

# דלקת מוח אוטואימונית - גשר בין הנירולוגיה לפסיכיאטריה

תקציר:

טל בן-אליאל  
תמיר בן-חור  
עדי וקנין-דמבינסקי

המחלקה לנירולוגיה, מרכז רפואי  
הדסה והפקולטה לרפואה של הדסה  
והאוניברסיטה העברית, ירושלים

**הקדמה:** דלקת מוח אוטואימונית מתבטאת לרוב בהופעה חדה וסוערת של פסיכوزה, הפרעת זיכרון ופרכוסים, אך מנעד ההסתמנויות הוא רחב ומגוון. זיהוי נוגדנים כנגד מרכיבים תוך תאיים, תעלות יונים ומרכיבים של פני שטח התא, הוביל להתקדמות בהבנת הפתופיסיולוגיה שבבסיס דלקת מוח אוטואימונית ובאבחון המחלה. טיפול מוקדם בתסמינים ממזער נזק עצבי ארוך טווח, ולכן מודגשת חשיבות האבחנה המוקדמת.

**מטרות:** סקירת חולים בדלקת מוח אוטואימונית שאושפזו במחלקתנו, לשם אפיון המהלך הקליני והמעבדתי ולגיבוש המלצות לאבחון, תוך התייחסות לקריטריונים הקיימים בספרות כיום.

**שיטות מחקר:** בעבודה רטרוספקטיבית זו נסרקו תיקיהם של מטופלים עם אבחנה של דלקת מוח אוטואימונית שטופלו במחלקתנו בין השנים 2008-2018. נכללו מטופלים שעמדו בקריטריונים לאבחנה מוחלטת או משוערת בהתאם למהלך הקליני, ממצאי בדיקות העזר והימצאות נוגדנים אופייניים.

תוצאות: 27 מטופלים עם אבחנה של דלקת מוח אוטואימונית טופלו במחלקתנו בין השנים 2008-2018. לשיעור של 74% מהמטופלים הייתה הפרעת זיכרון אופיינית ול-70% פרכוסים. פסיכוזה נצפתה ב-37% מהמטופלים, אך ב-63% מהמטופלים דווח על שינוי התנהגותי. בקרב 59% מהם נמצא נוגדן כנגד קולטנים המבוטאים על פני שטח התא בנוזל השדרה. במחצית לערך מהמטופלים הודגמו שינויים בבדיקת תהודה מגנטית (59%) וב-33% פלאוציטוזיס בנוזל השדרה. על אף טיפול נוגד חיסון, 63% מהמטופלים נותרו עם חסרים נירולוגיים.

**מסקנות, דיון וסיכום:** האבחנה של דלקת מוח אוטואימונית מתבססת בעיקרה על אופן ההסתמנות המחלה, ובמקרים רבים נעדרת תימוכין בבדיקות העזר. חשד קליני גבוה והיכולת לקבל החלטה טיפולית בתנאי חוסר ודאות מאפשרים מתן טיפול בעתו והפחתת תחלואה נירולוגית ארוכת טווח בחולים אלו. בנוסף, מודעות לאבחנה ובירור מתאים מאפשרים זיהוי של מטופלים שהסתמנותם אינה טיפוסית.

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

דלקת מוח אוטואימונית; נוגדנים עצמיים; דלקת מוח לימבית; פארא-ניאופלסטית.  
Autoimmune encephalitis, limbic encephalitis, autoantibodies, paraneoplastic

## הקדמה

דלקת מוח אוטואימונית היא קבוצה של מחלות מוח דלקתיות הגורמות לתחלואה נירולוגית ופסיכיאטרית קשה. היא נגרמת בעקבות תגובה של מערכת החיסון המערכתית כנגד מרכיבים עצמיים המתבטאים בתאי עצב במוח. שיעור התחלואה בקבוצת מחלות זאת הוא 5-10 חולים ל-100,000 אנשים בשנה, והמחלה עלולה להתפרץ בכל גיל. דלקת מוח אוטואימונית גורמת לשילוב ייחודי של תסמינים: ירידה חדה או תת-חריפה בזיכרון לטווח קצר (תסמונת שכחון שביטויה בקשוי זיהוי ולא בקשוי שליפה בלבד), שינויים במצב ההכרה, התקפי כפיון (אפילפסיה), שינויי התנהגות בולטים, והפרעות פסיכיאטריות, עד כדי מצבים פסיכויטיים קשים. בנוסף, עלולות להופיע תנועות לא רצוניות, ליקויים בדיבור וליקויים

נירולוגים מוקדיים אחרים, תת-נוטילציה והפרעות במערכת העצבים האוטונומית. המחלה הסוערת, הפגיעה הקוגניטיבית הקשה, הפרכוסים שאינם נשלטים באמצעות תרופות נוגדות כפיון, השקיעה במצב ההכרה, והמצב הפסיכויטי הסוער שאינו מגיב לתרופות נוגדות פסיכוזה - כל אלה מציבים אתגר אבחוני וטיפול גדול. בשנים האחרונות זוהו נוגדנים עצמיים שונים הנקשרים לחלבונים שונים המתבטאים בתאי עצב (אך יכולים לגרום לתסמינים גם מחוץ למערכת העצבים המרכזית), אשר ניתן לבדוד מנוזל השדרה או מהדם בחלק מהמטופלים [1,2].

ניתן לסווג את הנוגדנים המזוהים עם דלקת מוח אוטואימונית לשלוש קבוצות: נוגדנים כנגד קולטנים המבוטאים על פני שטח התא, נוגדנים כנגד חלבוני הסינפסה, ונוגדנים המכוונים כנגד חלבונים תוך תאיים, שלרוב קשורים לתסמונת פארא-ניאופלסטית. מקובלת הסברה, שנוגדנים

**טבלה 1:**

קריטריונים לאבחנה של דלקת מוח אוטואימונית

**א. קריטריונים לאבחנה מוחלטת של דלקת מוח אוטואימונית בחולים שלא נמצאו בהם נוגדנים עצמיים**

1. מהלך תת חריף (התקדמות הדרגתית תוך פחות מ־3 חודשים) של הפרעה בזיכרון עבודה ואבדן זיכרון לטווח קצר, שינוי במצב ההכרה או סימפטומים פסיכיאטריים.
2. ממצאים דו־צדדיים טמפורליים בתהודה מגנטית מוחית ברצף T2.
3. לפחות אחד מהבאים:
  - < סימן קליני מוקדי במערכת העצבים המרכזית.
  - < EEG עם פעילות אפילפטית או איטיות באונה טמפורלית.
  - < התקפים אפילפטיים שאינם מוסברים על ידי מחלת אפילפסיה קודמת.
  - < ריבוי תאי דלקת בנוזל השדרה.

**4. פסילה של גורם אפשרי אחר לתסמינים שעלים התייצג המטופל.**

**ב. קריטריונים לאבחנה מוחלטת של דלקת מוח אוטואימונית להם נמצאו נוגדנים עצמיים אופייניים**

- מציאת נוגדנים ב-CSF או סרום, ולפחות אחד מהמאפיינים הבאים:
- < שינוי התנהגותי (פסיכיאטרי) או הפרעת זיכרון.
  - < התכווציות אפילפטיות.
  - < הפרעת תנועה - מנח לא תקין ריגידיות או דיסקינזיה.
  - < ירידה במצב ההכרה.
  - < הפרעה אוטונומית או היפרונוטילציה מרכזית.
  - < הפרעה בדיבור / שפה - מוטיזם, ירידה בשטף הדיבור, דיבור נוקשה.

**ג. קריטריונים לאבחנה משוערת (possible) של דלקת מוח אוטואימונית להם לא נמצאו נוגדנים עצמיים**

כל 3 הקריטריונים נדרשים:

1. מהלך תת חריף (התקדמות הדרגתית תוך פחות מ־3 חודשים) של הפרעה בזיכרון עבודה ואבדן זיכרון לטווח קצר, שינוי במצב ההכרה או סימפטומים פסיכיאטריים.
2. לפחות אחד מהבאים:
  - < סימן קליני מוקדי במערכת העצבים המרכזית.
  - < התקפים אפילפטיים שאינם מוסברים על ידי מחלת אפילפסיה קודמת.
  - < ריבוי תאי דלקת בנוזל השדרה.
  - < ממצאים בתהודה מגנטית מוחית המתאימים לדלקת מוח.
3. פסילה של גורם אפשרי אחר לתסמינים שעלים התייצג המטופל.

**שיטות**

בעבודה רטרוספקטיבית זו, נסרקו כל תיקי המטופלים עם אבחנה ממוחשבת של דלקת מוח שאושפזו במחלקה הנורולוגית בין השנים 2008–2018. נכללו מטופלים שאובחנו כלוקים בדלקת מוח אוטואימונית על פי הקריטריונים המפורטים בטבלה 1. נבדק הרכב נוגדנים אינטראצלולריים (נוגדנים כנגד ANNA1, PNMa2, ampiphysin, Ri, Yo, Hu, Recoverin, Titin) ופאנל נוגדנים חוץ תאיים (כנגד NMDA, GABAR1/B2, AMPA1, AMPA2, CASPR2, LGI1). לא נכללו חולים עם האבחנות ADEM, מחלת מוח אוטואימונית ודלקת מוח על שם השימוטו.

**תוצאות**

זוהו 27 חולי דלקת מוח אוטואימונית, מתוכם 21 נשים ו-6 גברים. הביטויים הקליניים והמעבדתיים מסוכמים בטבלאות 2 ו-3 בהתאמה. שילוב של שלושת התסמינים הקלאסיים עם הפרעת זיכרון חדה, הפרעה פסיכיאטרית ואפילפסיה נמצאו ב-9 מטופלים (33%). שני מאפיינים מהשלושה היו ב-13 מטופלים (48%), ומאפיין אחד בלבד ב-5 מטופלים (19%). חשוב לציין שכדי לענות על קריטריונים אבחנתיים

המכוונים כנגד קולטני שטח התא וחלבוני סינפסה הם הגורם הישיר למחלה (שכן סילוקם קשור בשיפור קליני). מאידך, נראה שהנוגדנים המכוונים כנגד חלבונים תוך תאיים אינם מתווכי המחלה, אלא סמן ביולוגי למחלה. מציאת נוגדנים עצמיים מוכרים בשילוב הסתמנות קלינית טיפוסית היא אבחונית. מנגד, קיים קושי אבחוני וטיפולי רב (ובפרט במתן טיפול מוקדם ככל האפשר) כאשר ההסתמנות הקלינית היא חלקית בלבד, עוד טרם קבלת המידע על נוכחות הנוגדנים או היעדרם. לדוגמה, הסתמנות פסיכיאטרית עלולה להתפרש כמחלת נפש ראשונית וההשלכות של כך הן הרות אסון. יתרה מכך, היעדר הנוגדנים בבדיקת דם ובנוזל שדרה אינו שולל אבחנה של דלקת מוח אוטואימונית. לכן, תהליך קבלת ההחלטות במצבים אלה נעשה לרוב בתנאי אי־ודאות קשים לנוכח מחלה סוערת. בפרט, לעיתים קרובות אין תגובה ראויה לתרופות המכוונות כנגד תסמיני הפסיכזה והפרוכוסים, ויש צורך בטיפול אגרסיבי מוקדם במרכיב האימונולוגי של המחלה.

לאחרונה סוכמו התנאים לאבחון דלקת מוח אוטואימונית במאמר עמדה בכתב העת *Lancet Neurology* [3]. נקבע במאמר, כי בהיעדר נוגדנים אופייניים, אבחנה של דלקת מוח אוטואימונית תלויה בקיום כל ארבעת התנאים: מהלך מחלה תת חריף, אות מוגבר בבדיקת תהודה מגנטית של המוח ברצף FLAIR באזור טמפורלי מדיאלי, תאי דלקת בנוזל השידרה או תרשים אנצפלוגרם עם פעילות כפיונית או איטיות באונות הטמפורליות, ושליית הסבר אחר למצב המטופל (טבלה 1). אם אותרו נוגדנים נדרש רק אחד מהבאים: שינוי התנהגותי (פסיכיאטרי) או הפרעת זיכרון, התכווציות כפיוניות, הפרעת תנועה, ירידה במצב ההכרה, הפרעה אוטונומית או היפרונוטילציה מרכזית או הפרעה בדיבור/שפה (טבלה 1). בטבלה מסוכמים בנוסף הקריטריונים לאבחנה אפשרית של דלקת מוח אוטואימונית.

קיימת הסכמה שטיפול מוקדם בגורם האימונולוגי של המחלה משפר את התוצא ומקטין נכות שארית [4]. לכן הושם דגש בתנאי ההכללה על ההסתמנות הקלינית ועל בדיקות מעבדה זמינות כגון תהודה מגנטית של המוח, בדיקת נוזל שידרה ואלקטרואנצפלוגרם. בנוסף, בשיעור של עד 85% מהמטופלים הלוקים בדלקת מוח אוטואימונית מודגמים שינויים בחילוף החומרים של המוח ב-FDG-PET, שעשוי להיות לא תקין גם כאשר בדיקות אבחוניות אחרות הן תקינות [5]. הפרוגנוזה של דלקת מוח אוטואימונית משתנה ותלויה בין השאר בסוג הנוגדן. בסקירה מבית החולים על שם ג'ונס הופקינס בשנים 2005–2015 נמצא, כי ל-34% מהמטופלים הייתה הפרעה תפקודית נורולוגית שארית משמעותית שהתבטאה בציון הגבוה מ-2 במדד התפקודי על שם רנקין (Modified Rankin scale). במטופלים עם נוגדנים כנגד הקולטן ל-NMDA (NMDA-R), הנוגדן השכיח ביותר המזוהה עם דלקת מוח אוטואימונית, הייתה פרוגנוזה טובה יותר, וכ-90% נותרו עם מדד רנקין בין 0–2 [6].

בעבודה הנוכחית סקרנו את ניסיונו בטיפול בחולים עם אבחנה של דלקת מוח אוטואימונית בין השנים 2008–2018. סיכום הנתונים מאפשר לנו להצביע על ביטויים קליניים מאפיינים, ולגבש המלצות לאבחון וטיפול מהירים במחלה קשה זו. בפרט, מטרתנו היא להעלות את המודעות לקבוצת מחלות חשובה זאת.

**טבלה 2:**

נתונים דמוגרפיים וביטויים קליניים בחולי דלקת מוח אוטואימונית

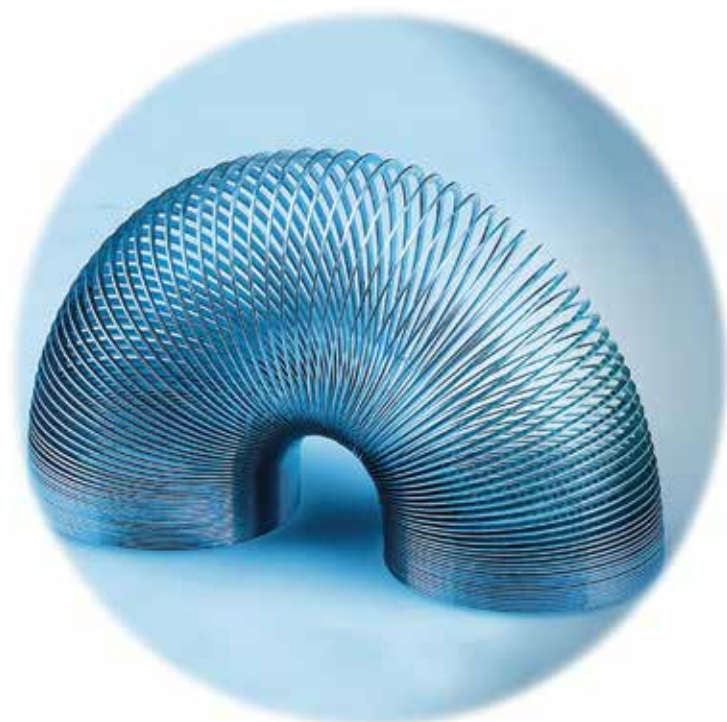
גיל/מין	אפילפסיה	קוגניציה	שינוי התנהגותי	מאפיינים נוספים	ממירות	הפרעות תנועה פלוס
1 42	כן	הפרעה אמנסטית	-	דיספאזיה	-	-
2 69	-	ירידה מתקדמת בזיכרון	-	פסיכיות	-	faciobrachial fits Myokymia
3 74	-	שינוי קוגניטיבי	-	-	-	faciobrachial fits
4 70	כן	הפרעת זיכרון חדה חולפת	-	-	-	-
5 21	כן	הפרעת זיכרון ממושכת	התקפי חרדה	-	-	-
6 56	כן	הפרעת שפה	פסיכوزה, הפרעת הסתגלות ומצב חרדתי/ דיספורי	ירידה בתאבון	LYNCH Syndrome	-
7 33	כן	הפרעת זיכרון חדה ובלבול	פסיכוזה	ליקוי בשיונה ובשמיעה	טרטומה בשחלה	-
8 58	כן	הפרעת זיכרון וליקוי קוגניטיבי מתקדם	אגרסיביות	-	SCLC	-
9 53	חשד בלבד	הפרעת זיכרון	פסיכוזה	-	-	-
10 75	כן	הפרעת זיכרון חדה	-	-	SCLC	מיוקלונוס
11 43	כן	הפרעת זיכרון חדה	-	-	לימפומה	-
12 29	כן	מרכיב אמנסטי	פסיכוזה - התקפי חרדה, מחשבות רדיפה	איטיות קשה	-	-
13 89	כן*	הפרעת זיכרון, מצב בלבולי	פסיכוזה - מחשבות רדיפה	-	-	-
14 43	כן	הפרעת זיכרון, דיספרקסיה בנייתית	פסיכוזה - הלוצינציות	-	-	-
15 50	-	ירידה פרוגרסיבית קוגניטיבית, תסמונת אמנסטית	אימפולסיביות	-	-	-
16 21	כן*	ירידה קוגניטיבית קלה	-	חולשה דיסטלית בגפיים	-	-
17 41	כן	הפרעת זיכרון חדה	פסיכוזה	-	-	אטקסיה, ניד גס
18 38	לא	הפרעת זיכרון חדה	פסיכוזה	טרטומה בשחלה	-	-
19 5	כן*	הפרעת שפה	אגרסיביות לביליות רגשית	שיתוק פנים חד צידי	-	-
20 70	-	הפרעת שפה	-	המיפלגיה מימין ושיתוק פנים משמאל	קרצינומה של שד	-
21 71	-	הפרעת זיכרון חדה	חרדה	-	סרטן שד ברמיסיה	-
22 33	כן	הפרעת זיכרון חדה קלה	מצב רוח ירוד	אנדומטריוזיס	-	-
23 64	לא	הפרעת זיכרון חדה	-	חולשת עצב 6 משמאל	-	-
24 61	כן	ירידה פרוגרסיבית קוגניטיבית, תסמונת אמנסטית	-	-	-	-
25 33	כן	דיספאזיה, תסמונת אמנסטית	פסיכוזה	-	טרטומה בשחלה	-
26 34	כן	הפרעת זיכרון קלה	-	-	-	-
27 21	כן	-	פסיכוזה	-	-	-

\* - סטטוס אפילפטיקוס

בבדיקת תהודה מגנטית מוחית (תפיחות היפוקמפלית דו צדדית). שלושת המטופלים הגיבו היטב לטיפול מדכא מערכת החיסון, ולכן הוכללו בעבודה (טבלה 2 ו-3, מטופלים 11, 16, 20). לארבעה מטופלים הייתה הפרעת תנועה, מתוכם לשניים הייתה הפרעת תנועה מסוג Faciobrachial dystonic seizures (התכווצות של הפנים והיד בו זמנית), אשר אופיינית למטופלים עם נוגדנים כנגד קומפלקס חלבוני תעלת האשלגן תלוית מתח חשמלי ובמיוחד למטופלים עם נוגדנים כנגד leucine-rich glioma-inactivated 1 (LG11) [7].

בטבלה 4 ניתן לראות כי למירב המטופלים (74%) הייתה הפרעה אופיינית בזיכרון, ל-17 היו שינויים התנהגותיים בולטים (חרדה, דיכאון או התנהגות תוקפנית) ומתוכם

בהימצאות תסמונת אחת מהשלוש, נדרשת הימצאות נוגדנים האופייניים לדלקת מוח אוטואימונית, דבר המצריך מודעות גבוהה למחלה, הממריצה את ניסיונות האיתור שלה. בשניים מתוך חמשת המטופלים עם מאפיין אחד היו נוגדנים. מתוך שלושת המטופלים שבהם לא נמצא נוגדן, אחד לקה במצב כפייוני עמיד לטיפול, רב מוקדי, עם נגעים משתנים בבדיקת הדמיה מגנטית ותגובה לטיפול אימונוסופרסיבי. למטופלת נוספת הייתה הסתמנות של הפרעת זיכרון חדה, עם ממצאים מתאימים בבדיקת תהודה מגנטית מוחית (תפיחות וסיגל מוגבר בהיפוקמפוסים) ופעילות אפילפטית בתרשים האלקטרואנצפלוגרם (ללא כפייון). המטופל השלישי הסתמן עם הפרעת שפה והציג ממצאים מתאימים



# ספסמלגין

## גם אנטיספסמודי, גם אנלגטי

### ספסמלגין יעיל ביותר לטיפול ב:

- כאבים ספסטיים
- כאבים או עוויתות במערכת העיכול
- RENAL COLIC
- BILIARY COLIC

### יתרונות ספסמלגין:

- פעולה מהירה
- יעילות גבוהה בהפחתת כאבים
- פעולה סינרגטית: שילוב שני מרכיבים אנטיספסמודים עם שני מרכיבים אנלגטיים

הרכב: CODEINE PHOSPHATE 10mg • ATROPINE SULPHATE 0.4mg • PARACETAMOL 150mg • PAPAVERINE HCl 80mg  
אין להשתמש בילדים מתחת לגיל 12 שנים

מדיטק

בריאות מתקדמת אליך

[www.meditec.co.il](http://www.meditec.co.il) | 1-800-800-678

**טבלה 3:**

בדיקות מעבדה, דימות ר־EEG בחולי דלקת מוח אוטואימונית

גיל/מין	MRI	CSF	EEG	היפותרמיה	נוגדנים עצמיים
1	22 ז	תקין	ללא תאים, חלבון 225 mg/L	-	Anti NMDA-R
2	69 ז	תקין	ללא תאים, חלבון 443 mg/L	mM130	Anti LGI1
3	74 ז	תקין	ללא תאים, חלבון 282 mg/L	mM121	Anti LGI1
4	70 ז	תקין	ללא תאים, חלבון 441 mg/L	-	Anti NMDA-R
5	21 ז	תפיחות ואות מוגבר בהיפוקמפוס השמאלי	ללא תאים, חלבון 380 mg/L	-	Anti VGKC
6	56 ז	מספר נגעים בוהקים ב־FLAIR	4 לימפוציטים, חלבון 421 mg/L	-	Anti NMDA-R, Anti GABA-A
7	33 ז	תקין	5 לימפוציטים, חלבון 331 mg/L	-	Anti NMDA-R
8	58 ז	מספר נגעים בוהקים ב־FLAIR	24 לימפוציטים, חלבון 940 mg/L	-	לא נמצא
9	53 ז	תקין	13 לימפוציטים, חלבון 2040 mg/L	-	איטיות כללית
10	75 ז	תקין	4 לימפוציטים, חלבון 367 mg/L	mM 118	Anti VGKC
11	43 ז	תפיחות ואות מוגבר בהיפוקמפוס	לימפוציט בודד, חלבון 383 mg/L	-	פעילות ביטמפורלית
12	29 ז	בצקת היפוקמפלית דו־צ	78 לימפוציטים, חלבון 225 mg/L	-	תקין
13	89 ז	אנצפלומלציה אחורית ימנית	ללא תאים, חלבון 740 mg/L	-	סטטוס אפילפטיקוס
14	43 ז	בצקת היפוקמפלית יותר משמאל. נגע בוהק פריאטלי שמאלי	לימפוציט בודד, חלבון 353 mg/L	123mM	פעילות אפילפטית
15	50 ז	האדרת קרומים ומספר נגעים בוהקים ב־FLAIR	ללא תאים, חלבון 381 mg/L	-	לא נמצא
16	21 ז	מוקדים מרובים היפראינטנסיים ב־FLAIR	ללא תאים, חלבון 880 mg/L	-	לא נמצא
17	41 ז	תקין	ללא תאים, חלבון 611 mg/L	-	סדרות איטיות
18	38 ז	תקין	55 לימפוציטים, חלבון 418 mg/L	-	האטה כללית
19	5 ז	תקין	11 לימפוציטים, חלבון 260 mg/L	-	מוקד טמפורלי
20	70 ז	בצקת טמפורלית שמאלית	ללא תאים, חלבון 441 mg/L	-	לא נמצא
21	71 ז	תפיחות היפוקמפלית	5 לימפוציטים, חלבון תקין	-	תקין
22	33 ז	תקין	ללא תאים, חלבון 593 mg/L	-	פעילות טמפורלית דו צדדית
23	64 ז	בצקת היפוקמפלית דו־צ, תהליך תלמי שמאלי	56 לימפוציטים, חלבון 840 mg/L	-	לא נמצא
24	61 ז	בצקת היפוקמפלית דו־צ	5 לימפוציטים, חלבון 564 mg/L	125mM	האטה כללית
25	33 ז	בצקת היפוקמפלית דו־צ	13 לימפוציטים, חלבון 413 mg/L	-	האטה כללית
26	34 ז	בצקת טמפורלית שמאלית ומוקד של האדרה טבעתית	ללא תאים, חלבון 600 mg/L	-	איטיות טמפורלית שמאלית
27	21 ז	תקין	דמי	-	תקין

לטיפול, ורוב המטופלים נותרו עם שארית נכות נוירולוגית כגון הפרעה של שכחון (אנמזיה) או מחלת פרכוסים.

**מסקנות, דיון וסיכום**

שיעור הלוקים בדלקת מוח עקב מחלה אוטואימונית בהקשר לשאתות ממאירות או כמחלה ראשונית נאמד בעבר בכ־20%, וכעת, עם שיפור הכלים האבחוניים קיימות אף עבודות המראות היארעות דומה לזו של דלקת מוח זיהומית [9,8]. המחלה מתחילה לרוב באופן חד או תת חריף וללא טיפול היא מחמירה למהלך כרוני תוך גרימת נזק בלתי הפיך למוח, אם כי ייתכן לעיתים מהלך חד שלבי. מבחינת טרמינולוגיה יש חפיפה חלקית בין שלוש תסמונות: דלקת מוח של האונה הלימבית (Limbic encephalitis) היא תסמונת שתוארה בשנות ה־60 כשילוב של הפרעת זיכרון חדה, תסמינים פסיכיאטריים וכפיון, בהקשר של שאתות ממאירות [10], עם תגובה מוגבלת

לעשרה הייתה פסיכוזה (בשמונה הפסיכוזה הייתה סוערת), לשישה היו סימנים נוירולוגיים מוקדיים, ול־19 מטופלים היו פרכוסים. מתוך 27 מטופלים, ל־9 היה רקע של ממאירות. מבין 27 המטופלים, 26 טופלו בטיפול מדכא חיסון, בעת האבחון הראשוני במהלך האשפוז. מהם, 18 קיבלו טיפול בסטרואידים לתוך הווריד והחלפת פלסמה, שלושה נוספים טופלו בסטרואידים וב־IVIg. עשרה מהמטופלים קיבלו סטרואידים ומיד לאחר מכן ריטוקסימב (Rituximab). לשלושה מטופלים ניתן טיפול מניעתי בציקלופספמיד (Cyclophosphamide) ושניים באזתיופריין (Azathioprine). מבחינת התגובה לטיפול – מבין המטופלים, רק מטופל אחד לא הגיב כלל לטיפול (נציין כי המטופל לא קיבל מערך מלא של טיפול נוגד חיסון). כיוון שהטיפול היעיל ביותר בתסמונת פאראנאופלסטית הוא כריתת השאת, הרי שבמטופלים עם רקע נאופלסטי ניתן טיפול כמקובל בשאת הספציפית מוקדם ככל האפשר. בשאר המטופלים נצפתה תגובה מלאה או חלקית

11.11.2019 |

ההסתדרות  
הרפואית בישראל  
Israeli Medical  
Association



# כנס חינוך רפואי בהתמחות



חינוך רפואי וזו  
ההתמחות שלנו

המועצה המדעית של הר"י מזמינה אותך לכנס  
שיתקיים בתאריך 11.11.19, בין השעות 9:00-17:00  
במלון דן אנדיה בהרצליה

## Key Note Speaker:

**Prof. Richard Reznik**, Dean, Faculty of Health Sciences,  
Queen's University Canada and CEO,  
Southeastern Ontario Academic Medical Organization (SEAMO)

להרשמה לחץ כאן



בנוהל השדרה (ב-14% מאלה לא ניתן למצוא הנוגדנים בנסיוב) [14]. בעבודתנו נמצא גם מטופל אחד עם נוגדן כנגד הקולטן AMPA-R. הקולטנים AMPA-R ו-NMDA-R קושרים את הניורון-טרנסמיטור גלוטמט, הממלא תפקיד מרכזי בתהליכי זיכרון, למידה, ובתפקוד מוטורי. בהתאמה לספרות, הנוגדן השני בשכיחותו (4 חולים) היה כנגד VGKC ובפרט ל-LGI1 [15]. בשיעור של כ-65% מחולים אלה יש היפונטרמיה (בסדרה שלנו: 75%), ברובם לא מאותרת שאת ולרוב מתגלה ממצא ב-MRI מוח (בסדרה שלנו: 25%) [16]. אין ברשותנו מידע מדויק לגבי סוג הנוגדן כנגד קומפלקס VGKC במטופלים מספר 5 ו-10 (טבלאות 2 ו-3), שכן הם אובחנו לפני 2010, אולם בשניהם ההסתמנות הקלינית התאימה לדלקת מוח אוטואימונית.

על פי הספרות הרפואית בנושא, פחות ממחצית מהמטופלים בסדרה שלנו הסתמנו עם שילוב שלושת התסמינים הקלאסיים של הפרעת זיכרון חדה הפרעה פסיכיאטרית וכפיון [1]. עבודתנו מדגישה את הקושי האבחוני בדלקת מוח אוטואימונית, ובפרט בשלב הסתמנות המחלה, אשר בה לעיתים קרובות התסמונת אינה שלמה. קיים קושי מיוחד כאשר במרכז ההסתמנות הקלינית מופיעים תסמינים פסיכיאטרים. הבדיקה הפסיכיאטרית אינה יודעת להבחין האם התסמינים הפסיכיאטרים, האפקטיביים וההתנהגותיים נובעים ממחלת נפש ראשונית, או שמא מדלקת מוח אוטואימונית. הסיבה לכך היא שבשני המצבים מתפתחים התסמינים מאותן רשתות במוח, בעיקרן חיבורים פרונטו-פריאטליים [17,18]. קיים קושי אבחוני בולט גם כאשר החולה מסתמן עם התקפי כפיון (אפילפסיה), מאחר שהפרעות זיכרון והתנהגות מיוחסות במצב זה להתקפי הכפיון עצמם ולא למחלה הדלקתית במוח.

כיצד ניתן, אם כן, לאבחן את החולים הללו, מעבר לעיקרון של שמירה רמת חשד גבוהה? ברצוננו להציע "דגלים אדומים" שמעלים חשד ל דלקת מוח אוטואימונית, בהתאמה למאמרי סקירה שפורסמו לאחרונה: (1) פסיכוזא שאינה טיפוסית מבחינת גיל ההופעה, הסתמנות חדה, קיום תסמיני דליריום, קטטוניה, שינוי במצב ההכרה, וחוסר תגובה נאותה לטיפול בתרופות נוגדות הפסיכוזא; (2) קיום תסמינים נירולוגיים מלווים, ובפרט הפרעת זיכרון חדה, ירידה קוגניטיבית במהלך חד/תת חריף, פרכוסים או הפרעות תנועה; (3) קיומן של הפרעות שינה בולטות, היפר-ונטילציה מרכזית או שינויים אוטונומיים; (4) הופעה חדה של כפיון בלתי נשלט, ללא סיבה נראית לעין. במצבים אלה, יש לשקול ניסיון טיפולי בסטרואידים והחלפת פלסמה מבלי להמתין לתשובות של בדיקת הנוגדנים, ולהמשיך בטיפול בהתאם לתגובה [19].

נשאלת השאלה, האם יש מקום לבצע בירור מקיף לדלקת מוח אוטואימונית בכל מטופל עם פסיכוזא ראשונית? במחקר שכלל 925 חולים עם אבחנה פסיכיאטרית נמצאו בכ-10% מהנבדקים נוגדנים עצמיים בנסיוב האופייניים לדלקת מוח אוטואימונית [19]. אומנם משמעותם של נוגדנים עצמיים אלה אינה ברורה במרבית החולה, אך ב-0.5% מהחולים נמצאו נוגדנים מסוג IgG כנגד הקולטן ל-NMDA, שעלולים להיות בעלי משמעות קלינית פתוגנית. במחקר אחר נבדקו 76 חולים שאובחנו לראשונה כלוקים בפסיכוזא. נמצא מטופל בודד עם נוגדנים כנגד הקולטן ל-NMDA [20]. לנוכח ההשלכות הקשות של חוסר אבחון דלקת מוח אוטואימונית מחד גיסא

טבלה 4: סיכום המאפיינים הקליניים והמעבדתיים בסדרת המטופלים עם דלקת מוח אוטואימונית	
מאפיינים קליניים	%
הפרעה אמנסטית	74
סימנים נירולוגיים פוקאליים	19
פסיכוזא	37
שינוי התנהגותי כלשהו ואגרסיביות, דיכאון, חרדה, לבליות	63
פרכוסים	70
מעבדה	
CSF פתולוגי	52
פלאוציטוזיס	33
MRI פתולוגי	59
נוגדן ב-CSF	59
פעילות אברנטית ב-EEG	52
נאופלסטי	33
תגובה לטיפול*	
חלקית	61
מלאה	35
ללא תגובה	4

\* n=26 שכן מטופלת אחת לא טופלה תרופתי

לטיפול מדכא חיסון ולעיתים תגובה טובה לכריתת השאת הממאירה [11].

הצטברות מידע על דלקת מוח במנגנון אוטואימוני, זיהוי נוגדנים עצמיים מסוגים שונים, תגובתם הטובה לטיפול כנגד הגורם החיסוני, וטכנולוגיות דימות שהראו שהמחלה אינה מוגבלת בהכרח לאזורי המוח הלימביים, הביאו להתגבשות המונח דלקת מוח אוטואימונית כמחלה ראשונית. המונח דלקת מוח על שם השימוטו מתייחס לדלקת במוח עם ביטויים קליניים דומים, הנמצאת במיתאם עם נוכחות נוגדנים עצמיים כנגד מרכיבי בלוטת התריס [8]. נוגדנים עצמיים אלה קיימים ב-5% מהאוכלוסייה הבריאה, ולכן כנראה אינם מחוללי המחלה, אלא סמן ביולוגי שלה. יש הסבורים שדלקת מוח על שם השימוטו היא דלקת מוח אוטואימונית אשר הנוגדן מחולל המחלה עדיין לא זוהה בה. אולם, הבדל מהותי בין התסמונות הוא בתגובה הדרמטית של דלקת מוח על שם השימוטו לטיפול בסטרואידים, בעוד שבדלקת מוח אוטואימונית נדרש לרוב טיפול המסלק את הנוגדן מחולל המחלה. ההמלצות הטיפוליות בדלקת מוח אוטואימונית נשענות על סדרות רטרוספקטיביות ודעות מומחים. רוב החולים מטופלים תחילה בסטרואידים עם או ללא החלפת פלסמה או אימונוגלובולינים, כריתת השאת אם נמצאה, ובהמשך טיפול בריטוקסימאב או בציקלופוספאמיד [9].

הנוגדן השכיח ביותר שזוהה (10 מטופלים) היה כנגד הקולטן ל-NMDA, אשר תוקף לרוב ילדים ונשים, פעמים רבות לאחר זיהום נגיפי ועל רקע טרטומה של השחלה. מתחת לגיל 18 שנים שכיחה הסתמנות של כפיון (אפילפסיה), הפרעת שינה, הפרעות תנועה ושינויי התנהגות. מעל גיל 45 שנים שכיחה ירידה קוגניטיבית כתסמין מוקדם [12,13]. רק בכ-30% מהחולים יש שינויים ב-MRI, אז אופייני אות מוגבר ב-MRI בחלק המדיאלי של האונה הטמפורלית, אך ייתכנו שינויים קורטיקליים, תת קורטיקליים או צרבולריים [1]. האבחנה נקבעת באמצעות זיהוי נוגדנים כנגד NMDA-R

תוצאות מיטביות, הרי שקבוצת מחלות זו שופכת אור על הבסיס המוחי לתסמינים פסיכיאטריים, וכן מדגישות את העובדה שמחלות נפש הן מחלות מוח לכל דבר.

#### מחבר מכותב: עדי וקנין-דמבינסקי

המחלקה לנוירולוגיה

מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים 91120

טלפון: 02-6777741, פקס: 02-6437782

דוא"ל: adembinsky@gmail.com

התגובה הטובה לטיפול מאידך גיסא, יש היגיון לערוך בירור, גם אם הסיכון לאבחן את החולה הוא נמוך. יתרה מכך, לאחרונה פורסם שבדלקת מוח על שם השימוטו יש הסתמנות פסיכיאטרית מבודדת ב-10% מהחולים [8].

## לסיכום

דלקת מוח אוטואימונית היא קבוצת מחלות חשובה. מעבר לקושי ולחשיבות האבחון והטיפול המוקדם לשם השגת

## ביבליוגרפיה

- Dalmau J & Graus F, Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378(9):840-851.
- Bradshaw MJ & Linnoila JJ, An Overview of Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitides. *Semin Neurol* 2018; 38(3):330-343.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R & al, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15(4):391-404.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I & al, Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2):157-165.
- Probasco JC, Solnes L, Nalluri A & al, Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(4):e352.
- Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Arenivas A & al, Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol* 2017; 312:8-14.
- Binks SNM, Klein CJ, Waters P & al, LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(5):526-534.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW & al, Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12):835-844.
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR & al, Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83(1):166-177.
- Corsellis JA, Goldberg GJ & Norton AR, "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91(3):481-496.
- Melzer N, Meuth SG & Wiendl H, Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J Neurol* 2013; 260(5):1215-1233.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I & al, Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81(12):1058-1063.
- Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I & al, Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013; 162(4):850-856 e852.
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A & al, Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2):167-177.
- Van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J & al, The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(5):290-301.
- Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M & al, Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016; 87(8):759-765.
- Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R & al, Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:1047.
- Peer M, Pruss H, Ben-Dayan I & al, Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Psychiatry* 2017; 4(10):768-774.
- Keshavan MS, Kaneko Y. Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry* 2013; 12(1):4-15.
- Mantere O, Saarela M, Kiesseppa T & al, Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis. *Schizophr Res* 2018; 192:404-407.