

Jakub Okrzeja¹, Piotr Czupryna¹, Bożena Kubas², Justyna Adamczuk¹, Joanna Zajkowska¹, Adam Garkowski², Anna Moniuszko-Malinowska¹

CASE REPORT: SEVERE COURSE OF ENCEPHALITIS OF UNKNOWN ORIGIN

OPIS PRZYPADKU: CIĘŻKI PRZEBIEG ZAPALENIA MÓZGU NIEWIADOMEGO POCHODZENIA

¹Department of Infectious Diseases and Neuroinfection, Medical University of Białystok
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Department of Radiology, Medical University of Białystok
Zakład Radiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ABSTRACT

The exact cause of encephalitis is still unclear in many cases, although the common etiological factors of this process are viruses such as herpes simplex virus and rabies virus, and also bacteria, fungi, parasites, several medicines and autoimmune diseases. Herein, we report a case of a 56-year-old man with a history of amnesic syndrome, impaired consciousness, somnolence throughout the day, headache, dizziness and hypertension, who was admitted to hospital with suspected neurological disease, and imaging features that were consistent with encephalitis of unknown etiology. Methods which were used to examine patient: cerebrospinal fluid testing, PCR examinations for viruses, testing of antibodies against surface antigens, magnetic resonance imaging of the head, psychiatric consultation, oncology consultation. The objective of this study is to demonstrate a case about an uncommon neurologic condition, which every clinician might meet in clinical practice. In this type of cases, the use of steroids such as dexamethasone and methylprednisolone might lead to a full recovery.

Keywords: *encephalitis, amnesic syndrome, NMDA antibodies, MRI, steroids*

STRESZCZENIE

Dokładna przyczyna zapalenia mózgu w wielu przypadkach jest nadal niejasna, aczkolwiek popularnymi czynnikami etiologicznymi tego procesu są wirusy, takie jak wirus opryszczki pospolitej i wirus wścieklizny, a także bakterie, grzyby, pasożyty, niektóre leki i choroby autoimmunologiczne. W pracy przedstawiono przypadek 56-letniego mężczyzny z wywiadem zespołu amnestycznego, zaburzeń świadomości, senności w ciągu dnia, bólów głowy, zawrotów głowy i nadciśnienia tętniczego, który został przyjęty do szpitala z podejrzeniem choroby neurologicznej oraz wynikami badań obrazowych, które odpowiadały charakterystyce zapalenia mózgu o nieznannej etiologii. Metody, które zastosowano do badania pacjenta: badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie PCR w kierunku wirusów, badanie przeciwciał przeciwko antygenom powierzchniowym, rezonans magnetyczny głowy, konsultacja psychiatryczna, konsultacja onkologiczna. Celem pracy jest przedstawienie przypadku rzadkiego schorzenia neurologicznego, z którym każdy klinicysta może spotkać się w praktyce klinicznej. W tego typu przypadkach stosowanie steroidów, takich jak deksametazon i metyloprednizolon, może doprowadzić do pełnego wyzdrowienia.

Słowa kluczowe: *zapalenie mózgu, zespół amnestyczny, przeciwciała NMDA, MRI, steroidy*

INTRODUCTION

Encephalitis is a process potentially associated with etiological factors such as viruses e.g. herpes simplex virus (HSV) and rabies virus, as well as bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*, spirochetes

WSTĘP

Zapalenie mózgu stanowi proces potencjalnie powiązany z czynnikami etiologicznymi takimi jak wirusy, na przykład wirus opryszczki pospolitej (HSV) i wirus wścieklizny, a także bakterie (prątki gruźlicy,

Borrelia), fungi (*Cryptococcus neoformans*), parasites (e.g. the protozoan *Naegleria fowleri*) and prions (1-3). Several drugs and autoimmune diseases may also cause encephalitis (3). In many cases, the exact cause is still unclear (3). Moreover, a compromised immune system is one of the risk factors for encephalitis (3).

The diagnosis of encephalitis is made on the basis of symptoms and the results of additional examinations (3). Symptoms include consciousness disorders, fever, headache, disorientation, nausea and vomiting. The severity of these symptoms could be alternating (2, 4). What is more, magnetic resonance imaging (MRI) of the head, electroencephalography (EEG), positron emission tomography (PET), general examination of the cerebrospinal fluid (CSF) and PCR-based CSF examination for the most common neuroinfections are often used as additional methods to diagnose encephalitis (3, 5).

Seizures, hallucinations, problems with communicating, memory impairment, and hearing disorders might be a potential complications of encephalitis. However, these symptoms may also occur in the acute phase of the disease (1-3). We present a case of severe course of encephalitis with unknown etiology in a patient with amnestic syndrome.

CASE DESCRIPTION

A 56-year-old man with a history of hypertension was admitted to the hospital's department of neurology after having impaired consciousness, somnolence throughout the day, headache and dizziness, and problems with urination. The illness started a few days before hospitalization when a fever of up to 39.6°C was reported. CSF showed no significant abnormalities in macroscopic assessment, but elevated inflammatory parameters were found: cytoysis – 33 cells/mm³ (norm: 0-8 cells/mm³) and protein – 257 mg/dl (norm: 15-45 mg/dl). The glucose level was normal. The patient was transferred to the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections with a diagnosis of meningoencephalitis.

In anamnesis, the patient was confused and intermittently agitated but physical examination didn't reveal positive meningeal signs. Another CSF examination revealed cytoysis of 25 cells – all cells turned out to be mononuclear cells, protein concentration – 197 mg/dl, glucose concentration – normal. Direct examination of CSF showed no organisms after Gram stain. PCR examinations for cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), human herpesvirus 6 (HHV-6), human herpesvirus 7 (HHV-7), B19 virus (B19V), parechovirus, enterovirus, adenovirus, John Cunningham virus (JC virus),

krećki *Borrelia*), grzyby (*Cryptococcus neoformans*), pasożyty (np. pierwotniak *Naegleria fowleri*) oraz priony (1-3). Niektóre leki i choroby autoimmunologiczne również mogą powodować zapalenie mózgu (3). W wielu przypadkach dokładna przyczyna jest nadal niejasna (3). Ponadto upośledzenie układu odpornościowego jest jednym z czynników ryzyka zapalenia mózgu (3).

Rozpoznanie zapalenia mózgu stawia się na podstawie objawów oraz wyników badań dodatkowych (3). Objawy obejmują zaburzenia świadomości, gorączkę, ból głowy, dezorientację, nudności i wymioty. Nasilenie tych objawów może być zmienne (2, 4). Co więcej, rezonans magnetyczny (MRI) głowy, elektroencefalografia (EEG), pozytonowa tomografia emisyjna (PET), badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz badanie PMR z użyciem techniki PCR w kierunku najczęstszych neuroinfekcji są często wykorzystywane jako metody dodatkowe do rozpoznania zapalenia mózgu (3, 5). Potencjalnymi powikłaniami zapalenia mózgu mogą być drgawki, omamy, problemy z komunikowaniem się oraz zaburzenia pamięci i słuchu, jednakże te objawy mogą również występować w ostrej fazie choroby (1-3). Przedstawiamy przypadek ciężkiego przebiegu zapalenia mózgu o nieznaanej etiologii u pacjenta z zespołem amnesticznym.

OPIS PRZYPADKU

56-letni mężczyzna z wywiadem nadciśnienia tętniczego został przyjęty na oddział neurologiczny po stwierdzeniu u niego zaburzeń świadomości, senności w ciągu dnia, bólów i zawrotów głowy oraz problemów z oddawaniem moczu. Choroba zaczęła się na kilka dni przed hospitalizacją, kiedy u chorego wystąpiła gorączka do 39,6°C. PMR nie wykazywał istotnych odchyleń przy makroskopowej ocenie, ale stwierdzono podwyższone parametry zapalne: cytoza – 33 kom/mm³ (norma: 0-8 kom/mm³) i białko – 257 mg/dl (norma: 15-45 mg/dl). Stężenie glukozy było w normie. Chorego przekazano do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z rozpoznaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

Przy przyjęciu z odchyleń od normy stwierdzono dezorientację i okresowe pobudzenie. Nie stwierdzono obecności objawów oponowych. Ponowne badanie PMR ujawniło cytozę rzędu 25 komórek – wszystkie komórki okazały się komórkami jednojądrzastymi, stężenie białka – 197 mg/dl, stężenie glukozy – w normie. Bezpośrednie badanie PMR po barwieniu metodą Grama nie wykazało drobnoustrojów. Wyniki badań PCR w kierunku wirusa cytomegalii (CMV), wirusa Epsteina-Barr (EBV), wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV), wirusa opryszczki pospolitej (HSV), ludzkiego herpeswirusa 6 (HHV-6), ludzkiego herpeswi-

Candida albicans, *Candida glabrata* were negative so the suspicion of the most common neuroinfection was excluded. Laboratory tests showed an elevated value of tau protein, which could indicate encephalitis or a neurodegenerative process. During hospitalization, the patient remained conscious, verbally responsive (periodically illogical and agitated). MRI of the head showed numerous patchy hyperintense foci (in T2-weighted and FLAIR images), which were diffuse in the subcortical and periventricular white matter and in the deep structures of the brain – these foci became confluent in the temporal lobes and insula and formed high-signal zones. Some patchy hyperintense foci were visible in the subtentorial structures. Furthermore, these foci were not contrast-enhanced and showed no diffusion restriction in DWI/ADC images or mass effect (Fig. 1). During consultation, the psychiatrist diagnosed the patient with disorientation in time and place, attention and learning disorders, short-term memory impairment (without affecting the long-term memory) – the patient was diagnosed with amnestic syndrome in the course of brain disease. Examinations for systemic diseases were not performed, because the clinical course and imaging results did not indicate the features of vasculitis or thyroid diseases. The diagnostic process was focused on demyelination as described in the results of the imaging examinations.

Based on the data described above, a diagnosis of meningoencephalitis of unknown etiology and amnestic syndrome in the course of this disease were made. To exclude possible neoplastic changes, the patient was referred for an oncology consultation. The oncologist, after examining the patient and analyzing the results of tumor markers and results of chest computed tomography, ruled out possible cancer. Prion disease and N-methyl-D-aspartate (NMDA) encephalitis were also excluded. The test for antibodies against surface antigens (NMDA, AMPA1/AMPA2/DPPX, LGI1, CASPR2, GABAB) in CSF was negative. Amyloid beta 1-40 and 1-42 tests were also negative. Also oligoclonal bands in serum and CSF were negative.

The initial management consisted of intravenous rehydration, intravenous dexamethasone and empiric antimicrobial therapy immediately after lumbar puncture to cover majority of potential organisms (combination of ceftriaxone and acyclovir). After consultation with a neurologist, intravenous boluses of 1 gram methylprednisolone were administered. The psychiatrist recommended the treatment with haloperidol 0.2% 3 times a day, 8 drops, and diazepam on an ad hoc basis. The patient responded well to the treatment, the fever subsided, CSF inflammatory parameters decreased, and consciousness disorders, somnolence, headache and dizziness gradually began

rusa 7 (HHV-7), B19 wirusa (B19V), parechowirusa, enterowirusa, adenowirusa, wirusa Johna Cunninghama (wirus JC), *Candida albicans*, *Candida glabrata* były ujemne, więc wykluczono podejrzenia najczęstszych neuroinfekcji. Badania laboratoryjne wykazały podwyższoną wartość białka tau, co mogło wskazywać na zapalenie mózgu lub proces neurodegeneracyjny. W trakcie hospitalizacji pacjent pozostawał przytomny, reagował werbalnie (okresowo nielogiczny i pobudzony). MRI głowy wykazał liczne, niejednolite ogniska hiperintensywne (na obrazach T2-zależnych i FLAIR), które były rozsiane w istocie białej podkorowej i okołokomorowej oraz w strukturach głębokich mózgu – ogniska te zlewały się w płatach skroniowych i wyspie oraz utworzyły strefy o wysokim sygnale. W strukturach podnamiotowych widoczne były niejednolite ogniska hiperintensywne. Ponadto ogniska te nie wzmacniały się po podaniu kontrastu i nie wykazywały restrykcji dyfuzji w obrazach DWI/ADC ani efektu masy (Ryc. 1). W trakcie konsultacji lekarz psychiatra zdiagnozował u pacjenta dezorientację w czasie i miejscu, zaburzenia uwagi i uczenia się oraz zaburzenia pamięci krótkotrwałej (bez wpływu na pamięć długotrwałą) – u pacjenta rozpoznano zespół amnesticzny w przebiegu choroby mózgu. Nie wykonywano badań w kierunku chorób układowych, gdyż przebieg kliniczny oraz wyniki badań obrazowych nie wskazywały na cechy vasculitis, ani na choroby tarczycy. Proces diagnostyczny był ukierunkowany na demielinizację, zgodnie z opisem badań obrazowych.

Na podstawie opisanych wyżej danych postawiono rozpoznanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o nieznanej etiologii oraz zespołu amnesticznego w przebiegu tej choroby. W celu wykluczenia ewentualnych zmian nowotworowych pacjenta skierowano na konsultację onkologiczną. Onkolog po zbadaniu pacjenta, analizie wyników markerów nowotworowych oraz wyników tomografii komputerowej klatki piersiowej wykluczył możliwość wystąpienia nowotworu. Wykluczono również chorobę prionową i zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał N-metylo-D-asparaginianu (NMDA). Wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko antygenom powierzchniowym (NMDA, AMPA1/AMPA2/DPPX, LGI1, CASPR2, GABAB) w PMR był ujemny. Badania amyloidu beta 1-40 i 1-42 również wypadły ujemnie. Także ocena prązków oligoklonalnych w surowicy i PMR miała wynik ujemny.

Początkowe postępowanie obejmowało dożylną nawodnienie, dożylną podanie deksametazonu i empiryczną terapię przeciwdrobnoustrojową bezpośrednio po nakłuciu lędźwiowym, aby objąć większość potencjalnych drobnoustrojów (kombinacja ceftriaksonu i acyklowiru). Po konsultacji z neurologiem podano 1 g metyloprednizolonu dożylnie. Psychiatra zale-

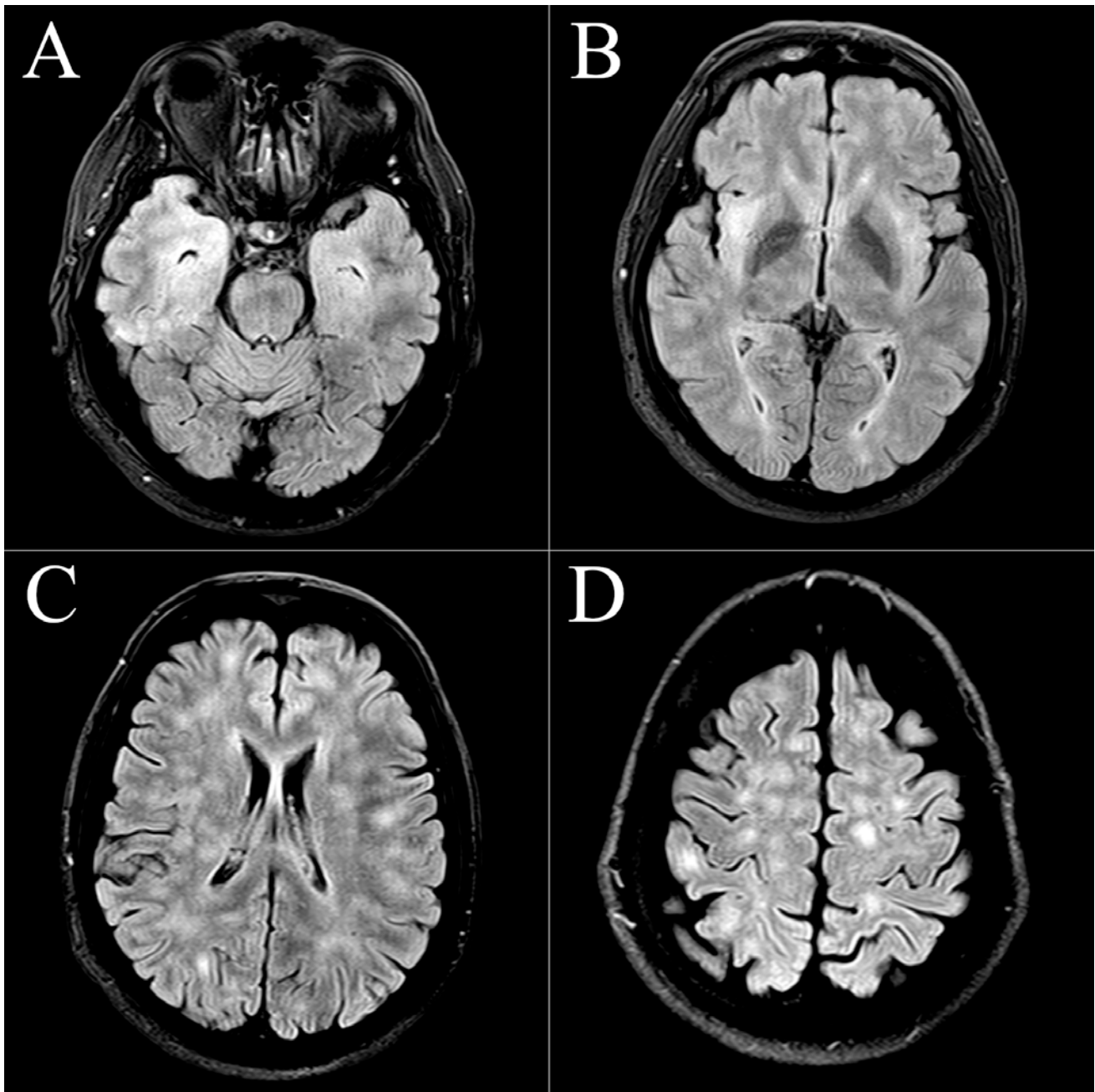


Fig. 1 Initial MRI of the brain of a 56-year-old man with unknown encephalitis. Axial T2-weighted FLAIR shows diffused hyperintense areas in the anterior part of the right temporal lobe (A), increased pathological hyperintensity within both insulae, more prominent on the right side (B), bilateral, globular, hyperintense lesions in periventricular white matter (C) and lesions of the same morphology in the semioval region (D). There was no visible enhancement of the lesions

Ryc. 1 Wstępny rezonans magnetyczny mózgu 56-letniego mężczyzny z nieznanym zapaleniem mózgu. Osiowe obrazy T2-zależne FLAIR wykazują rozsiane obszary hiperintensywne w przedniej części prawego płata skroniowego (A), wzmożoną patologiczną hiperintensywność w obrębie obu wysp, bardziej widoczną po stronie prawej (B), obustronne, kuliste, hiperintensywne zmiany w istocie białej okołokomorowej (C) i zmiany o tej samej morfologii w okolicy środka półowalnego (D). Nie było widocznego wzmocnienia zmian

to subside. After 3 weeks the patient was discharged home with a recommendation to continue steroid therapy on an outpatient basis. At several follow-up examinations and follow-up MRIs during the 3-month steroid therapy, the patient gradually improved (Fig. 2). Mental disorders disappeared, memory improved significantly, and the amnesic syndrome was cured.

cił leczenie haloperidolem 0.2% 3 razy dziennie po 8 kropli oraz diazepamem doraźnie. Pacjent dobrze zareagował na włączone leczenie, gorączka ustąpiła, parametry zapalne w PMR uległy obniżeniu, a zaburzenia świadomości, senność, bóle i zawroty głowy stopniowo zaczęły ustępować. Po 3 tygodniach chorego wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji

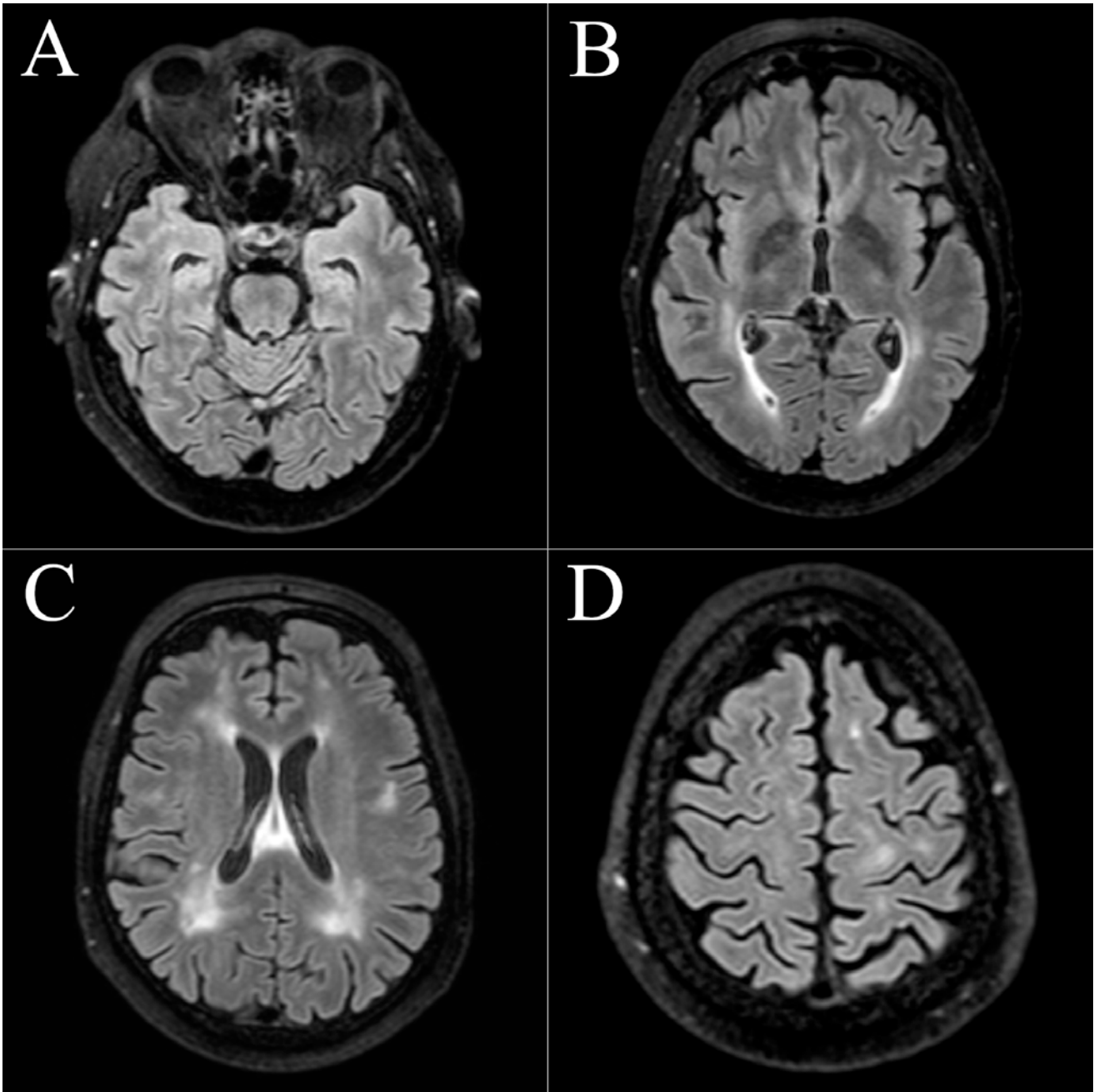


Fig. 2 Final follow-up MRI. Axial T2-weighted FLAIR images show regression of the changes at the level of the temporal lobe (A) and in the insular region (B). Significantly decreased number of lesions in the periventricular white matter (C) and the semioval region (D)

Ryc. 2 Ostatnia kontrola MRI. Osiove obrazy T2-zależne FLAIR pokazują regresję zmian na poziomie płata skroniowego (A) i w regionie wyspowym (B). Znacząco zmniejszona liczba zmian w istocie białej okołokomorowej (C) i okolicy środka półowalnego (D)

What is more, hyperintense foci in MRI disappeared, after which steroid therapy and encephalitis treatment were discontinued.

DISCUSSION

Our case report presents a patient with severe encephalitis in whom despite the complex diagnostic analysis etiology was not found. However, after

steroidoterapii w trybie ambulatoryjnym. W trakcie kilku kolejnych badań kontrolnych, kontrolnych MRI i podczas 3-miesięcznej steroidoterapii stan chorego stopniowo się poprawiał (Ryc. 2). Ustąpiły zaburzenia psychiczne, znacznie poprawiła się pamięć, a zespół amnestyczny został wyleczony. Co więcej, ogniska hiperintensywne w MRI ustąpiły, po czym przerwano steroidoterapię i leczenie zapalenia mózgu.

exclusion of infectious causes, the treatment with steroids resulted in a complete recovery.

In Western countries, there are 9.77 new instances of acute encephalitis for every 100,000 individuals each year. In tropical countries, the number of new cases a year is 14.59 cases per 100,000 individuals annually (6). According to estimates, encephalitis killed 89,900 patients globally in 2019 and attacked 1.45 million people (6). Interestingly, an annual incidence of 2-4 cases per million people is reported for encephalitis caused by HSV (7).

Patients with encephalitis might have a different prognosis. A normal encephalogram at the early stadium of diagnosis and early initiation of treatment are connected with a good prognosis. At the other hand, a bad prognosis is associated with status epilepticus, thrombocytopenia, and edema of the brain (8, 9). Our patient presented features of cerebral edema which contributed to his poor prognosis.

The most significant aspect is to raise the topic of differentiation of encephalitis in our patient (in whom the etiology of the disease could not be finally explained). We first ruled out herpes simplex encephalitis (HSE) as early treatment with acyclovir is crucial in case of this disease. Most patients with HSE demonstrate a consciousness disorders, mental disorders, confusion, and changes in personality which also occurred in our patient (10). Common features in HSE and encephalitis of our patient are fever and increased cytosin in CSF, without the presence of bacteria and fungi (10). Notwithstanding, results of 56-year-old man MRI were unusual for HSE. MRI of HSE individuals shows increased T2 signal intensity in frontotemporal area, while our patient had hyperintense foci in subcortical and periventricular white matter, in the deep structures of the brain, and in temporal lobes (11). Furthermore, a lumbar puncture is necessary to analyze the CSF for the presence of the HSV DNA in order to make a definitive diagnosis of HSE (12). This examination finally excluded HSE in our patient, however, while waiting for the results of the examination, he was treated empirically with acyclovir due to the high mortality rate due to HSE (10). In addition, other viruses were also excluded.

Due to the ongoing neurodegenerative process, prion diseases, including Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), were also suspected as a reason of encephalitis. This diagnosis was supported by the characteristic symptoms of CJD, such as memory impairment and mental disorders, but no symptoms such as myoclonus, balance and coordination dysfunction (ataxia), changes in gait, rigid posture, and involuntary movements (13, 14). Moreover, there was no characteristic findings for CJD in the MRI of our patient's head such as: signal hyperintensity in the caudate nucleus and putamen on

DYSKUSJA

W naszym opisie przypadku przedstawiono pacjenta z ciężkim zapaleniem mózgu, u którego pomimo złożonej diagnostyki nie ustalono etiologii. Jednak po wykluczeniu przyczyn infekcyjnych leczenie steroidami przyniosło całkowite wyleczenie.

W krajach zachodnich każdego roku notuje się 9,77 nowych przypadków ostrego zapalenia mózgu na każde 100 000 osób. W krajach tropikalnych liczba nowych przypadków rocznie wynosi 14,59 przypadków na 100 000 osób (6). Według szacunków zapalenie mózgu w 2019 roku było przyczyną zgonu 89 900 pacjentów na całym świecie i zaatakowało 1,45 miliona ludzi (6). Co ciekawe, roczna zapadalność na zapalenie mózgu wywołane przez HSV wynosi 2-4 przypadki na milion osób (7).

Pacjenci z zapaleniem mózgu mogą mieć różne rokowanie. Prawidłowy encefalogram na wczesnym etapie rozpoznania oraz wczesne włączenie leczenia wiąże się z dobrym rokowaniem. Z drugiej strony złe rokowanie ma związek ze stanem padaczkowym, trombocytopenią i obrzękiem mózgu (8, 9). Nasz pacjent prezentował cechy obrzęku mózgu, które przyczyniły się do złego rokowania.

Najistotniejszym aspektem tej pracy jest proces diagnostyki różnicowej zapalenia mózgu u naszego pacjenta, u którego nie udało się ostatecznie wyjaśnić etiologii choroby. W pierwszej kolejności wykluczyliśmy opryszczkowe zapalenie mózgu (HSE), ponieważ wczesne leczenie acyklowirem jest kluczowe w przypadku tej choroby. Większość pacjentów z HSE wykazuje zaburzenia świadomości, zaburzenia psychiczne, splątanie i zmiany osobowości, które wystąpiły również u naszego pacjenta (10). Cechami wspólnymi HSE i zapalenia mózgu u naszego pacjenta jest gorączka i zwiększona cytoza w PMR, bez obecności bakterii i grzybów (10). Niezależnie od tego wyniki MRI 56-letniego mężczyzny były nietypowe dla HSE. MRI osób z HSE wykazuje zwiększoną intensywność sygnału T2 w okolicy czołowo-skroniowej, podczas gdy u naszego pacjenta ogniska hiperintensywne były w istocie białej podkorowej i okołokomorowej, w strukturach głębokich mózgu oraz w płatach skroniowych (11). Ponadto nakłucie łądźziowe jest niezbędne do analizy PMR na obecność DNA HSV w celu ostatecznego rozpoznania HSE (12). Badanie to ostatecznie wykluczyło HSE u naszego pacjenta, jednak w oczekiwaniu na wyniki badania leczono go empirycznie acyklowirem ze względu na dużą śmiertelność z powodu HSE (10). Dodatkowo wykluczono również inne wirusy.

Ze względu na postępujący proces neurodegeneracyjny jako przyczynę zapalenia mózgu podejrzewano również choroby prionowe, w tym chorobę

DWI and FLAIR images, pulvinar sign – bilateral high signal intensities on axial FLAIR images, and posterior involvement of thalamus on sagittal T2-weighted images (15). Finally, the diagnosis of this disease was excluded after complete recovery with steroids and remission of MRI findings, which is not characteristic for CJD.

After exclusion of the above-described causes, autoimmune encephalitis was suspected. First, anti-NMDA antibodies and onconeural antibodies were determined in the CSF, but the results were negative. This indicated a possible diagnosis of seronegative autoimmune encephalitis, which may have been caused by acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (16). Our patient had characteristic symptoms of this condition such as mental disorders, confusion, consciousness disorders, headache, fever, but he had no meningeal symptoms, vomiting and seizures which are also characteristic features of ADEM (17). Our patient's MRI of the head was partly similar to the MRI of individual with ADEM – it showed regions of high signal situated in subcortical locations and deep structures of the brain in T2-weighted images, and no diffusion restriction in DWI/ADC images but it was not typical image of patient with ADEM (18, 19). Furthermore, in CSF of our patient was cytolysis which is distinctive for ADEM (20). After analyzing the above considerations, we suspect that the cause of encephalitis in our patient could be seronegative autoimmune encephalitis caused by ADEM with an unusual course. Because other most common reasons were excluded, and ADEM was suspected, our medical team implemented steroid therapy with very good results – memory improved notably, psychological problems retreated, and the amnesic syndrome was treated.

ADEM is an inflammatory disease characterized by inflammation and demyelination in the central nervous system, with lesions tending to be paravenous (16, 17). ADEM is much more common in children and adolescents than in adults, but it is not easy to quantify (16, 17). ADEM usually occurs 1 to 3 weeks after viral disease, after vaccination or after taking antiserum, although none of these reasons could be the etiological factor of encephalitis in our patient (16, 17). The determination of anti-MOG antibodies turns out to be useful in the diagnosis of ADEM, however, due to the low availability of this test in Poland, anti-MOG antibodies are rarely tested (16, 17). Clinical symptoms of ADEM usually begin with a rapid increase in body temperature, headache, vomiting and meningeal signs. Somnolence, seizures, mental disorders, consciousness disorders, confusion and focal neurological symptoms occur: paresis, speech disorders of various types (16, 17). ADEM is treated

Creutzfeldta-Jakoba (CJD). Rozpoznanie to zostało poparte charakterystycznymi objawami CJD, takimi jak upośledzenie pamięci i zaburzenia psychiczne, ale nie wystąpiły inne typowe objawy CJD, tj. mioklonie, zaburzenia równowagi i koordynacji (ataksja), zmiany chodu, sztywność postawy i ruchy mimowolne (13, 14). Ponadto w MRI głowy naszego pacjenta nie stwierdzono charakterystycznych dla CJD zmian, takich jak: hiperintensywność sygnału w jądrze ogoniastym i skorupie na obrazach DWI i FLAIR, objaw poduszki (ang. pulvinar sign) – obustronnie występująca wysoka intensywność sygnału na obrazach osiowych FLAIR oraz tylne zajęcie wzgórza na strzałkowych obrazach T2-zależnych (15). Ostatecznie rozpoznanie tej choroby wykluczono po całkowitym wyleczeniu steroidami i uzyskaniu remisji w obrazie MRI, co nie jest charakterystyczne dla CJD.

Po wykluczeniu wyżej opisanych przyczyn wysunięto podejrzenie autoimmunologicznego zapalenia mózgu. Najpierw w PMR oznaczono przeciwciała anti-NMDA i onkoneuralne, ale wyniki były ujemne. Wskazywało to na możliwą diagnozę seronegatywnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu, które mogło być spowodowane ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia (ADEM) (16). Nasz pacjent miał charakterystyczne objawy tego stanu, takie jak zaburzenia psychiczne, splątanie, zaburzenia świadomości, ból głowy, gorączkę, ale nie miał objawów oponowych, wymiotów i drgawek, które również są cechami charakterystycznymi dla ADEM (17). MRI głowy naszego pacjenta było częściowo podobne do MRI osoby z ADEM – wykazało obszary wysokiego sygnału zlokalizowane w regionach podkorowych i głębokich strukturach mózgu w obrazach T2-zależnych oraz brak restrykcji dyfuzji w obrazach DWI/ADC, ale nie było typowym obrazem pacjenta z ADEM (18, 19). Ponadto w PMR naszego pacjenta stwierdzono charakterystyczną dla ADEM cytozę (20). Po przeanalizowaniu powyższych rozważań podejrzewamy, że przyczyną zapalenia mózgu u opisywanego pacjenta mogło być seronegatywne autoimmunologiczne zapalenie mózgu wywołane przez ADEM o nietypowym przebiegu. Ponieważ wykluczono inne najczęstsze przyczyny i podejrzewano ADEM, nasz zespół medyczny wdrożył steroidoterapię z bardzo dobrym skutkiem – doszło do znacznej poprawy pamięci, problemy psychiczne ustąpiły, a zespół amnestyczny został wyleczony.

ADEM jest chorobą zapalną, która charakteryzuje się odczynem zapalnym i demielinizacją w ośrodkowym układzie nerwowym, przy czym zmiany mają tendencję do lokalizacji okołozylnej (16, 17). ADEM występuje dużo częściej u dzieci i młodzieży w porównaniu do osób dorosłych, ale niełatwo jest to przedstawić w liczbach (16, 17). ADEM występuje zazwyczaj od 1 do 3 tygodni po przebyciu choroby wiru-

with high doses of corticosteroids and plasmapheresis. Corticosteroids in the form of intravenous infusions of methylprednisolone are used in an adult for at least 5 days at a dose of 0.5 gram to 1 gram per day (16, 17). Sometimes intubation and the use of controlled breathing may also be necessary. It is also important to regulate the level of electrolytes and body fluids, and it is necessary to use anticonvulsants in the case of epileptic seizures (16, 17).

In the context of autoimmune encephalitis in our patient, it is also worth mentioning the increased value of tau protein in laboratory tests. It is an indicator of neurodegeneration determined in the diagnosis of dementia syndromes, but it can also be elevated in autoimmune encephalitis (21). As our 56-year-old patient had this parameter above the norm, it was necessary to consider a possible diagnosis of a neurodegenerative disease, but a rapidly progressive deterioration of cognitive functions, abnormalities in additional examinations (inflammatory changes in CSF and MRI), subsequent withdrawal of all symptoms and improvement laboratory/imaging parameters excluded this possible diagnosis (21).

CONCLUSIONS

This case report describes a presentation of severe encephalitis with unclear etiology in a patient with amnesic syndrome. Symptoms of encephalitis are the basis for its diagnosis, however, a general CSF examination, CSF examination using the PCR technique for the most common neuroinfections, NMDA antibody testing and EEG are very helpful in diagnosing this disease. Many imaging methods are also useful in diagnosing encephalitis: MRI of the head, PET, chest CT, abdominal ultrasonography (the last two examinations to exclude potential oncological diseases). It is also worth remembering about causes other than infectious encephalitis, e.g. immunological, which may be preceded by a subclinical infectious, toxic or other episode, and which respond well to steroid therapy, although they are diagnostically difficult. The purpose of this case is to present a case about an uncommon neurologic/neuroinfectious condition, which every clinician may meet in clinical practise. In this type of cases, the use of steroids such as dexamethasone and methylprednisolone may lead to a full recovery.

REFERENCES

1. NHS Choices. Encephalitis 2016. [Internet] [Accessed October 29, 2017] Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/encephalitis/>

sowej, po szczepieniach ochronnych lub po przyjęciu surowicy odpornościowej, aczkolwiek żadna z tych przyczyn nie mogła być czynnikiem etiologicznym zapalenia mózgu u naszego pacjenta (16, 17). Oznaczenie przeciwciał anti-MOG okazuje się przydatne w diagnostyce ADEM, jednakże ze względu na niską dostępność tego badania w Polsce przeciwciała anti-MOG rzadko są badane (16, 17). Objawy kliniczne ADEM zaczynają się najczęściej szybkim wzrostem temperatury ciała, bólami głowy, wymiotami i podrażnieniem opon mózgowo-rdzeniowych. Pojawia się senność, drgawki, zaburzenia psychiczne, zaburzenia świadomości, splątanie oraz występują ogniskowe objawy neurologiczne: niedowłady, zaburzenia mowy różnego typu (16, 17). W leczeniu ADEM znajdują zastosowanie duże dawki kortykosteroidów oraz plazmafereza. Kortykosteroidy w postaci wlewów dożylnych metyloprednizolonu stosuje się u osoby dorosłej przez przynajmniej 5 dni w dawce od 0,5 grama do 1 grama dziennie (16, 17). Czasem może być konieczna również intubacja i stosowanie oddechu kontrolowanego. Ważna jest także regulacja poziomu elektrolitów, płynów ustrojowych oraz konieczne jest stosowanie środków przeciwdrgawkowych w razie wystąpienia napadów padaczkowych (16, 17).

W kontekście autoimmunologicznego zapalenia mózgu u naszego pacjenta warto również wspomnieć o podwyższonej wartości białka tau w badaniach laboratoryjnych. Jest ono częstym wskaźnikiem neurodegeneracji oznaczanym w diagnostyce zespołów otępiennych, ale może być również podwyższone w autoimmunologicznym zapaleniu mózgu (21). Jako, że nasz 56-letni pacjent miał ten parametr powyżej normy należało brać pod uwagę możliwe rozpoznanie choroby neurodegeneracyjnej, ale szybko postępujące pogorszenie funkcji poznawczych, nieprawidłowości w badaniach pomocniczych (zmiany zapalne w PMR i w obrazie MRI), następcze wycofanie się wszystkich objawów oraz poprawa parametrów laboratoryjnych/obrazowych wykluczyły o ewentualne rozpoznanie (21).

WNIOSKI

W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku ciężkiego zapalenia mózgu o niejasnej etiologii u pacjenta z zespołem amnestycznym. Objawy zapalenia mózgu są podstawą jego rozpoznania, jednakże badanie ogólne PMR, badanie PMR z użyciem techniki PCR w kierunku najczęstszych neuroinfekcji, badanie przeciwciał NMDA oraz EEG są bardzo pomocne w diagnozowaniu tej jednostki chorobowej. W diagnostyce zapalenia mózgu przydatne jest również wiele metod obrazowych: MRI głowy, PET, TK klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej (dwa ostatnie

2. NINDS. Meningitis and Encephalitis Information Page 2017. [Internet] [Accessed October 29, 2017] Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/meningitis>
 3. NINDS. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet 2017. [Internet] [Accessed October 29, 2017] Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/meningitis>
 4. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med* 2018;18(2):155-159.
 5. Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, et al. Diagnostic Value of ¹⁸F-FDG PET/CT Versus MRI in the Setting of Antibody-Specific Autoimmune Encephalitis. *J Nucl Med* 2017;58(8):1307-1313.
 6. Wang H, Zhao S, Wang S, et al. Global magnitude of encephalitis burden and its evolving pattern over the past 30 years. *J Infect* 2022;84(6):777-787.
 7. Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis: from virus to therapy. *Infect Dis Drug Targets* 2011;11(3):235-250.
 8. Venkatesan A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis. *Current Opinion in Neurology* 2015;28(3):277-282.
 9. Liu F, Zhang B, Huang T, et al. Influential Factors, Treatment and Prognosis of Autoimmune Encephalitis Patients With Poor Response to Short-Term First-Line Treatment. *Front Neurol* 2022;13:861988.
 10. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006;71(2-3):141-148.
 11. The Lecturio Medical Concept Library. Encephalitis 2021. [Internet] [Accessed July 13, 2021] Available from: <https://www.lecturio.com/concepts/encephalitis/>
 12. Gupta HV, Malhotra S, Batra A. An Unusual Stroke-Like Presentation of HSV Encephalitis. *J Ark Med. Soc* 2019;115.
 13. Sumaira N, Sadaf F, Shahzad A. A 49-Year-Old Man With Forgetfulness and Gait Impairment 2017. [Internet] [Accessed July 9, 2017] Available from: https://reference.medscape.com/viewarticle/881806_3
 14. Murray ED, Buttner N, Price BH. Depression and Psychosis in Neurological Practice. Wyd. 6. *Neurology in Clinical Practice*; 2012.
 15. Belay ED, Schonberger LB. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Clin Lab Med* 2002;22(4):849-62.
 16. Woo-Jin L, Han-Sang L, Do-Yong K, et al. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical badania w celu wykluczenia potencjalnych schorzeń onkologicznych). Warto również pamiętać o przyczynach innych niż infekcyjne zapalenia mózgu, np. immunologiczne, które mogą być poprzedzone subklinicznym epizodem infekcyjnym, toksycznym czy innym, i które dobrze odpowiadają na steroidoterapię, mimo że są trudne diagnostycznie. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku rzadkiego schorzenia neurologicznego/neuroinfekcyjnego, z którym każdy klinicysta może spotkać się w swojej praktyce klinicznej. W tego typu przypadkach zastosowanie steroidów, takich jak deksametazon i metyloprednizolon, może doprowadzić do pełnego wyzdrowienia.
-
- characteristics and factors associated with outcomes. *Brain* 2022;145(10):3509-3521.
17. Wender M. Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM). Lublin: Losy J, Selmaj K. *Neuroimmunologia kliniczna*; 2007. P: 49-50, 51-52, 58-59, 63-64.
 18. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79(927):11-7.
 19. Inglese M, Salvi F, Iannucci G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(2):267-72.
 20. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, et al. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2016;36(5):1426-47.
 21. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, et al. Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(5):e1039.
- Received:** 06.05.2023
Accepted to publication: 24.08.2023
 Otrzymano: 06.05.2023 r.
 Zaakceptowano do publikacji: 24.08.2023 r.
- Address for correspondence:**
 Adres do korespondencji:
 Jakub Okrzeja
 Student
 Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji,
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok,
 Polska
 Ul. Żurawia 14 blok D
 15-540 Białystok
 Tel. (85) 740 95 14
 E-mail: jakubokrzeja086@gmail.com