

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. ВойноЯсенецкого» Министерства
здравоохранений России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: Лимбический энцефалит»

Выполнила

: ординатор 1 года

обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42

Неврология

Гамидова Д.М.

Красноярск, 2022

Содержание

Введение	3
Этиология и патогенез	4
Клиническая картина	6
Верификация диагноза	7
Лечение	9
Заключение	11
Список литературы	12

Введение

Лимбический энцефалит (ЛЭ) является редким неврологическим синдромом, при котором аутоиммунный воспалительный процесс локализуется в лимбических структурах - гиппокампе, миндалевидном теле, опоясывающей извилине, гипоталамусе и переднем ядре таламуса (участвующих в осуществлении высших корковых функций - памяти, обучения, эмоций).

Лимбический энцефалит входит в спектр синдромов, ассоциированных с высокими титрами антител к глутамат-декарбоксилазе (GAD), катализирующей преобразование глутамата в гаммааминомасляную кислоту (ГАМК), хотя более известна связь этих антител с синдромом «ригидного человека»

Около трети пациентов с клиническими признаками лимбического энцефалита и наличием специфических антител имеют нормальную МРТ-картину. В случае ЛЭ с паранеопластическим синдромом и ЛЭ с антителами к GAD очень часто встречаются экстраатемпоральные нарушения, в отличие от других подтипов. Стоит заметить классическую картину с увеличением гиппокампов, которое переходит в дальнейшем в склероз.

Этиология и патогенез

Согласно общепринятой концепции, в основе ЛЭ лежит аутоиммунная реакция, вызванная раковым, инфекционным или системным заболеванием. Считается, что опухолевые клетки продуцируют нейрональные протеины, которые провоцируют иммунный ответ, направленный как на клетки опухоли, так и клетки нервной системы, вызывая в них воспаление.

На сегодняшний день известно около 30 антигенов, антитела к которым разделяют на 2 основные группы:

1. Антитела к внутриклеточным антигенам, являющимся классическими онконейральными или паранеопластическими (к ним, в частности, относятся такие ассоциированные с ЛЭ антитела, как анти-Ну, анти-Ма2 и анти-CV2/CRMP5);
2. Антитела к антигенам нейрональной мембраны, или поверхностные нейрональные антитела, которые включают антитела к белкам вольтаж-зависимых калиевых каналов (voltage-gated potassium channels — VGPC) и NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторов, а также другие, выделенные в нейропиле гиппокампа и мозжечка, в том числе пока еще не получившие названия

Антитела первой группы высоко специфичны для паранеопластических синдромов в ЦНС, при которых основные патогенетические механизмы опосредуются цитотоксическими Т-клетками. Они протекают с выраженными инфильтратами олигоклональных цитотоксических Т-лимфоцитов в головном мозге и плохо отвечают на лечение. Такие антитела выявляют у 60% больных ЛЭ.

Расстройства, связанные с антителами второй группы, реже ассоциированы с раком и имеют более благоприятный прогноз. У одного и того же пациента могут обнаруживаться одновременно антитела как к внутриклеточным, так и к поверхностным нейрональным белкам.

Онконейральные антитела подгруппы анти-Ну характерны для мелкоклеточного рака легкого. Среди таких пациентов большинство составляют мужчины старшего возраста, у которых неврологические симптомы обычно предшествуют диагнозу карциномы.

Антитела к антигену CV2/CRMP5 также довольно часто обнаруживают при раке легкого, несколько реже при злокачественных тимомах и еще реже при других карциномах.

Антитела к Ма-протеинам у пациентов моложе 45 лет имеют 100% специфичность для герминогенных новообразований яичка. В старшей возрастной группе такую связь отмечают только у 53% больных, у остальных пациентов находят рак другой локализации, в том числе карциному легкого.

При наличии анти-Ма-антител в большинстве случаев клиническая картина заболевания характеризуется сочетанием основных симптомов ЛЭ с гипоталамическими и стволовыми расстройствами, такими как дневная сонливость, синдром нарколепсии-катаплексии, паралич вертикального взора, иногда прогрессирующий до полной офтальмоплегии. Могут также наблюдаться симптомы атипичного паркинсонизма и мозжечковая атаксия. Лишь у 26—30% больных наблюдается картина классического изолированного ЛЭ.

ЛЭ, ассоциированный с антителами к VGPC, описан недавно и в 80% случаев не является паранеопластическим. Тем не менее такие антитела не считают патогномоничными для идиопатического ЛЭ, поскольку они могут быть обнаружены и у пациентов с неопластическими процессами, например, злокачественной тимомой или мелкоклеточным раком легкого.

Известно, что анти- VGPC-антитела играют ведущую роль в патогенезе синдромов Исаакса (нейромиотонии) и Марфана.

При первом наблюдается повышенная возбудимость периферических нервов, при втором — сочетание периферической и центральной гипервозбудимости. Если нет вовлечения периферической нервной системы, заболевание развивается как ЛЭ и эпилепсия. У таких пациентов часто обнаруживают гипонатриемию, которая может быть преходящей.

Для клинической картины характерны рано возникающие нарушения памяти без выраженного снижения интеллекта, а также генерализованные и парциальные эпилептические припадки

Большой интерес представляют **антитела к NR1/NR2 субъединицам NMDA- рецепторов**, широко представленных в гиппокампе и играющих критическую роль в процессах синаптической пластичности и памяти. Эти антитела были обнаружены у молодых женщин с тератомой яичников в большинстве случаев доброкачественного характера. В этих случаях клиническая картина в дебюте ЛЭ отличалась выраженной психиатрической симптоматикой и напоминала острый психоз, затем быстро присоединялись и прогрессировали расстройства памяти и речи, эпилептические припадки, нарушения сознания, спутанность, дискинезии (обычно оролингвальные и конечностные), автономная дисфункция с тахикардией, артериальной гипертензией, гипертермией и

гиповентиляцией, требующей искусственной вентиляции легких.

Несмотря на тяжесть течения, пациенты хорошо отвечали на лечение и часто выздоравливали. В дальнейшем было показано, что энцефалит с анти-NMDA-антителами может развиваться и у мужчин, а также у подростков до 18 лет и детей в первую декаду жизни, при этом в большом проценте случаев опухоль не обнаруживается.

В настоящее время NMDA-энцефалит лидирует среди аутоиммунных энцефалитов в детской и подростковой популяции. Считается, что NMDA-энцефалит следует подозревать во всех случаях, когда в течение нескольких недель у пациента развиваются 1 или 2 признака из следующих симптомов: расстройства психики, нарушения памяти, нарушения речи, эпилептические припадки, дискинезии, нарушения сознания и нестабильность автономных функций.

ЛЭ входит также в спектр синдромов, ассоциированных с **высокими титрами антител к глутаматдекарбоксилазе**, катализирующей преобразование глутамата в гаммааминомасляную кислоту.

Отмечают, что ЛЭ с антителами к GAD не является паранеопластическим, наблюдается преимущественно у лиц молодого возраста.

Клиническая картина проявляется и может ограничиваться только височными эпилептическими припадками, часто фармакорезистентными. У молодых пациентов с симптомами ЛЭ также могут обнаруживаться антитела к метаботропным глутаматрецепторам-5, которые участвуют в процессах обучения и памяти и в наибольшем количестве представлены в гиппокампе. Антитела к метаботропным ГАМК- В-рецепторам недавно были выявлены у пациентов как с паранеопластическим ЛЭ, ассоциированным с мелкоклеточным раком легкого, так и с идиопатическим ЛЭ.

В целом различные антинейрональные антитела обнаруживают у 82% пациентов с клинически предполагаемым ЛЭ

Клиническая картина

Как непаранеопластический, так и паранеопластический лимбический энцефалит характеризуется сходными клиническими проявлениями.

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 невропсихиатрические 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.
- Нередко клиническая картина соответствует синдрому быстро прогрессирующей деменции и может напоминать болезнь Крейцфельда - Якоба.

Описаны случаи ЛЭ при системной красной волчанке и нейросифилисе. Отмечают, что иногда причину ЛЭ идентифицировать не удается. В этих случаях обследование на вирусное заболевание или наличие опухолевого процесса приводило к негативным результатам.

Непаранеопластический ЛЭ называют также идиопатическим, предполагая, что он может представлять собой иное заболевание

Верификация диагноза

Верификация диагноза ЛЭ может вызывать большие трудности, поскольку дополнительные методы исследования и даже аутопсия нередко не дают ожидаемого результата и мало специфичны.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) обнаруживает патологию, по данным разных авторов, в 57—89% случаев паранеопластического ЛЭ с онкоконевральными антителами, в 63% случаев ЛЭ с антителами к VGPCсв 27—55% наблюдений ЛЭ с анти-NMDA-антителами и не более чем в 31% случаев заболевания у детей.

Характерно одностороннее или двустороннее повышение сигнала в мезотемпоральных отделах в режиме T2 и FLAIR, иногда только во FLAIR, которое варьирует от значительного до слабого, может быть преходящим и не всегда коррелирует с клинической картиной. Изменения могут распространяться на ствол мозга, средний мозг, лобную долю и базальные ганглии. В части случаев в гиппокампе и гипоталамусе отмечают

накопление контраста. Единичные исследования МР-спектроскопии описывают снижение N-ацетил-аспартата и повышение холина и ацетата в наиболее вовлеченных зонах.

- Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с флюоро-2-дезоксиглюкозой может быть нормальной или выявляет гиперметаболизм в височных областях, описаны также единичные случаи гипоперфузии.

При NMDA-энцефалите наблюдается лобно-височно-затылочный градиент метаболизма глюкозы, который коррелирует с активностью заболевания. В восстановительной стадии и отдаленном периоде более характерны гипоперфузия и гипометаболизм в лобновисочных отделах мозга.

- Стандартное исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) наиболее часто обнаруживает умеренный, преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз, который, по данным разных авторов, наблюдается у 50—68% взрослых пациентов и 87% детей с ЛЭ. Количество клеток в ЦСЖ может быть пограничным с нормой, колеблется от 5 до 200 в 1 мл, средние значения составляют 17—37 в 1 мл. Сообщают, что при NMDA-энцефалите этот показатель практически всегда нормализуется после 35-го дня болезни. Повышение концентрации белка встречается реже, особенно без сопутствующего плеоцитоза, и отмечается в пределах 0,47—2,1 г/л. В 43—83% случаев обычно на более поздних стадиях заболевания при электрофорезе ЦСЖ выявляются специфические олигоклональные полосы. Обнаруживают также повышение Ig G.

- Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может быть нормальной, но чаще при всех формах ЛЭ описывают диффузное замедление и фокальные эпилептические изменения в височных областях. Эпилептическая активность, как правило, обнаруживается в дебюте ЛЭ, замедление ЭЭГ более характерно для поздних стадий заболевания, степень замедления коррелирует с тяжестью состояния. Описан также случай периодических эпилептиформных разрядов, преобладающих в правой лобно-височной области, у пациента с паранеопластическим ЛЭ. При ЛЭ с анти-NMDA-антителами недавно описан уникальный паттерн ЭЭГ, который наблюдается у 30% больных при ЭЭГ-мониторинге. Он представляет собой длительные эпизоды медленных волн в основном δ -диапазона, на которые накладываются быстрые β -колебания.

- Патоморфологические исследования при ЛЭ обнаруживают периваскулярные и интерстициальные инфильтраты лимфоцитов, астроглиоз, пролиферацию микроглии и дегенерацию нейронов в гиппокампе и миндалевидном теле. При паранеопластическом ЛЭ

воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов. Описаны случаи NMDA-энцефалита без изменений в веществе мозга. Отмечают, что даже классический ЛЭ может не подтверждаться гистологически.

Лечение

Лечение ЛЭ во многом зависит от его этиологии.

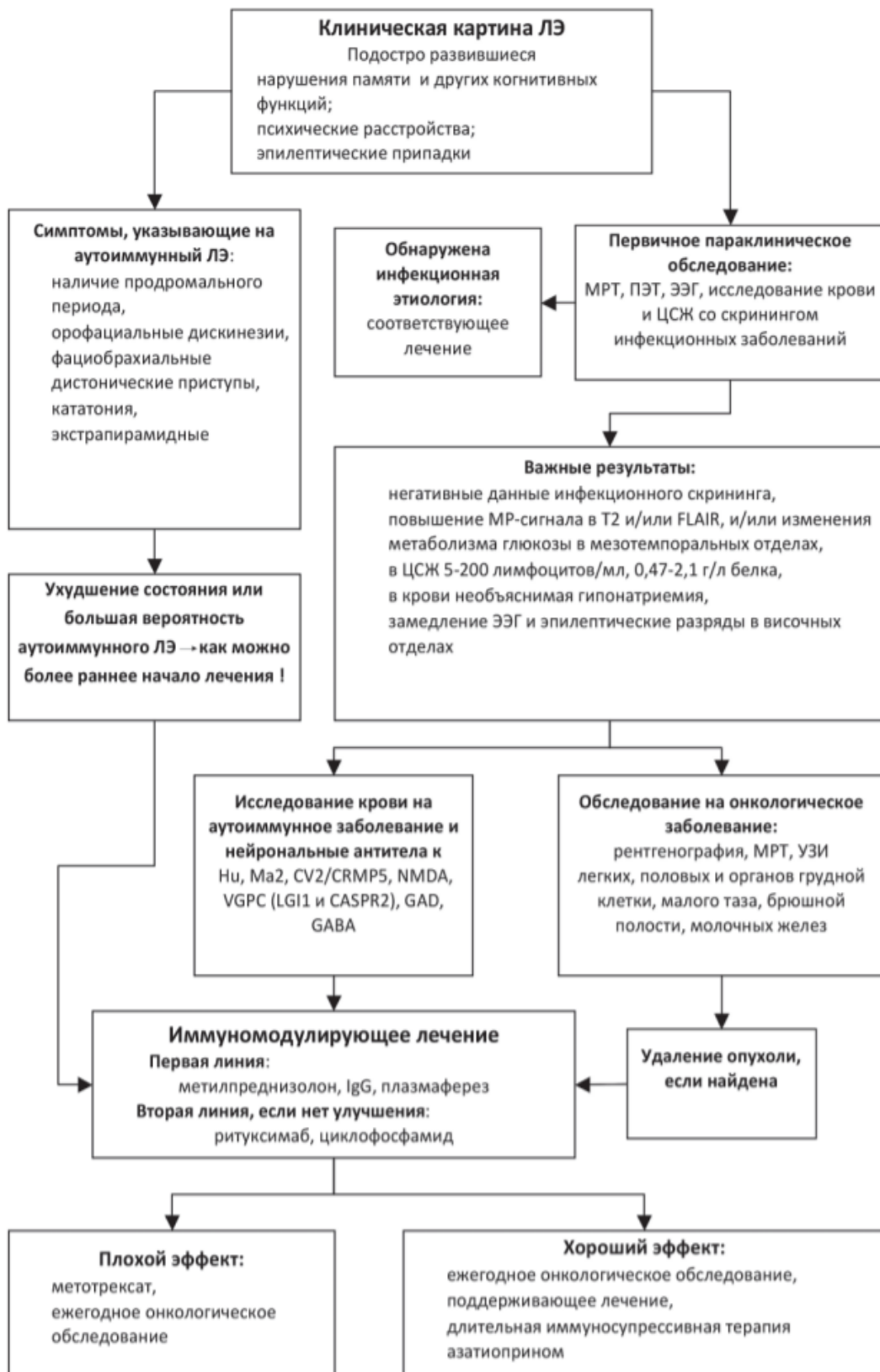
При паранеопластическом ЛЭ наиболее эффективно радикальное удаление первичной раковой опухоли. Если такое возможно, то в 73% случаев может наблюдаться улучшение неврологической симптоматики или выздоровление. Дополнительно используется иммуномодулирующая терапия, которая при идиопатическом ЛЭ является основным способом лечения.

Применяются кортикостероиды (преднизолон в дозе 60—100 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном), цитостатики (ритуксимаб, циклофосфамид, азатиоприн), IgG (0,4 мг/кг/сут) и плазмаферез.

В целом сочетание различных методов лечения позволяет добиться неврологического улучшения у 23—44% больных с паранеопластическим ЛЭ. При этом лечение основного онкологического заболевания более эффективно, чем иммуносупрессивная терапия

Идиопатический, или аутоиммунный ЛЭ, по сравнению с паранеопластическим ЛЭ гораздо лучше отвечает на иммуномодулирующую терапию. Частичное или полное выздоровление наступает у 70—79% больных и коррелирует со снижением уровня поверхностных мембранных антител. Чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз и меньше резидуальный дефект. Длительный катамнез у 500 пациентов с NMDA-энцефалитом показал, что выздоровление может быть медленным и иногда продолжается до 2 лет. В первую очередь восстанавливается сознание, нормализуются автономные функции, исчезают дискинезии и эпилептические припадки.

Среди пациентов с анти-VGPC-энцефалитом описаны также случаи спонтанного выздоровления без лечения или на фоне терапии только антиконвульсантами. Рецидивы описаны при идиопатическом NMDA-энцефалите у 29% больных — от 2 до 4 раз с периодом 3—6 мес



Заключение

Таким образом, в диагностике ЛЭ первостепенное значение имеет клиническая картина заболевания. Важным условием являются негативные результаты инфектологического, в том числе и вирусологического обследования.

Большое значение имеют данные нейровизуализации и/или других перечисленных выше методов исследования, указывающие на воспалительный аутоиммунный процесс типичной локализации.

Во всех случаях предполагаемого ЛЭ необходимо проводить поиск онкологического заболевания.

Список литературы

1. статья «Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам» Е.Е. Васенина, О.С. Левин, О.А. Ганькина, А.Ш. Чимагомедова, Д.И. Левиков; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия (Журнал неврологии и психиатрии, №2, 2017)
<https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-autoimmunnogo-entsefalita>
2. статья «Полиморфизм аутоиммунного энцефалита» Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Литвиненко И.В., Слащёва И.М., Маматова Н.Т., Захарова Н.И., Соколова Н.А., Мазинг А.В., Лямина А.В., Белозёрова Ю.Б.; ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург (журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» №2, 2019)
<https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2017/2/1199772982017021110>
3. статья «Аутоиммунные заболевания в разделе двигательных расстройств» Т.Н. Слободин, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев (журнал «Neuronews: психоневрология и нейропсихиатрия» №2-2, 2015)
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36668088>
4. статья «Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита» Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А. (ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), Ежикова В.В. (ГКБУЗ Красноярский Краевой онкологический центр им. А.И. Крыжановского, Красноярск); журнал «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» №3, 2013.
https://www.epilepsia.su/jour/article/view/131?locale=ru_R