

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Прокопенко С.В.

Реферат на тему:
«Аутоиммунные энцефалиты»

Выполнила: ординатор 1 года
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Лапардина Светлана Александровна

Красноярск 2023

Оглавление

Оглавление.....	2
Общие сведения.....	3
Историческая справка.....	3
Патогенез	4
Паранеопластические неврологические синдромы и онконейрональные антигены.....	4
Клиническая картина и диагностика.....	5
Лечение	9
Список литературы:	10

Общие сведения

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ, МКБ 10 – G05) – неврологические заболевания, характеризующиеся поражением преимущественно серого вещества, в патогенезе которых основную роль играют аутоантитела к внутри- и/или внеклеточным структурам нервной системы, выступающим в качестве антигенов.

Данное заболевание может быть вызвано опухолями, инфекциями или быть идиопатическим. АЭ также может возникнуть в результате ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки, болезни Бехчета, энцефалопатии Хашимото.

Аутоиммунные энцефалиты достаточно редки (распространенность оценивается в 0,8 случаев на 100 000 чел.), при этом с увеличением числа известных антител данный показатель растет.

Историческая справка

Хотя большинство антител описаны в последние 15–20 лет, и АЭ – патология 20 и 21 века, первые представления о возможной органической природе психических заболеваний, а впоследствии и об аутоиммунной их этиологии появилась гораздо раньше.

Однако путь к этому открытию начался с изучения сифилиса и выявлении специфических очагов поражения. Это привело к формированию взглядов о связи между персистирующей инфекцией и развитием проявлений нейросифилиса, которое объяснялось непосредственным токсическим воздействием трепонемы на нейроны и выработкой антител в связи с длительно протекающей инфекцией.

Таким образом, нейросифилис был одним из первых и распространенных заболеваний, при котором у психиатрических проявлений предполагалась четкая структурная основа в виде поражения головного мозга *Treponema pallidum*. К самым же первым описанным АЭ относятся энцефалит Экономо, хорея Сиденгама и энцефалопатия Хашимото.

В 1985 г. были опубликованы первые работы по выявлению в биологических жидкостях антител к различным нейрональным структурам: описаны антитела к клеткам Пуркинье при паранеопластической дегенерации мозжечка и впервые описаны нейрональные антиядерные антитела, ассоциированные с сенсорной нейропатией и раком легкого, впоследствии охарактеризованные как анти-Ну.

Впервые антитела к NMDA-рецепторам были описаны в 2007 году у пациенток с тератомами яичников, у которых развилась энцефалопатия с психическими нарушениями.

Патогенез

Патогенез АЭ связан с локализацией структур нейрона, которые выступают в качестве антигенов. Наиболее часто антигены представлены структурами ядра или цитоплазмы. К ним вырабатываются антинейрональные антитела. Также антигенами могут являться мембраны нейронов и синапсы. К этой группе вырабатываются мембранные/синаптические антитела.

Все нейрональные антитела можно подразделить на три группы. Первая группа – антитела к внутриклеточным белкам, которые определяются только при паранеопластических неврологических синдромах, так называемые «истинные» паранеопластические антитела. К белкам, инициирующим выработку таких антител относятся Nu, Yo, Ma2, CV2, amphiphysin. Вторая группа – АТ, которые могут определяться как на фоне онкологического процесса, так и при идиопатических аутоиммунных энцефалитах. Антигенами для них служат внеклеточные мембранные белки - mGluR5, GABA β R, NMDAR, AMPAR, Contactin2, Caspr2. К третьей группе относятся антитела, которые чаще наблюдаются при идиопатических АЭ, и к ним относят GAD65, LGI1, GlycineR.

В зависимости от вида антител описаны различные механизмы развития нейрональной дисфункции. Антинейрональные антитела чаще вызывают повреждение путем активации Т-клеточного механизма, приводящего к необратимому некрозу нейронов.

Антитела к мембранным и синаптическим антигенам оказывают непосредственное повреждающее действие на нервную клетку через нарушение функции рецепторов и ионных каналов мембран, и при этом варианте нейрональное повреждение может быть отчасти обратимо на фоне своевременной иммуносупрессивной терапии.

Важно, что при развитии аутоиммунного энцефалита редко поражается белое вещество и не развивается демиелинизация.

Паранеопластические неврологические синдромы и онконейрональные антигены

Онконейрональные антигены	Паранеопластический неврологический синдром	Вероятная онкология
Nu-, CV2-	Лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак, тимома

Ma2	Лимбический энцефалит	Герминогенный рак яичек
Ri	Энцефаломиелит, опсоклонус-миоклонус	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого
Yo	Подострая мозжечковая дегенерация	Рак яичников, рак молочной железы
Tr (DNER)	Подострая мозжечковая дегенерация	Лимфома Ходжкина
Amiphophysin + GAD65	Прогрессирующая энцефалопатия с ригидностью и миоклонусом	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого
GAD65	Синдром ригидного человека	Редко связан с онкологией

Клиническая картина и диагностика

Для клинической картины большинства АЭ, связанных с онкологическим процессом, характерно острое или подострое начало, прогрессирование неврологических и психических расстройств в течение нескольких недель или месяцев, приводящее к выраженной инвалидизации. При исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выявляются лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и индекса иммуноглобулинов класса G (IgG), олигоклональные иммуноглобулины и специфические АТ. В то же время в 30—40% случаев АТ не выявляются, что не может служить основанием для исключения диагноза паранеопластического неврологического синдрома. У этих пациентов необходимо параллельно проводить тщательный дифференциальный диагноз.

Необходимо рассматривать пациента с впервые возникшим энцефалитом как имеющего возможный аутоиммунный энцефалит, если выполняются диагностические критерии возможного аутоиммунного энцефалита. Эти критерии отличаются от критериев для энцефалита (любой причины или идиопатического), при котором чаще требуются изменения уровня сознания, лихорадка, плеоцитоз ликвора и изменения ЭЭГ.

Диагностическими критериями возможного аутоиммунного энцефалита являются:

1. Подострое начало (относительно быстрое прогрессирование менее 3 месяцев) дефицита памяти, изменение психического статуса или психические симптомы;
2. Один из следующих показателей:
 - Новые фокальные данные ЦНС;
 - Судорожный синдром не объясняется ранее известным судорожным расстройством;

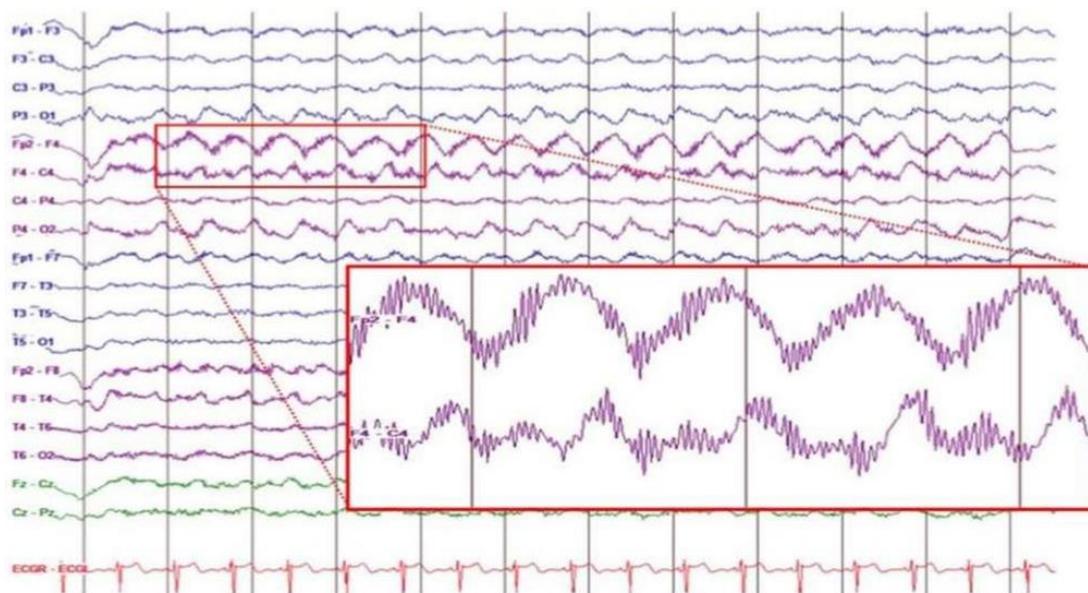
- Плеоцитоз цереброспинальной жидкости (количество лейкоцитов более 5 клеток на мм³) или олигоклональные цепи;
- Особенности МРТ – гиперинтенсивный сигнал МРТ головного мозга в T2-взвешенных жидкостно-ослабленных последовательностях восстановления инверсии, сильно ограниченных одной или обеими медиальными височными долями (лимбический энцефалит), или в мультифокальных областях, включающих серое вещество, белое вещество или оба совместимых с демиелинизацией или воспалением;

3. Исключение альтернативных причин.

Диагноз может быть установлен при наличии всех трех выше перечисленных критериев.

Особенности электроэнцефалограммы при аутоиммунных энцефалитах:

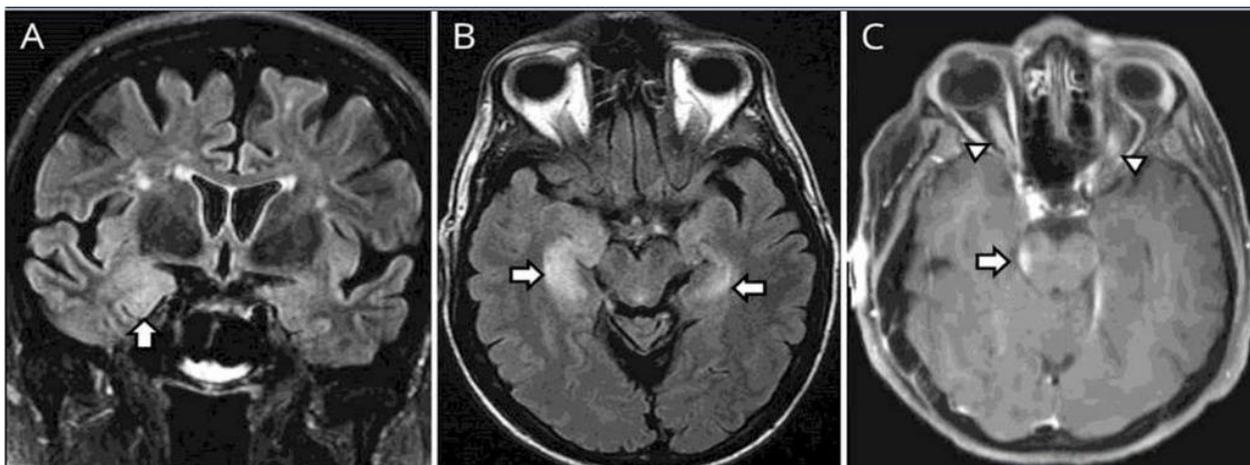
- Часто – очаговая или диффузная медленная активность во время дискинезий или патологических паттернов движений;
- Иногда – эпилептическая активность
- «extreme delta brush» (специфичен для анти-NDMAR энцефалита).



«extreme delta brush» характеризуется ритмической продолжительной дельта-активностью с наложенной бета-активностью на каждой дельта-волне

Большинство пациентов с энцефалитом проходят МРТ головного мозга на ранних стадиях заболевания. Результаты могут быть нормальными или неспецифическими, но иногда они могут указывать на аутоиммунную причину. Напротив, изменения в ЭЭГ редко бывают специфическими. Можно также использовать некоторые паттерны ЭЭГ в диагностике специфических форм энцефалита, в дифференциальной диагностике других расстройств. В дополнение к вышеперечисленным критериям пациенты должны быть

тщательно обследованы на наличие других заболеваний, которые могут имитировать аутоиммунный энцефалит и вызывать быстро прогрессирующую энцефалопатию. Эти заболевания должны быть исключены до начала иммунотерапии, и в большинстве случаев для достижения этой цели достаточно подробного клинического анамнеза, полного общего и неврологического обследования, рутинного анализа крови и ликвора, а также МРТ головного мозга, включая диффузионные последовательности.



- (А) Правосторонняя медиально-височная T2-гиперинтенсивность (стрелка) у пациента с посттрансплантационным аутоиммунным энцефалитом с антителами к рецептору NMDA;
(В) Двусторонняя, более выраженная справа, медиально-височная T2-гиперинтенсивность (стрелки) у пациента с посттрансплантационным энцефалитом против рецепторов AMPA;
(С) Одновременное усиление сигнала от среднего мозга (стрелка) и двустороннее усиление сигнала от зрительных нервов у пациента с аутоиммунным энцефалитом с антителами к миелин-олигодендроцитам.

Наиболее частыми дифференциальными диагнозами являются вирусный энцефалит простого герпеса и другие инфекции ЦНС. Важно отметить, что ПЦР вируса простого герпеса цереброспинальной жидкости может быть отрицательной, если сделать это слишком рано (например, в течение 24 ч), и этот тест следует повторить, если клиническое подозрение остается высоким.

Клиническая картина энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам представлена эпилептическими приступами, психотическими и двигательными нарушениями, вегетативными расстройствами.

В течении заболевания выделяют следующие стадии:

1. Продромальную;
2. Психотическую;
3. Ареактивную;
4. Гиперкинетическую;
5. Фазу постепенного регресса симптомов.

В продромальной фазе заболевания пациенты страдают от неспецифических ОРВИ-подобных симптомов (лихорадки, утомляемости, головной боли). Данная фаза длится около пяти дней.

Психотическая фаза начинается с появления психопатологических симптомов. Возможны эмоциональные нарушения (апатия, дефицит эмоций, депрессия), когнитивные расстройства, выраженные шизофреноподобные симптомы (дезорганизация мышления, компульсивные идеации, бред, галлюцинации). Заметно снижение критики к своему состоянию.

Примерно через две недели наступает ареактивная фаза. У большинства пациентов перед этим возникают судорожные припадки. Преобладают генерализованные тонико-клонические приступы. Ареактивную фазу характеризуют нарушение сознания, мутизм, акинезия.

Гиперкинетическая фаза сопровождается постепенно развивающимися гиперкинезами. К ним относятся оролингвальные дискинезии (облизывание губ, жевание), атетозы. На этой стадии развиваются также симптомы вегетативной нестабильности. Особую опасность в данной стадии представляет гиповентиляция.

Обратный регресс симптомов при лечении в первую очередь касается устранения гиперкинезов.

Дифференциальный диагноз аутоиммунного энцефалита:

Наиболее частыми дифференциальными диагнозами являются вирусный энцефалит простого герпеса и другие инфекции ЦНС. Важно отметить, что ПЦР вируса простого герпеса цереброспинальной жидкости может быть отрицательной, если сделать это слишком рано (например, в течение 24 ч), и этот тест следует повторить, если клиническое подозрение остается высоким.

На практике дифференциальную диагностику аутоиммунного энцефалита часто проводят с психиатрическими заболеваниями. Наиболее известным из них является шизофрения.

У каждого пациента с впервые возникшим эпизодом психоза важно вначале исключить органическое поражение нервной системы. В ноябре 2019 года в журнале *Lancet Psychiatry* опубликован международный консенсус по подходам к диагностике и лечению психозов аутоиммунного генеза. Для раннего выявления пациентов с аутоиммунным энцефалитом в психиатрической практике предложены две группы критериев:

1. «Желтые флаги», когда наличие хотя бы одного признака предполагает включение аутоиммунного энцефалита в дифференциальный диагноз:
 - Сниженный уровень сознания, головная боль
 - Патологические позы и движения
 - Вегетативная дисавтономия
 - Очаговая неврологическая симптоматика
 - Гипонатриемия
 - Другие сопутствующие аутоиммунные заболевания
2. «Красные флаги», когда наличие даже одного из критериев данной группы предполагает обязательное обследование на антинейрональные антитела у пациентов с психотической симптоматикой:
 - Лимфоцитарный плеоцитоз в ЦСЖ или наличие олигоклональных цепей в ЦСЖ без признаков нейроинфекции
 - Наличие судорожного синдрома
 - Фациобрахиальные дистонические приступы (клонические судороги одной половины лица и руки)
 - Предполагаемый злокачественный нейрорептический синдром
 - Потенциально значимые отклонения на МРТ головного мозга
 - Отклонения на ЭЭГ (эпилептическая активность, паттерн extreme delta brush)

Лечение

В качестве терапии первой линии применяется пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г/сут 5-7 дней. Дополнением к этому или в качестве самостоятельной терапии может служить внутривенный иммуноглобулин в дозировке 0,4 г/кг также 5-7 дней. Стандартом при терапии аутоиммунных заболеваний является проведение плазмафереза.

При подтвержденном диагнозе аутоиммунного энцефалита и неэффективности терапии первой линии применяются иммуносупрессанты, такие как: ритуксимаб или циклофосфамид. Также может быть использовано их сочетание.

Параллельно с лечением необходимо тщательно проводить онкопоиск, так как в случае паранеопластического синдрома обязательны противоопухолевая терапия.

Список литературы:

1. М.В. Давыдовская, А.Н. Бойко Аутоиммунные энцефалиты // Журнал неврологии и психиатрии. 2019. №4
2. В.В. Фоминых, Е.А. Фрей Аутоиммунные энцефалиты: болезнь XXI века на перекрестке неврологии и психиатрии // Журнал Нейрохимия. 2018. Том 35. №4
3. Е.Е. Васенина, О.С. Левин Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам // Журнал неврологии и психиатрии, №2, 2019
4. Abboud H, Probasco JC, Irani S. Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 202 Jul:92
5. Daft A, Lukas RV, Issa NP. Antiglutamic acid de-carboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. Epilepsy & Behavior 2018 Mar: 80:331-6
6. Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang O. Clinical characteristics of GAD65-associated autoimmune encephalitis. Acta Neurologica Scandinavica 2020 Sep: 142