



Клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии

Ю.С. Панина, Д.В. Дмитренко, М.Р. Сапронова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Цель статьи: представить клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии с положительным клиническим исходом. **Основные положения.** Статья посвящена актуальной проблеме современной неврологии — аутоиммунной эпилепсии. Освещены основные понятия, представлен клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии на фоне аутоиммунного лимбического энцефалита.

Заключение. Ранняя диагностика аутоиммунной эпилепсии имеет решающее значение, поскольку своевременное начало противосудорожной терапии, иммуносупрессивного лечения увеличивает вероятность достижения ремиссии заболевания, уменьшает частоту и тяжесть эпилептических приступов.

Ключевые слова: лимбический энцефалит, аутоиммунная эпилепсия, клинический случай, ранняя диагностика.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Сапронова М.Р. Клинический случай ранней диагностики аутоиммунной эпилепсии // Доктор.Ру. 2019. № 1 (156). С. 10–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-10-13



Clinical Case of Early Diagnosis of Autoimmune Epilepsy

Yu.S. Panina, D.V. Dmitrenko, M.R. Saponova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Public Health of Russia; 1 Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Objective of the Paper: To present a clinical case of early diagnosis of autoimmune epilepsy with positive clinical outcome.

Key Points: The article is devoted to a topical problem of the modern neurology — autoimmune epilepsy. The basic concepts and clinical case of early diagnosis of autoimmune epilepsy with autoimmune limbic encephalitis are described.

Conclusion: Early diagnosis of autoimmune epilepsy is crucial because timely initiation of antiepileptic therapy, immunosuppressive treatment increases the likelihood of achieving remission of the disease, or reduces the frequency and severity of epileptic seizures.

Keywords: limbic encephalitis, autoimmune epilepsy, clinical case, early diagnosis.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., Saponova M.R. Clinical Case of Early Diagnosis of Autoimmune Epilepsy. Doctor.Ru. 2019; 1(156): 10–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-10-13

Аутоиммунные нарушения все чаще признают причинами фармакорезистентной эпилепсии. Аутоиммунный энцефалит представляет собой группу синдромов с развитием амнезии, поведенческими нарушениями и эпилептическими приступами. Эпилептические приступы регистрируются у 50% пациентов с диагнозом лимбического энцефалита (ЛЭ).

Различают два иммунологических субтипа ЛЭ: паранеопластический и аутоиммунный. Паранеопластический ЛЭ встречается относительно редко, преимущественно у пожилых людей, практически всегда одновременно имеется системная онкопатология. В основе патогенеза данного вида ЛЭ лежит необратимый Т-клеточный цитотоксический ответ

на внутриклеточные нейрональные антигены. Клиническое течение ЛЭ — монофазное, и ответ на лечение ограничен.

Аутоиммунный ЛЭ ассоциирован с LG1, GABABR, AMPAR, GAD и другими антителами к различным структурам ЦНС [1]. Встречается он значительно чаще, в любом возрасте, но особенно часто у детей, подростков, молодых взрослых, преимущественно у иммунокомпетентных. В основе патогенеза аутоиммунного ЛЭ лежит обратимая дисфункция нейронов в результате обратимого взаимодействия аутоантител с поверхностно-клеточными синаптическими антигенами нейронов. Аутоиммунный ЛЭ имеет рецидивирующее клиническое течение с хорошим ответом на терапию, достижением ремиссии заболевания в 70–80% случаев [2].

Дмитренко Диана Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. E-mail: mart2802@yandex.ru

Панина Юлия Сергеевна — научный сотрудник межкафедральной научно-исследовательской лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1494-4301. E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

Сапронова Маргарита Рафаильевна — к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4097-2915. E-mail: saponova.mr@yandex.ru

Около 15% пациентов страдают фармакорезистентной эпилепсией на фоне аутоиммунного энцефалита. Эпилептические приступы и фацио-брахиальная дистония могут предшествовать появлению когнитивных нарушений [3]. Некоторые специфические антинейрональные антитела с патогенным потенциалом присутствуют у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией [4].

Дебют эпилепсии опережает диагностику аутоиммунных заболеваний в 30% случаев. В первые 1–2 года от дебюта аутоиммунного заболевания наблюдается тенденция к максимальному учащению эпилептических приступов. До 47–50% пациентов с аутоиммунной эпилепсией могут иметь нормальную картину МРТ головного мозга на момент дебюта эпилептических приступов [5]. В остальных случаях обнаруживают патологические изменения на МРТ головного мозга, при этом у 50% больных они находятся на уровне амигдало-гиппокампального комплекса, у 20% — на уровне латеральных отделов височной доли и у 30% — на экстра-темпоральном уровне. Отсутствие структурных изменений, по данным нейровизуализации, и патологических изменений ликвора не исключает аутоиммунную эпилепсию [6].

Важными диагностическими предикторами аутоиммунной эпилепсии являются специфические паттерны на ЭЭГ. ЭЭГ при данном заболевании позволяет оценить тяжесть и локализацию эпилептиформной активности, кроме того, такое исследование необходимо для наблюдения за пациентами с неконвульсивным эпилептическим статусом [7].

В большинстве опубликованных работ, связанных с оценкой электроэнцефалографических изменений при аутоиммунной эпилепсии, описаны следующие изменения на ЭЭГ [8, 9]:

- фронтальная, бифронтальная, темпоральная, битемпоральная, фронтотемпоральная, париетальная и биокципитальная интериктальная/иктальная фокальная эпилептиформная активность;
- диффузное замедление корковой ритмики в тета-/дельта-диапазоне частот с дельта-пароксизмами;
- фокальное замедление;
- лобная и височная интермиттирующая ритмическая дельта-активность (1–4 Гц), продолжающаяся не менее 2 секунд (FIRDA, TIRDA);
- бессудорожный эпилептический статус;
- периодическая латерализованная эпилептиформная активность;
- генерализованная периодическая эпилептиформная активность.

Специфическим ЭЭГ-коррелятом аутоиммунной эпилепсии, ассоциированной с антителами к NMDA-рецепторам, является ритмическая продолженная дельта-активность 1–3 Гц с наложенной бета-активностью от 20 до 30 Гц на каждой дельта-волне (экстремальные дельта-щетки) [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клинический случай пациентки А. 20 лет. Пациентка в сопровождении родственников обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» в ноябре 2017 г. с жалобами на сонливость, вялость, спутанность мыслей, нарушение памяти, преимущественно о текущих событиях и событиях недавнего прошлого, на эпизоды по типу «задумывания», рассеянность внимания, снижение интереса к окружающему миру, нежелание общения с родст-

венниками и друзьями, плаксивость, жалостливость, чувство страха. Девушка не могла вспомнить события предыдущих дней. Нарушения памяти развились после депривации сна в течение двух суток.

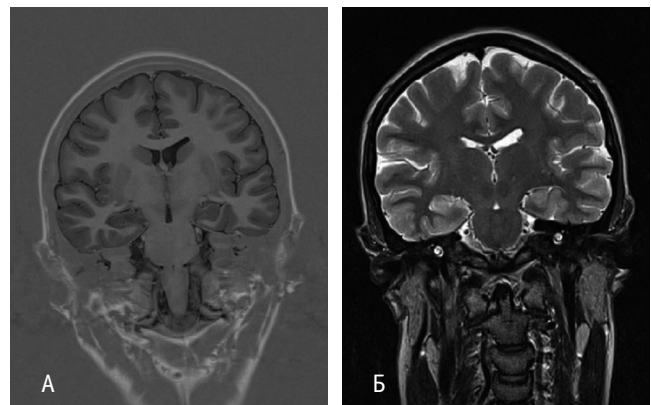
В анамнезе: обострения лабиального герпеса с подросткового возраста (у матери пробанда были частые обострения лабиального герпеса). В октябре 2017 г. отмечала нарушение моторной памяти (забывала танцевальные движения во время выступлений). В ноябре 2017 г. после депривации сна возникли выраженная диффузная головная боль, дневная сонливость. На следующий день пациентка не могла вспомнить события предыдущих двух суток.

Объективно: сознание ясное, контакт несколько затруднен, мышление замедлено, отмечаются нарушение памяти о событиях недельной давности, трудности концентрации внимания, спутанность мыслей; фон настроения варьирует, плаксива. Критика снижена. В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы — зрачки $d = s$, фотореакции живые, глазные щели $d = s$, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Легкая асимметрия носогубных складок при мимической нагрузке. Язык по средней линии, глоточный рефлекс вызывается, глотание сохранено. Двигательная сфера: мышечный тонус и мышечная сила сохранены. Сухожильные рефлексы $D = S$ живые. Чувствительность сохранена. Симптомов натяжения, менингеальных знаков, координаторных и тазовых нарушений нет.

По результатам нейропсихологического тестирования выявлен амнестический синдром (по типу фиксационной амнезии). МРТ головного мозга показала уменьшение размеров правого гиппокампа с повышением сигнала в T2, FLAIR-взвешенных изображениях (ВИ) в области правого гиппокампа и миндалевидном теле справа (рис. 1А); повышение сигнала в T2-ВИ в левом гиппокампе (рис. 1Б). Антитела к GAD, NMDA-рецепторам в крови и антинейрональные антитела (Hu, Yo-1, CV2, Ma2, Ri, амфифизин) отрицательные.

По данным ЭЭГ (в состоянии бодрствования) зарегистрирована продолженная интериктальная эпилептиформная активность в правой лобно-височной области, представленная

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга больной А., 20 лет (декабрь 2017 года). А — уменьшение размеров правого гиппокампа с повышением сигнала в FLAIR-взвешенных изображениях (ВИ) в области правого гиппокампа и миндалевидном теле справа; Б — повышение сигнала в T2-ВИ в левом гиппокампе. Иллюстрация авторов: Панина Ю.С., Дмитриенко А.В. (2018)



медленными волнами тета- и дельта-диапазона частот амплитудой до 50 мкВ по лобно-теменно-височным отведениям, с периодическим распространением по полушариям, амплитудным преобладанием по правому полушарию головного мозга (рис. 2).

По результатам исследования гормонов щитовидной железы, уровень тиротрионина повышен, тиреотропного гормона — в пределах нормы, антитела к тиреопероксидазе значительно повышены (в пределах 192,7 Ед/мл).

Таким образом, по данным жалоб, анамнеза, неврологического осмотра, нейровизуализационного, нейрофизиологического и лабораторного обследования уточнен клинический диагноз: *аутоиммунный ЛЭ с поражением медиобазальных отделов правой височной доли и левого гиппокампа с выраженными когнитивными, эмоционально-волевыми нарушениями. Аутоиммунная эпилепсия с приступами с фокальным началом, неоторными когнитивными приступами с заторможенностью поведенческих*

реакций; серийное течение. Аутоиммунный тиреозит. Проведено лечение: в/в глюкокортикоиды (ГК) с последующим переходом на пероральную форму, в/в высокодозные иммуноглобулины, противосудорожные препараты (леветирацетам в дозе 750 мг/сут).

В результате проводимой терапии через месяц, по данным ЭЭГ, на фоне доминирующей полиморфной низкоамплитудной активности зарегистрирована периодическая интериктальная эпилептиформная активность в правой лобно-центральной области, представленная острыми волнами альфа-1 и тета-диапазона частот амплитудой до 40 мкВ, продолжительностью 5–30 секунд, высокого индекса (рис. 3).

Отмечалась позитивная клиническая динамика в виде улучшения памяти о текущих событиях и событиях недавнего прошлого, а также внимания и эмоционального фона. Эпилептические приступы во время наблюдения не регистрировались. Через 3 месяца от дебюта заболевания, по данным ЭЭГ, изменения в сравнении с предыдущим исследованием

Рис. 2. Фрагмент электроэнцефалограммы больной А., 20 лет (декабрь 2017 года): зарегистрирована продолженная интериктальная эпилептиформная активность в правой лобно-височной области, представленная медленными волнами тета- и дельта-диапазона частот амплитудой до 50 мкВ по лобно-теменно-височным отведениям, с периодическим распространением по полушариям, амплитудным преобладанием по правому полушарию головного мозга. *Иллюстрация авторов: Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. (2018)*



Рис. 3. Фрагмент электроэнцефалограммы больной А., 20 лет (февраль 2018 года): периодическая интериктальная эпилептиформная активность в правой лобно-центральной области, представленная острыми волнами альфа-1 и тета-диапазона частот амплитудой до 40 мкВ, продолжительностью 5–30 секунд, высокого индекса. *Иллюстрация авторов: Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. (2018)*

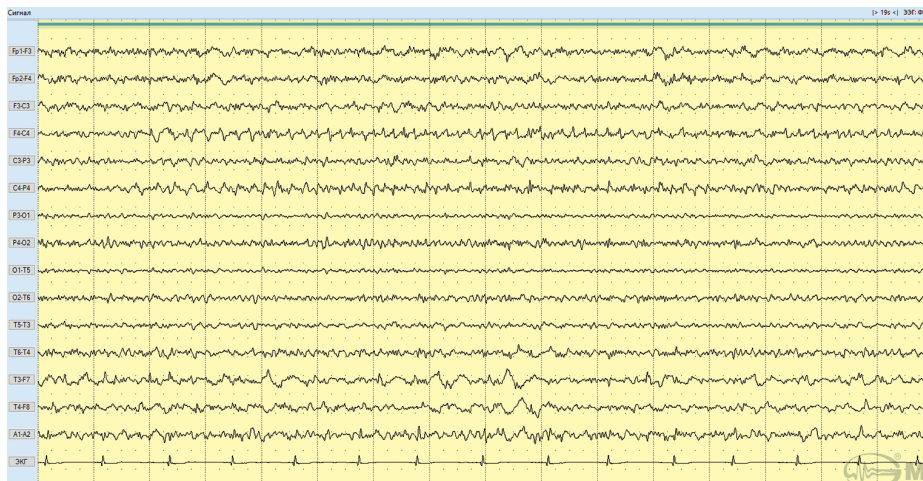
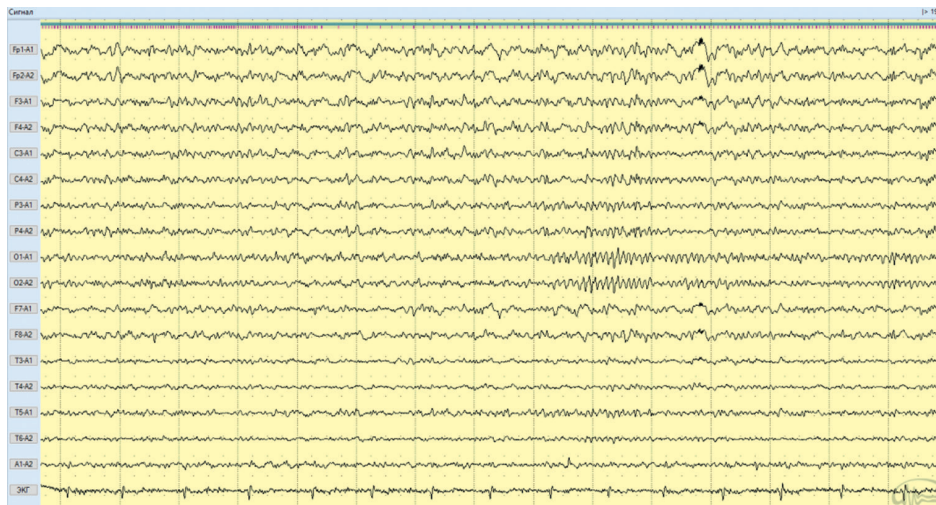


Рис. 4. Фрагмент электроэнцефалограммы больной А., 20 лет (июнь 2018 года): иктальная и интериктальная эпилептиформная активность не зарегистрирована. Доминирует полиморфная низкоамплитудная активность. Индекс альфа-ритма низкий, амплитудой до 30 мкВ. Иллюстрация авторов: Панина Ю.С., Дмитриенко Д.В. (2018)



положительные: иктальная и интериктальная эпилептиформная активность отсутствовала.

Через 5 месяцев от дебюта заболевания терапия ГК завершена, продолжен курс лечения в/в иммуноглобулином, антиконвульсантами. На ЭЭГ иктальная и интериктальная эпилептиформная активность не отмечена. Доминировала полиморфная низкоамплитудная активность. Индекс альфа-ритма низкий, амплитудой до 30 мкВ (рис. 4). Эпилептических приступов не было, астенический синдром, эмоционально-волевые, когнитивные нарушения купированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутоиммунная эпилепсия является актуальной проблемой здравоохранения. Больные аутоиммунной эпилепсией нуждаются в комплексном подходе, своевременной диагностике и совместном ведении врачом неврологом-эпилепто-

логом, психологом (по показаниям — психиатром), иммунологом. При поздней диагностике в условиях хронического течения аутоиммунного ЛЭ прогноз может быть неблагоприятным, а заболевание осложнено мезиальным темпоральным склерозом с развитием фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсии, эмоционально-волевыми и когнитивными (дисмнестическими) расстройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика аутоиммунной эпилепсии с помощью амбулаторного видеоЭЭГ-мониторинга с регистрацией характерных для нее ЭЭГ-коррелятов имеет решающее значение, поскольку своевременное начало противоэпилептической терапии, иммуносупрессивного лечения увеличивает вероятность достижения ремиссии заболевания, уменьшает частоту и тяжесть эпилептических приступов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zuliani L., Graus F., Giometto B., Bien C., Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(6): 638–45. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301237
- Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S., Bien C.G., Cellucci T. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(4): 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
- Ong M.S., Kohane I.S., Cai T., Gorman M.P., Mandl K.D. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.* 2014; 71(5): 569–74. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.188
- Nawa-apisak A., Aungsumart S., Apiwattanakul M. Encephalitis associated with autoantibody binding to the anti-N-methyl-D-aspartate receptor: immunopathogenesis, mechanisms, and clinical characteristics. *Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 2016; 3: 79–85. DOI: 10.4103/2347-8659.169913
- Quek A.M.L., O'Toole O. Autoimmune epilepsy: the evolving science of neural autoimmunity and its impact on epilepsy management. *Semin. Neurol.* 2018; 38(3): 290–302. DOI: 10.1055/s-0038-1660860
- Quek A.M.L., Britton J.W., McKeon A., So E., Lennon V.A., Shin C. et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch. Neurol.* 2012; 69(5): 582–93. DOI: 10.1001/archneurol.2011.2985
- Suleiman J., Brilot F., Lang B., Vincent A., Dale R.C. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia.* 2013; 54(6): 1036–45. DOI: 10.1111/epi.12142
- Baysal-Kirac L., Tuzun E., Altindag E., Ekizoglu E., Kinay D., Bilgic B. et al. Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies? *Clin. EEG Neurosci.* 2016; 47(3): 224–34. DOI: 10.1177/1550059415595907
- Höftberger R., van Sonderen A., Leypoldt F., Houghton D., Geschwind M., Gelfand J. et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015; 84(24): 2403–12. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682
- Schmitt S.E., Pargeon K., Frechette E.S., Hirsch L.J., Dalmau J., Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012; 79(11): 1094–100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8