

Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам

¹Л. У. УЛУХАНОВА, ¹Н. С. КАРНАЕВА, ²М. М. ЯРАЛИЕВ, ¹А. Г. ГАДЖИМИРЗАЕВА, ¹С. Г. АГАЕВА

¹ Дагестанский государственный медицинский университет,

² Республиканский центр инфекционных болезней, г. Махачкала, Дагестан, Россия

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, вызываемое аутоантителами к NR1 и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора, с возможностью как летального исхода, так и быстрой ремиссии. Закрепление этих антител блокирует рецепторы и вызывает медленно развивающиеся психиатрические нарушения, двигательные нарушения и приступы.

Представлено собственное клиническое наблюдение у 9-летней пациентки. Заболевание дебютировало с продромальных

ilar papers at core.ac.uk

исходом. Окончательный диагноз аутоиммунного энцефалита был поставлен после идентификации антител к N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептору в крови.

Ключевые слова: дети, энцефалит, антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам, судороги, нейropsychические признаки, лечение

Clinical case of encephalitis with antibodies to NMDA receptors

¹L. U. Ulukhanova, ¹N. S. Karnayeva, ²M. M. Yaraliev, ¹A. G. Gadzhimirzaeva, ¹S. G. Agaeva

¹ Dagestan State Medical University,

² Republican Center for Infectious Diseases, Makhachkala, Dagestan, Russia

Anti-NMDA receptor encephalitis is an autoimmune disease of the central nervous system caused by autoantibodies to the NR1 and NR2 subunits of the glutamate NMDA receptor, with the possibility of both death and rapid remission. The binding of these antibodies blocks receptors and causes slowly developing psychiatric disorders, motor disorders and seizures.

Presented clinical observation in a 9-year-old patient. The disease debuted with prodromal flu-like symptoms, fever, headache and general weakness, after which neuropsychiatric symptoms, impaired memory and speech developed, further progression of the disease, convulsive status, and coma with a fatal outcome were noted. The final diagnosis of autoimmune encephalitis was made after identification of antibodies to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the blood.

Keywords: children, encephalitis, antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors, convulsions, neuropsychic signs, treatment

Для цитирования: Л. У. Улуханова, Н. С. Карнаева, М. М. Яралиев, А. Г. Гаджимирзаева, С. Г. Агаева. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам. *Детские инфекции*. 2019; 18(4):67-69 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-67-69>

For citation: L.U. Ulukhanova, N.S. Karnayeva, M.M. Yaraliev, A.G. Gadzhimirzaeva, S.G. Agaeva. Clinical case of encephalitis with antibodies to NMDA receptors. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):67-69 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-67-69>

Контактная информация: Улуханова Лала Уджаговна (Lala Ulukhanova), д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Дагестан, Россия; MD, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia; lala.ulukhanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1311-079X>

С момента открытия анти-NMDA-рецепторного энцефалита опубликовано более 300 статей, описано 577 пациентов [1–3]. Болезнь была официально классифицирована и названа Хосепом Далмау и его коллегами в 2007 году. Средний возраст манифестации симптомов этого заболевания — 21 год, хотя в литературе описаны случаи начала первых проявлений от 8 месяцев до 85 лет.

NMDA-рецепторный энцефалит впервые описан в 2005 году у четырех женщин с тератомами яичников, у которых обнаружили также психические отклонения, ухудшение памяти, изменения сознания и центральную гиповентиляцию. До выявления этиологической роли антител к NMDA-рецепторам заболевание носило название паранеопластического энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника [4, 5]. 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 [6].

Выделяют несколько стадий в развитии данного энцефалита: продромальную, психотическую, ареактивную, гиперкинетическую и фазу постепенного регресса симптомов.

1. Продромальная. При которой перед развитием комплекса признаков, специфичных для энцефалита анти-NMDA-рецепторов, больные могут испытывать продромальные головные боли, гриппоподобные симптомы или

поражение верхних дыхательных путей. Данная фаза развития болезни длится в среднем около 5 дней.

2. Психотическая. Начальными психопатологическими симптомами являются: депрессия, апатия, недостаточность эмоций, замыкание в себе, постоянное чувство страха. Нарушаются когнитивные функции: кратковременная память, больной ощущает трудности при использовании телефона и других устройств. Появляются симптомы, похожие на шизофрению, среди которых бред, слуховые и зрительные галлюцинации. Эти проблемы заставляют обратиться к психиатру и установить психиатрическое наблюдение. Эта стадия длится около 2 недель.

3. Ареактивная. Поздние симптомы энцефалита характеризуются пониженной реактивностью и сознанием, больной не отвечает на вопросы, не реагирует на вербальные команды, у некоторых больных наблюдается гримаса, напоминающая улыбку. Эта стадия характеризуется нарушениями сна, гиповентиляцией, вегетативной дисфункцией и в некоторых случаях — кататонией.

4. Гиперкинетическая. Внезапно возникают непроизвольные движения. В тяжелых случаях этот синдром сопровождается продолжительными движениями нижней челюсти, сильным сжатием зубов, отведением и сведением глазных яблок, танцевальными движениями рук. Скорость этих движений у каждого пациента может быть различной. В этом случае развивается вегетативная нестабильность. Возникают резкие перепады артериального давления, учащение или замедление сердечного ритма, усиливается потоотделение.

5. Постепенный регресс. Обратная динамика симптомов наблюдается, когда болезнь развивается в течение двух месяцев. Хотя известны случаи гиперкинезов, устойчивых к любым терапевтическим методикам. Восстановительный период характеризуется стойкой амнезией.

В течение первого месяца болезни почти у 90% пациентов возникают, по крайней мере, 4 из 8 характерных признаков: поведенческие/когнитивные нарушения, расстройства памяти, расстройства речи, судорожные припадки, двигательные расстройства, потеря сознания, вегетативные симптомы, гиповентиляция.

У детей до 12 лет частыми признаками заболевания являются поведенческие нарушения, судорожные припадки, двигательные расстройства (орофациальная дискинезия, хореоатетоз). Судорожные припадки могут проявляться и рецидивировать на любом этапе болезни, их интенсивность и частота уменьшаются со временем, часто краткосрочные (до нескольких минут), тогда как двигательные расстройства существуют достаточно долго. ЭЭГ, включая ЭЭГ-мониторинг, может быть ценным инструментом в различении некоторых атипичных случаев, что влияет на терапевтическую стратегию. Судорожные припадки, вегетативная нестабильность, нарушение сознания, кататония и центральная гиповентиляция требует респираторной поддержки в условиях отделения интенсивной терапии. Надо отметить, что эту болезнь в принципе сумели выявить и научились диагностировать не более десяти лет назад.

При обнаружении антител дальнейшая нейровизуализация обычно нацелена на выявление аномалий. С этой целью используют УЗИ или МРТ органов таза, а также, по возможности, КТ или ПЭТ всего тела. Дифференциальная диагностика, как правило, проводится с вирусным энцефалитом ввиду схожести клинических проявлений [7, 8].

Когда рассматривались все случаи энцефалита у лиц в возрасте от 0 до 87 лет, то наиболее частыми из них были герпетический и острый рассеянный энцефаломиелит, за ними шел анти-NMDA-рецепторный энцефалит. По сравнению с вирусными нейроинфекциями, при анти-NMDA-рецепторном энцефалите в спинномозговой жидкости может проявляться нормальный уровень глюкозы, умеренный плеоцитоз и достоверно малое содержание белка. Есть очень много общих симптомов, типичных для вирусного и анти-NMDA-рецепторного энцефалита, поэтому эти два состояния различить довольно трудно. Однако, например, сильная головная боль и лихорадка типичны для инфекции (вирусом Варицелла-Зостер или Западного Нила), тогда как судорожные припадки, двигательные расстройства, нарушение речи, вегетативная дисфункция, галлюцинации и психотические симптомы — для аутоиммунного варианта заболевания. В последнем случае врачи особенно внимательны при наличии судорог, не сопровождающихся лихорадкой. Другие причины аутоиммунных опосредованных поражений головного мозга — системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, синдром Шегрена, энцефалопатия Хашимото, системный ангиит.

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 [4, 9, 10].

Несмотря на тяжесть заболевания, при ранней диагностике и адекватном лечении около 75% пациентов выздоравливают полностью или с незначительным остаточным неврологическим дефицитом.

Целью работы было изучение клинической картины случая энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам.

Клиническое наблюдение

Под наблюдением с 16.04.2018 по 10.05.2018 (24 койко/дней) находилась девочка в возрасте 9 лет, госпитализированная в реанимационное отделение Республиканского центра инфекционных болезней (РЦИБ) г. Махачкалы. До поступления в РЦИБ лечилась по месту жительства.

Ребенок Д., 9 лет, заболела остро 3 апреля 2018, в тот же день обратилась по месту жительства. Из выписки истории болезни: 01.04.2018 г. девочка упала с качелей, ударила головой, сознание не теряла. На следующий день появились жалобы на головные боли, без рвоты, которые купировались нурофеном. Третьего апреля в 14 ч. 30 мин. на уроке пения потеряла сознание, отмечалось тонико-клоническое напряжение рук и ног. Осмотрена дежурным хирургом, с диагнозом ЗЧМТ, ушиб головного мозга, гематома, кома, была госпитализирована в реанимационное отделение. После стабилизации состояния 5.04.18 была переведена в педиатрическое отделение. Выписана 9.04.18 с диагнозом: Эписиндром, впервые выявленный, генерализованный эпистатус (выписка прилагается). Девочка со слов мамы ранее не болела, судорог не отмечалось, на «Д» уче-те у невропатолога не состояла.

С 9 по 11 апреля 2018 находилась в инфекционной больнице г. Ставрополя с диагнозом: Грипп. Типичный. Тяжелая форма. Впервые выявленный эписиндром на фоне ОРВИ. Жалобы при поступлении на повышение температуры до 38,7°C, слабость, сонливость. Проведено лечение: депакин, аспаркам, диакарб, цефтриаксон, ингавирин. На фоне терапии отмечалась положительная динамика, купировались проявления интоксикационного синдрома, судорог не было. Выписана (на 3 день) под наблюдение участкового педиатра, невролога.

На 16 день после падения с качелей (16.04.2018) ребенок поступает в реанимационное отделение РЦИБ г. Махачкалы. Состояние при поступлении крайне тяжелое, сознание сопорозное, на осмотр не реагирует, хаотичные движения верхних и нижних конечностей. В контакт не вступает, не отвечает на вопросы. За предметами не следит. В судорожном статусе, судороги клонико-тонического характера. Температура 38°C. Кожные покровы бледные, горячие на ощупь, синяки по всему телу. Язык искусан. На нижней губе кровавые корочки, следы прикусывания во время судорог.

Слизистые ротоглотки розовые, язык у корня обложен белым налетом. В легких — жесткое дыхание, хрипы сухие, проводного характера. Сердечные тоны приглушены, ритмичные.

Менингеальные знаки определить не удается из-за гиперкинезов. Живот мягкий, болезненных реакций при пальпации нет. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез не нарушены. В отделении реанимации РЦИБ ребенок консультирован психоневрологом, неврологом, ЛОР-врачом, психиатром, окулистом, сотрудниками кафедры, пульмонологом.

За время нахождения в стационаре проведено обследование: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи, коагулограмма, кровь на стерильность — без патологии. Люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 0,06 г/л, цитоз — 38/3, нейтрофилы — 5/3, лимфоциты — 33/3, глюкоза — 2,9 мм/л.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и почек — без патологии.

При проведении МРТ головного мозга от 17.04.2018 структурных изменений вещества головного мозга не выявлено. В ди-

намике (от 08.05.2018): признаки очагового поражения белого вещества головного мозга (рассеянный энцефалит?).

По результатам ЭЭГ диагностированы признаки грубой дезорганизации коркового ритма органического характера.

Лабораторные маркеры вирусного клещевого энцефалита не выявлены. Кровь на ВУИ — CMV Ig G 2.231, *Chlamydia-trachomatis* IgM 0.551, ВПГ ½ IgG — 2.506; маркеры ВГЧ VI типа — отрицательные.

Учитывая, что проводимые нами традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора, рентгенография легких, кровь на стерильность) не позволили нам выставить клинический диагноз, было решено определить АТ к NMDA рецепторам для исключения аутоиммунного поражения мозга. Были получены АТ к NMDA рецептору, суммарные Ig G + A + M 1:1280 (при норме 1:10).

Сывороточные NMDA-рецепторные антитела обнаруживаются в высоких концентрациях, чем антитела к цереброспинальной жидкости, в среднем в десять раз выше. Это указывает на то, что продуцирование антител является системным, а не мозгом или цереброспинальной жидкостью.

На основании дебюта заболевания с продромальных гриппоподобных симптомов, лихорадки, головной боли и общей слабости, психиатрических симптомов и поведенческих нарушений, прогрессирования болезни в виде дискинезии, нарушения речи и памяти; отсутствия выраженных очаговых изменений на МРТ головного мозга; отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ; идентификации антител к рецептору N-метил-D-аспартат поставлен окончательный диагноз: Анти-NMDA-рецепторный энцефалит. Мозговая кома II—III ст. Судорожный синдром. Сопутствующие заболевания. Анемия I ст. Сочетанная герпетическая (CMV + ВПГ 1/2) инфекция в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Приобретенная хламидийная инфекция. Острое течение.

Проведено лечение: антибактериальная терапия, в/в иммуноглобулины, кортикостероиды, антиконвульсанты, ноотропная терапия. Так как рецепторный энцефалит имеет некоторые сходства с герпетическим энцефалитом, до точного определения вида заболевания проводили лечение также ацикловиром в/в.

Несмотря на проводимую терапию общее состояние больной прогрессивно ухудшалось, отмечалось усугубление нарушений метаболических процессов. Неврологический статус оставался прежним, дыхание спонтанное, тоны сердца учащены, ритмичные, пульс слабого наполнения. 10 мая 2018 г. в 4 ч. 20 мин. произошла остановка сердечной деятельности. Проводимые реанимационные мероприятия в течение 15 минут эффекта не имели. Констатирована клиническая, а затем и биологическая смерть.

От вскрытия родители категорически отказались. Смерть наступила в результате острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности на фоне мозговой комы, судорожного синдрома.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует трудности диагностики аутоиммунных поражений мозга, традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора) были малоспецифичны в отношении постановки диагноза у нашей больной, поэтому обнаружение антител к NMDA-рецепторам позволили нам поставить клинический диагноз. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам является одной из причин развития нервно-психического дефицита у детей и должен быть включен в дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний ЦНС.

Кроме того, есть большая вероятность, что пациент может впасть в кому, что и произошло с нашей больной.

Литература / References:

1. Iizuka T., Sakai F., Ide T., Monzen T., Yoshii S., Iigaya M., Suzuki K., Lynch D.R., Suzuki N., Hata T., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. February 2008; 70(7):504–11. DOI:10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3.PMID 17898324.
2. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., Baehring J.M., Shimazaki H., Koide R., King D., Mason W., Sansing L.H., Dichter M.A., Rosenfeld M.R., Lynch D.R. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* January 2007. 61(1):25–36. DOI:10.1002/ana.21050.PMID 17262855.
3. Florance N.R., Davis R.L., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C.J., Moss H., Peter N., Gleichman A.J., Glaser C.A., Lynch D.R., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann. Neurol.* July 2009. 66(1):11–8. DOI:10.1002/ana.21756.PMID 19670433.
4. Chapman M.R., Vause H.E. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *J Psychiat.* 2011; 168(3):245–251.
5. Florance 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>
6. Titulaer M.J. Treatment and prognostic factors for longterm outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12:157–165.
7. 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.
8. 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.* М.: Meditsina, 2004:416. (In Russ.)
9. Luca N. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Newly Recognized Inflammatory Brain Disease in Children. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2516–2522.
10. Sansing L.H., Tüzün E., Ko M.W., Baccon J., Lynch D.R., Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol.* May 2007. 3(5):291–6. DOI:10.1038/ncpneuro0493.PMID 17479076.

Информация о соавторах:

Карнаева Н.С. (N.S. Karnayeva), к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия; Karnayeva79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7519-9235>

Яралиев М.М. (M.M. Yeraliev), зав. реанимационным отделением Республиканского центра инфекционных болезней, г. Махачкала, Россия; zagir0668@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6488-3373>

Гаджимирзаева А.Г. (A.G. Gadzhimirzaeva), асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия; aslimat2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8168-2848>

Агаева С.Г. (S.G. Agaeva), к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия; Salja-aggar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7900-0454>

Статья поступила 23.07.2019

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