

Аутоиммунный энцефалит: современные возможности диагностики и лечения

Врач-инфекционист УЗ «Городская клиническая инфекционная
больница» г. Минска, к.м.н., доцент Соловей Н.В.

12.02.2022

Расчетное число всех типов энцефалитов –
5-10 случаев на 100.000 населения
(для РБ – 500-1000 пациентов ежегодно?)

40-50% всех энцефалитов до сих пор
остаются нерасшифрованными...

Что является наиболее частой причиной энцефалитов / менингоэнцефалитов?

- *Испания, проспективное исследование:*

- менингоэнцефалит (91 пациент, 40,7% - верифицированы):

ВПГ-1 – 43,2%, VZV – 27,0%, реже ВПГ-2, энтеровирус, ЦМВ, вирус эпидемического паротита, вирус лимфоцитарного хориоменингита

- энцефалит (76 пациентов, 27,6% - верифицированы): ВПГ-1 – 71,4%, VZV – 19,1%, энтеровирус – 9,5%

- Не идентифицированы причины 70% энцефалитов и 60% менингоэнцефалитов

de Ory et al. J Med Virol 2012; 85:554

- *Франция, 2007 г., 253 пациента с энцефалитом (верификация – 52%):* ВПГ-1 – 42,0%, VZV – 15%, M.tuberculosis – 15%, L.monocytogenes – 10%

- Не идентифицированы причины 50% энцефалитов

Mailles et al. Clin Infect Dis 2009; 49:1838

- *Великобритания, 2005-2006 г.г., 203 пациента с энцефалитом:* ВПГ-1 – 19,0%, VZV – 5%, M.tuberculosis – 5%

- Не идентифицированы причины 37% энцефалитов

- Иммуноопосредованный энцефалит – 21%

Granerod et al. Lancet Infect Dis 2010; 10:835

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

Lancet Infect Dis 2010;

10: 825-34

	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

Аутоиммунный
энцефалит –
третий по частоте
встречаемости
после вирусных
энцефалитов и
ОРЭМ в данном
исследовании

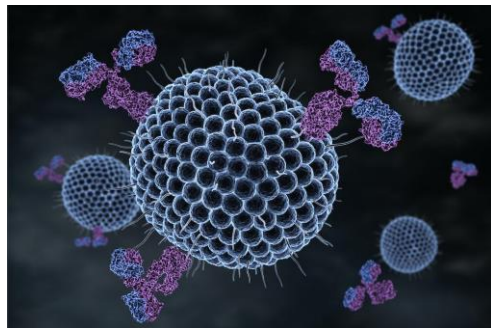
Преимущественно
иммунокомпетентные
лица

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 первоначально неуточненным генезом энцефалита, **задержка диагноза и адекватной терапии могла быть причиной высокой частоты неблагоприятных исходов**



Аутоиммунные энцефалиты в популяции в целом встречаются НЕ РЕЖЕ ИНФЕКЦИОННЫХ

- Популяционное исследование распространенности аутоиммунных и инфекционных энцефалитов в Миннесоте (США)
- Распространенность аутоиммунных энцефалитов (13,7 на 100.000 населения) статистически значимо не отличается от распространенности инфекционных (11,6 на 100.000 населения) ($p=0,63$)
- Число рецидивов заболевания и число повторных госпитализаций существенно выше в группе аутоиммунных энцефалитов

Autoimmune Encephalitis
Epidemiology and a Comparison
to Infectious Encephalitis

Аутоиммунные энцефалиты встречаются ГОРАЗДО ЧАЩЕ
ИНФЕКЦИОННЫХ инфекционных у пациентов молодого возраста

- California Encephalitis Project, 2007-2011
- Рутинное тестирование ЦСЖ на anti-NMDAR
- Аутоиммунный 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

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

- **Большой критерий** (обязателен): нарушение психического (ментального) статуса (качественные и/или количественные нарушения сознания, длящиеся 24 часа и более, не объяснимые какими-либо иными альтернативными причинами)
- **Малые критерии** (2 – для возможного (possible) энцефалита, 3 и более – для вероятного (probable) или подтвержденного (confirmed) энцефалита):
 - лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение 72 ч до или после госпитализации;
 - впервые возникшие генерализованные или фокальные судороги;
 - впервые появившаяся очаговая неврологическая симптоматика;
 - плеоцитоз ЦСЖ $\geq 5/\text{мкл}$;
 - патологические изменения паренхимы мозга при нейровизуализации;
 - патологические отклонения ЭЭГ, сопоставимые с энцефалитом и не связанные с другими причинами

Схожесть КЛИНИЧЕСКИХ проявлений для энцефалита и энцефалопатии ЛЮБОГО ГЕНЕЗА при первичном контакте с пациентом

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

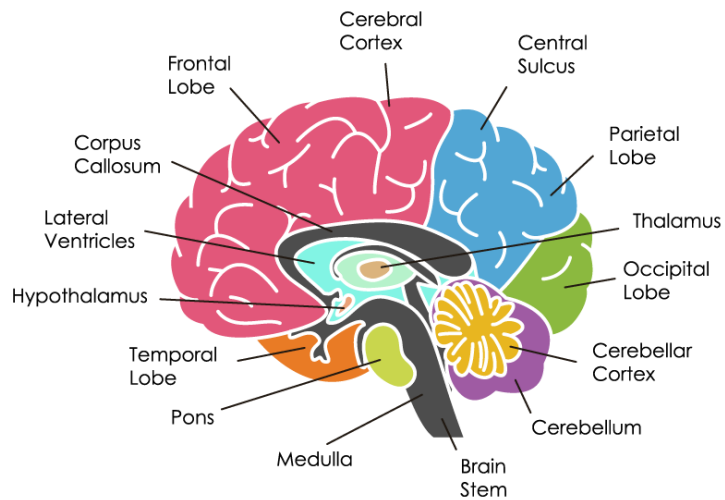
Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1114–28

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{3,4} A. S. Loring,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. H. Cope,¹³ M. R. Wilson,¹⁴ R. J. Whitley,^{15,16,17} J. Sullivan,¹⁸ J. Granerod,¹⁹ C. Jones,^{20,22} K. Eastwood,²² K. N. Ward,^{23,24} 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

Аутоиммунное поражение нервной системы -

- острое, подострое или хроническое заболевание,
- которое обусловлено развитием отклоняющегося от нормы (аберрантного) иммунного ответа организма к собственным антигенам,
- может быть паранеопластическим, параинфекционным или идиопатическим,
- и верифицируется путем обнаружения специфических аутоантител в сыворотке крови и/или цереброспинальной жидкости

Классификация АИЭ по локализации



- лимбический
- кортикальный / субкортикальный
- стриатальный
- диэнцефальный
- стволовой
- мозжечковый
- энцефаломиелит
- менингоэнцефалит
- комбинированный

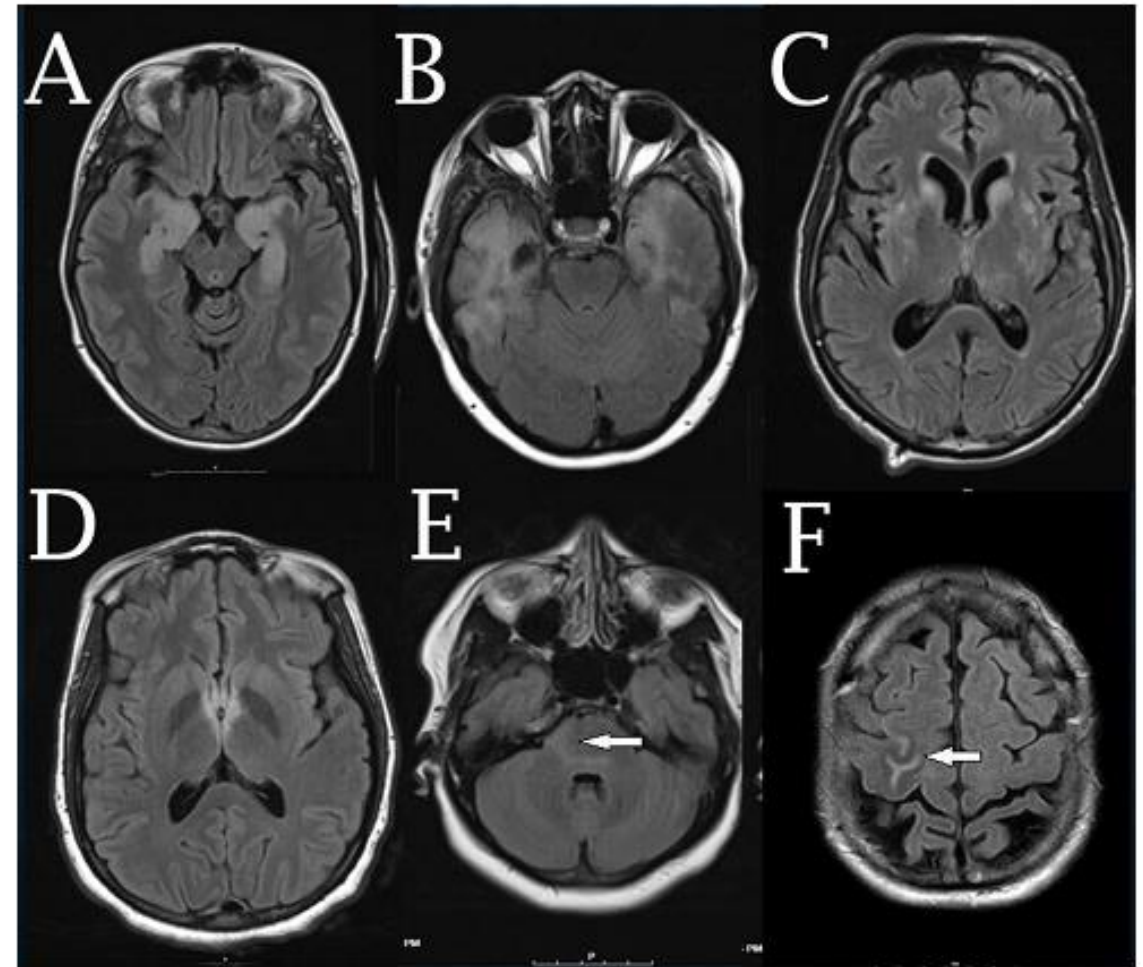


Figure 3 Anatomical subtypes of autoimmune encephalitis. (A) Limbic encephalitis, (B) cortical/subcortical encephalitis, (C) striatal encephalitis, (D) diencephalic encephalitis, (E) brainstem encephalitis (arrow), (F) meningoencephalitis (arrow).

Серологическая классификация АИЭ

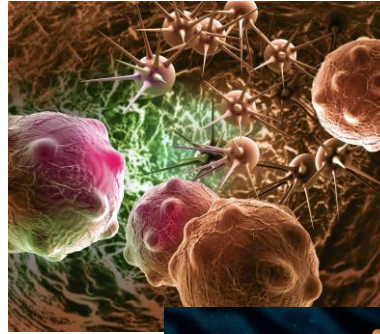
- АИЭ с антителами к внутриклеточным антигенам (классические онконевральные антитела)
- АИЭ с антителами к поверхностным антигенам и другим клинически значимым антигенам (NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GABAR A/B, DPPX, glycine receptor, AQP4, MOG, GFAP...).
- АИЭ с антителами к поверхностным антигенам с переменной диагностической значимостью (например, VGCC могут определяться без АИЭ, но ассоциированы с миастеническим синдромом Ламберта-Итона и приобретенной аутоиммунной атаксией)
- серонегативный аутоиммунный энцефалит

Этиологическая классификация АИЭ

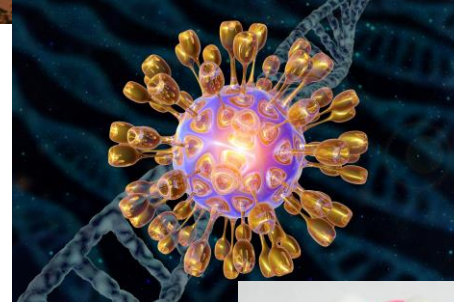
идиопатический



паранеопластический



постинфекционный



ятрогенный (ингибиторы
контрольных точек иммунного ответа и т.д.)



Взаимосвязь между
локализацией
патологического
процесса,
клиническими
проявлениями и
детектируемыми
аутоАТ

Table 2 Anatomical-clinical syndromes of autoimmune encephalitis

Anatomical classification of autoimmune encephalitis	Corresponding clinical syndromes	Possible associated antibodies
Limbic encephalitis	► Cognitive presentation ► Psychiatric presentation ► Epileptic presentation	Hu, CRMP5/CV2, Ma2, NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GAD65, GABABR, DPPX, mGluR5, AK5, Neurexin-3α antibodies
Cortical/subcortical encephalitis	► Cognitive presentation ► Seizure presentation	PCA-2 (MAP1b), NMDAR, GABA A/B R, DPPX, MOG antibodies
Striatal encephalitis	► Movement disorder presentation	CRMP5/CV2, DR2, NMDAR, LGI1, PD10A antibodies
Diencephalic encephalitis	► Autonomic presentation ► Sleep disorder presentation	Ma 1–2, IgLON5, DPPX, AQP4 antibodies
Brainstem encephalitis	► Cognitive presentation ► Movement disorder presentation ► Cranio-bulbar presentation	Ri, Ma 1–2, KLHL11, IgLON5, DPPX, AQP4, MOG, GQ1b antibodies
Cerebellitis or cerebellar degeneration	► Ataxic presentation	Hu, Ri, Yo, Tr, CASPR2, KLHL11, NIF, mGluR1, GAD65, VGCC antibodies
Meningoencephalitis	► Cognitive presentation ► Seizure presentation ► Meningeal presentation	GFAP antibody or seronegative AE
Encephalomyelitis	► Movement disorder presentation including PERM and SPS ► Spinal presentation ► Opticospinal presentation	GAD65, amphiphysin, glycine receptor, PCA-2 (MAP1B), GABA A/B R, DPPX, CRMP5/CV2, AQP4, MOG antibodies
Possible associated peripheral syndromes		
Neuropathy/neuronopathy	► Ataxic presentation ► Sensorimotor presentation	Hu, PCA-2 (MAP1B), CRMP5, Amphiphysin, CASPR2, CASPR1, CONTACTIN1, NIF155 antibodies
Autonomic neuropathy/ganglionopathy	► Autonomic presentation	Hu, CRMP5, anti-ganglionic AChR antibodies
Neuromuscular junction dysfunction	► Myasthenic presentation	VGCC, AChR antibodies
Myopathy	► Motor presentation	Striational antibodies

AChR, Acetyl Choline Receptor; AE, autoimmune encephalitis; AK5, Adenylate kinase 5 Ab ; AMPAR, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor ; AQP4, aquaporin-4; CASPR, Contactin-associated protein-like ; CRMP5, Collapsin response mediator protein 5 ; DPPX, Dipeptidyl-peptidase-like protein 6 ; GABAR, Gamma-Amino butyric acid Receptor ; GAD65, Glutamic acid decarboxylase 65 ; GFAP, glial fibrillary acidic protein; GQ1b, ganglioside Q1B antibody; IgLON5, immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5; KLHL11, kelch-like protein 11 ; LGI1, Leucine-rich glioma inactivated ; mGluR1, Metabotropic glutamate receptor 1 ; mGluR5, Metabotropic glutamate receptor ; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein; NIF, Neuronal intermediate filament ; NMDAR, N-Methyl D-Aspartate Receptor ; PCA2, Purkinje Cell Cytoplasmic Ab Type 2 ; PERM, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus; SPS, stiff person syndrome ; VGCC, voltage gated calcium channel.

Паранеопластические энцефалиты vs энцефалитов с
антителами к внеклеточным антигенам нейронов

История открытия АТ, ассоциированных с аутоиммунным энцефалитом

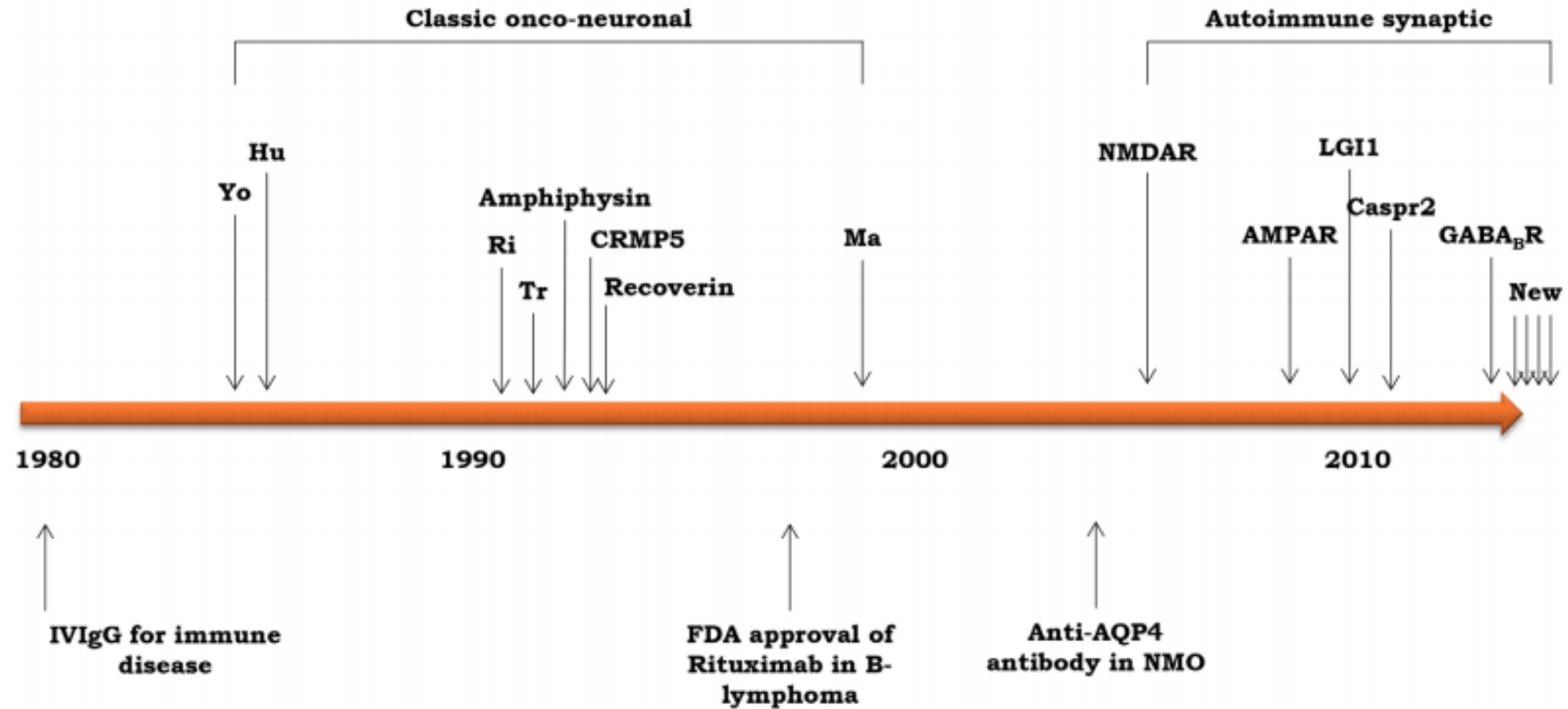
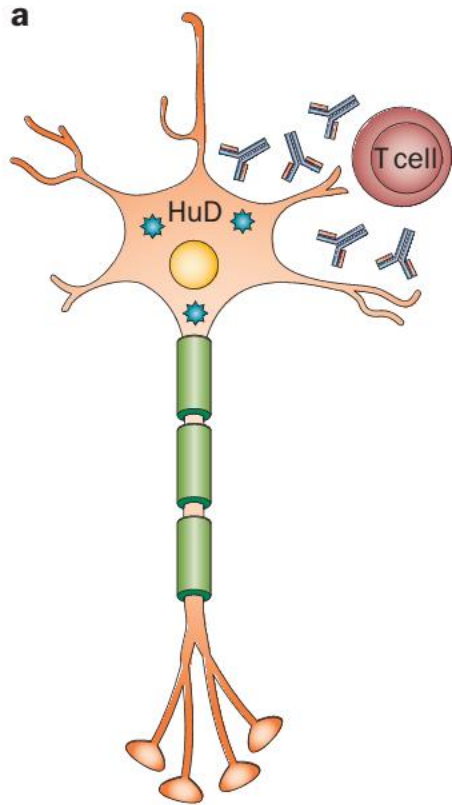


Figure 1. The discovery of antibodies of autoimmune encephalitis along the time axis.

Паранеопластические аутоантитела



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

- образуются к АГ, часто продуцируемым как клетками злокачественных опухолей, так и нейронами («паранеопластические» или «онконевральные» АТ)
- строго ассоциированы с наличием в организме определенных опухолей
- могут появляться задолго до выявления причинной опухоли
- аутоАТ самостоятельно не повреждают нейроны, являются лишь маркерами Т-клеточного иммунного ответа
- рефрактерность к иммуносупрессивной терапии вследствие необратимой гибели нейронов под действием Т-клеток

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), церебеллит, 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, церебеллит, 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

TABLE 3 | Representative antibodies against intracellular neuronal proteins and their associated clinical syndromes.

Antibody	Major central nervous system syndromes	Major associated neoplasms
Antibodies reacting with cytoplasmic and/or nuclear antigens		
Anti-Yo (PCA1)	Subacute cerebellar degeneration [<i>Recently renamed "Rapidly progressive cerebellar syndrome" (9)</i>]	Carcinoma of the ovary, uterus, or fallopian tube; carcinoma of the breast
Anti-Hu (ANNA1)	Encephalomyelitis Subacute cerebellar degeneration Sensory neuronopathy Autonomic failure	Small cell lung carcinoma (Myxoid chondrosarcoma) (Merkel cell and other neuroendocrine tumors)
Anti-Ri (ANNA2)	Opsoclonus-ataxia syndrome Cerebella ataxia Encephalomyelitis	Breast carcinoma Small cell lung cancer
Anti-ANNA3	Limbic encephalitis Encephalomyelitis Progressive cerebellar syndrome	Small cell lung cancer
Anti-CRMP5	Encephalomyelitis Progressive cerebellar syndrome Chorea	Small cell lung cancer Non-small cell lung cancer
Anti-Kelch-like protein 11	Brainstem and cerebellar syndromes Cerebellar ataxia	Thymoma Ovarian, testicular, or other teratomas Seminomas
Anti-Ma 1 & 2	Limbic encephalitis, Brainstem encephalitis Progressive cerebellar syndrome	Ma1: Small cell lung carcinoma Ma2: testicular seminoma
Anti-SOX1	Progressive cerebellar syndrome	Small cell lung cancer (Non-small cell lung cancer)
Anti-Tr ^a	Subacute cerebellar degeneration	Hodgkin's disease
Antibodies reactive with intracellular synaptic or other membrane antigens		
Anti-Amphiphysin	Stiff person syndrome Limbic encephalitis	Breast cancer Small cell lung cancer
Anti-GAD65	Stiff Person Spectrum Disorder Limbic Encephalitis Cerebellar ataxia	Tumor association rare (Multiple tumor types reported in individual patients: breast, lung, thymoma, other)

Выявление определенных паранеопластических аутоАТ позволяет определять приоритет обследований и осуществлять регулярный целенаправленный поиск ассоциированных с ними новообразований!

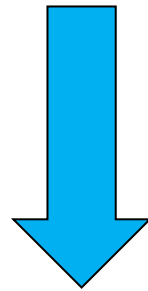
Paraneoplastic and Other Autoimmune Encephalitides: Antineuronal Antibodies, T Lymphocytes, and Questions of Pathogenesis

Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org
January 2022 | Volume 12 | Article 744653

John E. Greenlee^{1,2*}, Noel G. Carlson^{2,3,4}, Justin R. Abbatemarco^{2,5}, Ida Herdlevær⁶, Stacey L. Clardy^{1,2} and Christian A. Vedeler^{6,7}

Детекция паранеопластических АТ без выявления первичной опухоли требует повторения онкопоиска в динамике!

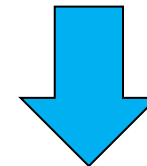
44 пациента с разнообразными неврологическими поражениями (возраст 42-65 лет, 30 мужчин, 14 женщин)



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

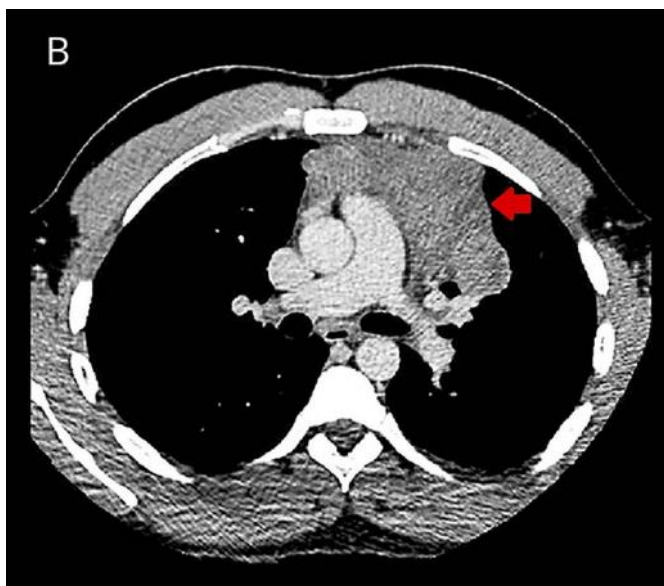
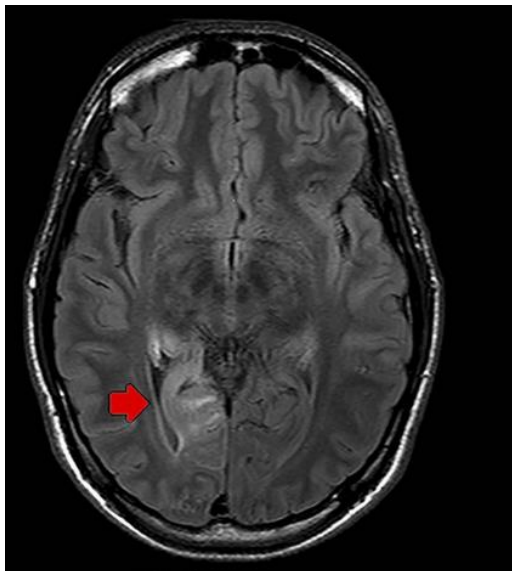
группа 1 – 28 пациентов (63,5%)
диагностирован рак различной локализации (предстательной железы, рак легких, кишечника, яичника, матки, первичный рак печени и др.)

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 найдены у всех 16 пациентов

Лимбический энцефалит с анти-Hu антителами и выявление медиастинальной герминомы 9 лет спустя



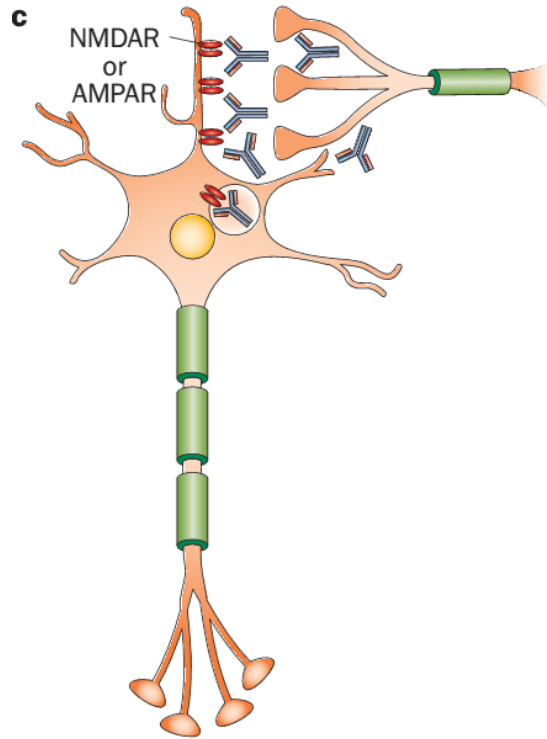
- мужчина 19 лет с лимбическим энцефалитом, ассоциированным с анти-Hu антителами
- рецидивы заболевания в 21 год, 24 года, 26 лет, неполный ответ на иммуносупрессивную терапию ГКС и цитостатиками
- многократный онкопоиск, включая ПЭТ/КТ, не выявил опухоль
- в 28 лет плевритическая боль в грудной клетке, опухоль средостения до 107 мм, накапливающая ФДГ на ПЭТ/КТ
- резекция опухоли + иммуносупрессивная терапия – стабилизация и разрешение неврологической симптоматики в течение 3 лет наблюдения

Опухоль в основе паранеопластических поражений нервной системы может выявиться месяцы-годы спустя детекции паранеопластических аутоАТ

Предлагаемый стандарт онкопоиска у пациентов с вероятным паранеопластическим поражением нервной системы

Все пациенты	Рекомендуемый перечень обследований
Все пациенты	КТ органов грудной клетки и брюшной полости МРТ головного мозга МРТ малого таза (у женщин альтернатива – УЗИ малого таза с трансвагинальным доступом) Фиброгастродуоденоскопия Фиброколоноскопия Ультразвуковое исследование щитовидной железы
Женщины	Гинекологическое обследование Маммография (при невозможности выполнения – ультразвуковое исследование молочных желез)
Мужчины	Урологическое обследование Ультразвуковое исследование наружных половых органов
Детекция паранеопластических антител без выявления новообразования по данным других параклинических методов исследования	Позитронно-эмиссионная томография всего тела (ПЭТ) При отсутствии у пациента опухоли по данным ПЭТ - динамическое наблюдение с повторением онкопоиска каждые 3 месяца до выявления новообразования (акцент на область, с которой потенциально ассоциированы детектируемые у пациента аутоантитела)

Аутоантитела к внеклеточным (клеточно-поверхностным и синаптическим) антигенам нейронов



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

- могут быть ассоциированы с некоторыми новообразованиями (часто доброкачественными) или перенесенными инфекционными энцефалитами, а также развиваться у ранее здоровых лиц без иных заболеваний
- вызываемые отклонения **клинически имитируют инфекции нервной системы, психиатрические заболевания, эпилепсию**
- характерно **обратимое нарушение функции специфических рецепторов нейронов**, образование перекрестных сшивок между рецепторами и их интернализация
- **хороший ответ на иммуносупрессивную терапию** даже при длительном течении заболевания и благоприятный прогноз

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

Аутоантитела	Ассоциация с новообразованием (если имеется)	Ключевые неврологические проявления
NMDAR	Тератома яичников (зависит от возраста пациентки)	Характерен нейропсихиатрический синдром с расстройствами движений, судорогами, автономной дисфункцией
AMPA	Рак легких, молочной железы, тимуса ~ в 70%	Лимбический энцефалит, психоз
GABA _B R	Мелкоклеточный или другой нейроэндокринный рак легких ~ в 50% случаев	Лимбический энцефалит с ранним тяжелым судорожным синдромом
LGI1	Тимома в < 10% случаев	Лимбический энцефалит, судороги, гипонатриемия, миоклонус
CASPR2, mGluR5, D2R, DPPX, GABA _A R, Neurexin-3a		

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 прогрессирующее клиническое течение
- ограниченный ответ на лечение

Аутоиммунный энцефалит

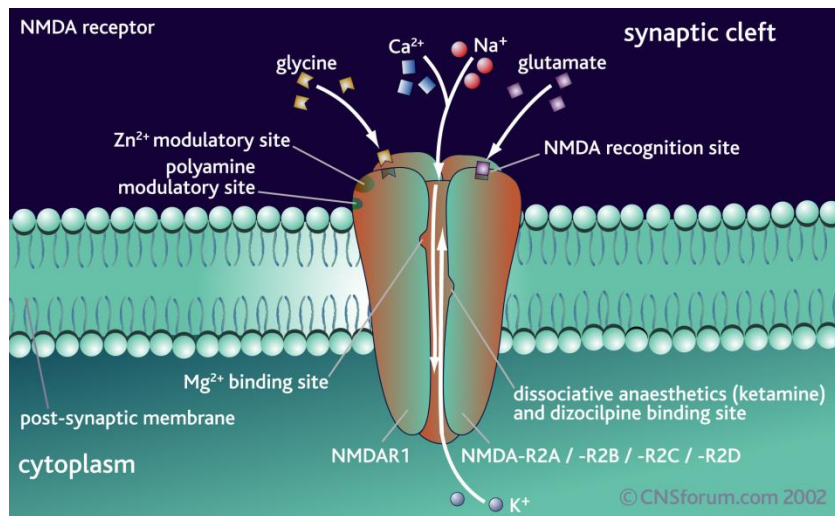
- встречается значительно чаще
- в любом возрасте, но особенно часто у детей, подростков, молодых взрослых, преимущественно у иммунокомпетентных
- может развиваться как при наличии, так и без новообразований
- в основе – обратимая дисфункция нейронов в результате обратимого взаимодействия аутоантител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



Энцефалит с антителами к глутаматным рецепторам (**анти-NMDAR энцефалит**) — самый часто регистрируемый аутоиммунный энцефалит

NMDA рецепторы

- рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат, гетеротетрамеры 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 класса IgG 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, способен 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

Тератома яичников и NMDAR энцефалит – частая ассоциация



- инкапсулированная опухоль с компонентами разных органов и тканей
 - в большинстве случаев доброкачественная
 - может содержать волосы, зубы, кости, компоненты нервной ткани, 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

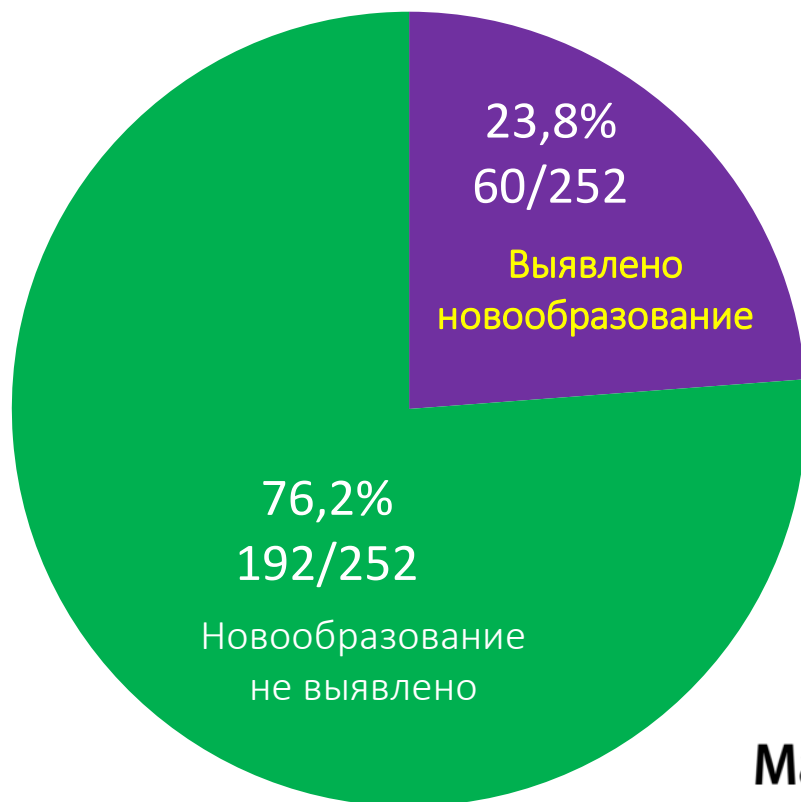
Paraneoplastic Anti–N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma

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

Тератомы яичников распространены у женщин с анти-NMDAR энцефалитом

- ретроспективный анализ 252 пациентов с верифицированным анти-NMDAR энцефалитом во Франции



- 85% (51/60) - тератома яичника**
 - 29,4% из них — злокачественные
- 15% (9/60) – другие злокачественные опухоли:**
 - 3 – мелкоклеточный рак легкого
 - 1 – рак матки
 - 1 – рак предстательной железы
 - 1 – пинеальная дисгерминома (мальчик 9 лет)
 - 1 – метастатическая нейробластома (мальчик 3 лет)
 - 1 – нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы

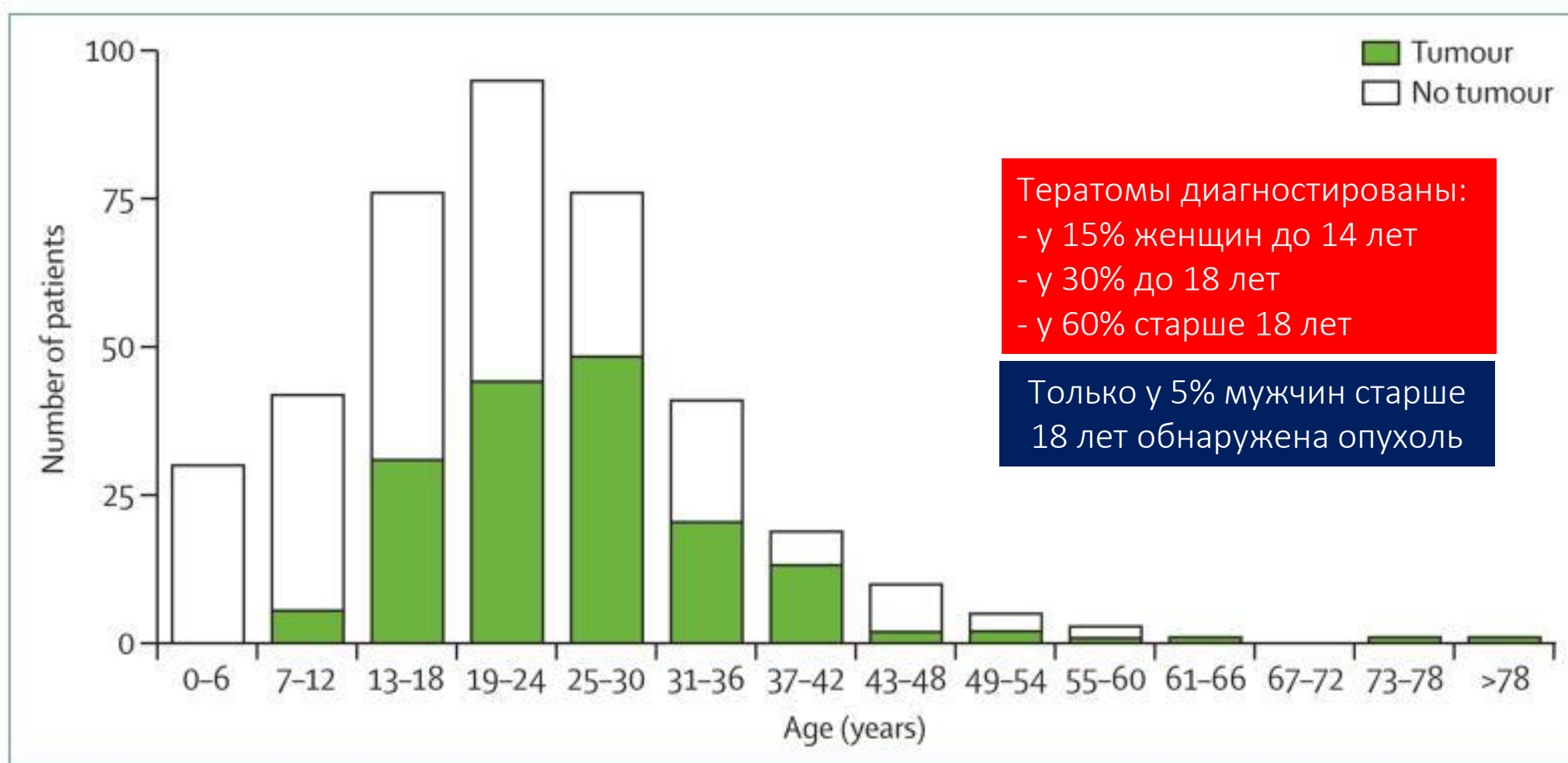
Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies

Journal of Neurology

Published online: 12 July 2018

Chloé Bost^{1,2,3} · Eve Chanson^{1,2,3} · Géraldine Picard¹ · David Meyronet^{3,4} · Marie-Eve Mayeur² · François Ducray^{1,2,3,4} · Veronique Rogemond^{1,2} · Dimitri Psimaras^{1,5} · Jean-Christophe Antoine^{1,2,6} · Jean-Yves Delattre^{1,5,7} · Virginie Desestret^{1,2,3} · Jerome Honnorat^{1,2,3,8}

Распределение опухолей в зависимости от возраста

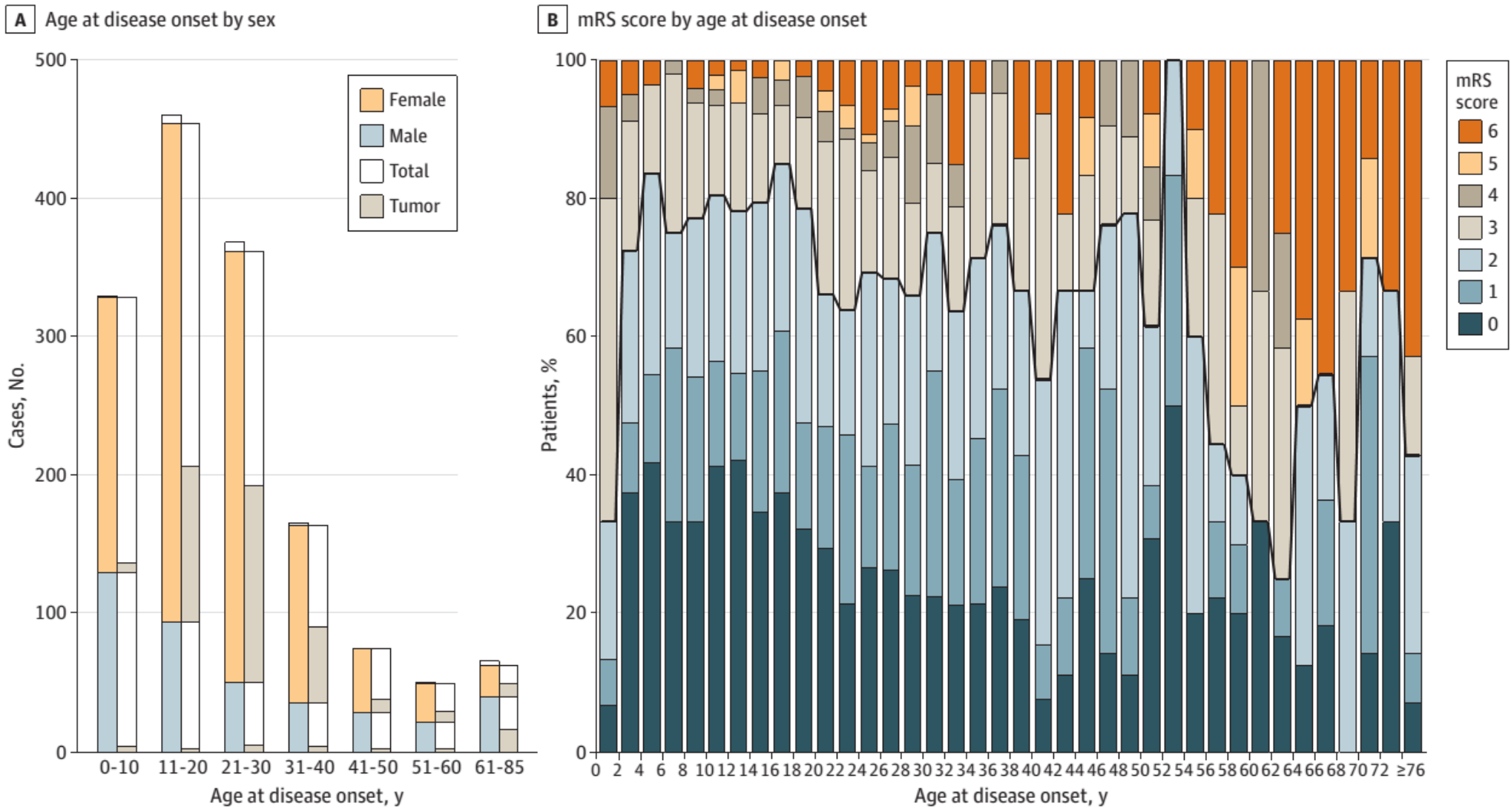


В случае отсутствия детекции тератомы у женщин на момент дебюта заболевания рекомендуется **МРТ скрининг опухолей малого таза каждые 6 месяцев в течение 4 лет**

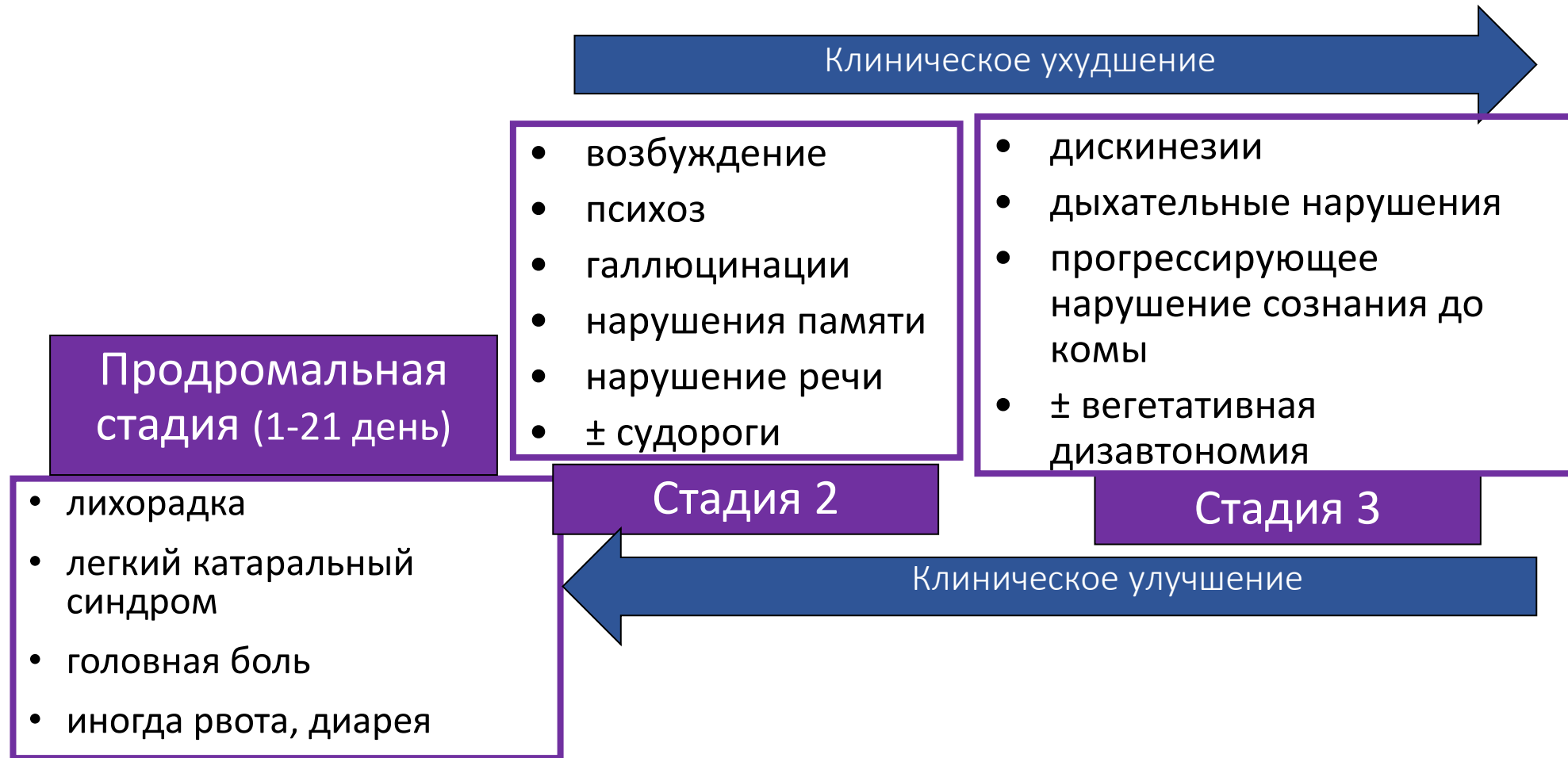
Что известно про анти-NDMAR энцефалит на сегодня?

- преимущественно молодой возраст (подростки или молодые взрослые), средний возраст – 21 год (от 2 месяцев до 85 лет)
- женщины: мужчины = 4:1
- 58% женщин 18-45 лет имеют тератому яичников
- стадийное течение
- часто дебют с нейропсихиатрических проявлений (судороги, психоз, спутанность сознания, амнезия)
- часто быстрое клиническое ухудшение в течение первых 1-14 дней
- при прогрессировании заболевания в итоге развиваются нарушение уровня сознания, вегетативная дисавтономия, расстройства движений, кома
- превалирование у детей судорог и дискинезий, у взрослых – психотической симптоматики

Взаимосвязь между возрастом на момент дебюта, полом и неврологическими последствиями anti-NMDAR энцефалита



Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита



= дебют многих инфекционных поражений ЦНС

Наиболее типичные проявления при анти-NMDAR энцефалите

■ Психиатрическая симптоматика (ЧАСТО)

- изменения личности и поведения, раздражительность, тревога, агрессивное поведение, бред, паранойя, кататония

■ Двигательные расстройства (ЧАСТО, обычно без ЭЭГ признаков эпилептиформности)

- орофациальные дискинезии, дистоническая поза конечностей, хореоатетойдные движения, окулогирный криз, миоклонус, опистотонус

■ Судороги

- парциальные комплексные или генерализованные

■ Нестабильность автономной нервной системы

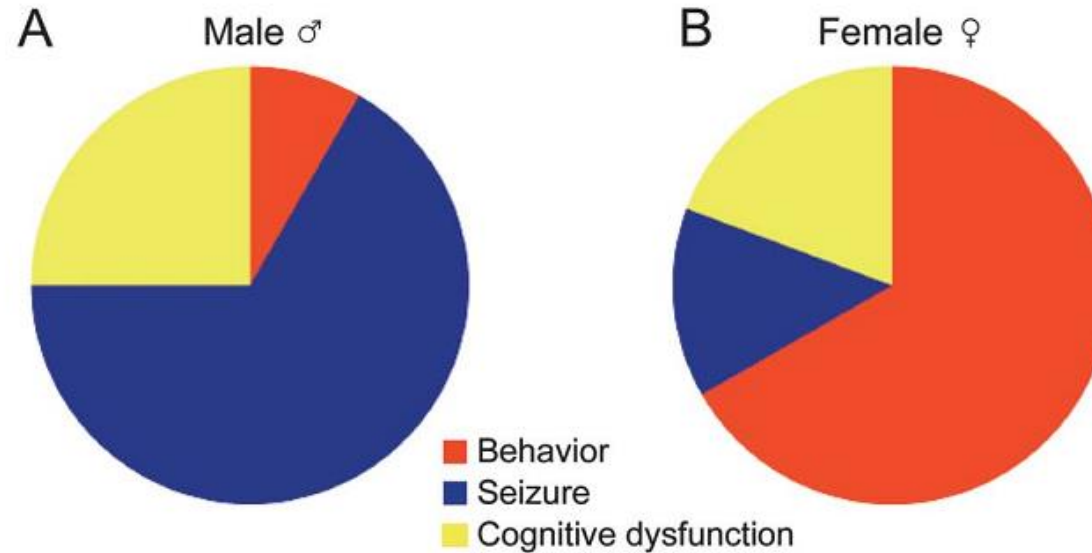
- гипертермия (иногда перемежающаяся с гипотермией), гиповентиляция, колебания АД, тахикардия или брадикардия, констипация

■ Нарушение кратковременной памяти (РЕДКО)

- как при лимбическом энцефалите

Различия в клинической симптоматике анти-NDMAR энцефалита между мужчинами и женщинами

Comparison of clinical patterns between female and male patients



Первые симптомы заболевания :

- у мужчин в дебюте заболевания преобладали парциальные судороги, только через несколько дней развивались когнитивные и поведенческие расстройства
- у женщин в дебюте заболевания преобладали когнитивные и поведенческие расстройства, судороги были редко и в этом случае имели генерализованный характер

Клинический случай anti-NMDAR энцефалита в практике УЗ ГКИБ (июль 2018 г.)

- Пациент С., 29 лет
- Головная боль, лихорадка до $38,5^{\circ}\text{C}$ в течение 2 недель
- Эпизод генерализованных тонико-клонических судорог $\Rightarrow$ СМП выяснила факт падения при игре в футбол около 2 недель назад, пациент доставлен в нейрохирургический стационар $\Rightarrow$ осмотр невролога, нейрохирурга, КТ ГМ (без патологии), ЛП $\Rightarrow$ перевод в УЗ ГКИБ
- ЛП в УЗ ГКИБ: цитоз – $61 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты – 100%, белок – 0,4 г/л, глюкоза – 5,22 ммоль/л
- На момент госпитализации 22.07.18 отклонения в неврологическом статусе: положительные менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), психический статус – без особенностей

- Ночью 23.07.18 – внезапное развитие психотической симптоматики: попытка выпрыгнуть в окно, запрыгнуть на стену, агрессия по отношению к медперсоналу, дезориентация в месте и времени, зрительные галлюцинации
- Перевод в ОРИТ $\Rightarrow$ эмпирическая терапия ацикловир 10 мг/кг каждые 8 ч в/в + меропенем 2,0 г каждые 8 ч в/в, дегидратационная терапия, дексаметазон 32 мг/сут $\Rightarrow$ отсутствие клинического эффекта в течение 7 дней
- Добавление антипсихотических ЛС психиатром (галоперидол, хлорпротиксен) $\Rightarrow$ усугубление психотической симптоматики, галлюцинаторного синдрома, кататония, диссомния $\Rightarrow$ отмена нейролептиков

Неврологический статус после отмены антипсихотиков

В сознании, продуктивному контакту недоступен, осмотр негативирует, на вопросы практически не отвечает, команды не выполняет. Периодически фиксирует взгляд внизу кровати, пытается сесть, говорит «все, умер, можно выносить», на уточняющие вопросы не отвечает.

Зрачки D=S, широкие, РЗС прямая и обратная сохранены. Движения глазных яблок содружественные, не доводит глазные яблоки в крайние отведения. Нистагма нет. Окулоцефалический рефлекс не вызывается. Лицо относительно симметрично. Глоточный рефлекс снижен с 2-х сторон. При глотании воды незначительно поперхивается, слюнотечения нет.

Периодически отмечаются гиперкинезы в виде подрагивания губ, вытягивания их в трубочку, дрожания подбородка. СПР D=S, средней живости с рук, ног. Патологических знаков нет. Силовых парезов нет. Мышечный тонус существенно не изменен. Координаторные пробы не выполняет (не сотрудничает с медперсоналом). Менингеальных знаков нет.

Лабораторно-инструментальная диагностика

- ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ-1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, ВГЧ-6, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *M.tuberculosis*, энтеровирусы – отрицательна
- Бактериоскопия, бактериологический посев ЦСЖ - отрицательны
- Серологическое исследование на АТ к возбудителям клещевых инфекций – отрицательно
- Серологическое исследование ЦСЖ на нейросифилис – отрицательно
- ИФА ВИЧ – отрицательно
- Онкомаркеры, аутоиммунные маркеры васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани – отрицательно
- МРТ головного мозга – без патологии

Исследование ЦСЖ на антитела к глутаматным рецепторам (anti-NMDAR)

Дата рожд.: 04.04.1983
Bar-код : 81 0001 5618
Заказ : CA 8321 0533
PID : 495881

Пол : Мужчина
№пациента :
№медцентра:

Дата счета: 06.08.2018 12:04
Дата забор: 06.08.2018
Дата печ. : 07.08.2018 15:33

Тест	Результат	Референтный интервал	Метод
------	-----------	----------------------	-------

Диагностика аутоиммунных заболеваний

Антитела к рецепторам глутамата (тип NMDA) IgG в ликворе
/ Anti-glutamate receptor

(type NMDA) IgG in liquor

положительный

FIA

Обнаружены антитела к рецепторам глутамата (тип NMDA).



Нормальный внутривенный иммуноглобулин человека 0,4 г/кг/сут
внутривенно капельно 5 дней



- На момент окончания терапии IVIG – значительная положительная динамика

Сознание ясное, слегка заторможен. Доступен продуктивному контакту: отвечает на вопросы, выполняет команды, грубо ориентирован в пространстве (называет страну, город), времени (называет год, месяц) и собственной личности. Галлюцинаций нет. Поведение спокойное, адекватное. Имеются значимые нарушения кратковременной памяти, концентрации внимания. Чтение, письмо не нарушено. Пробу обратного счета выполняет с трудом. Тревожен, переживает из-за когнитивного дефицита. Мышление и построение речевых оборотов на уровне ребенка младших классов.

- На момент выписки из стационара через 15 дней сохранялись легкие нарушения кратковременной памяти и концентрации внимания

ЗАГАДКИ ВОСПАЛЕННОГО УМА

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР



Авторы:

Никита Владимирович Соловей, врач-инфекционист, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Марина Александровна Андреева, врач-невролог, ассистент кафедры нервных и нейрохирургических болезней БГМУ

Новый терапевтический журнал «Non
Nocere» (г. Москва)

№ 4/2019

Подробный разбор приведенного выше
клинического случая

<http://newtj.awmg.ru/>

Параклиническая диагностика при анти-NDMAR энцефалите: роль ЛП, МРТ и ЭЭГ

• ЦСЖ:

- плеоцитоз, увеличение концентрации белка, нормальная глюкоза, олигоклональные полосы и повышенный индекс IgG (50-90% случаев)
- в какие сроки заболевания оптимально исследовать ЦСЖ - неясно

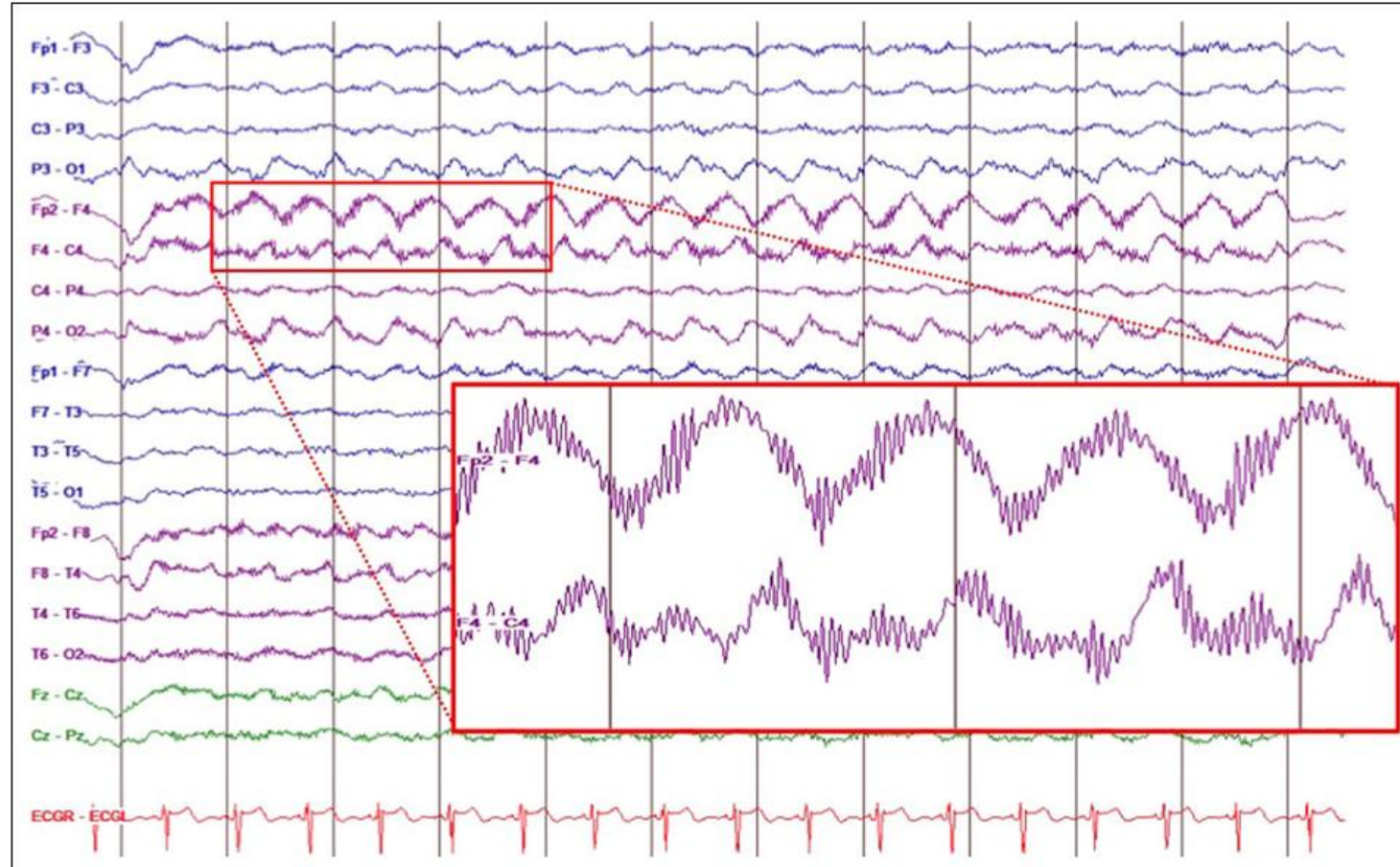
• МРТ головного мозга:

- зоны гиперинтенсивности на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе мозга (~ 30-50% случаев)
- отклонения на МРТ, как правило, не изменяются во время течения заболевания и не коррелируют с его тяжестью

• Электроэнцефалография:

- часто: очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений
- иногда: эпилептическая активность
- паттерн «extreme delta brush» (до 30% пациентов)

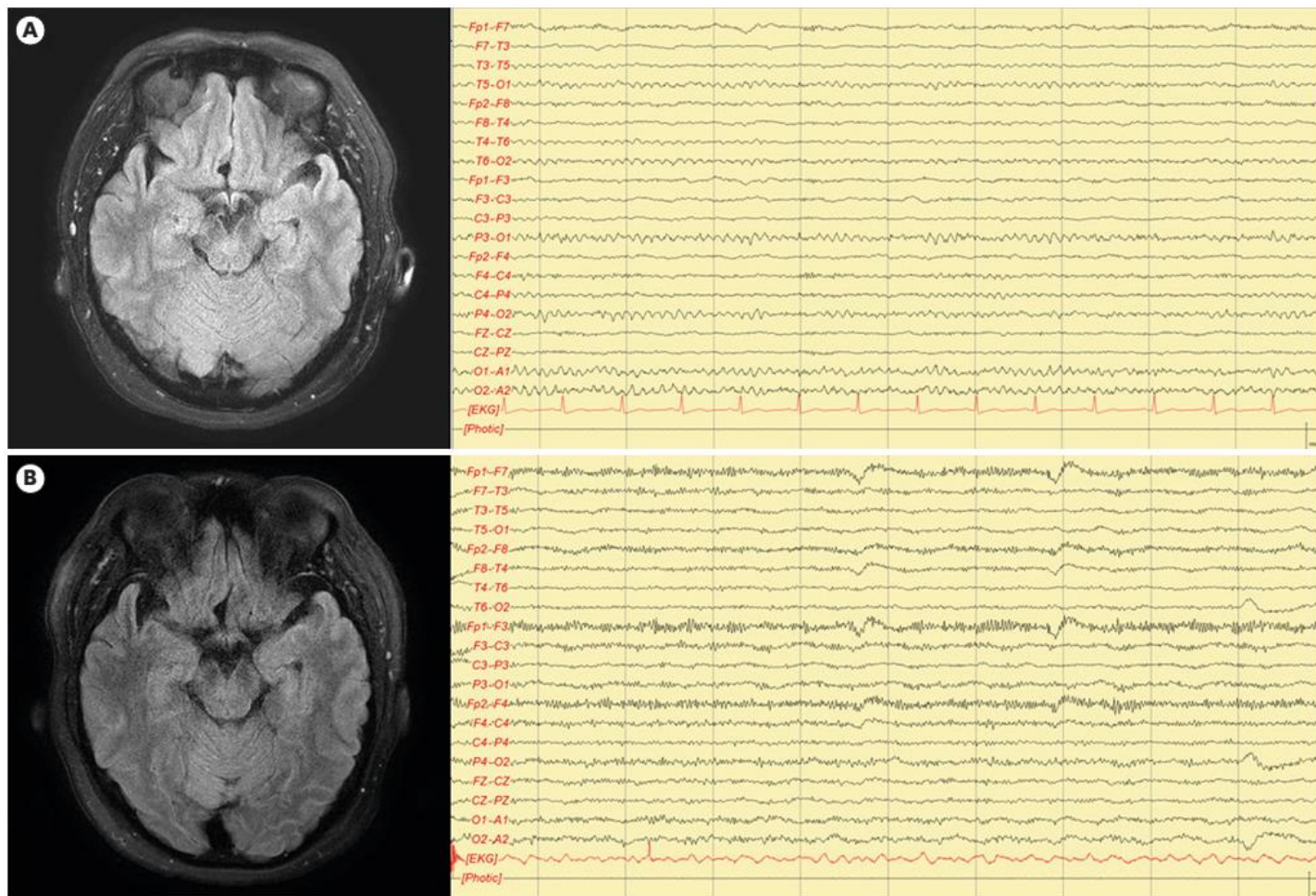
ЭЭГ паттерн «extreme delta brush» является специфичным для анти-NDMAR энцефалита



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

Первые результаты исследования ЦСЖ, МРТ и ЭЭГ при анти-NMDAR энцефалите могут быть без отклонений.

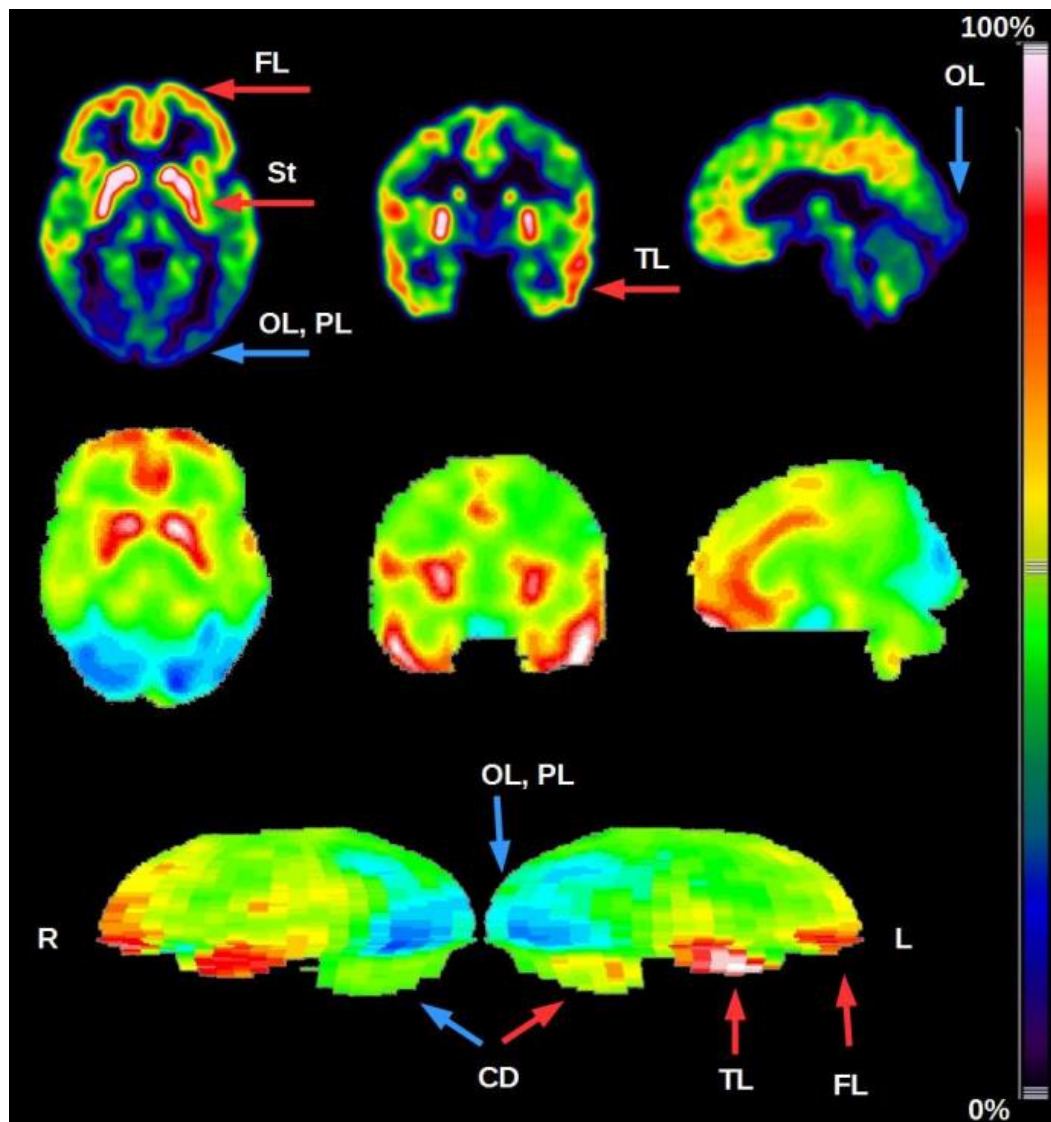
При сохраняющихся подозрениях на АИЭ необходимо повторять лабораторно-инструментальное обследование пациента !



- женщина 53 лет
- изменение поведения, эмоциональная лабильность, зрительные галлюцинации в течение нескольких дней без лихорадки и головной боли
- нормальные результаты ЭЭГ, МРТ и ЛП при первом исследовании
- существенное нарастание психотической симптоматики через 1 неделю
- повторное обследование: плеоцитоз в ЦСЖ, изменения на ЭЭГ
- верификация анти-NMDAR энцефалита с последующей иммунотерапией и благоприятным исходом заболевания

Fig. 1. Brain MRI analysis. (A) Initial FLAIR enhanced image showed no abnormal lesion. EEG showed well-regulated rhythm without epileptiform discharge. (B) Follow-up FLAIR enhanced image showed no abnormal lesion, but EEG showed a mild, slow, and disorganized pattern. MRI: magnetic resonance imaging, FLAIR: fluid inversion recovery, EEG: electroencephalography.

Параклиническая диагностика при анти-NMDAR энцефалите: роль ^{18}F -ФДГ-ПЭТ?



33 пациента с анти-NMDAR энцефалитом,
которым выполнено ^{18}F -ФДГ-ПЭТ

По сравнению со здоровыми волонтерами
при анти-NMDAR энцефалите выявлены:

- фокальный / билатеральный гиперметаболизм в височной доле, островке, мозжечке
- выраженный билатеральный гипометаболизм в затылочных и теменных долях

18^F-ФДГ-ПЭТ может быть методом, позволяющим **подтвердить диагноз АИЭ** даже при нормальных показателях ЦСЖ, ЭЭГ и МРТ в диагностически сложных случаях!

Table 1. Clinical data and tests.

Case	Age	Gender	Antibodies Type	Cognitive Impairment	Behavioral Disorder	Seizures	Treatment	Improvement after Treatment	EEG	CSF *	PET Result	MRI Result	Additional
1	17	F	NMDAR	Yes	Yes	Yes	Ig + MP	Yes	+	+	abnormal	normal	-
2	74	M	LGI-1	Yes	No	Yes	Ig + MP + rituximab	Yes	+	+	abnormal	abnormal	hyponatremia
3	65	M	CASPR2	Yes	No	Yes	Ig + MP + rituximab	Yes	+	+	abnormal	abnormal	-
4	77	F	LGI-1	Yes	Yes	Yes	Ig + MP	Yes	+	-	abnormal	abnormal	hyponatremia
5	70	F	No	Yes	No	No	Ig + MP	Yes	-	-	abnormal	normal ***	-
6	78	M	CASPR2	Yes	Yes	Yes **	Ig + MP	Yes	-	-	abnormal	abnormal	-

CSF: cerebrospinal fluid; EEG: electroencephalogram; F: female; Ig + MP: immunoglobulins 0.4 g/kg/day and methylprednisolone 1 g/day for 5 days; M: male. * Abnormal CSF was mainly lymphocytic pleocytosis with normal glucose and mild elevation of proteins (>50 mg/dL). + Abnormal findings as described for autoimmune encephalitis; – normal findings as described for autoimmune encephalitis. ** The patient had episodes suggestive of autonomic seizures that were not monitored with EEG. *** Initial MRI was normal but a second MRI performed one month later was pathological.

- ретроспективный анализ 6 случаев подтвержденного аутоиммунного энцефалита
- у всех 6 пациентов – отклонения по данным ПЭТ

Диагностические критерии предполагаемого anti-NMDAR энцефалита

Диагноз может быть установлен, когда имеются **все три** из нижеперечисленных критериев:

1. Быстрое начало (менее, чем за 3 месяца) по меньшей мере 4 из 6 основных групп симптомов:
 - Психиатрические отклонения или когнитивная дисфункция
 - Нарушения речи
 - Судороги
 - Двигательные расстройства, дискинезии и/или ригидность / аномальные позы
 - Снижение уровня сознания
 - Дисфункция автономной нервной системы или центральная гиповентиляция
2. По меньшей мере, 1 из следующих результатов лабораторного обследования:
 - Отклонения на ЭЭГ (очаговая или диффузная медленная или дизорганизованная активность, эпилептическая активность или «extreme delta brush»)
 - Плеоцитоз ЦСЖ или олигоклональные цепи
3. Исключение альтернативных причин состояния



У пациента с впервые возникшим эпизодом острого психоза вначале важно исключить органическое поражение ЦНС!



Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin



Thomas A Pollak, Belinda R Lennox, Sabine Müller, Michael E Benros, Harald Prüss, Ludger Tebartz van Elst, Hans Klein, Johann Steiner, Thomas Frodl, Bernhard Bogerts, Li Tian, Laurent Groc, Alkomiet Hasan, Bernhard T Baune, Dominique Endres, Ebrahim Haroon, Robert Yolken, Francesco Benedetti, Angelos Halaris, Jeffrey H Meyer, Hans Stassen, Marion Leboyer, Dietmar Fuchs, Markus Otto, David A Brown, Angela Vincent, Souhel Najjar*, Karl Bechter**

Аутоиммунный психоз:

международный консенсус по подходам к диагностике и лечению психозов
предположительно аутоиммунного генеза

Перевод ключевых позиций: www.encephalitis.by

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

Case No./ Sex/Age, y	Diagnosis ^a	Illness Duration	MRI	EEG	Serum Antibody Titer			Epitope
					IgA	IgG	IgM	
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 AT в сыворотке крови пациентов с шизофренией или первым эпизодом психоза
- 115 пациентов (7,98%, 95% ДИ 6,69-9,50) имели AT к NMDAR рецепторам
- 21 пациент (1,46%, 95% ДИ 0,94-2,23%) имели AT к NMDAR рецепторам IgG класса
- только анти-NMDAR IgG AT 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

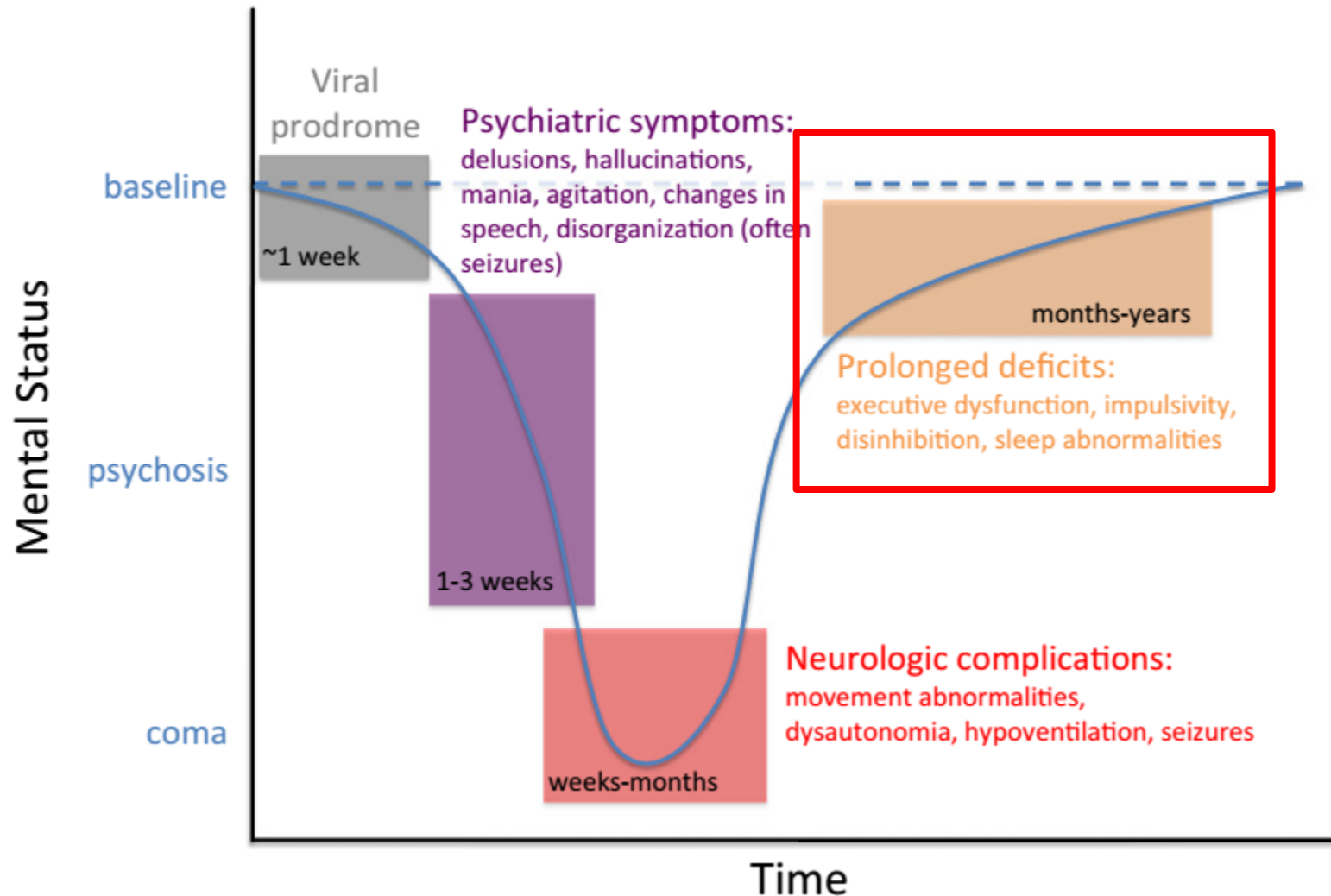
- 340 пациентов, направленных в психиатрический стационар с острой психотической симптоматикой
- у 41/340 (12,1%) выявлены антинейрональные АТ (anti-NMDAR – 21, CASPR2 – 14, GAD65 - 9)
- сравнение данных пациентов с 82 случайно рандомизированными пациентами группы контроля без антинейрональных АТ

Table 3 Psychiatric symptoms in antibody positive cases (+) and controls (–)

Clinical characteristic	NMDAR		p ^a	CASPR2		p ^a	GAD65		p ^a
	+ n=21	– n=42		+ n=14	– n=28		+ n=9	– n=18	
Hallucinations, n (%)	3 (14.3)	1 (2.4)	0.10	0 (0)	3 (10.7)	0.54			
Delusions, n (%)	2 (9.5)	7 (16.7)	0.71	2 (14.3)	3 (10.7)	1.00			
Lowered mood ^b , n (%)	10 (55.6)	16 (39.0)	0.24 ⁱ	8 (61.5)	15 (60.0)	0.93 ⁱ	5 (55.6)	11 (64.7)	0.69
Elevated mood ^c , n (%)	2 (11.1)	7 (17.1)	0.71						
Irritability ^d , n (%)	3 (15.0)	6 (14.3)	1.00	3 (23.1)	5 (18.5)	1.00	1 (12.5)	5 (27.8)	0.63
Disorientation ^e , n (%)	1 (5.0)	7 (16.7)	0.26	4 (30.8)	4 (15.4)	0.40	0 (0)	2 (11.1)	1.00
Disinhibition (median (range))	1 (1–6)	1 (1–6)	0.57 ^j						
Agitation (median (range)) ^f	8 (5–31)	8 (5–32)	0.62 ^j	7 (5–27)	10 (5–21)	0.34 ^j	10 (5–17)	8 (5–23)	0.98 ^j
Symptom fluctuation (median (range)) ^g	2 (1–7)	3 (1–8)	0.89 ^j						
Total sleep time (min) (mean (SD)) ^h	458 (115)	476 (112)	0.66 ^k	438 (109)	442 (114)	0.93 ^k			
Time awake after sleep onset (min) (mean (SD)) ^h	39 (23)	37 (35)	0.90 ^k	47 (18)	40 (24)	0.51 ^k			

Клинические проявления в двух сравниваемых группах пациентов
статистически значимо не отличались

Клиническое течение анти-NDMAR энцефалита в отдаленные сроки заболевания



Case Report

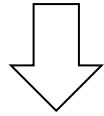
Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Patient with Previous Psychosis and Neurological Abnormalities: A Diagnostic Challenge

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

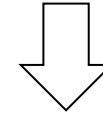
- Женщина с дебютом полиморфной психиатрической симптоматики в возрасте 24 лет
- Несколько госпитализаций в психиатрические и реабилитационные клиники (в 24 года, 33 года, 38 лет), множественные модификации схем терапии (оланзапин, вальпроевая кислота, галоперидол, мезоридазин, ламотриджин, арипипразол 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

Аутоиммунный энцефалит зачастую не диагностируется у многих пациентов даже при наличии характерных клинических проявлений!

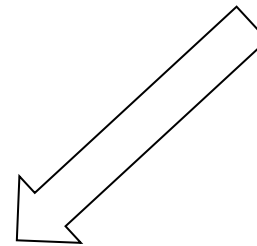
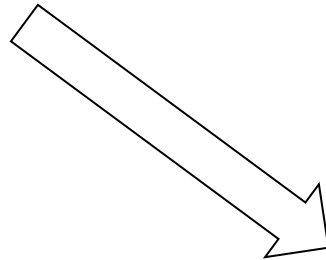
Ретроспективный анализ 50 пациентов с лабораторно
верифицированным АИЭ



40 пациентов (80%) на
момент госпитализации
имели характерные
клинические проявления



10 пациентов (20%) на момент
госпитализации имели не
характерную симптоматику (чаще
всего изолированную головную боль – 3
пациента, мозжечковую дисфункцию – 3
пациента)



Диагноз энцефалит на момент госпитализации предположен только у 16
пациентов (32%): у 18% - инфекционный, у 14% - аутоиммунный
68,0% пациентам первоначально выставлен альтернативный диагноз
(эпилепсия, психиатрическое заболевание, транзиторная ишемическая атака,
деменция, менингит, церебеллит и т.д.)

Когда предполагать аутоиммунный генез энцефалита, 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:

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



Когда предполагать аутоиммунный энцефалит в психиатрической практике

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

- 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
- отклонения на МРТ головного мозга (особенно в лимбической зоне, атрофические изменения у молодых пациентов)
- 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

Time for a change of practice: the real-world value of testing for neuronal autoantibodies in acute first-episode psychosis†

Thomas A. Pollak and Belinda R. Lennox

BJPsych
open

BJPsych Open (2018)
4, 262–264. doi: 10.1192/bjo.2018.27



- До 80% пациентов с аутоиммунным энцефалитом первоначально могут госпитализироваться в психиатрические стационары
- Все пациенты с первым эпизодом острого психоза (длительность психоза < 3 месяцев) должны быть обследованы на наличие анти-NMDAR антител
- Люмбальная пункция обязательно должна быть выполнена всем пациентам с впервые возникшим острым психозом как часть всесторонней оценки их соматического и психического статуса

Шкала «SEARCH For NMDAR-A» для диагностики анти-NMDAR энцефалита при впервые возникшем остром психозе

S	Sleep dysfunction Severe insomnia is more frequent than hypersomnia at disease onset; ^{1,14,24} by contrast, hypersomnia is more frequent during the phase of recovery (sometimes associated with hyperphagia and hypersexuality)
E	Excitement, disinhibition, or manic behaviour alternating with depressive behaviour Manic and bizarre behaviour, hypersexuality, or wandering are frequent at disease onset; ¹ depression or suicidality are less frequent ²⁴
A	Agitation or aggression Similar in children and adults; in children, temper tantrums, kicking, biting, or hitting are common ¹
R	Rapid onset Symptoms develop in days or weeks; in contrast, primary psychiatric diseases usually have a slower progression of symptoms, or in cases of acute psychosis, onset is usually preceded by behavioural changes ²⁴
C	Children and young adult predominance Median age at disease onset is 21 years (37% aged <18 years, and 19% aged <12 years); female to male ratio, 8.2; ²⁵ in contrast, mean age of schizophrenia presentation in men is 18–25 years, and in women 25–35 years (peaking after menarche and after age 40), with a female to male ratio of 0.92:1 ¹⁷
H	History of psychiatric disease absent In patients with history of psychosis or behavioural change, reports obtained from families or patients usually suggest that the previous episodes were caused by anti-NMDAR encephalitis
F	Fluctuating catatonia Catatonia can alternate with episodes of extreme agitation ²⁴
N	Negative and positive symptoms at presentation Positive symptoms (visual or auditory hallucinations; persecutory, reference, grandiose, or religious delusions; or disorganised thoughts) and negative symptoms (cognitive impairment; distractibility; decreased verbal output, or anhedonia) are usually present at onset; ^{1,14} in schizophrenia, positive symptoms are disproportionately more frequent than negative symptoms at disease onset ²⁶
M	Memory deficit Memory formation is impaired and examination is often difficult due to agitation, behavioural change, or speech problems; most patients do not remember large periods of their disease after recovery
D	Decrease of verbal output or mutism A rapid decrease of verbal output occurs, particularly in children, and it can be preceded by pressured speech ¹
A	Antipsychotic intolerance This pertains to typical and atypical antipsychotics; expert opinions suggest that the frequency of adverse effects is higher with typical antipsychotics ^{1,25}
R	Rule out neuroleptic malignant syndrome Hyperthermia, coma, muscle rigidity, high serum creatine kinase concentration, or rhabdomyolysis can occur in neuroleptic-naïve anti-NMDAR patients; individuals considered to have a primary psychiatric disease and treated with neuroleptics can be misdiagnosed with neuroleptic malignant syndrome, missing the actual disease (anti-NMDAR encephalitis) ²⁵
A	Antibodies and additional paraclinical tests (EEG, MRI, or CSF) NMDAR antibodies are always present in CSF; 80% of patients have pleocytosis ⁴

Дисфункция сна

Экзальтация, расторможенность, маниакально-депрессивное поведение

Возбуждение или агрессия

Стремительное начало

Преобладание у детей и молодых взрослых

Отсутствие в анамнезе психиатрических заболеваний

Флюктуирующая кататония

Наличие позитивной и негативной психиатрической симптоматики в дебюте болезни

Нарушения памяти

Нарушения речи вплоть до мутизма

Непереносимость антипсихотиков

Исключение злокачественного нейролептического синдрома (при его проявлениях)

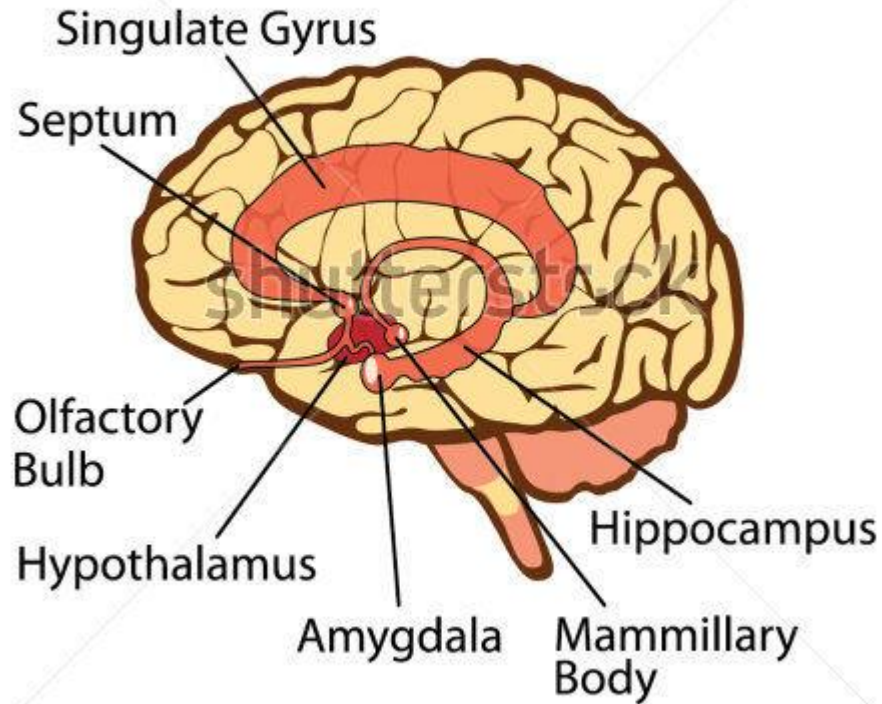
Антитела и другие методы диагностики



Лимбический энцефалит

Лимбическая система: структура и функции

LIMBIC SYSTEM STRUCTURES



www.shutterstock.com · 142306873

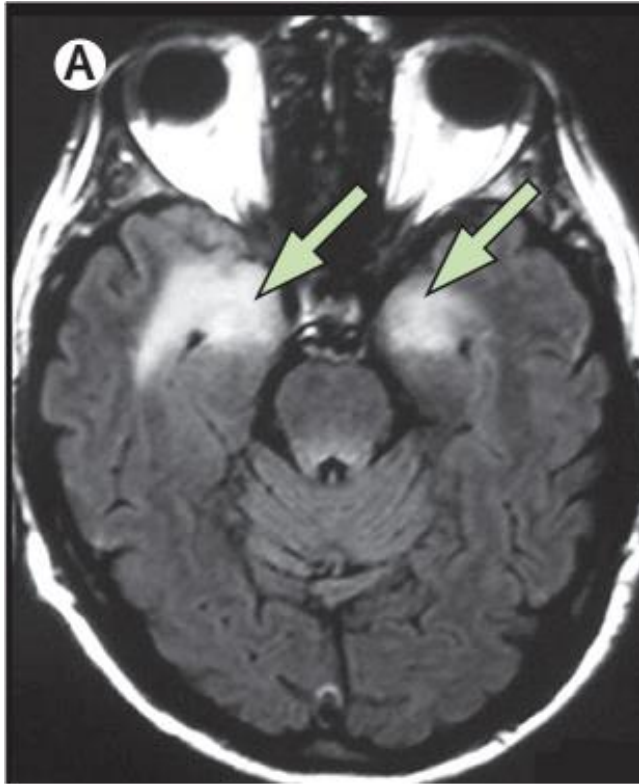
Палеокортекс (включая обонятельные луковицы и прозрачную перегородку), архикортекс (гиппокамп, поясная извилина), мезокортекс (островковая кора, парагиппокамповая извилина), подкорковые структуры (миндалины мозга, ядра перегородки и таламуса, мамиллярные тельца, гипоталамус)

- 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

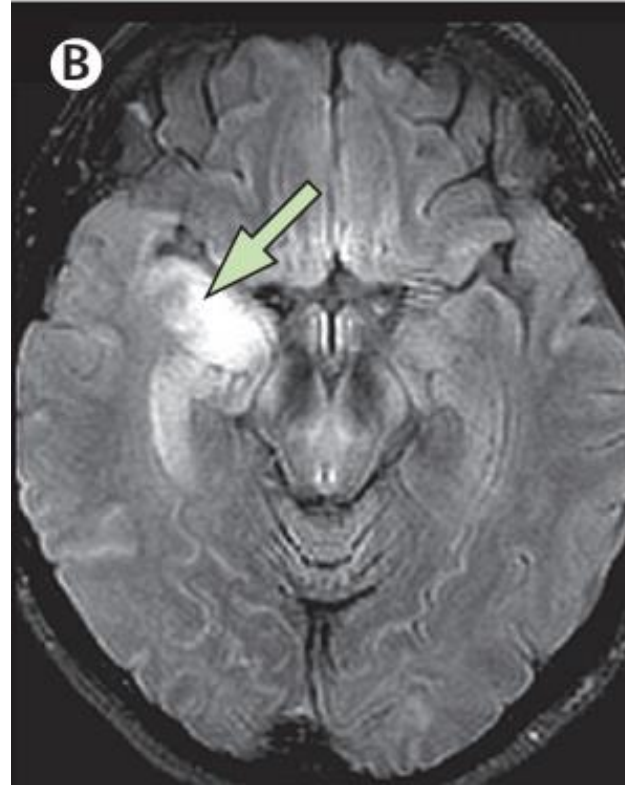
Лимбический энцефалит (ЛЭ)

- 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 $\uparrow$ IgG индекс ~ у 50% пациентов
- МРТ: часто гиперинтенсивный сигнал на T2/FLAIR изображениях в медиальных областях височных долей (**как правило, двусторонний**)
- дифференциальный диагноз – с герпетическим энцефалитом! (не можем исключить – лечим в том числе как возможный герпетический!)
- 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)



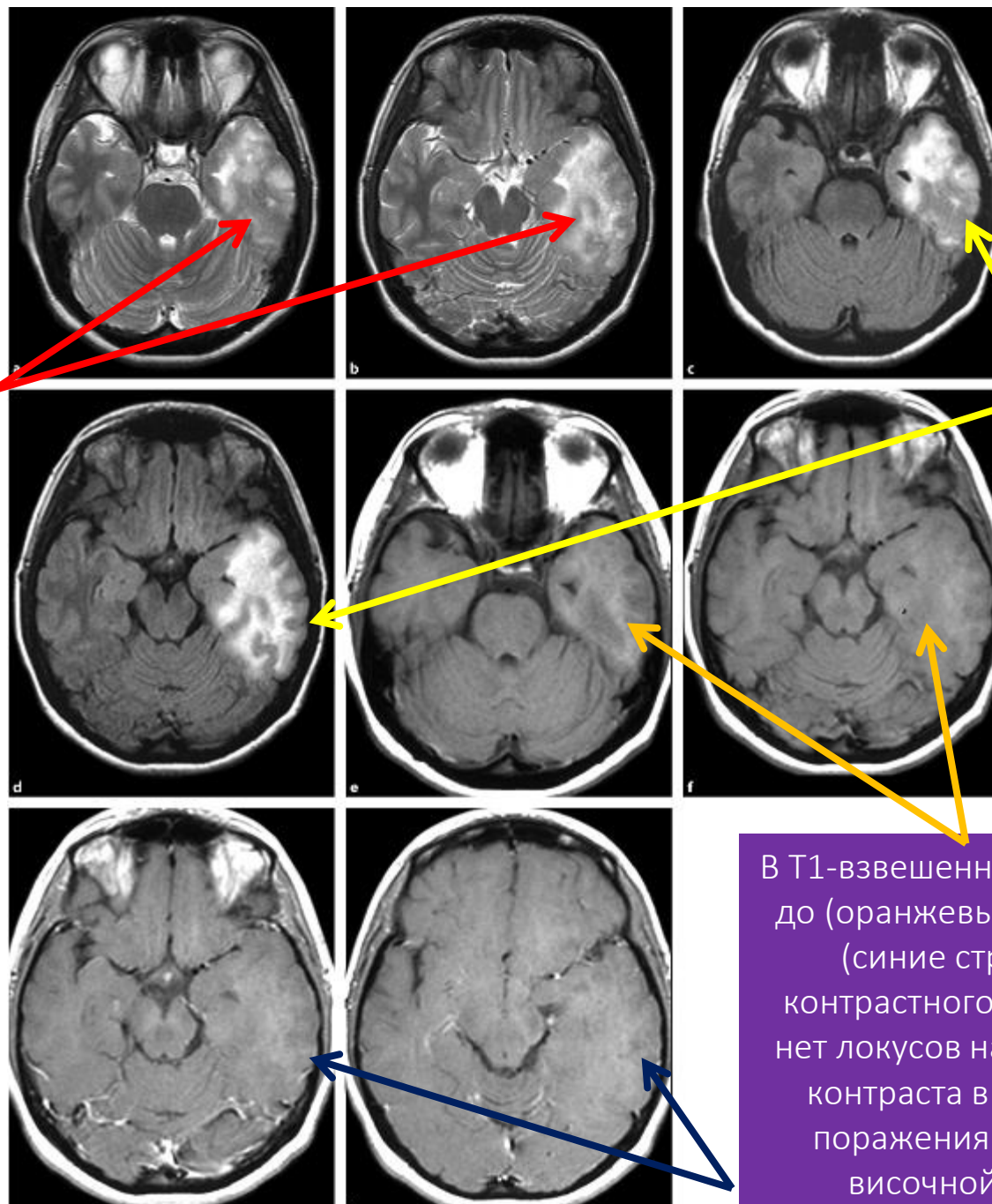
Подтвержденный ВГ-1 энцефалит (гиперинтенсивный сигнал в T2W/FLAIR)

МРТ- признаки ВПГ-1 энцефалита

Гиперинтенсивный сигнал на T2-
взвешенных изображениях в
левой височной доле

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



^{18}F -ФДГ-ПЭТ обладает большей чувствительностью для подтверждения лимбического энцефалита по сравнению с МРТ

- проспективное исследование, 20 пациентов с предполагаемым лимбическим энцефалитом
 - МРТ выявило характерные изменения у 16/20 пациентов
 - ^{18}F -ФДГ-ПЭТ – у 19/20 пациентов

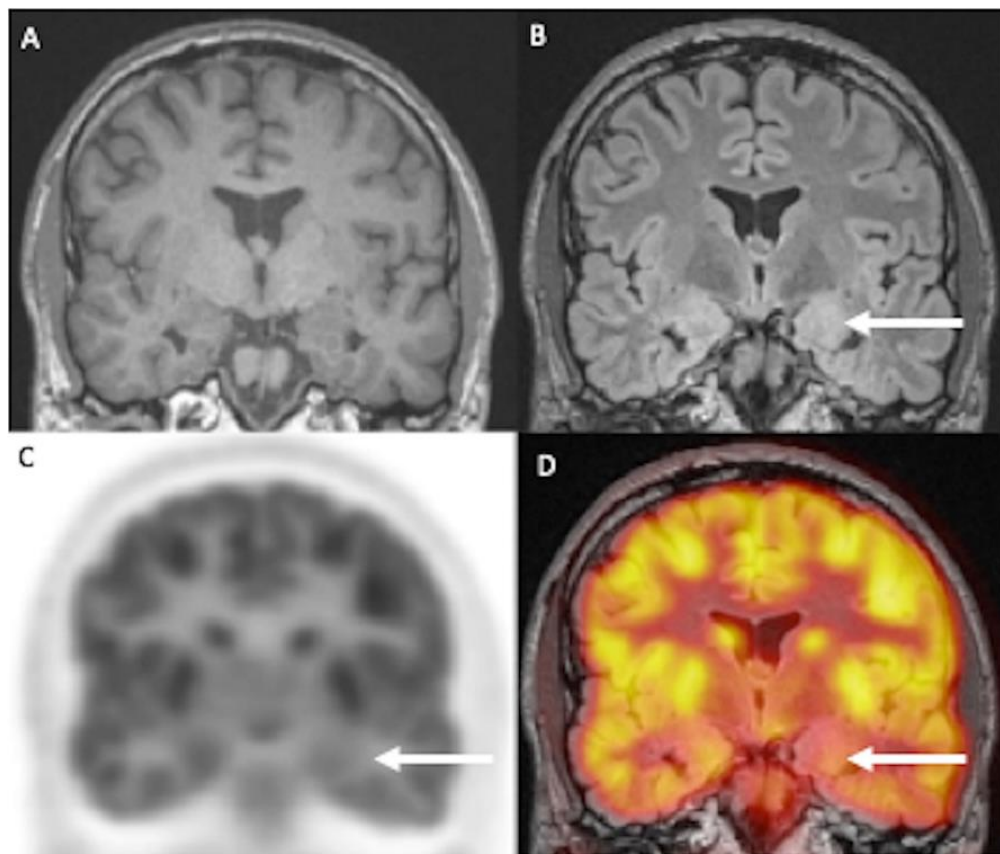


Fig 1. 21-year old female patient with swelling and FLAIR hyperintensity of the left amygdala (A, B). PET shows corresponding glucose hypometabolism (C, D).

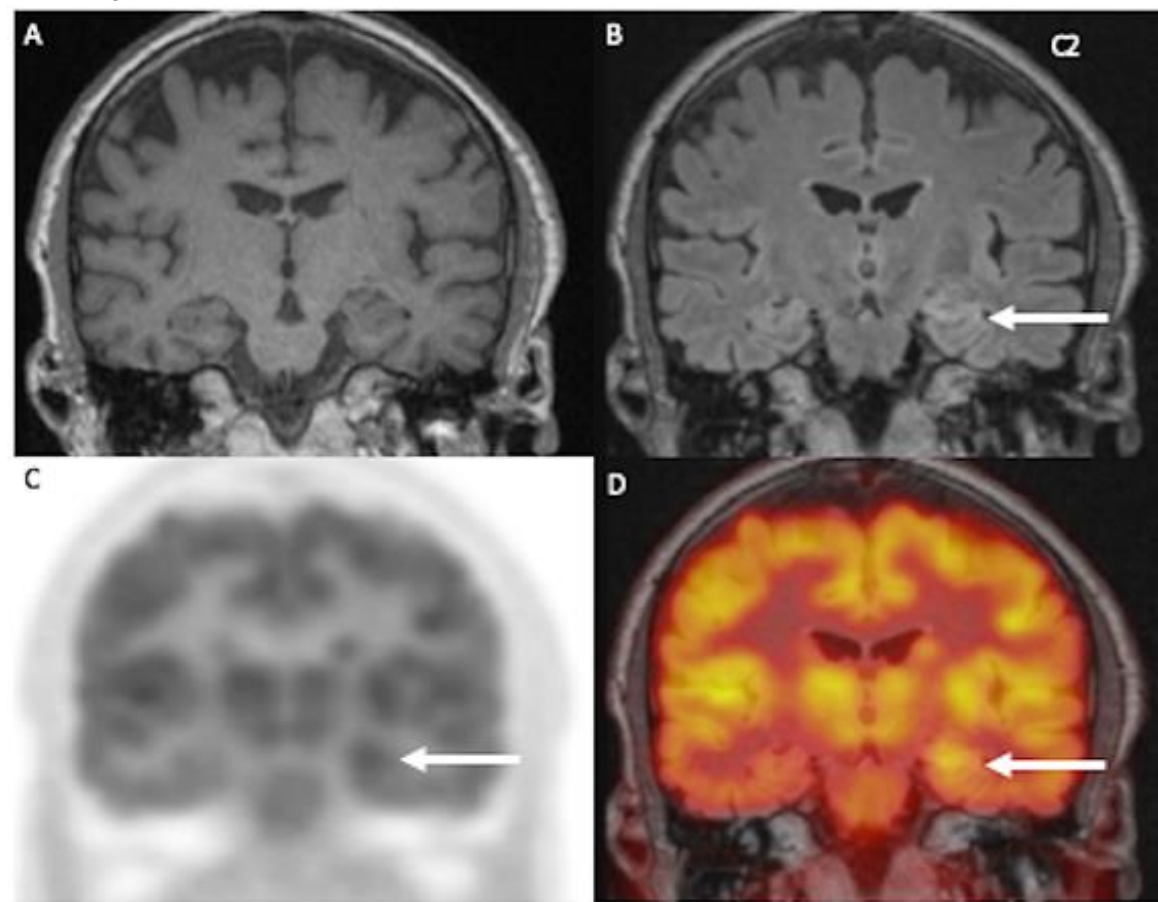


Fig 2. 75-year old patient with left sided enlargement of the hippocampus on T1 (A) and dull FLAIR-hyperintensity (B). Corresponding glucose hypermetabolism of the left hippocampus and amygdala can be detected on FDG-PET (C) and fusion with FLAIRw (D).

Диагностические критерии установленного лимбического энцефалита

Диагноз ЛЭ может быть установлен, когда имеются **все четыре**^а из нижеперечисленных критериев:

1. Подострое начало (быстрое прогрессирование в течение 3 месяцев и менее) нарушений кратковременной памяти, судорог, психиатрических нарушений, предполагающих вовлечение лимбической системы
2. Двусторонние патологические отклонения на T2/FLAIR режимах МРТ, ограниченные медиальными зонами височных долей^б
3. По меньшей мере, одно из следующих:
 - Плейоцитоз ЦСЖ ≥ 5 /мкл
 - Изменения на ЭЭГ с эпилептической или медленно-волновой активностью, вовлекающей височные доли
4. Исключение альтернативных причин состояния (прежде всего, ВПГ-1 энцефалита)

а – Если один из трех первых критериев отсутствует, необходимо обязательно подтвердить наличие диагноза детекцией специфических аутоАТ, ассоциированных с ЛЭ

б – ФДГ-ПЭТ является более чувствительным методом по сравнению с МРТ и может быть показана при отсутствии патологических изменений в височных долях по данным МРТ



Лабораторная диагностика аутоиммунных энцефалитов

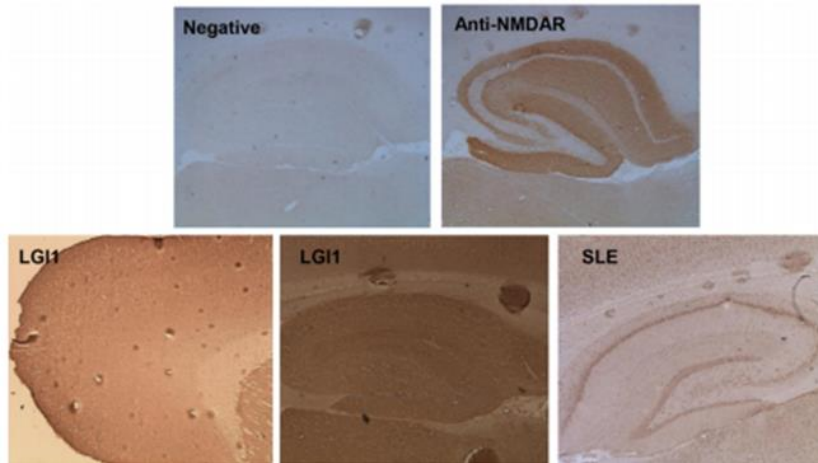


Достоверно подтвердить АИЭ возможно только на основе определения специфических аутоАТ в крови и/или ЦСЖ

- скрининг на АТ к глутаматным рецепторам (анти-NMDAR NR1 АТ IgG) и АТ VGKC-комплекса (LG1, CASPR2) - наиболее распространены
- оптимально пытаться определять аутоАТ ко всем другим известным нейрональным антигенам (**панель определения поверхностных нейрональных аутоАТ**)
- онконевральные (паранеопластические) аутоАТ (Hu, Ma2, CV2/CRMP5, Ri, amphiphysin и др. – отдельная **панель паранеопластических аутоАТ**)
- 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)**

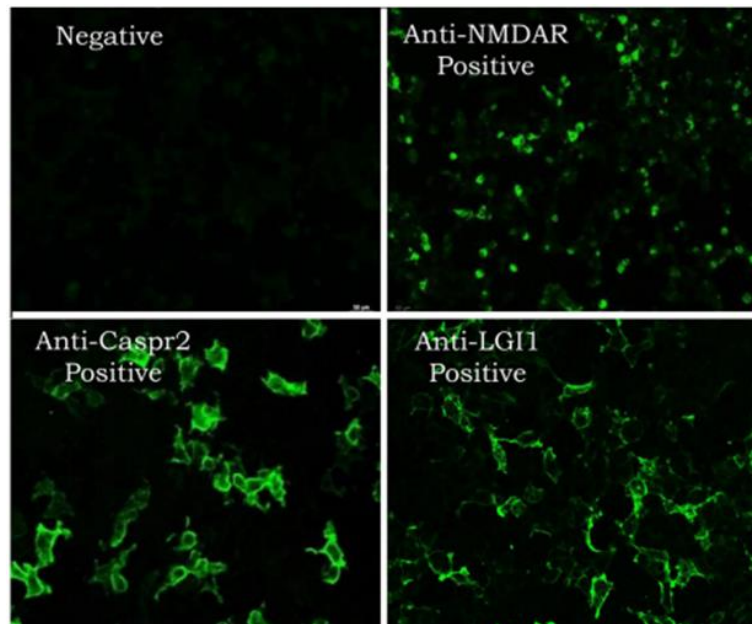
Ключевые методы детекции аутоантител к внеклеточным антигенам нейронов

Иммуногистохимия



- скрининговый метод (позволяет выявлять даже ранее не описанные аутоАТ)
- срезы мозга мышей (гиппокампа, мозжечка) инкубируются с сывороткой или ЦСЖ пациента
- детекция окраски методом непрямой иммунофлуоресценции

Cell-based assay



- внедрение ДНК, кодирующих целевой антиген, в плазмиду
- трансфекция плазмиды в векторную клетку
- инкубация векторных клеток с сывороткой или ЦСЖ пациента
- детекция специфических аутоантител методом непрямой иммунофлуоресценции

Оптимально определять аутоАТ не только в сыворотке крови, но и в цереброспинальной жидкости!

- 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

Предпочтительный образец для детекции аутоантител определяется их целевыми нейрональными структурами!

У пациента с подозрением на аутоиммунный энцефалит оптимально отправлять в лабораторию образец цереброспинальной жидкости + сыворотку крови

Antigen	Characteristics	Preferred detection	Age/Gender	Tumour
Antibodies against neurotransmitter receptors [2]				
NMDAR [3]	Schizophreniform psychosis, perioral dyskinesia, epileptic seizures, coma, dystonia, hypoventilation; cMRI frequently normal, often CSF pleocytosis, EEG with slow waves, can show extreme delta brush	CSF	Most prevalent subtype of AE; All ages, peak in childhood and youth, 75% women	Ovarian teratoma
GABAA α R	Epileptic seizures, schizophreniform syndrome, refractory status epilepticus and epilepsy partialis continua	Serum or CSF	Younger adults; m > f (1.5:1)	Hodgkin lymphoma
GABAB α R	LE with frequent epileptic seizures	CSF	Older adults f = m	50% lung cancer (SCLC)
AMPA α R	LE, Epileptic seizures, memory deficits, psychosis; CSF often normal	CSF	Older Adults f > m (2.3:1)	In 70% lung/ breast cancer
mGluR5	LE, Ophelia syndrome (depression, agitation, hallucination, memory deficits, personality changes)	CSF	Young adults, m > f, (1.5:1)	Hodgkin lymphoma
GlycinR	PERM (progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus), SPS, cognitive deficits	Serum or CSF	Older adults f = m	Thymoma (< 10%)
DPPX	LE with tremor, myoclonus, hallucinations, therapy refractory diarrhoea	CSF	Older adults f < m (1:2.3)	Not known

Rössling and Prüss *Neurological Research and Practice* (2020) 2:1
<https://doi.org/10.1186/s42466-019-0048-7>

Neurological Research
and Practice

STANDARD OPERATING PROCEDURE

Open Access

SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis

Rosa Rössling^{1,2} and Harald Prüss^{1,2*}



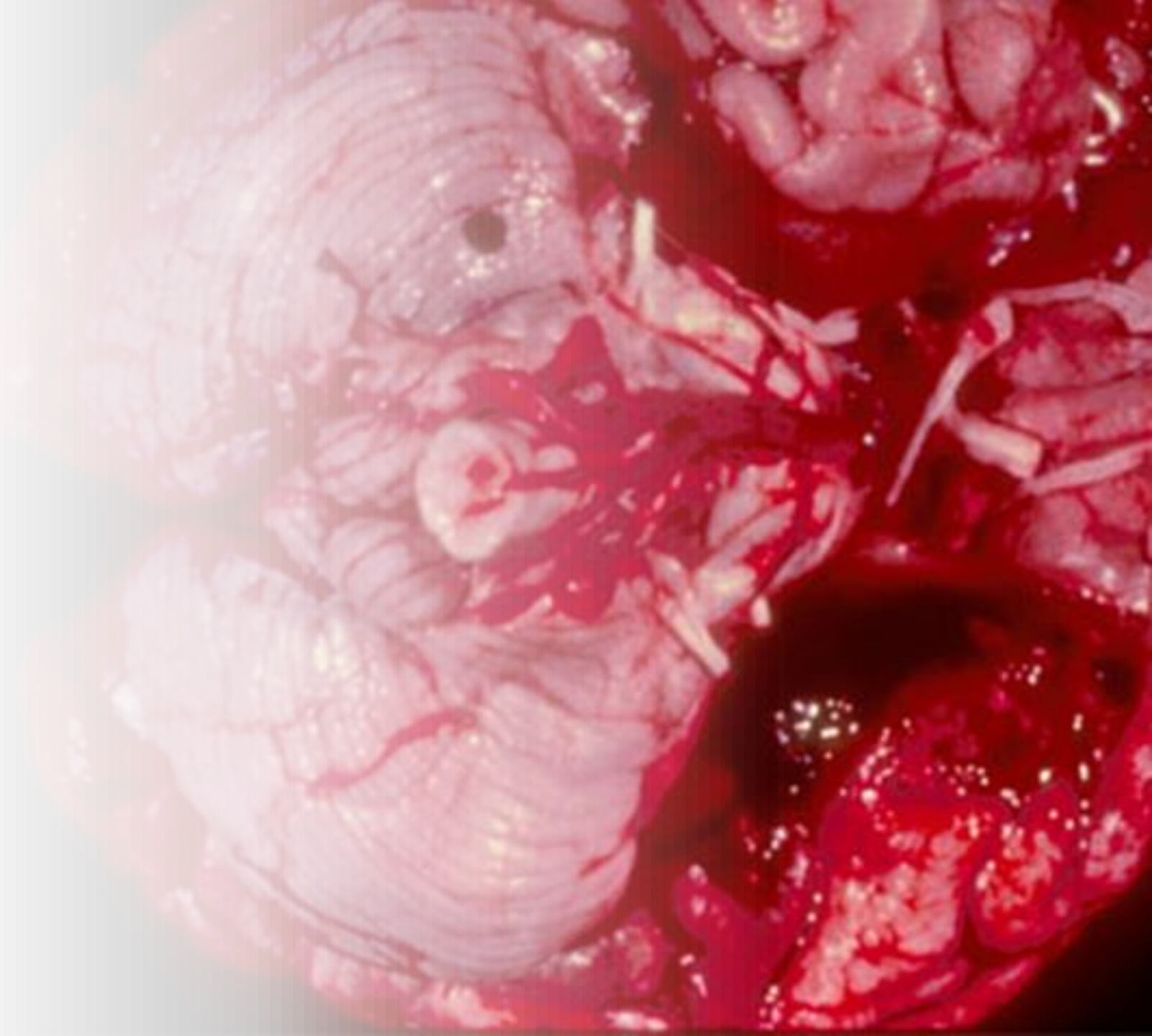
Antibodies against ion channel subunits or cell adhesion molecules [4, 5]				
LGI1	Facio-brachial dystonic seizures, amnesia, psychosis, LE, Medial temporal lobe hyperintensities in MRI, hyponatremia	Serum	Second most common type of AE; Adults > 40 years, m > f (2:1)	Rare
Caspr2	LE, neuromyotonia, Morvan syndrome, can slowly progress over up to 1 year; similar to LGI1, but no hyponatremia	Serum	Elderly m > f (9:1)	Thymoma possible
IgLON5	REM- and non-REM sleep disorders, sleep apnoea, stridor, dysarthria, dysphagia, dysautonomia, movement disorders, dementia	Serum	Older adults, f = m	Not known
Antibodies against glial structures				
GFAP [6]	Headache, subacute encephalopathy, optic papillitis, myelitis, CS	Serum and CSF	f = m	Possible
Antibodies against Intracellular (onconeural) antigens [7, 8]				
Hu (ANNA-1)	Encephalomyelitis, brainstem encephalitis, LE, Denny-Brown syndrome	Serum	Large variability, depending on tumour occurrence	> 90%, SCLC
Ri (ANNA-2)	OMS, CS, encephalomyelitis	Serum		> 90%, Ovary, breast cancer
Yo (PCA-1)	CS	Serum		> 90%, Ovary cancer
Ma2	LE, CS, diencephalic/ hypothalamic involvement	Serum		> 90%, Testicular, lung cancer
CV2 (CRMP5)	Encephalomyelitis, LE, CS	Serum		> 90%, SCLC, thymoma
Amphiphysin	SPS	Serum		> 90%, Breast, SCLC
GAD	SPS, LE, ataxia	Serum and CSF	Middle aged, f > m (4:1)	Only rarely associated with tumour



Терапия аутоиммунного энцефалита



При любом подозрении
на энцефалит
вспоминаем 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 корректируется по скорости клубочковой фильтрации) внутривенно капельно
- У пациентов с факторами риска острого почечного повреждения / нарушенной функцией почек альтернатива – **ганцикловир 5 мг/кг каждые 12 ч** внутривенно капельно
- При отсутствии внутривенных ацикловира и ганцикловира возможно использовать **валацикловир 1000 мг каждые 8 ч перорально** (доза, эквивалентная ацикловиру 10 мг/кг каждые 8 ч внутривенно)
- Противовирусная терапия 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)

Терапия аутоиммунного энцефалита

- 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

Режимы дозирования иммунодепрессантов и иммуномодулирующих средств при АИЭ у подростков и взрослых

Table 1. Therapeutic agents used in autoimmune encephalitis.

Treatment	Regimen
First-line immunotherapy	
Methylprednisolone	1 g daily, for 3–5 days
Intravenous immunoglobulin	2 g/kg over 5 days (400 mg/kg/day)
Plasma exchange/immunoadsorption	1 session every other day for 5–7 cycles
Second-line immunotherapy	
Rituximab	375 mg/m ² weekly IV infusion for 4 weeks
Cyclophosphamide	750 mg/m ² monthly for 3–6 months
Alternative therapy	
Tocilizumab	Initially 4 mg/kg, followed by an increase to 8 mg/kg monthly based on clinical response
Low-dose interleukin-2 (aldesleukin)	1.5 million IU/day, 4 subcutaneous injections with 3-week interval
Steroid-sparing agents used for maintenance therapy	
Azathioprine	Initially 1–1.5 mg/kg once daily or divided twice daily, target 2–3 mg/kg/d
Mycophenolate mofetil	Initially 500 mg twice daily, target 1000 mg twice daily
IV, intravenous.	

Режимы дозирования иммунодепрессантов и иммуномодулирующих средств при АИЭ у детей

Терапия первой линии

(при выявлении новообразования начинается после его удаления):

IVIg 0,4 г/кг/сут 5 дней (1 г/кг первый день, 0,5 г/кг/сут второй и третий дни) И метилпреднизолон 30 мг/кг 3 дня (у детей до 40 кг), 1 г ежедневно 3 дня (у детей > 40 кг)

Терапия второй линии

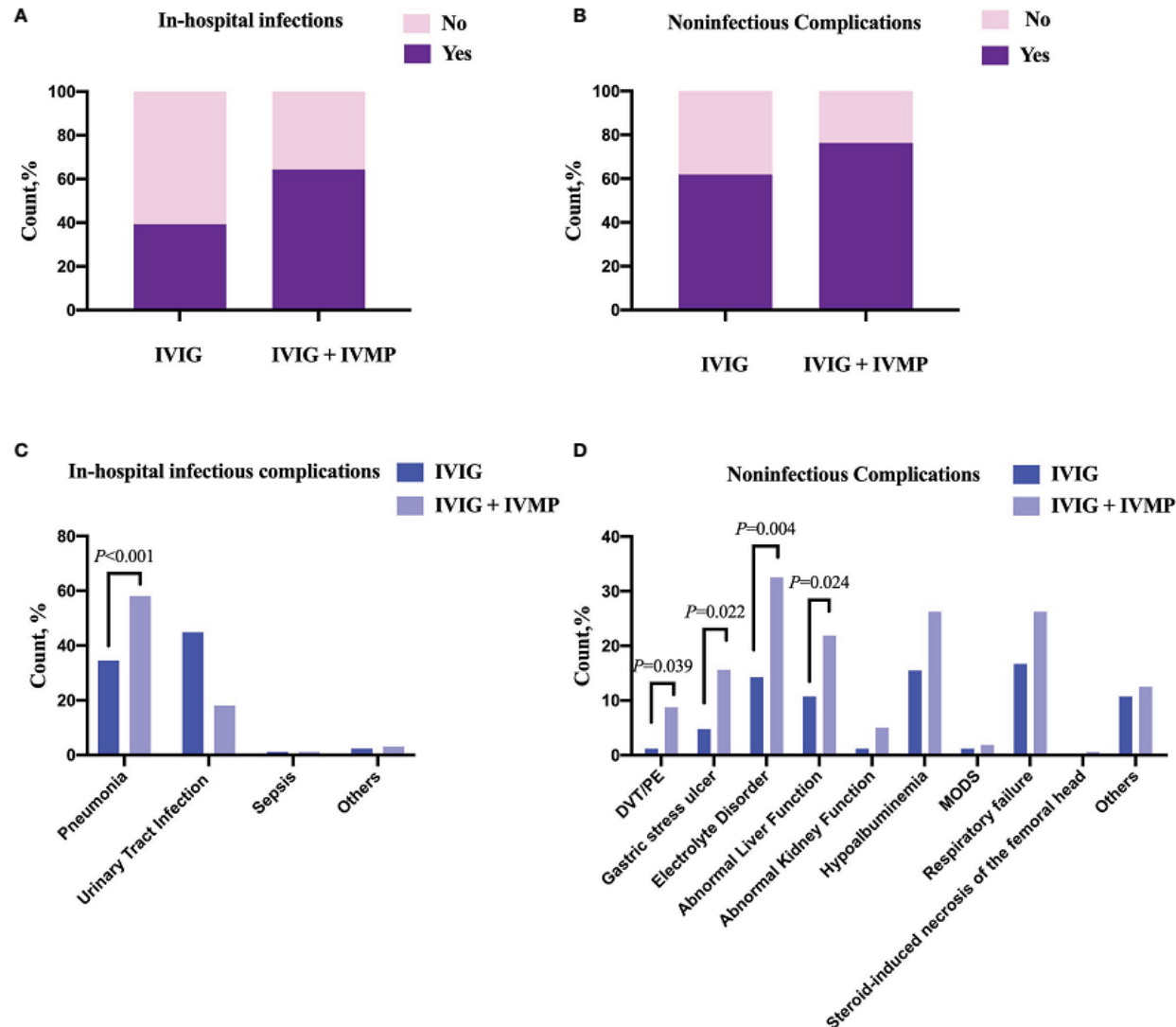
(если клинический ответ отсутствует после 10-ого дня или имеется прогрессия заболевания после терапии первой линии):

ритуксимаб 375 мг/м² еженедельно 4 недели И/ИЛИ
циклофосфамид 750 мг/м²
ежемесячно (длительность основана на клиническом ответе)

Внутривенный нормальный иммуноглобулин человека имеет преимущества перед метилпреднизолоном у пациентов с сохраняющейся вероятностью ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС!

- Широкий спектр IgG против различных инфекционных возбудителей
- Один флакон препарата готовится из пула плазмы не менее 1000 донаций
- Распределение подклассов IgG близкое к таковому в нативной человеческой плазме
- Противоинфекционное и иммуномодулирующее действие
- Средство выбора для аутоиммунных поражений нервной системы и инфекционных энцефалитов НЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ природы (в отношении которых нет иных средств этиотропной терапии)
- Меньшая частота побочных эффектов по сравнению с длительной терапией ГКС и плазмаферезом
- Показана возможность клинического применения у беременных без негативных последствий для плода

Пульс-терапия метилпреднизолоном ассоциирована с повышенным риском инфекционных и не инфекционных осложнений у пациентов с anti-NMDAR энцефалитом по сравнению с ВНИГ



- 278 пациентов с анти-NMDAR энцефалитом:
 - 34 – монотерапия метилпреднизолоном
 - 84 – монотерапия ВНИГ
 - 160 – комбинация высоких доз метилпреднизолона и ВНИГ
- По сравнению с ВНИГ, комбинация ВНИГ + метилпреднизолона ассоциировалась с большей частотой инфекционных осложнений (64,4% vs 39.3%, $p < 0,001$), большей частотой не инфекционных осложнений (76,3% vs 61,9%, $p = 0,018$) и более высоким баллом по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на момент выписки (3 vs 2, $p < 0,001$)

Моноклональные антитела активно исследуются как средства терапии АИЭ

Table 1 Monoclonal antibodies used or under investigation for the treatment of autoimmune encephalitis (*RCT* randomized controlled trial, *AE* autoimmune encephalitis, *anti-NMDAR* anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, *anti-LGII* anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1, *anti-CASPR2* anti-contactin-associated protein-like 2, *anti-GAD65* anti-glutamic acid decarboxylase 65)

	AE subtype	Evidence
B cells		
Rituximab	Anti-NMDAR	Prospective multi-center cohort study [15], observational cohort [22], meta-analysis [23]
	Anti-LGII1, anti-CASPR2, anti-GAD65	Observational cohorts [8, 20, 22, 24]
Ocrelizumab	AE (no antibody specified)	Ongoing RCT (NCT03835728)
Inebilizumab	Anti-NMDAR	Ongoing RCT (NCT04372615)
Daratumumab	Anti-NMDAR	Case report [25]
	Anti-CASPR2	Case report [26]
IL-6		
Tocilizumab	Anti-CASPR2	Case report [27]
	AE (no antibody specified)	Observational cohort [28], prospective single-center cohort study [29]
Satralizumab	–	Phase 2b trial pending
Neonatal Fc receptor		
Rozanolixizumab	Anti-LGII1	Ongoing RCT (NCT04875975)
Efgartigimod	–	–
Complement cascade		
Eculizumab	–	–

Эффективность и безопасность ритуксимаба для лечения АИЭ: результаты мета-анализа

- 14 работ, 277 пациентов, получивших ритуксимаб в качестве терапии второй линии АИЭ
- благоприятный функциональный исход ($mRS \leq 2$) – у 72,2% пациентов (95% ДИ 66,3-77,4%)
- средний балл по модифицированной шкале Рэнкина уменьшился на 2,67 (95% ДИ 2,04-3,3, $p < 0,001$)
- рецидивы после терапии ритуксимабом зафиксированы только у 14,2% пациентов (95% ДИ 9,5%-20,8%)
- реакции, ассоциированные с инфузией препарата, пневмония и тяжелый сепсис отмечались у 15,7% ($n=29$), 6,0% ($n=11$) и 1,1% ($n=2$) пациентов

Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides

OPEN



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

Müjgan Dogan Onugoren,
MD*
Kristin S. Golombeck,

ABSTRACT

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

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

- 40 пациентов с верифицированным anti-NMDAR энцефалитом без улучшения состояния через 10 дней и более после терапии ГКС и/или внутривенным иммуноглобулином человека:
 - 19 пациентов в группе **терапевтического плазмафереза** (от 3 до 15 процедур)
 - 21 пациент в контрольной группе (все также получали иммунотерапию ЛС 2 линии)
- **титр АТ к NMDAR уменьшился или стал неопределяемым у 18/19 (94,7%) пациентов после последней процедуры плазмафереза**
- **клиническое выздоровление в течение последующих 2 месяцев было более значимо выражено у пациентов после терапевтического плазмафереза ($p < 0,05$)**
- **терапевтический плазмаферез может быстро нивелировать клинические проявления рефрактерного анти-NMDAR энцефалита, являясь терапией выбора у данной категории пациентов**

Иммуноадсорбция и плазмаферез являются эффективными методами лечения аутоиммунного энцефалита

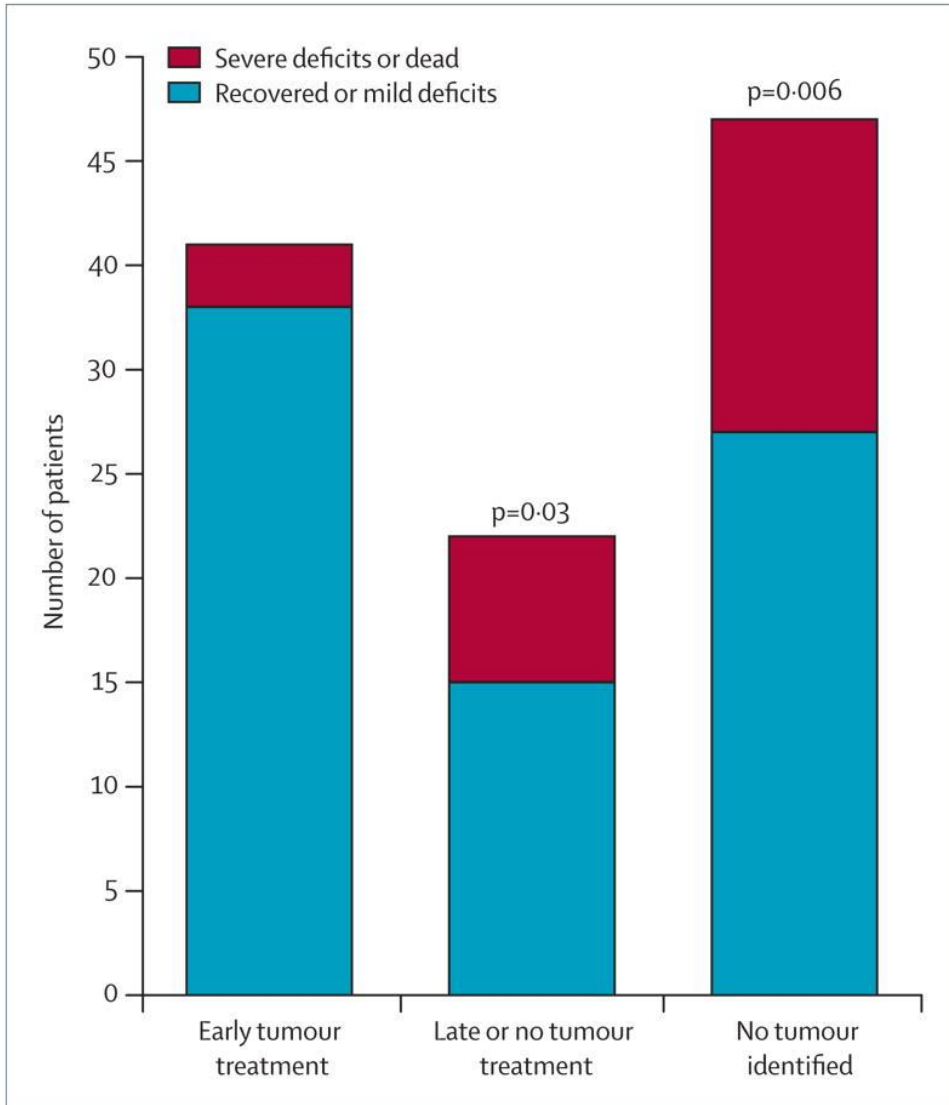
Table 2. Overview of studies on therapeutic apheresis in autoimmune encephalitis (AE).

Author	Year	Journal	Study Type	AE Type	Sample Size	Procedure	Outcome Measurement	Results	Ref.
DeSena AD	2015	J Clin Aph	Retrospective	NMDAR	10	PE	Modified Rankin scale (mRS)	Steroids alone not as effective as steroids followed by PE	[17]
Ehrlich S	2012	Nervenarzt	Retrospective	Antibody-mediated, paraneoplastic	30	PE, IA	mRS	Improvement of mRS after PE or IA	[18]
Heine J	2016	J Neurol	Prospective	NMDAR, LGI1, Caspr2, GAD, mGluR5, Hu	21	PE, IA	mRS	Improvement of mRS in 60% of patients	[19]
Hempel P	2016	Ther Apher Dial	Prospective	agAAB	8	IA	Neuropsychological test	Stabilized cognitive performance after 4-day treatment	[20]
Köhler W	2014	Eur J Neurol	Retrospective	NMDAR, GABA, LGI1, GAD	13	IA	mRS	Improvement of mRS in 11/13 patients	[21]
Onugoren MD	2016	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	Retrospective	LGI1, Caspr2, NMDAR, GAD	19	IA	mRS	Improvement of mRS in patients with LGI1, Caspr2, NMDAR, no improvement in patients with GAD	[22]

Какая терапия оптимальная при анти-NMDAR энцефалите?

- систематический обзор и мета-анализ
- 1550 пациентов с anti-NMDAR энцефалитом из 652 публикаций
- 73,3% - женщины, 46,3% - моложе 18 лет
- факторы, значимо ассоциированные с благоприятным функциональным исходом – подростковый возраст и терапия первой линии, включающая терапевтический аферез, ГКС + внутривенный нормальный иммуноглобулин человека, ГКС + внутривенный нормальный иммуноглобулин человека + терапевтический аферез
- подростковый возраст был ассоциирован с рецидивами заболевания
- применение ритуксимаба или поддерживающая терапия внутривенным нормальным иммуноглобулином человека более 6 месяцев значимо ассоциировались с уменьшением частоты рецидивов

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 ($p=0,006$)

⇒ тератома при анти-NMDAR энцефалите должна выявляться и удаляться как можно раньше

Роль электроимпульсной терапии у пациентов с кататонией на фоне анти-NMDAR энцефалита

- Кататония – это синдром, одним из потенциальных причин которого может быть аутоиммунный энцефалит (чаще всего anti-NMDAR энцефалит)
- Бензодиазепины – средства первой линии для терапии кататонии
- Электросудорожная терапия (ЭСТ) может быть полезна у пациентов с вегетативной дисавтономией или если они не отвечают на комбинацию бензодиазепинов с иммунотерапией
- Сочетание бензодиазепинов и ЭСТ может повышать эффективность терапии кататонии
- ЭСТ является относительно безопасной процедурой при правильной технике и контроле за состоянием пациента
- Имеются описания значительного клинического улучшения состояния пациентов с аутоиммунным энцефалитом только на фоне применения ЭСТ

Роль электроимпульсной терапии у пациентов с анти-NMDAR энцефалитом

- Пациент с выраженными нейropsychиатрическими отклонениями, включая кататонию и поведенческие расстройства, не отвечающий на комплексную фармакотерапию
- Нейropsychологическое тестирование до начала электроимпульсной терапии - отклонение по множеству когнитивных доменов
- 9 курсов электроимпульсной терапии
- Повторное тестирование через 20 дней после окончания электроимпульсной терапии – нормализация по всем когнитивным доменам, отсутствие необходимости в дальнейшей реабилитации

Длительная поддерживающая терапия ГКС при anti-NMDAR энцефалите у пациентов, нуждавшихся в госпитализации в реанимационное отделение?

Agent	Dosage	Adverse Effects	Pearls
Glucocorticoids	Acute: methylprednisolone 1 g daily × 3–5 d Maintenance: prednisone 60–80 mg (≈1 mg/kg) daily, followed by prolonged taper	Infection, weight gain, hyperglycemia, hypertension, osteoporosis, cataracts, insomnia, psychosis, myopathy, peptic ulcers	Maintenance indication and duration not defined
Plasmapheresis (PLEX)	30–40 mL/kg (1–1.5 plasma volumes)/cycle Typically five cycles per treatment (may be repeated)	Hypotension, coagulopathy (replace factors with fresh frozen plasma)	Avoid angiotensin-converting inhibitors during PLEX Schedule concomitant drugs to minimize removal
IVIG	0.4 g/kg daily × five doses (may be repeated)	Infusion reactions, aseptic meningitis, deep vein thrombosis, kidney injury	Premedicate to minimize infusion reactions May cause positive anti-HBV antibodies (product specific)
Rituximab	375 mg/m ² weekly × 4 wk	Infusion reactions, cytopenias, infection	Premedicate to minimize infusion reactions Obtain baseline HBV status (preferably before IVIG); if positive, consider antiviral prophylaxis to minimize risk of reactivation
Cyclophosphamide	750 mg/m ² every 4 wk (may delay based on blood counts) × 4–6 mo	Nausea, vomiting, myelosuppression, infection, malignancy, infertility	Infertility less likely in this treatment scenario (higher risk if cumulative dose > 50 g) Low risk of cystitis with low doses Monitor for leukopenia
Bortezomib	1.3 mg/m ² on 21-d cycle (given on days 1, 4, 8, and 11) × 1–6 cycles	Infusion reactions, cytopenias, neuropathies, heart failure exacerbation, infection, herpes reactivation	Premedicate to minimize infusion reactions Monitor for cytopenias If history of herpes simplex virus, consider antiviral prophylaxis to minimize risk of reactivation Consider subcutaneous injection to minimize risk of adverse events

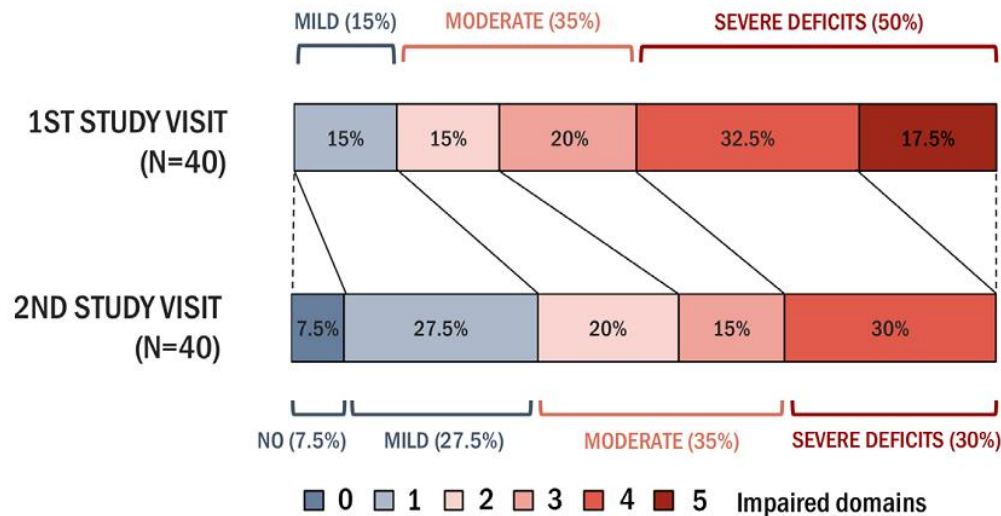
HBV = hepatitis B virus, IVIG = IV immunoglobulin, PLEX = plasma exchange.

Прогноз анти-NMDAR энцефалита у детей: объединенные данные лечения 373 случаев

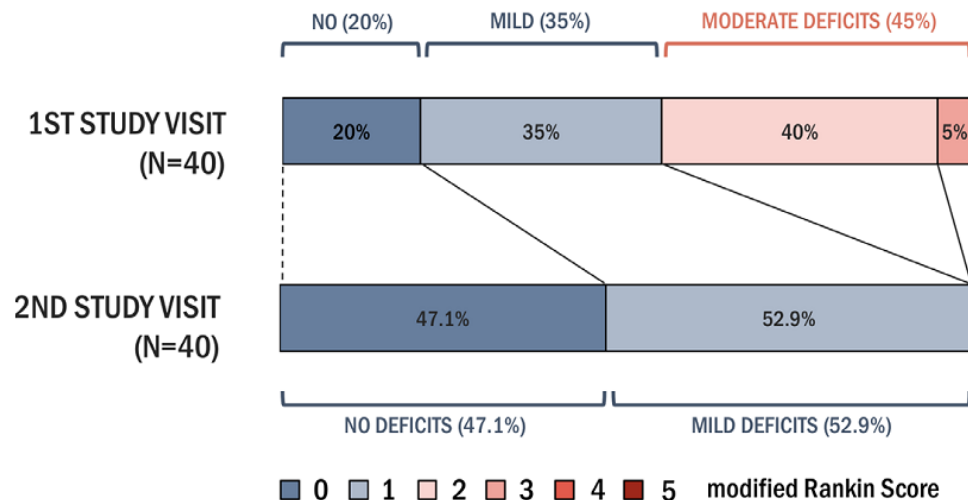
- 68,1% - девочки, 31,9% - мальчики
- средний возраст – 10,0 лет (от 3 до 18 лет)
- наличие новообразования – 17,6%
- терапия первой линии:
 - пульс-терапия ГКС – 89,8%
 - внутривенный нормальный иммуноглобулин человека – 79,3%
 - плазмаферез – 31,0%
- терапия второй линии:
 - ритуксимаб – 23,3%
 - циклофосфамид – 16,6%
- исходы:
 - практически полное выздоровление – 50,1%
 - частичное выздоровление с резидуальными последствиями – 46,7%
 - неблагоприятный исход – 3,2%

Длительное сохранение нейрокогнитивного дефицита у лиц, перенесших анти-NMDAR энцефалит?

A Cognitive impairment (composite score)



B Functional-neurological impairment (mRS)



- проспективная оценка нейрокогнитивных функций у 43 пациентов, перенесших anti-NMDAR энцефалит, через 2,3 года (медиана визита 1) и 4,9 лет (медиана визита 2) от начала болезни
- средний возраст 28,5 лет, 88% - женщины
- у всех пациентов отмечался сохраняющийся нейрокогнитивный дефицит через 2,3 года от начала болезни
- ко второму визиту наблюдалось значительное улучшение когнитивных функций, однако у 2/3 сохранялись отклонения по ряду доменов несмотря на благоприятный функциональный неврологический исход
- задержка с адекватной терапией, более тяжелое течение NMDAR энцефалита, длительность нахождения в острой фазе – факторы риска длительно сохраняющегося нейрокогнитивного дефицита

Прогностическая шкала тяжести аутоиммунного энцефалита и резидуальных последствий

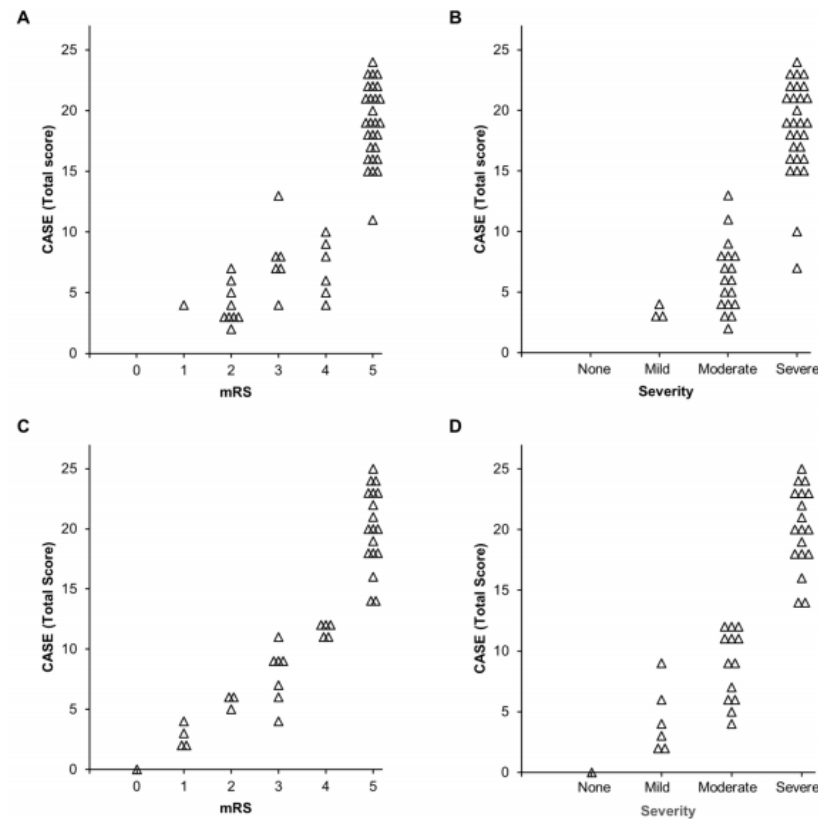
CASE (Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis)

Table 2. Clinical assessment scale for autoimmune encephalitis (CASE)

Key symptom	Scale	Score
Seizure	None	0
	Controlled seizures	1
	Intractable seizures*	2
	Status epilepticus	3
Memory dysfunction	None	0
	Mild (does not affect daily activities)	1
	Moderate (interferes with daily activities)	2
	Severe (no recent memory or unable to communicate)	3
Psychiatric symptoms (Delusion, hallucination, disinhibition, aggression)	None	0
	Mild (no need for medical intervention because it does not affect daily activities)	1
	Moderate (need for medical intervention because it interferes with daily activities)	2
	Severe (needs continuous care or admission because of psychiatric symptom) or unable to check	3
Consciousness	Alert (opens eyes spontaneously)	0
	Drowsy (opens eyes to voice)	1
	Stupor (opens eyes to pain)	2
	Comatose (does not open eyes)	3
Language problem	None	0
	Mild (slow but able to express sentences)	1
	Moderate (unable to express full sentences)	2
	Severe (unable to communicate)	3
Dyskinesia/dystonia	None	0
	Mild dyskinesia (does not affect daily activities)	1
	Moderate dyskinesia (interferes with daily activities)	2
	Severe dyskinesia causing secondary medical problems (self-injury, rhabdomyolysis, requires restraint, and damaging IV lines)	3
Gait instability and ataxia	Normal	0
	Mild, able to walk unassisted	1
	Moderate, assisted walking	2
	Severe, unable to walk	3
Brainstem dysfunction (number of symptoms)	None	0
	Gaze paresis	1
	Tube feeding	1
	Ventilator care due to central hypoventilation	1
Weakness (the mean motor power of all limbs, rounded off) †	Normal (Grade V)	0
	Mild (Grade IV)	1
	Moderate (Grade III)	2

- позволяет ранжировать тяжесть течения АИЭ, учитывая степень выраженности 9 критериев
- суммарный балл по данной шкале коррелирует с тяжестью и резидуальными последствиями АИЭ

Figure 1



Перенесенный
инфекционный
энцефалит может
быть триггером
последующего
аутоиммунного
поражения ЦНС!



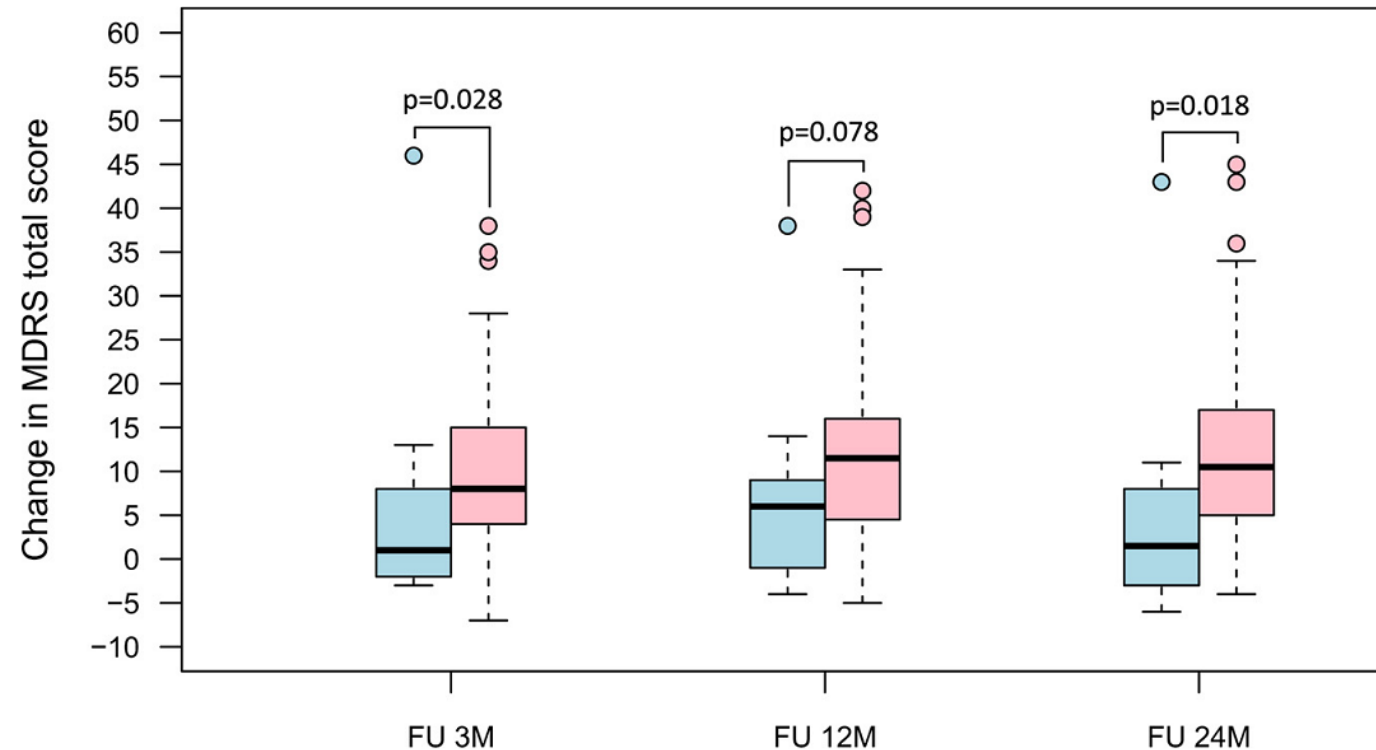
ВПГ-1 как триггер аутоиммунных поражений ЦНС

- проспективное наблюдение 5 пациентов с рецидивом клиники энцефалита после перенесенного ВПГ-1 энцефалита, у всех обнаружены АТ к NMDAR
- синтез АТ начинался через 1-4 недели после ВПГ энцефалита, предшествуя клинике рецидива
- 4/5 пациентов улучшились после проведения иммуносупрессивной терапии, 1 спонтанно
- ВПГ-1 может быть триггером аутоиммунных процессов в ЦНС

TABLE 1. Clinical Features of Patients Prospectively Identified with Neurological Relapse after HSE

Patient No.	Age, Sex	HSV-1 Encephalitis						Time to Relapse, Days	Relapse							Outcome (follow-up after HSE onset)
		Symptoms	CSF	MRI T2 Lesions	HSV PCR	Treatment	NMDAR Antibodies		Symptoms	CSF	MRI: New T2 Lesions	HSV PCR	NMDAR Antibodies	Intrathecal Synthesis NMDAR Antibodies ^a	Treatment	
1	2 months, M	Fever, focal seizures	WBC 77, prot. 78	Extensive bilateral occipital and right temporal	+	Acyc	—	7	Choreoathetosis, irritability, sleep disorder	WBC 120, prot. 249	n/a	—	+	75.41	Acyc	Day 180: improved; deficits in visual tracking
2 ^b	28 months, F	Fever, irritability, focal seizures, dysphagia, dysarthria	WBC 18, prot. 25	Extensive bilateral temporal	+	Acyc	—	23	Fever, diarrhea, agitation, insomnia, choreoathetosis	WBC < 5, prot. < 45	—	—	+	18.85	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Two years: improved; normal exam, residual biopercular syndrome
3	6 months, F	Fever, diarrhea, focal seizures; residual right hemiparesis	WBC 10, prot. 38	Extensive bilateral temporal	+	Acyc	—	30	Fever, diarrhea, irritability, insomnia, choreoathetosis, unresponsiveness	WBC 6, prot. 45	—	—	+	4.71	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Day 210: partial improvement; no chorea, residual dysphagia and hemiparesis
4	8 months, M	Fever, irritability, focal seizures	WBC 85, prot. 36	Extensive bilateral fronto temporal	+	Acyc	n/a	24	Irritability, unresponsiveness, seizures, choreoathetosis	WBC 74, prot. 82, OCB	—	—	+	18.85	Acyc, IVMP, IVIg, Ritux, CycP	Day 120: slight improvement
5 ^b	24 years, M	Confusion, delusions, coma; residual memory impairment	WBC 153, prot. <45, OCB neg	Extensive bilateral temporal, insular	+	Acyc	—	41	Progressive mania, irritability, disorientation, memory dysfunction	WBC 24, prot. 86	+ (adjacent to prior lesions)	—	+	34.46	Acyc, IVMP	Day 119: improved; residual memory impairment

Anti-NMDAR AT часто определяются после перенесенного ВПГ-1 энцефалита



- 48 пациентов с верифицированным методом ПЦР ВПГ-1 энцефалитом
- 25% пациентов (12/48) имели anti-NMDAR IgG в сыворотке и/или ЦСЖ через 90 дней от начала ВПГ-1 энцефалита
- наличие анти-NMDAR IgG вне зависимости от их титра коррелировало с нарушением восстановления когнитивных функций после перенесенного ВПГ-1 энцефалита в течение 2 лет наблюдения

«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 +

Каждый пятый пациент с
ВПГ-1 энцефалитом
Дети: хореоатетоз
Взрослые: психиатрические
и поведенческие нарушения

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

Другие возможные инфекционные триггеры вторичного анти-NMDAR энцефалита, кроме ВПГ-1,2

- систематический обзор сообщений о вторичном анти-NMDAR энцефалите после перенесенного, вызванного не ВПГ-1,2, инфекционного поражения ЦНС
- всего 14 случаев:
 - японский энцефалит – 6
 - ВИЧ-энцефалит - 1
 - клещевой энцефалит – 1
 - эозинофильный менингит – 1
 - туберкулезный менингит – 1
 - вероятный ВЭБ-энцефалит – 2
 - вероятный ВГЧ-6 энцефалит – 1
 - стволовой энцефалит, вызванный варицелла зостер, - 1



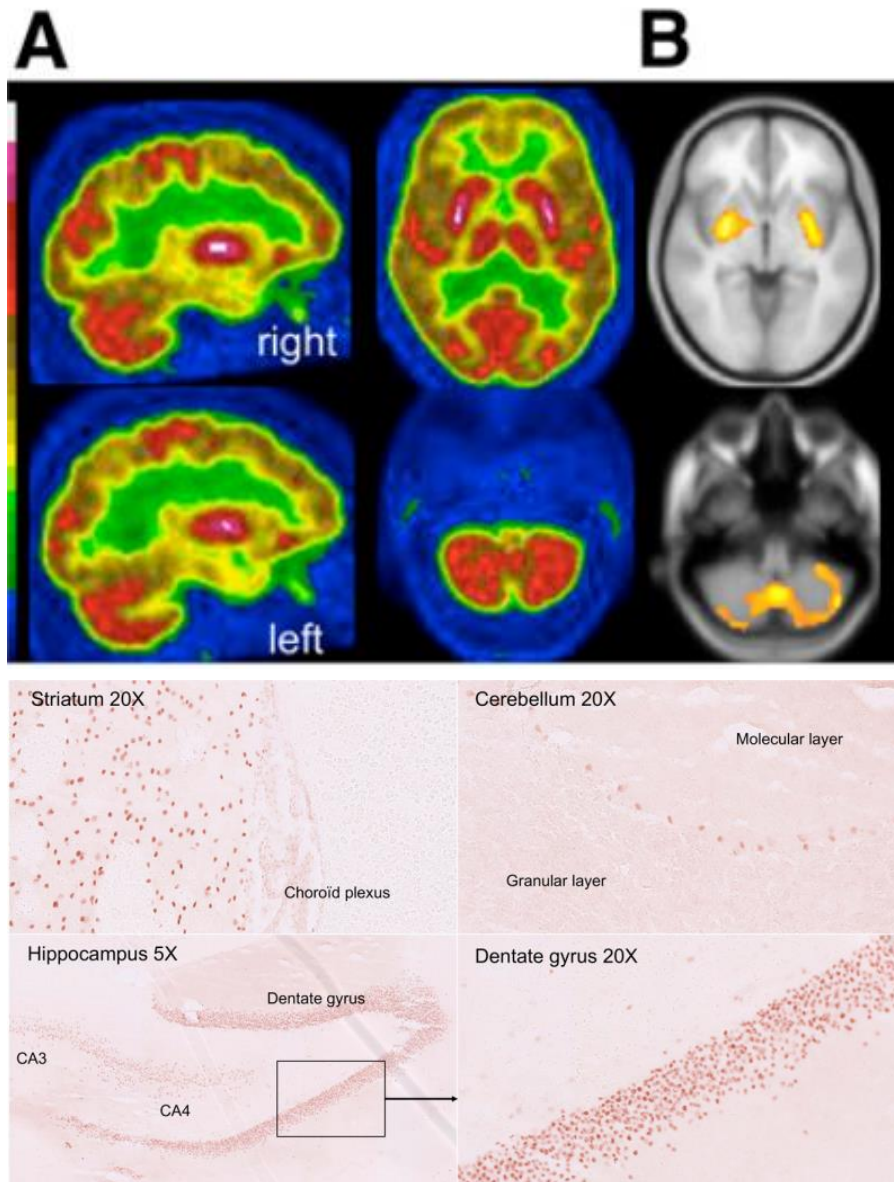
COVID-19 и аутоиммунный энцефалит: что мы уже знаем?

Вторичный anti-NMDAR энцефалит описан у ряда пациентов на фоне или после перенесенной COVID-19 инфекции

TABLE 1 | Published cases reports of anti-NMDA encephalitis secondary to COVID-19 infection.

Patient	Gender	Age	Outcome	Anti-NMDA diagnosis from onset of primary disease	Time from positive COVID-19 test to anti-NMDA diagnosis	Neurological symptoms	Neurological findings
1 (4)	M	20's	Condition improving at time of print	3 weeks	3 weeks	Initial presentation: psychomotor agitation, disorganized speech, anxiety, persecutory delusions and auditory hallucinations, and global insomnia	Initial presentation: cerebral CT scan was negative for acute neuroanatomical abnormalities
2 (5)	F	<2	Return to baseline 1 month after onset of initial symptoms	2 weeks	1 week	Initial presentation: fever, fussiness, poor sleep, constipation, and decreased oral intake. Week 1: constant thrashing movements of extremities, non-communicative, and seizures. Week 2: worsening encephalopathy and persistent hyperkinetic movements of the arms, legs, and head.	Week 1: CSF analysis demonstrated a glucose of 56 mg/dL (serum 105 mg/dL), total protein 25 mg/dL, seven leukocytes/ μ L (89% lymphocytes and 11% monocytes), and two red blood cells/ μ L. Week 2: NMDAR-IgG positivity in the serum (1:640) and CSF (1:40).
3 (6)	M	<10	Released with mildly ataxic gait	12 days	5 days	Initial presentation: ataxia, wide-based gait, loss of DTR, somnolence, and seizures. Week 2: choreiform movements in the hands and feet, tongue protrusion, bruxism, lip smacking, agitation, catatonia, echolalia, and tachycardia. Week 4: focal seizure	Initial presentation: MRI and CSF analysis was normal awake and sleep EEGs were encephalopathic with widespread delta waves. Week 4: normal MRI
4 (7)	M	50's	Patient was discharged with no neurological deficits and in good condition after 4 months	8 days	–1 days	Initial presentation: Confabulations and delirious ideas. Day 4: focal motor seizures with impaired awareness and oro-facial dyskinesia/automatisms appeared. Week 1: refractory status epilepticus, oro-facial dyskinesias, loss of consciousness.	Initial presentation: 2 brain MRI's negative in the first week.
5 (8)	F	Teens	Full recovery after 2 months treatment	3.5 weeks	Same Day	Initial presentation: 3-week history of mood change as depression and anhedonia accompanied by lack of concentration and Generalized Tonic-Clonic seizures.	Initial presentation: generalized brain edema, minor meningismus, and neck stiffness. CSF analysis showed semi turbid, light pink fluid. WBC: 27, RBC: 1,997, lymphocytes: 93%, PMN: 7%, glucose: 55 mg/dL, and protein: 241 mg/dL

Аутоиммунный энцефалит у пожилого пациента с активной COVID-19 инфекцией



- мужчина 72 лет
- ОРЗ-подобное течение COVID-19 без дыхательной недостаточности (ПЦР РНК SARS-CoV-2+ в респираторных смывах)
- появление мозжечковой неврологической симптоматики (тремор, атаксия, дизартрия, дисметрия верхних конечностей), спонтанного диффузного миоклонуса преимущественно в проксимальных отделах конечностей на 17-ый день болезни
- **плеоцитоз ЦСЖ отсутствовал**, ПЦР ЦСЖ на РНК SARS-CoV-2 отрицательная
- **MPT ГМ – без отклонений**
- ФДГ-ПЭТ – диффузный кортикальный гипометаболизм с гиперметаболизмом в скорлупе и мозжечке
- IgG в сыворотке крови и ЦСЖ к ядрам клеток Пуркинье, нейронов стриатума и гиппокампа

Случай anti-NMDAR энцефалита с превалированием в симптоматике впервые возникшего рефрактерного эпилептического статуса у медицинского работника с COVID-19 без респираторной симптоматики

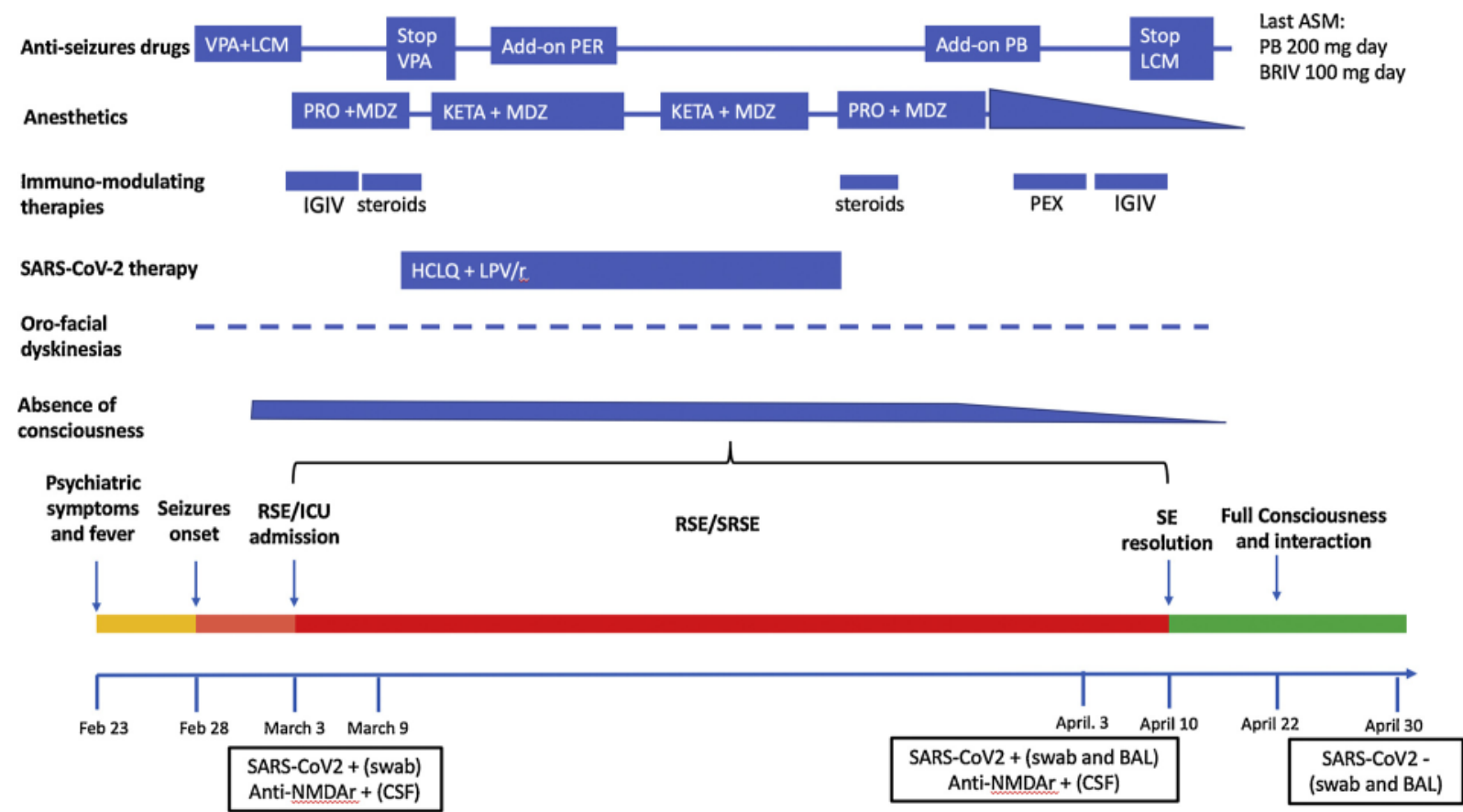


Table 1
Findings on cerebrospinal fluid and serum during the course of the disease.

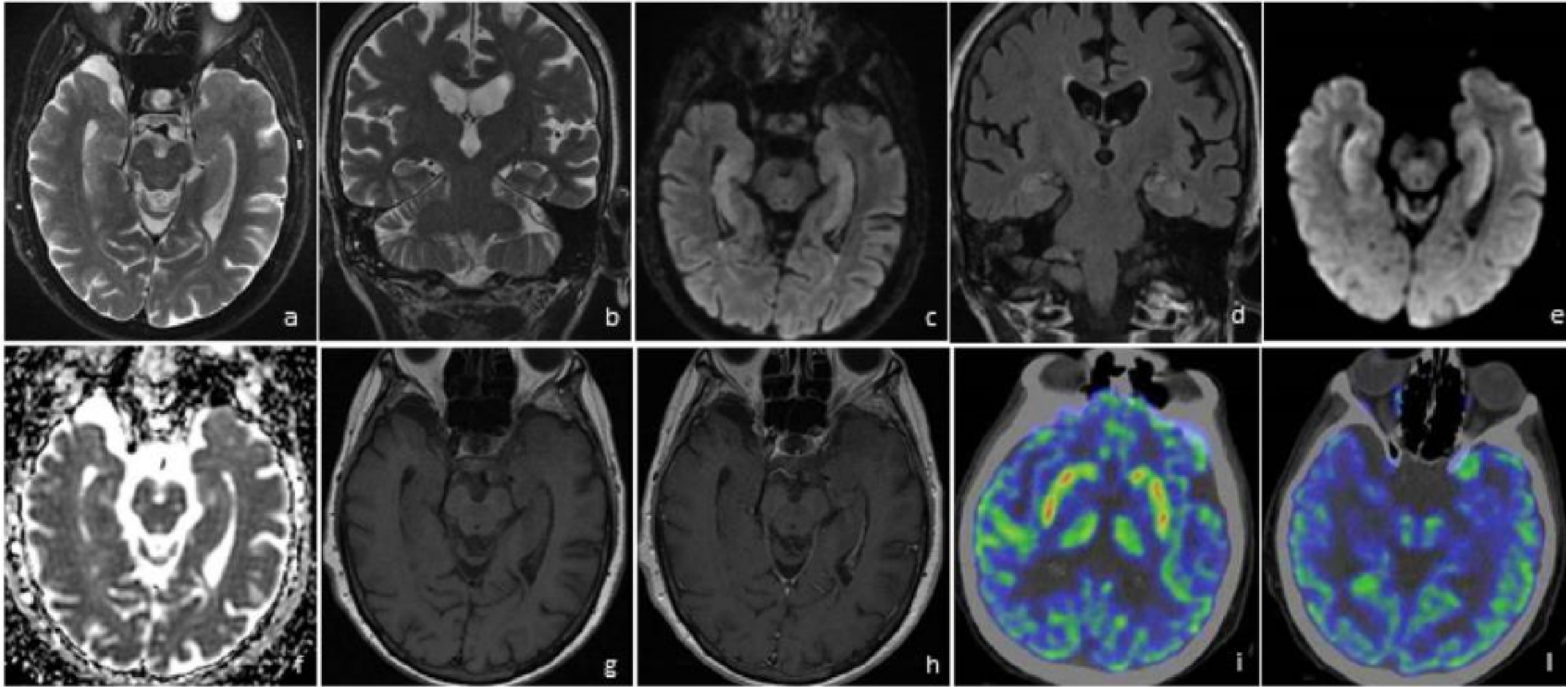
Cerebro Spinal Fluid			
Investigations	Feb-25	March-02	April-03
Total cells count (n.v. < 4 cells /uL)	76	25	16
Proteins (n.v. 20 – 50 mg/dl)	slightly elevated	48	105
Glucose (n.v. 40 – 80 mg/dl)	normal	68	87
Neurotropic viruses, bacteria and yeast PCR*	neg	neg	neg
SARS-Cov-2 PCR	-	-	neg
IgG Link index (n.v. < 0.70)	-	0.67	1.45
Isoelectrofocusing IgG	-	Mirror pattern + oligo-clonal bands	none
Autoimmune encephalitis and onconeural Ab*	-	NMDA-R Ab +	NMDA-R Ab +
IL6 (pg/ml)	-	4.58	5.75
IL8 (pg/ml)	-	40.1	744
IL-1β (pg/ml)	-	0.314	0.287
TNF-α (pg/ml)	-	2.17	3.24
Serum			
Autoimmune encephalitis and onconeural Ab*	-	neg	neg
IL6 (n.v. 0–10 pg/ml)	-	52	206

Fig. 1. Temporal evolution of the condition in relation to diagnostic findings and treatments. Pictorial evolution of the condition from February 23rd to April 30th 2020. anti-NMDAR = antibodies against NMDA glutamate receptors; ASM = anti-seizures medications; BRV = brivaracetam; HCLQ = hydroxychloroquine; IGIV = intravenous immunoglobulins; LCM = lacosamide; LPV/r = lopinavir/ritonavir; MDZ = midazolam; KETA = Ketamine; PB = phenobarbital; PER = perampanel; PEX = plasma exchange; PRO = propofol; RSE = refractory status epilepticus; SRSE = super-RSE; VPA = valproate.

Сочетанный энцефалит: COVID-19 + аутоиммунный

- женщина 18 лет, Иран
- госпитализация с тонико-клоническими судорогами, прогрессирующим нарушением уровня сознания при отсутствии очаговой неврологической симптоматики
- ЦСЖ: РНК COVID-19+ (ПЦР), anti-NMDAR +
- отсутствие патологических отклонений на МРТ
- терапия внутривенным нормальным иммуноглобулином человека (25 г/сут, 5 дней) – клиническое улучшение уже через 48 ч от начала лечения
- выписка из стационара через 2 недели

Лимбический аутоиммунный энцефалит у женщины 74 лет через 2 недели после дебюта COVID-19



Summary of cases of autoimmune LE covid-19-related.

Case no	Reference	Age, sex	Respiratory symptoms ¹	Neurological symptoms	Days from pneumonia to neurological symptoms	EEG features	MRI findings	CSF cells/mm ³ ; proteins (mg/dl)	CSF, SARS-CoV-2	Screening performed	Treatment	Outcome
1	Zambreanu et al. (Zambreanu et al., 2020) (also cited in Paterson et al. (Paterson et al., 2020))	66, F	Mild	Confusion, memory deficits, seizure	Not applicable	Not available	T2 hyperintensities in limbic lobes, upper pons and medial thalami, without gadolinium enhancement	3 cells/mm ³ ; 100 mg/dl	Negative	CSF PCR negative for HSV1, HSV2, HHV6, enterovirus, parechovirus, CMV, VZV, Cryptococcus, Streptococci, Haemophilus, Listeria, E.Coli. Negative OCB. Autoimmune panel negative on CSF and blood for anti LGI1, CASPR2, NMDAR, Hu, Yo, Ri, Ma1, Ma2, CV2, amphiphysin, Zic4, Sox 1, Tr, GAD, Aquaporin 4, MOG, DPPX.	CS, IVIg	Incomplete recovery; ongoing cognitive impairment
2	Pilotto et al. (Pilotto et al., 2020)	68, M	Severe	Altered mental status, SE, dysarthria	15	Abnormal, SE (details not available)	Consistent with LE (details not available)	1 cell/mm ³ ; 77 mg/dl	Negative	CSF PCR negative for HSV1, HSV2, CMV, EBV, HHV6, HHV7, VZV, enterovirus, adenovirus. Autoimmune panel negative on CSF and serum for anti LGI1, CASPR2, NMDAR, GABAB1R, GABAB2R, AMPAR1, AMPAR2, Hu, Yo, Ri, CV2, amphiphysin	Spontaneous recovery	Complete recovery
3	Pilotto et al. (Pilotto et al., 2020)	76, F	Severe	Altered mental status, aphasia	13	Abnormal (details not available)	Consistent with LE (details not available)	15 cells/mm ³ ; 36 mg/dl	Negative	CSF PCR negative for HSV1, HSV2, CMV, EBV, HHV6, HHV7, VZV, enterovirus, adenovirus. Autoimmune panel negative on CSF and serum for anti LGI1, CASPR2, NMDAR, GABAB1R, GABAB2R, AMPAR1, AMPAR2, Hu, Yo, Ri, CV2, amphiphysin	CS	Slight disability, unable to perform all previous activities
4	Guilmot et al. (Guilmot et al., 2020)	80, M	Mild	Short term memory disturbances, seizure, visual hallucinations, anxiety	Not applicable	Generalized slowing	Normal	9 cells/mm ³ ; 46 mg/dl	Negative	CSF PCR for viral agents negative. Positive OCB. CASPR2 positivity on CSF and blood.	CS, PLEX	Good seizure control, other details Not Available

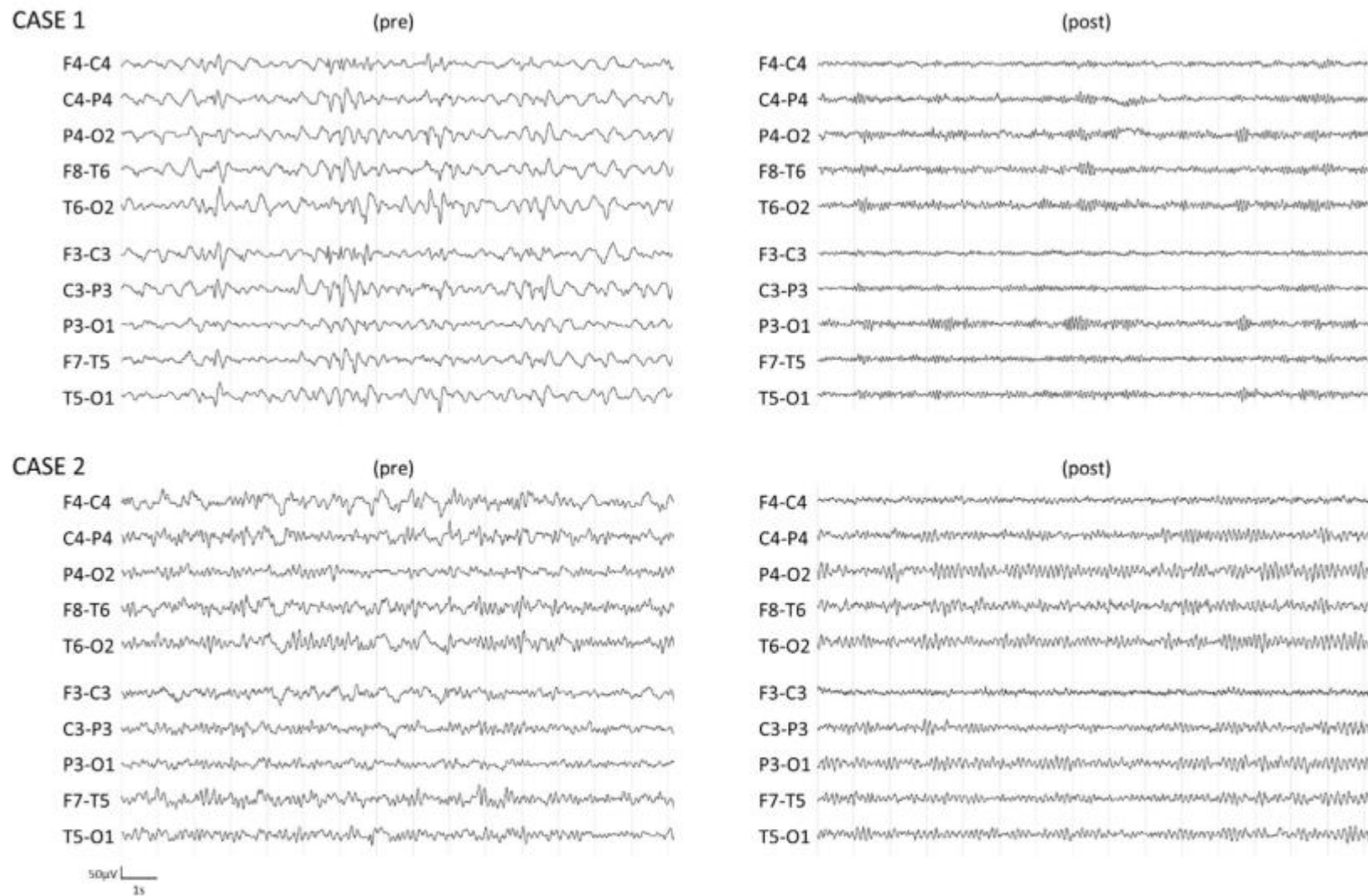
Другие случаи
лимбического
аутоиммунного
энцефалита,
ассоциированные
с COVID-19 (1)

Table 1 (continued)

Case no	Reference	Age, sex	Respiratory symptoms [‡]	Neurological symptoms	Days from pneumonia to neurological symptoms	EEG features	MRI findings	CSF cells/mm ³ ; proteins (mg/dl)	CSF, SARS-CoV-2	Screening performed	Treatment	Outcome
5	Hosseini et al. (Hosseini et al., 2020)	79, F	Mild	Altered mental status, dysphasia, impaired memory, seizures	Not applicable	Not available	T2 and FLAIR hyperintensities in the limbic system, bilaterally but predominantly on the left	0 cells/mm ³ ; 34 mg/dl	Negative	CSF PCR negative for HSV1, HSV2, VZV, enterovirus. OCB negative. Autoimmune panel negative on blood and CSF for anti LGI1, CASPR2, NMDAR, GABAb, AMPA, paraneoplastic anti-neuronal antibodies. CSF PCR negative for HSV1, HSV2, HHV6, CMV, VZV, EBV, E.Coli, H.Influenzae, L. Monocytogenes, N. Meningitidis, Streptococci, Cryptococci. Negative OCB. Autoimmune panel negative on blood and CSF for anti LGI1, CASPR2, NMDAR, GABAb, Hu, Yo, Ri.	ASM	Impaired verbal fluency, repetition and delayed recall memory
6	Pizzanelli et al.	74, F	Severe	Confusion, seizures	13	Focal seizure with onset in left temporal lobe	DWI hyperintensity and swelling of both hippocampi, without gadolinium enhancement	2 cells/mm ³ ; 104 mg/dl	Negative		CS	Almost complete recovery with only slight verbal deficits

Abbreviation: ASM: antiseizure medications; CMV: Cytomegalovirus; CS: corticosteroids; CSF: cerebrospinal fluid; DWI: diffusion weighted imaging; EBV: Epstein-Barr Virus; EEG: electroencephalogram; FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery; HHV: Herpes Human Virus; HSV: Herpes Simplex Virus; IVIg: intravenous immunoglobulins; LE: limbic encephalitis; MRI, magnetic resonance imaging; no: number; OCB: oligoclonal bands; PCR: polymerase chain reaction; PLEX: plasma-exchange; SE: status epilepticus; VZV: Varicella-Zoster Virus; [‡]Respiratory symptoms were defined “mild” if patients were asymptomatic or if they presented with hyposmia, dysgeusia or cough without signs of pneumonia; and “severe” if they had documented pneumonia.

Другие случаи
лимбического
аутоиммунного
энцефалита,
ассоциированные
с COVID-19 (2)



Два случая впервые возникшего рефрактерного эпилептического статуса (NORSE) у мужчин 37 и 71 года с COVID-19 инфекцией, разрешившихся после введения внутривенного нормального иммуноглобулина человека

Fig. 1 EEG raw data before IVIG therapy (pre)—left panel and after IVIG therapy (post)—right panel. EEG spectral analysis showed EEG relative powers indices pre—post modification; Case 1—pre:

$\delta=0.79$, $\theta=0.16$, $\alpha=0.03$, $\beta=0.02$; Case 1—post: $\delta=0.17$, $\theta=0.15$, $\alpha=0.48$, $\beta=0.20$; Case 2—pre: $\delta=0.55$, $\theta=0.31$, $\alpha=0.09$, $\beta=0.05$; Case 2—post: $\delta=0.16$, $\theta=0.32$, $\alpha=0.41$, $\beta=0.11$

Anti-NMDAR энцефалит у молодой женщины через неделю после вакцинации первой дозой Pfizer-BioNTech с дебютом в виде острого психоза

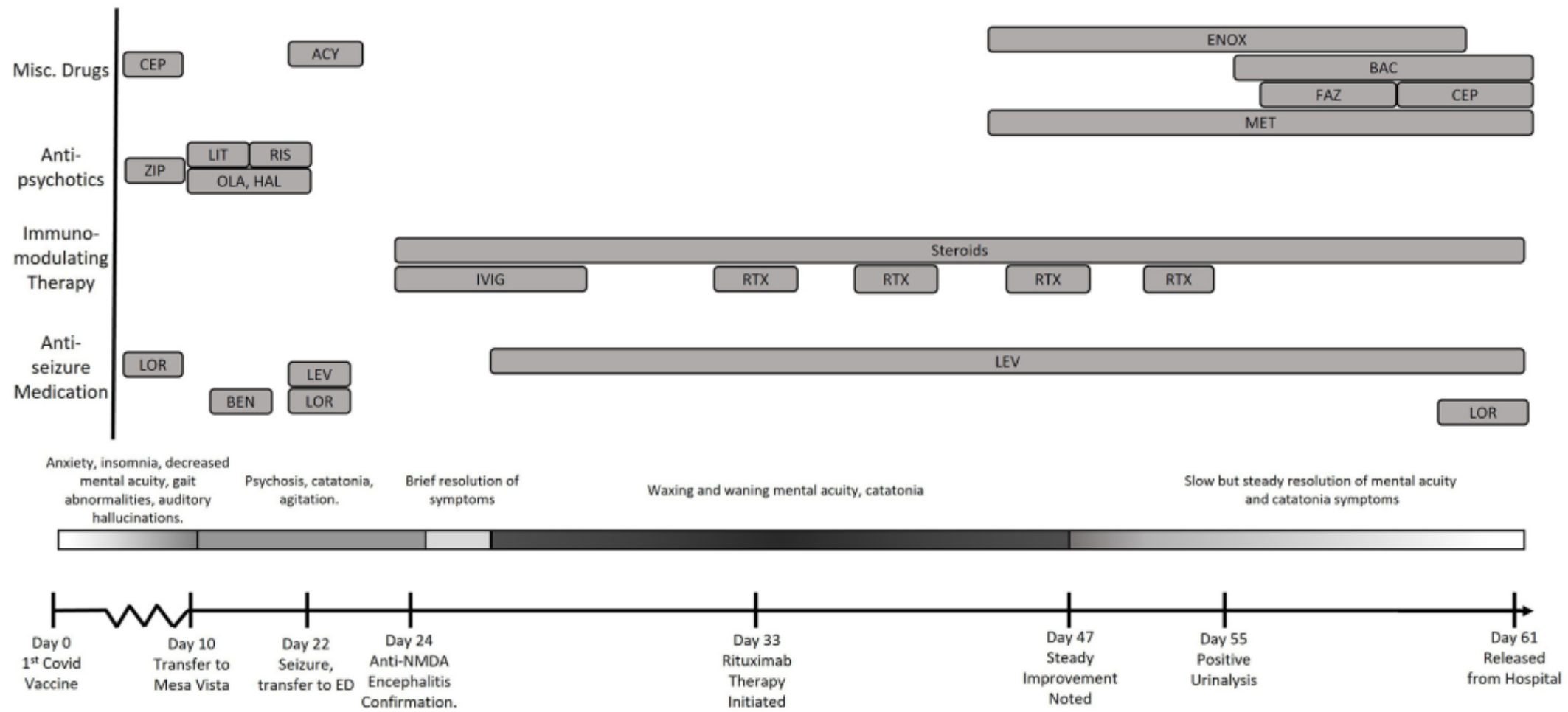


FIGURE 1 | Timeline of the evolution of the patient's condition in relation to treatments and findings. CEP, Cephalexin; LEV, Levetiracetam; LOR, Lorazepam; RIX, Rituximab; FAZ, Cefazolin; ENOX, Enoxaparin; MET, Metoprolol; BAC, Bactrim; ZIP, Ziprasidone; OLA, Olanzapine; HAL, Haldol; RIS, Risperadol; Ben, Benztropine.

Anti-LGI1 энцефалит после второй дозы вакцины Pfizer-BioNTech у мужчины 48 лет

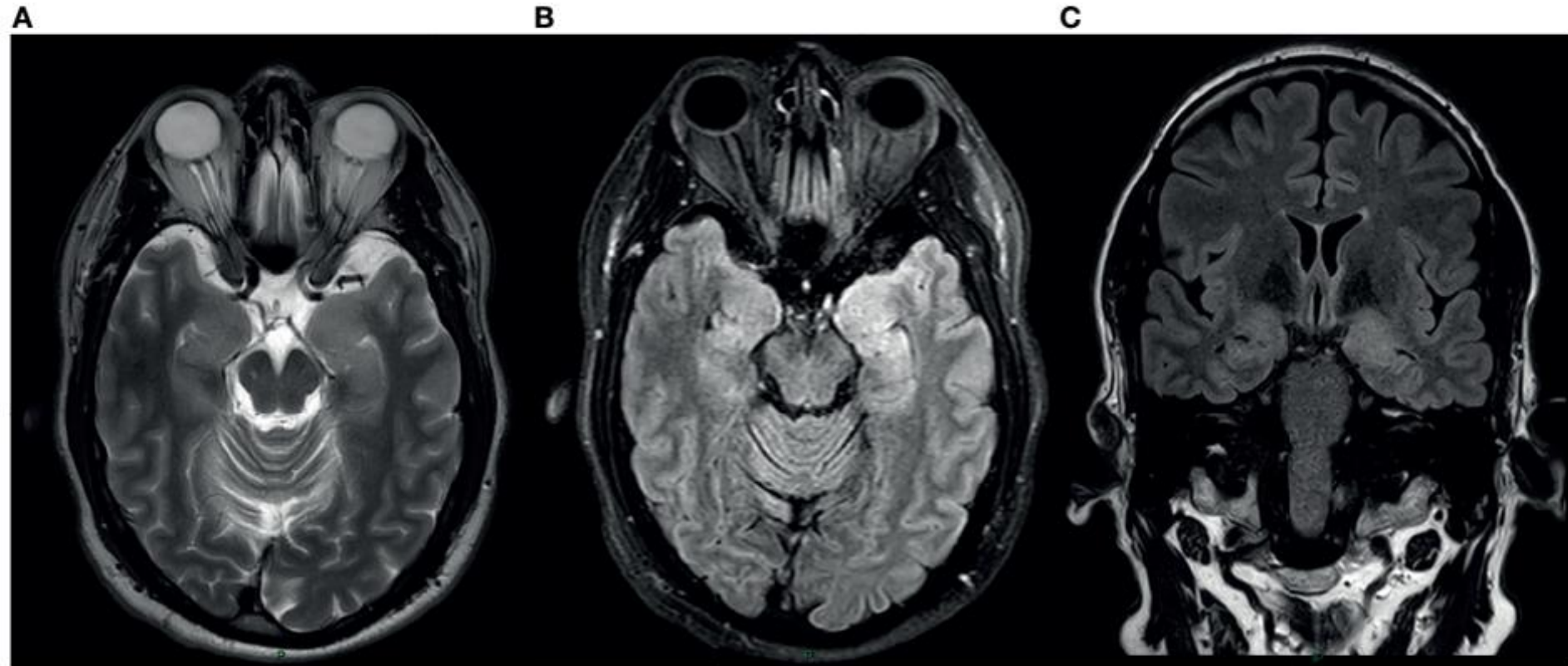


FIGURE 1 | MRI at the time of presentation. Axial T2 Weighted Image **(A)**, Axial Fluid attenuated inversion recovery(FLAIR) sequence **(B)** and coronal FLAIR **(C)** show cortical thickening and hyper intense signal in the medial aspect of bilateral temporal lobes Left>Right.

Неврологические аутоиммунные осложнения после вакцинации против COVID-19 встречаются крайне редко

- одноцентровое популяционное исследование, Гейдельберг, Германия
- 232.603 человека, относящиеся по неврологической помощи к одному стационару, вакцинированные против COVID-19
- выявлен 21 случай неврологического осложнения, ассоциированного с вакцинацией (медиана от выполнения вакцинации до развития осложнения 11 дней, диапазон 3-23 дней, BNT162b2 – 12, ChAdOx1 – 8, mRNA-1273 – 1)
 - церебральный венозный тромбоз – 3 случая
 - демиелинизирующее заболевание ЦНС – 8 случаев
 - воспалительная периферическая нейропатия – 4 случая
 - миозит – 3 случая
 - миастения – 1 случай
 - лимбический энцефалит – 1
 - гигантоклеточный артериит – 1 случай
- неврологические аутоиммунные осложнения развивались преимущественно у женщин (ж:м = 3,2:1), медиана возраста 50 лет
- лечение – ГКС, внутривенный нормальный иммуноглобулин человека или плазмаферез, благоприятный исход у всех пациентов
- вывод: частота аутоиммунных неврологических осложнений после вакцинации крайне мала, польза вакцинации существенно превышает возможные минимальные риски

Отдельная проблема - «серонегативный» аутоиммунный энцефалит...

Cases	Age/sex	Clinical presentation	CSF	CSF autoimmune panel	EEG	MRI brain	Immunotherapy given	Duration of stay	Follow-up
1	4 years/ female	Seizure, hyponatremia, insomnia, burning sensation of hand and feet	N	Negative	N	N	Methylprednisolone, IVIg	22 days	28 months
2	7 years/ female	Deterioration of speech, handwriting, seizure, behavioral problem	N	Negative	N	N	Methylprednisolone, plasmapheresis, IVIg	28 days	32 months
3	7 years/ female	SRSE	Cells - 9 L - 90%	Negative	Generalized seizure activity	N	Methylprednisolone, IVIg, rituximab	45 days	8 months
4	3 years/ male	SRSE	N	Negative	Generalized seizure activity	N	Methylprednisolone, IVIg, rituximab	59 days	6 months
5	8 years/ male	Focal seizure, altered behavior, restlessness	Cells - 4	VGKC/CASPR2 positive	N	N	Methylprednisolone, IVIg	22 days	5 months
6	2 years/ female	Focal seizure, hemiparesis, abnormal movement	Cells - 32 L - 100%	NMDA positive	N	N	Methylprednisolone, IVIg, rituximab	42 days	4 months
7	7 years/ male	Generalized seizure, abnormal behavior	N	Negative	N	N	Methylprednisolone	14 days	2 months
8	1 years/ male	SRSE	N	Negative	Theta activity	Hyperintensity in bilateral temporal area	Methylprednisolone, IVIg, rituximab	60 days	At present in PICU
9	12 years/ male	SRSE	Cells - 38	Negative	Generalized seizure activity	Hyperintensity in bilateral caudate, basal ganglia, thalamus	IVIg	15 days	At present in PICU

IVIg: Intravenous immunoglobulin; PICU: Pediatric intensive care unit; CSF: Cerebrospinal fluid; EEG: Electroencephalography; NMDA: N-methyl-D-aspartate; MRI: Magnetic resonance imaging; Super-refractory status epilepticus; N: Normal

Индия, 9 детей (4 – супер рефрактерный эписитатус, 5 детей – поведенческие нарушения, гемиплегия, вегетативная дисавтономия)

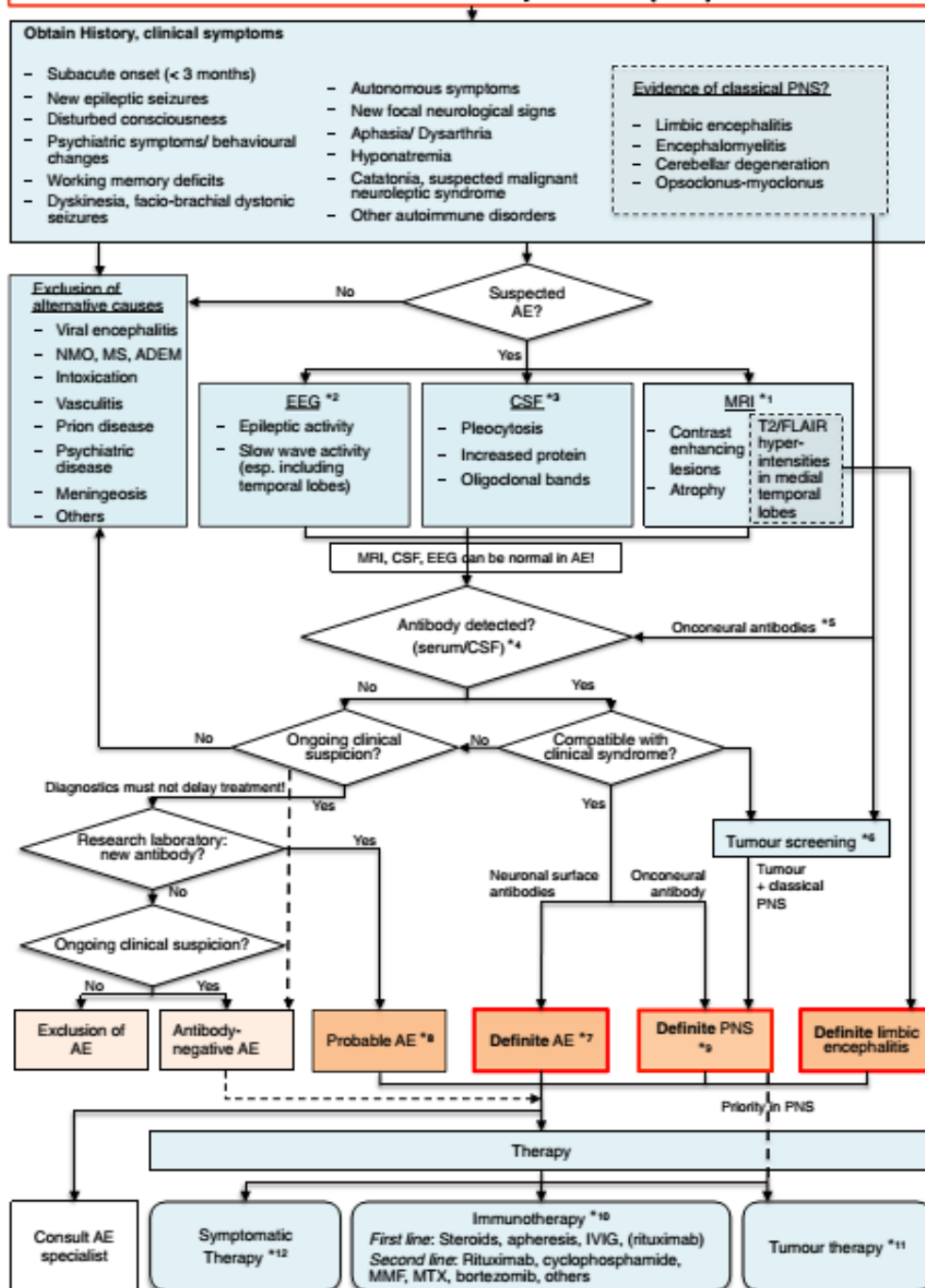
Только у 2 из 9 детектированы аутоАТ

Все клинически ответили на иммуномодулирующую терапию (5 – на терапию первой линии, 4 – на терапию второй линии)

«Серонегативный» аутоиммунный энцефалит

- Методы лабораторной диагностики могут не выявлять аутоантитела при имеющемся аутоиммунном энцефалите вследствие:
 - возможной денатурации антигена при фиксации тканей
 - ложноотрицательных результатов при низкой концентрации антител в биообразце
 - отличии в эпитопах человеческих и мышинных антигенов
 - наличия аутоиммунного энцефалита, преимущественно обусловленного клеточным звеном
- 44% пациентов с энцефалитом, ответивших на терапию ритуксимабом, не имели детектируемых аутоантител

Autoimmune Encephalitis (AE)



Дифференциально-диагностический алгоритм при подозрении на аутоиммунный энцефалит

Есть сомнения в диагнозе аутоиммунного энцефалита? Пытаемся лечить вероятный «серонегативный» аутоиммунный энцефалит!

Rössling and Prüss *Neurological Research and Practice* (2020) 2:1
<https://doi.org/10.1186/s42466-019-0048-7>

(2020) 2:1

Neurological Research and Practice

STANDARD OPERATING PROCEDURE

Open Access

SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis

Rosa Rössling^{1,2} and Harald Prüss^{1,2*}



EVERY
MINUTE
COUNTS



Эмпирическая терапия
менингоэнцефалита
неуточненного генеза
стремительно ухудшающегося
/ нестабильного пациента

- **ацикловир** 10 мг/кг каждые 8 ч (или ганцикловир 5 мг/кг каждые 12 ч) внутривенно капельно +
- **меропенем** 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в виде 4-х часовых инфузий +
- **внутривенный нормальный иммуноглобулин человека** (IVIg) 0,4 г/кг каждые 24 ч внутривенно капельно 5 дней

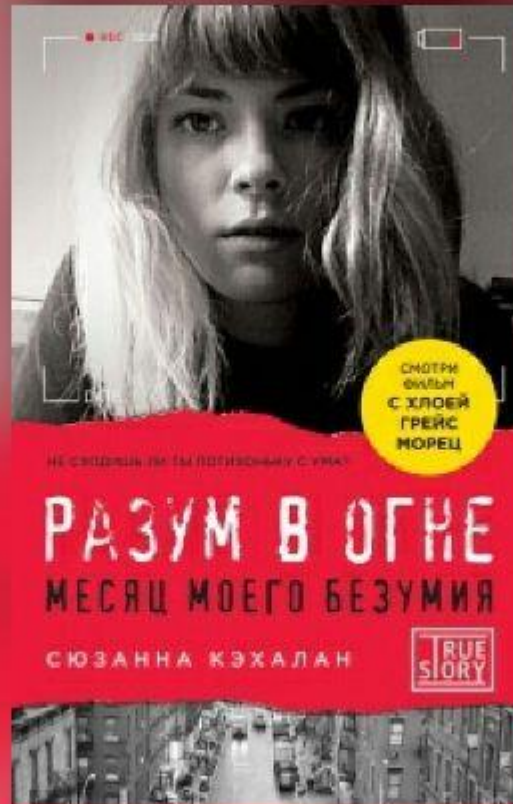
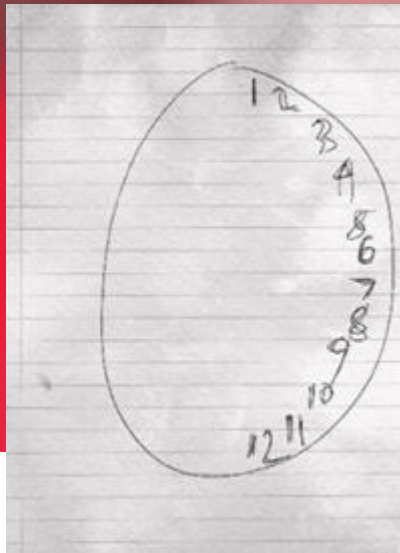
На заметку

- ✓ не все энцефалиты инфекционные – дифференцируем с паранеопластическими и аутоиммунными
- ✓ не все аутоиммунные энцефалиты (АИЭ) можно объективизировать с помощью люмбальной пункции и нейровизуализации – нужен скрининг на аутоАТ
- ✓ многие, но далеко не все энцефалиты, имеют четко очерченную клиническую картину – нужны дополнительные лабораторно-инструментальные обследования
- ✓ при ОСТРОМ развитии психиатрических проявлений вначале исключаем органическое поражение ЦНС, а затем лечим психиатрическое заболевание
- ✓ при тяжелом энцефалите неясного генеза – как можно раньше ацикловир, меропенем и внутривенный иммуноглобулин в адекватных дозах
- ✓ нет возможности верифицировать аутоиммунный энцефалит, исключена инфекционная причина – иммуномодулирующая терапия *ex juvantibus*
- ✓ пандемия COVID-19 может быть ассоциирована с ростом случаев постинфекционных АИЭ

История анти-NMDAR энцефалита из первых уст

~~Рите~~
головые боли
* трудно вспомнить, как управлять

то
Мои проблемы
Мозг вспомнить как пишутся слова
Опознавать предметы
Записывать
Вспоминать слова
Концентрация
Контроль эмоций



Первые практические рекомендации по диагностике аутоиммунных энцефалитов в клинической практике

Position Paper



A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis



Francesc Graus, Maarten J Titulaer, Ramani Balu, Susanne Benseler, Christian G Bien, Tania Cellucci, Irene Cortese, Russell C Dale, Jeffrey M Gelfand, Michael Geschwind, Carol A Glaser, Jerome Honnorat, Romana Höftberger, Takahiro Iizuka, Sarosh R Irani, Eric Lancaster, Frank Leypoldt, Harald Prüss, Alexander Rae-Grant, Markus Reindl, Myrna R Rosenfeld, Kevin Rostásy, Albert Saiz, Arun Venkatesan, Angela Vincent, Klaus-Peter Wandinger, Patrick Waters, Josep Dalmau

Encephalitis is a severe inflammatory disorder of the brain with many possible causes and a complex differential diagnosis. Advances in autoimmune encephalitis research in the past 10 years have led to the identification of new syndromes and biomarkers that have transformed the diagnostic approach to these disorders. However, existing criteria for autoimmune encephalitis are too reliant on antibody testing and response to immunotherapy, which might delay the diagnosis. We reviewed the literature and gathered the experience of a team of experts with the aims of developing a practical, syndrome-based diagnostic approach to autoimmune encephalitis and providing guidelines to navigate through the differential diagnosis. Because autoantibody test results and response to therapy are not available at disease onset, we based the initial diagnostic approach on neurological assessment and conventional tests that are accessible to most clinicians. Through logical differential diagnosis, levels of evidence for autoimmune encephalitis (possible, probable, or definite) are achieved, which can lead to prompt immunotherapy.

Lancet Neurol 2016

Published **Online**
February 19, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

See **Online/Comment**
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00025-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00025-9)

Neuroimmunology Program,
Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i
Sunyer, Barcelona, Spain



ENCEPHALITIS.BY

Информационный ресурс для врачей и пациентов в Беларуси, посвященный проблемам инфекционных и иммуновоспалительных поражений нервной системы



ENCEPHALITIS.BY
ВОЗВРАЩАЯ УТРАЧЕННОЕ

Главная О нас Для специалистов ▾ Для пациентов ▾ 🔍

Что нового?

21
09.10

Высокие дозы цефтриаксона для лечения бактериального менингита: оптимизация схемы назначения на основе номограммы
Высокие дозы цефтриаксона используются для лечения инфекций центральной нервной системы. Коррекция режима дозирования в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации обычно не рекомендуется. Фармакокинетику цефтриаксона исследовали популяционным подходом у пациентов, включенных...

читать далее

11
09.10

Вакцины и риск развития синдрома Гийена-Барре
Роль вакцинации в развитии синдрома Гийена-Барре (СГБ) является спорной, хотя о случаях СГБ сообщается после использования широкого спектра вакцин. В период с января 2011 года по декабрь 2015 года в...

читать далее

15
09.10

Энцефалопатия Хашимото в 21 веке
Цель: Определить, позволяют ли критерии, используемые для диагностики энцефалопатии Хашимото до назначения лечения, предсказать ответ на терапию глюкокортикостероидами. Методы: Оценивались симптоматика и ответ на глюкокортикостероиды у 24 пациентов с

читать далее

Объявления

08
09.10

В газете «Медицинский вестник» опубликована статья «Распознаем аутоиммунный энцефалит»
Уважаемые коллеги! В № 1/2020 газеты "Медицинский вестник" опубликована наша статья "Распознаем аутоиммунный энцефалит". Полную версию статьи Вы можете увидеть по данной ссылке.

читать далее

11
дек 19

Доклад «Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы»
На нашем сайте опубликована электронная версия доклада доцента кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Н.В.Соловья "Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы" (6 декабря 2019 года, республиканская научно-практическая...

читать далее

16
ноя 19

Участие лекторов Республики Беларусь во 2-ом Международном Конгрессе «Остановить антибактериальную резистентность» (15.11.19, г. Киев, Украина)
Сотрудники кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и кафедры

читать далее

- ✓ Актуальная и полезная для клинической практики информация для специалистов системы здравоохранения и их пациентов
- ✓ Презентации лекций, статьи, полезные инструменты, видеолекции
- ✓ Акценты на обучение и помощь врачам при ведении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями нервной системы