

Лимбический аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD)

Л. У. УЛУХАНОВА¹, М. М. ЯРАЛИЕВ², С. М. АТТАЕВА²

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия,

² ГБУ Республики Дагестан «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова» Махачкала, Россия

Лимбический энцефалит (ЛЭ) — редкий неврологический синдром, в большинстве случаев имеет паранеопластическую природу, однако в последнее время накоплено большое число наблюдений идиопатического аутоиммунного ЛЭ, ассоциированного с антителами к белкам нейрональной мембраны. Описан клинический случай заболевания у 13-летней пациентки с выявлением антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD). Дебют заболевания отмечен снижением памяти на текущие события после первого судорожного приступа в течение 2-х мес.

Ключевые слова: дети, энцефалит, антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), лечение.

Limbic autoimmune encephalitis with antibodies to glutamate decarboxylase (GAD)

L. U. Ulukhanova¹, M. M. Yarialiev², S. M. Attaeva²

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia,

² Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Fight against AIDS named after S.M. Magomedov, Makhachkala, Russia

Limbic encephalitis (LE) is a rare neurological syndrome, in most cases has a paraneoplastic nature, but recently there has been a large number of observations of idiopathic autoimmune LE associated with antibodies to neuronal membrane proteins. A clinical case of a disease in a 13-year-old patient with the detection of antibodies to glutamate decarboxylase (GAD) is described. The debut of the disease is marked by a decrease in memory for current events after the first convulsive attack during 2 months.

Keywords: children, encephalitis, antibodies to glutamate decarboxylase (GAD), treatment

Для цитирования: Л. У. Улуханова, М. М. Яралиев, С. М. Аттаева. Лимбический аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD). Детские инфекции. 2020; 19(2):67-71. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-67-71

For citation: L. U. Ulukhanova, M. M. Yarialiev, S. M. Attaeva. Limbic autoimmune encephalitis with antibodies to glutamate decarboxylase (GAD). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):67-71. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-67-71

Контактная информация: Улуханова Лала Уджаговна (Lala Ulukhanova Lala), д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия, главный внештатный инфекционист по детству по РД; MD, head of the department of propaedeutics of childhood diseases with a course of childhood infections, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia; lala.ulukhanova@mail.ru; orcid.org/0000-0002-1311-079X

Лимбический энцефалит (ЛЭ) — редкий неврологический синдром, который характеризуется подостро развивающимися нарушениями памяти и других когнитивных функций, психическими расстройствами и эпилептическими припадками [1–5]. Нарушения памяти, как правило, значительные, касаются преимущественно краткосрочной памяти и обусловлены прежде всего дисфункцией гиппокампа.

Кроме этого могут наблюдаться дискинезии, вегетативные и эндокринные нарушения. Лимбический энцефалит (ЛЭ) входит в спектр синдромов, ассоциированных с высокими титрами антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), катализирующей преобразование глутамата в гаммааминомасляную кислоту (ГАМК), хотя более известна связь этих антител с синдромом «ригидного человека» [2, 3, 6].

Отмечают, что ЛЭ с антителами к GAD не является паранеопластическим, клиническая картина проявляется и может ограничиваться только височными эпилептическими припадками и психиатрическими отклонениями, часто фармакорезистентными [2, 6]. Клиническая картина обычно развивается подостро,

в течение нескольких недель, иногда дней, реже нескольких месяцев [1, 3].

Около трети пациентов с клиническими признаками лимбического энцефалита и наличием специфических антител имеют нормальную МРТ-картину. В случае ЛЭ с паранеопластическим синдромом и ЛЭ с антителами к GAD очень часто встречаются экстраатемпоральные нарушения, в отличие от других подтипов. Стоит заметить классическую картину с увеличением гиппокампов, которое переходит в дальнейшем в склероз [6, 7].

Приводим собственное клиническое наблюдение лимбического энцефалита с выявленными антителами к GAD у девочки 13 лет. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение. Под наблюдением с 14.06.2019 по 20.06.2019 находилась девочка в возрасте 13 лет, госпитализированная в Республиканский центр инфекционных болезней (РЦИБ) и СПИД г. Махачкалы (6 койко/дней). Далее после выписки девочка наблюдалась в РДКБ ПНО №1 г. Москвы (с 21.06. по 26.07.2019).

Клинический диагноз: Аутоиммунный лимбический энцефалит с АТ к GAD (Код по МКБ 10 G 36.8). Осложнение основного заболевания: фокальная структурная эпилепсия с аутоиммунными приступами с потерей сознания, с вторично генерализованными приступами с потерей сознания.

Анамнез жизни. Девочка Л. родилась от третьей беременности, вторых срочных родов (1-я беременность замершая на 7 мес.), протекавшей без патологии. В роду эпилепсию не знают. Перинатальный и ранний анамнез без особенностей. Хорошо учится в школе. Росла и развивалась по возрасту. Прививки по календарю. Перенесла ранее ОРВИ, ветряную оспу. Наблюдалась у эндокринолога по поводу семейной низкорослости. В течение 1 мес. (январь) получала соматотропин (семейная низкорослость), аллергии не отмечалось.

Анамнез заболевания. Впервые эпилептические приступы возникли в конце апреля 2019 г., с интервалом в несколько дней: судорожный припадок под утро, затем после засыпания и третий — среди ночи. После первого же приступа замечено снижение памяти на текущие события, далее снижение кратковременной памяти на текущие события, многократно ощущение «дежавю» (вспоминает то, что видела это во сне, мама считала эти события страхами). С началом болезни был эпизод, когда «забыла, как дошла до школы». Другие фокальные состояния отрицает.

Соматический анамнез: без патологии. Менархе — год назад, цикл не установился.

МРТ головного мозга от 30.04.19 г. патологии не отмечено.

Клинический и биохимический анализ крови от 14 мая 2019 г. — без особенностей.

10 мая 2019 г.: мониторинг ЭЭГ ночного сна: зафиксировано два фокальных эпилептических приступа с автомоторным компонентом, далее доступный сон.

Сразу после ЭЭГ с 11 мая получает леветирацетам (кеппру) по 500 х 2 раза. Приступы не повторялись. Состояние девочки было стабильным, не было акцента на снижение памяти, не было очаговой неврологической симптоматики.

13 июня: приступов нет, общее самочувствие удовлетворительное, нет очаговых знаков, брюшные рефлексы живые, отмечено снижение памяти. В контрольной ЭЭГ (1 час со сном) отмечается ухудшение. Множество продолженных фокальных ОВ-МВ разрядов и спайк-даблспайк-МВ из левого и из правого полушарий поочередно.

На основании полученных данных — снижение памяти и данных (ухудшение) ЭЭГ выставлен диагноз: Лимбический энцефалит.

14 июня около 11:00 состояние ухудшилось, произошёл фокальный, а через несколько часов генерализованный припадок, температура тела поднялась до 37,5С. Развилось психомоторное возбуждение и девочка госпитализирована в реанимационное отделение РЦИБ и СПИД г. Махачкалы с подозрением на острый энцефалит, где находилась с 14.06 по 20.06 (6 к/дней).

При поступлении состояние ребенка тяжелое, ригидность затылочных мышц на 4 п/п, слабо положительный симптом Кернига с двух сторон. Нистагм при взгляде в стороны и вверх, брюшные рефлексы снижены. Рефлексы с рук умеренной живости. Коленные рефлексы не вызываются, ахилловы низкие. Патологических знаков нет. Психомоторное возбуждение купировано тиопенталом.

При спинномозговой пункции получен ликвор: бесцветный, прозрачный, цитоз 37/3 клеток (30 лимфоцитов, 7 нейтрофилов, сахар 2,8 ммоль/л, белок 0,15 г/л). 15 июня начата пульс терапия: 500 мг метилпреднизолона (солумедрол). На утро следующего дня девочка спокойна, но нет кратковременной памяти, не узнаёт лечащего врача, в окружающей обстановке ориентируется с подсказкой.

МРТ головного мозга от 16.06.2019 г.: выявленные ассиметричные изменения в структуре гиппокампов соответствуют энцефалиту (дифференциальная диагностика между лимбическим и герпетическим энцефалитом).

На МСКТ легких от 19.06.19: патологии не выявлено.

В общем анализе крови: лейкоцитоз со сдвигом влево, СОЭ в пределах нормы. Кровь на маркеры к гепатитам А, В, С и D — отрицательно. В общем анализе мочи, кала на копроскопию, в биохимическом анализе крови патологии не выявлено.

Поскольку традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследование ликвора, МСКТ легких) не позволили нам выставить клинический диагноз, было решено исследовать кровь на антитела к NMDA-рецептору, антитела к компонентам комплекса калиевого канала, класса IgG, олигоклональный IgG (ликвор), АТ к GAD в спинномозговой жидкости для исключения аутоиммунного поражения мозга.

Результаты лабораторных исследований (сыворотка крови и ликвора):

Кровь на ВЭБ: anti-EBV IgG-EBNA (яд. бел.) — 7,1; anti-EBV IgM-VCA (капс. бел.) < 10.

Анализ крови на анти NMDA рецептору от 17.06.2019: < 1:10 титр — (норма).

Антитела к компонентам комплекса калиевого канала, класса IgG от 19.06.2019. (сыворотки крови к АТ LG11 и CASPR2) — не обнаружены.

Антитела к компонентам комплекса калиевого канала, класса IgG от 20.06.2019 (ликвор к AT LG11 и CASPR2) — не обнаружены.

АТ к GAD в СМЖ, IgG > 1000 МЕ/мл, N < 5.

Анализ крови АТ к GAD, IgG > 2000 МЕ/мл, N < 10.

Олигоклональный IgG сыворотка/ликвор — определен патологический тип синтеза IgG, 2 тип синтеза.

Кровь на антинейрональные антитела (лайн-блот) для исключения паранеопластических неврологических заболеваний: (Hu, Yo-1 (PCA 1), CV2, Ma2, R, AMPH) — отрицательно.

Учитывая полученные клинико-лабораторные данные, выставлен клинический диагноз: Аутоиммунный лимбический энцефалит с АТ к GAD (Код по МКБ 10G 36.8).

В отделении проведена противовирусная терапия (ацикловир по 200 мг х 4 раза per os), солумедрол по 500 мг х 2 раза в/в №6, эпитепра лонг 500 мг х 2 раза, инфузионная терапия (реамберин, маннитол, тиопентал натрия, реланиум, лазикс).

После выписки из РЦИБ и СПИД г. Махачкалы девочка впервые 21.06.2019 г. поступила в РДКБ ПНО № 1 г. Москвы для проведения контрольного обследования с целью уточнения диагноза и лечения согласно стандартам.

При поступлении в РДКБ ПНО №1 состояние ребенка средней тяжести.

Неврологический статус: Менингеальных и общемозговых симптомов нет.

Черепные нервы: обоняние, слух, зрение не снижены. Чувствительных нарушений на лице нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненные. Лицо симметричное в покое и при оскале. Нистагма нет. Глоточные рефлексы живые, симметричные. Мягкое небо подвижно. Uvula по средней линии, язык по средней линии, беспокойство, концевые атрофии. Аксиальные рефлексы не выраженные.

Рефлекторно-двигательная сфера: не нарушена. Коленные рефлексы живые, без расширения рефлексогенных зон, d = s, ахилловы рефлексы живые, равномерные. Патологических кистевых и стопных рефлексов нет. Брюшные рефлексы живые, равномерные.

Координаторная сфера: в позе Ромберга стоит удовлетворительно. Пальценосовую, пяточно-коленную и пальцемолоточковую пробы выполняет удовлетворительно. Адиадохокinesis нет.

Чувствительная сфера: нарушений поверхностной и глубокой чувствительности нет. Мышечно-сосудистое чувство сохранено. Высшие корковые функции: гнозис и праксис сохранены. Речь не нарушена. Память не снижена.

27.06.2019 г. консультирована психологом: жалобы на снижение памяти на текущие события после первого судорожного приступа в течение 2-х мес. На фоне лечения отмечают положительную динамику в течение последней недели.

Окончила 7-й класс общеобразовательной школы. Программу усваивает. Успеваемость снизилась в течение последнего месяца.

Девочка легко вступает в контакт. Поведение соответствует ситуации обследования. Неточно ориентирована во времени. Настроение с легким тревожным оттенком, эмоциональный фон ровный. Эмоциональные реакции успех/неуспех адекватные. С заданиями работает целенаправленно, тщательно, продуктивно. К своим ошибкам критична. Темп работы нормальный. Работоспособность достаточная. Внимание: сосредотачивается достаточно, ведущая рука — правая.

Зрительно-предметный, зрительно-пространственный тезис сформирован: фонематический слух сформирован.

Объем кратковременной слухоречевой памяти достаточный. Значительно повышена тормозимость следов памяти в условиях интерференции: отсроченное воспроизведение непродуктивно. Негрубо снижена зрительно-пространственная память.

Кинестетическая организация движений сформирована. Динамический праксис лучше сформирован на левой руке. Пространственные представления, межполушарные взаимодействия сформированы.

Речь распространенной фразой, заметно частое употребление уменьшительных суффиксов. Речевая кинетика сформирована не полностью. Номинация без нарушений. Девочка справляется с пониманием предложных и логико-грамматических конструкций. Письмо без нарушений. Хорошо справляется с интерпретацией сюжетных картин. Арифметические операции выполняет с единичными негрубыми ошибками.

Таким образом, на первый план выступают выраженные модально-специфические нарушения слухоречевой памяти (тормозимость следов в условиях интерференции), менее выражены нарушения зрительно-пространственной памяти, несформированность кинестетической организации движений и речи. Описанная симптоматика соответствует функциональному дефициту медиальных отделов левой височной области, менее выражены симптомы функциональной слабости височных отделов справа, премоторных отделов коры левого полушария.

Анализ крови NSE 02.07.2019 г.: 6,60 мкг/л (норма 0—7,1). Онкомаркер NSE используется для выявления у людей опухолей нейроэндокринной

системы, а также для контроля эффективности лечения различных онкологий.

Уровень IgG в сыворотке крови от 02.07.2019 г.: 1090 мг/дл (норма 700–1550); от 24.07.2019 г.: 1120 мг/дл.

МРТ головного мозга с в/в контрастированием 28.06.2019 (динамика МРТ от 15 июня 2019). На представленных МРТ изображениях сохраняется асимметричное поражение гиппокампов, выражено левого, с повышением МР сигнала на T2 ВИ от его структуры по протяжению. Слабо повышен МР сигнал от структуры правого гиппокампа и медиальных отделов его полюса. Патологического накопления МРКС нет. Выявленные изменения необходимо дифференцировать между диспластическими изменениями, неопластическим поражением и возможным лимбическим энцефалитом. Гипоталамо-гипофизарный регион без участков изменения МР сигнала и дополнительных образований. Мозолистое тело сформировано правильно. Мозжечок без особенностей. Кранио-вертебральный сформирован правильно.

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства 10.07.2019 г.: Достоверных признаков наличия дополнительных образований, очаговых изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено. Отмечается порок развития — удвоение шейки матки, удлинение шейки слева, двурогая матка с редуцированным правым рогом. Яичники микшированы заполненным кишечником. Правый яичник 26 x 39 мм, левый 18 x 22 мм. Небольшое количество выпота в полости малого таза. Рекомендовано МРТ малого таза или УЗИ сообразно фазе менструального цикла.

Проведен диагностический поиск новообразований: УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ органов малого таза, УЗИ щитовидной железы: дополнительных образований не выявлено.

Видео-ЭЭГ мониторинг 05.07.2019 г (получает кеппру 1500 мг/сутки): По данным проведенного исследования «Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна» диффузная, локальная и генерализованная эпилептиформная активность в коре больших полушарий не регистрируется. Сон структурирован и представлен двумя стадиями. Стадия засыпания сопровождалась увеличением представленности медленно-волнового диапазона частот дельта-тета 4–6 гц во всем отделах полушарий. Стадия поверхностного сна характеризовалась появлением «сонных веретен» 12 гц в передних отделах конвекса с последующим распространением на все отделы и перемежающихся дифазными высокоамплитудными К-комплексами. Стадия медленно-волнового сна не зарегистрирована.

Состояние пробуждения и дневного сна без клинических проявлений.

Учитывая высокие показатели АТ к GAD в СМЖ > 1000 МЕ/мл; анализ крови АТ к GAD, IgG > 2000 МЕ/мл, N < 10; результат иммунофенотипирования — повышение CD19 В лимфоцитов, а также неоптимальный эффект от проводимой терапии КСТ (по данным МРТ головного мозга нет уменьшения очаговых изменений гиппокампов), ребенку с диагнозом лимбический энцефалит, по жизненным показаниям, в соответствии с п. 3 приказа Минздрава РФ от 20.12.2012г. № 1175 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» рекомендована терапия «Ритуксимаб» в дозировке 375 мг/м² РД = 400 мг СД — 1600 мг в виде 4-х инфузий, частотой 1 раз в 7 дней.

В отделении РДКБ ПНО №1 г. Москвы проведена терапия: 02.07.2019 г 1-я инфузия Ритуксимаб 400 мг на физ. растворе 400 мл в/в кап., скорость введения 70 мл/час (за 6 часов); 09.07.2019 г. 2-я инфузия Ритуксимаб 400 мг на физ. растворе 400 мл в/в кап., скорость введения 70 мл/час (за 6 часов); 16.07.2019 г. 3-я инфузия Ритуксимаб 400 мг на физ. растворе 400 мл скорость введения 70 мл/час (за 6 часов); 23.07.2019 г.: 4-я инфузия Ритуксимаб 400 мг на 400 мл физ. раствора. Скорость введения 70 мл/час, без осложнений, все инфузии перенесла удовлетворительно.

Терапия в отделении: per os Кеппра 750 мг x 2 р/сут., Элькар 10,0 мл. на 0,9% физ. растворе 250 мл в/в кап. № 8.

На фоне проводимой терапии состояние девочки ближе к удовлетворительному. Эпилептических приступов нет. Со стороны неврологического статуса общемозговых, очаговых, диссеминированных симптомов нет. На фоне терапии Ритуксимаб отмечается положительная динамика в виде улучшения высших корковых функций памяти. Девочка 26.07.2019 г. выписывается домой с рекомендациями.

Полученные клиничко-анамнестические данные, результаты МРТ головного мозга в динамике (сохраняется асимметричное поражение гиппокампов, выражено левого, с повышением МР сигнала на T2 ВИ от его структуры по протяжению; слабо повышен МР сигнал от структуры правого гиппокампа и медиальных отделов его полюса; патологического накопления МРКС нет), лабораторные исследования СМЖ (37 клеток/3); АТ к GAD в СМЖ, IgG > 1000 МЕ/мл (при N > 5); анализ крови АТ к GAD, IgG > 2000 МЕ/мл, N < 10; выявлены олигоклональные IgG в ликворе —

2 тип синтеза, позволяют подтвердить диагноз аутоиммунного лимбического энцефалита с АТ к GAD.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом случае ведущими симптомами заболевания являлись выраженные нарушения памяти на недавние события из жизни девочки. Описанная симптоматика соответствует функциональному дефициту медиальных отделов левой височной области, менее выражены симптомы функциональной слабости височных отделов справа, премоторных отделов коры левого полушария.

Подтвердить диагноз удалось не сразу. МРТ изначально не выявила клинически значимых изменений, что, как отмечено в данных литературы, не является редкостью. Картина ЭЭГ типична для ЛЭ, тем не менее она не является специфической и может наблюдаться и при других заболеваниях. Дифференциальный диагноз проводился с дебютом идиопатической височной эпилепсии.

Приведенный клинический пример демонстрирует трудности диагностики аутоиммунных поражений мозга, когда традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора) были мало специфичны, поэтому обнаружение антител к GAD в СМЖ позволило поставить клинический диагноз.

Литература/References:

1. Anderson N.E., Barber P.A. Limbic encephalitis — a review. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15: 961–71.

2. Boronat A., Sabater L., Saiz A. et al. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-gad-associated neurologic disorders. *Neurology.* 2011; 76: 795–800.
3. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000; 123: 1481–94.
4. Schott J.M. Limbic encephalitis: A clinician's guide. *Pract. Neurol.* 2006; 6: 143–53.
5. Tüzün E., Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13: 261–71.
6. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J. et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011; 77(18):1698–701. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44
7. Malter M.P., Helmstaedter C., Urbach H. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 470–8.

Информация о соавторах:

Яралиев Магомедзагир Магомедзагирович (M. Yarialiev, head of the intensive care unit), заведующий реанимационным отделением, Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова, Махачкала, Россия; zagir0668@mail.ru; orcid.org/ 0000-0001-6488-3373

Аттаева Саида Магомедовна (S. Attaeva, neurologist), невролог, Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова, Махачкала, Россия; saida.attaeva78@gmail.com; orcid.org/ 0000-0003-1413-204X

Статья поступила 12.03.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.