

AUTOIMUNINIS ENCEFALITAS PO COVID-19 INFEKCIJOS

Gabrielė Jankauskaitė¹, Simona Terleckytė¹, Dovilė Bučaitė²

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija,*

²*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neurologijos klinika*

Raktažodžiai: COVID-19, autoimuninis encefalitas, SIRS.

COVID-19 infekcijos sukkelto AE etiologiją, patogenezę, klinikinę raišką, diagnostiką ir gydymą [1,2].

Santrauka

COVID-19 yra liga, kurią sukelia virusas, vadinamas sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusu 2 (SARS-CoV-2). Didelei žmonių populiacijai susidūrus su infekcija buvo pastebėta, kad užsikrėtus virusu progresuoja ne tik ligai būdingi simptomai, bet stebimas ir autoimuninių ligų, kaip autoimuninis encefalitas (AE), pasireiškimas. Nagrinėjant AE patogenezę po COVID-19 išsiaiškinta, kad sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SIRS) sutrikdo organizmo imuninės sistemos savų struktūrų atpažinimą, daro įtaką autoimuninio proceso atsiradimui, ligos pasireiškimui, eigai. AE klinikinė raiška progresuoja greitai ir gali pasireikšti jau po 1-12 dienų nuo pirmųjų COVID-19 infekcijos simptomų. Stebimi dažnesni, sudėtingesnio gydymo reikalaujantys epilepsijos priepuolių atvejai nei po kitų infekcijų, galinčių išprovokuoti autoimuninio proceso atsiradimą.

Tyrimo tikslas – apžvelgti literatūros duomenis ir aptarti COVID-19 infekcijos sukkelto AE etiologiją, patogenezę, klinikinę raišką, diagnostiką ir gydymą.

Įvadas

2019 m. pabaigoje pasaulyje pradėjo plisti sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronaviruso 2 (SARS-CoV-2) infekcija, kuri sukėlė COVID-19 ligos pandemiją. Šis virusas dažniausiai siejamas su kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemų pažeidimais, tačiau į infekcinį procesą įtraukiamos ir kitos organų sistemos. Buvo pastebėta, kad SARS-CoV-2 gali sutrikdyti savų ląstelių atpažinimą (toleranciją) organizme ir išprovokuoti autoimuninių būklių atsiradimą, tokių kaip autoimuninis encefalitas (AE). Po COVID-19 pasireiškiantis AE yra retai (0,05 %) nustatoma būklė, apie kurią šiuo metu nėra daug tikslų duomenų.

Tyrimo tikslas – apžvelgti literatūros duomenis ir aptarti

Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir analizė, naudojantis tarptautine medicinos duomenų baze PubMed, paieškos laukelyje įrašius raktažodžius anglų kalba: COVID-19, autoimmune encefalitis (autoimuninis encefalitas), SIRS.

Tyrimo rezultatai

Etiopatogenezė. AE – tai smegenų uždegimas, kurį sukelia žmogaus imuninis atsakas, nukreiptas į centrinėje nervų sistemoje (CNS) esančius savus antigenus [2,3]. Nors AE patogenezė nėra visiškai aiški, tačiau, remiantis mokslinės literatūros duomenimis, AE gali sukelti prieš tai buvusi infekcija [4,5]. Aprašomos AE rūšys, tarpusavyje išsiskiriančios patogenezė ir CNS sritimis, kuriuose randami uždegimo sukelti pakitimai. Dažniausiai diagnozuojamas NMDA receptorių encefalitas, antras pagal dažnį yra VGKC encefalitas, su kuriuo susijęs leucininės gliomos inaktyvuotas baltymas 1 (LG11) bei su kontaktiniu susijęs į baltymą panašus receptorius 2 (CASPR2) [3].

Persirgus COVID-19 infekcija, pagrindinė AE pasireiškimo priežastis yra uždegiminė reakcija. Virusui patekus į organizmą, sutrikdomas savų struktūrų atpažinimas. Infekcijos sukkelto AE vystymosi mechanizmas siejamas su citokinų hiperprodukcija. Literatūroje aprašomas terminas „citokinų audra“, dėl kurios kyla sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SIRS) (angl. Systemic inflammatory response syndrome). Sergant sunkia SARS-CoV-2 infekcija, organizme nustatomi padidėję interleukinai (IL) - IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ir TNF- α uždegiminių citokinų rodikliai. Manoma, kad padidėjęs IL-6 kiekis yra veiksnys, kuris skatina gamintis autoantikūnus sergant NMDA encefalitu [6,7]. COVID-19 virusas infekuoja CNS makrofagus, mikrogliją ir astroцитus. Glijos ląstelės aktyvuojamos, prasideda uždegiminis atsakas.

Citokinių perteklius pažeidžia kraujo-smegenų barjero vientisumą, todėl padidėja jo pralaidumas. Virusui sąveikaujant su endotelio ląstelių AKF-2 receptoriais, pereinamas hemoencefalinis barjeras (HEB). Infekuotos imuninės ląstelės, kaip leukocitai, prasiskverbia į galvos smegenų audinį dėl prasidėjusios uždegiminės reakcijos [6–9].

Galimas neuroninis viruso patekimo kelias nervinėmis skaidulomis per *n. olfactorius*. Virusas gali migruoti motorinėmis ar sensorinėmis nervų galūnėlėmis, vykstant retrogradei ar anterogradei transportinių baltymų dineino ir kinezino pernašai. Dėl šios priežasties per uoslės nervą virusas patenka į galvos smegenis ligos pradžioje ir ten persistuoja iki pirmųjų klinikinių požymių. Virusui patekus ant uodžiamojo epitelio, jis gali pasiekti cerebrospinalinį skystį (CSF) ir galvos smegenis per 7 paras ir sukelti neuronų demielinizaciją [6,9].

Klinikinė raiška. Virusui patekus į CNS, pasireiškia neurologiniai simptomai. Po COVID-19 infekcijos AE progresuoja greičiau [9,10]. AE požymiai gali pasireikšti jau po 1-12 dienų nuo SARS-CoV-2 viruso sukeltų respiracinių simptomų pradžios, dažniausiai klinikinė išraiška stebima po keleto dienų [7,11]. Pagrindiniai neurologiniai sindromai apima pakitusią psichinę būklę, judėjimo sutrikimus, epilepsijos priepuolius, elgesio ir neuropsichiatrinis simptomus, kalbos, kognityvinių funkcijų sutrikimus, akių judesių sutrikimus ir nemigą. Judėjimo sutrikimai, tokie kaip mioklonusas, ataksija, diskinezija, katatonija, chorėjiniai judesiai, distonija, yra vieni dažniausių simptomų, kurie būdingi po COVID-19 pasireiškusiam AE [10,11]. Pastebėta, kad židiniai, gydymui atsparūs epilepsijos priepuoliai yra dažniausias (daugiau nei 10 %) AE simptomas po COVID-19, lyginant su AE po kitų būklių [3,5].

Instrumentiniai ir laboratoriniai tyrimai. AE po COVID-19 infekcijos diagnostikos ypatumai nesiskiria nuo įprasto AE ištyrimo. Diagnozei nustatyti bei patvirtinti atliekami instrumentiniai ir laboratoriniai tyrimai: smegenų skysčio antikūnų tyrimai, magnetinio rezonanso tomografija (MRT), kompiuterinė tomografija (KT) (šis tyrimas nėra informatyvus, atliekamas diferencinei diagnostikai), elektroencefalografija (EEG). Klinikinėje praktikoje atliktų tyrimų rezultatai gali būti be pakeitimų, nors pagal paciento klinikinę būklę galima įtarti AE [9]. Sergant AE po COVID-19, apie 60–80 proc. pacientų smegenų skystyje stebima lengva ar vidutinio sunkumo limfocitinė pleocitozė (paprastai < 100 baltųjų kraujo kūnelių viename mm³), o padidėjęs imunoglobulino G kiekis stebimas maždaug 50 proc. pacientų atvejų [12]. MRT fiksuojami nauji CNS židiniai radiniai, T2 – FLAIR režime nustatomas hiperintesis signalas medialinėse temporalinėse skiltyse bei randama pakeitimų, apimančių multifokales sritis pilkojoje ir (ar) baltojoje medžiagoje su

demielinizacijos ar uždegimo požymiais. Daugeliu atvejų (>50 %) AE metu pakeitimų MRT nenustatoma [5,12].

Diagnostika. SARS-CoV-2 sąlygotas AE diagnozuojamas, kai atitinka šiuos tris kriterijus:

- 1) ūminė ar poūmė simptomų pradžia (simptomų staigus pasireiškimas per 3 mėnesius);
- 2) yra bent vienas požymis iš šių:
 - a) nauji židiniai pakeitimai CNS;
 - b) epilepsijos priepuoliai, kurie neatitinka anksčiau žinomų sutrikimų;
 - c) CSF pleocitozė (leukocitų skaičiaus padidėjimas daugiau kaip 5 ląstelės mm³);
 - d) MRT pokyčiai, būdingi encefalitui;
- 3) kitų galimų sutrikimų atmetimas [5,13].

Svarbus išsamus anamnezės surinkimas, bendrasis ir neurologinis ištyrimas, rutininiai kraujo tyrimai, smegenų skysčio analizė bei galvos smegenų MRT. Dažniausia diferencinė diagnostika yra Herpes simplex viruso sukeltas encefalitas ir kitos CNS infekcijos [5].

Gydymas. Pirmo pasirinkimo AE gydymas po COVID-19 infekcijos apima gliukokortikoidus, plazmaferęzė ir intraveninius imunoglobulinus. Jeigu paciento atsakas į gydymą nėra pakankamas arba stebimi atkryčiai, rituksimabas ir ciklofosfamidai gali būti naudojami kaip antro pasirinkimo vaistai [2,9].

Išvados

1. SARS-CoV-2 virusinės infekcijos sąlygotos klinikinės būklės yra plačiai nagrinėjama sritis. Daugelis literatūros šaltinių rodo ryšį tarp COVID-19 ir ūminių neurologinių susirgimų.
2. Neurologinės komplikacijos po COVID-19 gali atsirasti dėl tiesioginio viruso poveikio arba antrinio sisteminio uždegiminio atsako.
3. AE diagnostika ir gydymas sudėtingi, neretai klinikiniai simptomai išryškėja ligai pažengus, o tyrimai gali būti neinformatyvūs.
4. AE, pasireiškiantis po COVID-19, yra sunki klinikinė būklė.

Literatūra

1. Sanchez CV, Theel E, Binnicker M, Toledano M, McKeon A. Autoimmune encephalitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2021;97(23):E2262-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012931>
2. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: A review of diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2018; 76:41-9. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170176>
3. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: Clinical spec-

- trum and management. *Practical Neurology* 2021;21:412-23. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002567>
4. Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd 2020;13. <https://doi.org/10.1177/1756286420932797>
 5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology* 2016;15:391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
 6. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020; 87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
 7. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, Rezaei N, Rostami MR, Naser Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022;62. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103795>
 8. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators of Inflammation* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8562805>
 9. Stoian A, Stoian M, Bajko Z, Maier S, Andone S, Cioflinc RA, et al. Autoimmune Encephalitis in COVID-19 Infection: Our Experience and Systematic Review of the Literature. *Biomedicines* 2022;10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040774>
 10. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, Tan HJ, Ibrahim A, Chia YK, et al. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurological Sciences* 2022;43:1533-47. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05785-z>
 11. Samim MM, Dhar D, Goyal S, Dey T, Parvin N, Shah RD, et al. AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With COVID-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2022;18(6):692-710. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.6.692>
 12. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2020;7(2). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000663>
 13. Dahshan A, Abdellatef AA. Autoimmune encephalitis as a complication of COVID-19 infection: a case report. *Egypt J Intern Med* 2022;34(1). <https://doi.org/10.1186/s43162-022-00119-7>

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS AFTER COVID-19 INFECTION

G. Jankauskaitė, S. Terleckytė, D. Bučaitė

Keywords: COVID-19, autoimmune encephalitis, SIRS.

Summary

COVID-19 is a disease caused by a virus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). When a large population of people is exposed to the infection, it has been observed that after infection with the virus, not only the symptoms characteristic of the disease progress, but also the manifestation of autoimmune diseases such as autoimmune encephalitis (AE). When examining the pathogenesis of AE after COVID-19, it was found that the systemic inflammatory response syndrome disrupts the recognition of the body's immune system's own structures, influences the onset of the autoimmune process, the manifestation and course of the disease. The clinical expression of AE progresses quickly and can appear after 1-12 days from the first symptoms of COVID-19 infection. There are also more frequent cases of epileptic seizures requiring more complex treatment than after other infections that can provoke the emergence of an autoimmune process. The purpose of this article is to review the literature and discuss the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of AE after COVID-19.

Correspondence to: gabrielle.jankauskaite99@gmail.com

Gauta 2023-11-08