

Классификация энцефалитов.

Аутоиммунные энцефалиты

Выполнила: Жанболаткызы К

Группа : 604-2

- Энцефалит - по определению, является воспалением головного мозга, когда имеются клинические и патологоанатомические признаки вовлечения в инфекционный процесс гемисфер головного мозга, ствола мозга и мозжечка [1].

Классификация:

- Классификация энцефалитов отражает этиологические факторы, связанные с ними клинические проявления и особенности течения.

По срокам возникновения:

- **Первичные – самостоятельные заболевания, вызываемые преимущественно нейротропными возбудителями:**
- Вирусные:
 - □ вирусные (полисезонные): герпетический, энтеровирусный, гриппозный, цитомегаловирусный, при бешенстве и др.;
 - □ арбовирусные (трансмиссивные): клещевой, комариный (японский), австралийский долины Муррея, американский Сент-Луис;
 - □ вызванные неизвестным вирусом: эпидемический (Экономо);
- Микробные и риккетсиозные: *при сифилисе; боррелиозе; сыпном тифе и др.*

Вторичные - заболевания, возникающие на фоне основного заболевания:



ПОСТЭКЗАНТЕМНЫЕ:

- коревые;
- краснушные;
- ветряночные;
- поствакцинальные:
- после АКДС;
- после коревой, краснушной, паротитной
вакцинации;

бактериальные и паразитарные:

- стафилококковый;
- стрептококковый;
- туберкулёзный;
- токсоплазменный;
- хламидийный;
- малярийный и др.;
- демиелинизирующие:
- энцефаломиелит острый;
- рассеянный склероз.

По темпу развития и течению:

- **сверхострое;**
- **острое;**
- **подострое;**
- **хроническое;**
- **рецидивирующее.**
- **По локализации:**
- **корковый;**
- **подкорковый;**
- **стволовый;**
- **поражение мозжечка.**

По распространённости:

- лейкоэнцефалит (поражение белого вещества);
- полиоэнцефалиты (поражение серого вещества);
- панэнцефалит.

■ По морфологии:

- некротический;
- геморрагический.

■ По тяжести:

- средней тяжести;
- тяжёлый;
- **крайне тяжёлый.**

- **Осложнения:**

- отёк-набухание головного мозга;
- дислокация;
- мозговая кома;
- эпилептический синдром;
- кистоз.

- **Исходы:**

- выздоровление;
- вегетативное состояние;
- грубые очаговые симптомы.

- **Аутоиммунные энцефалиты — неврологические заболевания,**
- **характеризующиеся поражением преимущественно серого вещества, в патогенезе**
- **которых основную роль играют аутоантитела к внутри- и/или внеклеточным**
- **структурам нервной системы, выступающие в качестве антигенов [1,2].**
- **Представляет собой разнородную группу нервно-психических расстройств в виде**
- **острого или подострого течения с изменением сознания, когнитивных функций и**
- **нарушения движений.**

Классификация:

- **Выделяют:**
- **паранеопластические неврологические синдромы, при которых поражение**
- **нервной системы связано с текущим онкологическим процессом [1,3];**
- **идиопатические АЭ, при которых поражение нервной системы может**
- **происходить в отсутствие онкологии [2];**
- **В настоящее время антитела могут быть классифицированы в соответствии с**
- **местоположением распознаваемого антигена, на три основные группы [4]:**

Внутриклеточные антигены:

- **Нейрональные нуклеарные/нуклеолярные:**
 - □ Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), ANNA3, Ta (Ma2), Ma1, ZIC4.
- **Нейрональные или мышечно-цитоплазматические:**
 - □ Yo (PCA1), Tr, PCA2, GAD67, Gephyrin, CARP8, TG6 (TGM6), ENO1, striational muscle (Titin, RyR1, и т д.).
- **Пресинаптические структуры:**
 - 4
 - □ GAD65, Amphiphysin.
- **Глиальные:**
 - □ CV2 (CRMP-5, POP66, олигодендроциты), Bergman (AGNA, SOX-1), ENO1.

Антигены, расположенные на поверхности клеточной мембраны или внутри клеточной мембраны:

- потенциал-или лиганд-зависимые ЦСЖ/плазменные мембранные структуры
- Ионотропные каналы и рецепторы:
 - □ AChR (взрослый, плод, alpha3, M1-types), NMDAR (NR1, NR2), AMPAR
 - (GluR1, GluR2), Ca-каналы (P/Q-type), GlyR-alpha1, DPPX (DPP6, Kv4.2).
- Метаботропные каналы и рецепторы:
D1,D2,D3,D4,D5,GABABR1,GABABR3,mGluR1,mGluR5,5HT2A,5HT2C.
- Другие мембранные структуры:
 - □ AQP4 (астроциты), MuSK, CASPR2, миелин олигодендроцит гликопротеин
 - (MOG), ганглиозиды включая лизолецитин-GM1, ENO1.
- 3. Внеклеточная локализация антигенов.
- Синаптические белки:
 - □ LGI1.

Клиническая классификация аутоиммунных энцефалитов :

I. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты (с аутоантителами против новообразования).

1. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с поверхностными антигенами клеточной мембраны:

- с анти-NMDAR антителами (тератома яичников);
- с анти-AMPA антителами (рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких);
- с анти-GABA_B антителами (мелкоклеточный рак легких);

2. Паранеопластические аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с внутриклеточными антигенами:

- с анти-Hu(ANNA-1) антителами (мелкоклеточный рак легких);
- с анти-Yo антителами (рак яичников, рак молочной железы);
- с анти-CV2(CRMP-5) антителами (мелкоклеточный рак легких, тимомы);
- с анти-Ma2 антителами (опухоль тестикулярных зародышевых клеток).

II. Аутоиммунные энцефалиты, не связанные с паранеопластическим процессом

- аутоиммунный энцефалит с анти-VGKC антителами (нейромиотония (Isaacs syndrome), синдром Morvan);
- аутоиммунный энцефалит с анти-GAD антителами (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит);
- аутоиммунный энцефалит Хошимото (связаны с антителами щитовидной железы, включая анти-ТПО и/или анти-ТГ);
- аутоиммунный энцефалит при глютен чувствительной энтеропатии (целиакия).

Диагностические критерии на стационарном уровне:

- Жалобы :
- Психоневрологические симптомы:
 - поведенческие проблемы, изменение личности;
 - депрессия, тревога, страх, галлюцинации, психоз;
 - синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ);
 - обсессии, компульсии;
 - анорексия.
- ступор, потеря сознания;
- вегетативные нарушения (нестабильность АД, гиповентиляция, дыхательная недостаточность).

Неврологические СИМПТОМЫ:

- потеря памяти или амнезия;
- двигательные расстройства и дистония: моторные или вокальные тики, хорей,
- миокимия, парезы взора, катотония, паркинсонизм, ригидность, острая дистония;
- эпилепсия: генерализованные, парциальные, миоклонус, икота
- (миоклонические судороги диафрагмы);
- афазия, мутизм;
- нистагм, атаксия;
- расстройства сна (сонливость, вялость, апатия, инверсия сна);
- снижение уровня сознания,

Физикальное обследование:

- двигательные нарушения с учетом преобладания нарушения экстрапирамидной
- и пирамидной систем, а также с учетом нарушения вегетативной нервной системы.

Лабораторные исследования:

- □ исследование ЦСЖ [6] – лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание
- белка и иммуноглобулинов G, специфические олигоклональные иммуноглобулины,
- обнаружение антител к нейрональным рецепторам;
- □ исследование крови на нейрональные антитела к NMDAR (NR1, NR2), AMPAR (GluR1, GluR2), Hu (ANNA1), Ri (ANNA2), Ta (Ma2), Yo (PCA1), GABA_BR1, GABA_BR3, mGluR1, mGluR5, 5HT_{2A} – обнаружение антител к нейрональным рецепторам.

Инструментальные исследования:

- - МРТ головного и спинного мозга – гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR;
 - ЭЭГ: определяется диффузное замедление (дельта- и тета-диапазона), иногда фокальное замедление;
 - иммуногистохимическое исследование – признаки воспалительных изменений в головном мозге.

| Энцефалиты Инфекционные заболевания ЦНС | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|--|--|--|
| <p>С энцефалитами бактериальной этиологии.</p> | <p>Исследование крови, ЦСЖ молекулярно-генетическими, серологическими и культуральными методами, масс-спектрометрией-МРТ головного мозга</p> | <p>Более острое начало, лихорадка, головная боль. ЦСЖ мутная, нейтрофильный плеоцитоз.</p> |
| <p>С энцефалитами, вызванными риккетсиями, эрлихиями, анаплазмами.</p> | <p>– Исследование крови, ЦСЖ молекулярно-генетическими, серологическими и культуральными методами.</p> | <p>Обычно первичный аффект, иногда сыпь, воспалительные явления окружающего участка кожи, а также регионарный лимфангоит и лимфаденит.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| <p>С энцефалитами, вызванными риккетсиями, эрлихиями, анаплазмами.</p> | <p>– Исследование крови, ЦСЖ молекулярно-генетическими, серологическими и культуральными методами.</p> | <p>Обычно первичный аффект, иногда сыпь, воспалительные явления окружающего участка кожи, а также регионарный лимфангоит и лимфаденит.</p> |
| <p>С энцефалитами, вызванными грибами (криптококкоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз).</p> | <p>– Посевы ЦСЖ, крови, фекалий, мочи на грибы, серологическая диагностика.</p> | <p>Выделение грибов при микробиологическом исследовании крови, ЦСЖ.</p> |
| <p>Глистные инвазии с поражением ЦНС цистицеркоз (<i>taenia solium</i>); эхинококки (<i>echinococcus granulosus</i>), гнатостомоз (<i>gnathostoma species</i>).</p> | <p>– - МРТ головного мозга, печени, - Серологическая диагностика крови на предполагаемый агент; Эозинофилия крови и появление</p> | <p>Эозинофилия в крови; Определение антител к глистным инвазиям при проведении ИФА;</p> |

Тактика лечения:

- **Терапия АЭ должна быть ранней и активной [10] и наряду с коррекцией**
- **неврологических нарушений включать поиск и при возможности удаление**
- **онкологического очага. Исходя из патогенеза неврологических расстройств в остром**
- **периоде назначают кортикостероиды в пульс-дозах с последующим пероральным**
- **применением преднизолона. Применяются курсы иммуноглобулинов и**
- **плазмафереза [6]. При неэффективности данной терапии и негативных результатах**
- **онкопоиска показана терапия препаратами второй линии – ритуксимабом либо**
- **циклофосфамидом с последующим длительным назначением цитостатиков**

Форма выпуска

Доза, кратность

- Метилпреднизолон по 20мг/кг
- внутривенно капельно в течение 5 дней.
- Гормональная терапия может быть
- длительной и продолжаться около 2 лет

Алкилирующие средства

циклофосфамид Внутрь, в/в, в/м, в полости (внутрибрюшинно или внутривентрально). Выбор пути введения, режима дозирования осуществляется в соответствии с показаниями и схемой химиотерапии. Дозу подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени выраженности токсического действия.

Курсовая доза составляет 8–14 г, далее переходят на поддерживающее лечение

— 0,1–0,2 г 2 раза в неделю. В качестве иммунодепрессивного средства назначают из расчета 0,05–0,1 г/сут (1–1,5 мг/кг/сут), при хорошей переносимости — 3–4 мг/кг.

Иммунодепрессанты

Азатиоприн -Внутрь. Дозу устанавливают индивидуально с учетом показаний, тяжести течения заболевания, дозировки одновременно назначаемых препаратов. 1–2,5 мг/кг/сут в несколько приемов, длительность терапии устанавливается индивидуально. При отмене препарата дозу необходимо снижать постепенно.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- ритуксимаб;
- алемтузумаб;
- циклофосфамид;
- микофенолата мофетил;
- азатиоприн.
- **Немедикаментозное лечение:**
- Плазмаферез – процедура забора крови, очистка и возвращение её/какой-то части обратно в кровотоки. Используют в лечении неврологических, аутоиммунных заболеваний, когда необходимо быстрое удаление антител.

Хирургическое вмешательство:

Удаление онкологического очага.

NB! Необходимо отметить, что удаление опухоли может способствовать регрессу неврологической симптоматики

Показания для консультации специалистов:

- - консультация онколога – для исключения онкологическую патологию;**
 - консультация психиатра – при преобладании психоневрологических симптомов (поведенческие проблемы, изменение личности, депрессия, тревога, страх, галлюцинации, психоз).**
 - консультация эндокринолога – при наличии заболевания эндокринных желез.**
 - консультация педиатра – при патологии внутренних органов.**

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- состояния, угрожающие жизни (нарушение сознания, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, гемодинамические нарушения).
- 8) Индикаторы эффективности лечения.
- полная стабилизация жизненно-важных функций (дыхание, центральная гемодинамика, оксигенация, водно-электролитный баланс, углеводный обмен);
- отсутствие неврологических осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, дислокация), подтвержденное данными нейровизуализации (КТ, МРТ);
- нормализация лабораторных показателей (нормализация показателей крови, ЦСЖ);
- нормализация показатели ЭЭГ;
- минимизация неврологического дефицита.

Дальнейшее ведение:

- онкопоиск продолжается до 5 лет, и в 90% случаев ассоциированную опухоль удается диагностировать в 1-й год развития неврологической симптоматики;
- гормональная терапия может быть длительной и продолжаться около 2 лет ;
- с учетом последних данных о возможном ремиттирующем течении некоторых форм АЭ (например, при энцефалите с АТ к NMDA-рецепторам 30% взрослых [12] и 25% детей [13] имели обострение) необходимо проводить длительную иммуносупрессивную терапию

Список использованной литературы:

- **1) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2008;7:330-335.**
- **2) Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis. Neurology Clinical Practice. 2012;215-223.**
- **3) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1135-1140.**
- **4) «Autoimmune encephalitis History & current knowledge» Finn E. Somnier, M.D., D.Sc. (Med.), copyright ®. Department of Autoimmunology and Biomarkers, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark. Short compendium Version 5.8, April 2016.**
- **5) Autoimmune-Mediated Encephalopathy: Classification, Evaluation, and MR Imaging Patterns**

- **Паранеопластические АЭ** - неврологические синдромы, при которых поражение нервной системы связано с текущим онкологическим процессом

- **Идиопатические АЭ**, при которых поражение нервной системы происходит в отсутствие онкологии

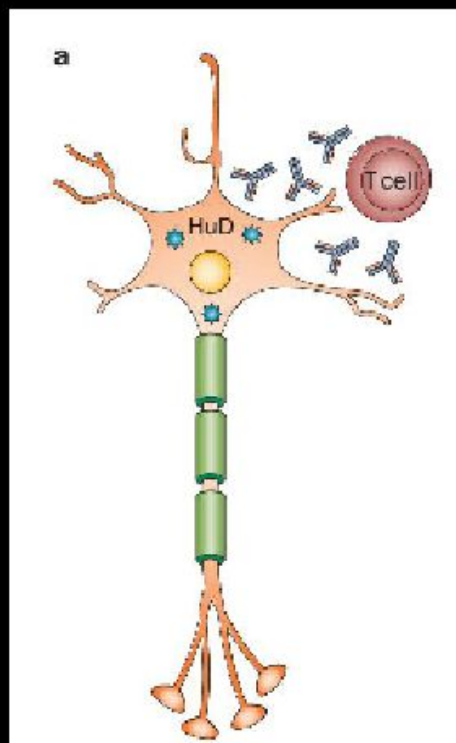
- Патогенез АЭ связан с локализацией антигенов
- Антигенные структуры локализуются внутри нейронов или на мембранах нейронов и синапсов
- К первой группе антигенов вырабатываются нейрональные антитела, ко второй – мембранные или синаптические

Все нейрональные АТ можно подразделить на три группы

- «Истинные» паранеопластические антитела – это антитела к внутриклеточным белкам, которые определяются только при паранеопластических неврологических синдромах.

- Выявление любого из этих АТ (>95%) случаев отражает наличие паранеопластического процесса даже при отсутствии обнаружения опухоли в данный момент и требует обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет).

В настоящее время выделены 3 группы аутоантител при аутоиммунных поражениях ЦНС



Hu, CRMP5, Ma1(Ta),
Yo(CDR1/2), Ri, Tr,
Gephyrin, GABARAP и
др. протеины

- группа 1: АТ к ядерным и цитоплазматическим антигенам нейронов
- образуются к АГ, часто продуцируемым как клетками злокачественных опухолей, так и нейронами («паранеопластические» или «онконевральные» АТ)
- строго ассоциированы с наличием в организме определенных опухолей
- аутоАТ самостоятельно не повреждают нейроны, являясь только маркерами Т-клеточного иммунного ответа
- рефрактерность к иммуносупрессивной терапии вследствие необратимой гибели нейронов

Основные паранеопластические аутоАТ и проявления, ассоциированные с ними

| Аутоантитела | Ассоциация со злокачественной опухолью | Ключевые неврологические синдромы |
|---|---|--|
| Hu белки (HuD, также HuC, Hel-N1, Hel-N2) | Мелкоклеточный рак легкого | Нейропатия (особенно сенсорная),ocerebellит, лимбический энцефалит, автономная дисфункция и/или стволовой энцефалит |
| Collapsin response mediator protein 5 | Мелкоклеточный рак легкого и тимомы | Нейропатия, увеоретинальные симптомы, атаксия или лимбический энцефалит |
| Ma 2 (Ta) | Рак легкого, кожи, ЖКТ, почек | Лимбический энцефалит, cerebellит, стволовой энцефалит или полинейропатия |
| Yo белки (CDR1 и CDR2) | Рак молочной железы или женских половых органов | Паранеопластическая мозжечковая дегенерация |
| R1 белки (Nova-1 и Nova-2) | Рак молочной железы | Nova-1: мозжечковая дегенерация, энцефалит, миелит, опсоклонус-миоклонус Nova-2: паранеопластическая опсоклонус-миоклонус атаксия, миоклонус, энцефалит, мозжечковая дегенерация и миелит |

- Антитела к внутриклеточным антигенам вызывают повреждение путем активации цитотоксического Т-клеточного механизма
- В патологический процесс вовлекаются цитоплазма и ядро. Морфологически отмечаются гибель нейронов преимущественно по механизму некроза, дегенеративные изменения в аксонах, реактивный глиоз
- Важно отметить отсутствие демиелинизации
- Нейрональное повреждение является необратимым

Паранеопластические неврологические синдромы

неврологические нарушения,
развивающиеся при онкологическом
процессе, обусловлены
повреждающим действием антител и
не связаны с непосредственным
воздействием опухоли или
метастазов

Классические паранеопластические неврологические синдромы с поражением ЦНС

- Энцефаломиелит
- Лимбический энцефалит
- Подостраяocerebellлярная дегенерация
- Опсоклонус-миоклонус

Редкие паранеопластические неврологические синдромы с поражением ЦНС

- Стволовой энцефалит
- Синдром ригидного человека
- Некротическая миелопатия
- Болезнь мотонейрона

Клиника АЭ, связанных с онкологическим процессом

- Острое или подострое начало

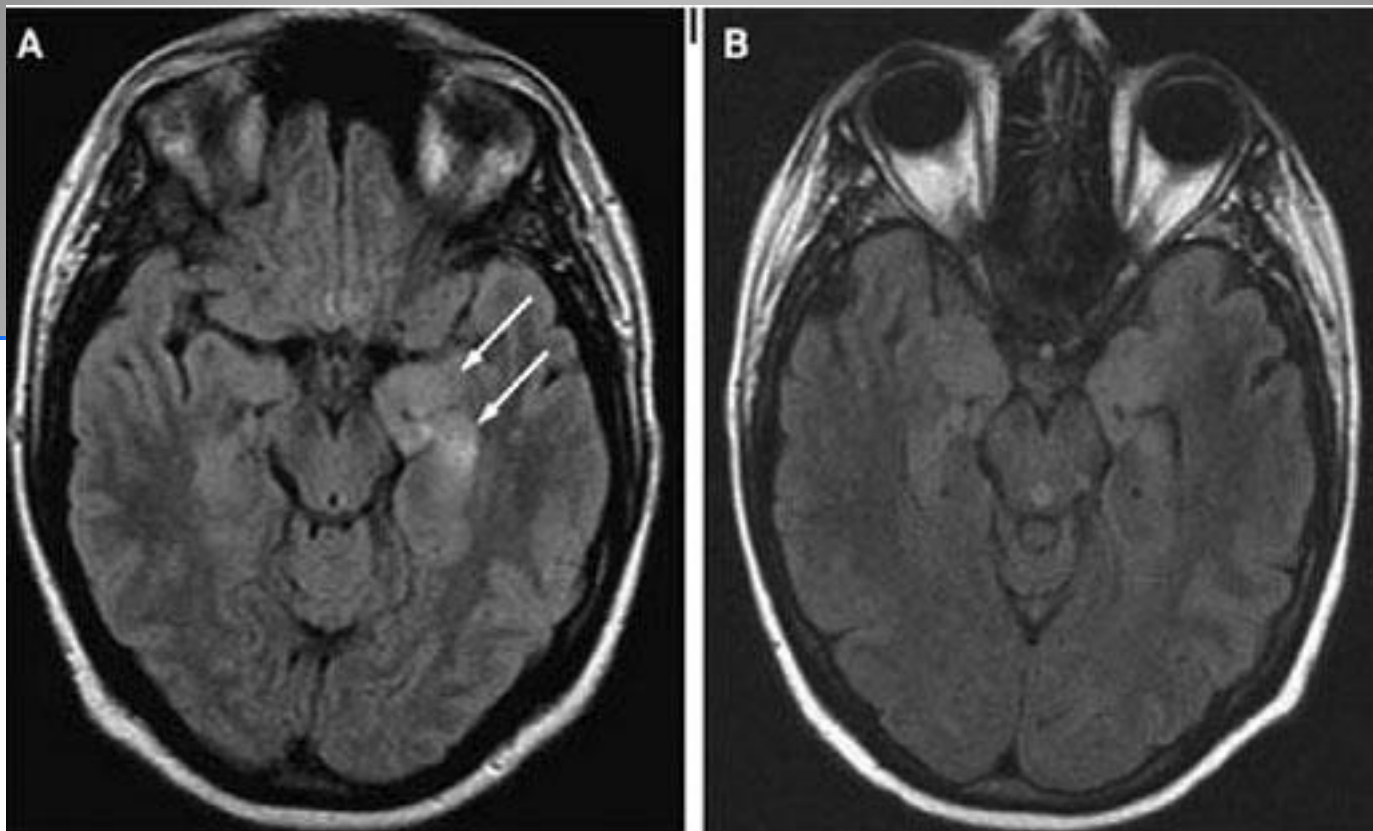
- Прогрессирование неврологических и психических расстройств в течение нескольких недель или месяцев, приводящее к инвалидизации

- ЦСЖ – лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и индекса иммуноглобулинов класса G, олигоклональных иммуноглобулинов и специфических АТ

- 30-40% случаев – антитела не выявляются, что не может служить основанием для исключения диагноза паранеопластического неврологического синдрома

МРТ головного мозга

- 50-90% паранеопластических неврологических синдромов на T2-взвешанных изображениях и в режиме FLAIR дают гиперинтенсивные очаги, расположенные в поверхностном и глубоком сером и прилежащем белом веществе (очаги редко копят контраст).
- При МРТ в динамике нарастают выраженные атрофические изменения



А – МРТ в режиме FLAIR демонстрирует зоны гиперинтенсивного сигнала билатерально в медиальных участках височных долей, преимущественно вовлекающие левый гиппокамп (указано стрелками); В – МРТ-исследование того же больного через 4 месяца в стадии восстановления, существенно уменьшена FLAIR-гиперинтенсивность.

Рис. 2. Очаги повышенной интенсивности сигнала в медиальных участках височных долей при МРТ в режиме FLAIR (по L.H. Sansing et al. [33])

Паранеопластические антитела и ассоциированные с ними неврологические синдромы
(цитируется по М.В. Давыдовской с соавт., 2015)

| Антитело | Неврологический синдром | Ассоциированная опухоль | Ассоциации с опухолью (%) |
|-------------------|--|---|---------------------------|
| Анти-Hu (ANNA-1) | Паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит,ocerebellарная дегенерация, сенсорная полинейропатия | Мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли | 98 |
| Анти-Yo (PCA-1) | Цереbellарная дегенерация | Гинекологические раки, рак молочных желез | 98 |
| Анти-CV2 (CRMP-S) | Лимбический энцефалит, cerebellарная дегенерация, хорей, увеит, оптический неврит, ретинопатия, сенсорно-моторная полинейропатия | Мелкоклеточный рак легкого, тимома | 96 |
| Анти-Ri (ANNA-2) | Атаксия, опсоклонус-миоклонус, стволовой энцефалит | Мелкоклеточный рак легкого, гинекологические раки, рак молочных желез | 97 |
| Анти-Ma2 | Лимбический, дизэнцефальный, стволовой энцефалиты | Рак яичника, легкого, молочных желез | 96 |
| Анти-Amphiphysin | Энцефаломиелит, синдром ригидного человека, лимбический энцефалит | Мелкоклеточный рак легкого, рак молочных желез | 95 |
| Анти-Tr | Цереbellарная дегенерация | Лимфома Ходжкина | 89 |

Ассоциация антител к внутриклеточным антигенам нервных клеток с клиническими проявлениями
(по S.C. Rosenkranz, M.A. Fiecke, 2015)

| Анти- тела | Yo (PCA-1) | RI (ANNA-2) | Ma2 (TA) | Hu (ANNA-1) | CV2 (CRMP-S) | Amphiphysin | GDA | Tr | |
|-------------------------|------------------------------|-------------|------------------------|---------------------|---------------|------------------------------|---------------------|---------------------------------|--|
| Характерные синдромы | Мозжечковый синдром | | | Мозжечковый синдром | | Синдром мышечной скованности | | | |
| | Стволовой энцефалит | | | Нейропатия | | Сахарный диабет I типа | | | |
| | Лимбический энцефалит | | | | | | | | |
| | Опсоклонус-миоклонус синдром | | | Энцефаломиелит | | Хорея | Мозжечковый синдром | | |
| | | | | | | Офтальмо- неврит | | | |
| Доказанность опухоли | > 90 % | | | | | < 10 % | | 90 % | |
| Вид опухоли | Опухоль мочеочника | | Бронхиальная карцинома | | | | | Болезнь Ходжкина | |
| | Рак молочной железы | | Опухоль семенников | | Нейробластома | | Опухоль тимуса | Карцинома молочной железы | |
| | Карцинома яичников | | Карцинома простаты | | | | Опухоль тимуса | | |

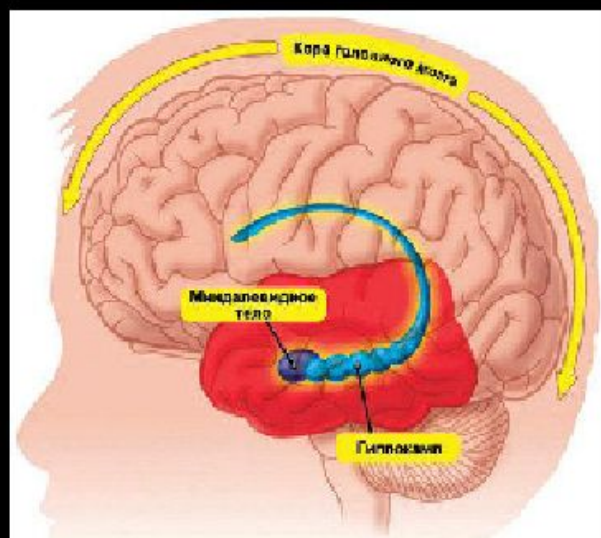
Подострая дегенерация мозжечка

- Подострое развитие (12 мес) чаще у женщин 50-60 лет
- Атаксия, дизартрия, тремор
- Может протекать изолировано
- Либо в сочетании с опсоклонусом-миоклонусом, сенсорной полинейропатией, синдромом Ламберта-Итона
- ЦСЖ – лимфоцитарный плеоцитоз
- МРТ головного мозга – очаговые изменения отсутствуют, нарастает атрофия мозжечка и лобных долей

Лимбический энцефалит (вариант паранеопластического неврологического синдрома с избирательным повреждением нейронов лимбической системы)

- Когнитивные нарушения
- Выраженные эмоциональные расстройства
- Эпилептический синдром
- Нарушение сна
- В 60% случаев данное состояние обусловлено текущим неопластическим процессом (рак простаты, яичек, легких, молочных желез, яичников, тимома)
- В остальных случаях ассоциации с опухолью не находят – «спорадический» лимбический энцефалит

Лимбический энцефалит



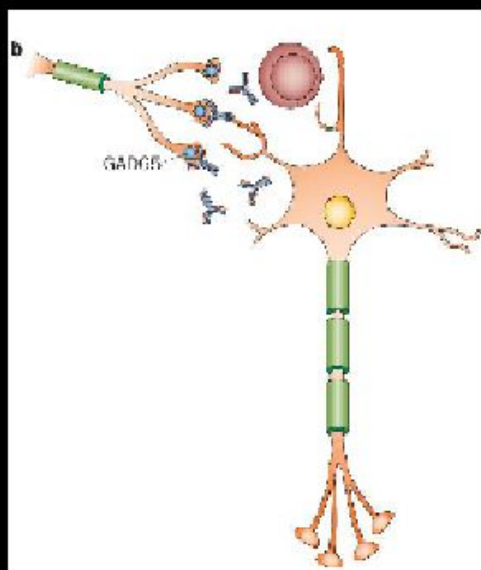
- подострое развитие нарушений памяти (прежде всего, кратковременной), изменений в поведении и судорожного синдрома,
 - связанное с поражением медиальной поверхности височных долей и миндалевидного тела
-
- паранеопластический и аутоиммунный
 - ассоциация с разнообразными аутоАТ (LG1, CASPR2, AMPAR, GABA_BR, mGluR5)
 - часто отсутствие плеиоцитоза и других изменений в ЦСЖ
 - только 60% пациентов имеют признаки поражения височных долей на МРТ головного мозга
 - при непаранеопластическом генезе хороший ответ на иммуносупрессивную терапию в течение нескольких недель

- ЦСЖ - лимфоцитарный плеоцитоз, повышение содержания белка
- На ЭЭГ эпилептическая активность
- МРТ различается в зависимости от вида АТ, вызывающих лимбический энцефалит
Гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в медиальных областях височных долей при анти-LGI 1-ассоциированном энцефалите , в то же время очаги практически отсутствуют при анти-GABAR энцефалитах

Вторую группу составляют

АТ, которые могут определяться как при энцефалитах на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических АЭ

В настоящее время выделены 3 группы аутоантител при аутоиммунных поражениях ЦНС



GAD65 и амфифизин – белки, необходимые для нормального функционирования ингибиторных синапсов

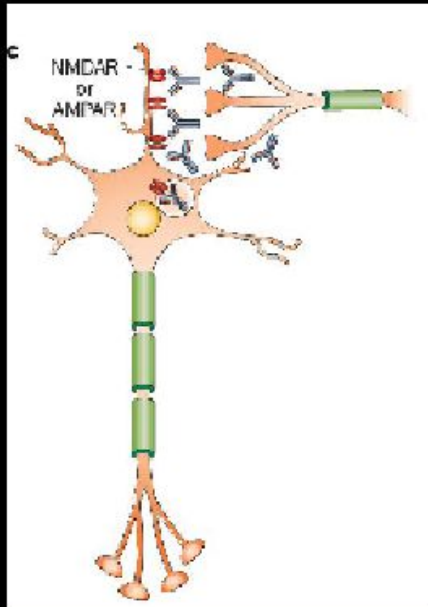
- группа 2: АТ к внутриклеточным синаптическим антигенам нейронов
- АТ к GAD 65 крайне редко ассоциированы с новообразованиями, АТ к амфифизину часто выявляются при раке молочной железы
- АТ к GAD65: синдром ригидного человека или церебеллит, редко лимбический энцефалит и эпилепсия, АТ к амфифизину – синдром ригидного человека
- прямые повреждающие факторы нейронов - как аутоАТ, так и Т-клеточный иммунный ответ, что преобладает – пока неясно
- переменный ответ на иммуносупрессивную терапию

- АТ к внутриклеточным синаптическим антигенам вызывают повреждение двумя механизмами: через активацию Т-клеток и непосредственным контактом с антигеном

Третью группу составляют

- АТ, которые наблюдаются при идиопатических АЭ – они бывают как к мембранным, так и синаптическим структурам
- редко выявляются при паранеопластических неврологических синдромах а

В настоящее время выделены 3 группы аутоантител при аутоиммунных поражениях ЦНС



NMDAR, GABA_BR,
AMPA, LGI1, Caspr2,
GABA_BR, DPPX,
Glycine receptor,
mGluR1, mGluR2,
Dopamine-2 receptor...

- группа 3: АТ к внеклеточным (клеточно-поверхностным и синаптическим) антигенам нейронов
- активно изучаются в настоящее время (ежегодно описывается 1-2 новых аутоАТ)
- могут возникать как при наличии некоторых новообразований, так и у ранее здоровых лиц
- ряд синдромов, клинически имитирующих инфекции ЦНС, психиатрическую патологию, эпилепсию
- обратимое нарушение функции специфических рецепторов нейронов, образование перекрестных сшивов между рецепторами и их интернализация
- хороший ответ на иммуносупрессивную терапию даже при длительном течении заболевания

- Антитела к мембранным и синаптическим антигенам нарушают функции рецепторов и ионных каналов мембран.
- Нейрональные повреждения отчасти обратимы на фоне своевременной иммуносупрессивной терапии.

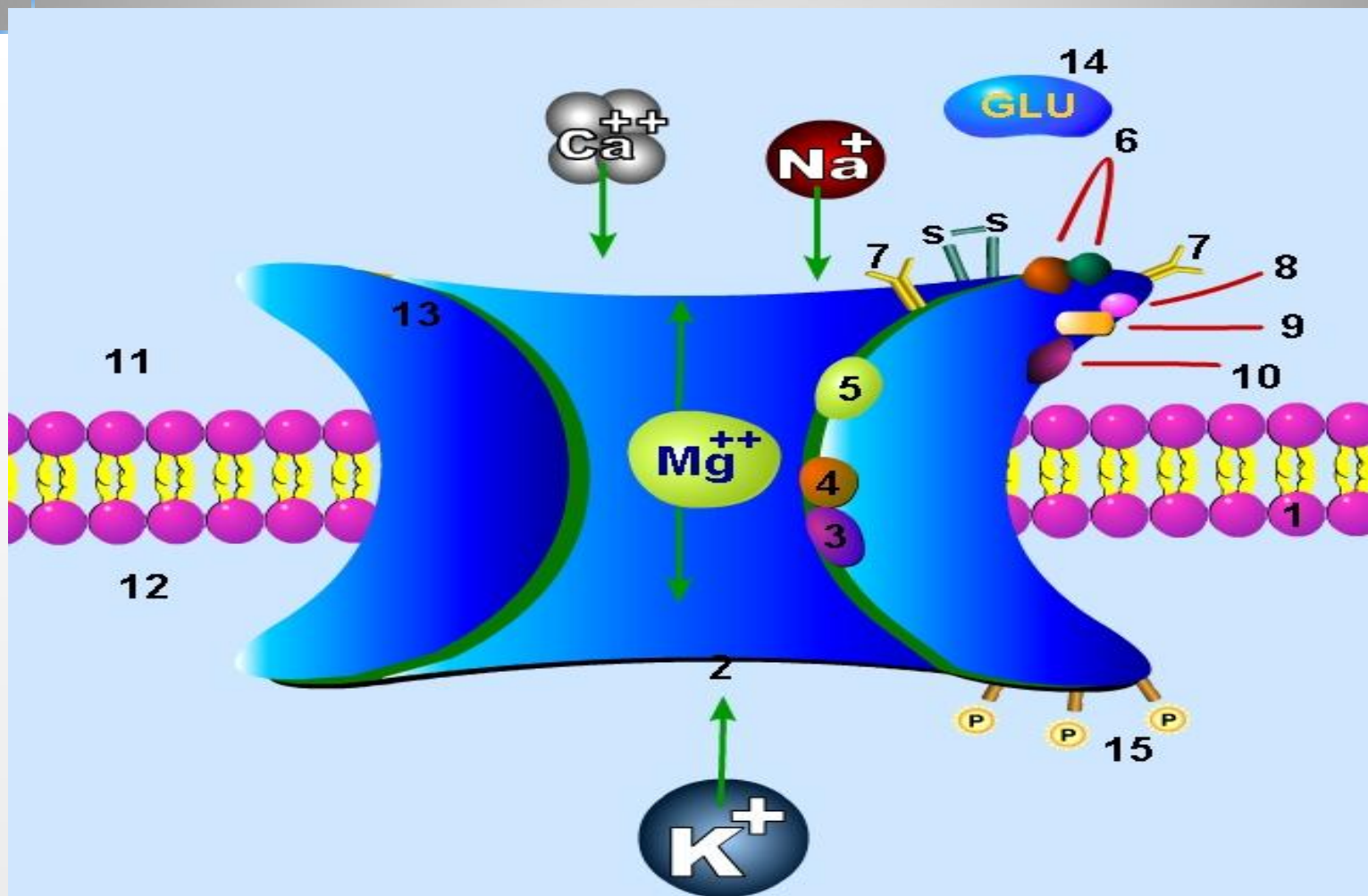
Клинические характеристики аутоиммунных энцефалитов, обусловленных антителами к мембранным и синаптическим антигенам (цитируется по М.В. Давыдовской с соавт., 2015)

| Клин. характеристика | NMDA-R | AMPA-R | GABA β -R | LGII | CASPR2 |
|-------------------------|--|---|---|---|---|
| Возраст | От 23 мес. до 76 лет (средний — 19 лет) | От 38 до 87 лет (средний — 60 лет) | От 24 до 75 лет (средний — 62 года) | От 30 до 80 лет (средний — 60 лет) | От 46 до 77 лет (средний — 60 лет) |
| Пол | 80 % — женщины | 90 % — женщины | 50 % — женщины | 65 % — мужчины | 85 % — мужчины |
| Синдромы | Психические нарушения, нарушения речи, дискинезии, эпилептический синдром, вегетативные расстройства | Лимбический энцефалит, изолированные психические симптомы | Лимбический энцефалит с тяжелым эпилептическим синдромом | Лимбический энцефалит, эпилептический синдром, гипонатриемия | Энцефалит, синдром Марфана |
| MPT | В 50 % случаев изменена | В 90 % случаев повышение сигнала во FLAIR-режиме в медиальной зоне височных долей | В 66 % случаев повышение сигнала во FLAIR-режиме в медиальной зоне височных долей | В 80 % случаев повышение сигнала во FLAIR-режиме в медиальной зоне височных долей | В 40 % случаев повышение сигнала во FLAIR-режиме в медиальной зоне височных долей |
| ЦСЖ | В 94 % случаев изменена, характерен интратекальный синтез антител | В 90 % случаев изменена, характерен интратекальный синтез антител | В 90 % случаев изменена, характерен интратекальный синтез антител | В 41 % случаев изменена, характерен интратекальный синтез антител | В 25 % случаев изменена |
| Ассоциация с опухолью | От 9 до 55 % случаев, чаще тератомы яичника | В 70 % опухоли легких, молочных желез, тимуса | В 60 % случаев рак легкого | Менее 20 % случаев | Менее 20 % случаев |
| Тенденция к обострениям | От 20 до 25 % случаев, обычно у пациентов вне связи с опухолями | В 50 % случаев | Редко | Редко | Возможно, часто |

Неврологические проявления и новообразования, ассоциированные с аутоАТ к внеклеточным АГ нейронов

| Аутоантитела | Ассоциация с новообразованием (если имеется) | Ключевые неврологические проявления |
|----------------------------|---|---|
| NMDA рецептор | Тератома яичников (зависит от возраста пациентки) | Характерен нейропсихиатрический синдром с расстройствами движений, судорогами, автономной дисфункцией |
| AMPA рецептор | Рак легких, молочной железы, тимуса ~ в 70% | Лимбический энцефалит, психоз |
| GABA _B рецептор | Мелкоклеточный или другой нейроэндокринный рак легких ~ в 50% случаев | Лимбический энцефалит с ранним тяжелым судорожным синдромом |
| LG1 | Тимома в < 10% случаев | Лимбический энцефалит, судороги, гипонатриемия, миоклонус |
| GABA _A рецептор | Нет | Эпистатус или рефрактерные судороги и энцефалит |
| DPPX | Нет | Энцефалопатия, возбуждение, тремор, страх с мышечной ригидностью, судорогами и дисфункцией ЖКТ |

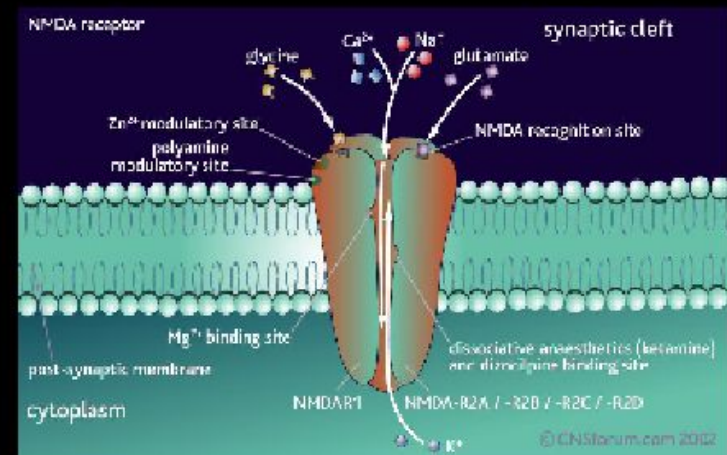
Энцефалит с АТ к NMDA-рецепторам – наиболее изученный среди этой группы



NMDA рецептор

- ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспаратат, гетеротетрамер двух субъединиц – NR1 и NR2
- локализованы в гиппокампе, таламусе, полосатом теле, мозжечке, стволе мозга, передних отделах коры больших полушарий головного мозга, сером веществе спинного мозга
- активация рецептора происходит при деполяризации постсинаптической мембраны и одновременном поступлении в синаптическую щель глутамата
- как результат - активация протеинкиназы CaMK-II и фосфорилирование ряда белков нейрона-реципиентов
- NMDAR – ключевые компоненты синаптической пластичности (процесс обучения, памяти и других высших психических функций)

При NMDAR энцефалите аутоАТ связывают внеклеточный N-терминальный домен NR1-субъединицы NMDA-рецептора, нарушая их функцию



2007 г. – начало диагностики анти-NMDAR энцефалита,
выяснение причины и механизмов развития заболевания

NATURE CLINICAL PRACTICE NEUROLOGY

MAY 2007 VOL 3 NO 5

CASE STUDY

www.nature.com/clinicalpractice/neuro

A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies

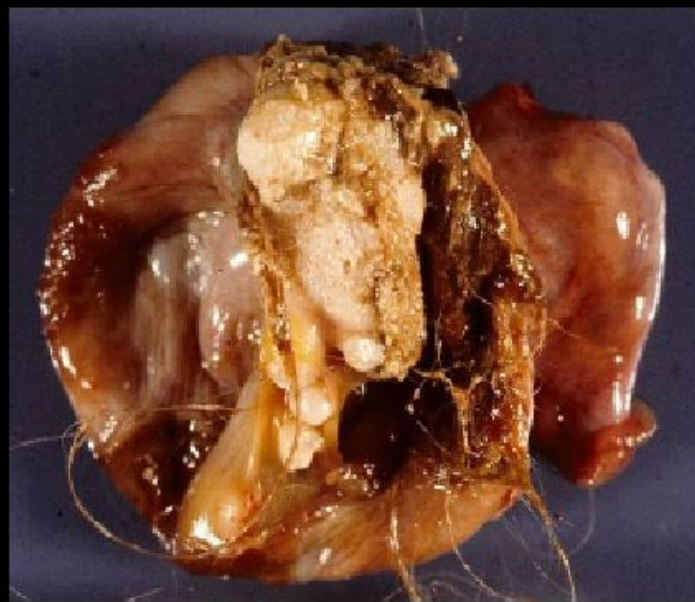
Lauren H Sansing, Erdem Tüzün, Melissa W Ko, Jennifer Baccon, David R Lynch and Josep Dalmau*

- проявления анти-NMDAR энцефалита были известны задолго до этого
- острый энцефалит, способный стремительно развиваться вплоть до жизнеугрожающих состояний
- часто дебютирует с явлений **острого психоза**
- пациенты **могут госпитализироваться в психиатрические отделения** и долго причина их состояния интерпретируется неверно
- при ранней диагностике и своевременной терапии **выздоровление практически полное или с минимальными резидуальными последствиями**
- иногда ассоциирован с тератомой яичников

Что точно известно про анти-NDMAR энцефалит на сегодня?

- преимущественно молодой возраст (подростки или молодые взрослые), однако возрастной диапазон - от 23 месяцев до 76 лет
- женщины: мужчины = 4:1
- > 50% женщин имеют тератому яичников
- стадийное течение
- часто дебют с нейропсихиатрических проявлений (судороги, психоз, спутанность сознания, потеря памяти)
- быстрое ухудшение психического статуса в течение 1-14 дней
- при прогрессировании - нарушение уровня сознания, автономная дисфункция, расстройства движений, кома

Тератома яичников и NMDAR энцефалит – частая ассоциация



- инкапсулированная опухоль с компонентами разных органов и тканей
 - в большинстве случаев доброкачественная
 - может содержать волосы, зубы, кости, нервную ткань, клетки щитовидной железы, гепатоциты и т.д.
-
- иммунная система распознает компоненты опухоли как чужеродную ткань и продуцирует АТ к NMDA рецепторам, имеющимся в опухоли
 - при последующем срыве иммунологической толерантности аутоАТ атакуют NMDA рецепторы в головном мозге

Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита



ОНКОПОИСК

- Выполнение КТ грудной клетки, области живота и малого таза
- Определение сывороточных онкомаркеров

- В случае выявления высоких титров «истинных» паранеопластических АТ (первая группа) ставится достоверный диагноз паранеопластического неврологического синдрома с продолжением онкопоиска до 5 лет
- Если у пациента отсутствуют «истинные» паранеопластические АТ, однако выявляются мембранные (вторая и третья группы), то ставится диагноз возможного идиопатического АЭ, что, однако, не исключает продолжения онкопоиска

Рецидив ВПГ-1 энцефалита (~ 25%)



- вирусная реактивация
- ПЦР ЦСЖ: ДНК ВПГ+
- анти-NMDAR +/-



противовирусная терапия
(ацикловир, валацикловир) +/-
внутривенный иммуноглобулин



- аутоиммунный процесс
- ПЦР ЦСЖ: ДНК ВПГ -
- анти-NMDAR +



иммуносупрессивная терапия
(пульс-терапия
метилпреднизолоном,
внутривенный
иммуноглобулин,
ритуксимаб, циклофосфамид)