

Волкова Л.И.¹, Ситникова А.Д.¹, Галунова А.Б.²

Аутоиммунный лимбический энцефалит (клиническое наблюдение)

1 – ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, 2 – ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Volkova L.I., Sitnikova A.D., Galunova A.B.

Autoimmune limbic encephalitis (clinical case)

Резюме

Лимбический энцефалит (ЛЭ) – аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением лимбической системы, включая гиппокамп, миндалевидное тело, передние ядра таламуса и лимбическую кору. Ядром клинической картины являются подостро возникшие нарушения высших корковых функций (памяти, обучения, эмоций), эпилептические припадки и(или) психические расстройства. Аутоиммунная реакция при ЛЭ может быть вызвана опухолевым процессом, инфекционным или системным заболеванием, когда идентифицировать причину не удается, ЛЭ называют «идиопатическим». В связи с отсутствием строго специфических клинических и инструментальных критериев диагностики заболевания, часто наблюдается ошибочная или поздняя диагностика ЛЭ. Приведенный клинический пример является иллюстрацией идиопатического лимбического энцефалита с характерными клиническими и нейровизуализационными признаками, эффективным лечением глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: Лимбический энцефалит

Summary

Limbic encephalitis (LE) is an autoimmune disease of the central nervous system with a predominant destruction of the limbic system, including the hippocampus, the amygdala, the anterior nucleus of the thalamus and the limbic cortex. The clinical picture is characterized by subacute disorders of higher cortical functions (memory, learning, emotions), epileptic seizures and (or) mental disorders. Autoimmune reaction in LE can be caused by tumor processes, infectious or systemic disease, when it is not possible to identify the cause, LE is called "idio-pathic". There are no specific clinical and instrumental criteria for the diagnosis of the disease, often there is an erroneous or late diagnosis of LE. The given clinical example is an illustration of idiopathic limbic encephalitis with characteristic clinical and neuroimaging signs, effective treatment with glucocorticosteroids.

Keywords: Limbic encephalitis

Введение

Лимбический энцефалит (ЛЭ) – аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением лимбической системы, включая гиппокамп, миндалевидное тело, передние ядра таламуса и лимбическую кору, участвующие в осуществлении высших корковых функций (памяти, обучения, эмоций) [1].

Коварность лимбических энцефалитов заключается в том, что они могут имитировать инфекционные, токсико-метаболические, нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания, что ведет к ошибочной или поздней диагностике, тогда как своевременно установленный диагноз и назначение иммуотропной терапии (глюкокортикоидов, плазмафереза, внутривенных иммуноглобулинов) в большинстве случаев обуславливают положительный эффект.

В структуре неврологических заболеваний ЛЭ является редким синдромом. Частота встречаемости паранеопластического ЛЭ (ПЛЭ) составляет 3 случая на 1000 больных раком. Среди ПЛЭ заболеваемость анти-NMDAг-энцефалитом является наибольшей. По результатам многоцентрового популяционного проспективного исследования в Великобритании заболевание встречалось у 4% пациентов – чаще прочих антител-ассоциированных энцефалитов, а среди иммуноопосредованных – вторым после острого рассеянного энцефаломиелита.

Согласно общепринятой концепции, в основе ЛЭ лежит аутоиммунная реакция, вызванная раковым, инфекционным или системным заболеванием. Иногда причину ЛЭ идентифицировать не удается и тогда ЛЭ называют «идиопатическим».

Патогенез ЛЭ в значительной степени связан с лока-

лизацией структур нервной клетки, которые выступают в качестве антигенов и вовлекаются в патологический процесс. Наиболее часто антигенные структуры локализуются внутри нейронов (в цитоплазме или ядре) или на мембранах нейронов и синапсов.

Описано более 30 нейрональных антител (АТ) [2], часть из которых хорошо изучена. В настоящий момент все нейрональные АТ можно подразделить на три группы:

1. «Истинные» паранеопластические АТ — это АТ к внутриклеточным белкам, которые в настоящий момент определяются только при паранеопластических (ПНП) неврологических синдромах [3]. Выявление любого из этих АТ в 95% случаев отражает наличие ПНП процессов даже при отсутствии обнаружения опухоли в момент исследования.

2. АТ, которые могут определяться как при энцефалитах на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических аутоиммунных энцефалитах (АЭ). Антигенами для них служат внеклеточные мембранные белки — mGluR5, GABA β R, NMDAR, AMPAR, Contactin2, Caspr2.

3. АТ при идиопатических АЭ — они бывают как к мембранным, так и внутриклеточным структурам, и к ним относят — GAD65, LGI1, GlycineR.

Как непаранеопластический [4], так и ПЛЭ характеризуется сходными клиническими проявлениями [5]. Клиническая картина ЛЭ обычно развивается подостро, в течение нескольких недель, иногда дней (остро), реже нескольких месяцев. Кардинальными симптомами являются нарушения памяти и других когнитивных функций, аффективные и поведенческие расстройства, у большинства больных ассоциированные с комплексными парциальными (фокальными) и генерализованными эпилептическими припадками. Нарушения памяти, как правило, значительные, касаются преимущественно краткосрочной памяти и обусловлены прежде всего дисфункцией гиппокампа. Характерны нейропсихиатрические нарушения в виде тревожных и депрессивных расстройств, апатии, ажитации, обсессивно-компульсивного поведения, возможны галлюцинации, спутанность и помрачение сознания, описаны также психогенные припадки. Эпилептические приступы часто носят характер мезотемпоральных. Из других симптомов могут наблюдаться дискинезии, афазия, апраксия, гиперсомния или инсомния, гипертермия, а также иные автономные расстройства и эндокринные нарушения.

В настоящий момент основными критериями диагностики ЛЭ являются [6]: острое или подострое развитие неврологических симптомов, признаки воспалительного процесса в ЦНС (как минимум один): изменения ЦСЖ — лимфоцитарный плеоцитоз, повышение белка и иммуноглобулинов G, специфические олигоклональные иммуноглобулины; изменения на МРТ — гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR; признаки воспалительных изменений в головном мозге при иммуногистохимическом исследовании; исключение других причин (инфекции, травмы, метаболи-

ческие, токсические повреждения, опухоли, демиелинизация).

В связи с неспецифичностью критериев диагностики заболевания, обнаружение АТ (определение титра АТ в ЦСЖ и сыворотке крови) к различным рецепторам головного мозга — основа установления диагноза аутоиммунного энцефалита [7]. В то же время частота встречаемости позитивных тестов на антиневральные антитела в настоящее время изучена недостаточно.

Клиническое наблюдение

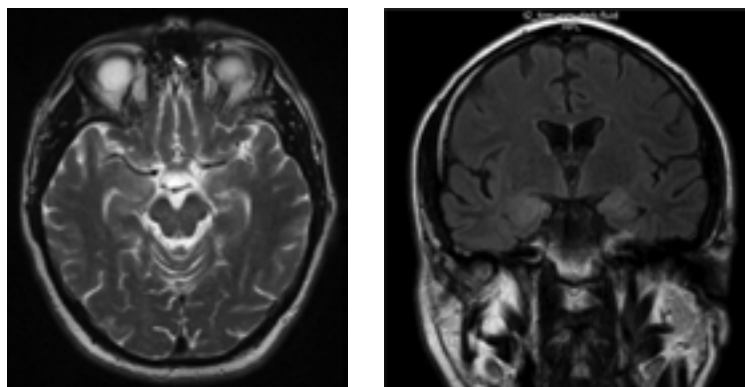
Пациент Ж., 55 лет (учитель), поступил в неврологическое отделение СОКБ№1 с жалобами на постоянную пульсирующую головную боль диффузной локализации, преимущественно слева (обезболивающие препараты не принимал).

Анамнез заболевания со слов жены: Заболел за 4 мес. до поступления в больницу. Начало заболевания с подъема давления до 170/110 мм.рт.ст. (АД не контролирует, гипотензивные препараты постоянно не принимает), на следующий день — зрительные галлюцинации («вспышки, цветные картинки» в левом наружном поле зрения). Состояние расценено как гипертонический криз. Двухнедельный курс сосудисто-метаболической терапии с положительным эффектом — уменьшение зрительных нарушений. Через месяц эпизоды головокружений (3-4 раза в час), нарушение памяти (забывал куда идет, что хочет сделать). Через 1 неделю — нарушение речи (при разговоре не мог подобрать нужные слова). По рекомендации невролога выполнено МРТ головного мозга: «Мелкоочаговая и перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия сосудистого генеза, генерализованная церебральная атрофия 1-2 степени». Через 2 недели — «вздрагивания» в руках и ногах, нарушения ночного сна (периодически вскрикивания, гипногогические галлюцинации). Через неделю — после эпизодов «вздрагивания» — дезориентация в пространстве, слуховые и зрительные галлюцинации, прогрессирующее снижение памяти (не помнит события текущего дня). Проведена ЭЭГ: «Эпилептиформной активности не выявлено». Осмотрен эпилептологом. Диагноз: «Энцефалопатия сложного генеза, рассеянная симптоматика. Складывается впечатление за частые фокальные приступы с серийным течением в том числе гипермоторные с выключением сознания без терапии, вызвавшие псевдокогнитивные нарушения». Терапия: карбамазепин 800 мг в сутки (уменьшение частоты приступов). На этом фоне прогрессируют поведенческие и психотические расстройства с двигательной активностью и эйфорией (по типу делирия).

Из анамнеза: имеет средне-специальное образование, работает учителем ОБЖ.

Из хронических заболеваний: Артериальная гипертензия 3 степени (при подъемах АД принимает амлодипин 10 мг). Травмы, операции и вредные привычки отрицает.

Неврологический осмотр: оживление рефлексорного фона с акцентом слева, двигательных, сенсорных или координаторных расстройств не выявлено.



А. T2-взвешанное изображение

Б. FLAIR-режим;

Рисунок 1. МРТ головного мозга (3Тс) больного Ж., 55 лет

Результаты нейропсихологического обследования: больной легко контактирует, стремится правильно представить свои жалобы, эйфоричен. Отмечаются трудности запоминания событий, неточная ориентировка в пространстве и времени. Мнестические нарушения выражены достаточно отчетливо и не полностью оцениваются самим больным. В период заболевания отмечались эпизоды изменения сознания с нечеткой оценкой границы сна и бодрствования. Просыпаясь, не мог понять, где находится (дома или в больнице). Некоторых людей не узнает. При исследовании динамического праксиса отмечены некоторые трудности усвоения программы движений, но в целом – праксис сохранен. Заключение: синдром общих, модально неспецифических нарушений памяти, которые в начале заболевания протекали с явлениями нарушений восприятия времени и места, что позволяет говорить о двусторонней дисфункции медиальных отделов височных долей и структур гиппокампального комплекса.

Повторное МРТ головного мозга: «Картина наиболее характерна для паранеопластического лимбического энцефалита с двухсторонним поражением височных долей разной выраженности (больше справа). Генерализованная церебральная атрофия» (рисунок 1).

Общие анализы крови и мочи в норме. С-реактивный протеин – 8,1 мг/л, содержание ионов К⁺, Na⁺ и другие показатели в норме. Анализы на ВИЧ, сифилис и гепатиты А, В и С, а также ревмопробы отрицательные. При исследовании иммуноглобулинов сыворотки: обнаружено повышение IgG к вирусам Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1,2 типов, при этом IgM в норме. ЦСЖ: бесцветная, прозрачная, белково-клеточная диссоциация: цитоз – 10 лимфоцитов, 1 нейтрофил, 3 эритроцита, белок 0,49 г/л, глюкоза 3,0 ммоль/л, хлориды 117. КУМ, атипичные клетки не обнаружены. ЭЭГ при поступлении в стационар без динамики.

Исследование крови на аутоиммунные заболевания, антитела к NMDA-рецептору и антитела к паранеопластическим энцефалитам отрицательные. Результаты онкопоиска отрицательные.

Проконсультирован психиатром, назначены нейролептики (галоперидол, с уменьшением психо-моторного возбуждения, но с сохранением галлюцинаторного синдрома). Получая регулярное лечение карбамазепином

в дозе 800 мг/сут эпилептические приступы больше не возобновлялись. Также проводилось лечение ГКС (преднизолон 40 мг через день) и сосудисто-метаболическая терапия. На этом фоне отметил частичное восстановление памяти (ориентирован во времени, месте), нормализовался цикл сон – бодрствование, галлюцинации прекратились.

После выписки курс нейрометаболической терапии. Память полностью восстановилась в течение нескольких месяцев, вернулся к работе, с поставленными задачами справляется.

Заключение

Представленный случай характеризуется остро-подострым течением с ведущими симптомами когнитивного дефицита: выраженные нарушения памяти на недавние события, дезориентация, нарушение сна, пароксизмальные расстройства как эпилептического, так и неэпилептического характера. Так, отмечался эпизод длительного состояния измененного сознания, который, возможно, являлся проявлением статуса парциальных эпилептических приступов. Психические расстройства были выражены умеренно и характеризовались эйфорией и галлюцинаторным синдромом.

Перечисленные симптомы и данные нейропсихологического обследования соответствуют диагнозу ЛЭ и указывают на поражение медиобазальных отделов мозга, включая гиппокамп и другие структуры лимбического комплекса.

Подтверждением диагноза являются результаты МРТ исследования с двусторонним поражением височных долей. В ЦСЖ выявлена белково-клеточная диссоциация, но анализ крови на нейрональные АТ показал отрицательные результаты (следует учесть, что он проведен не в полном объеме).

Дифференциальный диагноз проводился в первую очередь с энцефалитом вирусной природы, болезнью Крейтцфельда-Якоба. Но, на основании клиники, МРТ-картины и положительной динамики в состоянии пациентов на фоне ГКС терапии, практически полного регресса когнитивных и пароксизмальных расстройств, диагностика сложилась в пользу «идиопатического аутоиммунного лимбического энцефалита».■

Волкова Л.И., Ситникова А.Д., ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, **Галунова А.Б.** ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Автор, ответственный за переписку — Волкова Лариса Ивановна — д.м.н., заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Тел. 8-912-24-50-311, e-mail: lar-volkova@mail.ru

Литература:

1. Торопина Г.Г., Яхно Н.Н., Воскресенская О.Н., Глозман Ж.М., Полонская Н.Н., Успенская И.А. Лимбический энцефалит. Обзор литературы и клинические наблюдения. *Неврологический журнал* 2013; 3: 11-21.
2. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). *Международный неврологический журнал* 2011; 8(46): 10-21.
3. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Паранеопластический лимбический энцефалит в практике невролога и онколога. *Российский онкологический журнал* 2013; 1: 49-57.
4. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Семёнова Л.П., Анджель А.Е. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии. *Детские инфекции* 2014; 4: 6-13.
5. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2013; 3: 49-58.
6. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии* 2015; 4: 95-101.
7. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левигов Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Журнал неврологии и психиатрии* 2017; 117(2): 110-116.