

Молекулярная организация нервной системы

**Лекция 3-3(23): Каналопатии –  
заболевания обусловленные нарушением  
функций ионных каналов-аутоимунные-2**

**Казанский государственный  
медицинский университет**

**Казань**

**Лекция**

**24 февраля 2016**



**П.Д. Брежестовский**

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

[pbreges@gmail.com](mailto:pbreges@gmail.com)

- Миастения гравис
- Миастенический синдром Ламберта-Итона
- **Паранеопластическая мозжечковая дегенерация**
- Лимбический энцефалит

# Аутоимунные каналопатии:

## Паранеопластические синдромы

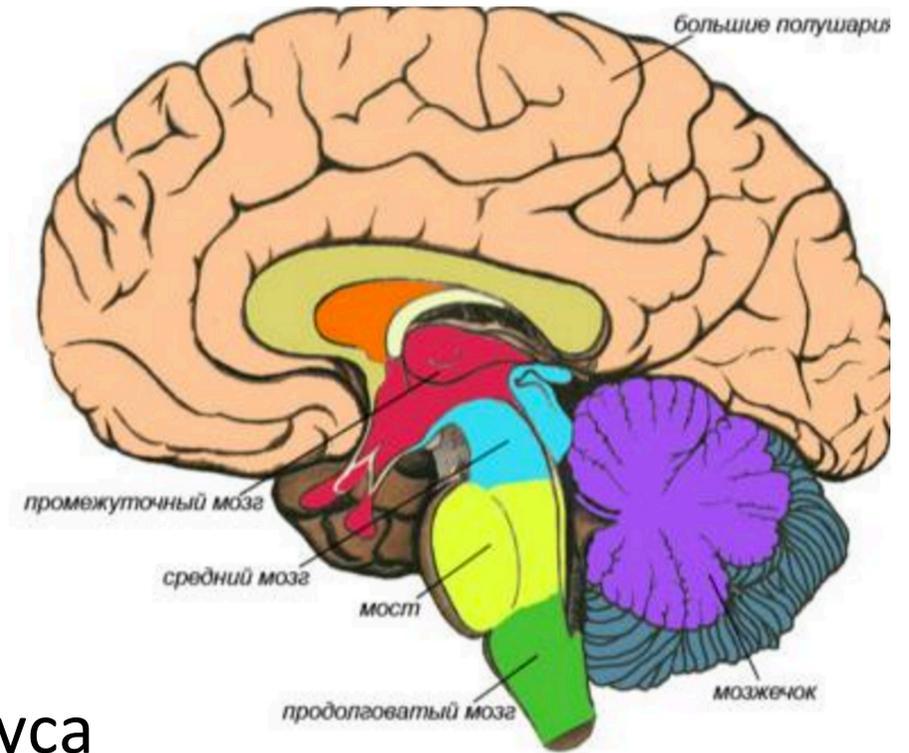
- Группа редких иммунных заболеваний, вызванных аномальным иммунным ответом на изначальную (обычно незамеченную) злокачественную опухоль.
- Результат действия гуморальных факторов (гормонов или цитокинов), секретируемых опухолевыми клетками или результат иммунного ответа против опухоли.
- Пациенты среднего возраста с раком легких, молочной железы, яичников или лимфатической системы (лимфомы)
- Паранеопластические неврологические синдромы – заболевания, охватывающие всю нервную систему от мозга до нервно-мышечных соединений

# Паранеопластические синдромы

- Наиболее частые клинические проявления:
  - дегенерация мозжечка
  - лимбической энцефалит
  - сенсорная нейропатия

# Мозжечок

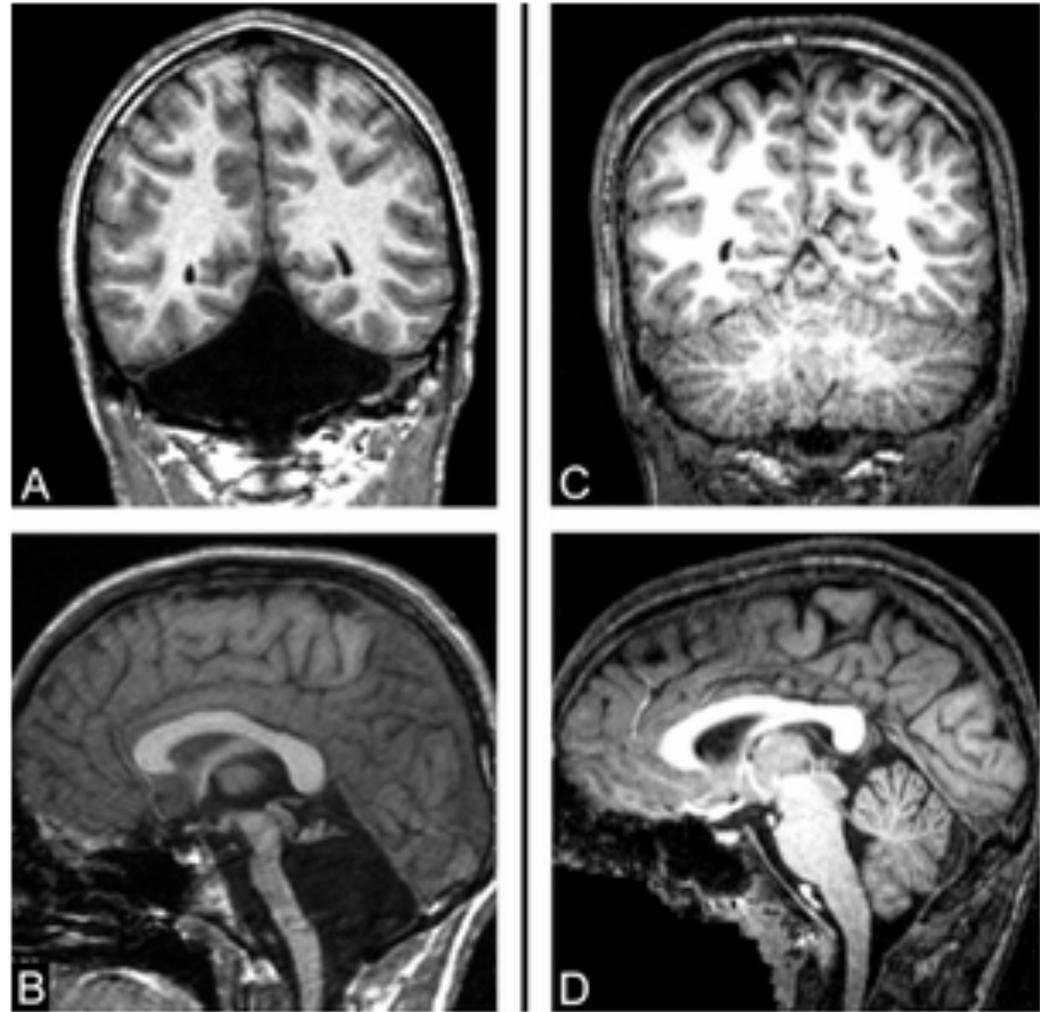
- **3 основные функции мозжечка:**
  - Координация движений
  - Регуляция равновесия
  - Регуляция мышечного тонуса
  
- Повреждение мозжечка приводит к порывистым нескоординированным движениям – атаксии





Jonathan Keleher - born without a cerebellum, but his brain has developed work-arounds for solving problems of balance and abstract thought.

[http://www.npr.org/blogs/health/2015/03/16/392789753/a-man-s-incomplete-brain-reveals-cerebellum-s-role-in-thought-and-emotion?utm\\_source=facebook.com&utm\\_medium=social&utm\\_campaign=npr&utm\\_term=nprnews&utm\\_content=20150316](http://www.npr.org/blogs/health/2015/03/16/392789753/a-man-s-incomplete-brain-reveals-cerebellum-s-role-in-thought-and-emotion?utm_source=facebook.com&utm_medium=social&utm_campaign=npr&utm_term=nprnews&utm_content=20150316)



Since his birth 33 years ago, Jonathan Keleher has been living without a cerebellum, a structure that usually contains about half the brain's neurons.

# Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)

- **Паранеопластический синдром** — проявление злокачественной опухоли, обусловленное не её локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями различных органов или эктопической продукцией опухолью веществ
- Аутоиммунное заболевание ЦНС с поражением клеток Пуркинье и других клеток мозжечка
- Быстрое начало, приводящее к инвалидизации в течение нескольких дней или недель
- Расстройство координации движений

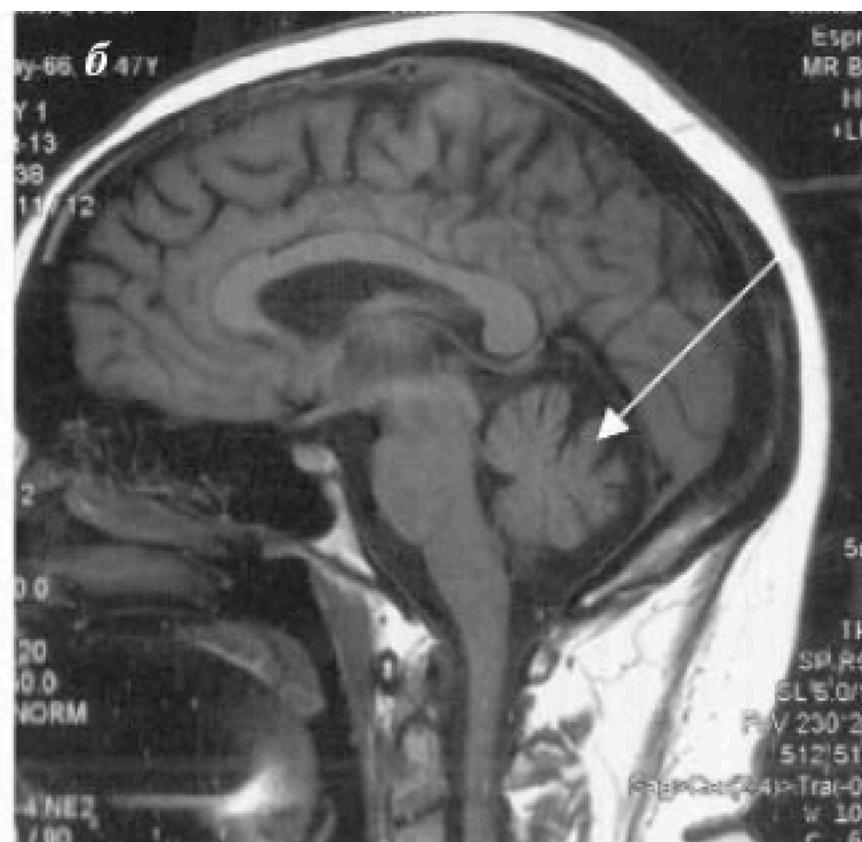
# Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)

- Предшественник рака: 60–70% случаев ПМД предшествует обнаружению опухоли
- Около 2 случаев на 1000 больных раком:
  - яичника, матки, фаллопиевой трубы, лимфомой Ходжкина, мелкоклеточным раком легкого
  - среди женщин в 3 раза чаще, чем среди мужчин
  - возраст - 50–65 лет
- Выявляются антитела к нейрональным антигенам
  - **анти-Mu** - к клеткам Пуркинье мозжечка, ассоциированы с раком яичников или раком молочной железы
  - **анти-Nu**-- антитела к ядерным антигенам нейронов, ассоциированы с мелкоклеточным раком легких

# Динамика уменьшения мозжечка за 6 месяцев

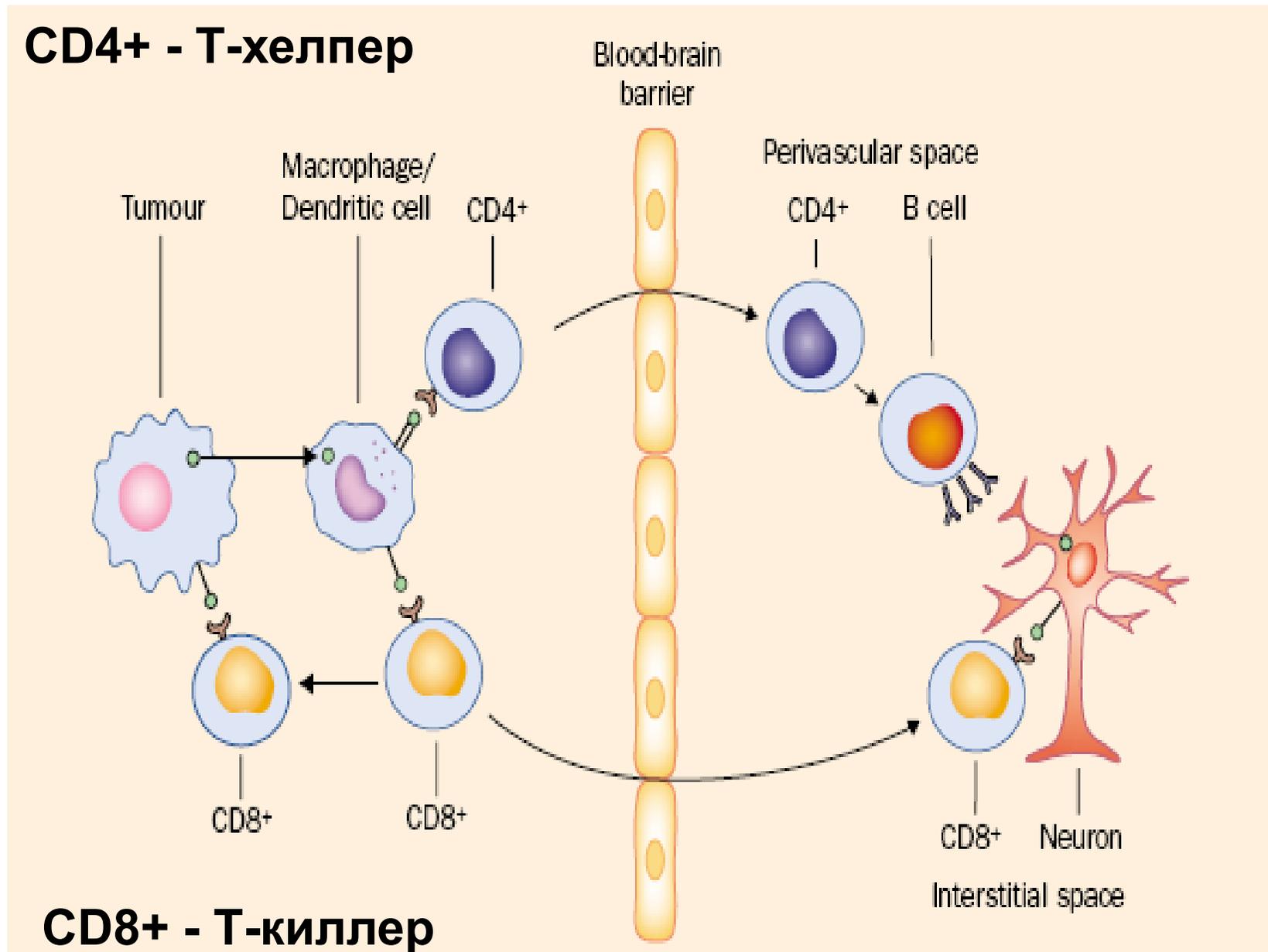
Апрель 2013

Октябрь 2013

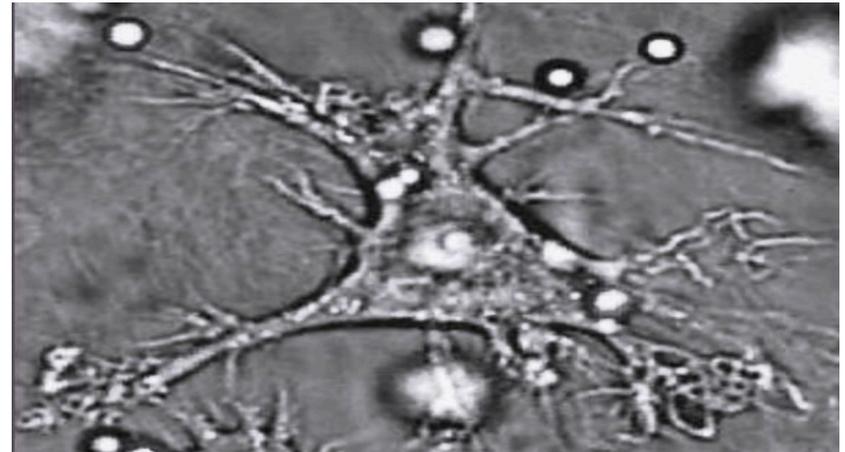


ПМД на фоне рака молочной железы I стадии

# Схема аутоимунной нейродегенерации



# Дендритная клетка

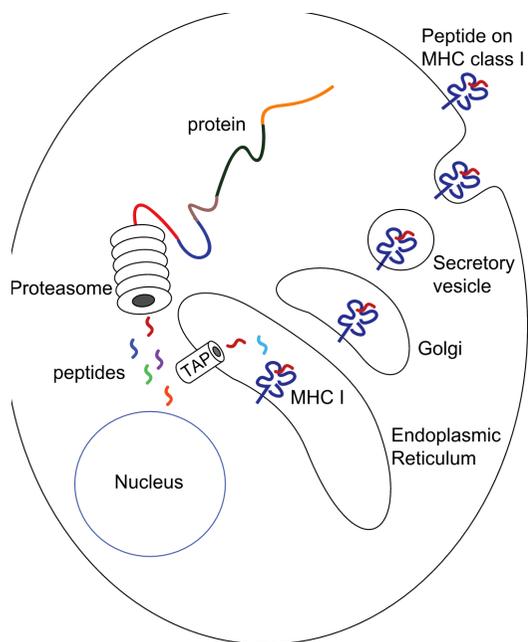
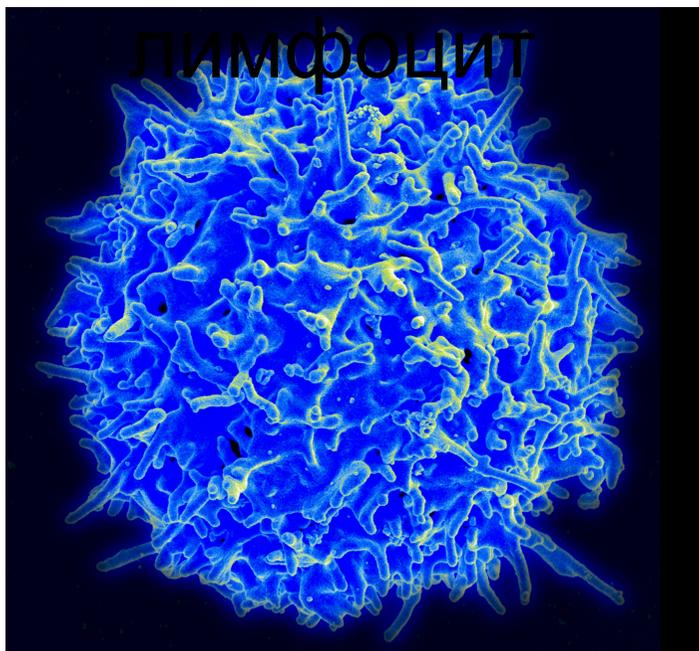


**Дендритные клетки** – это вспомогательные клетки иммунной системы млекопитающих. Функция: обработка антигенного материала и предоставление его на поверхность Т-клеток. Они выступают в качестве посредников между врожденными и адаптивными системами иммунитета.

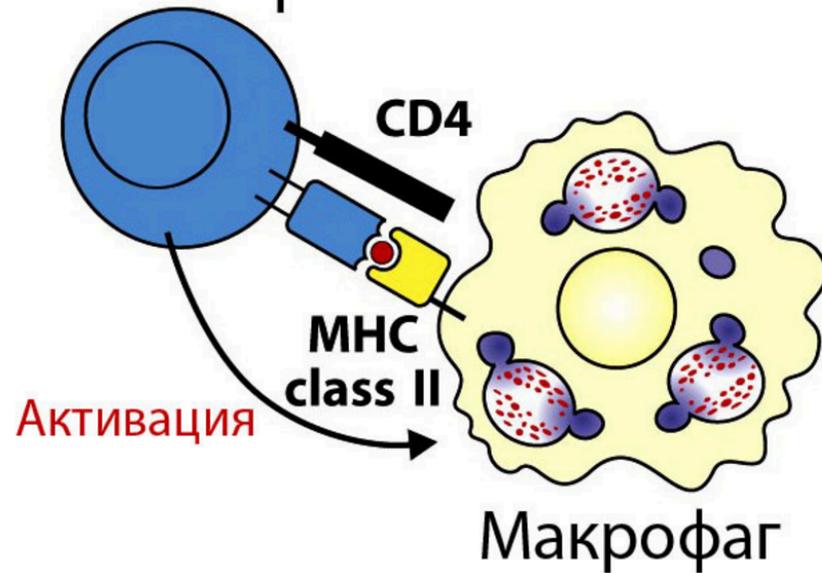
Локализованы в различных органах и тканях, где захватывают чужеродные антигены путем пино- и фагоцитоза. Затем ДК мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических Т-лимфоцитов, инициируя и стимулируя иммунный ответ.

T-

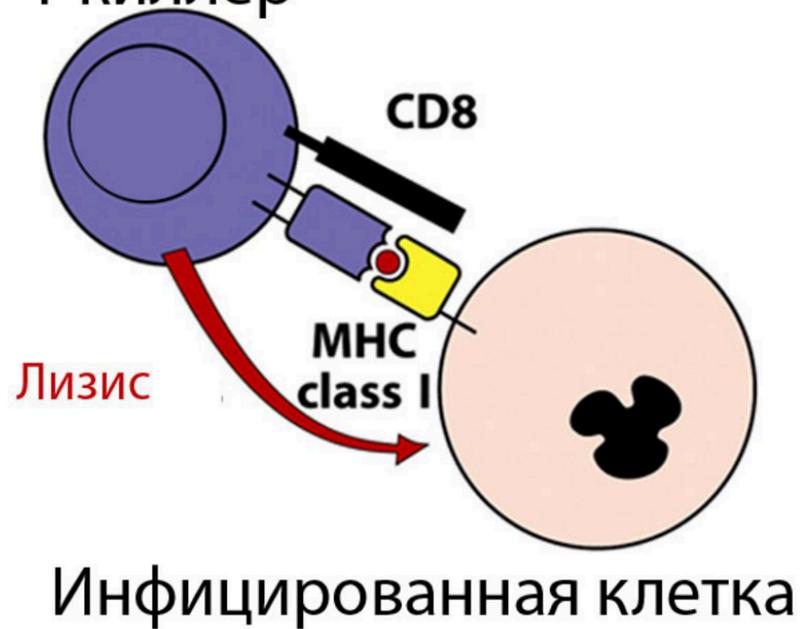
ЛИМФОЦИТ



T-хелпер



T-киллер



# Лечение

- Мастэктомия по Маддену
- Пульс-терапия глюкокортикоидами в сочетании с внутривенным иммуноглобулином
- Неврологические синдромы ПМД могут опережать развернутую клинику онкологического заболевания на нескольких месяцах – несколько лет.

- Миастения гравис
- Миастенический синдром Ламберта-Итона
- Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)
- **Лимбический энцефалит**

# Паранеопластический лимбический энцефалит - определение

- **Энцефалит** – воспаление головного мозга:
  - Инфекция
  - Иммунная система: Ауто-антитела
- **Паранеопластический синдром** — проявление злокачественной опухоли, обусловленное не её локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями различных органов или эктопической продукцией опухолью веществ
- **Проявляется паранеопластический синдром:**
  - при раке лёгких, молочной железы, яичников, лимфоме
- **Лимбическая система** - совокупность структур мозга, участвующих в регуляции функций внутренних органов, обоняния, инстинктивного поведения, эмоций, памяти, сна, бодрствования и др.
- Анти-NMDAR энцефалит

# Паранеопластический лимбический "анти- NMDAR" энцефалит - **СИМПТОМЫ**

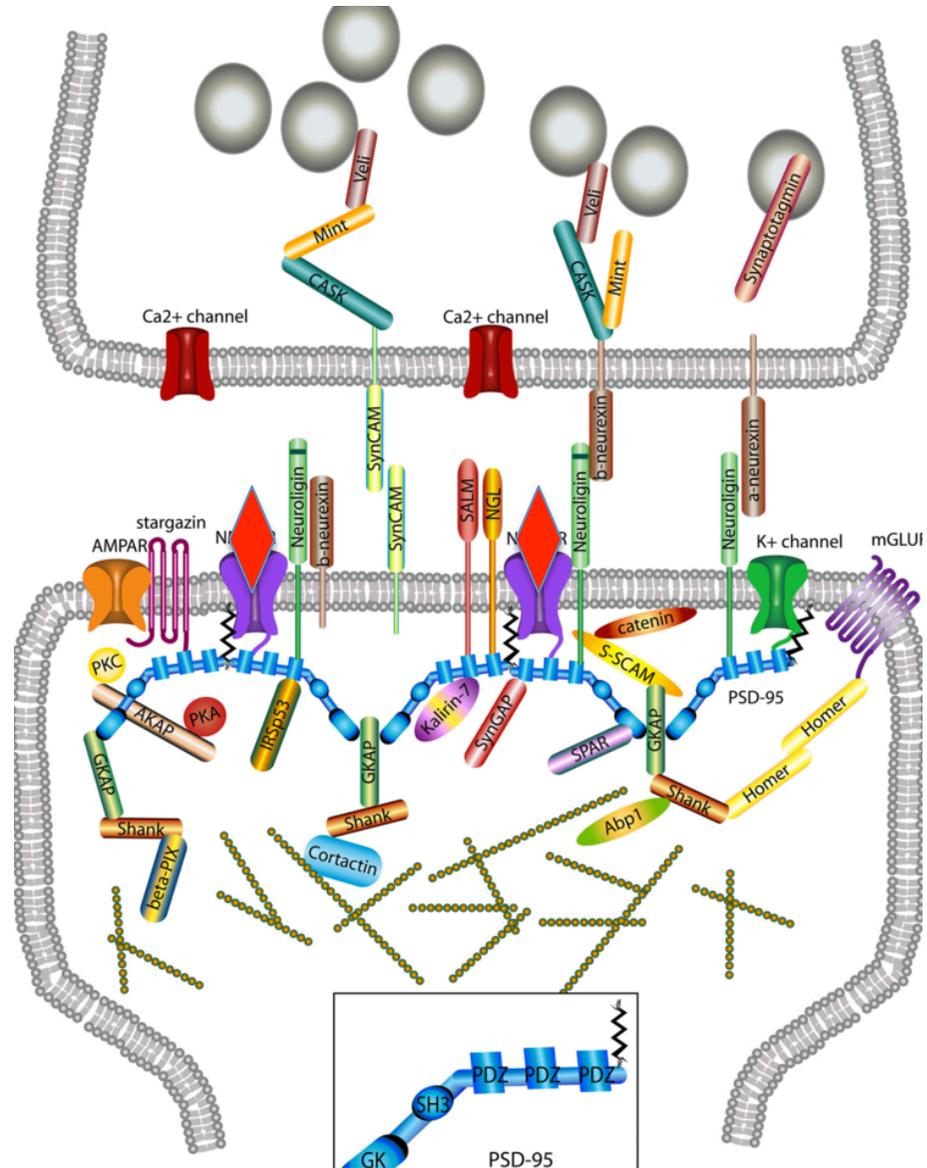
- Редкое заболевание, характеризующееся изменением личности и физического состояния:
  - потеря кратковременной памяти,
  - раздражительность, депрессия,
  - изменение в способности контролировать движения,
  - эпилептические судороги, кататония
  - галюцинации, ночные кошмары,
  - когнитивные нарушения
  - потеря мотивации, ослабление физических ощущений

# Немного истории

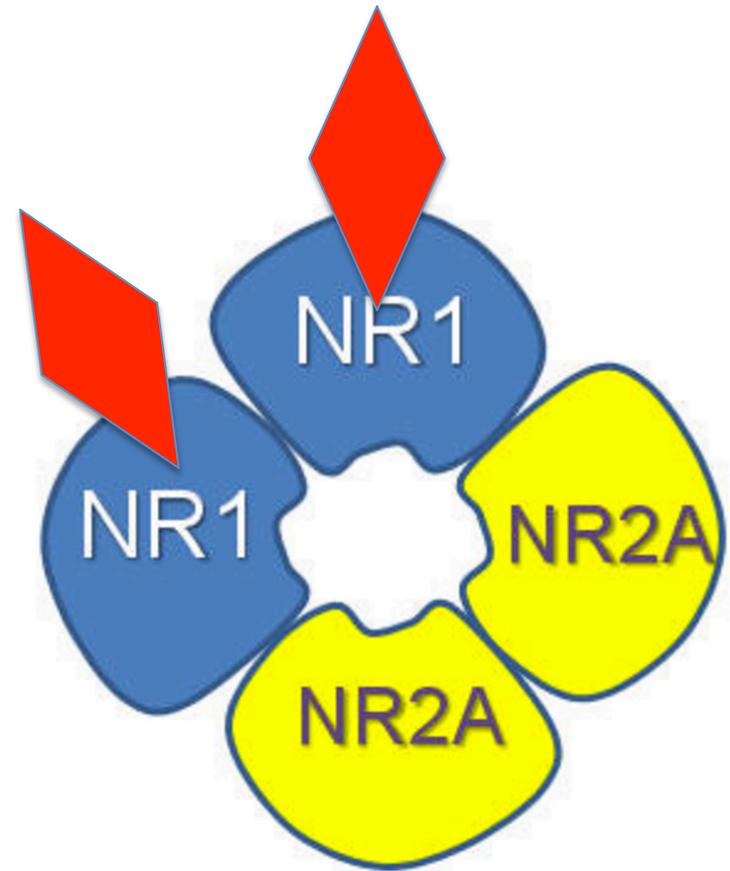
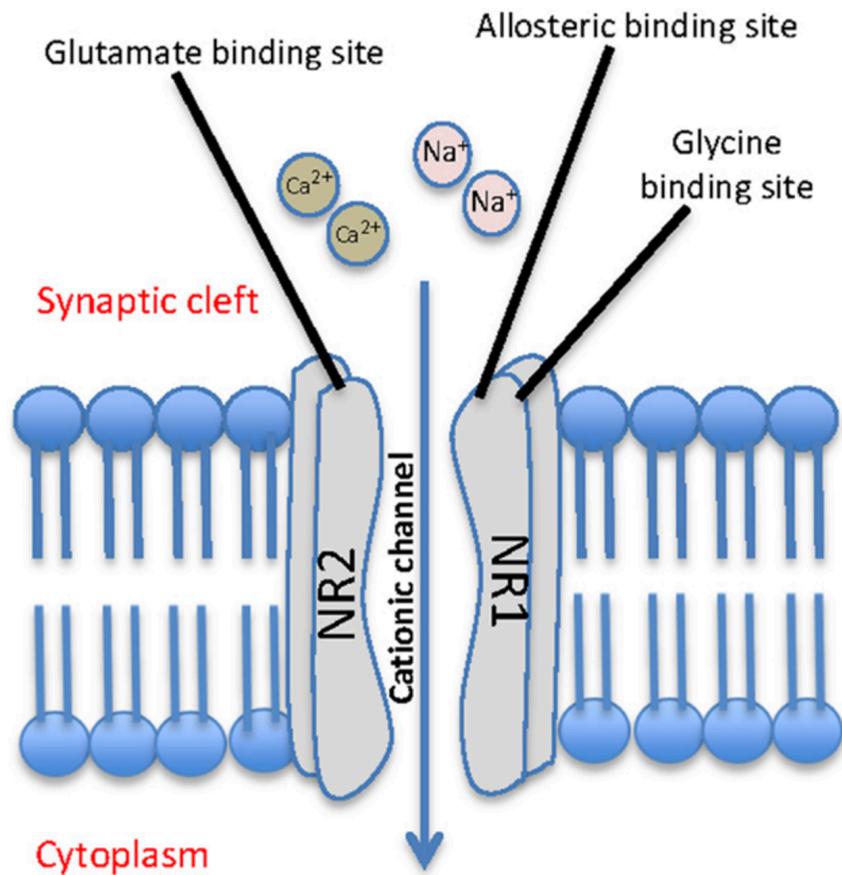
- 1960 - Brierley et al. – энцефалит в лимбической области (имели опухоли)
- 1968 Corsellis -термин “limbic encephalitis”:
  - пациент с потерей кратковременной памяти и деменцией в сочетании с раком легких
- 1997-99 - установлены корреляции:
  - анти-Ню антитела и мелкоклеточный рак легких;
  - анти-Мю антитела и опухоли половых клеток (яичники)
- Пациенты с "атипичным раком" – экспрессируют антитела против ионных каналов: НМДА р-ров, К<sup>+</sup> каналов

# Паранеопластический лимбический энцефалит - причины

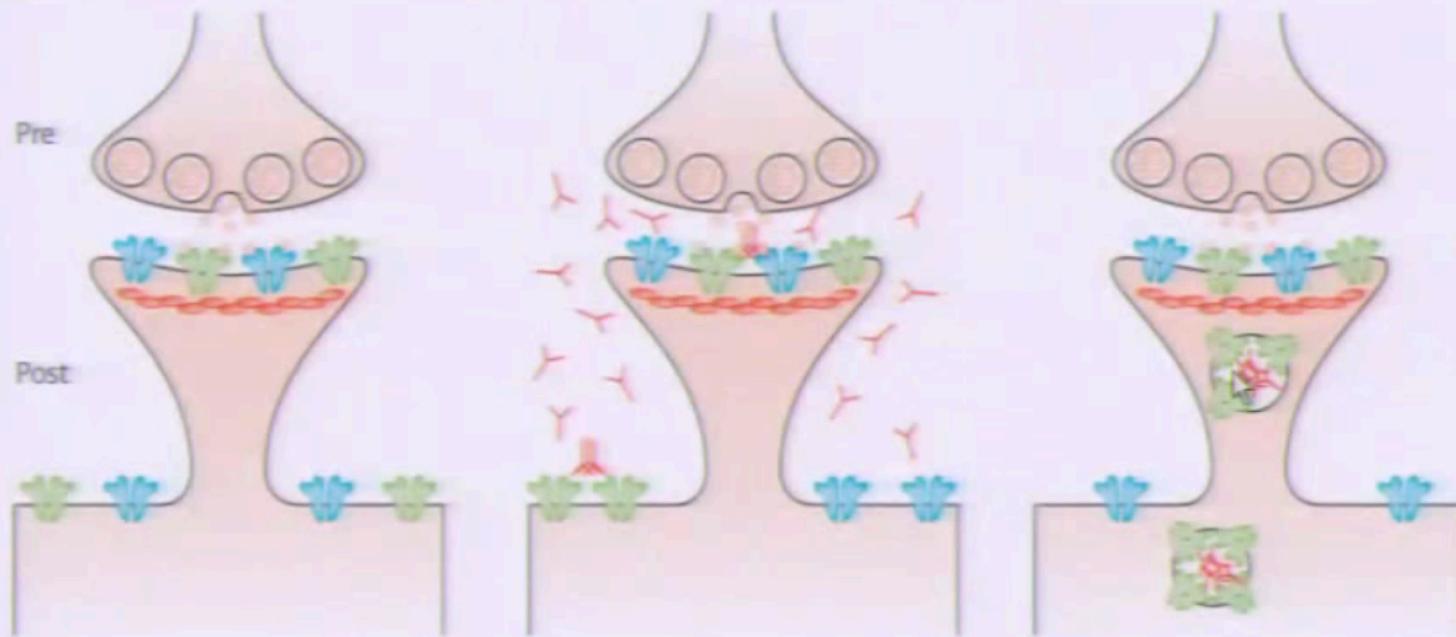
- антитела к NMDA рецепторам глутамата
- диагностировано у молодых женщин, страдавших тератомой яичника



# NMDA receptor



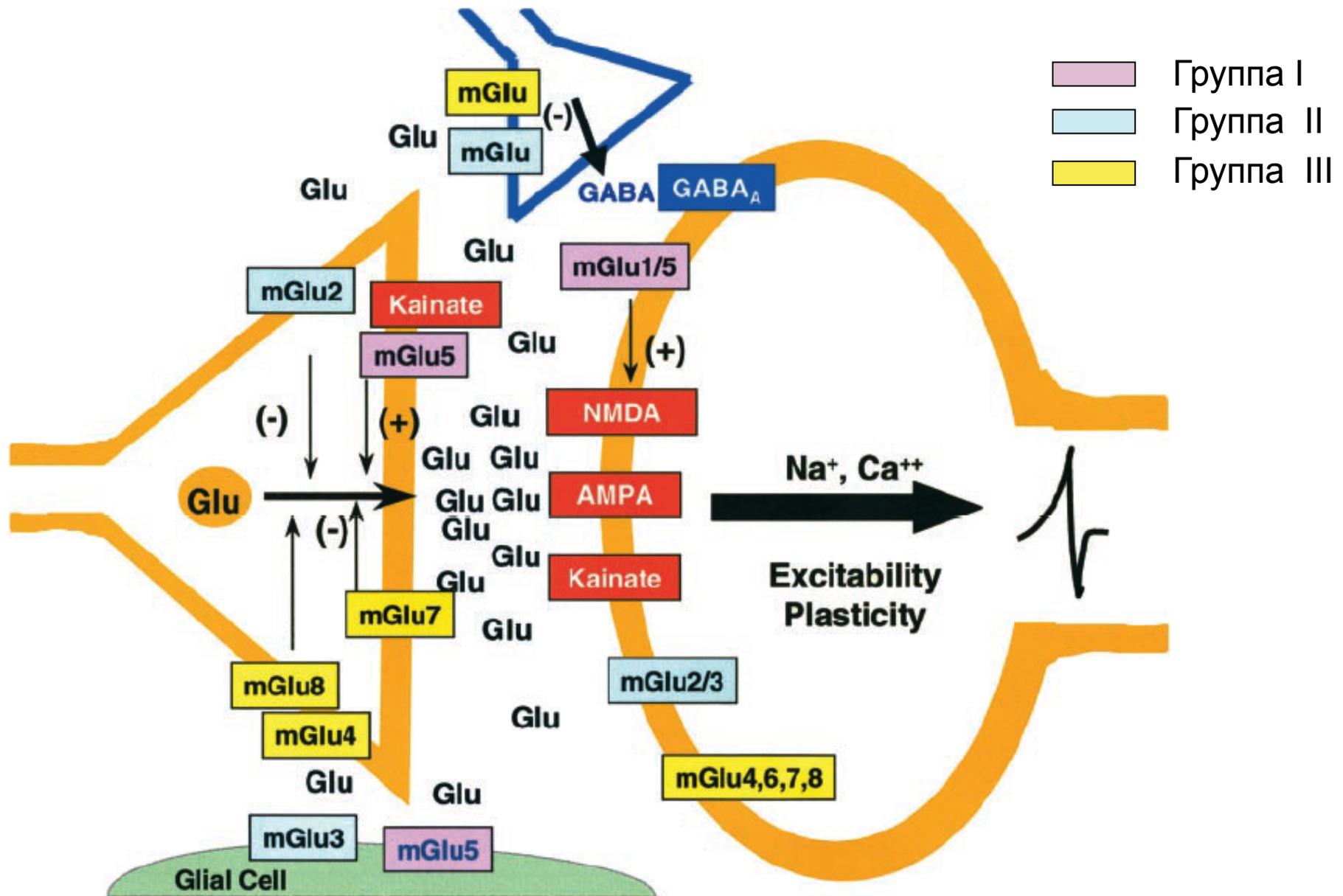
C

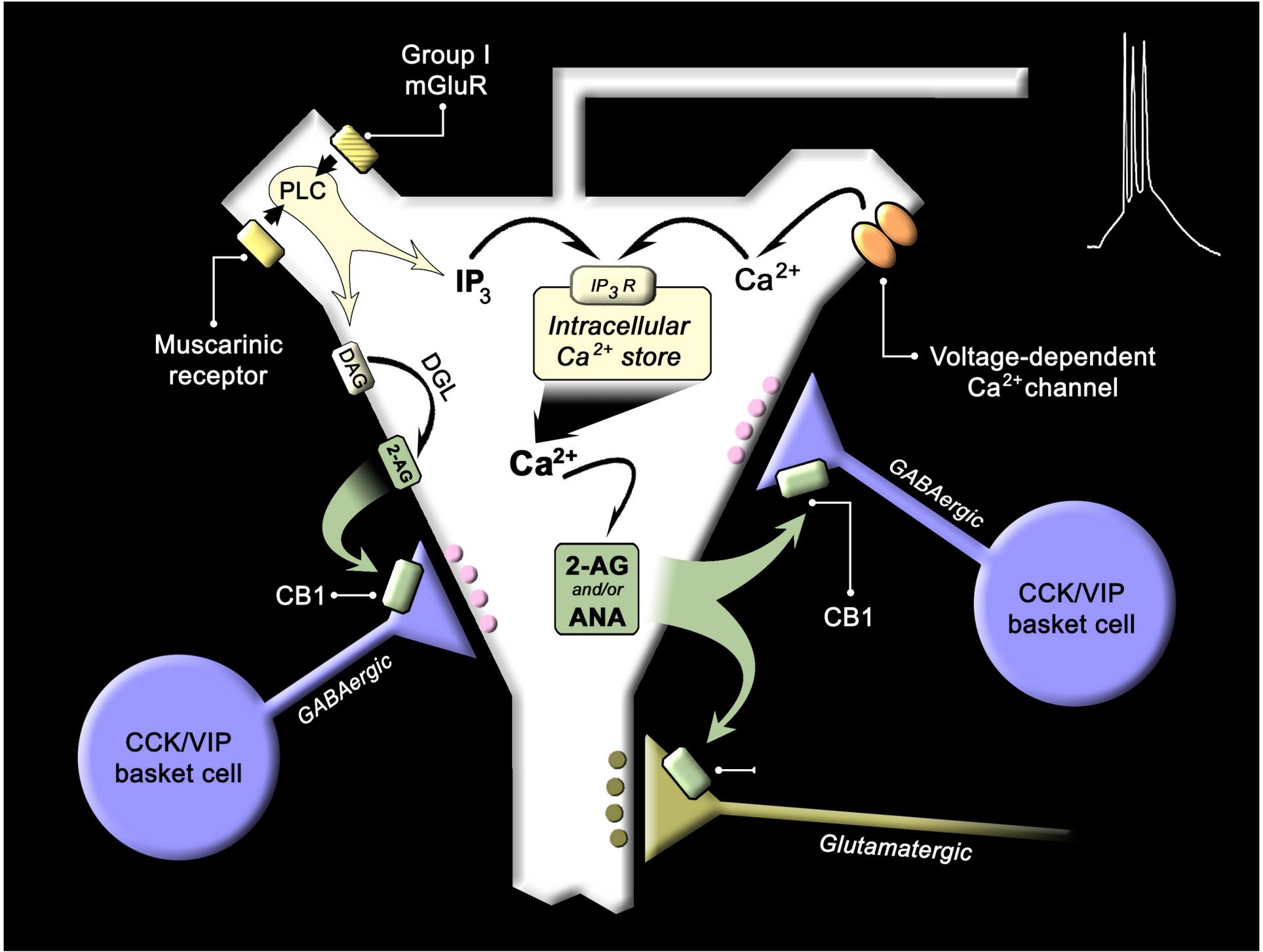


# Limbic encephalitis with mGluR5 antibodies



# Локализация М-ГлуР







# Паранеопластический лимбический энцефалит: продромальные симптомы

- головные боли,
- температура,
- тошнота, рвоты
- Симптомы инфекции верхних дыхательных путей
- нарушение контроля движения
- Через несколько дней (< 2недель) – психические СИМПТОМЫ:

# Паранеопластический лимбический энцефалит: **продромальные симптомы**

- **Психические нарушения** (через несколько дней, до 2-х недель):
  - раздражительность, страх,
  - параноя, депрессия,
  - галюцинации, ночные кошмары
  - потеря мотивации
  - социальная самоизоляция

- Психиатры должны знать об этих признаках болезни
  - психоз с нарушением контроля движения и др.
- Направлять срочно на соответствующие проверки
- Ранний диагноз очень важен, т.к. прогресс болезни очень быстрый

# Паранеопластический лимбический энцефалит: клинические симптомы

- **КОГНИТИВНЫЕ нарушения:**
  - потеря кратковременной памяти, деменция
- **изменение речи:**
  - замедление речи
  - эхολалия
  - мутизм
- **нарушение контроля движения:**
  - орофациальная дискинезия
  - хорейя
  - эпилептические судороги,
  - кататония, опистотонус
- **ослабление физических ощущений**

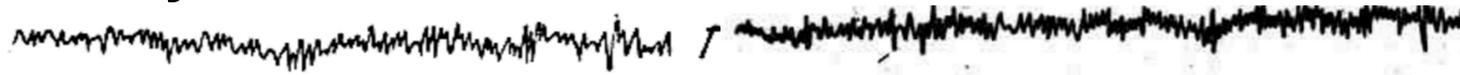


# Паранеопластический лимбический энцефалит: статистика

- Наиболее часто – молодые женщины:
  - средний возраст – 21 год
  - 37% - менее 18 лет
- В среднем: женщины – 80%
- С возрастом % уменьшается:
  - после 45 лет – 43% женщины
- зарегистрированы случаи заболеваний от 8 до 85 лет
- иногда в послеродовой период (послеродовая активация иммунной системы)

# ЭЭГ – фазы активности

Возбуждение



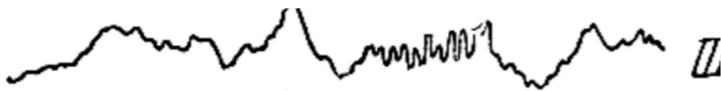
$\beta$  бета

Покой



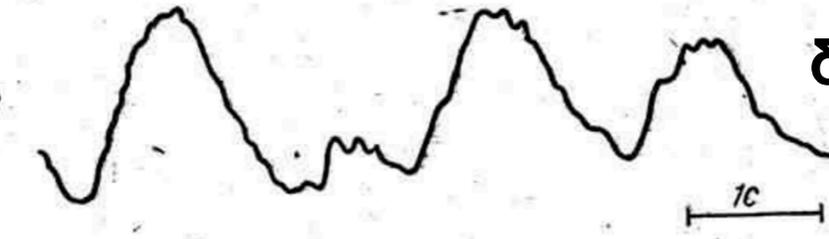
$\alpha$  альфа

Засыпание

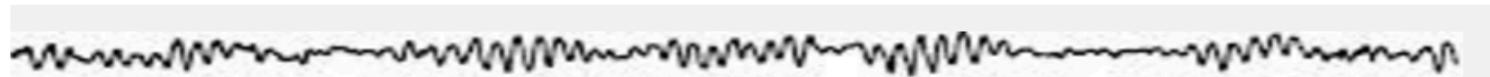


$\theta$   $\Theta$  тета

Глубокий сон



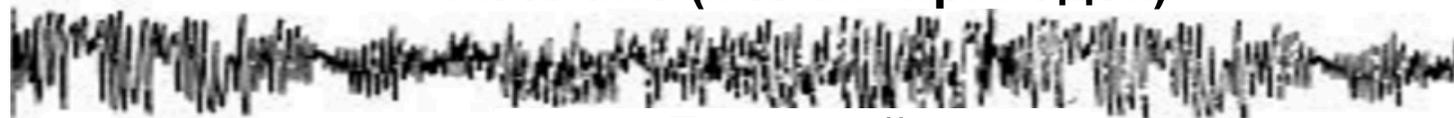
$\delta$   $\Delta$  дельта



Норма



Абаланс (малый припадок)

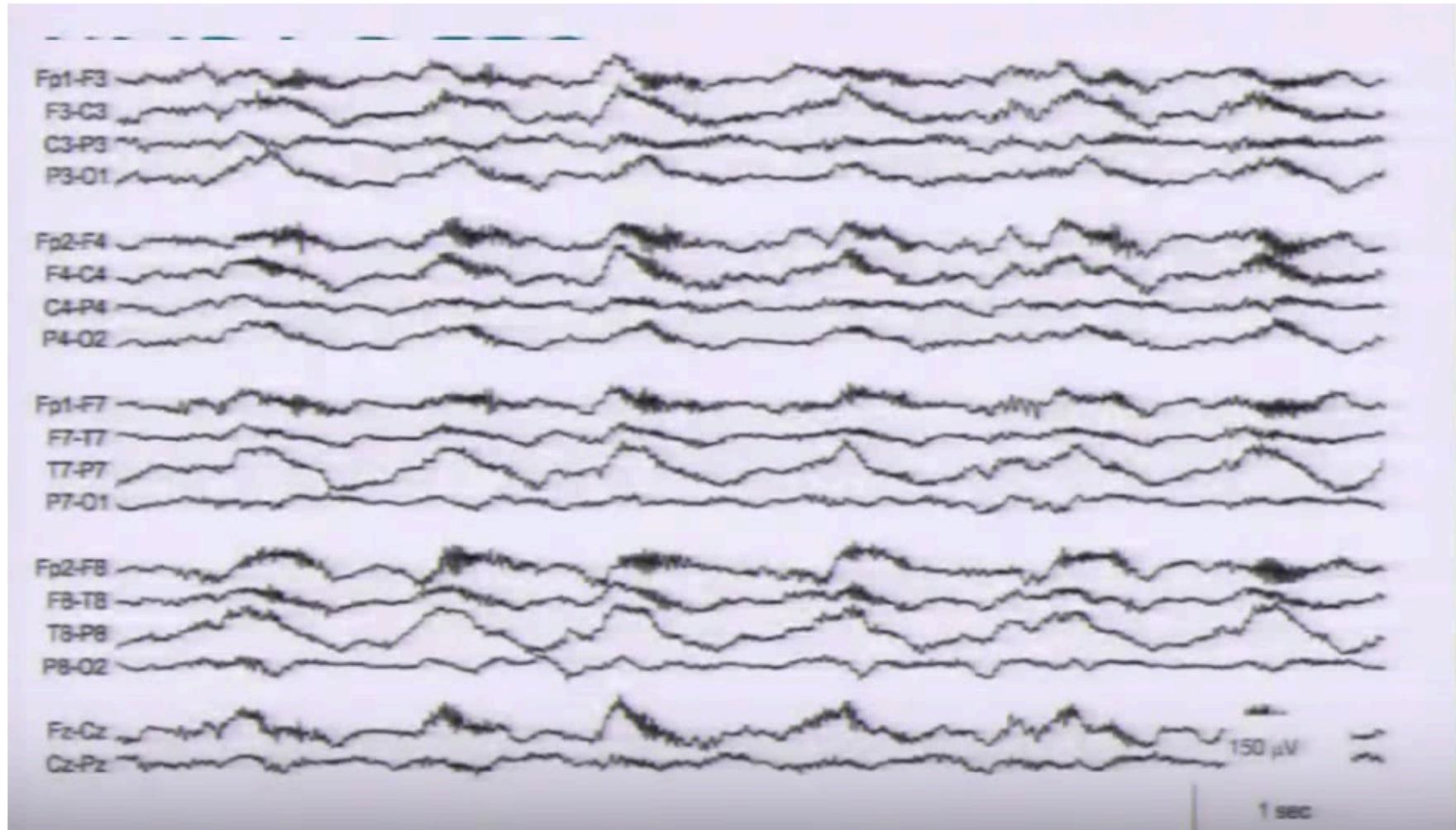


Большой пррпадок

Большой припадок

# Диагностика - ЭЭГ

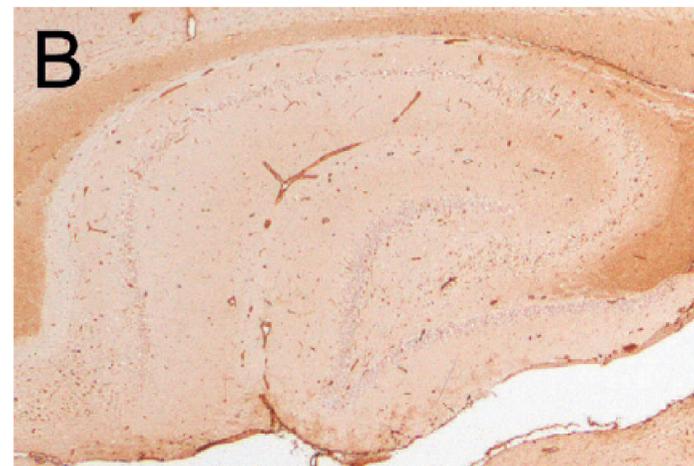
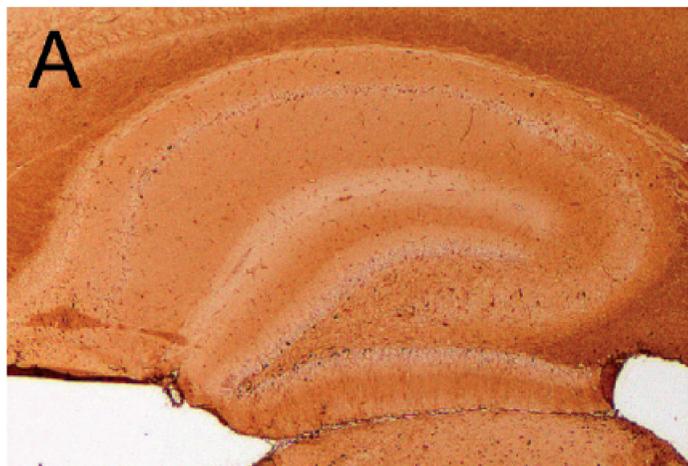
- Электро-энцефалограммы:
- наличие "дельта браш" активности



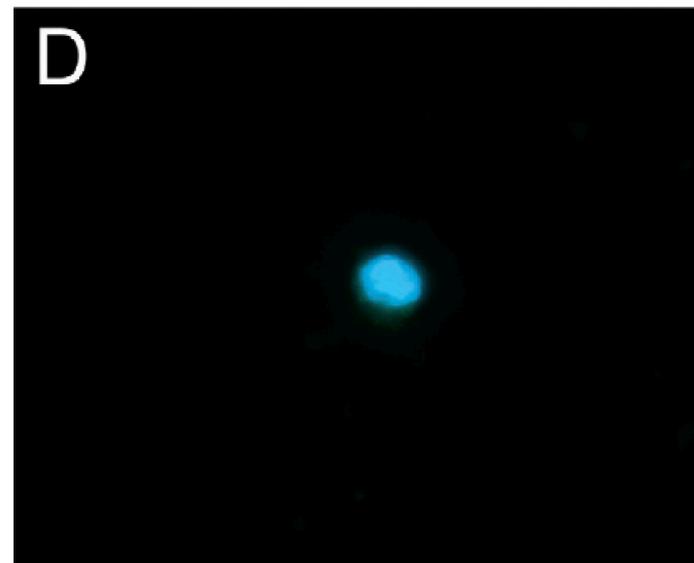
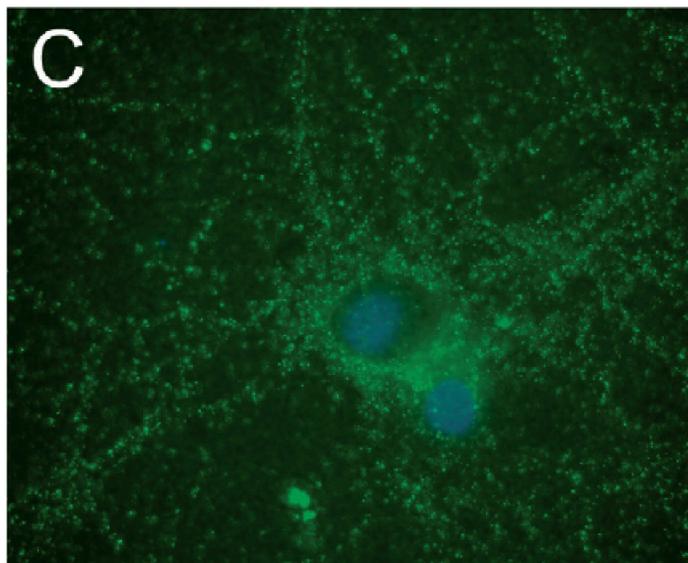
# Диагностика – иммуноцитохимия

- Реактивность антител сыворотки пациентов

Срез  
гиппокампа

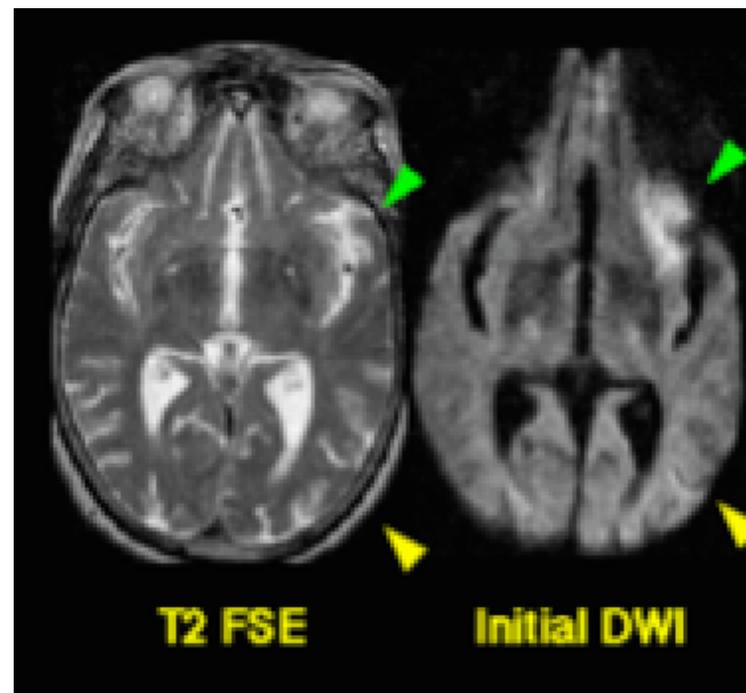
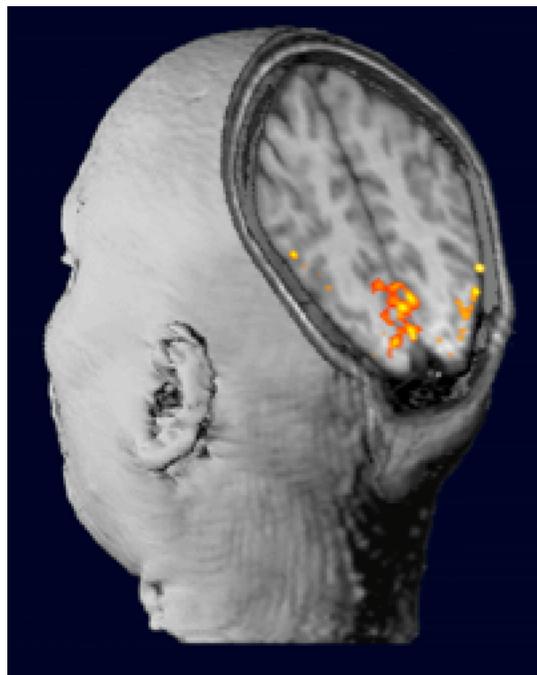


Культура  
нейронов

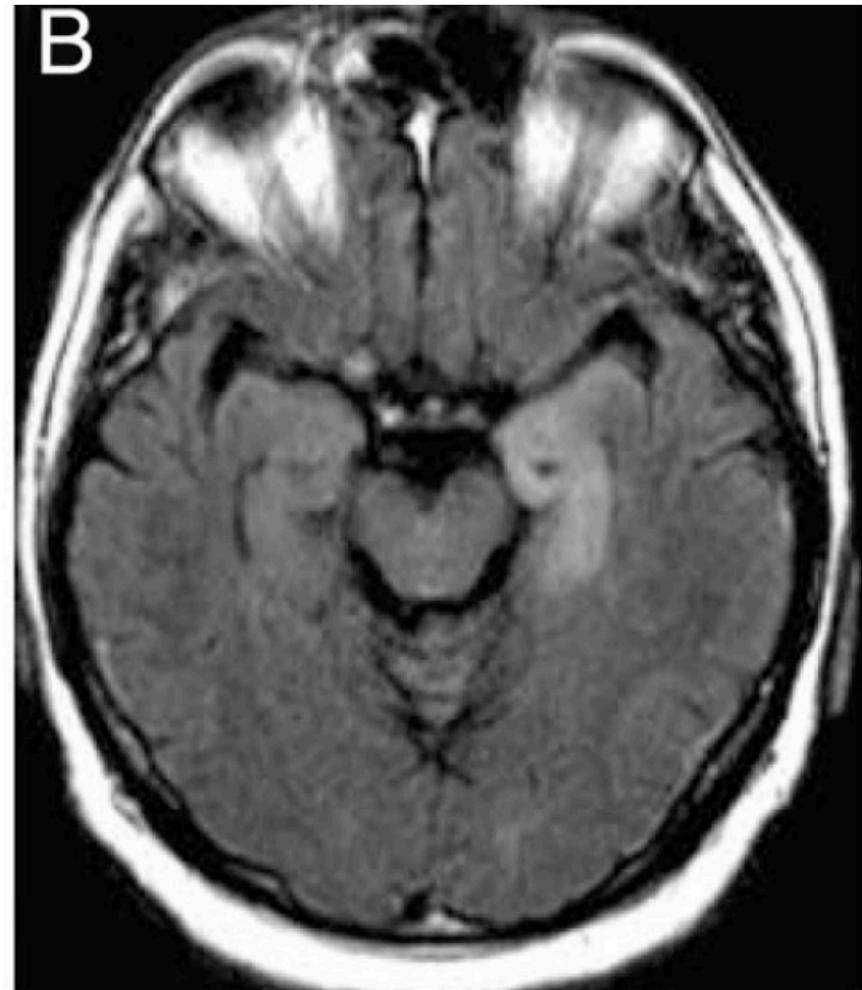


# Диагностика - МРТ

- T2 гиперинтенсивность
- гиппокамп
- кора
- базальные ганглии



# МРТ пациентов с лимбически энцефалитом



# Диагностика: спинально мозговая жидкость (CSF)

- отличается от нормы у 80%
- лимфоцитарный плеоцитоз
- присутствие антител:
  - белка NMDA рецепторов

# Ассоциация с опухолями

- Тератома яичников – наиболее частая ассоциация:
  - 94% - тератома яичников
  - 2% тератома вне яичников
  - 4% рак легких, яичек или поджелудочной железы

# Лечение и результаты

- Иммуноглобулины (внутривенно)
- Плазмаферез
- Глюкокортикоиды (метилпреднизолон)
- Удаление опухоли ускоряет выздоровление
  - тератома яичников
  - тератома вне яичников
- 75% - полное выздоровление (или с небольшими осложнениями)
- Время выздоровления – прим. 14 месяцев

# На память: Лимбический энцефалит

- Основные признаки:
  - синдром амнезии (проблемы памяти),
  - частичные и генерализованные припадки
  - психические нарушения
- Анализ:
  - высокий МРТ сигнал в медиальных височных участках коры и гистологические воспалительные изменения в этих областях.
  - НМДА рецепторы в спинальной мозговой жидкости
  - антитела к НМДА рецепторам
- Ассоциация с опухолями:
  - тератома яичников

# На память

**При сочетании признаков: (когнитивные и психические нарушения, признаки эпилепсии или нарушения контроля движений) необходима срочная проверка на подозрение анти-NMДА антитела**

- Ранний диагноз очень важен, т.к. прогресс болезни очень быстрый
- Проверка на анти-NMДА антитела у женщин с признаками нервно-маниакальных психозов в послеродовой период

# На память

- Аутоимунные каналопатии – антитела к рецепторам и ионным каналам НС
- Аутоимунные реакции – часто индикаторы других патологий
- Наиболее эффективные подходы:
  - специфическая иммунотерапия
  - плазмаферез
  - удаление исходной причины (опухоли)
  - фармакология (облегчение)

# Литература

- Viaccoz, A., & Honnorat, J. (2013). Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview. *Current treatment options in neurology*, 15(2), 150-168.
- Meriggioli, M. N., & Sanders, D. B. (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*, 8(5), 475-490.
- Tüzün, E., & Dalmau, J. (2007). Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The neurologist*, 13(5), 261-271.
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*, 10(1), 63-74.
- Schmitt, S. E., Pargeon, K., Frechette, E. S., Hirsch, L. J., Dalmau, J., & Friedman, D. (2012). Extreme delta brush A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 79(11), 1094-1100.

# Литература - продолжение

- Viaccoz, Aurélien, and Jérôme Honnorat.  
"Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview." *Current treatment options in neurology* 15.2 (2013): 150-168.
- Шнайдер НА, Ежикова ВВ, Дыхно ЮА и др.  
*Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):35–43.*