i specifični dijagnostički testovi kao što je stanični test temeljni su za otkrivanje antitijela na površini neuronskih stanica u cerebrospinalnoj tekućini ili serumu bolesnika i određuju liječenje i praćenje. Budući da su neurološki simptomi prilično dobro opisani u literaturi, ovaj se rad usredotočuje na prirodu psihijatrijskih simptoma koji se javljaju na početku ili tijekom bolesti. Kako bi se pomoglo u postavljanju dijagnoze, detaljno su navedeni glavni neurološki simptomi najreprezentativnijih sinaptičkih i neuronskih staničnih površinskih autoantitijela. Istraživanje ovih autoantitijela tijekom gotovo desetljeća omogućilo nam je da predstavimo pregled učestalosti autoimunog encefalitisa u psihijatrijskim bolestima i opće smjernice za upravljanje psihijatrijskim manifestacijama. Za većinu autoimunih encefalitisa prognoza ovisi o brzini otkrivanja, identifikacije i liječenja bolesti. Budući da prisutnost izraženih psihijatrijskih simptoma odvodi bolesnike u psihijatrijske ustanove i može otežati postavljanje dijagnoze, cilj ovog rada je pružiti naznake koje će zdravstvenim djelatnicima pomoći u ranijem otkrivanju i na taj način pružiti bolju medicinsku skrb bolesnicima. Za većinu autoimunih encefalitisa prognoza ovisi o brzini otkrivanja, identifikacije i liječenja bolesti.

Ključne riječi: autoimuni encefalitis, paraneoplastični, autoantitijela, psihoza, liječenje

## Summary

Autoimmune paraneoplastic encephalitis is a rare and newly described group of diseases involving autoantibodies directed against antigens on the surface of synaptic and neuronal cells. It contains a wide range of neuropsychiatric symptoms. Sensitive and specific diagnostic tests such as the cell test are fundamental for the detection of antibodies on the surface of neuronal cells in the cerebrospinal fluid or serum of the patient and determine treatment and monitoring. Since neurological symptoms are fairly well described in the literature, this paper focuses on the nature of psychiatric symptoms that occur at the onset or during the course of the disease. To aid in diagnosis, the main neurological symptoms of the most representative synaptic and neuronal cell surface autoantibodies are detailed. The investigation of these autoantibodies during almost a decade has allowed us to present an overview of the frequency of autoimmune encephalitis in psychiatric diseases and general guidelines for the management of psychiatric manifestations. For most autoimmune encephalitis, the prognosis depends on the speed of detection, identification and treatment of the disease. Since the presence of pronounced psychiatric symptoms leads patients to psychiatric institutions and can make it difficult to establish a diagnosis, the aim of this work is to provide indications that will help health professionals in earlier detection and thus provide better medical care to patients. For most autoimmune encephalitis, the prognosis depends on the speed of detection, identification and treatment of the disease.

Key words: autoimmune encephalitis, paraneoplastic, autoantibodies, psychosis, treatment



## **Popis korištenih kratica**

**Ab** – autoanitijela

**AMPA** – receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline

**AP** – autoimuna psihoza

**APLE** – autoimuni paraneoplastični encefalitis

**CNS** – središnji živčani sustav

**CSF** – punkcija cerebrospinalne tekućine

**EEG** – elektroencefalograf

**ELISA** – prema engl. Enzyme-linked immunosorbent assay

**GABA<sub>B</sub>** – receptor gama-aminomaslačne kiseline-B

**LGII** – 1 inaktiviran gliom bogat leucinom

**MR** – magnetska rezonanca

**NIC** – Klasifikacija medicinskih intervencija

**NMDA** – receptor N-metil-D-aspartata

**PLE** – paraneoplastični limbički encefalitis

**SCLC** – karcinomom pluća malih stanica

**TO** – teratom jajnika

**VGKC** – Stanično-membranski antigen

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 1  |
| 2. Paraneoplastični limbički encefalitis .....   | 4  |
| 2.1. Patofiziologija .....   | 4  |
| 2.2. Anatomija i histologija .....   | 5  |
| 2.3. Uloga antitijela kod paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa .....                                 | 8  |
| 2.4. Dijagnostički postupci.....   | 12 |
| 2.4.1. Diferencijalna dijagnoza .....  | 12 |
| 2.5. Liječenje .....   | 13 |
| 2.5.1. Simptomatska terapija .....   | 14 |
| 3. Paraneoplastični limbički encefalitis kao diferencijalna dijagnoza kod akutne psihotične epizode..... | 15 |
| 3.1. Dominantna i izolirana autoimuna psihoza .....  | 16 |
| 3.2. Psihijatrijske manifestacije i psihofarmakologija autoimunog encefalitisa.....                      | 16 |
| 3.3. Izazov u dijagnostici u psihijatrijskim ustanovama .....  | 19 |
| 3.4. Zbrinjavanje psihijatrijskih manifestacija .....  | 20 |
| 3.5. Prikaz slučaja iz kliničke prakse.....  | 21 |
| 3.6. Važnost sestrinske procjene .....   | 23 |
| 3.7. Uspostavljanje terapijskog odnosa .....   | 24 |
| 3.8. Identifikacija ishoda i planiranje intervencija.....  | 26 |
| 4. Zaključak .....   | 28 |
| 5. Literatura.....   | 29 |

# 1. Uvod

Paraneoplastični limbički encefalitis povezan je s antitijelima protiv neuronskih staničnih površina ili sinaptičkih proteina, uključujući receptore neurotransmitera. Ovaj se poremećaj može razviti s osnovnim simptomima koji su slični onima infektivnog encefalitisa, uključujući mentalne simptome, kognitivno oštećenje i epilepsiju. Neki neuronski površinski antigeni povezani s ovim stanjem identificirani su kako slijedi: receptor N-metil-D-aspartata (NMDA), receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA), receptor metabotropnog glutamata, receptor 2 sličan proteinu povezan s kontaktinom (Caspr2), receptor gama-aminomaslačne kiseline-B (GABA<sub>B</sub>), receptor glicina, 1 inaktiviran gliom bogat leucinom (LGI1) (1). Simptomi uzrokovani ovim antitijelima slični su onima kod shizofrenije, demencije i poremećaja spavanja.

Receptori NMDA, AMPA i metabotropni glutamatni glavni su ekscitatorni neurotransmiterski glutamatni receptori središnjeg živčanog sustava. Receptori NMDA su ligandi i naponski ionotropni receptori koji potiču priljev  $Ca^{2+}$  i  $Na^{+}$  i igraju ključnu fiziološku ulogu u sinaptičkim funkcijama kao što su sinaptička plastičnost, učenje i pamćenje. Bolesnici s anti-NMDA-receptorskim encefalitisom imaju abnormalno (psihijatrijsko) ponašanje ili kognitivnu disfunkciju; govornu disfunkciju (govor pod pritiskom, verbalna redukcija ili mutizam); napadaje; poremećaje kretanja, diskineziju, ukočenost ili abnormalni položaji; smanjenu razinu svijesti; autonomna disfunkcija ili središnja hipoventilacija (2). Osim toga, ionotropni glutamatni receptori tipa AMPA, koji su glavni neurotransmiterski receptori za ekscitaciju mozga, su tetramerni ionski kanali ograničeni ligandom koji sadrže podjedinice GluA1-4 (3). Bolesnici s anti-AMPA-receptorskim encefalitisom uglavnom se javljaju s kratkotrajnim gubitkom pamćenja, zbunjenošću, poremećajima raspoloženja, poremećajima spavanja, napadajima i psihozom.

Prethodne studije su otkrile da bolesnici bez ili s minimalnim neurološkim karakteristikama koji su bili pozitivni na neuronska autoantitijela pokazuju dostatne razlike od tipičnog autoimunog encefalitisa i predložili su novu kategoriju autoimune psihoze. Pollak i sur. predložili su novi i konzervativan pristup prepoznavanju autoimune psihoze (4). Međutim, utvrđeno je da kriteriji za autoimunu psihozu imaju ograničenu korisnost u odsutnosti neuroloških simptoma ili kada su rezultati parakliničkih testova normalni.

Druga je studija otkrila da se encefalitis izazvan anti-NMDA receptorima, kako je definiran konsenzusnim kriterijima, rijetko pojavljuje kod psihijatrijskih bolesnika. Osim toga, nije bilo razlika između bolesnika sa seropozitivnim i seronegativnim anti-NMDA-receptorskim antitijelima u poboljšanju rezultata za ljestvicu pozitivnog i negativnog sindroma nakon završetka 4 tjedna liječenja amisulpridom (5). Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se identificirale karakteristike autoimune psihoze.

Psihotične manifestacije često se opažaju među bolesnicima s autoimunim poremećajima. Anti-NMDA-receptorski encefalitis mogao bi biti prisutan u podskupini bolesnika s psihozom, a imunoterapija se može smatrati opcijom liječenja za pacijente koji ne reagiraju na druge terapije (6). Štoviše, iako su čiste psihotične manifestacije autoimunog encefalitisa povezanog s antitijelima bez ikakvih dodatnih neuropsihijatrijskih nalaza rijetke, lako je previdjeti autoimuni encefalitis, osobito kada su neurološki simptomi atipični.

Pacijenti s dijagnosticiranim bipolarnim poremećajem, autističnim osobinama ili psihotičnim poremećajem utvrđen je autoimuni encefalitis nekoliko godina nakon izvorne dijagnoze, pokazujući da se autoimuni encefalitis s prevalentnim psihijatrijskim manifestacijama može pogrešno dijagnosticirati i pogrešno liječiti. Anti-NMDA-receptorski encefalitis često ima relapsirajući tijek. Tijekom oporavka, bolesnici još uvijek imaju promjene u ponašanju, pamćenju, kogniciji i izvršnim funkcijama. Međutim, anti-AMPA-receptorski encefalitis rezultira brzim pogoršanjem neurološke funkcije. Istraživanja su otkrila da anti-NMDAR IgA protutijela u mozgu vjerojatno ometaju neuronsku funkciju bez uzroka akutne neuronske degeneracije ili upalnih promjena i rezultira sporim progresivnim kognitivnim oštećenjem. Stoga se nagađa da je bolesnik mogao imati anti-NMDA-receptorski encefalitis, ali ne i anti-AMPA-receptorski encefalitis prije više od 20 godina (7). Bolesnike s akutnim početkom, atipičnim tijekom bolesti, neuropsihijatrijskim simptomima, kognitivnim oštećenjem i naglim pogoršanjem treba napraviti probir na autoimuni encefalitis.

Ionotropni glutamatni receptori integralni su membranski proteini s tetramernom strukturom koji sadrže četiri diskretne poluautonomne domene: izvanstaničnu amino-terminalnu, izvanstaničnu ligand-vezujuću, transmembransku i intracelularnu karboksil-terminalnu domenu. Sekvence su slične među svim podjedinicama glutamatnog receptora, uključujući AMPA, kainat, NMDA i  $\delta$  receptor. Antigeni na površini iste stanice mogu biti pogođeni istovremeno ili sukcesivno kada je imunološki sustav abnormalan (8). Jones i sur. pokazao model aktivne imunizacije koji je razvio fulminantni encefalitis; koji je karakteriziran infiltratima B-stanica, plazma stanicama, mikroglijalnom aktivacijom, CD4<sup>+</sup>T-stanice, rijetki

gubitak neurona i protutijela protiv nekoliko epitopa GluN1 i GluN2 podjedinica NMDA receptora. Tumori i herpes simplex encefalitis mogu rezultirati abnormalnim imunitetom. Patogeneza autoimunog encefalitisa povezana je s infekcijom herpes simplex virusom i tumorima kao što su karcinom pluća, karcinom dojke, teratom jajnika i karcinom timusa. Tumori često pokazuju anti-AMPA receptore i druga dodatna antitijela u isto vrijeme. Pregledom literature istraživanja su dokazala da od 8 od 10 bolesnika imalo tumore (9). Stoga je potrebno napraviti probir tumora kada se identificiraju dva protutijela.

U prvom dijelu diplomskog rada prikazat će se paraneoplastični limbički encefalitis, njegova etiologija kao i metode liječenja. Povezat će se klinička slika s usporedbom akutne psihotične epizode jer se samo dijagnosticiranje ove bolesti najčešće zamijeni sa psihijatrijskim poremećajem.

U drugom dijelu rada će se prikazati prikaz slučaja iz kliničke prakse. Prikazat će se bolesnica koja je prvotno primljena na psihijatrijski odjel gdje se liječila zbog simptoma akutne psihotične epizode. Prikazat će se njezin tijek liječenja te zašto je važna uloga medicinske sestre u skrbi za ove bolesnike.

## **2. Paraneoplastični limbički encefalitis**

Paraneoplastični limbički encefalitis (PLE) je stanje sa mnoštvom neuropsihijatrijskih simptoma koji su neizravan učinak malignosti koja se nalazi izvan središnjeg živčanog sustava (CNS). Sindrom obično karakterizira poremećaj raspoloženja, psihoza, kognitivno oštećenje, poremećaj pamćenja, poremećaj spavanja, razdražljivost ili aktivnost napadaja (obično složeni-djelomični napadaji) bilo sami ili u kombinaciji (5,10). Smatra se da su ovi paraneoplastični neuropsihijatrijski fenomeni posljedica tumorske antigenske stimulacije imunološkog odgovora posredovanog antitijelima koji je unakrsno reaktivan s antigenima neuralnog domaćina.

Tipične prezentacije sastoje se od progresivne zbunjenosti i deficita u kratkoročnom pamćenju (obično štedeći autobiografske podatke) koji se pogoršavaju tijekom dana u tjednu. Rjeđe, bolesnici mogu doživjeti vizualne i slušne halucinacije, zablude ili iskrenu paranoju. PLE je najčešće povezan s karcinomom pluća malih stanica (SCLC), ali je dokumentiran i s drugim malignim bolestima (uključujući limfom i tumore testisa, dojke, jajnika i timusa) (11). Dijagnoza se potvrđuje patološkom demonstracijom limbičkog encefalitisa ili kombinacijom: subakutnog početka simptoma kratkotrajnog gubitka pamćenja, napadaja ili drugih psihijatrijskih simptoma; dijagnoza karcinoma u roku od 4 godine od pojave neuropsihijatrijskih simptoma; isključivanje drugih etiologija limbičke disfunkcije; i dokaze o limbičkoj encefalopatiji na elektroencefalogramu (EEG), magnetskoj rezonanciji (MR) ili punkciji cerebrospinalne tekućine (CSF) (12).

### **2.1. Patofiziologija**

Trenutno se smatra da je PLE uzrokovan autoimunim mehanizmom. Antigeni koji se nalaze u CNS-u mogu nalikovati antigenima koji se ektopično nalaze u malignim bolestima (tj. onkoneuralnim antigenima). Prepoznavanje onkoneuralnog antigena izvan živčanog sustava pokreće zaštitni imunološki odgovor koji je također nenamjerno toksičan za CNS tkivo kada antitijela i citotoksične T-stanice prelaze krvno -moždanu barijeru i djeluju s neuronskim stanicama koje izražavaju isti onkoneuralni protein (13).

Veza između PLE i određenih tumora (kao što su SCLC i karcinom testisa) nije u potpunosti shvaćena. Pokazalo se da tumorski geni odgovorni za proizvodnju onkoneuralnih

antigena nisu rezultat mutacije i stoga su prisutni u mnogih bolesnika sa zloćudnom bolešću (iako većina tih pacijenata ne razvija PLE). Stoga se čini da je PLE rezultat razlika u autoimunim odgovorima, a ne bilo kakvih razlika u samim tumorima. Alternativno, teoretizirano je da antitijela nisu izravno odgovorna za oštećenje neurona. Opisan je slučaj PLE povezan s autoantitijelima na receptor glutamata kod bolesnika s dijagnozom teratoma jajnika, iako sam teratom nije izrazio receptore glutamata (tako da nema prividni onkoneuralni antigen). Teoretizirali su da imunološki odgovori na tumore mogu oštetiti živčano tkivo i izložiti imunološki sustav prethodno izoliranim neuronskim antigenima, stvarajući tako antitijela videna u PLE (14). Važno je naglasiti da limbički encefalitis nije čisto paraneoplastična pojava. Sve veći broj slučajeva limbičkog encefalitisa zabilježen je u nedostatku bilo kakve zloćudne bolesti (iako se raspravljalo o tome predstavljaju li oni slučajeve u kojima se zloćudna bolest još ne može klinički otkriti). Mehanizam imunološke aktivacije u tim slučajevima ostaje neizvjestan.

Od vrsta karcinoma koje su povezane s PLE-om, SCLC ostaje najčešće prijavljen (čini gotovo 50% slučajeva u literaturi na engleskom jeziku). Ostali tumori povezani s PLE uključuju (prema redoslijedu prevalencije) tumore testisa, druge vrste karcinoma pluća, karcinom dojke, Hodgkinovu bolest, timom, teratom jajnika, adenokarcinom debelog crijeva i karcinom jednjaka. Izvješća o slučajevima PLE također su povezana s kroničnom mijeloidnom leukemijom, diskrazijom plazma stanica, neuroblastomom i malignim bolestima jajnika, prostate, medijastinuma, bubrega i mjehura (14,15).

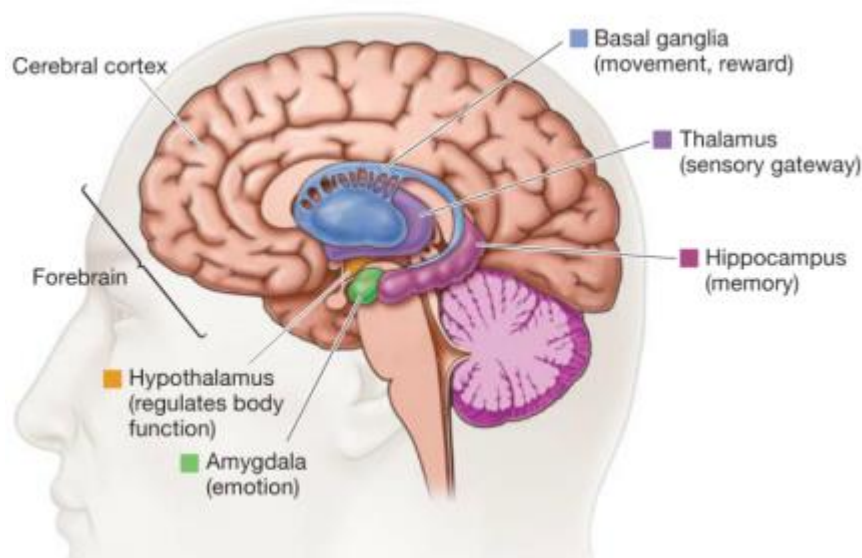
Konačne stope incidencije i prevalencije nisu dostupne za PLE, vjerojatno (barem djelomično) zbog dijagnostičke nesigurnosti i relativnog nedostatka specifičnosti povezanih simptoma. Intuitivno (s obzirom na to da se radi o paraneoplastičnom stanju), PLE je vjerojatnije da će se pojaviti u populacijama koje su najviše izložene riziku od karcinoma. Snimljena u cijelom spektru, bez obzira na temeljnu malignost, dijagnoza PLE pokazala je prevlast za ženski spol i dob dužu od 50 godina (16).

## **2.2. Anatomija i histologija**

Limbički sustav je agregacija moždanih struktura koje se općenito nalaze bočno do talamusa, ispod moždane kore i iznad moždanog debla. Godine 1878., Paul Broca je prvi imenovao ovu opću regiju kao *limbique mozga le grand lobe*. Kasnije, 1949. godine, američki

liječnik i neuroznanstvenik, Paul D. MacLean, nazvao ga je limbičkim režnjem, iako sada postoji više trenutne terminologije koja se koristi za pojedine strukture uključene u ovu regiju (17). Na kraju se shvatilo da ova regija ima veze s emocionalnim, pamćenjem i motivacijskim procesima koji se povezuju s drugim dijelovima mozga. Klinički se neki specifični poremećaji javljaju kada dijelovi limbičkog sustava pate od lezije. Iako je potpuno razumijevanje limbičkog sustava daleko od potpunog, napredak u neuroznanostima još uvijek je dao bolje razumijevanje uloge pojedinih komponenti limbičkog sustava i određeni uvid u njihove brojne veze.

Zbog napretka u neuroznanosti, strukture uključene u limbički sustav podvrgnute su redefiniranju više puta. Međutim, strukture uključene u limbički sustav nalaze se u općoj regiji koja graniči s cerebralnom hemisferom i moždanim deblom, bočno do talamusa, ispod moždane kore, ali iznad moždanog debla. Posebno embriološko podrijetlo može odvojiti trenutno definirane glavne strukture limbičkog sustava. Mezencefalne komponente su iz vizualnih, slušnih i somatosenzornih ulaza obrađenih u regiji. Diencefalne komponente su hipotalamus, prednje talamičke jezgre i habenularna komesija. Telencefalne komponente sadrže kortikalne i subkortikalne regije; koje su mirisne žarulje, hipokampus, parahippocampal gyrus, fornix, stupovi fornixa, mliječno tijelo, septum pellucidum, amigdala, cingularni gyrus, entorhinalni korteks (18).



Slika 1. Prikaz anatomije limbičkog sustava

Izvor: <https://autizamsite.wordpress.com/tag/limbicki-sustav/>

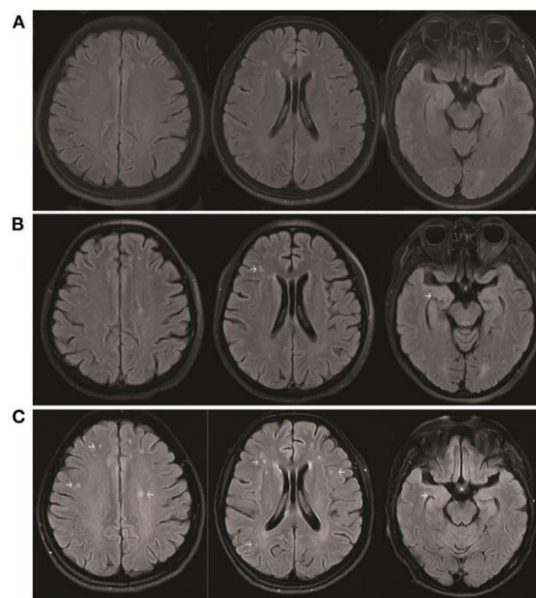
Iako se u početku sugeriralo da je limbički sustav jedini neurološki sustav uključen u reguliranje emocija, sada se smatra samo jednim dijelom mozga za regulaciju visceralnih,



autonomnih procesa. Općenito, limbički sustav pomaže u različitim procesima koji se odnose na spoznaju; uključujući prostorno pamćenje, učenje, motivaciju, emocionalnu obradu i društvenu obradu

Limbički sustav obuhvaća nekoliko struktura (tj. amigdala, hipokampus, hipokampalni gyrus, septalne jezgre, cingularni korteks, orbitalni frontalni i polarni temporalni kortikusi i hipotalamus). Ozljeda određenih struktura u limbičkom sustavu može uzrokovati promjene u koncentraciji, pamćenju i raspoloženju. Naime, ozljeda amigdale može podići emocije i agresiju; prekid hipotalamusa može povećati ili smanjiti apetit i seksualni nagon; A uništavanje kruga hipokampusa -amigdala može ometati koncentraciju i pohranu memorije. Unatoč povijesnoj oznaci limbičkog encefalitisa (prvi put su ga koristili Corsellis i kolege 1968.), upalna ozljeda rijetko je ograničena samo na limbičke strukture, a sindrom može napredovati do encefalomijelitisa s ganglionitisom dorzalnog korijena (16, 19).

Na biopsiji mozga i histološkom pregledu nakon smrti, neuronsko tkivo pacijenta s PLE pokazuje upalu i degeneraciju limbičke sive tvari, osobito hipokampa i amigdala. Reaktivna paraneuralna glijoza, nakupljanje lipofuscina i velika prisutnost astrocita dodatno pokazuju dokaze oštećenja neurona.



Slika 1. Prikaz MR mozga koja pokazuje povećani hiperintenzitet oporavka inverzije oslabljen raspršenom tekućinom u subkortikalnoj bijeloj tvari i medijalnom temporalnom režnju 17 dana (B) i 45 dana (C) nakon početka u usporedbi sa 6 dana (A) nakon početka

Izvor:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318209707698?via%3Dihub>

### 2.3. Uloga antitijela kod paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa

Otkrivanje antitijela usmjerenih protiv onkoneuralnih antigena u serumu ili CSF-u bolesnika s PLE može pomoći u dijagnozi, ali odsutnost takvih antitijela ne isključuje dijagnozu. Antitijela su povezana s različitim malignim bolestima (Tablica 1) i širokim spektrom neuropsihijatrijskih simptoma (Tablica 2.). Istraživanja su pokazala da 50%-60% bolesnika s PLE ima serumsko antineuralno antitijelo. Slučajevi PLE pozitivni na antitijela mogu se široko kategorizirati u dvije skupine, ovisno o ciljnom antigenu. Prva skupina uključuje one s antitijelima koja reagiraju na unutarstanične neuronske antigene (uključujući antitijela na Hu, Ma2, CV2/CRMP5 i amfifizin) (20). Druga skupina opisuje one s antitijelima koja reagiraju s membranskim antigenima neuronskih stanica (uključujući K<sup>+</sup> kanale s naponom (VGKC) i NMDA receptore (NMDAR)).

| Antitijela  | Pridružene zloćudne bolesti    |
|-------------|--------------------------------|
| Anti-Hu     | SCLC                           |
| Antiamfifin | Adenokarcinom debelog crijeva  |
| Anti-Ma2    | Timom                          |
| Anti-CV2    | Karcinom pluća nemalih stanica |
| Anti-Ri     | Karcinom prostate              |
| Anti-VGKC   | Neuroblastom                   |
| Anti-NMDAR  | Rabdosarkom                    |

Tablica 1. Maligne bolesti povezane s različitim protutijelima otkrivene u slučajevima paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa (PLE)

Izvor: [Paraneoplastični limbički encefalitis - ScienceDirect](#)

| Simptom                          | Anti-Hu | Antiampififin | Anti-Ma2 | Anti-CV2 | Anti-Ri | Anti-VGKC | Anti-NMDAR |
|----------------------------------|---------|---------------|----------|----------|---------|-----------|------------|
| Kognitivno usporavanje           | X       | X             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Deficiti memorije                | X       | X             | X        | X        | X       | –         | –          |
| Promjena uzbuđenja               | X       | –             | X        | –        | –       | –         | X          |
| Halucinacije                     | X       | X             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Napadaja                         | X       | X             | X        | X        | –       | X         | X          |
| Promjene raspoloženja            | X       | X             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Tjeskoba                         | X       | X             | X        | –        | –       | –         | X          |
| Anoreksija                       | X       | –             | –        | –        | –       | –         | –          |
| Konfabulacija                    | X       | –             | –        | –        | –       | –         | –          |
| Promjene osobnosti               | X       | –             | –        | –        | X       | –         | –          |
| Vrtoglavica                      | X       | –             | –        | –        | –       | X         | –          |
| Neuropatija                      | X       | –             | –        | –        | –       | X         | –          |
| Demencija                        | X       | –             | –        | X        | –       | –         | –          |
| Koma                             | X       | –             | –        | –        | –       | –         | X          |
| Ataksija                         | –       | –             | X        | X        | –       | –         | –          |
| Drhtavica                        | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Distonija                        | –       | –             | X        | –        | –       | –         | X          |
| Debljanje                        | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Hipertermija                     | –       | –             | X        | –        | –       | –         | X          |
| Disartrija                       | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Disfunkcija pokretljivosti očiju | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Diplopija                        | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Urinarna inkontinencija          | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Mutizam                          | –       | –             | X        | –        | –       | –         | –          |
| Afazija                          | –       | –             | –        | X        | –       | –         | –          |
| Trzanje pokreta                  | –       | –             | –        | X        | –       | –         | –          |
| Apraksija                        | –       | –             | –        | –        | X       | –         | –          |
| Hipoventilacija                  | –       | –             | –        | –        | –       | –         | X          |

Tablica 2. Neuropsihijatrijski simptomi povezani s različitim antitijelima otkriveni u slučajevima paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa (PLE)

Izvor: [Paraneoplastični limbički encefalitis - ScienceDirect](#)

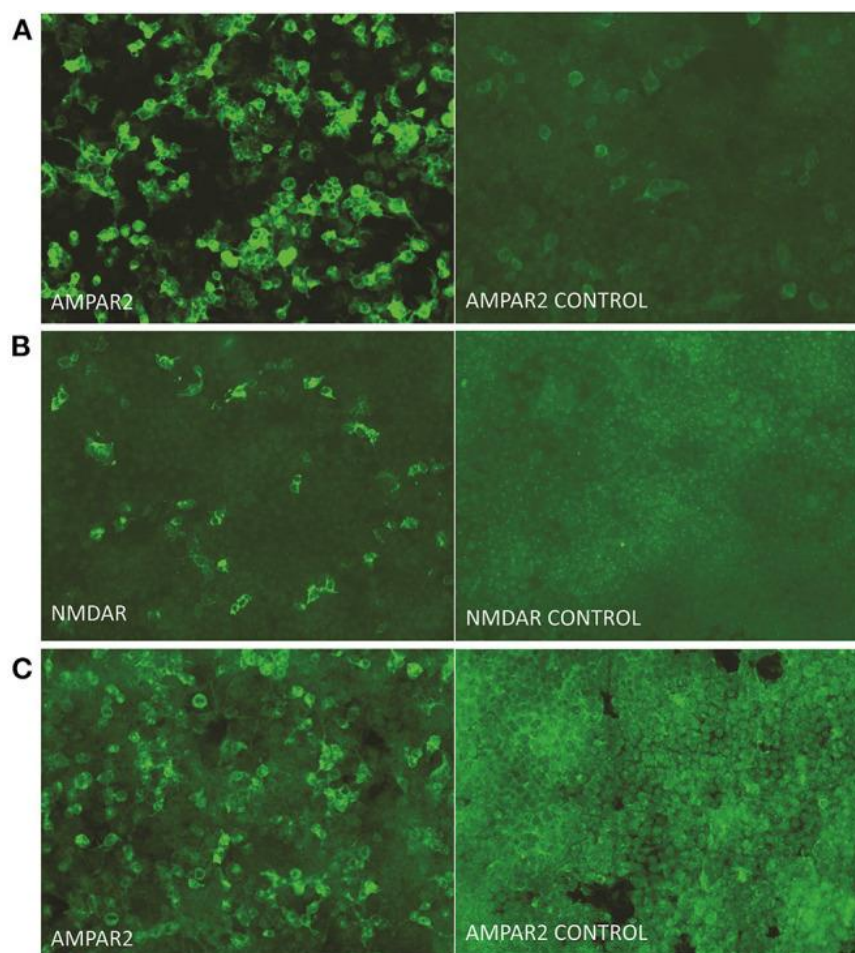
Anti-Hu antitijela (anti-neuronsko-nuklearna antitijela tipa 1) najčešće su povezana sa SCLC-om. Bolesnici s tim antitijelima prisutni su sa širokim rasponom neuroloških simptoma koji ukazuju na uključenost bilo kojeg dijela živčanog sustava (uključujući moždanu koru, mali mozak, moždani deblo, leđnu moždinu, ganglije dorzalnog korijena, autonomne ganglije i periferne živce) (21,22). Bolesnici s tim antitijelima često pokazuju simptome zbunjenosti, poremećaja pamćenja, napadaja i psihoze. Neki bolesnici također bilježe istaknute simptome raspoloženja i anksioznosti, zajedno s nespecifičnim "promjenama osobnosti". Otprilike

polovica bolesnika sa SCLC i PLE su anti-Hu antitijela pozitivna, a oni imaju lošiju prognozu. Trenutno optimalno liječenje uključuje kombiniranu terapiju s iskorjenjivanjem tumora i imunoterapijom usmjerenu na odgovor T-stanica.

Anti-Ma2 (koji se nazivaju i Anti-Ta) antitijela često se nalaze kod bolesnika s tumorima zametnih stanica testisa ili karcinomima pluća koji nisu male stanice. Neki bolesnici imaju simptome gornjeg moždanog debla i diencefalne disfunkcije uz simptome PLE. Tipična prezentacija je ona 20-50-godišnjeg muškarca s kognitivnim padom, hiperfagijom, dnevnom pospanošću i / ili katapleksijom koja se razvila tijekom nekoliko mjeseci. Bolesnici za koje je utvrđeno da imaju tumore testisa poboljšavaju se orhidektomijom i imunosupresijom (23). Preporuke za muške bolesnike (posebno mlađe muškarce) koji imaju simptome PLE su da se pregledaju na neoplazmu testisa i testiraju na prisutnost anti-Ma2 u serumu ili CSF-u. Prisutnost kombinacije anti-Ma2 antitijela i simptoma PLE toliko je snažno pokazatelj karcinoma testisa (čak i u nedostatku klinički vidljivog tumora), da se orhidektomija može nastaviti čak i kada se tek treba postaviti konačna dijagnoza zloćudne bolesti testisa (24).

Anti-CV2 (također poznata kao anti-CRMP5) antitijela pronađena su kod bolesnika s PLE povezanim s temeljnim SCLC-om ili timomom. Prezentacija može uključivati cerebelarnu ataksiju, perifernu neuropatiju, koreu i uveitis, uz češće simptome PLE (25). Upala bazalnih ganglija i njihovih krugova može uzrokovati promjenu osobnosti, opsesivno-kompulzivno ponašanje i kognitivni deficit.

Anti-Ri antitijela (anti-neuronsko-nuklearna antitijela tipa 2) pronađena su u slučajevima karcinoidnih tumora; 18 anti-amphifisinskih protutijela otkrivena su u bolesnika sa SCLC-om i druga neklasificirana antitijela povezana s tumorima timusa prijavljena su s PLE-om. Anti-amphyphysin antitijela su uključena u slučajevima sindroma ukočene osobe, posebno kada se javlja komorbidno s PLE. Anti-Yo antitijela (antitijela tipa 1 protiv Purkinje-stanica) i anti-Tr antitijela obično su povezana s paraneoplastičnom degeneracijom mozga (još jedna imunološki posredovana neurološka komplikacija malignosti), iako je zabilježen slučaj anti-Tr-pozitivnog limbičkog encefalitisa povezanog s timskim karcinomom (26).



Slika 3. Prisutnost autoimunih antitijela u serumu i likvoru. Imunoaktivnost anti-AMPA-receptor 2 antitijela (A) , anti-NMDA-receptor antitijela (B) u cerebrospinalnoj tekućini i anti-AMPA-receptor 2 antitijela u serumu (C) 9 dana nakon pojave. Titar protutijela u cerebrospinalnoj tekućini i serumu izmjereno je kao 1:32 (izvorno povećanje, 200 ×)

Izvor: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/articles/PMC8882583/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=hr&\\_x\\_tr\\_hl=hr&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/articles/PMC8882583/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=hr&_x_tr_hl=hr&_x_tr_pto=sc)

U novije vrijeme identificirana su antitijela koja napadaju stanično-membranske antigene. Stanično-membranski antigeni (VGKC, NMDAR i drugi neklasificirani antigeni) nalaze se u gustim koncentracijama u hipokampusu i malom mozgu i imaju karakterističan uzorak distribucije. Antitijela na NMDAR zabilježena su u slučajevima teratoma jajnika, a koncentrirana su u hipokampusu i prednjem mozgu, što rezultira psihotičnim simptomima i kognitivnim padom (27). Mlade žene koje imaju encefalitis zbog dermoidnih cista ili teratoma jajnika imaju tendenciju napretka kroz niz faza: prodromalne simptome; psihotična faza;

nereagiraju, s hipoventilacijom; autonomna nestabilnost i diskinezija i eventualni oporavak ili napredovanje do smrti.

## **2.4. Dijagnostički postupci**

Paraneoplastični limbički encefalitis na nalazima MR T2 karakteriziraju jednostrane ili bilateralne mezijalne abnormalnosti temporalnog režnja. U snimanju T1, temporolimbicne regije mogu pokazati hipointenziv i atrofiju. Herpes simplex encefalitis može se u početku pojaviti na MR na sličan način kao PLE, ali napreduje i uzrokuje grubi edem s masovnim učinkom i upalom. Lumbalna punkcija kod bolesnika s PLE pokazuje normalnu razinu glukoze, pri čemu 75% slučajeva pokazuje povišenu razinu proteina, a 60% slučajeva pokazuje prevlast mononuklearnih upalnih stanica (28). Nalazi EEG-a nisu specifični (obično pokazuju usporavanje pozadine ili aktivnost oštih valova), ali mogu biti korisni u određivanju jesu li promjene u svijesti povezane s postiktalnim stanjem ili djelomičnim složenim napadajom. Zanimljivo je da su bolesnici imali veću vjerojatnost da imaju pozitivan marker za antitijelo u serumu nego u CSF-u. U svojoj studiji na 50 bolesnika s PLE-om, nije se uspjelo identificirati niti jednog bolesnika samo s CSF antitijelima (15).

### **2.4.1. Diferencijalna dijagnoza**

Iako je važno uzeti u obzir dijagnozu PLE kod bilo kojeg bolesnika s akutno-subakutnom demencijom, jednako je važno razmotriti i druge uzroke neuronske i psihijatrijske disfunkcije. Kod bolesnika s poznatom dijagnozom karcinoma, simptomi kognitivne i psihijatrijske disfunkcije također se mogu pripisati metastazama u mozgu, nuspojavama izazvanim liječenjem ili metaboličkim encefalopatijama. Štoviše, virusne encefalopatije (virus herpes simplex i virus humanog herpesa-6) i autoimuna stanja (npr. sistemski eritematozni lupus i antifosfolipidni sindrom) mogu imati slične simptome (29). Ako simptomi i dijagnostički nalazi podupiru prosudbu PLE-a, treba istražiti temeljnu malignu bolest.

Neuropsihijatrijski simptomi prethode dijagnozi karcinoma u 60%-70% slučajeva PLE-a, ponekad u razdoblju od nekoliko godina (30). Potrebno je provesti analizu seruma i likvora za antitijela na različite onko-antigene kako bi se olakšala dijagnoza.

Budući da simptomi PLE oponašaju mnoge od onih koji su viđeni u deliriju zbog brojnih drugih medicinskih stanja, najvjerojatnije je da će PLE ući u diferencijalnu dijagnozu samo u atipičnim slučajevima; ili oni sa simptomima koji nisu obuhvaćeni uobičajenim prikazom delirija (npr. ponavljajući napadaji, disfunkcija pokretljivosti očiju, hipoventilacija), oni bez prepoznatljive etiologije koja se obično povezuje s delirijem (npr. infekcija, metabolički poremećaj, intrakranijalni proces) ili oni koji ne reagiraju na tretmane koji su tipično učinkoviti za delirij (npr. neuroleptička primjena). Do trenutka postavljanja pitanja PLE, mnogi testovi koji mogu pomoći u pojašnjenju dijagnoze možda su već provedeni. Iako nalazi o ispitivanju EEG-a i CSF-a mogu biti relativno nespecifični, uzeti zajedno s karakterističnim nalazima o MR-u, oni mogu predstavljati prevagu dokaza za brzu analizu seruma i likvora za antitijela na različite onko-antigene i pokrenuti iscrpnu potragu za zloćudnom bolešću. Poznata zloćudna bolest može usmjeriti testiranje na određena antitijela; na primjer, timom je povezan s anti-Hu, anti-CV2 i anti-VGKC (31). Slično tome, dob i spol bolesnika mogu ukazivati na vjerojatnog kandidata za potencijalnu zloćudnu bolest i povezana antitijela (npr. zloćudna bolest koja će se najvjerojatnije dijagnosticirati kod mladog muškog bolesnika je karcinom testisa, što potiče testiranje na anti-Ma2). U nedostatku ovih dijagnostičkih tragova, može se baciti šira mreža, s testiranjem za svako od sedam najčešće identificiranih onkoneuralnih protutijela navedenih u Tablici 1. (iako treba napomenuti da, budući da je anti-NMDAR uglavnom povezan s teratomom jajnika, ovo testiranje vjerojatno neće biti od koristi za muške bolesnike).

## 2.5. Liječenje

Steroidi, imunosupresija i imunomodulacija, kao izmjena plazme, imuni adsorpcija ili i.v. Ig (intravenski imunoglobulin) primijenjeni su u svim vrstama limbičkog encefalitisa (LE). Međutim, postoje praktične implikacije. U svakom slučaju mogućeg imunomedijiranog encefalitičkog sindroma, ili u sumnjivom LE, brojne diferencijalne dijagnoze imaju biti isključene. Otkrivanje specifičnih antitijela, kao što su onko-antitijela obično treba vremena. Konkretno, trenutno je laboratorijski pregled specifičnih antitijela dostupan u samo nekoliko centara u Europi, a odluka o liječenju ne bi trebala biti odložena (32). Trenutni koncept je da PLE treba detektirati u ranoj fazi. Na primjer, kombinacija psihijatrijskih sumanutih simptoma u trajanju od nekoliko tjedana, psihotični početak, napadaji i hipoventilacija bi bila kombinacija koja pokazuje prema NMDA tipu encefalitisa. Pragmatično, ako su druga izlječiva stanja, kao

što su infekcije ili tumori, razumno isključeni, treba uzeti u obzir imunomodulaciju, čak prije završetka pretrage na karcinom (33).

Za razliku od "klasičnih onkoneuronalnih antitijela", gdje je odgovor na liječenje rijedak, LE uzrokovane VGKC, NMDA abs i anti-GAD antitijela čini se da je liječenje imunomodulacijom odgovarajući. Liječenje karcinoma i/ili njegovo uklanjanje također imaju pozitivne efekte u paraneoplastičnim tipovima LE. Imunosupresivno liječenje kod bolesnika s karcinomom može, međutim, biti uzrok zabrinutosti, jer se na napredovanje karcinoma potencijalno može utjecati (34). Zbog rijetkosti ovih sindroma, nisu dostupne sustavne studije i postojeći rad temelji se na opažanjima. Stoga je liječenje PLE ne temelji se na dokazima i gore navedeni prijedlozi su sažetak postojećih izvješća.

Strateški prva razina intervencije su steroidi (dnevne gram doze slične onima koji se koriste u liječenju multiple skleroze) i/ili i.v. Ig. Invazivniji postupak je izmjena plazme i/ili imunološka afereza, gdje se antitijela eventualno uklanjaju kao i drugi imunološki patogenetski čimbenici (35). Razina 2 je opsežnija imunosupresija ciklofosamidom, mikofenolat mofetil i, u odabranim slučajevima, s antitijelima kao što je rituksimab.

U PLE-u s identificiranim karcinomom liječenje karcinoma može biti korisno. Možda ima učinak na karcinom sam po sebi ili imunosupresiju koju vrši tumorska terapija. Primjena imunoterapije razine 2 prije liječenja karcinoma je kontroverzno i nije riješeno. Unatoč nedostatku dokaza za imunološku i karcinomsku terapiju za PLE, simptomatska liječenje treba osigurati od početka (25,30). Specifična terapija za napadaja te kontrola psihijatrijskih manifestacija i autonomnih problema.

### **2.5.1. Simptomatska terapija**

Simptomatsko liječenje uključuje specifične lijekove kao što su lijekovi za kontrolu napadaja, lijekovi za poboljšanje autonomnih simptoma i drugih simptoma, orijentirani tretmani kao fizioterapija i radna terapija, logopedska terapija i psihološka podrška. Posebno kod bolesnika s PLE-om uzrokovanim onko-antitijelima, sve simptomatske terapijske strategije moraju se iskoristiti kako bi se poboljšali simptomi i kvaliteta života (36). U uzrokovanim uvjetima ionskim kanalom i površinskim antitijelima također je potrebno simptomatsko liječenje, ali može se očekivati značajno poboljšanje ili čak izlječenje.



### **3. Paraneoplastični limbički encefalitis kao diferencijalna dijagnoza kod akutne psihotične epizode**

Smatra se da su primarne shizofreniformne psihoze uzrokovane složenim interakcijama gena i okoline. Sekundarni oblici temelje se na jasno prepoznatljivom organskom uzroku, bilo u smislu etiološkog ili relevantnog patogenetskog čimbenika. Sekundarni ili "simptomatski" oblici psihoze ponovno su ušli u fokus potaknuti otkrićem autoimunih paraneoplastičnih encefalitisa (APLE) povezanih s autoantitijelima (Ab), kao što je anti-NMDA-R encefalitis, koji barem u početku može oponašati varijante primarne psihoze (37). Ove novoopisane sekundarne, imunološki posredovane psihoze obično se javljaju s akutnim početkom polimorfnih psihotičnih simptoma.

Tijekom bolesti obično se javljaju i drugi neurološki fenomeni, poput epileptičkih napadaja, poremećaja kretanja ili smanjene razine svijesti. Tipični klinički znakovi za AE su akutni početak paranoidnih halucinacijskih simptoma, atipična polimorfna prezentacija, psihotične epizode u kontekstu prethodnih APLE i dodatni neurološki i medicinski simptomi kao što su katatonija, napadaj, diskinezija i autonomna nestabilnost. Prevladavajući psihotični tijek APLE također je opisan kazuistički. Za te je bolesnike nedavno predložen termin autoimuna psihoza (AP) (38). Parakliničke promjene koje se mogu uočiti kod bolesnika s APLE/AP su upalne patologije cerebrospinalne tekućine (CSF), žarišno ili generalizirano elektroencefalografsko usporavanje ili epileptička aktivnost i/ili sumnjivi "encefalitički" slikovni nalazi.

Analize antitijela kod ovih bolesnika uključuju testiranje najčešće pronađenih antitijela protiv antigena stanične površine (NMDA-R, CASPR2, LGI1, AMPA-R, GABA), atipična polimorfna prezentacija, psihotične epizode u kontekstu prethodnih AE i dodatni neurološki i medicinski simptomi kao što su katatonija, napadaj, diskinezija i autonomna nestabilnost. Prevladavajući psihotični tijek APLE također je opisan kazuistički. Za te je bolesnike nedavno predložen termin autoimuna psihoza (AP) (39). Parakliničke promjene koje se mogu uočiti u bolesnika s AE/APLE su upalne patologije cerebrospinalne tekućine (CSF), žarišno ili generalizirano elektroencefalografsko usporavanje ili epileptička aktivnost i/ili sumnjivi "encefalitički" slikovni nalazi. Manje česti antineuronski abs (npr. protiv DPPX, GABA<sub>A</sub>-R, glicin-R, IgLON5) mogu se ispitati u drugom koraku kada je probir u prvom koraku negativan i/ili prevladavaju neki specifični klinički čimbenici (40). Osim toga, testovi temeljeni na tkivima na rezovima mozga glodavaca mogu otkriti prethodno nepoznate antineuronska

autoantitijela u nekim slučajevima. Otkrivanje kliničkih i/ili parakliničkih patologija (npr. pleocitoza u likvoru) u kombinaciji s antineuronskim autoantitijelima i isključivanje alternativnih uzroka može dovesti do dijagnoze AE/APLE i omogućiti više kauzalnih terapijskih imunomodulacijskih mogućnosti.

### **3.1. Dominantna i izolirana autoimuna psihoza**

Uz utvrđene glavne neuropsihijatrijske sindrome, u pojedinačnim slučajevima opisani su blaži autoimuni poremećaji povezani s autoantitijelima s dominantnom ili čak izoliranom shizofreniformnom psihozom. Istraživanja pokazuju da su za 4% bolesnika s anti-NMDA-R encefalitisom, opisane epizode s čisto psihijatrijskim prikazima. Početni encefalitis s izoliranim psihotičnim simptomima razvije 0,9% bolesnika, a 3,2% bolesnika imalo je izolirane psihijatrijske simptome tijekom relapsa (41). U međuvremenu su objavljeni slučajevi s izoliranim otkrivanjem anti-NMDA-R Ab u serumu i tipičnim. U zbirci slučajeva od 46 slučajeva klasične psihijatrijske Hashimoto encefalopatije, 12 bolesnika je patilo od akutne psihoze (26,1%), a jedan bolesnik je zadovoljio kriterije za shizofreniju (2,2%) (42). Autoantitijela protiv intracelularnih antigena također mogu biti povezani s klasičnim shizofreniformnim sindromima u rijetkim pojedinačnim slučajevima. Testovi temeljeni na tkivu pomogli su u otkrivanju novih antineuronskih autoantitijela s neuropilnim uzorkom i još neodređenim ciljnim epitopima. Za takve psihijatrijske manifestacije AE predložen je koncept APLE i nedavno su po prvi put predloženi kriteriji konsenzusa za mogući, vjerojatni i definitivni autoimuni paraneoplastični limbički encefalitis.

### **3.2. Psihijatrijske manifestacije i psihofarmakologija autoimunog encefalitisa**

Encefalopatija se mora teorijski razlikovati od encefalitisa. Encefalopatija doslovno znači "mozak koji pati", bez obzira na temeljnu bolest koja dovodi do ovog poremećaja. Najčešće korištena definicija je difuzni poremećaj moždane funkcije koji se očituje tako da bolesnik ima najmanje dva od tri simptoma (43):

- I. prisutnost napadaja
- II. poremećaj razine svijesti i

### III. poremećaj u sadržaju svijesti.

Novija definicija je da encefalopatija ukazuje na promjenu svijesti i/ili promjenu ponašanja koja se ne može objasniti vrućicom, sustavnom bolešću ili postiktalnim simptomima. Klinička slika autoimunog encefalitisa često je kombinacija somatskih i neuropsihijatrijskih simptoma. Šest glavnih neuropsihijatrijskih značajki u encefalitisu anti-*N*-metil-*d*-aspartat receptora (anti-NMDAR) su epilepsija, distonija, psihotična agitacija, hiper- i hipoaktivni delirij, refraktorna agitacija, nakon čega slijede kognitivne posljedice, kao što su izvršna disfunkcija. Psihosocijalno funkcioniranje glavna je odrednica kvalitete života za pacijente i njihove obitelji, ali terapijske opcije osim nefarmakoloških intervencija, kao što su budno čekanje, neuropsihološka rehabilitacija (iskoristite ili izgubite), te obiteljsko vodstvo i podrška, ograničene su. Nakon postizanja stabilne kliničke faze na najnižoj razini funkcioniranja, 90% konačnog poboljšanja postiže se unutar 6 mjeseci, a nakon dodatnih 6 mjeseci do 1 godina ukupno još 5%. Nakon druge godine postiže se konačnih 5% (40,44). U svakodnevnoj praksi postoje redovite iznimke u oba smjera koje dovode do boljih ili lošijih ishoda.

Dijagnoza sindroma poput akutne letalne katatonije, perniciozne psihoze i neherpetičkog akutnog (limbičkog) encefalitisa prepoznata je već u prvoj polovici prošlog stoljeća. Međutim, glavna prekretnica u ovom području bio je opis novog kliničkog entiteta koji povezuje akutne psihijatrijske simptome, napadaje, poremećaje pamćenja, smanjene razine svijesti i središnju hipoventilaciju s prisutnošću teratoma jajnika (TO) i prisutnošću antitijela u likvoru (45). Naknadno je ova klinička prezentacija identificirana kao anti-NMDAR encefalitis. Kako su meta prvih antitijela bili intracelularni proteini, ova anti-NMDAR antitijela su imala izvanstanične mete, odnosno izvanstanični dio NMDAR-a, koji može imati izravan patogeni učinak.

Anti-NMDAR encefalitis najčešći je poremećaj posredovan izvanstaničnim protutijelima. Budući da se u literaturi često spominju slučajevi ili serije slučajeva, točna incidencija nije poznata. Više od 80% bolesnika su žene, a 37% je mlađe od 18 godina (46). Otprilike 35%–40% bolesnika ima temeljni TO, koji se osobito nalazi kod mladih žena. U mlađih djevojčica i dječaka tumori su rjeđi (46).

U više od polovice bolesnika klinička slika počinje prodromalnom fazom, uključujući glavobolje, vrućicu ili hipertermiju, mučninu, povraćanje, gastrointestinalne simptome i/ili simptome gornjeg dišnog trakta, što ukazuje na nespecifičnu virusnu infekciju. Ova prodromalna faza se češće javlja kod djece i adolescenata. Nedavno izvješće o slučaju opisuje

bolesnika koji se oporavio od encefalitisa izazvanog herpes simplex virusom koji je nekoliko tjedana kasnije razvio anti-NMDAR encefalitis. Nakon prodromalne faze javlja se druga faza koja se sastoji od psihijatrijskih i/ili neuroloških simptoma. Dok odrasli uglavnom pokazuju promjene u ponašanju ili napadaje, kod djece su početni simptomi također često popraćeni poremećajima kretanja. Kod bolesnika srednje dobi također su često prisutni kognitivni deficiti uz napadaje i promjene u ponašanju (42,47). Psihijatrijske i kognitivne promjene uglavnom se sastoje od paranoidnih misli, agitacije, promjena osobnosti i slušnih i/ili vizualnih halucinacija. Najčešće opisani poremećaji kretanja su katatonija, koreja, distonija, akatizija, stereotipni pokreti i orofacijalne diskinezije i slušne i/ili vizualne halucinacije.

Većina bolesnika razvije više od jednog neuropsihijatrijskog simptoma, a encefalitis se rijetko predstavlja kao izolirani psihijatrijski sindrom. To se češće događa kod odraslih nego kod djece, pri čemu manje od 1% i dalje ima izolirane psihijatrijske simptome (46). Kod djece su klinička slika, njezin tijek i razvoj slični onima u odraslih i oni su, kao i odrasli, često primljeni u jedinice intenzivne njege zbog pojačanog nadzora.

Budući da sindromi poput anti-NMDAR encefalitisa uzrokuju širok spektar diferencijalno dijagnostičkih i često teških neuroloških i/ili psihijatrijskih problema, uključeni su različiti medicinski i paramedicinski stručnjaci poput neurologa, psihijatar, intenzivista, pedijatar, rehabilitacijskih specijalista/fizijatar i neuropsihologa u dijagnostičkim i terapijskim odlukama.

Većina pacijenata s anti-NMDAR encefalitisom obično ima povoljan neurološki ishod, ali to nije uvijek popraćeno povoljnim psihijatrijskim i neuro-psihološkim ishodom. Postupno poboljšanje simptoma može potrajati i do 2 godine nakon početka događaja. Procjenjuje se da je smrtnost manja od 10%. Prijem u JIL i kasni početak imunoterapije čimbenici su koji utiču na lošiju prognozu u starijoj dobi. Većina bolesnika koji se oporave od anti-NMDAR encefalitisa nastavljaju imati trajne kognitivne nedostatke, najčešće u domenama pažnje, radnog pamćenja, epizodnog pamćenja i drugih izvršnih funkcija. Kod djece, dugoročni simptomi često su povezani s izvršnim funkcioniranjem i problemima u hodu. Recidivi se mogu pojaviti kod anti-NMDAR encefalitisa u roku od nekoliko tjedana do godina nakon početne epizode i uglavnom se javljaju kod bolesnika koji nisu bili liječeni ili djelomično neliječeni. Kod liječenih bolesnika, recidivi se procjenjuju na oko 10% unutar prve 2 godine (48).

Čimbenici povezani s povećanim rizikom od recidiva i lošijom prognozom su (44):

- nepotpuna početna dijagnoza
- manje agresivno i/ili
- kasno liječenje.

Psihijatrijske značajke prevladavaju, no opisani su i napadaji, poremećaji govora i poremećaji pažnje. Sveukupno, literatura navodi da su recidivi obično manje ozbiljni od prve epizode, iz razloga koji nisu potpuno poznati.

### 3.3. Izazov u dijagnostici u psihijatrijskim ustanovama

Kao što je navedeno u prethodnim odjeljcima, bolesnici s PLE često imaju početne psihijatrijske poremećaje koji ih mogu dovesti do psihijatrijske hospitalizacije. Unatoč činjenici da su ove bolesti rijetke i da studije o učestalosti anti-NMDAR antitijela nisu uspjele pokazati određene podskupine u psihijatrijskim bolestima kao što je shizofrenija, zdravstveni djelatnici na psihijatrijskim odjelima bi trebali obratiti veliku pozornost jer bi se statistički trebali susresti barem jednom s autoimunim encefalitisom tijekom svojeg radnog vijeka (49). Potrebno je razmotriti neurološka ispitivanja s neurološkim pregledom, lumbalnom punkcijom i elektroencefalogramom (EEG), osobito kada bolesnik u anamnezi nema psihijatrijskih manifestacija.

- **Neurološki pregled:** Posebnu pozornost treba obratiti na neurološke simptome koji ponekad mogu biti vrlo diskretni. Moraju se uzeti u obzir za dijagnozu. Osobito treba ispitati poremećaje pamćenja, napadaje, diskinezije i poremećaje kretanja te glavobolje.
- **EEG:** U kontekstu normalnih MR i skeniranja mozga, EEG je stvarno koristan i treba ga dodati drugim pretragama. EEG može pokazati neke abnormalnosti, čak i ako normalan EEG ne isključuje dijagnozu autoimunog encefalitisa. Kod anti-NMDAR encefalitisa, EEG je abnormalan u >90% slučajeva, s rijetkim, ali specifičnim difuznim sporim valovima koji se nazivaju ekstremna delta četka. Bolesnici s anti-Lg11 encefalitisom također imaju iktalne EEG promjene koje su u podlozi ozbiljnih abnormalnosti pokreta. Nedostaju podaci za druge vrste encefalitisa. Stoga, za prvu psihotičnu ili shizofreničnu epizodu, osobito kod mladih bolesnika, treba sustavno provoditi EEG (46).

- **Karakterizacija autoantitijela:** Dijagnoza autoimunog encefalitisa temelji se na otkrivanju specifičnih IgG autoantitijela u bolesnikovom serumu ili likvoru. Prije imunoterapije potrebno je uzeti uzorke za dijagnozu. Kod anti-NMDAR encefalitisa, uzorci likvora omogućuju bolju osjetljivost (100% bolesnika je pozitivno na likvoru, naspram samo 85% u serumu) (47). Detekciju autoprotutijela usmjerenih protiv antigena na površini neuronskih stanica treba dokazati barem na likvoru. U većini slučajeva uzorci likvora omogućit će bolju osjetljivost i specifičnost.

Globalna procjena prisutnosti protutijela protiv antigena površine neuronskih stanica može se početno procijeniti na paraformaldehidno fiksiranim rezovima mozga glodavaca. Ova tehnika sugerira zajednički epitop između ljudskih bića i glodavaca te obučenog i kvalificiranog osoblja. Kako bi se potvrdio ciljni epitop, potrebna su daljnja istraživanja, zlatni standard sastoji se od testa temeljenog na stanicama (CBA). Za razliku od tehnika Western blot ili enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), CBA omogućuje otkrivanje konformacijskih epitopa (49). Nakon transfekcije stanica i tretmana autoantitijelima, imunofluorescencija se može otkriti protočnom citometrijom ili mikroskopijom.

Na žalost, dostupnost specifičnih pretraga na psihijatrijskim odjelima, ako nisu u sklopu kliničkih centara, otežava dijagnostiku te se najčešće zbog tih nedostataka PLE kasno dijagnosticira. Kako se sve više govori i piše o ovom specifičnom sindromu tim se više obraća pažnja na specifičnosti kliničke slike te zdravstveni djelatnici na psihijatrijskim odjelima pravovremeno reagiraju kod bolesnika koji ne odgovaraju tipičnoj slici akutne psihotične epizode.

### **3.4. Zbrinjavanje psihijatrijskih manifestacija**

Ne postoje objavljena klinička ispitivanja o najboljoj terapiji za bolesnike s autoimunim encefalitisom. Za sva protutijela bolesnici su primili kortikoide, plazmaferezu i imunoterapiju, na temelju znanja o anti-NMDAR encefalitisu i nekih podataka iz prikaza slučajeva. Upravljanje psihijatrijskim manifestacijama je klinički važno i može utjecati na sposobnost bolesnika da primi imunoterapiju, ali nema praktične povratne informacije. Uglavnom, informacije dolaze iz iskustava bolesnika s NMDAR encefalitisom. Godine 2014. Kuppuswamy i suradnici pregledali su liječenje psihotičnih simptoma, simptoma raspoloženja i katatoničnih simptoma kod NMDAR encefalitisa (50). Liječenje ne bi trebalo skrivati razvoj

bolesti niti pogoršavati simptome. Savjetovali su odabir atipičnih i više sedativnih antipsihotika umjesto tipičnih antipsihotika kao antagonist dopamina koji pogoršavaju agitaciju, kako bi se liječili psihotični simptomi. Za liječenje simptoma raspoloženja, valproična kiselina je savjetovana za sedaciju, spavanje i napadaje i zahvaljujući dostupnosti intravenoznog oblika. Upotreba litija i benzodiazepina također se navodi u literaturi, ali ne uzrokuje značajne promjene (49). Katatonični simptomi moraju se liječiti u prvom redu benzodiazepinima, a uporaba elektrokonvulzivne terapije je kontroverzna. Neuroleptici mogu pogoršati neuropsihijatrijske simptome i abnormalne pokrete.

Mogućnosti recidiva u kombinaciji s dugotrajnom postojanošću poremećaja ponašanja i kognitivnih sposobnosti naglašavaju važnost medicinskog praćenja, uključujući psihijatrijsko praćenje.

### **3.5. Prikaz slučaja iz kliničke prakse**

#### **Anamneza**

Bolesnica S.R. stara 33 godine, 26.05.2016. godine dolazi u Kliniku za psihijatriju „Sveti Ivan“ kao prva hospitalizacija u pratnji djelatnika MUP-a, liječnice i partnera kolima hitne pomoći, na poziv partnera jer se kod kuće počela ponašati agresivno i nožem nasrnula na njih. Svemu tome je prethodilo to što je bolesnica doma imala problema sa usnivanjem i prosnivanjem, kroz sedam dana nije ništa spavala, počela se po njima čudno ponašati. Partner navodi kako je tjedan prije hospitalizacije bila napeta, gotovo uopće nije spavala, postavljala pitanja kao „gdje smo mi“, pitala gdje žive, osjećala strah, promjenjivog raspoloženja, govorila da pojačano čuje zvukove. U pratnji partnera odlaze na pregled KBC Rebro gdje ne nalaze indikacija za hospitalizaciju, te joj uvedena psihofarmakoterapija koju nije stigla uzeti. Dva tjedna prije bila febrilna zbog sumnje na urinoinfekt te se trebala uzeti urinokultura u nadležnom domu zdravlja, žalila na glavobolje sa desne strane unazad tri tjedna. Zbog urinoinfekta ordiniran antibiotik kojeg je u cijelosti popila.

14.05.2016. - prema laboratorijskim pretragama kompletne krvne slike, svi parametri su bili uredni.

17.05.2016. - postaje febrilna 38,5 C, ali nakon primjene paracetamola tjelesna temperatura uredno pada. Od 21.05.2016. godine uopće ne spava, otišla na posao ,ali zbog promjenjivog raspoloženja i tjelesne malaksalosti poslodavac bolesnicu šalje kući.

### **Obiteljska anamneza**

Bolesnica dolazi iz cjelovite obitelji, negativnog psihijatrijskog herediteta, nikad teže bolovala. Radi u jednoj privatnoj firmi samo noćne smjene koje su joj izrazito stresne. Simptomi su izraženiji zadnjih tri tjedna.

### **Tijek hospitalizacije**

Na dan hospitalizacije počinje ukućane tjerati iz stana, prijeti, uzima nož i govori da će počinuti suicid te diže ruku jer vidi sotonu, nasrće na partnera te ga ugrizla za ruku. Pri dolasku na odjel je pri svijesti, slabije vremenski orijentirana, u kontaktu, psihomotorno napeta i tjeskobna te sniženog raspoloženja. Trenutno negirala suicidalne ideje te nije bila heteroagresivna.

Na odjelu se rade rutinske krvne pretrage koje su sve urednih parametara. Bolesnica rado ostaje te je svjesna da joj treba pomoć. Nakon četiri dana od dolaska (30.05) na odjel bolesnica postaje sumnjičava, odbija uzimati terapiju, postaje smetena te otežano hoda. Idući dan je gotovo mutistična i dezorijentirana, hoda uz pomoć te napada medicinsku sestru tako da ju pokušava ugušiti. Preventivno humano sputana zbog nestabilnosti i ispada heteroagresije. Ima otežano gutanje što dodatno otežava uzimanje terapije te same hrane i tekućine. Pregledana od strane internistice i neurologa gdje joj se uvodi parenteralna terapija te sva psihofarmakoterapija stavlja na pauzu. EKG i EEG urednih nalaza.

10.06.2016. - bolesnica hoda uz pomoć, doima se nešto bolje orijentacije i koordinacije rukama, lakše guta vodu, ali i dalje mutistična.

13.06.2016.- Bolesnica u poslijepodnevnim satima postaje febrilna, akutno somnolentna, hipotenzivna (RR 80/60), te se poziva dežurni liječnik koji bolesnicu upućuje na hitni pregled i obradu u Kliniku za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ gdje se bolesnica i zadržava.

### **Tijek oporavka**

Bolesnica 02.02.2017. godine dolazi na prvi kontrolni pregled nakon bolničkog liječenja u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ pod dg: NMDAR encefalitis, gdje je



otkriveno da boluje od cističnog teratoma ovarija koji je operirala 14.08. te je sada u obradi ginekologa. Sada se žali da ju često budi kašalj, da i dalje otežano guta, često je tjeskobna i uplakana. Bolesnica je uredno orijentirana, negira suicidalna promišljanja te uvida u svoje stanje.

To je i ujedno zadnja kontrola u našoj ustanovi te se kasnije nije javljala zbog tegoba vezanim za svoje psihičko stanje.

### **3.6. Važnost sestrinske procjene**

Sestrinska procjena osobe sa PLE-om u većini je slučajeva složen proces koji zahtijeva prikupljanje podataka iz više izvora, budući da u akutnoj fazi bolesti osoba rijetko može dati pouzdane informacije. Potrebno je apelirati na obitelj i značajne osobe, kao i na kliničku dokumentaciju kada ona postoji. U početku treba provesti mentalni pregled, identificirajući postojeću simptomatologiju, kao što su deluzije, halucinacije, dezorganizacija i heteroagresija (35). Kako bi se izvršila odgovarajuća procjena, medicinska sestra mora poznavati karakteristična ponašanja za ovaj poremećaj.

Kao sestrinsku dijagnozu u prisutnosti deluzija, Klasifikacija medicinskih intervencija (NIC) definira kontrolu deluzija, koja se definira kao pružanje sigurnog i terapijskog okruženja bolesniku u akutnom stanju zbunjenosti. Stoga, u prisutnosti deluzija, medicinske sestre moraju pokazati da prihvaćaju da bolesnici ima takvo uvjerenje, iako ne dijele to mišljenje. Važno je ne raspravljati niti poricati uvjerenje kako ne biste riskirali kompromitiranje povjerenja. Stoga se razumna sumnja mora koristiti kao terapijska tehnika. Na primjer, "Razumijem da vjerujete da je to istina, ali ja ne mislim isto." Treba također ojačati stvarnost i govoriti o stvarima i ljudima koji su stvarni, izbjegavajući razmišljanje bolesnika u lažnim uvjerenjima (37). Medicinska sestra također treba biti pažljiva tijekom hranjenja i podjele lijekova, jer može biti prisutna sumanutost i bolesnik može vjerovati da će ga hrana ili lijekovi otrovati. Stoga će možda biti potrebno potvrditi je li bolesnik uzeo lijek.

Što se tiče prisutnosti halucinacija, NIC definira sestrinsku dijagnozu halucinacija kao promicanje sigurnosti, udobnosti i orijentacije bolesnika koji halucinira prema stvarnosti. Najčešće su slušne halucinacije, pa medicinska sestra mora uočiti određene znakove, kao što su zauzimanje položaja slušanja, nemotivirano smijanje, pričanje sa samim sobom, te blokade u razmišljanju, nedostatak pažnje i rastresenost. U prisutnosti ovih znakova, medicinska sestra

treba izbjegavati dodirivanje pacijenta bez upozorenja, jer se dodir može shvatiti kao prijetnja. Medicinske sestre moraju pokazati stav prihvatanja kako bi pomogle bolesniku podijeliti sadržaj halucinacije (31). Ovo dijeljenje je važno kako bi se izbjegle neželjene reakcije prema sebi ili drugima, ako su prisutne imperativne halucinacije. Halucinacija se ne smije pojačavati, a riječ "glasovi" treba se koristiti za označavanje, izbjegavajući riječ "oni" koja može ukazivati na potvrdu. Također je bitno navesti bolesnika da shvati da medicinska sestra ne dijeli percepciju govoreći: "Znam da su tvoji glasovi stvarni, ali ja ne čujem nikakve glasove." Važno je da bolesnik shvati da su glasovi nestvarni i da su dio PLE-a, a tehnike distrakcije se mogu koristiti kako bi se bolesnika usmjerilo prema stvarnosti. Slušanje glazbe ili gledanje televizije može biti dobra tehnika za odvratanje pozornosti bolesnika od halucinacija. Ove intervencije imaju za cilj uspostaviti odnos empatije i povjerenja s bolesnikom, kako bi se mogle implementirati nove strategije intervencije.

### **3.7. Uspostavljanje terapijskog odnosa**

Terapeutski odnos se definira kao interakcija između dvoje ljudi, u ovom slučaju, medicinska sestra-bolesnik, u kojoj suradnja između oboje pridonosi terapijskom savezu, potičući rast i/ili prevenciju bolesti. Nekoliko je prepreka terapijskom odnosu između medicinske sestre i bolesnika oboljelog od PLE-a, budući da su oni obično očajni, teško izražavaju svoje simptome i boje se posljedica te se suočavaju s potrebom za promjenom. Nadalje, često je prvi kontakt sa zdravstvenim djelatnicima protiv njihove volje, zbog nedostatka uvida.

Briga o ovim bolesnicima zahtijeva od medicinskih sestara veliku sposobnost razumijevanja i empatije te ne-stigmatiziranja bolesti, kako bi se mogao uspostaviti djelotvoran i učinkovit terapijski odnos. Medicinska sestra mora biti u stanju vidjeti da osim simptoma, postoji osoba u strašnoj duševnoj patnji, očaju, beznađu i nerazumijevanju, te da čak može imati suicidalne misli (35). Medicinske sestre moraju biti u stanju razumjeti da ti ljudi žive u zastrašujućem nestvarnom svijetu i teško razlikuju stvarnost od zabluda i halucinacija, jer im se sve čini stvarnim.

Kako bismo uspostavili terapijski odnos između medicinske sestre i osobe oboljele od PLE-a, možemo se poslužiti Peplauovom teorijom međuljudskih odnosa razvijenom 1952. godine. Ova teorija iznosi prvi pristup djelovanju medicinskih sestara usmjeren na pružanje

skrbi u partnerstvu s bolesnikom. Peplau navodi da je sestrinstvo terapijski interpersonalni proces između dvoje ili više ljudi i da ta interakcija postaje terapijska tek kada je medicinska sestra svjesna svoje komunikacije i preuzima odgovornost za nju. Rogers podupire ovu ideju, ističući da u terapeutskom odnosu onaj tko preuzima ulogu pomaganja drugome mora imati visoku razinu samospoznaje, biti iskren, autentičan i sposoban za empatiju (35).

Peplauova teorija međuljudskih odnosa temelji se na četiri psihobiološka iskustva koja potiču bolesnike da razviju konstruktivne odgovore na potrebe, frustracije, sukobe i tjeskobu, te identificira četiri faze u odnosu medicinska sestra/bolesnik, koje počinju orijentacijom, identifikacijom, iskorištavanjem i rješavanjem.

Faza orijentacije izuzetno je složena kod ovih bolesnika i presudna za početak veze. Ono što je bitno u ovoj fazi je da bolesnik razumije poteškoće s kojima se suočava i potrebu za suradnjom. Faza identifikacije dolazi nakon svjesnosti bolesnika o problemu, gdje postoje međusobno ovisni ciljevi. U fazi eksploatacije od bolesnika se očekuje da istraži sve mogućnosti i usluge koje nudi. U ovoj fazi medicinska sestra mora upoznati sve mogućnosti za oporavak i predstaviti programe psihosocijalne rehabilitacije. U fazi rješavanja, individualni zahtjevi bolesnika moraju biti ispunjeni za završetak odnosa (36). Naime, kod oboljelih od PLE-a ova faza nastupa tek nakon cjelokupnog procesa tjelesne rehabilitacije, kada je bolesnik sposoban živjeti s bolešću i biti autonoman u zadovoljavanju vlastitih potreba.

Stoga uspostavljanje terapijskog odnosa nije jednostavno i zahtijeva posebnu pozornost medicinske sestre. Aktivno slušanje i empatija posebno su važni i trebaju se usredotočiti na bolesnikova iskustva. Autentičnost je neophodna, omogućavajući osobi da razlikuje ono što je dio bolesti, a što nije dio nje, tj. što je stvarno, a što nije. Ključno je pomoći bolesniku da pronađe svoje osobne resurse i identificira srednjoročne i dugoročne ostvarive ciljeve i sredstva za njihovo postizanje.

Terapeutski savez predstavlja neke prepreke, tako da je sposobnost medicinske sestre da se nosi sa sljedećim bitna (37):

- Bolesnik ne vidi potrebu za pomoći i blokira pokušaje medicinske sestre da uspostavi kontakt
- Obitelj može biti uplašena situacijom te se osjeća loše
- Bolesnik ima poteškoća u izražavanju zahtjeva za pomoć, iako je odnos prihvaćen
- Bolesnik može izraziti poteškoće, ali ne sudjeluje u odnosu
- Bolesnik se uključuje u odnos, ali odbija prihvatiti neke simptome kao dio bolesti.

U tim slučajevima, medicinske sestre moraju biti jasne u vezi s granicama svojih postupaka, objašnjavajući bolesnicima da neliječenje ili neprihvatanje mogu dovesti do toga da budu opasni za sebe ili druge i u konačnici mogu ishoditi i smrtni ishod. Prvi korak u oporavku bolesnika nakon tjelesnog zbrinjavanja PLE-a, gdje medicinska sestra ima glavnu ulogu, je osigurati pridržavanje terapije kako bi se smanjili simptomi. To je složen zadatak s obzirom na to da većina bolesnika nastoji odustati od uzimanja lijekova ne samo zbog poteškoća u razumijevanju vlastitih potreba, već i zbog nuspojava. Stoga je bitno prenijeti bolesniku koliko je važno pridržavanje terapijskog režima.

### **3.8. Identifikacija ishoda i planiranje intervencija**

Kod prijema bolesnika, fokus na postavljanje ciljeva i ishoda je razlog za prijem, što može uključivati stanja kao što su sumanute ideje, potreba za heteroagresijom, teška paranoidnost ili teška anksioznost. Ishodi bi se trebali odnositi na akutne sestrinske dijagnoze s davanjem prioriteta sigurnosti. Na primjer, ako bolesnik ima sestrinsku dijagnozu visokog rizika od heteroagresije, SMART ishod bi mogao biti da će se bolesnik suzdržati od namjernog agresivnog ponašanja tijekom hospitalizacije. Primjeri drugih SMART ishoda za oboljele od PLE-a koji su hospitalizirani mogu uključivati da će bolesnik biti siguran i bez ozljeda tijekom boravka u bolnici, da će potražiti pomoć od zdravstvenih djelatnika kada osjeti nagon za agresijom tijekom hospitalizacije, da će identificirati tri okidača za agresiju do kraja smjene te da će opisati dvije željene strategije zdravog suočavanja do kraja tjedna (36). Ponekad kod oboljelih od PLE-a je nemoguće kontrolirati agresiju ili tome sličnih stanja, pa je uloga medicinske sestre na pravovremeno procijeniti i reagirati.

Osobe kojima je dijagnosticirana PLE mogu biti sumanute, impulzivne, ljute, manipulativne ili agresivne. Medicinske sestre planiraju intervencije prema simptomima koje bolesnik trenutno pokazuje s ciljem da bolesnik i drugi budu sigurni i bez ozljeda. Zdravstveni tim treba postaviti jasne granice i dosljedno ih učvršćivati. Kada se pojave problemi u ponašanju, medicinska sestra treba s bolesnikom mirno razmotriti terapijske ciljeve, ograničenja i granice.

Pri provođenju planiranih intervencija medicinska sestra uvijek mora voditi računa o sigurnosti. Potrebno je razviti krizni/sigurnosni plan s bolesnikom koji uključuje komponente poput (38):

- Prepoznavanje misli ili ponašanja koja povećavaju rizik od ozljeđivanja sebe ili drugih
- Identificiranje ljudi, događaja ili situacija koje potiču te misli ili ponašanja
- Provedba strategija suočavanja
- Posezanje za drugim resursima za suočavanje.

Na primjer, ako bolesnik izvodi heteroagresivno ponašanje, medicinska sestra bi trebala djelovati na temelju protokola zdravstvene ustanove, a pritom ostati neutralna i zbrinuti bolesnika na stvaran način. Od bolesnika se može tražiti da zapiše redosljed događaja koji su doveli do ozljeda, kao i posljedice, prije nego što osoblje razgovara o događaju. Ova kognitivna vježba potiče bolesnika da samostalno razmišlja o svojim okidačima i ponašanju te olakšava raspravu o alternativnim radnjama.

## 4. Zaključak

Autoimuni paraneoplastični encefalitis je rijetka i heterogena bolest. Mogu se pojaviti različite psihijatrijske prezentacije, povezane ili ne s neurološkim simptomima. Većinu vremena psihijatrijski se simptomi pojavljuju subakutno, kod bolesnika bez povijesti psihoze u anamnezi. Učestalost i ozbiljnost ovih psihijatrijskih obilježja ovise o antitijelima. Čak i ako su izvješća o slučajevima istaknula psihijatrijske značajke, u studijama provedenim na psihijatrijskim bolesnicima, razina autoimunog paraneoplastičnog encefalitisa bila je niska, s različitim rezultatima prema studijama. Ovo očito odstupanje je multifaktorsko i vjerojatno zbog testova koji se koriste u različitim studijama, mlađih bolesnika s razvijenom psihozom nego bolesnika s autoimunim paraneoplastičnim encefalitisom i nestandardiziranih kliničkih definicija psihoze. Dijagnoza autoimunog encefalitisa je teška, a učestalost psihijatrijskih bolesti je vjerojatno niska. Međutim, autoimuni encefalitis mora biti u postupku diferencijalne dijagnoze psihijataru jer često ima primarne psihijatrijske prezentacije i brzo liječenje je neophodno.

Za sve bolesnike posebnu pozornost treba obratiti na neurološke znakove, kao što su autonomna onesposobljenost, dezorijentacija, poremećaji kretanja, napadaji ili hiponatrijemija. Neurološki pregled i rano biološko testiranje potrebno je provesti za bolesnike s neurološkim simptomima, čak i blagim; za mlade žene s prvim psihijatrijskim manifestacijama i za sve bolesnike s atipičnim psihijatrijskim prikazom, evolucijom ili odgovorom na liječenje.

Biološki uzorak, likvor, po mogućnosti serumi, treba poslati u referentni centar i testirati u skladu sa smjernicama zlatnog standarda. Ako su testirani bolesnici pozitivni na antitijela za autoimuni encefalitis, treba ih uputiti u neurološke centre. U svakom slučaju, takvi biološki uzorci povezani s psihijatrijskom poviješću bolesnika zanimljivi su elementi koji pomažu prospektivnim studijama.

Ovim radom željela su se prenijeti sva dosadašnja znanja o ovom tihom, ali opasnom sindromu te se staviti naglasak da još uvijek ima prostora za daljnja istraživanja. Autoimuni paraneoplastični encefalitis i dalje je velika nepoznanica te za sve zdravstvene djelatnike stavlja veliki izazov, posebno u psihijatrijskom smislu jer može zavarati težu kliničku sliku od one koju mi kao zdravstveni djelatnici na psihijatrijskim odjelima vidimo. Važna je stalna edukacija kako bi znali promptno prepoznati i reagirati na ovakve izazove.

## 5. Literatura

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al.. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15:391–404.
2. Gardoni F, Stanic J, Scheggia D, Benussi A, Borroni B, Di Luca M. NMDA and AMPA receptor autoantibodies in brain disorders: from molecular mechanisms to clinical features. *Cells.* 2021;10:77.
3. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011;77:179–89.
4. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, et al.. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:93–108.
5. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol.* 2020;20:377–84.
6. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res.* 2016;176:36–40.
7. Palese F, Bonomi E, Nuzzo T, Benussi A, Mellone M, Zianni E, et al.. Anti-GluA3 antibodies in frontotemporal dementia: effects on glutamatergic neurotransmission and synaptic failure. *Neurobiol Aging.* 2020;86:143–55.
8. Muñoz-Lopetegi A, Graus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2020;19:1010–22.
9. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:383–400.
10. Franchini L, Carrano N, Di Luca M, Gardoni F. Synaptic GluN2A-Containing NMDA receptors: from physiology to pathological synaptic plasticity. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1538.
11. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, et al.. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol.* 2018;150:1081–105.
12. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al.. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18:1045–57.

13. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al.. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010;62:405–96.
14. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al.. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015;84:2403–12.
15. Yang S, Qin J, Li J, Gao Y, Zhao L, Wu J, et al.. Rapidly progressive neurological deterioration in anti-AMPA receptor encephalitis with additional CRMP5 antibodies. *Neurol Sci.* 2016;37:1853–5.
16. Al-Diwani A, Pollak TA, Langford AE, Lennox BR. Synaptic and neuronal autoantibody-associated psychiatric syndromes: controversies and hypotheses. *Front Psychiatry.* 2017;8:13.
17. Guasp M, Giné-Servén E, Maudes E, Rosa-Justicia M, Martínez-Hernández E, Boix-Quintana E, et al.. Clinical, neuroimmunologic, and CSF investigations in first episode psychosis. *Neurology.* 2021;97:61–75.
18. Kelleher E, McNamara P, Dunne J, Fitzmaurice B, Heron EA, Whitty P, et al.. Prevalence of N-methyl-d-aspartate receptor antibody (NMDAR-Ab) encephalitis in patients with first episode psychosis and treatment resistant schizophrenia on clozapine, a population based study. *Schizophr Res.* 2020;222:455–61.
19. Pollak TA, Vincent A, Iyegbe C, Coutinho E, Jacobson L, Rujescu D, et al.. Relationship between serum NMDA receptor antibodies and response to antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry.* 2021;90:9–15.
20. Mayorova MA, Butoma BG, Churilov LP, Gilburd B, Petrova NN, Shoenfeld Y. Autoimmune concept of schizophrenia: historical roots and current facets. *Psychiatr Danub.* 2021;33:3–17.
21. Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2020;21:241–54.
22. Murashko AA, Pavlov KA, Pavlova OV, Gurina OI, Shmukler A. Antibodies against N-Methyl D-aspartate receptor in psychotic disorders: a systematic review. *Neuropsychobiology.* 2021;17:1–18.
23. Bien CG, Rohleder C, Mueller JK, Bien CI, Koethe D, Leweke FM. Neural autoantibodies in cerebrospinal fluid and serum in clinical high risk for psychosis, first-episode psychosis, and healthy volunteers. *Front Psychiatry.* 2021;12:654-702.



24. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials. *Stroke*. 2017;48:2007–12.
25. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 2018;19:604–7.
26. Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, Maudes E, Ariño H, Sepulveda M, et al.. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies. *Neurology*. 2020;94:2302–10.
27. Safadi AL, Wang T, Maria GD, Starr A, Delasobera BE, Mora CA, et al.. Recurrent thymoma-associated paraneoplastic encephalitis resulting from multiple antibodies: a case report. *Neurohospitalist*. 2020;10:139–42.
28. Quaranta G, Maremmani AG, Perugi G. Anti-AMPA-receptor encephalitis presenting as a rapid-cycling bipolar disorder in a young woman with turner syndrome. *Case Rep Psychiatry*. 2015:273-392.
29. Adell A. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression. *Biomolecules*. 2020;10:947.
30. Cleland N, Lieblich S, Schalling M, Rahm C. A 16-year-old girl with anti-NMDA-receptor encephalitis and family history of psychotic disorders. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27:375–9.
31. Nakajima H, Unoda K, Hara M. Severe relapse of anti-NMDA receptor encephalitis 5 years after initial symptom onset. *eNeurologicalSci*. 2019;16:100-199.
32. Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, et al.. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:633.
33. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7:189–93.
34. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, et al.. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2013;261:129–33.
35. Prüss H, Hölzje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, et al.. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology*. 2012;78:1743–53.
36. Rosenthal-Simons A, Durrant AR, Heresco-Levy U. Autoimmune-induced glutamatergic receptor dysfunctions: conceptual and psychiatric practice implications. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1659–71.

37. Van Obberghen EK, Cohen M, Rocher F, Lebrun-Frenay C. Multiple immune disorders after natalizumab discontinuation: After the CIRIS, the SIRIS. *Rev Neurol.* 2017;173:222–4.
38. Jones BE, Tovar KR, Goehring A, Jalali-Yazdi F, Okada NJ, Gouaux E, et al.. Autoimmune receptor encephalitis in mice induced by active immunization with conformationally stabilized holoreceptors. *Sci Transl Med.* 2019;11:4284.
39. Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:3.
40. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:175.
41. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al.. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61:25–36.
42. Chater TE, Goda Y. The role of AMPA receptors in postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:401.
43. Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F, Schmidl L, et al.. Human autoantibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction. *Neuron.* 2018;100:91–105-109.
44. Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, McCullough A, Bucelli RC, Day GS. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol.* 2019;266:450–60.
45. Ashok VR, Nagabushana D, Yashwanth G, Mahadevan A, Netravathi M. A rare case of wobbly, psychotic patient with frozen eyes - anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurol India.* 2021;69:149–52.
46. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al.. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:157–65.
47. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Autoimmun.* (2019) 96:24–34.
48. Zhang Y, Huang HJ, Chen WB, Liu G, Liu F, Su YY. Clinical efficacy of plasma exchange in patients with autoimmune encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:763–73.

49. Endres D, Rauer S, Kern W et al. Psychiatric presentation of anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Neurol* 2019;10:1086.
50. Endres D, Vry M, Dykieriek P et al. Plasmapheresis responsive rapid onset dementia with predominantly frontal dysfunction in the context of hashimoto's encephalopathy. *Front Psychiatry*. 2019,8:212.



### IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, IVONA ĐUŠIĆ (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom PARAKRISTALNI LINIČNI ENCEFALITIS 701 MASKOM (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Ivana Đušić

(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.