

Идиопатический аутоиммунный энцефалит с рецидивирующим течением: клинический случай

А.Б. Давлетова¹, А.Ю. Рябченко²

¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123466 Москва, ул. Родионовская, 10/2;

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6

Контакты: Александр Юрьевич Рябченко nevrolog2007@inbox.ru

В статье представлено описание клинического случая идиопатического аутоиммунного стволового энцефалита у пациентки 12 лет. В дебюте заболевания, развившегося после перенесенной респираторной инфекции, клиническая картина сопровождалась глазодвигательными и бульбарными синдромами. Диагноз стволового энцефалита Бикерстаффа был установлен на основании клинических критериев диагностики и положительного эффекта от курса внутривенной иммуноглобулинотерапии. На протяжении 3 лет наблюдения за пациенткой отмечались периоды рецидивов болезни, во время которых появлялись симптомы, нехарактерные для стволового энцефалита Бикерстаффа. На фоне длительной иммуносупрессивной терапии отмечалась продолжительная ремиссия около 2 лет. Клиническая картина, наличие рецидивов, данные дополнительных методов заставили пересмотреть диагноз в пользу идиопатического аутоиммунного стволового энцефалита.

Ключевые слова: идиопатический аутоиммунный энцефалит, клинический случай, стволовой энцефалит

Для цитирования: Давлетова А.Б., Рябченко А.Ю. Идиопатический аутоиммунный энцефалит с рецидивирующим течением: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2023;18(1):52–56. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-52-56

Idiopathic autoimmune encephalitis with a recurrent course. A case report

A.B. Davletova¹, A.Yu. Ryabchenko²

¹City Polyclinic No. 219 of the Moscow Health Department; 10/2 Rodionovskaya St., Moscow 123466, Russia;

²Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia

Contacts: Aleksandr Yuryevich Ryabchenko nevrolog2007@inbox.ru

We presented a clinical case of idiopathic autoimmune brainstem encephalitis in a 12-year-old female patient. At the onset of the disease, which developed after a respiratory infection, the clinical picture was accompanied by oculomotor and bulbar syndromes. The diagnosis of Bickerstaff brainstem encephalitis was made based on clinical diagnostic criteria and the positive effect of the course of intravenous immunoglobulin therapy. During 3 years of follow-up, there were periods of relapse of the disease, during which symptoms not typical for Bickerstaff stem encephalitis appeared. Against the background of long-term immunosuppressive therapy, there was a long-term remission of about 2 years. The clinical picture, the presence of relapses, the data of additional methods forced to reconsider the diagnosis in favor of idiopathic autoimmune brainstem encephalitis.

Keywords: idiopathic autoimmune encephalitis, clinical case, brainstem encephalitis

For citation: Davletova A.B., Ryabchenko A.Yu. Idiopathic autoimmune encephalitis with a recurrent course. A case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(1):52–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-52-56

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) — группа неврологических заболеваний, характеризующихся опосредованным поражением головного мозга аутоантителами к вне- или внутриклеточным структурам нервной системы, выступающим в роли антигенов [1, 5]. Возможность определить конкретный субстрат «антиген и антитело» есть не во всех случаях. На сегодняшний день, несмотря на активные исследования в данном направлении и большое количество специфических антител, установление диагноза АЭ во многих случаях крайне затруднено и возможно в основном по клиническим критериям [9]. АЭ разделяют на 2 большие подгруппы: паранеопластические энцефалиты, развитие которых связано с наличием опухоли и последующей антигенной презентацией, и идиопатические энцефалиты, при которых аутоантитела вырабатываются без связи с каким-либо онкологическим процессом [10]. В связи с редкостью заболевания и недостаточной осведомленностью врачей о клинической картине и методах диагностики и лечения идиопатических энцефалитов представлено клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка А., 12 лет. В течение 3 лет наблюдалось рецидивирующее течение стволового синдрома, по описанию соответствующего клинической картине идиопатического аутоиммунного стволового энцефалита, первично диагностированного как стволовой энцефалит Бикерстаффа (СЭБ). Заболевание дебютировало в начале мая 2017 г. с жалоб на боли в ногах в течение 2 нед после перенесенной неverified острой респираторной вирусной инфекции. Через 5 дней присоединились боли в шее, в связи с чем были назначены нестероидные противовоспалительные препараты. На протяжении нескольких дней болезненность в области шеи сохранялась, появились ограничение движения поворота головы влево и затруднение наклона головы; затем возникли боли в животе, головные боли, двукратная рвота, генерализованный зуд.

Через неделю от начала заболевания девочка была госпитализирована в неврологическое отделение стационара в связи с появлением стволовой симптоматики, включавшей двухсторонний асимметричный птоз, гнусавость голоса, головокружение, вздрагивания. При поступлении отмечена субфебрильная лихорадка. Неврологический статус: менингеальной симптоматики нет, глазодвигательные нарушения с ограничением отведения глазных яблок влево, выраженные генерализованные дизестезии, снижение глоточного и небного рефлекса слева, легкая девиация языка влево, генерализованный рефлекторный миоклонус на тактильные и звуковые раздражители, поперхивание при глотании, снижение кашлевого рефлекса. Состояние продолжало ухудшаться: в связи с нарастанием очаговой неврологической симптоматики

в виде двустороннего птоза, офтальмопареза справа, слабости лицевой и жевательной мускулатуры, снижения кашлевого и глотательного рефлекса, легкой девиации языка влево, гнусавости голоса, появления нарушений тазовых функций с парезом кишечника и атонией мочевого пузыря пациентка была переведена в отделение реанимации. На 6–7-е сутки госпитализации отмечались полная атония мочевого пузыря и кишечника, тонические приступы, генерализованные миоклонии, стойкая артериальная гипертензия. Пациентка находилась на парентеральном питании. К 10-му дню госпитализации отмечалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения очаговой симптоматики, но появилось тоническое напряжение отдельных мышц спины, кивательных мышц, передней брюшной стенки, как спонтанно, так и в ответ на тактильное раздражение; усиление дизестезий. Наблюдались вынужденная поза с согнутыми ногами, положительный рефлекс Бабинского с 2 сторон.

Лабораторные исследования: исследование на антитела к NMDA-рецептору и аквапору 4 — отрицательный результат. Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): ликвор без воспалительных изменений, полимеразная цепная реакция на группу герпесвирусов и энтеровирус — отрицательный результат, посев отрицательный. Анализ на антинейрональные антитела в ЦСЖ и крови — отрицательный результат. Иммуноферментный анализ на боррелиоз и бруцеллез — отрицательный результат. Исследование крови и ЦСЖ на олигоклональные антитела — положительный результат (2-й тип синтеза олигоклональных иммуноглобулинов G). Исследование уровня антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD) в сыворотке крови выявило повышение их титра до 28 Ед/мл, что является неспецифическим маркером аутоиммунных заболеваний. В сыворотке крови — транзиторное повышение уровня креатинфосфокиназы до 614 Ед/л; повышение титров иммуноглобулинов М вируса Эпштейна–Барр до 36,3 и иммуноглобулинов G вируса Эпштейна–Барр до 278. Онкомаркеры — СА 15-3, СА-125, СА 19-9, СА 72-4 — в пределах референсных значений. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга локальных структурных изменений не выявлено. МРТ шейного отдела позвоночника: без патологии. Компьютерная томография головного мозга: данных, указывающих на наличие объемных и очаговых изменений вещества головного мозга, не получено, выявлены признаки лимфаденопатии шейных лимфатических узлов. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг: большинство вздрагиваний не сопровождаются эпилептиформной активностью и представляют собой неэпилептические состояния; в то же время определяется очаг эпилептиформной активности в левой центрально-теменной области. Зарегистрированы тонические и аутомоторные приступы.

Проводилась симптоматическая терапия, патогенетическое лечение глюкокортикостероидами (ГКС) внутривенно, без значительного эффекта. На фоне те-

рации ГКС (преднизолон в дозе 3 мг/кг внутривенно) у пациентки отмечались чрезмерное повышение диуреза и проявления артериальной гипертензии. ГКС были отменены и назначены внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) G в дозе 2 г/кг на курс, ежедневно в течение 2 дней.

К 20-му дню госпитализации состояние оставалось стабильно тяжелым. В неврологическом статусе сохранялась дизестезия; в ответ на тактильные раздражители отмечались мышечное напряжение отдельных групп мышц и болевой синдром; поворот головы был затруднен. Птоз справа регрессировал, слева отмечено сохранение легкого опущения века. Парез взора сохранялся. Функции глотания, жевания, кашлевой рефлекс полностью восстановились. Сохранялась атония мочевого пузыря; перистальтика кишечника восстановилась. Отмечалось преходящее напряжение мышц спины и кивательных мышц.

На 30-е сутки госпитализации в состоянии девочки наметилась отчетливая положительная динамика в виде купирования миоклонических приступов, увеличения активности самостоятельных движений, увеличения мышечной силы в руках, восстановления подвижности глазных яблок, нормализации функции тазовых органов. Сохранялось уплотнение мышц шеи и спины.

Дифференциальный диагноз проводился между инфекционным, аутоиммунным и паранеопластическим энцефалитом, синдромом Миллера–Фишера, порфирией и демиелинизирующими заболеваниями. В результате обследования на возможные возбудители инфекционного энцефалита диагноз не подтвердился. Наличие очаговой и общемозговой симптоматики свидетельствовало о вовлечении центральной нервной системы в патологический процесс, что нехарактерно для синдрома Миллера–Фишера. Диагноз паранеопластического синдрома, порфирии, демиелинизирующих заболеваний не подтверждался как клиническими данными, так параклиническими методами.

С учетом острого начала заболевания после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, наличия стволового синдрома в виде двустороннего птоза, офтальмопареза, бульбарного синдрома, слабости и ограничения движений в шее, центральных пирамидных нарушений (гиперрефлексия, патологический рефлекс Бабинского с 2 сторон), наличия сонливости с последующим угнетением сознания, данных дополнительных исследований, которые выявили изменения, характерные для аутоиммунного заболевания, а также драматического улучшения состояния на фоне проводимой терапии иммуноглобулинами течение заболевания в большей степени соответствовало диагнозу СЭБ.

Пациентка продолжала получать противовирусную, антибактериальную и симптоматическую терапию и на 40-е сутки была выписана из стационара с улучшением; в неврологическом статусе сохранялась только легкая цервикальная дистония.

Спустя менее 1 мес от 1-й госпитализации возникли жалобы на повышенную утомляемость, боли в ногах,

вынужденное положение головы с наклоном влево, единичные вздрагивания; пациентка была повторно госпитализирована. Через 2 дня появились приступы дневной сонливости без нарушения сознания, возникали элементы обсессивно-компульсивных расстройств (навязчивые движения в руках), беспокойный сон. Отмечались глазодвигательные нарушения (птоз, недостаточность конвергенции слева). Присоединялись внезапные падения без потери сознания, единичные миоклонии, которые в дальнейшем приобрели генерализованный характер. Усиливался тортиколиз с наклоном влево. При осмотре выявлены напряжение мышц передней брюшной стенки, рефлекс Бабинского слева. Состояние расценивалось как рецидив СЭБ. Через 2 мес от дебюта заболевания проведены повторный курс терапии ВВИГ (2 г/кг на курс, 3 дня ежедневно), пульс-терапия метилпреднизолоном (750 мг внутривенно капельно в течение 5 дней ежедневно) с дальнейшим с переходом на пероральный преднизолон в дозе 35 мг/сут длительно, с последующим постепенным снижением дозы. На фоне терапии состояние улучшилось, стволовая неврологическая симптоматика регрессировала, миоклоний не было.

Через 1,5 года от начала заболевания появилась очаговая неврологическая симптоматика в виде гнусавости, нарушения четкости речи, усиления парестезий, вздрагиваний, появления положительного симптома Бабинского слева. Пациентка обследована в стационаре. По данным проведенных исследований выявлены нарушения: при анализе ЦСЖ на олигоклональные антитела — положительный результат (2-й тип синтеза). В сыворотке крови обнаружены антитела к GAD — 28 Ед/мл. Отмечалось повышение уровня нейронспецифической энolahзы (NSE) до 11,4 нг/мл, что требовало исключения в первую очередь паранеопластического синдрома. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной области: без патологии. Ультразвуковое исследование внутренних органов: без патологии. Для уточнения возможных нарушений функции периферической нервной системы была проведена электронейромиография: выявлены нарушения надсегментарных влияний, признаки миелопатии n. peroneus слева, n. tibialis D > S, n. suralis справа и слева. Патологии мотонейронов на уровне поясничного и шейного утолщения, признаков первично-миогенных нарушений не выявлено. С учетом клинических особенностей и данных дополнительных исследований диагноз остался прежним. Рекомендовано продолжить иммуносупрессивную терапию микофенолата мофетилом в течение 6–8 мес. На фоне терапии состояние пациентки улучшилось, и она была выписана из стационара.

Через 3 года от начала заболевания снова возникли жалобы на невозможность отведения левого глаза кнаружи, двоение в глазах, неловкость в правой руке. Через 2 нед, со слов матери девочки, была отмечена асимметрия во время моргания глаз (левый глаз не закрывается полностью), еще через 2 нед появилась дисграфия (дрожащее письмо), усили-

ся тремор в правой руке. Пациентка была направлена на лечение в стационар. В неврологическом статусе: нистагм горизонтальный установочный, сходящееся косоглазие слева. Снижение мышечной силы до 4 баллов в мышцах правой кисти, в остальных группах мышц — 5 баллов. Мышечный тонус удовлетворительный, равномерный с 2 сторон. Координаторные пробы: в позе Ромберга устойчива, в сенсibilизированной пробе устойчива, пальценосовую пробу выполняет с интенцией, пяточно-коленную пробу выполняет правильно, адиадохокинеза и гиперметрии нет. Походка с атаксией.

При обследовании выявлено нарушение проводимости по данным электронейромиографии: надсегментарные нарушения регуляции мышечного тонуса с акцентом справа. Данных компьютерной томографии, указывающих на наличие патологических новообразований в органах брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, не получено. Убедительных данных МРТ в пользу органической и сосудистой патологии не выявлено. На электроэнцефалограмме в ходе исследования отмечался акцент медленноволновой активности в правом задневисочно-затылочном (Т6—О2) регионе. Эпилептиформная активность не зарегистрирована.

На фоне проводимой пульс-терапии ГКС и симптоматической терапии достигнута положительная динамика в виде восстановления походки и мелкой моторики, купирования болевого синдрома и мышечного спазма в области шеи и поясничного отдела позвоночника; купированы глазодвигательные нарушения. Установлен диагноз АЭ. Впоследствии при динамическом наблюдении по результатам анализов выявлены антитела к GAD, уровень иммуноглобулинов G — 16,59 Ед/мл.

Через полгода от момента последней госпитализации у пациентки вновь возникли неодновременное смыкание век и нечеткость речи, в связи с чем девочка была госпитализирована. В неврологическом статусе: легкая девиация языка влево, легкая дизартрия, нистагм горизонтальный при взгляде вверх, мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу, в верхних конечностях $D = S$, в нижних конечностях — ближе к физиологическому, $D = S$, непостоянный рефлекс Бабинского справа, выражен акрогипергидроз. По данным параклинических методов исследования не отмечено существенных отклонений по сравнению с предыдущими обследованиями. Была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 800 мг внутривенно ежедневно в течение 3 дней. На фоне лечения достигнута положительная динамика в виде улучшения артикуляции, уменьшения выраженности девиации языка. С учетом подтверждения аутоиммунного генеза заболевания и отсутствия данных о неопластическом процессе был установлен диагноз идиопатического аутоиммунного стволового энцефалита.

Особенностями представленного клинического наблюдения являются острое начало, поэтапность вовлечения разных отделов центральной нервной систе-

мы, восстановление неврологического дефицита после проведения патогенетической терапии ВВИГ, рецидивирующее течение на протяжении 3 лет.

Первыми симптомами были болезненность в области шеи, боли в животе, головные боли, двукратная рвота, затем присоединились патологическая неврологическая симптоматика в виде ограничения отведения глазных яблок влево, выраженные гиперестезии преимущественно левой половины туловища, снижение глоточного и небного рефлекса слева, легкая девиация языка влево, генерализованный миоклонус, бульбарные нарушения. Наблюдалось стремительное нарастание очаговой неврологической симптоматики (птоз, офтальмопарез), нарушения тазовых функций, что указывало на поражение ствола головного мозга. Наличие патологического синдрома Бабинского с 2 сторон и усиление сухожильных рефлексов свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс пирамидных путей. Специфических изменений по данным МРТ головного мозга выявлено не было. Наличие анти-GQ1b-антител и изменения на томограмме головного мозга могут помочь в установлении диагноза, однако отсутствие анти-GQ1b-антител и изменений на томограмме не исключало диагноз энцефалита Бикерстаффа на момент 1-й госпитализации. Диагноз основывался на клинических критериях и исключении заболеваний другой этиологии. Клиническая картина заболевания, развернувшаяся впервые в 2017 г., сходна с описанием СЭБ [12]. В литературе описаны единичные случаи этого заболевания у детей. Энцефалит Бикерстаффа, как правило, развивается после инфекций, вызванных цитомегаловирусом, *Campylobacter jejuni*, возбудителем брюшного тифа и *Mycoplasma pneumoniae* [11]. У пациентки дебют возник после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, что могло послужить триггером для развития заболевания. Дальнейшие эпизоды заболевания возникали с разной периодичностью на протяжении 3 лет и не укладывались в клиническую картину СЭБ. Однако терапия ВВИГ коротким курсом при 1-й госпитализации дала хороший эффект, что казалось характерным для СЭБ и подтверждало аутоиммунную природу заболевания.

В представленном случае аутоиммунный характер болезни можно предположить по следующим клинико-анамнестическим и диагностическим данным: острое начало с рецидивирующим течением, с дебютом в детском возрасте, отсутствие данных о наличии опухолевого процесса, наличие в ЦСЖ олигоклональных антител с положительным 2-м типом синтеза, обнаружение повышенного уровня антител к GAD. Известно, что антитела к GAD связаны с множеством неврологических синдромов, включая синдром ригидного человека, мозжечковую атаксию, лимбический и экстралимбический энцефалит, глазодвигательные нарушения и нистагм [6]. В таком случае речь идет, возможно,

об ассоциированном с GAD-антителами энцефалите [2]. В пользу аутоиммунного характера заболевания свидетельствует также положительный эффект иммуносупрессивной терапии с достижением ремиссии в течение 2 лет. Диагностика АЭ представляет сложность в связи с полиморфизмом клинической картины, развитием симптомов энцефалопатии, когнитивных, психических, поведенческих нарушений [4]. Данные нейровизуализации не имеют высокой чувствительности и специфичности при АЭ; в режимах T2 и FLAIR возможно выявление гиперинтенсивных участков в мозговом стволе, в медиабазальных отделах височной доли, субкортикальной области и мозжечке. Большое значение в диагностике АЭ имеет определение антител к рецепторам и синаптическим белкам нейронов

(NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1) и антинейрональных антител (Hu (ANNA 1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин) [3, 7]. Помочь в дифференциальной диагностике АЭ может исследование уровней интерлейкина 21 и интерферон-гамма-индуцибельного протеина 10 в ликворе [8].

Сопоставив клинические проявления и критерии диагноза АЭ с симптомами заболевания в представленном случае, можно сделать вывод об их совпадении.

Для установления диагноза и назначения соответствующего лечения аутоиммунных поражений центральной и периферической нервной системы необходимы осведомленность и осторожность в отношении аутоиммунного стволового энцефалита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А. и др. Аутоиммунные энцефалиты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(4):95–101. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101 Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Belyaeva I.A., et al. Autoimmune encephalitis. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(4):95–101. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101
2. Baizabal-Carvallo J.F. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. J Autoimmun 2019;7(101):35–47. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.04.007
3. Barbagallo M., Vitaliti G., Pavone P. et al. Pediatric autoimmune encephalitis. J Pediatr Neurosci 2017;12(2):130–4. DOI: 10.4103/jpn.JPN_185_16
4. Bien C.G., Bien C.I. Autoimmune encephalitis in children and adolescents. Neurol Res Pract 2020;1(3):2–4. DOI: 10.1186/s42466-019-0047-8
5. Blinder T., Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis – a systematic analysis. Front Neurol 2019;25(10):804. DOI: 10.3389/fneur.2019.00804
6. Dade M., Berzero G., Izquierdo C. et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. Int J Mol Sci 2020;21(10):3701. DOI: 10.3390/ijms21103701
7. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. 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
8. Jiang J.X., Fewings N., Dervish S. et al. Novel surrogate markers of CNS inflammation in CSF in the diagnosis of autoimmune encephalitis. Front Neurol 2020;14(10):1390. DOI: 10.3389/fneur.2019.01390
9. Muñoz-Lopetegui A., Graus F., Dalmau J. et al. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2020;19(12):1010–22. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30341-0
10. Odaka M., Yuki N., Yamada M. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. Brain 2003;126(10):2279–90. DOI: 10.1093/brain/awg233
11. Santoro J.D., Lazzareschi D.V., Campen C.J. et al. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic review of literature and case series. J Neurol 2018;265(1):141–50. DOI: 10.1007/s00415-017-8684-8
12. Steer A.C., Starr M., Kornberg A.J. Bickerstaff brainstem encephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. J Child Neurol 2006;21(6):533–4. DOI: 10.1177/08830738060210061401

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Рябченко / A.Yu. Ryabchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

А.Б. Давлетова / A.B. Davletova: <https://orcid.org/0000-0002-4763-4428>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 11.08.2022. **Принята к публикации:** 07.12.2022.

Article submitted: 11.08.2022. **Accepted for publication:** 07.12.2022.