

»Brain on fire«

Titlen er taget fra en nyligt udgivet og læseværdig bestseller [1], hvor en 23-årig journalist illustrativt fortæller om sin egen historie med en typisk N-methyl-D-aspartat-receptor (NMDAR)-autoimmun encefalitis (AIE). AIE er relativt nyerkendt og ikke sjælden. Incidensen, der p.t. er 30-40 pr. år, overgår nu incidensen af de infektiøse encefalitter, og den kliniske erfaring understreger betydningen af mere udbredt kendskab til AIE's kliniske fremtræden, diagnostik og behandling. Ved AIE er immunresponset primært rettet mod specifikke synaptiske proteiner/receptorer og ikke mod selve neuronet, hvilket forklarer, at der responderes på terapi.

Antallet af AIE-specificiteter vokser årligt – og skal nok blive forvirrende, men indtil videre er AIE med antistoffer mod enten NMDAR eller mod leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1), der er et kaliumkanalassocieret protein, hyppigst. Begges kliniske spektrum er nu velbeskrevet og muliggør ofte en klinisk mønstergenkendelse. Hvor LGI1-AIE primært ses som et subakut amnestisk syndrom som led i en afgrænset limbisk encefalitis, er NMDAR-AIE topografisk mere udbredt, med en betydeligt højere morbiditet og kan være dødelig. Forløbet ved en NMDAR-AIE følger en typisk sekvens med få dages influenzalignende prodrom, efterfulgt af en akut, ofte indlæggelseskrævende psykose med hallucinationer og vrangforestillinger, og dernæst erkendes den organiske kerne i tilstanden pga. epileptiske anfald.

AIE-diagnosen bekræftes ved en kombination af undersøgelse for cerebrospinalvæske (CSV)-inflammation, MR-skanning, EEG og specifik immunglobulin G-påvisning i både blod og CSV. Behandlingen består af højdosissteroid kombineret med immunglobulin givet intravenøst eller plasmaseparation. Når det årlige antal stiger, er det pga. en stigende erkendelse. Hvor har disse patienter været hidtil, og hvordan var deres spontanforløb? I litteraturen er der nu ca. 1.000 patienter beskrevet i større eller mindre, men ikke prospektive konsekutive serier, der omfatter klinik og behandlingsrespons.

Erkendelsen af AIE som en sygdoms enhed er et stort fremskridt, men i praksis står vi stadig over for vigtige og ubesvarede spørgsmål. Det gælder antistofdiagnostikkens specificitet, især når den anvendes bredt? Er kun CSV-antistoffer diagnostiske? Hvilken teststrategi skal være standard: antistofpåvisning vha. immunhistologi, på in vivo-cellelinjer eller fikserede cellelinjer, der udtrykker de relevante antigener, eller enzymimmunanalyse? Hvad betyder et specifikt IgA- eller IgM-

respons? Formentlig intet, men omfanget af litteraturen vokser [2], og Statens Serum Institut udsender IgA- og IgM-svar til forvirring af klinikerne.

Klinisk er det af stor betydning, hvornår i forløbet en mere aggressiv andenlinjeterapi er indiceret med f.eks. rituximab eller cyclophosphamid. NMDAR-AIE har et måneder varende og hos ca. 85% monofasisk forløb. Er andenlinjeterapi efter tilsyneladende manglende effekt efter kun 2-4 uger allerede indiceret, som det nu på basis af især ét studie anbefales [3]? Studiet er retrospektivt, omfatter 577 patientforløb, der er rapporteret til ét diagnostisk laboratorium i perioden 2007-2012. Patienterne hidrører fra 200 centre i 35 lande, og de fulgte ingen forud fastlagt behandlingsprotokol, hverken mht. valg af præparat, dosis, terapivarighed eller defineret terapivigt, som beslutningsgrundlag til påbegyndelse af andenlinjeterapi. Mens rituximab nu anses for at være en relativt ufarlig behandling, synes anbefalingen af cyclophosphamid at være usikker. I omtalte studie fik kun 25% andenlinjeterapi, men samlet var resultatet for recidiv, sequelae og dødelighed ikke anderledes i et mindre studie, hvor 81% af patienterne fik rituximab [4]. Det er også uklart, hvor længe disse patienter skal behandles – et halvt år? Et år? Der er behov for prospektive internationale randomiserede studier med konsekutive patienter til at definere de rette terapiregimer for ikke at udsætte patienterne for unødigt immunsuppression. Diagnostik og behandling bør være en højt specialiseret funktion. Der forventes nye studier med især psykiatriske patienter, idet nok ikke alle patienter med f.eks. NMDAR-encefalitis har neurologiske symptomer som epileptiske anfald i de første uger til måneder [5]. Det bliver spændende, om der gemmer sig immunterapitilgængelige patienter med AIE i de psykiatriske afdelinger? Historien om »Brain on fire« er langtfra slut.

LITTERATUR

1. Cahalan S. Brain on fire – my month of madness. Free Press, 2012.
2. Doss S, Wandinger K-P, Hyman BT et al. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:822-32.
3. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I 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.
4. Zekeridou A, Karantoni E, Viaccoz A et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015;262:1859-66.
5. Zandi MS, Deakin JB, Morris K et al. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series. *Schizophr Res* 2014;160:193-5.

LEDER

Klaus Hansen

Ugeskr Læger
2016;178:V67846

KORRESPONDANCE:

Klaus Hansen,
Neurologisk Klinik,
Afsnit for Akut og Intensiv
Neurologi, Neurocentret,
Rigshospitalet.
E-mail:
klaus.hansen.02@
regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER:
Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk