

АНТИ-УО ЭНЦЕФАЛИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Сохацкая Ю.М.¹, Васькова Н.Л.¹, Субботина Д.Р.^{2,3}, Чистова И.В.³, Сулин К.А.¹, Красношлык П.В.¹, Гуляев Д.А.¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, 197341*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, 195067*

³ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, Ленинградская обл., 197758*

Резюме:

Анти-Уо энцефалит рассматривается в структуре паранеопластического аутоиммунного неврологического синдрома в форме подострой мозжечковой дегенерации с развитием соответствующей мозжечковой симптоматики. Для данного заболевания характерно развитие аутоиммунного поражения мозжечка с выработкой цитоплазматических антител к клеткам Пуркинье 1 типа в связи с наличием в организме пациента онкологического процесса. Целью исследования являлось описание клинического примера диагностики анти-Уо энцефалита с поражением червя мозжечка до обнаружения онкологического процесса в молочной железе, непосредственно спровоцировавшего развитие паранеопластического аутоиммунного неврологического синдрома. Тщательная дифференциальная диагностика в таких случаях помогает избежать лишнего травмирующего хирургического вмешательства, а также способствовать более развёрнутому онкопоиску с последующей идентификацией клинически значимых очагов злокачественных новообразований.

Ключевые слова: паранеопластический аутоиммунный неврологический синдром; рак молочной железы

ANTI-YO ENCEPHALITIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Sokhatskaya Yu.M.1, Vaskova N.L.1, Subbotina D.R.2,3, Chistova I.V.3, Sulin K.A.1,

Krasnoshlyk P.V.1, Gulyaev D.A.1

¹ *Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia*

² *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Piskarevsky pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia*

³ *NMRC of Oncology named after N.N.Petrov of MoH of Russia, Leningradskaya st., 68, Saint-Petersburg, 197758, Russia*

Abstract:

Anti-Yo encephalitis is considered in the structure of paraneoplastic autoimmune neurological syndrome in the form of subacute cerebellar degeneration with the development of corresponding cerebellar symptoms. This disease is characterized by the development of an autoimmune lesion of the cerebellum with the production of cytoplasmic antibodies to type 1 Purkinje cells due to the presence of an oncological process in the patient's body. The aim of this work is to describe a clinical example of anti-Yo encephalitis with damage to the cerebellar vermis before the diagnosis of an oncological process in the mammary gland, which directly provoked the development of a paraneoplastic autoimmune neurological syndrome. Careful differential diagnosis in such cases helps to avoid unnecessary traumatic surgical intervention and contribute to a more extensive oncology search with subsequent identification of clinically significant foci of malignant neoplasms.

Key words: mammary cancer; paraneoplastic autoimmune neurological syndrome

Введение:

Паранеопластический аутоиммунный неврологический синдром (ПаНС) представляет собой гетерогенную группу расстройств, ассоциированных с онкологическим процессом и не вызванных механизмами метастазирования, метаболического и нутритивного дефицита, инфекции, коагулопатии или побочных эффектов терапии злокачественных новообразований (ЗНО) и сопровождающихся неврологическими расстройствами [1]. ПаНС подразделяется на синдромы с преимущественным поражением центральной или периферической нервных систем, а также нервно-мышечных синапсов и мышц [2]. К типичным формам ПаНС с поражением ЦНС относят энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострую мозжечковую дегенерацию и опсиклонус-миоклонус. Нетипичные формы ПаНС включают стволовой энцефалит, синдром ригидного человека и болезнь двигательного нейрона [3].

Наиболее часто паранеопластический неврологический синдром развивается при мелкоклеточном раке легкого, ЗНО женской репродуктивной системы, а также при лимфоме Ходжкина [1].

Одной из форм ПаНС является синдром подострой дегенерации мозжечка (ПДМ), развивающийся при наличии антител к белкам Yo, Tr или mGluR1. Заболевание характеризуется остро развивающимся головокружением, тошнотой и рвотой, к ним через несколько дней присоединяются атаксия туловища и конечностей с неустойчивостью походки, тремор, осциллопия, диплопия, нистагм, дисфагия и дизартрия [4]. При гистологическом исследовании выявляется выраженная дегенерация клеток Пуркинье, очаги воспаления в коре и глубоких ядрах мозжечка, в нижних ядрах олив [1]. ПДМ может протекать изолированно или в сочетании с клиникой лимбического энцефалита, опсоклонуса-миоклонуса, сенсорной полинейропатии, синдрома Ламберта-Итона при выявлении других антинейрональных антител [5], в 20% случаев развиваются когнитивные нарушения [6].

Анти-Yo энцефалит - наиболее распространённая форма синдрома ПДМ и характеризуется выработкой цитоплазматических антител к клеткам Пуркинье 1 типа (РСА-1), специфически поражающих мозжечок [7]. Наиболее часто анти-Yo энцефалит развивается при раке молочной железы, яичников, маточных труб [4], реже при мелкоклеточном раке лёгкого и аденокарциномах [8]. Важно отметить, что анти-Yo антитела могут выявляться без типичных клинических проявлений ПДМ и могут сохраняться в течение многих лет без развития клиники или рецидива опухоли [9].

Всего описано 58 клинических случаев анти-Yo энцефалита, 2 из которых — в отечественной литературе.

Цель исследования:

Целью исследования являлось описание редкого клинического примера анти-Yo энцефалита с поражением червя мозжечка.

Клинический пример:

Пациентка А., 52 лет, обратилась к неврологу в «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с жалобами на выраженную шаткость при ходьбе без латерализации, несистемное головокружение при смене положения тела, тремор рук, сложность при передвижениях

(пользуется средствами дополнительной опоры при ходьбе), периодические поперхивания при глотании жидкой и твёрдой пищи, потерю массы тела на 5 кг за последние пол года.

Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад пациентка впервые начала обращать внимание на головокружение и шаткость при ходьбе. За последний месяц атаксия стала прогрессировать, присоединился тремор рук, нарушения почерка, общая слабость; за последние 2 недели стали возникать поперхивания при глотании жидкой и твёрдой пищи.

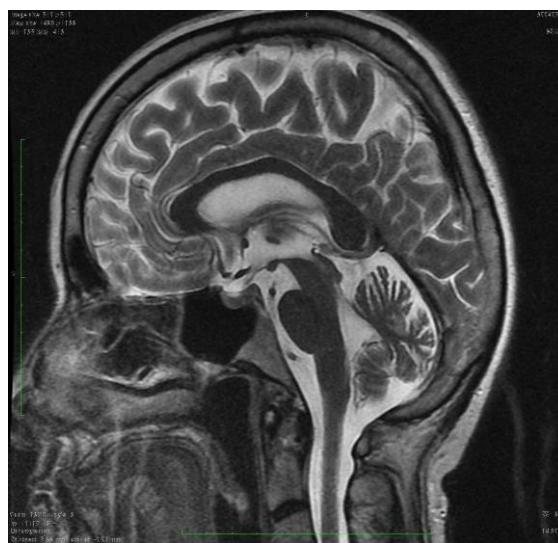
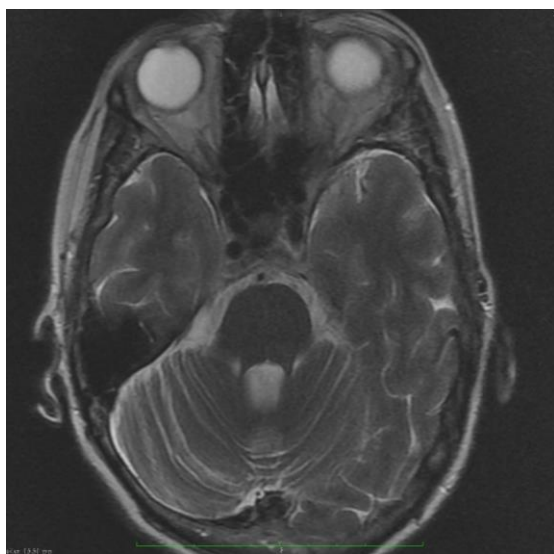


Рис. №1-2. МРТ головного мозга в T2-взвешенном режиме, аксиальный срез (слева) и сагиттальный срез (справа). Визуализируется гиперинтенсивный очаг в средней трети червя мозжечка размерами до 1х0.8х1.2см.

На диспансерном учёте у невролога ранее не состояла, регулярно проходила профилактические медицинские осмотры по месту работы и в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства. Алкоголь не употребляет, не курит. Наследственность по оливопонтocerebellарным дегенерациям не отягощена. Лекарственные препараты не принимает. На момент осмотра не лихорадила, катаральных явлений не отмечалось.

В неврологическом статусе двусторонняя пирамидная рефлекторная симптоматика, низкий мышечный тонус, статическая атаксия в виде дисметрии и мышечного гипотонуса, динамическая атаксия в виде мозжечковой атаксии, преобладающей справа.

Проводилась дифференциальная диагностика с оливопонтocerebellарной дегенерацией, новообразованием в области мозжечка и паранеопластической дегенерацией мозжечка.

Признаков альтернирующих синдромов у пациентки выявлено не было. Проводилось дуплексное сканирование БЦА и транскраниальное дуплексное сканирование, по данным которых признаков за стенозирующий и окклюзирующий процесс сосудов головного мозга не выявлено.

По данным МРТ головного мозга в T2-взвешенном режиме отмечается гиперинтенсивный очаг в средней трети червя мозжечка размерами до 1х0.8х1.2 см, не накапливающий контрастного вещества.

В результате диагностического поиска, учитывая популяционные риски, возраст пациентки, а также отсутствие других очевидных причин для возникновения неврологического дефицита, был заподозрен паранеопластический аутоиммунный характер поражения. Иницирован первичный онкопоиск в объеме КТ с контрастом органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов малого таза и маммографии, также было принято решение о проведении дифференциальной диагностики паранеопластического неврологического синдрома. Для выявления ПаНС проведён иммуноблоттинг для поиска анти-онконейрональных антител. При исследовании сыворотки крови пациентки методом иммуноблоттинга определялись: анти-Hu (ANNA-1), анти-Yo (PCA-1), анти-Ri (ANNA-2), анти-CRMP5/CV2, анти-mGluR1, анти-Tr, анти-VGCC, анти-Ta/Ma2, антитела к амфифизину и анти-Zic4 антитела. Было обнаружено среднее (++) содержание анти-Yo антител в крови.

Полученные данные позволили поставить диагноз ПаНС с развитием подострой мозжечковой дегенерации. В ходе стандартного онкоскрининга была выявлена опухоль правой молочной железы.

Пациентка была направлена к онкологу для проведения специфического лечения. На фоне проводимого лечения отмечался частичный регресс и стабилизация неврологической симптоматики.

Обсуждение:

Энцефалит Yo - редкая форма ПаНС, характеризующаяся воспалительно-дегенеративным поражением мозжечка. Патогенез ПаНС до конца не изучен, но, вероятно,

многие из форм данного синдрома имеют иммунологическую основу. ПаНС связан с наличием антител либо к внутриклеточным белкам нейронов, так называемым онконейрональным антигенам, либо к синаптическим белкам нейронов, так называемым поверхностным нейрональным антигенам. Ранее предполагалось, что некоторые ПаНС без идентифицируемой опухоли являются результатом иммуноопосредованной эрадикации опухолевых клеток [10].

Внутриклеточные нейрональные белки являются специфическими маркерами паранеоплазии и даже при невозможности обнаружения опухоли в данный момент требуют обязательного длительного онкопоиска (не менее 5 лет). Такими белками являются: Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, Tr, CRMP5, рековерин. Считается, что патогенез ПаНС в данном случае заключается в преимущественном повреждении нейронов в первую очередь путём активации цитотоксического Т-клеточного механизма.

Поверхностные нейрональные белки же ассоциируются как с паранеопластическим поражением, так и с собственно аутоиммунным поражением без наличия паранеоплазии. Патогенез, вероятно, опосредован прямым воздействием антител на мембранные антигены-мишени, нарушая функции рецепторов и ионных каналов [11]. Примерами таких белков являются: mGluR5, NMDAR, AMPAR, GABA- α R, GABA- β R, Caspr2, Contactin2.

Для клинической картины большинства ПаНС характерно острое или подострое начало, прогрессирование неврологических и психических расстройств в течение нескольких недель или месяцев, приводящих к тяжелой инвалидизации пациента, после чего наступает стабилизация состояния [2].

В настоящий момент основными критериями диагностики ПаНС являются [12]: острое или подострое (менее 12 мес) развитие неврологических симптомов; исключение других причин (инфекции, травмы, метаболические и токсическое повреждения, опухоли, демиелинизация); минимум один признак воспалительного процесса в ЦНС (лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и иммуноглобулинов G, специфические олигоклональные иммуноглобулины в ликворе, гиперинтенсивные очаги на МРТ, воспалительные изменения при иммуногистохимическом исследовании).

Дифференциальную диагностику ПДМ обычно проводят с алкогольной дегенерацией мозжечка, недостатком витаминов В1 или Е, острым нарушением мозгового кровообращения в вертебро-базилярном бассейне, токсическим воздействием лекарственных препаратов

(антиконвульсанты и др.), инфекционным или постинфекционным церебеллитом, непосредственным метастатическим поражением мозжечка, побочными эффектами химиотерапии (Флуороурацил, Цитарабин) или лучевой терапии. МРТ головного мозга помогает исключить метастатическое или цереброваскулярное поражение мозжечка, а также в 50-60% случаев помогает выявить аутоиммунное поражение мозжечка в период активного воспаления в виде гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR [3]; при проведении МРТ в динамике у пациентов нарастают атрофические изменения [13]. При исследовании ликвора можно выявить воспалительные изменения на ранней стадии заболевания в виде лимфоцитарного плеоцитоза и умеренного повышения уровня белка [13]. Антинейрональные антитела могут присутствовать в сыворотке крови или ликворе пациента, но высока вероятность ложноположительных результатов в отсутствие соответствующей клинической картины [14], а также ложноотрицательных результатов, затрудняющих процесс исключения паранеоплазии [3].

Прогноз часто неблагоприятный. Обзор большой серии пациентов показывает, что исход у пациентов с антителоассоциированным паранеопластическим синдромом существенно не отличается от такового у пациентов без антител [4, 12]. У большинства пациентов (75-80%) развиваются стойкие двигательные нарушения [5]. Главным методом терапии является лечение основного онкологического заболевания (резекция опухоли, химиотерапия, лучевая терапия). При этом клиническое улучшение маловероятно, но отмечаются случаи регресса неврологических симптомов [5]. В остром периоде назначают пульс-терапию кортикостероидами (по 1 г Метилпреднизолона внутривенно капельно 3-7 дней). Также рекомендуется использовать иммунотерапию в виде плазмафереза и иммуноглобулинов внутривенно (0,4-1 г/кг/сут 3-5 дней) [5, 12]. При неэффективности данной терапии и негативных результатах онкопоиска показана терапия Ритуксимабом или Циклофосфамидом с последующим длительным назначением цитостатиков (Селсепт, Азатиоприн) [12].

Особенностью данного наблюдения явилось развитие паранеопластического поражения мозжечка до диагностики онкологического процесса в молочной железе, непосредственно спровоцировавшего развитие ПаНС. Как известно, в 70-80% случаев клиническая картина ПаНС предшествует диагностике онкологического процесса, а в ряде случаев возникает во время или даже через 9 лет после его лечения [15, 16]. Тщательная дифференциальная диагностика в таких случаях может позволить избежать лишнего

травмирующего хирургического вмешательства, а также способствовать более развёрнутому онкопоиску с последующей идентификацией клинически значимых очагов ЗНО.

Список литературы:

- 1) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7:327.
- 2) Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:346-353.
- 3) Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:380-390.
- 4) Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55:713.
- 5) Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126:1409.
- 6) Dalmau J, Gonzalez RG, Lerwill MF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4-2007. A 56-year-old woman with rapidly progressive vertigo and ataxia. *N Engl J Med* 2007; 356:612.
- 7) J E Greenlee, H R Brashear. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol*. 1983 Dec;14(6):609-13.
- 8) Debes JD, Lagarde SM, Hulsboom E, et al. Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Dig Surg* 2007; 24:395.
- 9) Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 2014;175:336-48.
- 10) Darnell RB, DeAngelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993; 341:21.
- 11) Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 2017; 97:839.
- 12) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124:1138.

- 13) Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42:1931.
- 14) Josef Finsterer, Ursula Unterberger, Wolfgang Grisold. Asymptomatic persistence of anti-Yo antibodies for 5 years without relapse of malignancy. *Wiley Online Library*. Volume 27, Issue 3, June 2007, Pages 300-304.
- 15) Said S, Cooper CJ, Reyna E, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis, an uncommon presentation of a common cancer: case report and discussion. *Am J Case Rep* 2013;14:391-4.
- 16) Na-Yeon Jung, Kyoung-Nam Woo, Jae Wook Cho, et al. Anti-Yo-associated autoimmune encephalitis after colon cancer treatment. *J Neurocrit Care* 2020; 13(2): 105-108.