

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам

А.В. Суровцева, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Н.Ф. Пульман, А.И. Конев

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Anti-NMDA receptor encephalitis

A.V. Surovtseva, N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, N.F. Pulman, A.I. Konev

Research Institute of Children's Infections, Saint Petersburg

Энцефалит с антителами к N-метил-D-аспартат рецепторам — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, обусловленное наличием антител к определенной субъединице NMDA рецепторов и характеризующееся развитием тяжелого психического и неврологического дефицита у ранее здоровых детей. Представлен клинический случай: 8-летняя пациентка. Дебют заболевания с судорог, психиатрических симптомов, поведенческих нарушений. Затем прогрессирование заболевания с развитием дискинезии, нарушения памяти и речи. Окончательный диагноз аутоиммунного энцефалита был поставлен после идентификации антител к N-метил-D-аспартат рецептору в цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: дети, энцефалит, антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам, судороги, психические симптомы, нарушения поведения.

Anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis is an autoimmune central nervous system disease mediated by antibodies to certain subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor and characterized by the development of severe psychiatric and neurological disorders in previously healthy children. The paper describes a clinical case in an 8-year-old female patient with this disease presenting with seizures, psychiatric symptoms and behavioral problems. Then the disease progressed to dyskinesia and memory and speech disorders. The final diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis was made after identifying anti-NMDA receptor antibodies in the cerebral spinal fluid.

Key words: children, encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, seizures, psychiatric symptoms, behavioral problems.

Первый случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам был описан в 2005 г. у молодой женщины с тератомой яичника. До выявления этиологической роли антител к NMDA-рецепторам заболевание носило название паранеопластического энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника [1, 2]. Активация NMDA-рецепторов играет ключевую роль в синаптической пластичности. Предполагается, что гиперактивность NMDA-рецепторов, вызывающая эксайтотоксичность, имеет существенное значение в механизмах развития эпилепсии, деменций, патогенезе инсульта и других состояний,

в то время как их низкую активность связывают с формированием шизофрении [3]. Анти-NMDAR-энцефалит диагностируется у пациентов всех возрастов, но чаще у молодых женщин и детей (до 40% всех описанных случаев), причем у детей, как правило, паранеопластическую природу заболевания установить не удается. Эпидемиологические исследования показывают, что анти-NMDAR-энцефалит является наиболее распространенным аутоиммунным энцефалитом после острого демиелинизирующего энцефаломиелита (ADEM) [1, 2, 4].

Заболевание обычно начинается с острого нарушения поведения, психоза, кататонии, что впоследствии приводит к развитию судорог, нарушению памяти, дискинезии, нарушению речи, вегетативным и дыхательным расстройствам [3, 5]. Лечение складывается из удаления опухоли (при подтвержденной паранеопластической этиологии), иммунотерапии, включающей кортикостероиды, плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины. При отсутствии эффекта от терапии или рецидивирующем характере течения заболевания могут назначаться такие препараты, как ритуксимаб, азатиоприн или циклофосфамид [1, 3, 4]. Дифференциальная диагностика, как правило, проводится с вирусным энцефалитом ввиду схожести клинических проявлений [5–7].

Клинический случай. Девочка М., 8 лет поступи-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:103–105

Адрес для корреспонденции: Суровцева Анна Владимировна — асп. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИ детских инфекций

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе указанного учреждения, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Иванова Галина Петровна — д.м.н., рук. — в.н.с. отдела интенсивной терапии неотложных состояний НИИ детских инфекций

Пульман Надежда Федоровна — к.м.н., зав. отделением нейроинфекций и органической патологии нервной системы указанного учреждения

Конев Александр Иванович — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии указанного учреждения

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

ла в неврологическое отделение детской городской больницы на 4-й день от начала заболевания. Заболела остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр. На 4-й день болезни самочувствие ухудшилось: развился эпизод вторично-генерализованных тонико-клонических судорог с адверсией взора вправо, данный приступ отмечался впервые в жизни. Ребенок был госпитализирован. В день поступления отмечался эпизод психомоторного возбуждения — ребенок кричал, жаловался на жжение в горле в течение 1 ч. Неврологический статус в день поступления из-за психомоторного возбуждения оценить не удалось, четкой очаговой симптоматики не было выявлено.

Со 2-х по 7-е сутки состояние ухудшалось: появился мутизм, апатия, гипомимия, речь отсутствовала, девочка периодически застывала в позах. Отказалась от приема пищи, в связи с чем была переведена на зондовое питание. В неврологическом статусе наблюдался горизонтальный крупноразмашистый нистагм при взоре влево, увеличение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, появились патологические стопные знаки, клонусы стоп. На болевые раздражители — двигательная реакция. На 9-е сутки: состояние ребенка оставалось тяжелым, компенсированным по витальным функциям.

На фоне терапии наблюдалась незначительная положительная динамика в неврологическом статусе: стала более активной. Речь отсутствовала. Продуктивному контакту не доступна. Периодически отмечались торсионные атаки с торсионной установкой конечностей и туловища. Сохранялось повышение мышечного тонуса. На коже появились единичные элементы пятнисто-папулезной сыпи на теле, лице, стопах и кистях, в ягодичной области с элементами сгущения. За время нахождения в детской городской больнице проведено обследование: в клиническом и биохимическом анализах крови, в анализе мочи — без патологии. Люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок 0,25 г/л, моноцитарный плеоцитоз 23/3, глюкоза 3,36 ммоль/л. ЭЭГ — без эпилептиформной активности. МРТ головного мозга — без очаговой патологии. Проведено лечение: антибактериальная терапия, кортикостероиды, антиконвульсанты, ноотропная терапия.

На 10-е сутки нахождения в стационаре пациентка была переведена для дальнейшего лечения и дополнительного обследования в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ детских инфекций с диагнозом: острый вирусный энцефалит, симптоматическая эпилепсия. При поступлении состояние ребенка оставалось тяжелым, компенсированным по витальным функциям. В неврологическом статусе: сознание изменено в виде синдрома акинетического мутизма. Продуктивному контакту не доступна. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному

типу. На коже пятнисто-папулезная сыпь. Кормление через зонд. На 16-е сутки отмечалась отрицательная динамика заболевания в виде развития серии фокальных приступов в правой половине лица, правой руке, с заведением глазных яблок вверх, что потребовало дальнейшего подбора противосудорожной терапии.

Проведено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование. Люмбальная пункция (на 14-й день болезни): ликвор бесцветный, прозрачный, белок 0,167 г/л, цитоз 3/3, глюкоза 3,23 ммоль/л. В крови обнаружены высокоavidные антитела к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр. В крови и ликворе методом мРСК обнаружен энтеровирус серотипа 70. МРТ головного мозга (на 40-е сутки заболевания) — без очаговых изменений. ЭЭГ — генерализованная склонность к пароксизмальности без типичных эпилептиформных комплексов с акцентом в центрально-теменно-затылочных отделах. Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и почек — без патологии.

В связи с полученными данными была заподозрена аутоиммунная природа заболевания. При дополнительном обследовании антител к панели нейрональных антигенов не обнаружено; определен патологический тип синтеза IgG: олигоклональный IgG в ликворе (OCB+) и поликлональный IgG в сыворотке крови (2-й тип синтеза); обнаружены антитела к NMDA глутаматному рецептору 1:40 (норма <1:10). На основании дебюта заболевания с судорог, психиатрических симптомов и поведенческих нарушений, прогрессирования болезни в виде дискинезии, нарушения речи и памяти; отсутствия очаговых изменений на МРТ головного мозга; отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ; идентификации антител к рецептору N-метил-D-аспартат в цереброспинальной жидкости поставлен окончательный диагноз: энцефалит с антителами к N-метил-D-аспартат рецепторам.

Проведено лечение: антибактериальная, противовирусная терапия, курс пульс-гормональной терапии, внутривенные иммуноглобулины, нейрометаболическая, ноотропная, противосудорожная терапия. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика состояния ребенка. На 31-е сутки заболевания девочка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение. На 41-е сутки выписана для амбулаторного наблюдения. Состояние при выписке — в сознании, доступна продуктивному контакту. Сохраняется дизартрия. Нарушение высших мозговых функций по типу частичной амнезии. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу в левых конечностях. Ходит самостоятельно. Амбулаторно продолжена противосудорожная, ноотропная терапия, назначен 6-месячный курс гормональной терапии (преднизолон) из расчета 1 мг на 1 кг массы тела в сутки по альтернирующей схеме.

При катamnестическом наблюдении в течение 2 мес со дня выписки из стационара состояние ребенка с положительной динамикой в неврологическом статусе, сохраняется эмоциональная лабильность, снижение объема краткосрочной и долгосрочной памяти, изменение мышечного тонуса по экстрапиримидному типу в левых конечностях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам является одной из причин развития нервно-психи-

ческого дефицита у детей и должен быть включен в дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний ЦНС. Традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора) малоспецифичны в отношении постановки диагноза [7]. Поэтому обнаружение антител к NMDA-рецепторам — основа диагностики у данного контингента больных. Несмотря на тяжесть заболевания, при ранней диагностике и адекватном лечении около 75% пациентов выздоравливают полностью или с незначительным остаточным неврологическим дефицитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chapman M.R., Vause H.E.* Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *J Psychiat* 2011; 168: 3: 245—251.
2. *Florange N.R.* Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826225>
3. *Titulaer M.J.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157—165.
4. *Luca N.* Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Newly Recognized Inflammatory Brain Disease in Children. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2516—2522.
5. *Xu C.L.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up *BMC. Neurology* 2011; 11: 149.
6. *Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.* Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М: Медицина 2004; 416. (Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Viral encephalitis and meningitis in children.* M: Meditsina 2004; 416.)
7. *Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. и др.* Нейроинфекции у детей. *Детские инфекции* 2014; 1: 8-18 (Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. s soavt. *Neuroinfections in children.* *Detskie infektsii* 2014; 1: 8—18.)

Поступила 15.05.14