

Анти-GAD-энцефалит у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Н.В. Бронина¹, И.О. Щедеркина^{1, 2}, Б.М. Курманов¹, Е.А. Бурцев¹, М.В. Натрусова³, Г.О. Бронин¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

²ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115419 Москва, ул. Донская, 43;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Витальевна Бронина Nata-dim@mail.ru

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (glutamic acid decarboxylase, GAD) – внутриклеточный фермент, экспрессирующийся в нейронах головного мозга и секретирующих инсулин β-клетках поджелудочной железы. Анти-GAD-антитела ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа, лимбическим энцефалитом, мозжечковой атаксией, височной аутоиммунной эпилепсией и синдромом ригидного человека. В статье представлено редкое клиническое наблюдение иммунного энцефалита, ассоциированного с анти-GAD-антителами, развившегося у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Мальчику в возрасте 3 лет с диагнозом бета-талассемии была проведена алло-ТГСК от 9/10 совместимого неродственного донора. Течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось синдромом активации макрофагов. На 65-е сутки у ребенка развился судорожный приступ с фокальным началом. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечен цитотоксический отек в области левого гиппокампа без признаков накопления контрастного вещества. При анализе ЦСЖ плеоцитоза и повышения уровня белка обнаружено не было, инфекционных агентов и антител к рецепторам и синаптическим белкам нейронов не выявлено. В крови выявлен положительный титр к анти-GAD-антителам – 315,82 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл). Ребенку проводилась терапия циклофосфамидом 750 мг/м² и ритуксимабом 375 мг/м², вводился тоцилизумаб 8 мг/кг. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга проведена на 117-й день, явления цитотоксического отека в области левого гиппокампа регрессировали.

У пациентов, перенесших алло-ТГСК, проводится дифференциальный диагноз генеза поражения центральной нервной системы между инфекционным, иммунным и токсическим. Механизм иммунного поражения центральной нервной системы у таких пациентов до настоящего времени изучается и может быть различным: экспансия аутореактивных лимфоцитов ввиду сбоя Т-клеточной регуляции на фоне химио- или иммуносупрессивной терапии, синдром «пассажирских лимфоцитов», нарушение Т-клеточной регуляции ввиду течения инфекционных осложнений и острой реакции «трансплантат против хозяина».

В ряд диагностического поиска у пациентов с поражением центральной нервной системы после алло-ТГСК необходимо включать иммунное поражение нервной системы. Диагностика таких состояний является трудной задачей ввиду коморбидности и проводимой пациентам многокомпонентной сопроводительной терапии, включая иммуносупрессивную.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, острые симптоматические судороги, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Бронина Н.В., Щедеркина И.О., Курманов Б.М. и др. Анти-GAD-энцефалит у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):52–8. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-52-58>

Anti-GAD encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

N.V. Bronina¹, I.O. Schederkina^{1, 2}, B.M. Kurmanov¹, E.A. Burtsev¹, M.V. Natrusova³, G.O. Bronin¹

¹Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4-yy Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

²Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow Healthcare Department; 43 Donskaya St., Moscow 115419, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalya Vitalyevna Bronina Nata-dim@mail.ru

Glutamic acid decarboxylase (GAD) is an intracellular enzyme expressed in brain neurons and insulin-secreting β -cells of the pancreas. Anti-GAD-antibodies are associated with type 1 diabetes mellitus, limbic encephalitis, cerebellar ataxia, temporal autoimmune epilepsy, and rigid man syndrome. We present a rare clinical case of anti-GAD-antibodies-associated immune encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

A 3-year-old boy diagnosed with beta-thalassemia underwent allo-HSCT from a 9/10 compatible unrelated donor. The macrophage activation syndrome occurred during the early post-transplantation period. The seizure with a focal onset happened on day +65. The cytotoxic edema in the region of the left hippocampus without signs of accumulation of a contrast agent was revealed at the magnetic resonance imaging of the brain. Pleocytosis, increase in protein levels, infection and antibodies to receptors and synaptic proteins of neurons were not detected at the analysis of cerebrospinal fluid. A positive titer to anti-GAD-antibodies was detected in the blood – 315.82 IU/ml (the norm is up to 10 IU/ml). The child was treated with cyclophosphamide 750 mg/m², rituximab 375 mg/m², and tocilizumab 8 mg/kg. The cytotoxic edema in the left hippocampus regressed at the control magnetic resonance imaging on day +117.

Infectious, immune and toxic agents can cause the damage of central nervous system in patients after allo-HSCT. The mechanism of immune damage to the central nervous system in such patients is still being studied and may be different: expansion of autoreactive lymphocytes due to failure of T-cell regulation due to chemo- or immunosuppressive therapy, "passenger lymphocyte" syndrome, violation of T-cell regulation due to the course of infectious complications and acute graft versus host disease.

In a series of diagnostic searches in patients with central nervous system lesions after allo-HSCT, it is necessary to include immune damage to the nervous system. Diagnosis of such conditions is a difficult task due to comorbidity and multicomponent accompanying therapy, including immunosuppressive therapy, administered to patients.

Keywords: autoimmune encephalitis, acute symptomatic seizures, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Bronina N.V., Shchederkina I.O., Kurmanov B.M. et al. Anti-GAD encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):52–8. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-52-58>

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (glutamic acid decarboxylase, GAD) – внутриклеточный фермент, экспрессирующийся в нейронах головного мозга и секретирующих инсулин β -клетках поджелудочной железы [5]. В центральной нервной системе, преимущественно в гиппокампе, мозжечке, базальных ганглиях, ядрах ствола головного мозга и сером веществе спинного мозга, GAD участвует в процессе декабоксилирования возбуждающего нейромедиатора глутаминовой кислоты в тормозной – гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [6]. Антитела против GAD (анти-GAD-АТ) препятствуют ГАМКергической синаптической передаче, что приводит к повышенной возбудимости нейронов [13, 14].

Согласно данным литературы, анти-GAD-АТ ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа, лимбическим энцефалитом, мозжечковой атаксией, височной аутоиммунной эпилепсией и синдромом ригидного человека [6]. Также описаны варианты паранеопластических синдромов при выявлении анти-GAD-АТ, когда поражение центральной нервной сис-

темы (ЦНС) чаще ассоциировано с лимфомой Ходжкина, новообразованиями репродуктивной системы и нейроэндокринными опухолями, а также мелкоклеточным раком легкого [3, 9]. Встречаются единичные публикации зарубежных авторов, посвященные энцефалиту, ассоциированному с анти-GAD-АТ, у пациентов со злокачественными новообразованиями, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [15]. В отечественной литературе таких сообщений нами не найдено.

Представляем клиническое наблюдение – первое описание случая иммунного энцефалита, ассоциированного с анти-GAD-АТ, у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Клинический случай

У мальчика М. во II полугодии жизни было диагностировано наследственное заболевание системы крови – бета-талассемия. Диагноз подтвержден генетически:

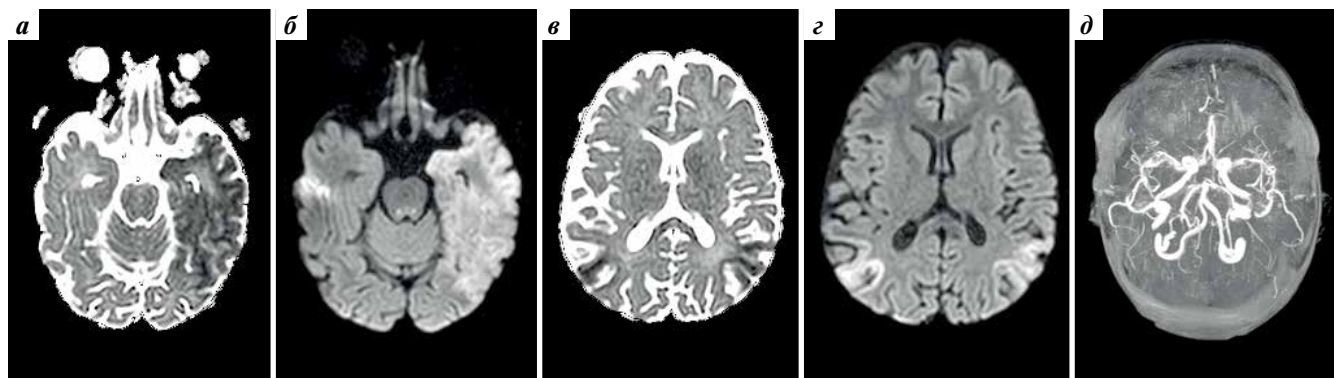


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента М. на 65-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (после дебюта судорожного приступа). DWI (б, г) and ACD (а, в) — аксиальная проекция, 3D TOF (д). Обширные зоны цитотоксического отека в левом полушарии, а также в теменной доле справа. Интракраниальные артерии без патологии
Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging of patient M. on the 65th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (at the time of convulsion seizure onset). DWI (б, г) and ACD (а, в) — axial projection, 3D TOF (д). Extensive areas of cytotoxic edema in the left hemisphere, as well as in the parietal lobe on the right. Intracranial arteries without pathology

анализ последовательности гена бета-глобина *HBB* методом прямого секвенирования показал наличие генетического варианта CD8-AA в гетерозиготном состоянии и CD8/9(+G) в гетерозиготном состоянии. Ребенку на протяжении 3 лет проводились гемотрансфузии и хелаторная терапия. Алло-ТГСК — единственный куративный метод лечения данного заболевания.

В рамках предтрансплантационной подготовки было проведено 3 курса иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с введением флударабина. Перед началом алло-ТГСК неврологических осложнений бета-талассемии (снижения когнитивных функций, цереброваскулярных нарушений, полинейропатии и миопатии) зафиксировано не было. Режим кондиционирования включал анти timoцитный иммуноглобулин 10 мг/кг, тресульфат 42 мг/м², флударабин 150 мг/м² и тиоптепу 5 мг/кг. В день 0 ребенку выполнена алло-ТГСК от 9/10 совместимого неродственного донора. В раннем посттрансплантационном периоде с иммуносупрессивной целью мальчик получал циклоспорин, также проводилась стандартная сопроводительная (антибактериальная, противогрибковая и противовирусная) терапия. Приживление трансплантата зафиксировано на 18-й день.

С 40-х суток у ребенка отмечался синдром активации макрофагов, проявлявшийся в виде стойкой фебрильной лихорадки (до 39 °C), повышения уровня ферритина в крови до 15 000 мкг/л, снижения уровней лейкоцитов (до 1500/мкл) и тромбоцитов (до 100 000/мкл), а также фибриногена (минимально до 0,67 г/л), повышения уровня трансаминаз (в 5 раз выше нормы). Проводилась антицитокиновая терапия (тоцилизумаб 8 мг/кг), курс метилпреднизолона 2 мг/кг в течение 3 дней.

На 65-й день у пациента впервые в жизни развился судорожный приступ с фокальным началом, со статусным течением. При этом было зафиксировано повышение артериального давления до 126/96 мм рт. ст. (>95 перцентили).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены зоны цитотоксического отека в больших полушариях, больше в левом, без патологического МР-сигнала от интракраниальных артерий (рис. 1).

В коагулограмме сохранялись гипофибриногенемия (до 0,85 г/л) и укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (до 19 с).

С учетом острых симптоматических судорог и повышения артериального давления у ребенка на фоне ИСТ циклоспорином и кортикостероидами (метилпреднизолон), изменений по данным МРТ головного мозга заподозрено течение тромботической микроангиопатии — частый побочный эффект ингибиторов кальциневрина (циклоспорин). Циклоспорин отменен, начата ИСТ руксолитинибом 5 мг/кг, противосудорожными препаратами — вальпроевой кислотой внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. С патогенетической целью ребенку проводились трансфузии гепаринизированной плазмы на протяжении 5 дней. Ввиду тромбоцитопении (снижение до 30 000/мкл) вальпроевая кислота через 5 дней приема была заменена на левитирацетам в дозе 30 мг/кг/сут.

В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) изменений уровня белка и плеоцитоза не наблюдалось. Не было верифицировано и инфекционных агентов в ЦСЖ: посев и анализ на вирусы герпес-группы, цитомегаловирус, энтеровирус и JC-вирус (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени) были отрицательными.

При проведении контрольной МРТ головного мозга через 8 дней после дебюта судорожного приступа был выявлен участок цитотоксического отека в области левого гиппокампа. Изменения, выявленные ранее, полностью регрессировали (рис. 2)

С учетом локализации процесса при нейровизуализации, острых симптоматических судорог в дебюте, а также отсутствия изменений по данным клинического анализа ликвора и результатов микробиологического и



Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента М. на 73-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (через 8 дней после эпилептического приступа). Аксиальная проекция — DWI (а), ACD (б), T1-WI с контрастным усилением (в). Цитотоксический отек в области левого гиппокампа без признаков накопления контрастного вещества
Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging of patient M. on the 73th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (8 days after an epileptic seizure). Axial projection — DWI (a), ACD (б), T1-WI with contrast enhancement (в). Cytotoxic edema in the region of the left hippocampus without signs of accumulation of a contrast agent

вирусологического исследований был предположен иммуноопосредованный генез поражения головного мозга. Взяты анализы на антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов из крови и ликвора (NMDA-, LGI1-, CASPR2-, AMPA1-, AMPA2-, GABAB1-), а также анти-нейрональные антитела: Ни (ANNA1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин.

С учетом вероятного иммунного генеза поражения нервной системы проведена терапия высокодозным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг/курс. Результаты проведенного анализа крови и ЦСЖ на антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов из крови и ликвора (NMDA-, LGI1-, CASPR2-, AMPA1-, AMPA2-, GABAB1-) были отрицательными. Антитела к Ни (ANNA1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизину в крови не были обнаружены. Антитела к аквапорины 4 в крови и ликворе также были отрицательными. В крови у ребенка методом иммуноферментного анализа определялся положительный титр к анти-GAD-AT — 315,82 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл), в ЦСЖ уровень анти-GAD-AT повышен не был.

На электроэнцефалограмме было зарегистрировано устойчивое дельта-замедление в левом теменно-височном (P3—T5—T3) регионе (рис. 3).

Уровни T3, T4, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе изменены не были. Показатели глюкозы крови, уровней инсулина, альфа-амилазы и липазы также были в пределах референсных значений.

Умальчика с МР-признаками лимбического энцефалита, замедлением в левом теменно-височном регионе по данным электроэнцефалографии, выявленными анти-GAD-AT в крови был установлен диагноз: «Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с анти-GAD-AT. Острые симптоматические судороги». Сохранялись проявления синдрома активации макрофагов. Ребенку проводилась терапия циклофосфамидом 750 мг/м² и ритуксимабом 375 мг/м², вводился тоцилизумаб 8 мг/кг. С 105-го дня у

пациента отмечалось течение хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением глаз II степени, корректировалась терапия с назначением топических глюкокортикоидов. Контрольная МРТ головного мозга проведена на 117-й день, явления цито-

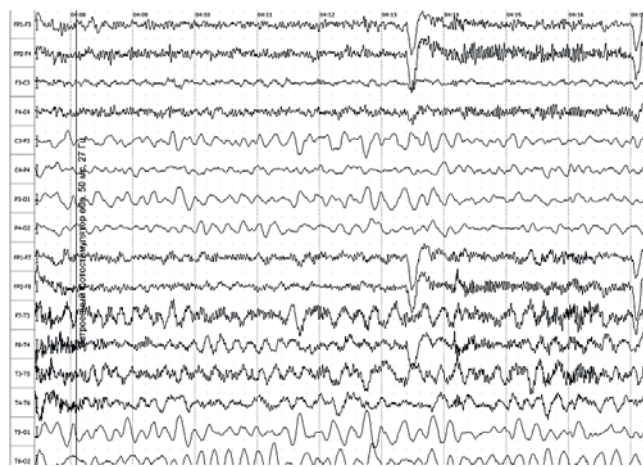


Рис. 3. Электроэнцефалограмма пациента М. на 74-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (через 9 дней после эпилептического приступа). Замедление корковой ритмики, в фоне преобладает медленноволновая активность тета-, дельта-диапазона. В задних отделах полушарий фрагментарно регистрируется ритмичная активность частотой 5–6 Гц — вероятно, эквивалент основного ритма. Устойчивое дельта-замедление в левом теменно-височном (P3—T5—T3) регионе. Эпилептиформная активность не зарегистрирована
Fig. 3. Electroencephalogram of patient M. on the 74th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (9 days after the epileptic seizure). Deceleration of the cortical rhythm, the background is dominated by slow-wave activity of theta-delta-range. In the posterior parts of the hemispheres, rhythmic activity with a frequency of 5–6 Hz is fragmentarily recorded — probably the equivalent of the main rhythm. Sustained delta-slowdown in the left parietotemporal (P3—T5—T3) region. Epileptiform activity was not registered

пациента отмечалось течение хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением глаз II степени, корректировалась терапия с назначением топических глюкокортикоидов. Контрольная МРТ головного мозга проведена на 117-й день, явления цито-

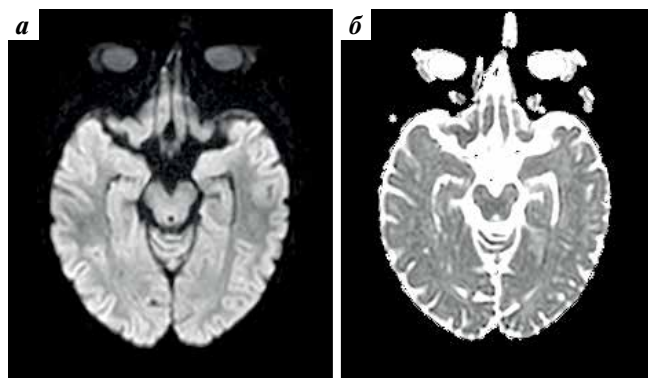


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента М. на 117-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Аксиальная проекция DWI (а), АСД (б). Цитотоксический отек в области левого гиппокампа регрессировал на фоне терапии

Fig. 4. Brain magnetic resonance imaging of patient M. on the 117th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Axial projection DWI (a), ACD (b). Cytotoxic edema in the left hippocampus regressed during therapy

токсического отека в области левого гиппокампа регрессировали (рис. 4).

С 125-го дня присоединилось течение хронической РТПХ полости рта II степени, назначена местная терапия.

При контрольном анализе крови на 144-е сутки у ребенка сохранялся повышенный титр к анти-GAD-AT — 55,09 МЕ/мл. Проведено повторное введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м².

В динамике состояние мальчика оставалось стабильным, хроническая РТПХ контролировалась топическими глюкокортикоидами, продолжалась противосудорожная терапия (леветирацетам).

Анализ уровня анти-GAD-AT в крови на 171-й день показал нормальный уровень — <5 МЕ/мл (рис. 5). На 183-й день ребенок в стабильном состоянии без признаков активной РТПХ был выписан под наблюдение гематолога и невролога по месту жительства.



Рис. 5. Динамика уровня анти-GAD-антител в сыворотке крови в процессе лечения пациента с анти-GAD-энцефалитом
Fig. 5. Dynamics anti-GAD-antibodies serum level during the treatment of a patient with anti-GAD encephalitis

Верификация генеза поражения ЦНС у детей после алло-ТГСК — сложная задача. В большинстве случаев необходимо проведение дифференциального диагноза между инфекционным, иммунным и токсическим поражением. Наиболее частым иммунным осложнением в первые 100 дней после алло-ТГСК является острая РТПХ, которая связана с приживлением и гиперактивацией донорских Т-лимфоцитов и протекает в виде типичного поражения кожи, желудочно-кишечного тракта или печени [4]. Особенности ее патогенеза, клинической картины, течения, прогностических факторов в настоящее время представляются хорошо изученными. В то же время у пациентов могут встречаться и другие иммунные нарушения: аутоиммунный гемолиз, тромбоцитопения, витилиго, антифосфолипидный синдром, миастения, аутоиммунный тиреоидит и иммунный энцефалит, генез и прогностическое течение которых в настоящее время изучены недостаточно. В последние годы их происхождение объясняют экспансией аутореактивных лимфоцитов из-за сбоя Т-клеточной регуляции, обусловленной проведенным кондиционированием и профилактикой РТПХ, синдромом «пассажирских лимфоцитов» — трансиммунной передачей аутоиммунных антител и производящих их лимфоцитов от доноров костного мозга и крови (при регулярных трансфузиях) или сбоем Т-клеточной регуляции в связи с течением инфекционных осложнений и острой РТПХ [12].

К донорству костного мозга допускаются только полностью здоровые люди. Однако при целом ряде аутоиммунных заболеваний отмечено появление аутоиммунных антител задолго до развития клинической картины заболевания. Таким образом, анти-GAD-AT могут появляться у здоровых людей за несколько лет до развития клинических проявлений аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа [2].

Продолжается изучение влияния вида трансплантации на развитие и частоту иммунных осложнений. В литературе отмечено достоверно более частое развитие аутоиммунных осложнений после неродственной алло-ТГСК [12].

Вопросы иммунного поражения ЦНС в раннем посттрансплантационном периоде изучены недостаточно.

Диагноз «классического» аутоиммунного энцефалита устанавливается при выполнении 3 условий:

- 1) подострое начало (развитие неврологических симптомов в течение менее чем 3 мес, с нарушением ментального статуса, расстройств поведения и памяти);
- 2) наличие 1 из следующих факторов: появление новых, типичных для энцефалита очагов по данным МРТ, впервые возникшие судороги или характерный очаговый неврологический дефицит, плеоцитоз в ЦСЖ (лейкоциты >5/мкл);
- 3) исключение других альтернативных причин развившегося состояния [7, 8].

В представленном клиническом наблюдении у ребенка с гемоглобинопатией в раннем посттрансплантационном периоде (до 100-х суток после алло-ТГСК) отмечались острые симптоматические судороги. На первом этапе были исключены причины токсического и инфекционного поражения ЦНС. Персистирующее течение синдрома активации макрофагов в сочетании с характером поражения головного мозга (цитотоксический отек в гиппокампальной области) позволило предположить иммунный генез неврологических осложнений. В течение нескольких недель родственники и медработники ретроспективно отмечали нарушения поведения мальчика. Ребенок дерзил старшим, капризничал, однако эти симптомы оказались незамеченными вследствие малого возраста ребенка и сниженной критики к изменениям в его поведении со стороны родителей и медицинского персонала в связи с тяжелым соматическим заболеванием. В связи с лечением тяжелого соматического заболевания объективная оценка психического статуса может быть затруднена, в том числе по данным литературы [1].

При вероятном иммунном поражении ЦНС не всегда удастся выявить антитела, участвующие в патологическом процессе. Диагностика затрудняется лимфопенией после алло-ТГСК, ограниченной доступностью иммунологических анализов, сложностями подготовки биоматериала и его маршрутизации в лабораторию, выполняющую исследования. Кроме того, нельзя отрицать тот факт, что у врачей отсутствует настороженность в отношении данного типа поражений ЦНС и имеется убежденность, что у детей в посттрансплантационном периоде подобные исследования малоинформативны.

Для выявления анти-GAD-AT возможны следующие методики: иммуноферментный анализ, непрямая иммуногистохимия и иммуноблот, и радиоиммунный анализ. Иммуноферментный и радиоиммунный анализы являются более чувствительными методами, чем иммуногистохимия, однако возможны ложноположительные результаты. Важной считается клиническая интерпретация полученных результатов [5, 17].

Нашему пациенту определение уровня анти-GAD-AT в крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Нарушений функции поджелудочной железы на момент развития неврологических симптомов у ребенка не отмечалось. Наблюдаемый нами случай с учетом приведенных выше данных полностью соответствовал критериям аутоиммунного энцефалита, ассоциированного с анти-GAD-AT.

У пациентов с фенотипически различными неврологическими синдромами уровень анти-GAD-AT в крови может не различаться, что, вероятно, объяс-

няется специфичностью антител к изоформам фермента [10]. Также в настоящее время не выявлено корреляции между титрами анти-GAD-AT в сыворотке крови и/или ЦСЖ с тяжестью или длительностью неврологического заболевания [16]. В нашем наблюдении относительно невысокий уровень анти-GAD-AT может объясняться лимфопенией и проводимой ИСТ.

Терапия аутоиммунных энцефалитов в 1-й линии включает трансфузию внутривенных иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг/курс, пульс-терапию метилпреднизолоном и плазмаферез, при неэффективности — введение ритуксимаба и циклофосфамида. В качестве поддерживающей терапии рассматриваются азатиоприн и микофеноловая кислота [11, 18, 19].

Пациент получал метилпреднизолон 2 мг/кг в рамках терапии иммунных осложнений посттрансплантационного периода. Терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 2 г/кг/курс была проведена на диагностическом этапе генеза энцефалита, после выявления изменений по данным МРТ головного мозга и до получения результатов анализов на анти-GAD-AT. После выявления у мальчика анти-GAD-AT было принято решение о лечении иммунного энцефалита циклофосфамидом и ритуксимабом.

С учетом ведущего диагноза, проведенной процедуры алло-ТГСК у таких пациентов может быть целесообразен более агрессивный подход в лечении иммунных осложнений, в том числе со стороны ЦНС. Важным для профилактики вторичных инфекций и отторжения трансплантата в значительной части случаев является минимизирование глюкокортикостероидной терапии. Таким образом, оптимальным при установлении иммунного генеза поражения ЦНС может быть применение циклофосфамида (что обеспечивает элиминацию Т-лимфоцитов) и ритуксимаба (препарата анти-CD20-моноклональных антител, селективных к В-лимфоцитам).

Верификация генеза поражения ЦНС у пациентов, перенесших алло-ТГСК, является сложной задачей. В ряд диагностического поиска необходимо включать инфекционное, токсическое и иммунное поражение нервной системы. Классический подход к лечению аутоиммунных энцефалитов неприменим у пациентов, перенесших алло-ТГСК. Имуноопосредованное поражение ЦНС у таких пациентов развивается, как правило, на фоне проводимой ИСТ. Каждый случай является нестандартным, а терапия подбирается индивидуально, исходя из соматического статуса и коморбидности. У таких пациентов мы считаем целесообразным рассмотреть включение иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, ритуксимаб) в 1-ю линию терапии для улучшения исходов неврологических осложнений.

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 psikiatrii 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. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8. Сахарный диабет 2011;14(2):18–22. DOI: 10.14341/2072-0351-5629
Sharovalyants O.S., Nikonova T.V. Diagnostic and prognostic value of autoantibodies for diabetes mellitus. A novel T1D autoimmunity target – zinc transporter 8 (ZnT8). Sakharный diabet = Diabetes Mellitus 2011;14(2):18–22. (In Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-5629
3. Armstrong C., Sun L.R. Neurological complications of pediatric cancer. Cancer Metastasis Rev 2020;39(1):3–23. DOI: 10.1007/s10555-020-09847-0
4. Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edn. Cham (CH): Springer, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5
5. 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
6. Gagnon M.M., Savard M. Limbic encephalitis associated with GAD65 antibodies: brief review of the relevant literature. Can J Neurol Sci 2016;43(4):486–93. DOI: 10.1017/cjn.2016.13
7. Garg D., Mohammad S.S., Sharma S. Autoimmune encephalitis in children: an update. Indian Pediatr 2020;57(7):662–70.
8. 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
9. Graus F., Vogrig A., Muñiz-Castrillo S. et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(4):e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014
10. Gresa-Arribas N., Ariño H., Martínez-Hernández E. et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. PLoS One 2015;10(3):e0121364. DOI: 10.1371/journal.pone.0121364
11. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. Brain 2000;123 (Pt 7):1481–94. DOI: 10.1093/brain/123.7.1481
12. Li Z., Rubinstein S.M., Thota R. et al. Immune-mediated complications after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(8):1368–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.04.005
13. Mitoma H., Ishida K., Shizuka-Ikeda M. et al. Dual impairment of GABA- and GABAB-receptor-mediated synaptic responses by autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. J Neurol Sci 2003;208(1–2):51–6. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00423-9
14. Mitoma H., Song S.Y., Ishida K. et al. Presynaptic impairment of cerebellar inhibitory synapses by an autoantibody to glutamate decarboxylase. J Neurol Sci 2000;175(1):40–4. DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00272-0
15. Nagai K., Maekawa T., Terashima H. et al. Severe anti-GAD antibody-associated encephalitis after stem cell transplantation. Brain Dev 2019;41(3):301–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.10.006
16. Rakocevic G., Raju R., Dalakas M.C. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome: correlation with clinical severity. Arch Neurol 2004;61(6):902–4. DOI: 10.1001/archneur.61.6.902
17. Ricken G., Schwaiger C., De Simoni D. et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. Front Neurol 2018;9:841. DOI:10.3389/fneur.2018.00841
18. Shin Y.W., Lee S.T., Park K.I. et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. Ther Adv Neurol Disord 2017;11:1756285617722347. DOI: 10.1177/1756285617722347
19. Sillevius Smitt P., Grefkens J., de Leeuw B. et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. J Neurol 2002;249(6):745–53. DOI: 10.1007/s00415-002-0706-4

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Бронина / N.V. Bronina: <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>
И.О. Щедеркина / I.O. Schederkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>
Б.М. Курманов / B.M. Kurmanov: <https://orcid.org/0009-0003-5256-1715>
Е.А. Бурцев / E.A. Burtsev: <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>
М.В. Натрусова / E.A. Burtsev: <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>
Г.О. Бронин / G.O. Bronin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed an informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 28.05.2023. **Принята к публикации:** 15.08.2023.
Article submitted: 28.05.2023. Accepted for publication: 15.08.2023.