



Белорусский государственный
медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней

Аутоиммунный энцефалит: что нужно знать психиатру

Доцент Н.В.Соловей

2017

Ключевые вопросы

1. Что такое аутоиммунное поражение ЦНС?
2. Насколько актуальна проблема?
3. Какие патогенетические механизмы имеются в основе аутоиммунных поражений ЦНС?
4. Какие аутоиммунные энцефалиты наиболее распространены и чем они проявляются?
5. Какие психиатрические заболевания может симулировать аутоиммунный энцефалит?
6. В каких случаях возможно заподозрить наличие аутоиммунного энцефалита?
7. Как верифицировать диагноз?
8. Как помочь пациенту?



Вопрос 1

**Что мы понимаем
сегодня под
аутоиммунными
поражениями
нервной системы?**

Аутоиммунные поражения нервной системы -

- разнообразная группа острых, подострых или хронических заболеваний,
- которые обусловлены развитием отклоняющегося от нормы (аберрантного) иммунного ответа организма к собственным антигенам нервной системы,
- могут быть паранеопластическими, параинфекционными или идиопатическими,
- и верифицируются путем обнаружения специфических аутоантител (аутоАТ) в крови и/или цереброспинальной жидкости



Вопрос 2

**Аутоиммунные
энцефалиты –
является ли
проблема такой уж
актуальной?**

Viral Infections of the Central Nervous System in Spain: A Prospective Study

J. Med. Virol. DOI 10.1002/jmv

F. de Ory,^{1,2*} A. Avellón,¹ J.E. Echevarría,^{1,2} M.P. Sánchez-Seco,¹ G. Trallero,¹ M. Cabrerizo,¹ I. Casas,¹ F. Pozo,¹ G. Fedele,¹ D. Vicente,³ M.J. Pena,⁴ A. Moreno,⁵ J. Niubo,⁶ N. Rabella,⁷ G. Rubio,⁸ M. Pérez-Ruiz,⁹ M. Rodríguez-Iglesias,¹⁰ C. Gimeno,¹¹ J.M. Eiros,¹² S. Melón,¹³ M. Blasco,¹⁴ I. López-Miragaya,¹⁵ E. Varela,¹⁶ A. Martínez-Sapiña,¹⁷ G. Rodríguez,¹⁸ M.Á. Marcos,¹⁹ M.I. Gegúndez,²⁰ G. Cilla,³ I. Gabilondo,⁸ J.M. Navarro,⁹ J. Torres,¹⁵ C. Aznar,^{1,2} A. Castellanos,^{1,2} M.E. Guisasola,^{1,2} A.I. Negredo,¹ A. Tenorio,¹ and S. Vázquez-Morón^{1,2}

- Проспективное, мультицентровое (17 стационаров), популяционное исследование

- **Не идентифицированы ~ 70% энцефалитов и ~ 60% менингоэнцефалитов.**

- **Аутоиммунные причины энцефалитов и менингоэнцефалитов не исследовались....**

- другие - ВПГ-2, энтеровирус, цитомегаловирус, метапневмовирус, ЛХМ
- 76 пациентов с энцефалитом - этиология верифицирована у 27,6%:
 - 71,4% - ВПГ-1
 - 19,1% - VZV
 - 9,5 – энтеровирусы

Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study

Clinical Infectious Diseases 2009;49:1838–47

Alexandra Mailles¹ and Jean-Paul Stahl,² on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group^a

- Проспективное, мультицентровое (106 отделений), популяционное исследование
- Франция, 2007 г.
- 253 пациента с верифицированным энцефалитом (возраст 1 месяц и старше)

**Не идентифицированы ~ 50% энцефалитов.
Аутоиммунные причины энцефалитов и
менингоэнцефалитов не исследовались....**

- 15% - VZV,
 - 15% - M.tuberculosis,
 - 10% - Listeria monocytogenes
- Среди пациентов с инфекционным энцефалитом 69% - вирусный, 30% - бактериальный, 30% - бактериальный, 1% - грибковый
- Летальность – 10% (наиболее часто – L.monocytogenes (46%) и M.tuberculosis (30%))

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

*Lancet Infect Dis 2010;
10: 835-44*

Julia Granerod, Helen E Ambrose, Nicholas W S Davies, Jonathan P Clewley, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, Mark Zuckerman, Ken J Mutton, Tom Solomon, Katherine N Ward, Michael P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown, Natasha S Crowcroft, on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group

- 203 пациента с энцефалитом, средний возраст 30 лет (диапазон 0-87 лет)
- 86 пациентов (42%) – инфекционный энцефалит:
 - 19% - вирус простого герпеса
 - 5% - вирус varicella zoster
 - 5% - Mycobacterium tuberculosis
- 42 пациента (21%) – острый иммуноопосредованный энцефалит
- 75 пациентов (37%) – нерасшифрованные энцефалиты

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

Lancet Infect Dis 2010;
10: 835-44

by, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham,
Ariel P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown,
A) Aetiology of Encephalitis Study Group

	Confirmed	Probable	Total (%)
Infectious cause (n=86 [42%; 95% CI 35-49%])			
Herpes simplex virus	36	2	38* (19)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	9	10 (5)
Varicella zoster virus	9	1	10 (5)
Streptococci	2	2	4† (2)
Enteroviruses	3	..	3 (1)
Dual infection	3	..	3‡ (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	..	3 (1)
Influenza A	..	2	2 (1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	..	2 (1)
<i>Toxoplasma gondii</i>	2	..	2 (1)
<i>Coxiella burnetii</i>	..	1	1 (0.5)
Epstein-Barr virus	..	1	1 (0.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	1	..	1 (0.5)
Human herpesvirus-6	..	1	1 (0.5)
HIV	1	..	1 (0.5)
JC virus	1	..	1 (0.5)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	..	1 (0.5)
<i>Pseudomonas</i> spp	1	..	1 (0.5)
Sclerosing subacute panencephalitis (measles)	1	..	1 (0.5)

Immune-mediated cause (n=42 [21%; 95% CI 15-27%])			
Acute disseminated encephalomyelitis	23	..	23 (11)
NMDA receptor antibodies	9	..	9 (4)
VGKC antibodies	7	..	7 (3)
Secondary to systemic vasculitis	1	..	1 (0.5)
Multiple sclerosis	1	..	1 (0.5)
Paraneoplastic	1	..	1 (0.5)

Unknown cause (n=75 [37%; 95% CI 30-44%])			
Unknown	75 (37)
Total			203

NMDA=N-methyl-D-aspartate. VGKC=voltage-gated potassium channel.
*28 herpes simplex virus-1; three herpes simplex virus-2; seven herpes simplex virus untyped. †Three group A streptococci; one group B streptococci. ‡Dual findings: one *Cryptococcus* spp and varicella zoster virus, one *Mycobacterium tuberculosis* and *Toxoplasma gondii*; one *Mycobacterium tuberculosis* and HIV.

	Immunocompetent patients* (n=172)	Immunocompromised patients† (n=31)	Total
Herpes simplex virus	37 (22%, 16–28)	1 (3%, 0.1–17)	38
Acute disseminated encephalomyelitis	23 (14%, 9–19)	..	23
Antibody-associated encephalitis	15 (9%, 5–14)	1 (3%, 0.1–17)	16
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9 (5%, 2–10)	1 (3%, 0.1–17)	10
Varicella zoster virus	4 (2%, 0.6–6)	6 (19%, 7–37)	10
Streptococci	4 (2%, 0.6–6)	..	4
Enterovirus	3 (2%, 0.4–5)	..	3
Dual finding	..	3 (10%, 2–26)	3
<i>Toxoplasma gondii</i>	..	2 (6%, 1–21)	2
Epstein-Barr virus	..	1 (3%, 0.1–17)	1
Human herpesvirus-6	..	1 (3%, 0.1–17)	1
HIV	..	1 (3%, 0.1–17)	1
JC virus	..	1 (3%, 0.1–17)	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	..	1 (3%, 0.1–17)	1
Pneumococcus	..	1 (3%, 0.1–17)	1
Other‡	13 (8%, 4–13)	..	13
Unknown	64 (37%, 30–45)	11 (35%, 19–55)	75

Data are number (%; 95% CI). The dual findings are the same as for table 2. *Includes cases for whom immune status was unknown. †Reasons for immunocompromised status: 18 HIV positive; three on chemotherapy; ten with other reasons or exact reason unknown. ‡Other causes include *Pseudomonas* spp, *Coxiella burnetii*, *Enterococcus faecium*, meningococcus, pneumococcus, influenza A, sclerosing subacute panencephalitis, paraneoplastic encephalitis, multiple sclerosis, and encephalitis secondary to systemic vasculitis.

Table 2: Causes of encephalitis in immunocompetent versus immunocompromised patients

**Lancet Infect Dis 2010;
10: 835–44**

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

*Lancet Infect Dis 2010;
10: 835-44*

Julia Granerod, Helen E Ambrose, Nicholas W S Davies, Jonathan P Clewley, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, Mark Zuckerman, Ken J Mutton, Tom Solomon, Katherine N Ward, Michael P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown, Natasha S Crowcroft, on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group

- Летальность среди пациентов с инфекционным энцефалитом:
 - Общая – 12%
 - M.tuberculosis - 30% (3/10)
 - Varicella zoster virus – 20% (2/10)
- Летальность среди пациентов с энцефалитом, ассоциированным с аутоантителами – 56% (9/16) !!!
 - большинство случаев были идентифицированы при повторном изучении образцов от пациентов с неуточненным генезом энцефалита, **задержка диагноза и адекватной терапии могла быть причиной высокой частоты неблагоприятных исходов**

Аутоиммунные энцефалиты: недооцененная реальность

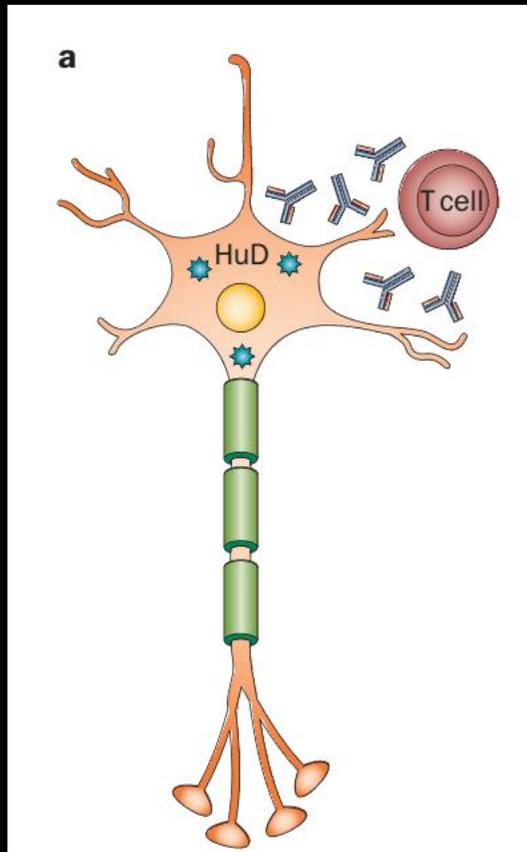
- California Encephalitis Project, 2007-2011
- Рутинное тестирование ЦСЖ на anti-NMDAR
- Анти-NMDAR энцефалит у лиц в возрасте до 30 лет диагностировался в 4,5 раза чаще, чем ВПГ-1 энцефалит (41,0% vs 9,0%, $p < 0,01$)
- Анти-NMDAR энцефалит – 32 из 79 случаев энцефалита первоначально неустановленной этиологии (40,5% !!!)
- 65% случаев – лица младше 18 лет, чаще женщины



Вопрос 3

**Какие
патогенетические
механизмы
находятся в
основе
аутоиммунных
поражений ЦНС?**

В настоящее время выделены 3 группы аутоантител при аутоиммунных поражениях ЦНС



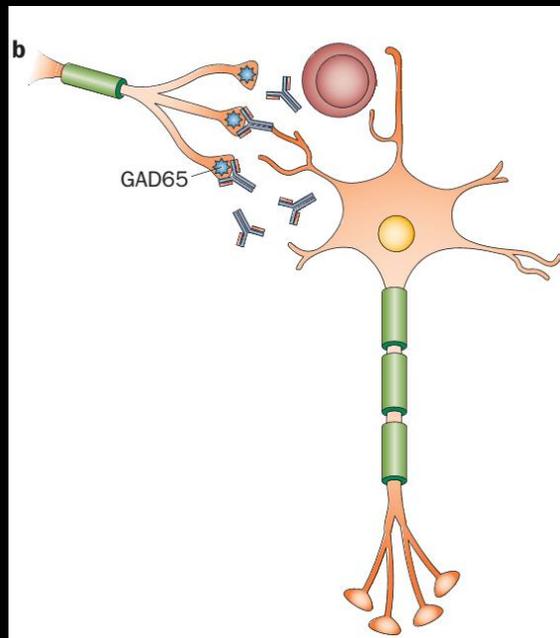
Hu, CRMP5, Ma1 (Ta),
Yo (CDR1/2), Ri, Tr,
Gephyrin, GABARAP и
др. протеины

- 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

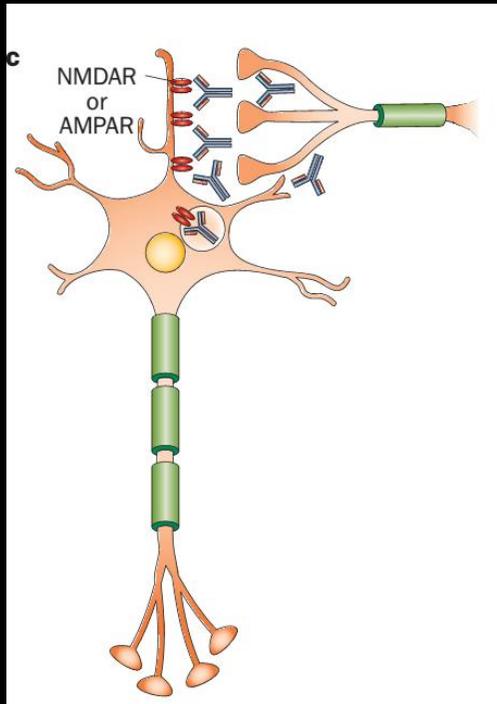
В настоящее время выделены 3 группы аутоантител при аутоиммунных поражениях ЦНС



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

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**
- 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 сшивок между рецепторами и их интернализация
- **хороший ответ на иммуносупрессивную терапию** даже при длительном течении заболевания

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

Паранеопластический vs аутоиммунный энцефалит

Паранеопластический энцефалит

- встречается относительно редко
- преимущественно у пожилых
- практически всегда есть системная онкопатология
- в основе – необратимый Т-клеточный цитотоксический ответ на внутриклеточные нейрональные АГ
- монофазное клиническое течение
- ограниченный ответ на лечение

Аутоиммунный энцефалит

- встречается значительно чаще
- в любом возрасте, но особенно часто у детей, подростков, молодых взрослых, преимущественно у иммунокомпетентных
- может встречаться как при наличии, так и без новообразования
- в основе – обратимая дисфункция нейронов в результате обратимого взаимодействия аутоантител с поверхностно-клеточными и синаптическими АГ нейронов
- иногда рецидивирующее клиническое течение
- хороший ответ на терапию с полным выздоровлением в 70-80%



Вопрос 4

**Как клинически
проявляются
наиболее
распространенные
аутоиммунные
энцефалиты?**

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

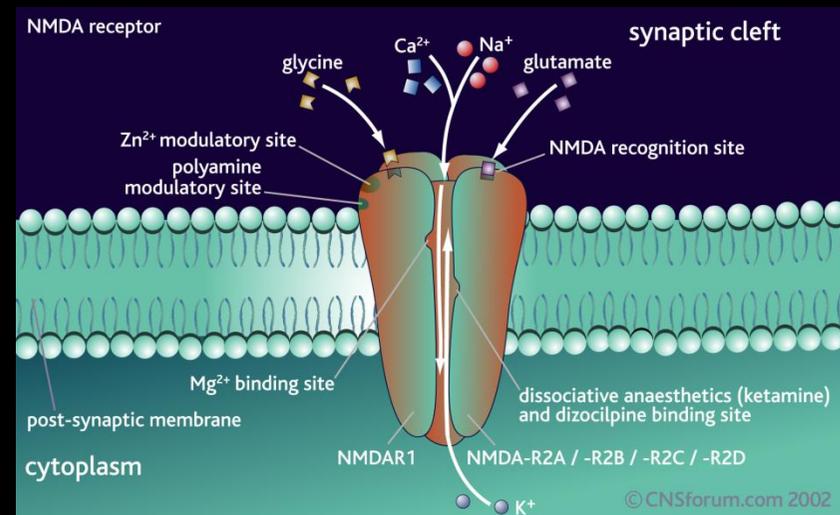
Lauren H Sansing, Erdem Tüzün, Melissa W Ko, Jennifer Baccon, David R Lynch and Josep Dalmau*

- 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**

NMDA рецепторы

- ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспарат, 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-реципиента
- 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



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

Paraneoplastic Anti–N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma

Josep Dalmau, MD, PhD¹, Erdem Tüzün, MD¹, Haiyan Wu, PhD¹, Jaime Masjuan, MD², Jeffrey E. Rossi, BA¹, Alfredo Voloschin, MD³, Joachim M. Baehring, MD⁴, Haruo Shimazaki, MD, PhD⁵, Reiji Koide, MD⁶, Dale King, MD⁷, Warren Mason, MD⁸, Lauren H. Sansing, MD¹, Marc A. Dichter, MD, PhD¹, Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD¹, and David R. Lynch, MD, PhD¹

- 12 женщин, возраст 14-44 лет
- психиатрическая симптоматика, амнезия, судороги, частые дискинезии, нестабильность автономной нервной системы, нарушение уровня сознания, часто необходимость в ИВЛ
- у всех в сыворотке крови и ЦСЖ – АТ к NMDA рецепторам
- 11 женщин – тератома яичников, 1 женщина – тератома средостения
- у 8/9 женщин удаление тератомы и иммунотерапия привели к значительному улучшению состояния или полному выздоровлению
- 2/3 женщин без удаления тератомы погибли вследствие неврологически обусловленных причин

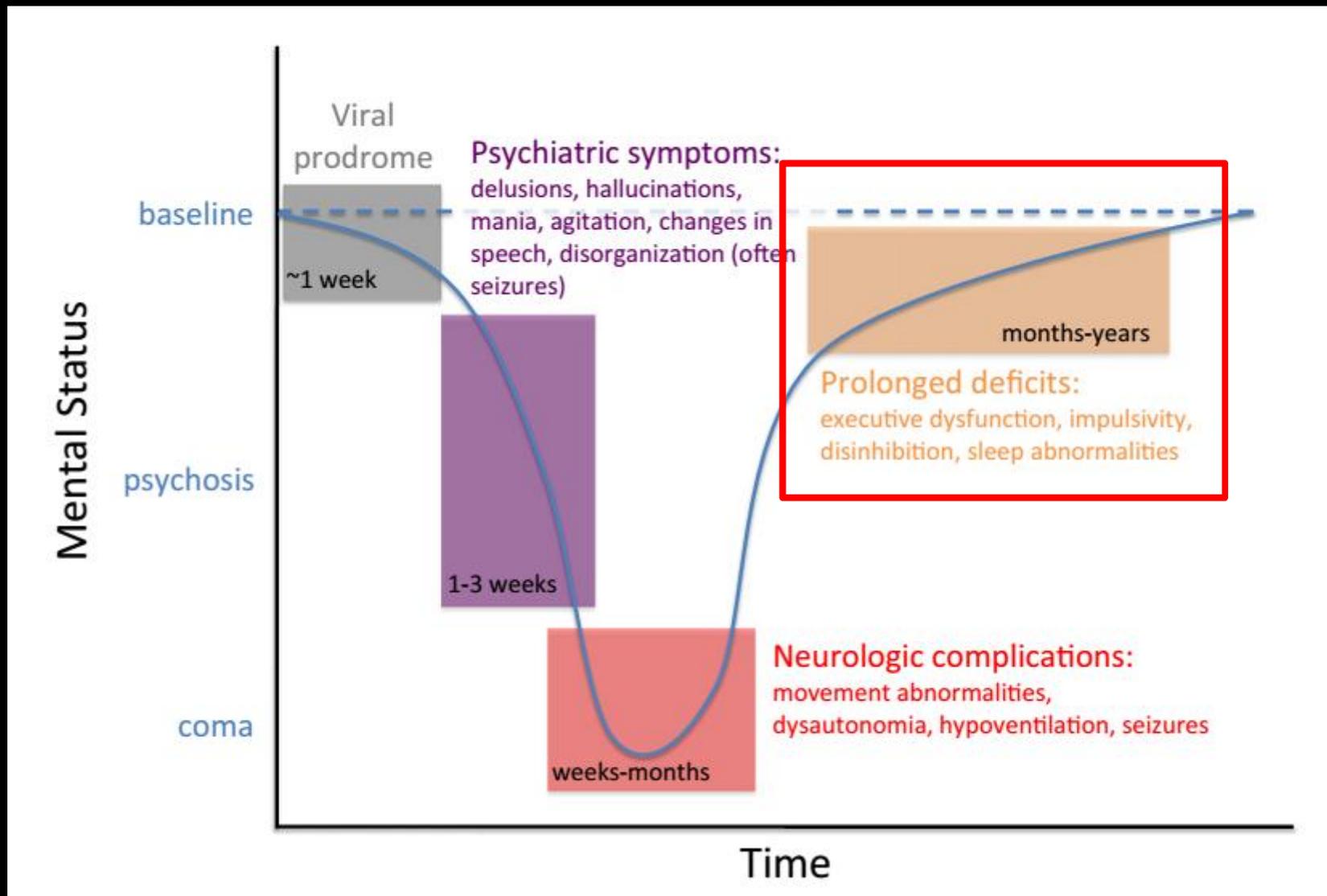
Что точно известно про анти-NDMAR энцефалит на сегодня?

- 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, амнезия)
- быстрое ухудшение психического статуса в течение 1-14 дней
- при прогрессировании - нарушение уровня сознания, автономная дисфункция, расстройства движений, кома

Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита



Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита в отдаленные сроки заболевания



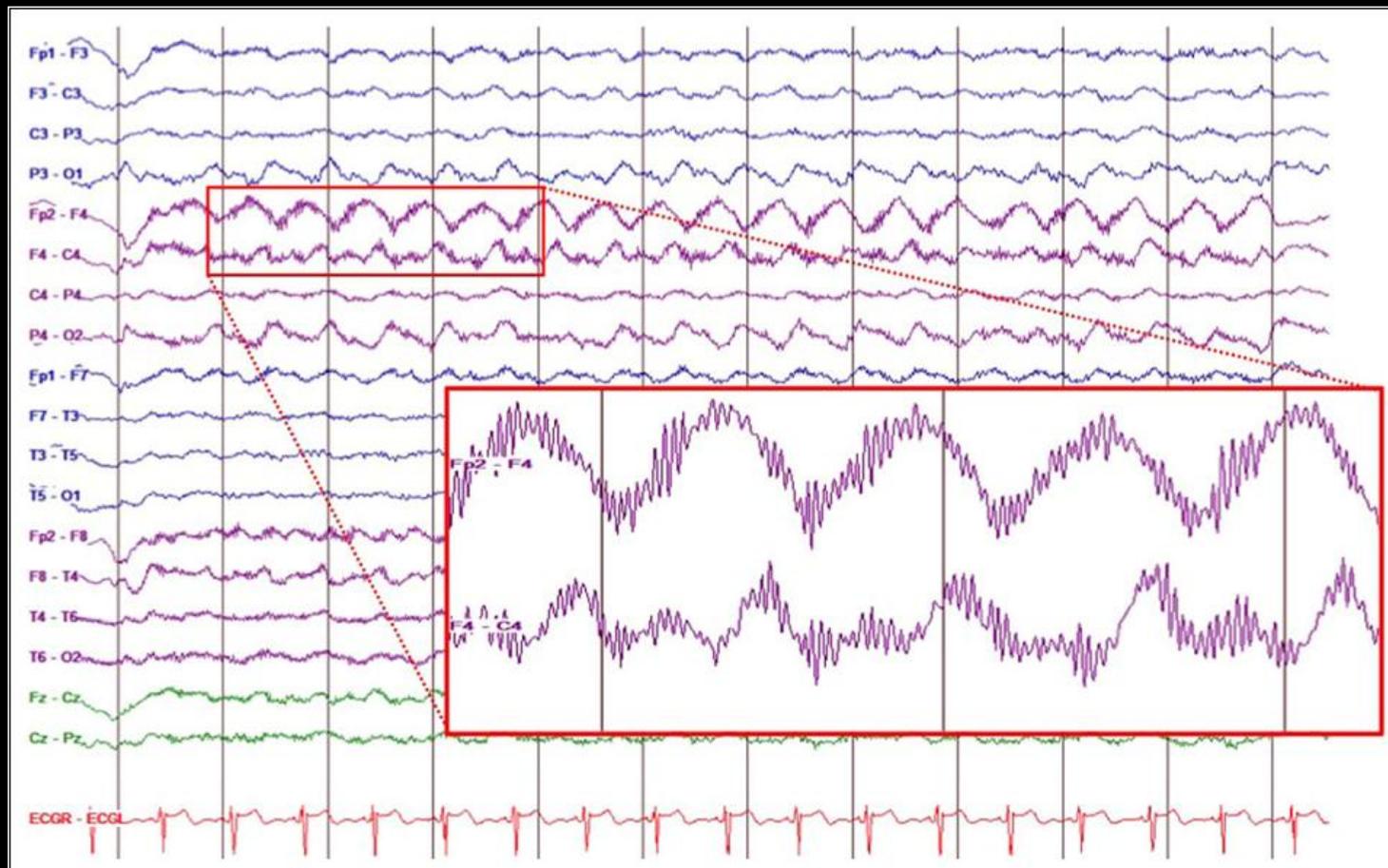
Наиболее типичные проявления при анти-NMDAR энцефалите

- **Психиатрические (ЧАСТО)**
 - изменения личности и поведения, раздражительность, тревога, агрессивное поведение, бред, паранойя, кататония
- **Нарушение кратковременной памяти (РЕДКО)**
 - как при лимбическом энцефалите
- **Судороги**
 - парциальные комплексные или генерализованные
- **Нестабильность автономной нервной системы**
 - гипертермия (иногда перемежающаяся с гипотермией), гиповентиляция, колебания АД, тахикардия или брадикардия, констипация
- **Расстройства движений (обычно без ЭЭГ свидетельств об эпилептической активности):**
 - орофациальные дискинезии, дистоническая поза конечностей, хореоатетоидные движения, окулогирный криз, миоклонус, опистотонус

Параклиническая диагностика при анти-NDMAR энцефалите

- **ЦСЖ:**
 - лейкоцитоз, увеличение концентрации белка, нормальная глюкоза, олигоклональные полосы и повышенный индекс IgG (~ 80% случаев)
- **Электроэнцефалография**
 - часто: очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений
 - иногда: эпилептическая активность
 - «**extreme delta brush**» (специфичен для анти-NDMAR энцефалита)
- **МРТ головного мозга**
 - зоны гиперинтенсивности на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе мозга (~ 50% случаев)
 - отклонения на МРТ, как правило, не изменяются во время течения заболевания и не коррелируют с его тяжестью

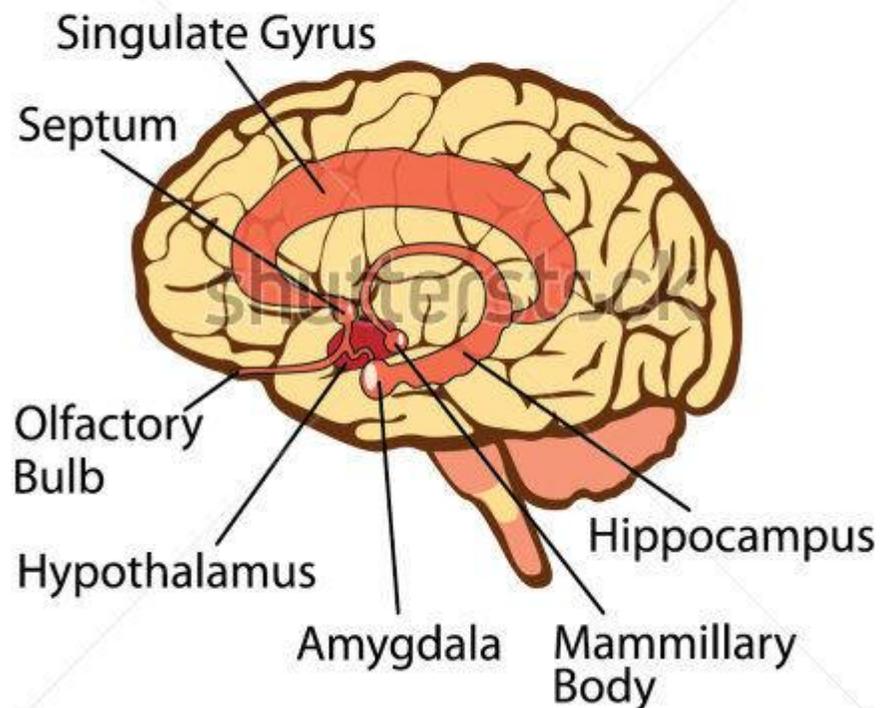
ЭЭГ паттерн «extreme delta brush» является специфичным для анти-NDMAR энцефалита



Характеризуется ритмической продолжительной дельта активностью с наложенной бета активностью на каждой дельта волне

Лимбическая система: структура и функции

LIMBIC SYSTEM STRUCTURES



www.shutterstock.com · 142306873

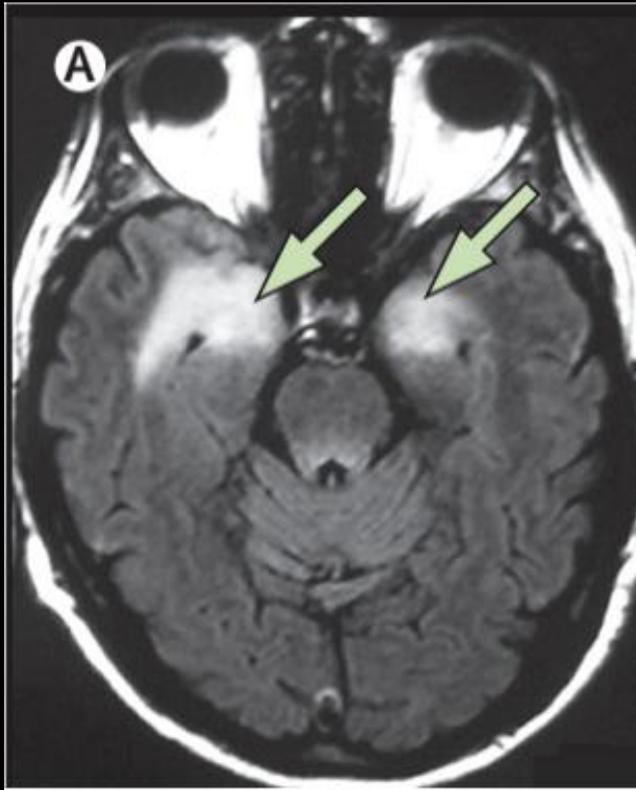
Палеокортекс (включая обонятельные луковицы и прозрачную перегородку), архикортекс (гиппокамп, поясная извилина), мезокортекс (островковая кора, парагиппокамповая извилина), подкорковые структуры (миндалины мозга, ядра перегородки и таламуса, мамиллярные тельца, гипоталамус)

- организация кратковременной и долговременной памяти
- формирование мотиваций, эмоций, поведенческих реакций
- участие в обучении
- регуляция функции внутренних органов
- обонятельная функция
- организация простейшей мотивационно-информационной коммуникации (речи)
- организация цикла бодрствование - сон

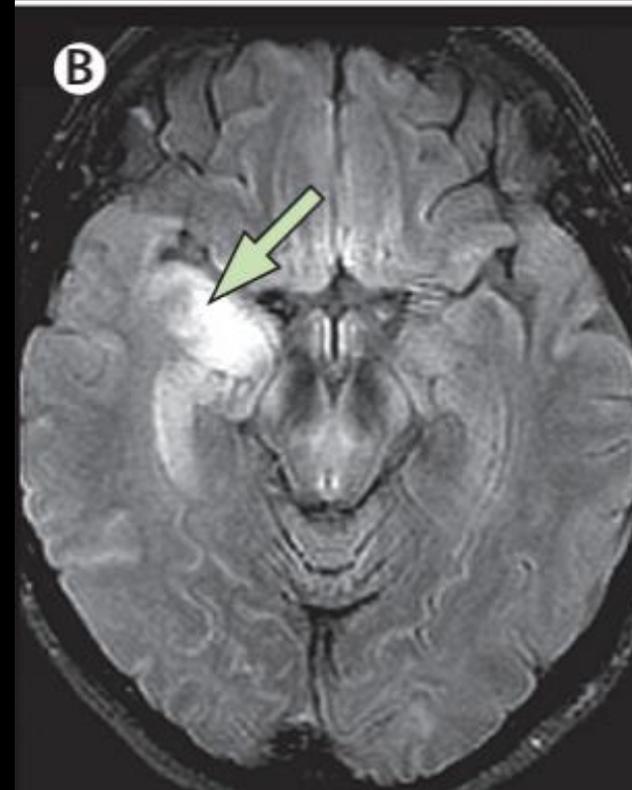
Лимбический энцефалит (ЛЭ)

- Подострое развитие спутанности сознания, нарушений памяти (**прежде всего, кратковременной**), эмоциональных и поведенческих расстройств, часто судорожного синдрома
- Умеренный плеоцитоз в ЦСЖ у 60-80%, олигоклональные цепи и - IgG индекс ~ у 50% пациентов
- МРТ: часто гиперинтенсивный сигнал на T2/FLAIR изображениях в медиальных областях височных долей (**как правило, двусторонний**)
- Два иммунологических субтипа:
 - **паранеопластический ЛЭ** (Hu, Ma2 AT) – ассоциация с определенными опухолями, плохой ответ на иммуносупрессивную терапию
 - **аутоиммунный ЛЭ** (LG1, GABA_BR, AMPAR, GAD и др.) – хороший ответ на иммуносупрессивную терапию

МР-картина поражений лимбической системы может быть разного генеза!



ЛЭ: двустороннее поражение медиальных областей височных долей (гиперинтенсивный сигнал в T2/FLAIR режимах)

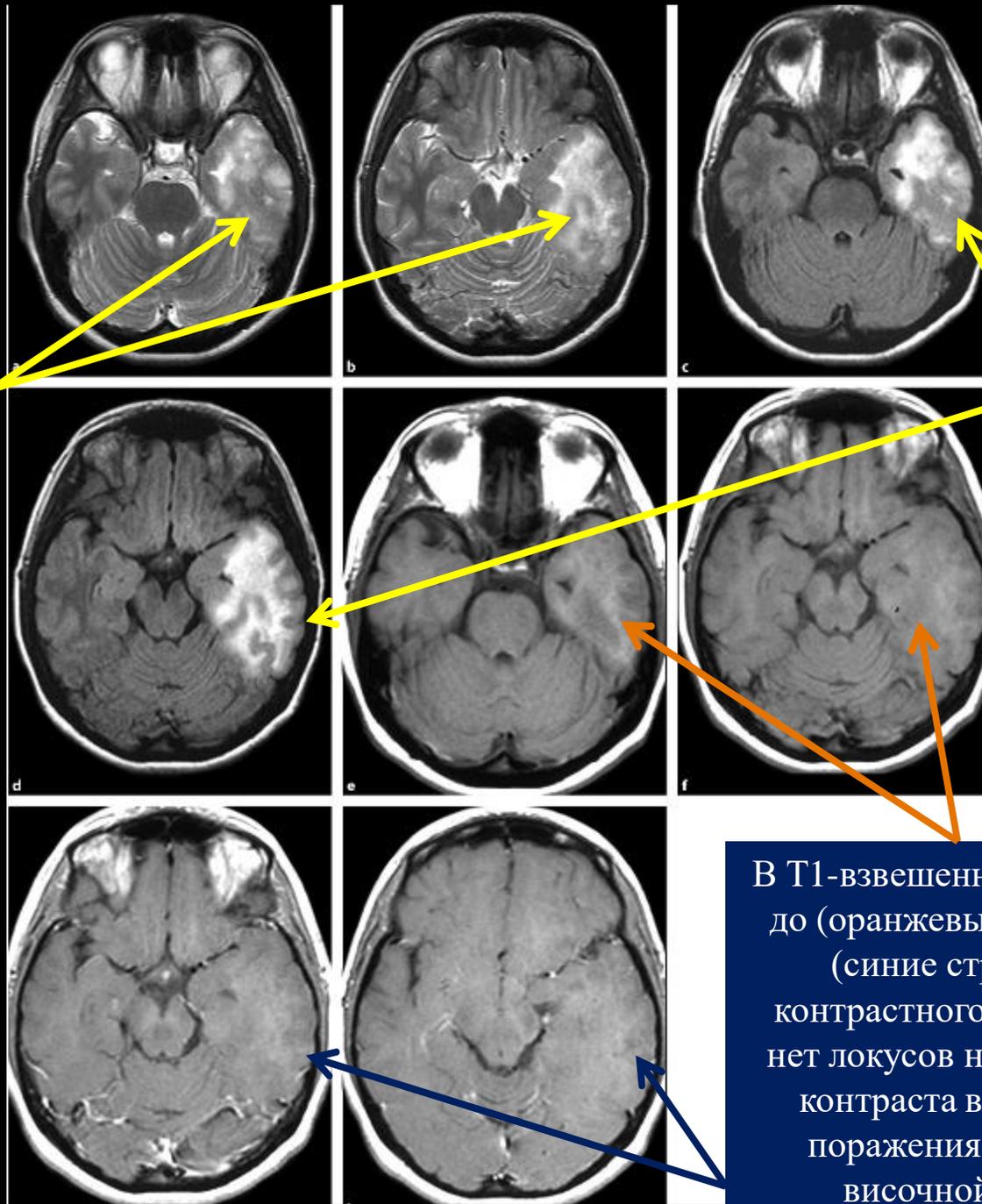


Верифицированная глиома – имитирует ЛЭ (одностороннее вовлечение гиппокампа справа)

Гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях в левой височной доле

ВПГ 1 энцефалит: МРТ

Kornienko V., Pronin I.
Diagnostic
Neuroradiology (2009)



Гиперинтенсивный сигнал в режиме FLAIR в левой височной доле

В T1-взвешенном режиме до (оранжевые) и после (синие стрелки) контрастного усиления нет локусов накопления контраста в области поражения в левой височной доле



Вопрос 5

**Какие
психиатрические
заболевания может
симулировать
аутоиммунный
энцефалит?**

Часть пациентов с первым эпизодом психоза либо диагностированной шизофренией могут на самом деле иметь аутоиммунный энцефалит

Table 1 Demographic and clinical data for antibody positive cases

Patient	Antibody, titre	Sex	Age	Illness duration at intake/assay (days)	Positive psychotic symptoms	Negative psychotic symptoms	Cognitive deficits	Time to recovery, time to relapse, (months)	Total follow up (months)
1.	NMDAR score 2	M	21	4	Grandiose and paranoid delusions, delusions of control	Anergia, poor motivation	Verbal fluency	6, n/a	36
2.	NMDAR score 1	M	28	730	Auditory verbal hallucinations. Paranoid delusions, delusions of control	No	No	Chronic	36
3.	VGKC 1435 pM	F	22	14	Paranoid delusions, thought disorder	Poor self care and motivation, anergia	Working memory	6, 12	12
4.	NMDAR score 1.5	M	19	88	Auditory verbal hallucinations, thought disorder, paranoid grandiose delusions	Poor motivation, social withdrawal, incongruent affect	Recall and verbal fluency	5 (partial), n/a	7

- ретроспективное исследование сывороток крови 46 пациентов с впервые возникшим эпизодом психоза
- у 4 (6,4%) – обнаружены аутоАТ (3 пациента – анти-NMDAR, 1 пациент – анти-VGKC)
- у всех 4 пациентов с аутоАТ была диагностирована шизофрения согласно критериям DSM-IV

У пациентов с диагностированной шизофренией детектируются разнообразные аутоАТ к различным отделам головного мозга

Table 1

Anti-brain autoantibodies assays for different substrates and fluorescence patterns in cases and controls.

	Cases (%) (n. 30)	Controls (%) (n. 39)	OR	P value
Total	53.3 (16)	5.1 (2)	21.14	* < 0.0001
Anti hypothalamus	30 (9)	5.1 (2)	7.929	*0.0074
Nucleus-cytoplasmic	13.3 (4)	5.1 (2)	2.84	0.39
Neuroendothelium	10 (3)	0 (0)	20.96	*0.005
Neurofilaments	3.3 (1)	0 (0)	4.01	0.43
Anti hippocampus	46.7 (14)	2.6 (1)	33.25	* < 0.0001
Nucleus-cytoplasmic	36.6 (11)	2.6 (1)	22.0	*0.003
Neuroendothelium	23.3 (7)	2.6 (1)	11.57	*0.01
Neurofilaments	0 (0)	0 (0)	–	–
Anti cerebellum	30 (9)	5.1 (2)	7.929	*0.0074
Nucleus-cytoplasmic	13.3 (4)	5.1 (2)	2.84	0.39
Neuroendothelium	20 (6)	0 (0)	20.96	*0.005
Neurofilaments	3.3 (1)	0 (0)	4.01	0.43

- исследование случай-контроль
- 30 пациентов с диагностированной шизофренией, 39 здоровых волонтеров

У пациентов с шизофренией статистически значимо чаще детектируются аутоАТ к различным участкам мозга по сравнению с группой контроля (диффузное нарушение проницаемости ГЭБ и активация аутоиммунитета как возможные элементы патогенеза шизофрении?)

Case No./ Sex/Age, y	Diagnosis ^a	Illness Duration	MRI	EEG	Serum Antibody Titer			
					IgA	IgG	IgM	Epitope
1/F/25	Disorganized SCZ → NMDA-R encephalitis	First episode	Normal	Irregular alpha-EEG	100	1000	Negative	NR1a
2/F/18	Catatonic SCZ → NMDA-R encephalitis	First episode	Normal	Irregular alpha-EEG, intermittent diffuse theta activity	Negative	3200	Negative	NR1a

- исследование сывороток крови 121 пациента с шизофренией, 70 пациентов с глубокой депрессией, 38 пациентов с пограничным расстройством личности, 230 здоровых лиц
- АТ к NMDAR обнаружены у 15 субъектов: у 9,9% с шизофренией, 2,8% с глубокой депрессией, 0% с пограничным расстройством личности, 0,4% здоровых лиц
- у 2 пациентов (1,6%) с первоначально диагностированной шизофренией выставлен диагноз аутоиммунного энцефалита (специфические IgG NR1 АТ обнаружены в сыворотке крови и ЦСЖ)
- остальные серопозитивные пациенты имели АТ классов IgA и/или IgG или АТ против NR1a/NR2b – не специфичные для NMDAR энцефалита)

Increased Prevalence of Diverse
N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor
Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis
of Schizophrenia

JAMA Psychiatry. 2013;70(3):271-278

- систематический обзор и мета-анализ 7 исследований (1441 пациент)
- оценка наличия анти-NMDAR АТ в сыворотке крови пациентов с шизофренией или первым эпизодом психоза
- 115 пациентов (7,98%, 95% ДИ 6,69-9,50) имели АТ к NMDAR рецепторам
- 21 пациент (1,46%, 95% ДИ 0,94-2,23%) имели АТ к NMDAR рецепторам IgG класса
- только анти-NMDAR IgG АТ встречались статистически значимо чаще у пациентов с шизофренией или первым эпизодом психоза по сравнению с группой контроля

Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis† *Psychological Medicine* (2014), 44, 2475–2487

T. A. Pollak^{1,2*}, R. McCormack^{1,2}, M. Peakman^{3,4}, T. R. Nicholson² and A. S. David²

Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Patient with Previous Psychosis and Neurological Abnormalities: A Diagnostic Challenge

R. David Heekin,¹ Maria C. Catalano,² Alfred T. Frontera,³ and Glenn Catalano⁴

- Женщина с дебютом полиморфной психиатрической симптоматики в возрасте 24 лет
- Несколько госпитализаций в психиатрические и реабилитационные клиники (в 24 года, 33 года, 38 лет), множественные модификации схем терапии (оланзапин, вальпроевая кислота, галоперидол, мезоридазин, ламотриджин, арипипразол и др.), флюктуирующее течение заболевания
- Последняя госпитализация: кататония, затем вегетативная дисавтономия, лихорадка, несколько эпизодов тонико-клонических судорог
- В сыворотке крови детектированы анти-NMDAR АТ, онкопоиск не выявил наличия злокачественных новообразований
- Несколько курсов иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии (пульс-терапия ГКС, внутривенный нормальный иммуноглобулин человека, поддерживающая пероральная терапия ГКС) – разрешение неврологических и психиатрических отклонений
- При последующем наблюдении > 1 года – без ухудшений и рецидивов

A 16-year-old girl with anti-NMDA-receptor encephalitis and family history of psychotic disorders

Neil Cleland¹,
Samuel Lieblich²,
Martin Schalling³,
Christoffer Rahm^{2,4}

Acta Neuropsychiatrica 2015

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diagnosed as schizophrenia: complexities in diagnosis and treatment

Neuropsychiatric Disease and Treatment 2015;11: 1437–1442

Chaohua Huang^{1,2,4,*}
Yukun Kang^{1,*}
Bo Zhang¹
Bin Li¹
Changjian Qiu¹
Shanming Liu¹
Hongyan Ren^{1,2}
Yanchun Yang¹
Xiehe Liu¹
Tao Li¹⁻³
Wanjuan Guo^{1,2}

Early recognition of anti-N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis presenting as acute psychosis

Tidswell et al.

Australasian Psychiatry
21(6) 596–599

Роль аутоАТ при других состояниях в психиатрической практике

Autoimmune Frontotemporal Dementia

A New Nosological Entity?

Alzheimer Dis Assoc Disord 2017;00:000–000

Barbara Borroni, MD, Marta A. Manes, MD,* Antonella Alberici, MD,**

"Autoimmune Epilepsy": Encephalitis With Autoantibodies for Epileptologists

Epilepsy Currents, Vol. 17, No. 3 (May/June) 2017 pp. 134–141

Christian G. Bien,^{1*} Martin Holtkamp²

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology

JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5429
Published online February 6, 2017.

Divyanshu Dubey, MD; Abdulradha Alqallaf, MD; Ryan Hays, MD; Matthew Freeman, MD; Kevin Chen, MD; Kan Ding, MD; Mark Agostini, MD; Steven Vernino, MD, PhD



Вопрос 6

**В каких случаях
ВОЗМОЖНО
заподозрить
наличие
аутоиммунного
энцефалита?**

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

Consensus Document on Encephalitis • CID • 1

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Luring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J-P. Stahl,⁸ A. Mailles,⁹ M. Drebot,¹⁰ C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹² M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ J. Granerod,²⁰ C. Jones,^{21,22} K. Eastwood,²³ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Glaser,²⁹ on behalf of the International Encephalitis Consortium

Диагностические критерии **для энцефалита и энцефалопатии** предположительно инфекционного или аутоиммунного генеза:

- **Большой критерий** (обязателен):
 - Пациент, обращающийся за медицинской помощью, **имеет нарушение психического (ментального) статуса**: сниженный или нарушенный уровень сознания, летаргию или изменения личности, **длящиеся 24 часа и более**, при этом альтернативные причины, которые объяснили бы данное нарушение, отсутствуют

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

Consensus Document on Encephalitis • CID • 1

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Luring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J-P. Stahl,⁸ A. Mailles,⁹ M. Drebot,¹⁰ C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹² M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ J. Granerod,²⁰ C. Jones,^{21,22} K. Eastwood,²³ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Glaser,²⁹ on behalf of the International Encephalitis Consortium

Диагностические критерии для энцефалита и энцефалопатии предположительно инфекционного или аутоиммунного генеза:

- **Малые критерии** (2 – для возможного (possible) энцефалита, 3 и более – для вероятного (probable) или подтвержденного (confirmed):
 - лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение 72 ч до или после госпитализации;
 - впервые возникшие генерализованные или парциальные судороги;
 - впервые появившаяся очаговая неврологическая симптоматика;
 - лейкоцитоз ЦСЖ $\geq 5/\text{мм}^3$;
 - патологические изменения паренхимы мозга при нейровизуализации;
 - патологические отклонения ЭЭГ, сопоставимые с энцефалитом и не связанные с другими причинами.

Энцефалит vs энцефалопатия

- **Энцефалит:**

- воспаление вещества головного мозга
- патоморфологический диагноз по сути
- клинический (с опорой на лабораторно-инструментальные методы обследования) диагноз на практике
- по этиологии:

- **инфекционный**

- первичный (непосредственно обусловлен инвазией инфекционного агента)
- вторичный (постинфекционный – ADEM, поствакцинальный и т.д.)

- **аутоиммунный и паранеопластический**

Энцефалит vs энцефалопатия

- **Энцефалопатия:**

- клинический синдром нарушения психического статуса
- симулирует энцефалит, не являясь им по сути (превалируют преимущественно функциональные нарушения)
- **клинически неотличима от энцефалита на момент дебюта состояния, однако разрешается в короткие сроки при устранении провоцирующего фактора**
- этиология разнообразна:
 - системные инфекции,
 - метаболические расстройства,
 - токсины,
 - гипоксия,
 - травма,
 - васкулиты и т.д.

Клиническая картина ВПГ энцефалита

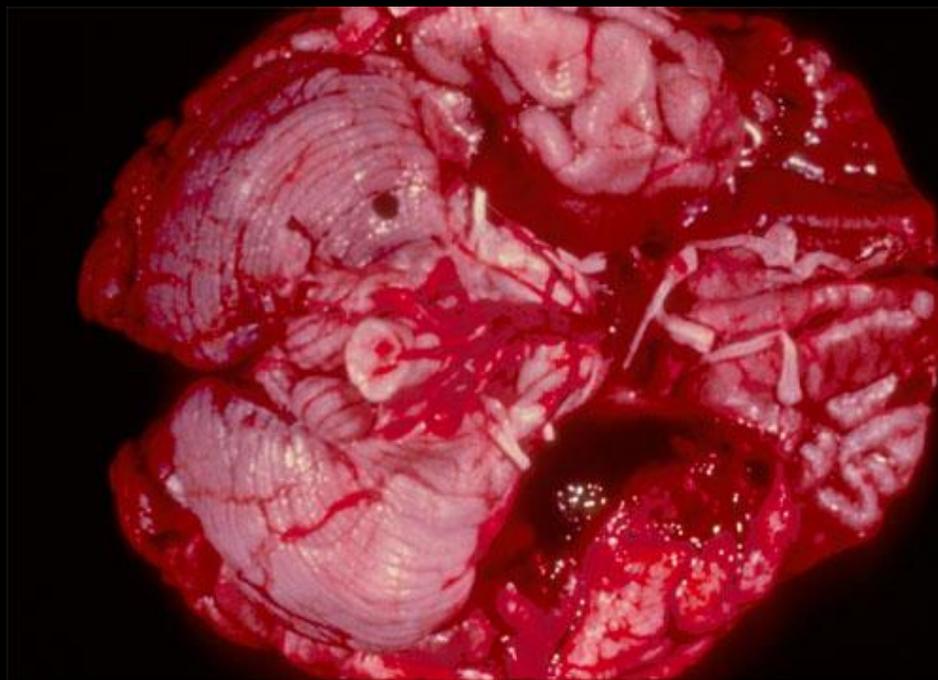
Типичная:

- острое начало
- лихорадка и головная боль (часто до появления неврологических отклонений)
- **нарушение уровня сознания**
- **дезориентация, изменения личности и поведения**
- судороги
- очаговая сенсомоторная неврологическая симптоматика

У пожилых лиц:

- подострое начало
- прогрессирующие амнестические и когнитивные нарушения
- нарушения поведения
- прогрессирующая сенсорная афазия
- прогрессирующая спутанность сознания
- синдром лобной доли (снижение самоконтроля, предвидения, творческой активности и спонтанных действий)
- прогрессирующая дизартрия + гиперсаливация

Крайне проблематично (если вообще возможно) дифференцировать между инфекционным и аутоиммунным генезом энцефалита на основании клинических данных и общедоступных параклинических (общеклиническое исследование ЦСЖ, ЭЭГ, МРТ) исследований



При любом синдроме
энцефалита / энцефалопатии
помним про **герпетический
энцефалит!**

Тактика при постановке клинического диагноза энцефалит

- **КЛИНИЧЕСКИЕ** признаки энцефалита ± изменения на КТ/МРТ ГМ ± патологические изменения в ликворе – как можно быстрее назначить **ацикловир 10 мг/кг** **каждые 8 ч** (доза корригируется по СКФ)
- Терапия ацикловиром отменяется **только при исключении герпетической этиологии энцефалита** (дважды отрицательная ПЦР ликвора на ВПГ-1,2 с интервалом в 3 дня, отсутствие патологических изменений на МРТ головного мозга)

Когда предполагать аутоиммунный генез энцефалит, если мы диагностировали энцефалит?

1. Исключены потенциальные этиологические агенты инфекционных энцефалитов (прежде всего, ВПГ-1, VZV, M.tuberculosis, L.monocytogenes, нейросифилис), **известен ВИЧ-статус пациента**
2. Клиническая картина укладывается в уже распознанные синдромы аутоиммунных поражений ЦНС (анти-NMDAR энцефалит, лимбический энцефалит и т.д.)
3. Клиническая картина не типична для классических инфекционных поражений ЦНС
4. У пациента имеются новообразования, диагностированные до дебюта неврологической симптоматики (паранеопластический генез?)
5. Пациент ухудшается на фоне проведения противовирусной и стандартной патогенетической терапии, используемой при нейроинфекциях
6. У пациента вначале появилась психиатрическая симптоматика, а затем – неврологическая
7. У пациента есть аутоиммунные заболевания / стигмы в анамнезе



Когда предполагать аутоиммунный энцефалит в психиатрической практике

Данные критерии предполагают включение аутоиммунного энцефалита в дифференциальный диагноз:

- Ø сниженный уровень сознания
- Ø головная боль
- Ø патологические позы или движения (орофациальные дискинезии, дискинезии конечностей)
- Ø нестабильность автономной нервной системы
- Ø очаговая неврологическая симптоматика
- Ø афазия или дизартрия
- Ø быстрое прогрессирование психоза несмотря на проводимую терапию
- Ø кататония
- Ø гипонатриемия
- Ø другие аутоиммунные заболевания (например, тиреоидит)



Когда предполагать аутоиммунный энцефалит в психиатрической практике

Данные критерии предполагают ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ на антинейрональные антитела у психиатрических пациентов:

- Ø лимфоцитарный плеиоцитоз в ЦСЖ или наличие олигоклональных цепей в ЦСЖ без признаков нейроинфекции
- Ø наличие судорожного синдрома
- Ø фациобрахиальные дистонические приступы (клонические судороги одной половины лица и руки)
- Ø предполагаемый злокачественный нейрорептический синдром
- Ø отклонения на МРТ головного мозга (особенно в лимбической зоне, атрофические изменения у молодых пациентов)
- Ø отклонения на ЭЭГ (медленная активность, эпилептическая активность, паттерн «extreme delta brush»)



Непереносимость / аномальные реакции на применение нейролептиков как возможный признак аутоиммунного энцефалита

- ретроспективный анализ 111 пациентов с анти-NMDAR энцефалитом во Франции
- психиатрическая симптоматика как первые признаки заболевания – у 59% (40% - зрительные и слуховые галлюцинации, 23% - депрессия, 23% - острый шизоаффективный эпизод, 6% - расстройство пищевого поведения)
- **40% пациентов первоначально госпитализированы в психиатрические отделения** (91% из них – женщины), средняя длительность госпитализации 9 дней (от 0,25 до 239 дней)
 - у 53% из них имелась неврологическая симптоматика на момент госпитализации в психиатрическое отделение, и еще у 38% она появилась в течение нескольких дней госпитализации
 - у **47% пациентов диагностирована непереносимость нейролептиков** (высокая лихорадка, ригидность мышц, мутизм или кома, биохимические признаки рабдомиолиза)
- **непереносимость нейролептиков и наличие неврологической симптоматики у пациентов с предполагаемым психиатрическим диагнозом может способствовать ранней диагностике аутоиммунного энцефалита**



Вопрос 7

**Каким образом
можно
верифицировать
аутоиммунные
поражения ЦНС?**

Ответ однозначен: определение специфических аутоАТ в крови и/или ЦСЖ

- Скрининг на АТ к глутаматным рецепторам (анти-NMDAR NR1 АТ IgG) и АТ VGKC-комплекса (LG1, CASPR2) - наиболее распространены
- Определение панели онконевральных АТ (Hu, Ma2, CV2/CRMP5, Ri, amphiphysin и др.)
- При отрицательном результате либо подозрении на более редкий синдром аутоиммунного поражения ЦНС – дополнительное определение других АТ (оптимально в условиях референс-лаборатории, способной в том числе выявлять ранее не описанные АТ)
- При недоступности диагностики – **иммуносупрессивная терапия с последующей оценкой ее эффективности (диагностика ex juvantibus)**

Оптимально определять аутоАТ не только в сыворотке крови, но и в ЦСЖ

- 250 пациентов, параллельное тестирование образцов сывороток и ЦСЖ
- все пациенты имели АТ к NMDAR в ЦСЖ, но только 214/250 пациентов - в сыворотке крови (**чувствительность теста в ЦСЖ и сыворотке крови - 100% vs 85,6%, соответственно**)
- титры АТ как в ЦСЖ, так и в сыворотке крови были статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятным исходом, а также у пациентов с наличием тератом
- вероятность рецидива анти-NMDAR энцефалита лучше коррелировала с титром АТ в ЦСЖ, чем в сыворотке крови
- Выводы:
 1. **Для выявления АТ к NMDAR оптимально использовать ЦСЖ**
 2. Титры АТ в ЦСЖ и сыворотке крови выше у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания и тератомами
 3. Титры АТ в ЦСЖ лучше коррелируют с вероятностью рецидива заболевания по сравнению с титрами АТ в сыворотке крови



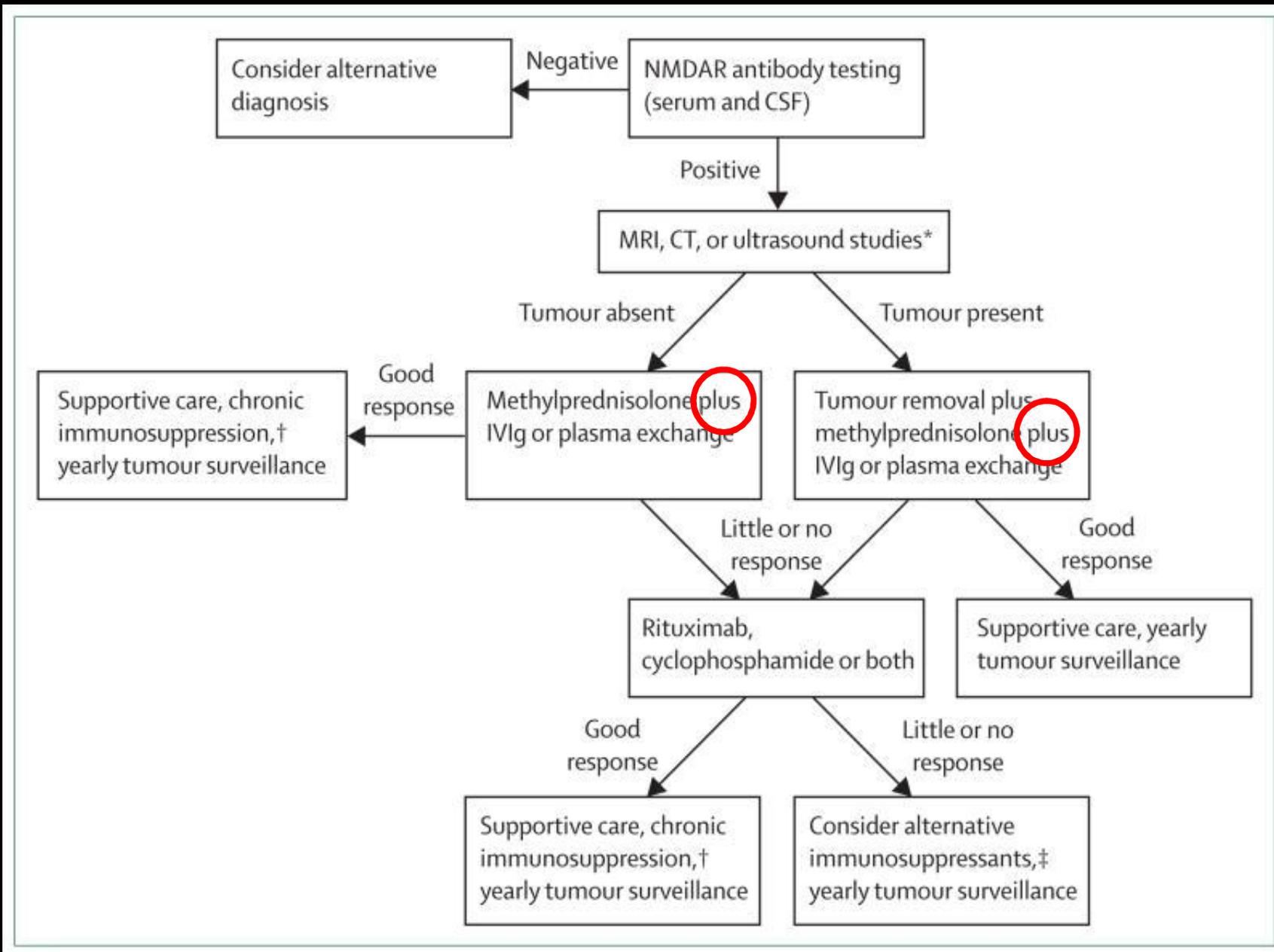
**Как лечить
аутоиммунный
энцефалит?**

Вопрос 8

Терапия аутоиммунных поражений ЦНС

- Терапия 1-ой линии:
 - пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г/сут 5-7 дней И/ИЛИ
 - внутривенный иммуноглобулин 0,4 г/кг 5-7 дней
 - плазмаферез
- Терапия 2-ой линии (при подтвержденном диагнозе аутоиммунного поражения ЦНС и неэффективности терапии 1-ой линии):
 - ритуксимаб или циклофосфамид или их сочетание, при сохраняющейся неэффективности терапии:
 - альтернативные иммуносупрессанты
- Параллельно осуществить онкопоиск, в случае диагностики новообразования обязательна противоопухолевая терапия (оптимально – радикальная)
- Если есть клиника паранеопластического поражения ЦНС, но не обнаружена опухоль – регулярный онкопоиск

Алгоритм терапии анти-NDMA энцефалита



Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides

OPEN ▲

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e207; doi: 10.1212/NXI.0000000000000207

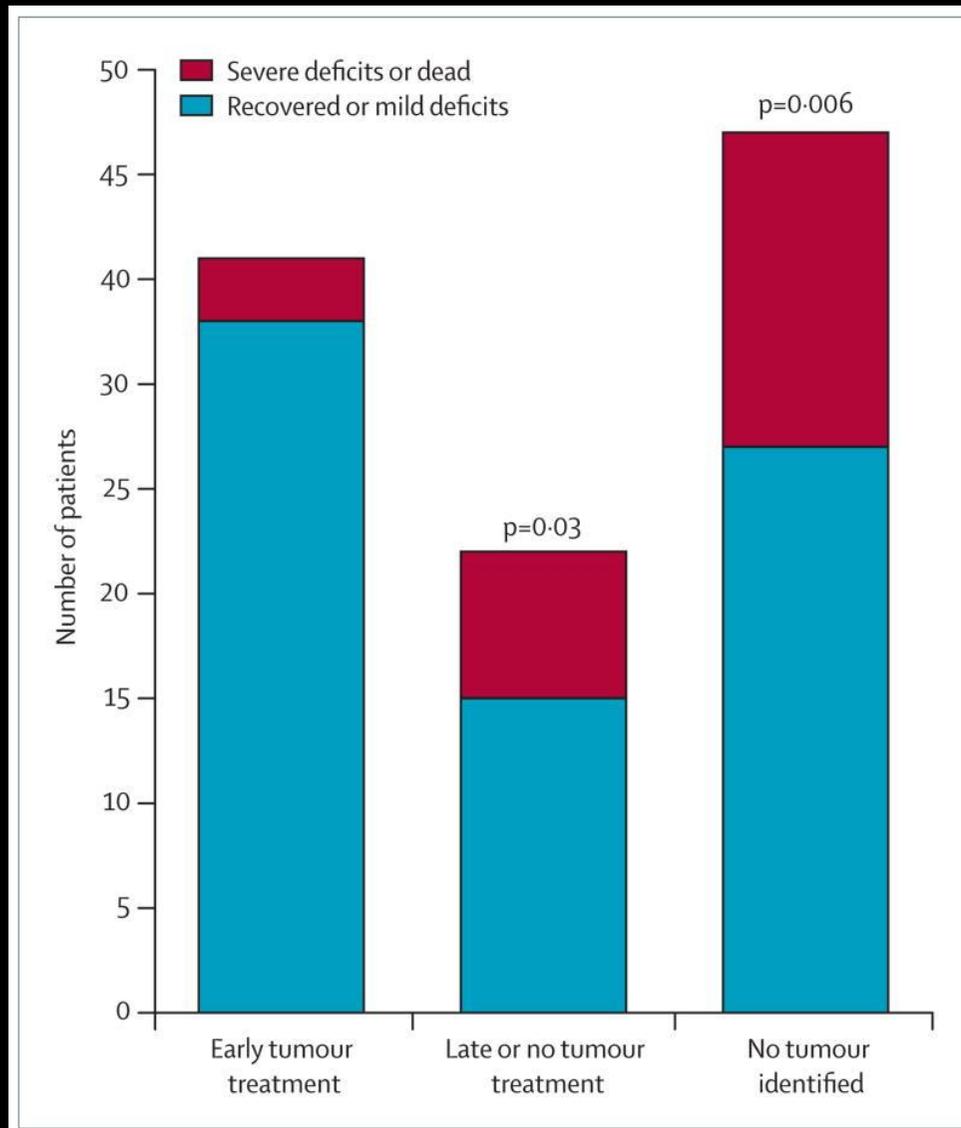
Müjgan Dogan Onugoren,
MD*
Kristin S. Golombek,

ABSTRACT

Objective: It was hypothesized that in encephalitides with autoantibodies directed to CNS surface antigens an antibody-removing intervention might speed up recovery.

- 19 пациентов с АТ к поверхностным нейрональным АГ (LG1 – 3, CASPR2 – 4, NMDAR – 7) и внутриклеточным нейрональным АГ (GAD – 5)
- Выполнение иммуноадсорбции (плазмафереза) в дополнение к терапии ГКС
- Ретроспективный анализ
- Клиническое улучшение у 9/14 пациентов с АТ к поверхностным нейрональным АГ сразу после выполнения иммуноадсорбции, ни у одного пациента с АТ к GAD
- **Добавление иммуноадсорбции к иммуносупрессивной терапии может ускорить выздоровление пациентов с аутоиммунным энцефалитом с АТ к поверхностным нейрональным АГ**

Ответ на терапию анти-NMDAR энцефалита при разной тактике ведения тератом

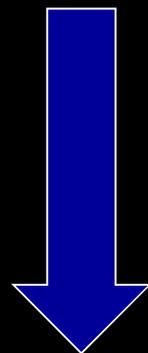


- Пациенты, у которых опухоль диагностирована и удалена в течение 4 месяцев от появления неврологических симптомов имели лучшие исходы по сравнению с пациентами, у которых опухоль удалена позже 4 месяцев или не удалена ($p=0,03$) и с пациентами без идентифицированной опухоли ($p=0,006$)

Р тератома при анти-NMDAR энцефалите должна диагностироваться и удаляться как можно раньше

Важность регулярного онкопоиска при паранеопластических поражениях нервной системы

44 пациента с разнообразными неврологическими поражениями (возраст 42-65 лет, 30 мужчин, 14 женщин)



- детальное общесоматическое обследование
- онкомаркеры и аутоиммунные маркеры
- паранеопластические маркеры

группа 1 – 28 пациентов (63,5%)
диагностирован рак различной локализации (предстательной железы, рак легких, кишечника, яичника, матки, первичный рак печени и др.)

группа 2 – 16 пациентов (36,5%)
у всех пациентов выявлены паранеопластические АТ, но не установлена первичная локализация новообразований

**В течение 3 мес – 2 лет
злокачественные опухоли
найжены у всех 16 пациентов**

На заметку

- Û аутоиммунные энцефалиты часто дебютируют с психиатрической симптоматики – важно быстро исключать органические поражения ЦНС (как инфекционные, так и аутоиммунные) у пациентов с не классическими проявлениями в рамках предполагаемой психиатрической патологии
- Û не все аутоиммунные энцефалиты можно объективизировать с помощью ЛП, ЭЭГ и нейровизуализации – для уточнения диагноза обязателен скрининг на аутоантитела
- Û часть аутоиммунных энцефалитов имеют хорошо очерченную клиническую картину – их легче верифицировать и правильно лечить, часть таких состояний только выявляются и детализируются
- Û не забываем про всестороннее обследование пациентов с аутоиммунными поражениями ЦНС (онкопоиск)
- Û при предполагаемом тяжелом энцефалите неясного генеза – как можно раньше ацикловир + внутривенный иммуноглобулин в терапевтических дозах с последующей оценкой эффекта терапии