

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

- 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

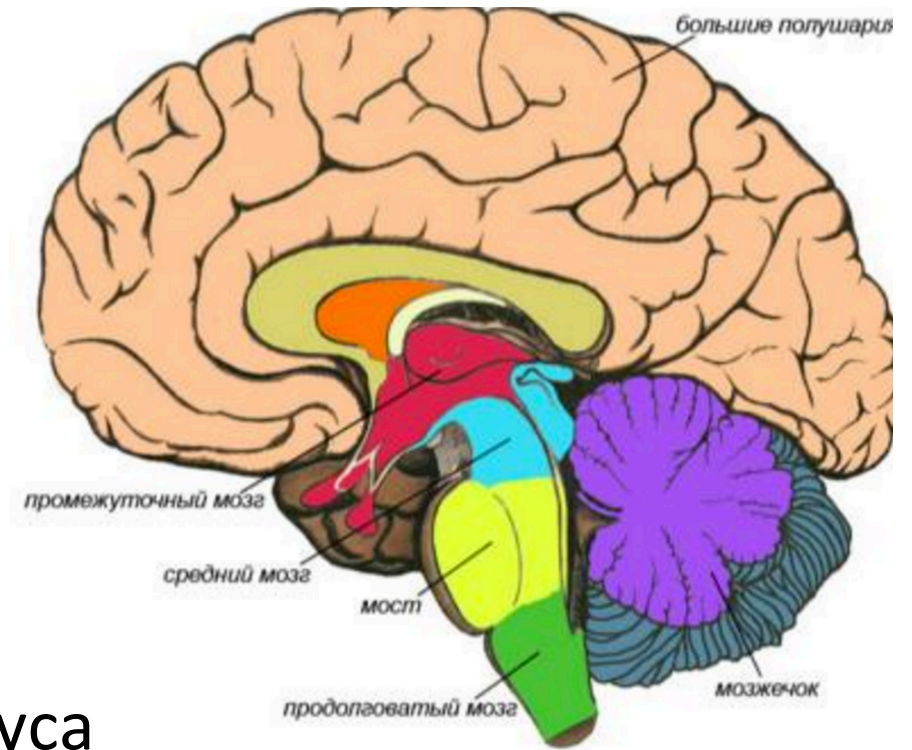
Паранеопластические синдромы

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

Мозжечок

- **3 основные функции мозжечка:**
 - Координация движений
 - Регуляция равновесия
 - Регуляция мышечного тонуса

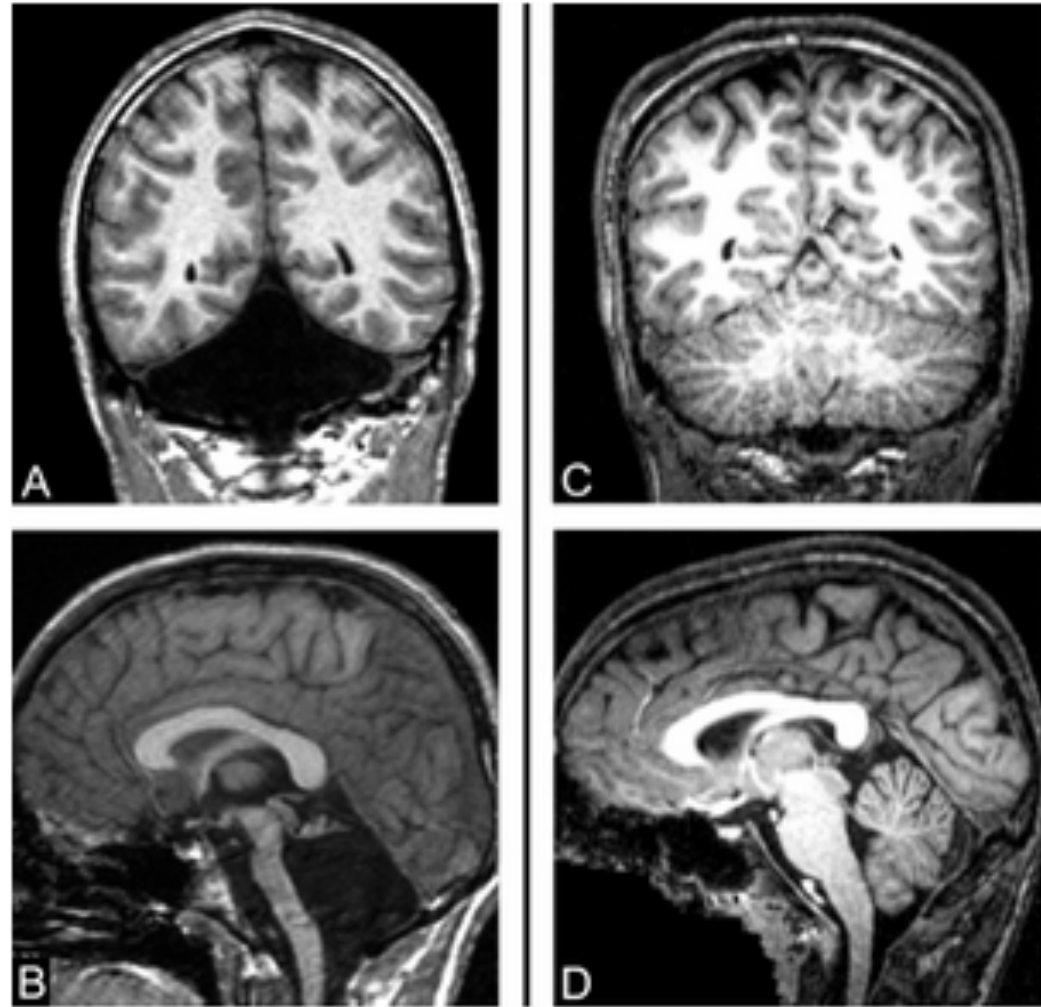
- Повреждение мозжечка приводит к порывистым нескоординированным движениям – атаксии





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



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

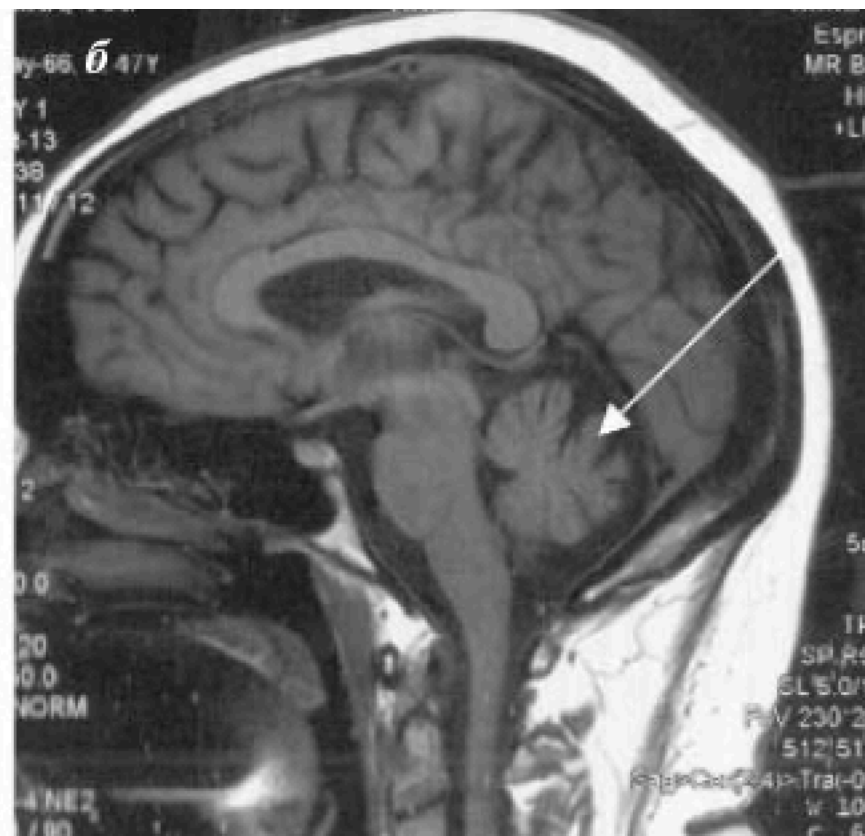
Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)

- 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-Mi** - 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

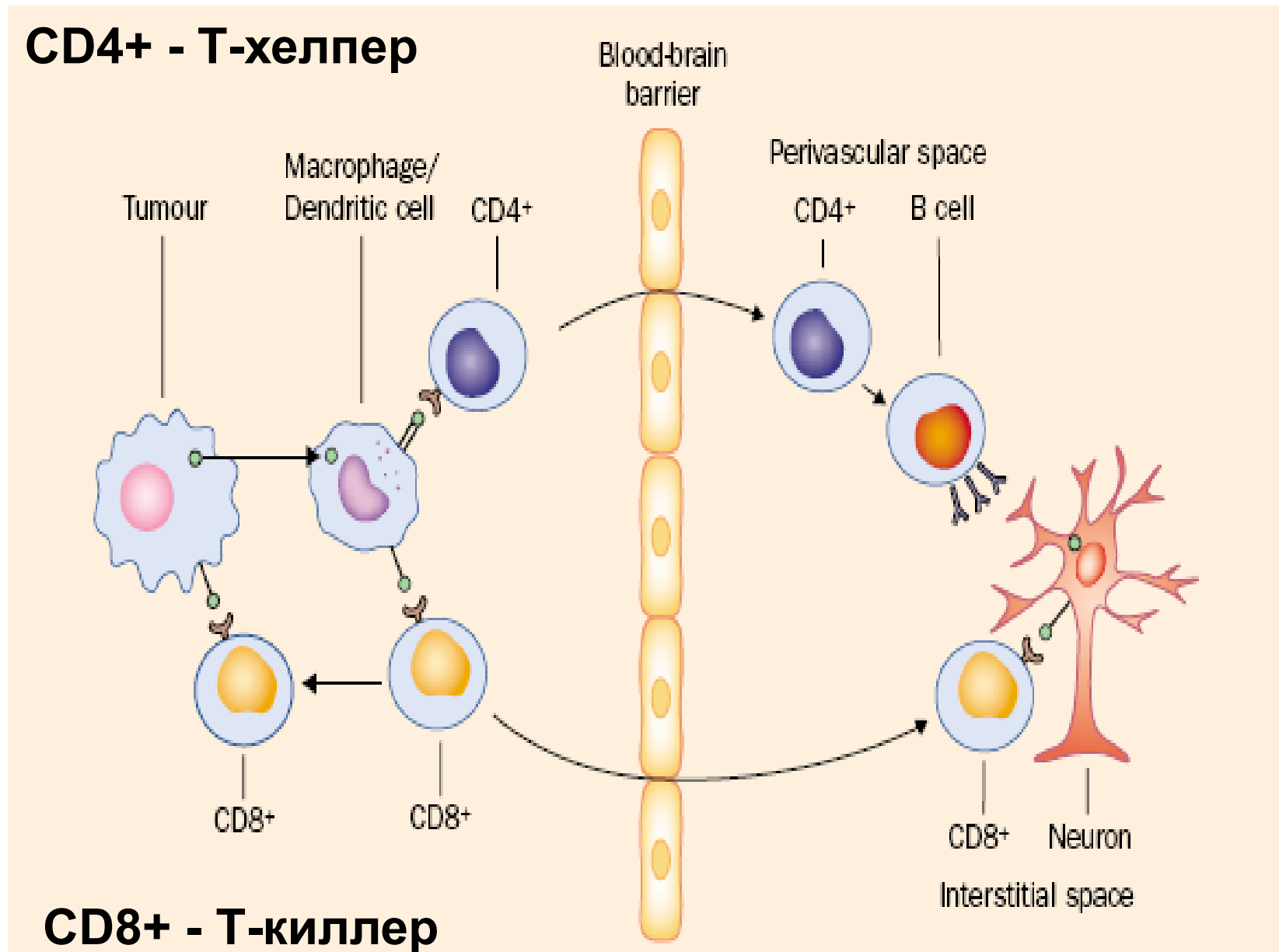
Апрель 2013

Октябрь 2013

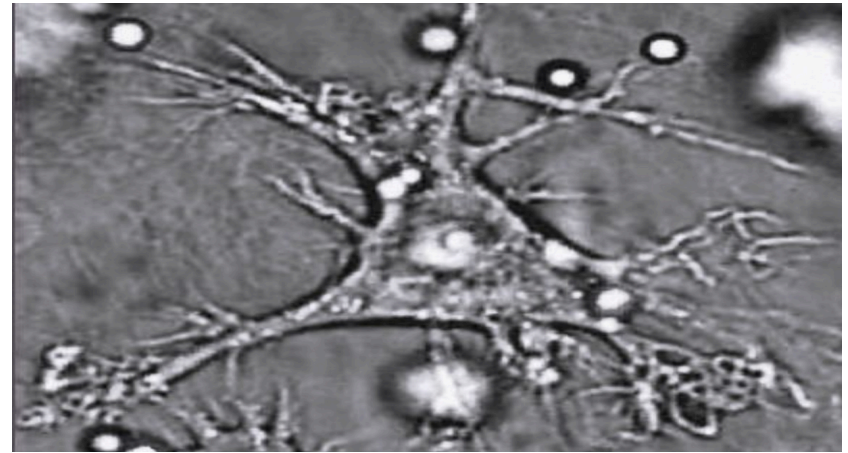


ПМД на фоне рака молочной железы I стадии

Схема аутоимунной нейродегенерации



Дендритная клетка

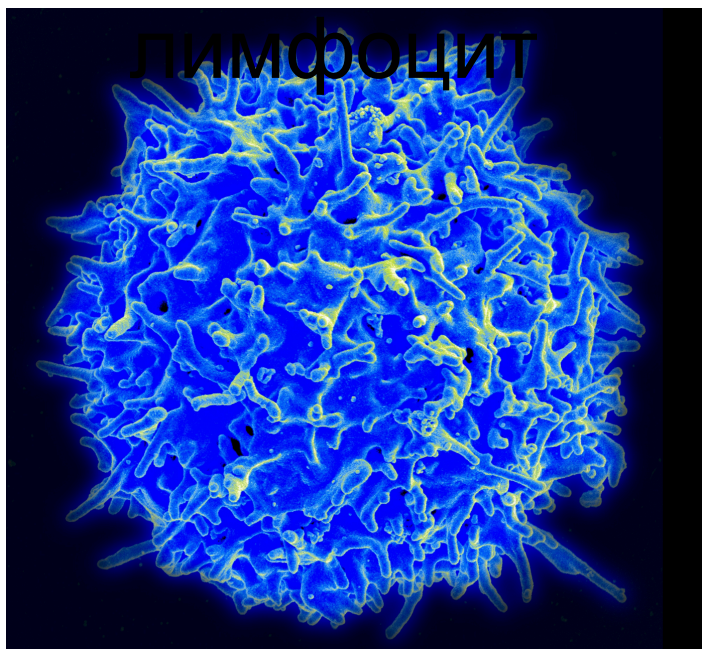


Дендритные клетки – это вспомогательные клетки иммунной системы млекопитающих. Функция: обработка антигенного материала и предоставление его на поверхность Т-клеток. Они выступают в качестве посредников между врожденными и адаптивными системами иммунитета.

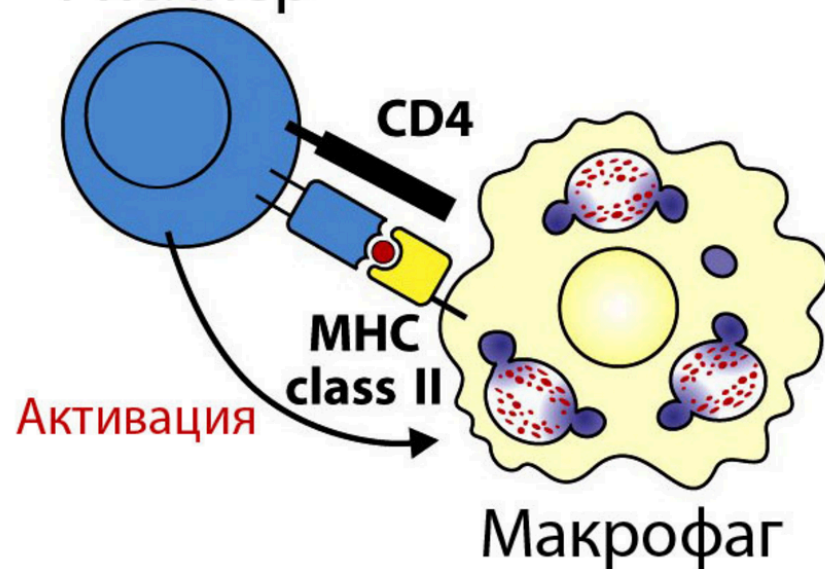
Локализованы в различных органах и тканях, где захватывают чужеродные антигены путем пино- и фагоцитоза. Затем ДК мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических Т-лимфоцитов, инициируя и стимулируя иммунный ответ.

T-

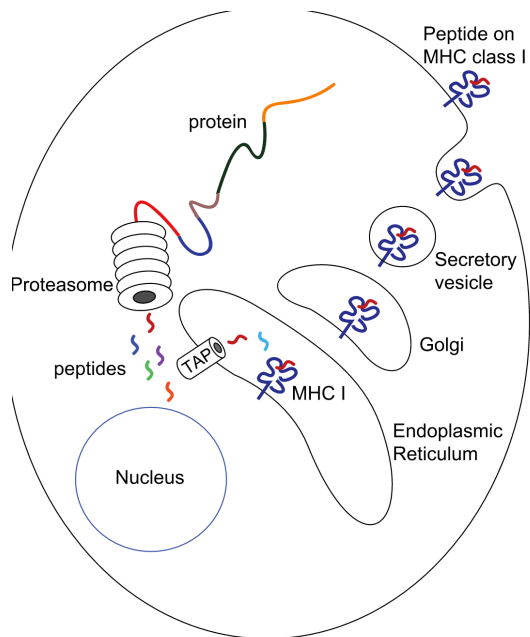
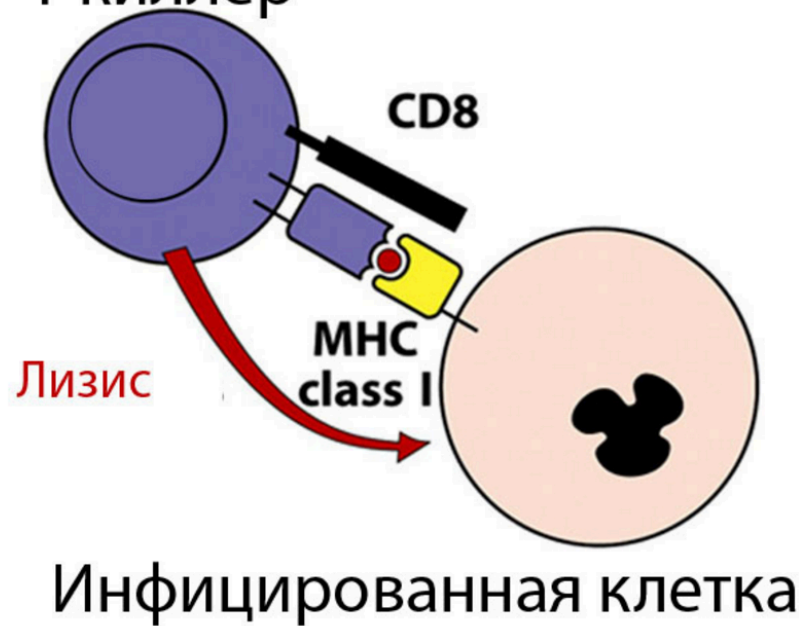
ЛИМФОЦИТ



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**

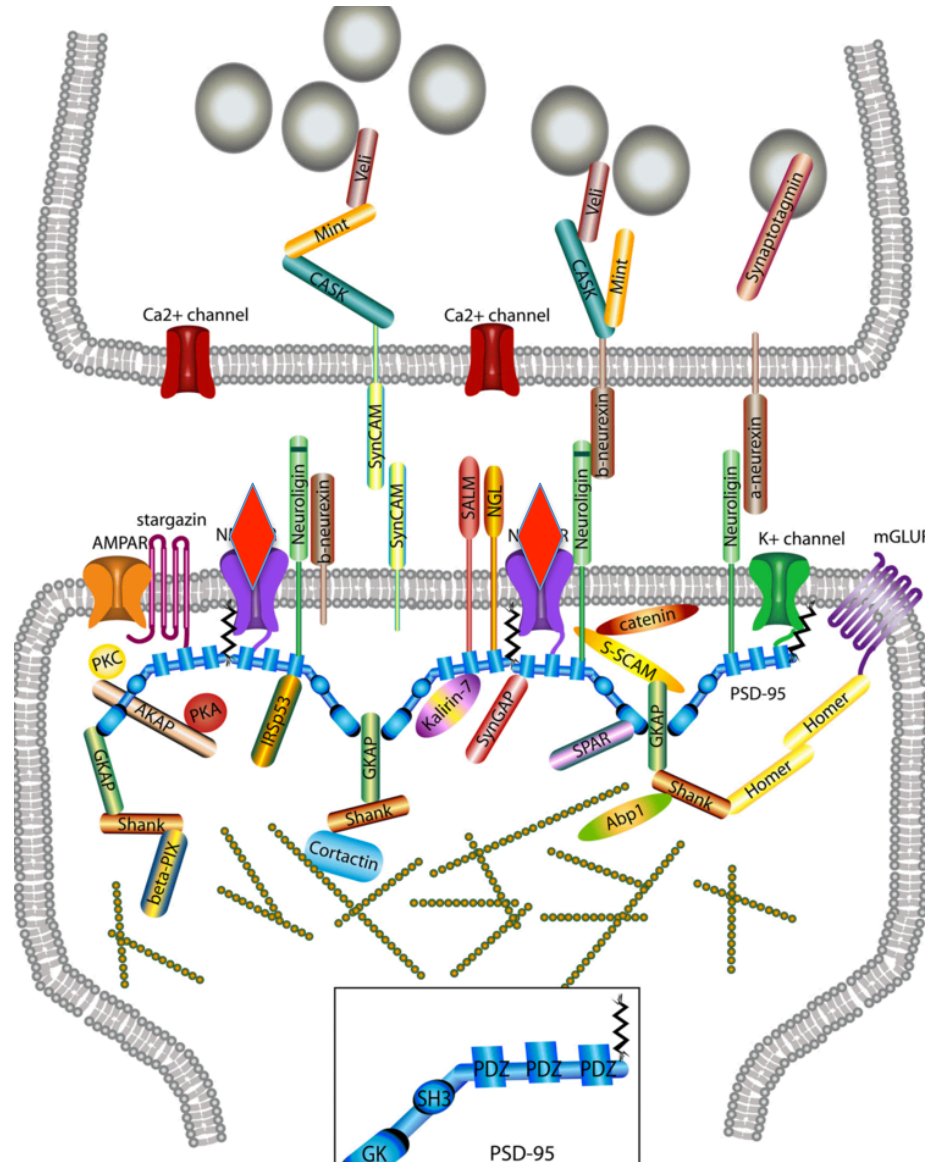
- Редкое заболевание, характеризующееся изменением личности и физического состояния:
 - потеря кратковременной памяти,
 - раздражительность, депрессия,
 - изменение в способности контролировать движения,
 - эпилептические судороги, кататония
 - галюцинации, ночные кошмары,
 - когнитивные нарушения
 -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

Немного истории

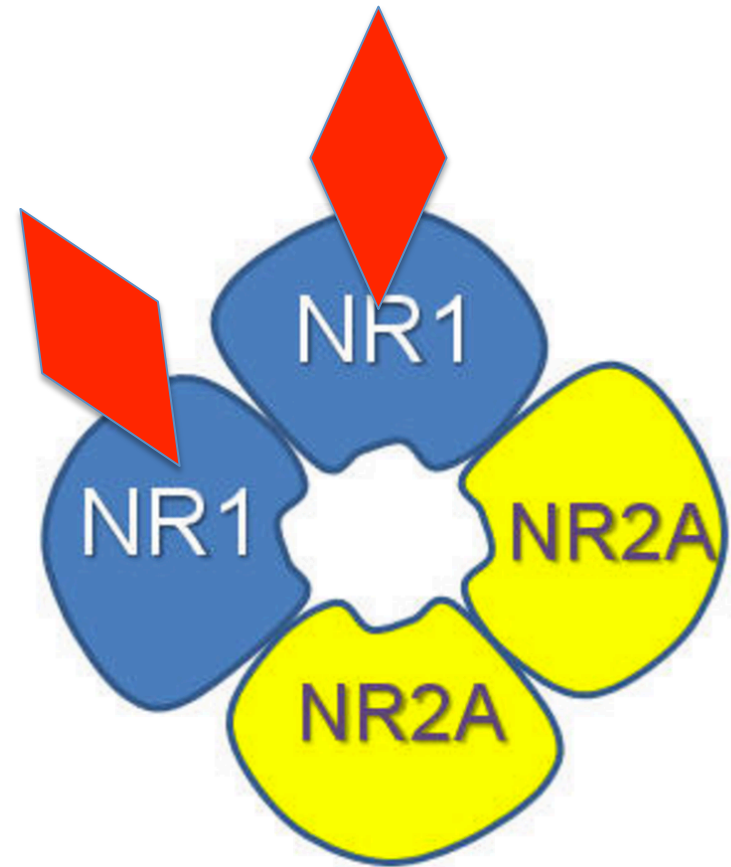
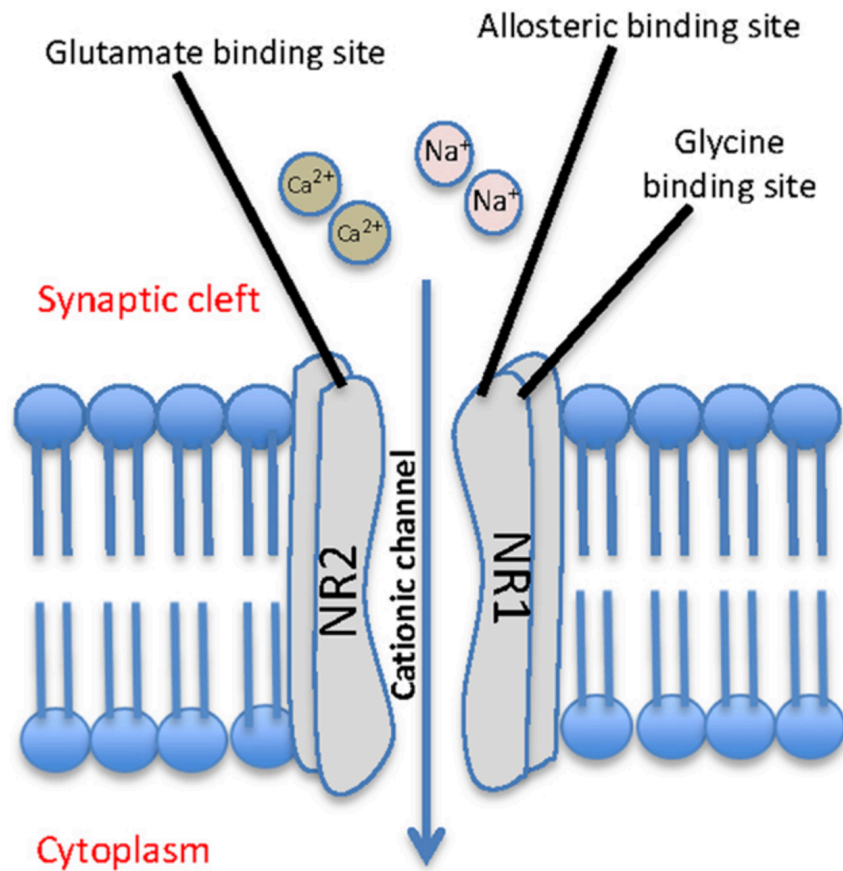
- 1960 - Brierley et al. – энцефалит в лимбической области (имели опухоли)
- 1968 Corsellis -термин “limbic encephalitis”:
 - пациент с потерей кратковременной памяти и деменцией в сочетании с раком легких
- 1997-99 - установлены корреляции:
 - анти-Ню антитела и мелкоклеточный рак легких;
 - анти-Мю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

Паранеопластический лимбический энцефалит - причины

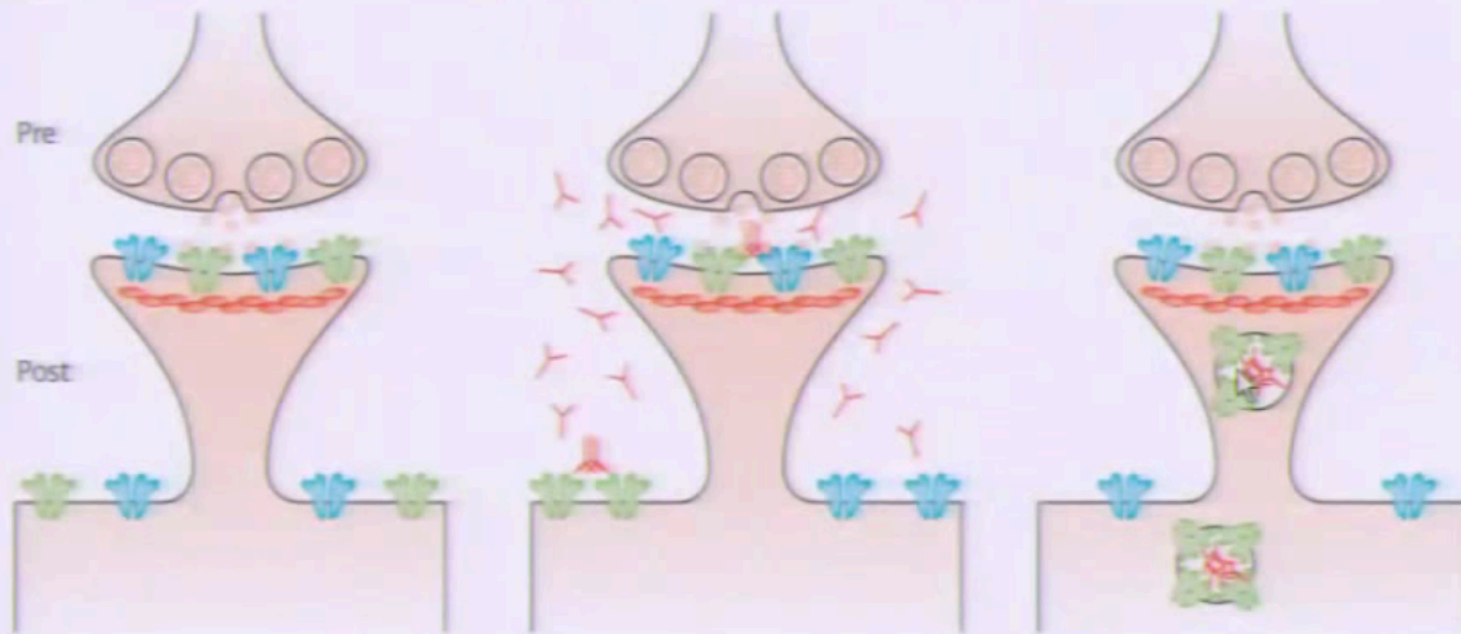
- антитела к NMDA рецепторам глутамата
- диагностировано у молодых женщин, страдавших тератомой яичника



NMDA receptor



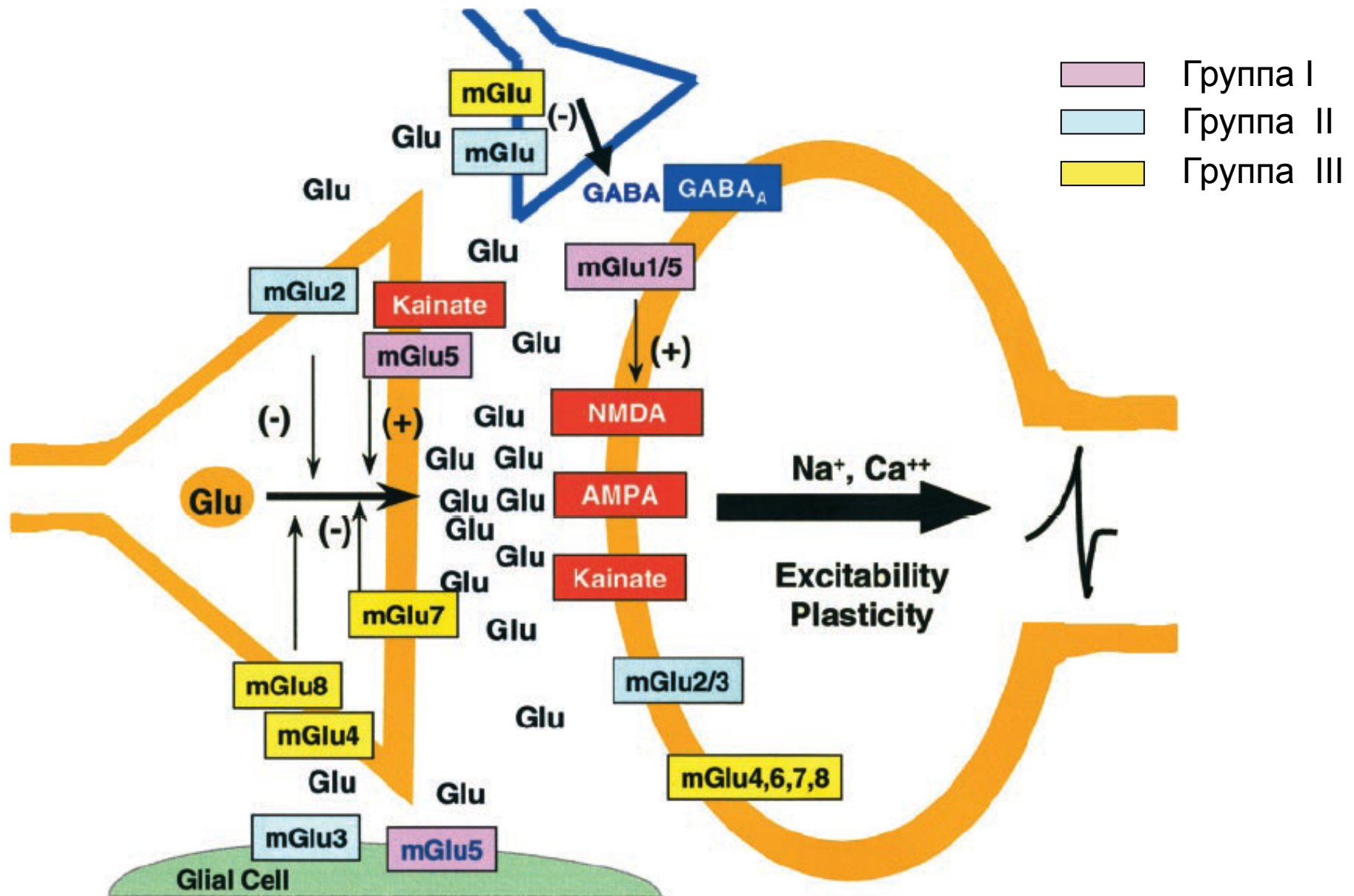
C

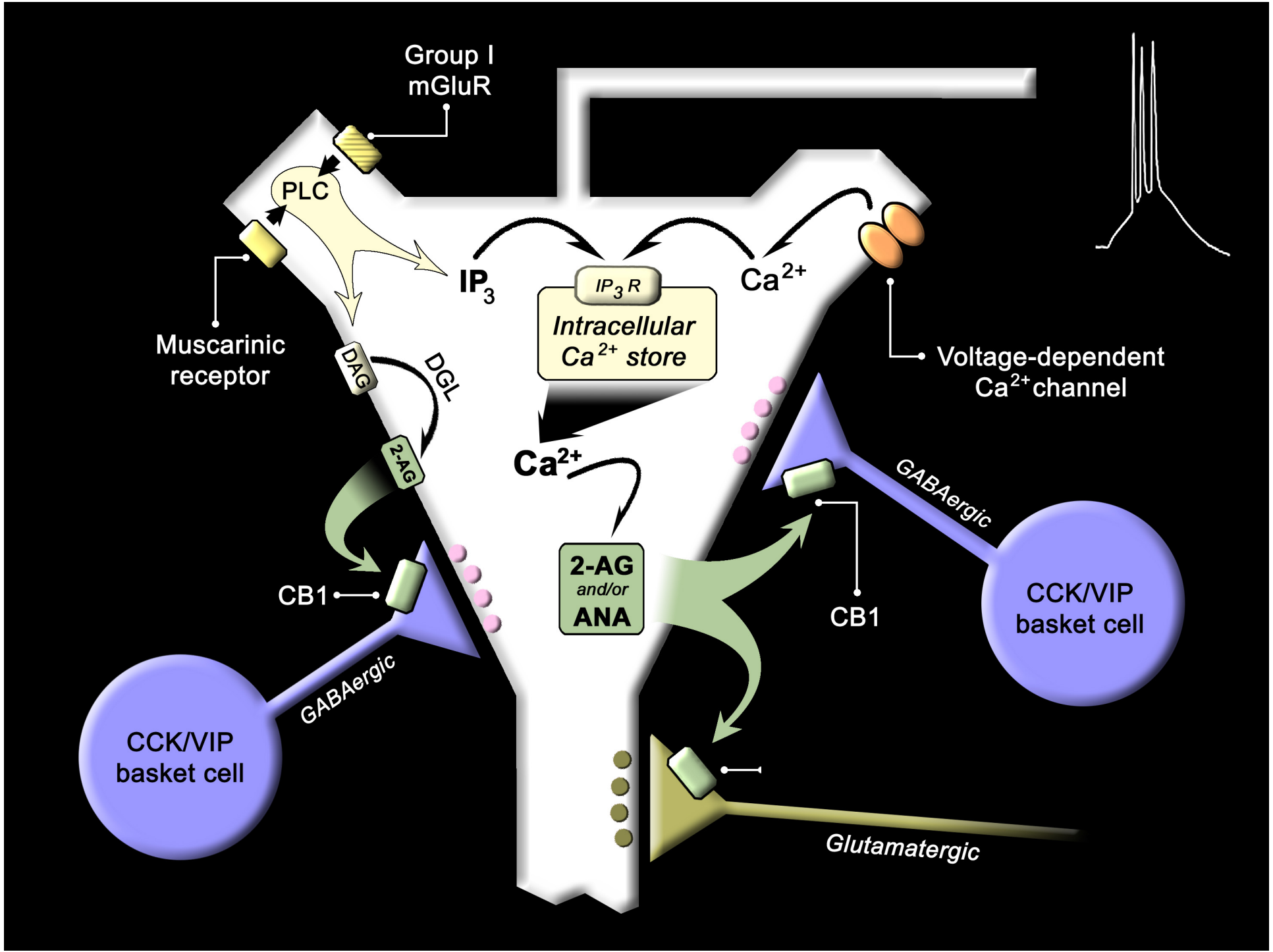


Limbic encephalitis with mGluR5 antibodies



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:

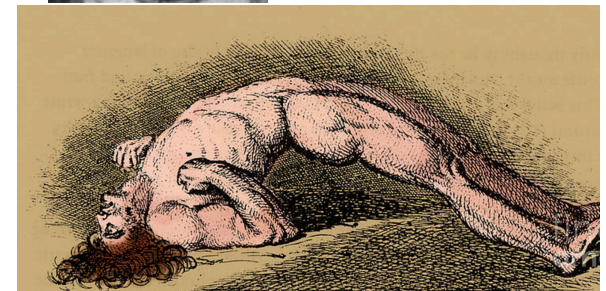
Паранеопластический лимбический энцефалит: **продромальные симптомы**

- **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**

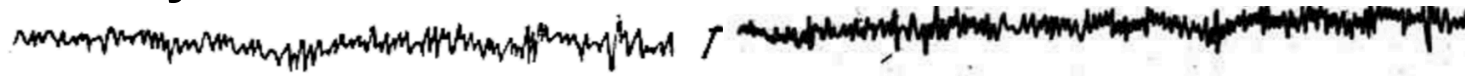


Паранеопластический лимбический энцефалит: статистика

- 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



β бета

Покой



α альфа

Засыпание

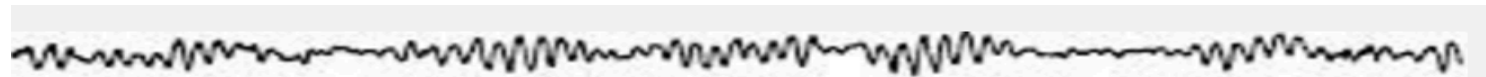


θ Θ тета

Глубокий сон



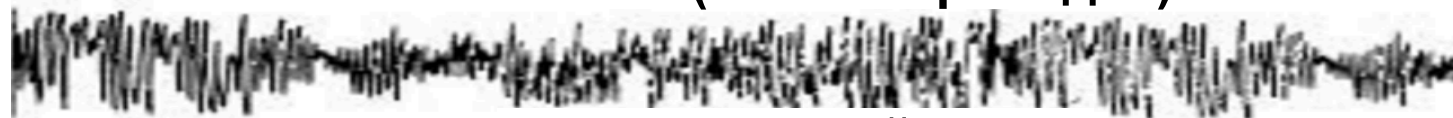
δ Δ дельта



Норма



Абаланс (малый припадок)

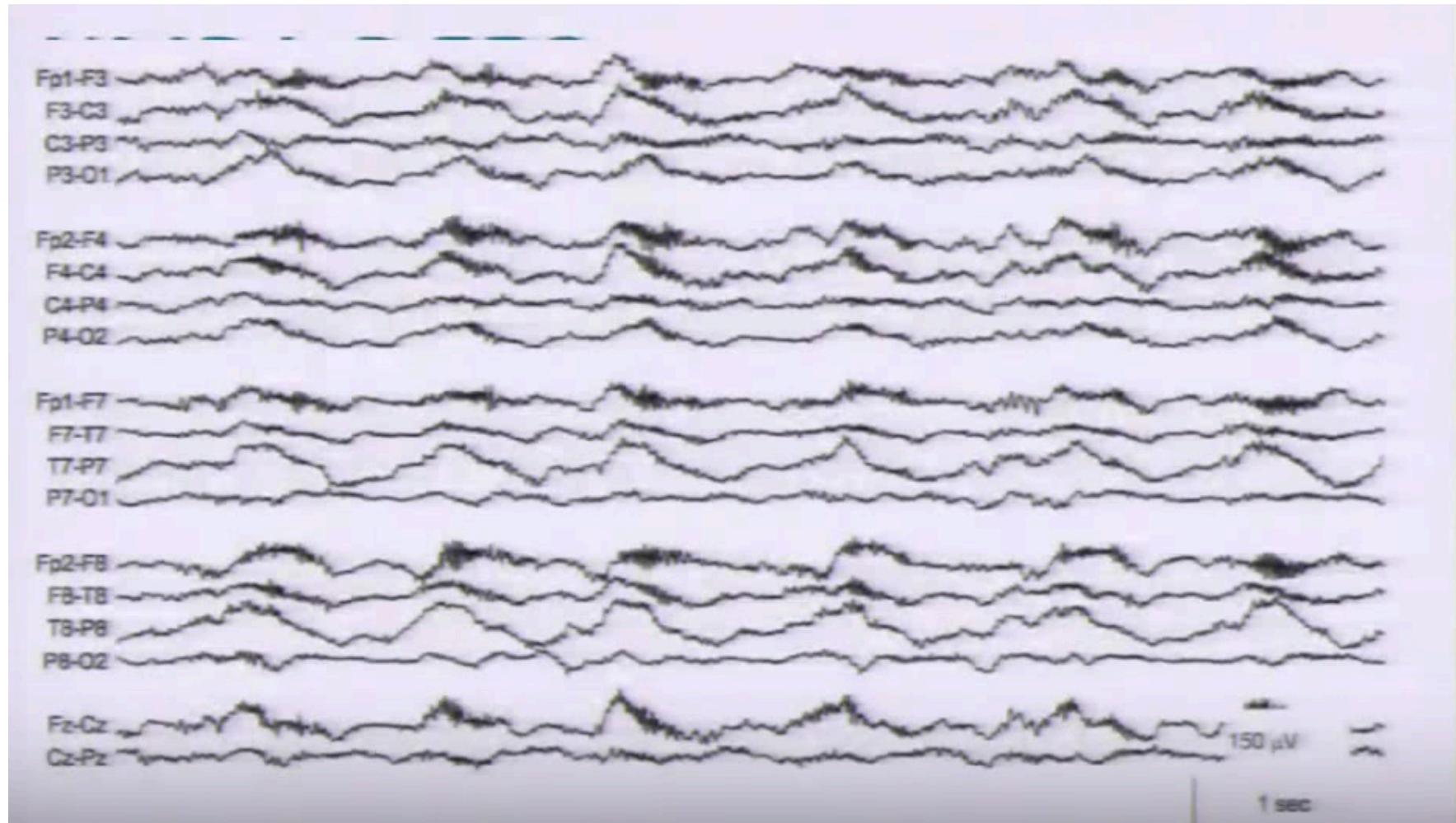


Большой пррпадок

Большой припадок

Диагностика - ЭЭГ

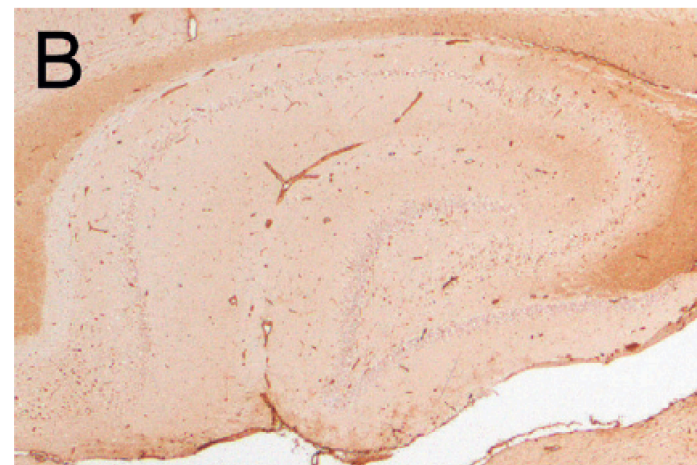
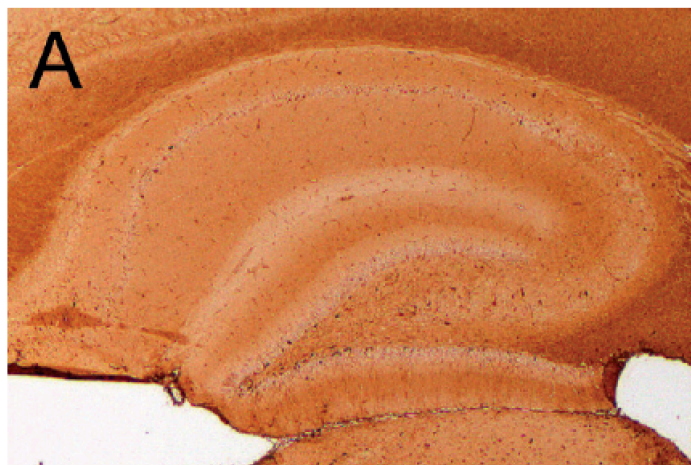
- Электро-энцефалограммы:
- наличие "дельта браш" активности



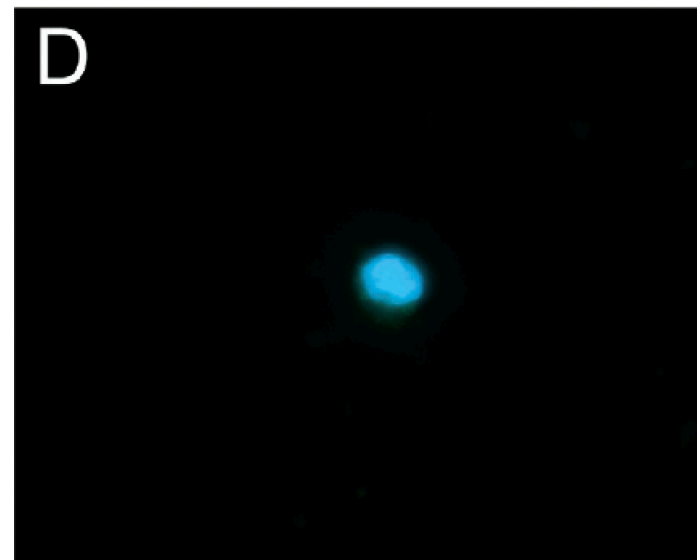
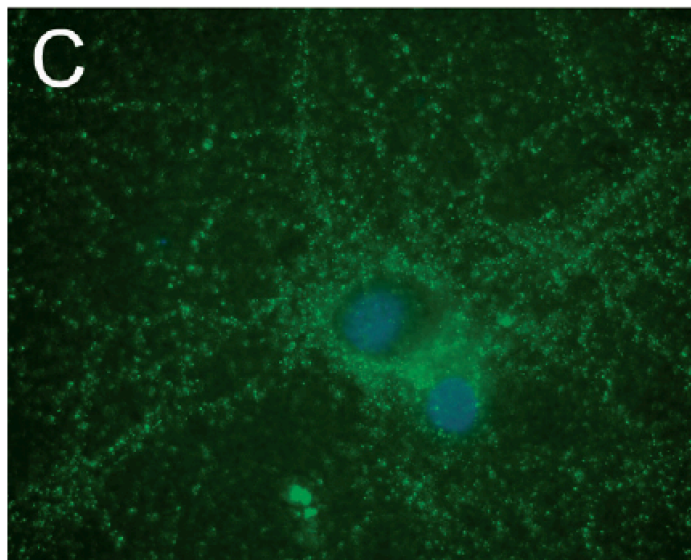
Диагностика – иммуноцитохимия

- Реактивность антител сыворотки пациентов

Срез
гиппокампа

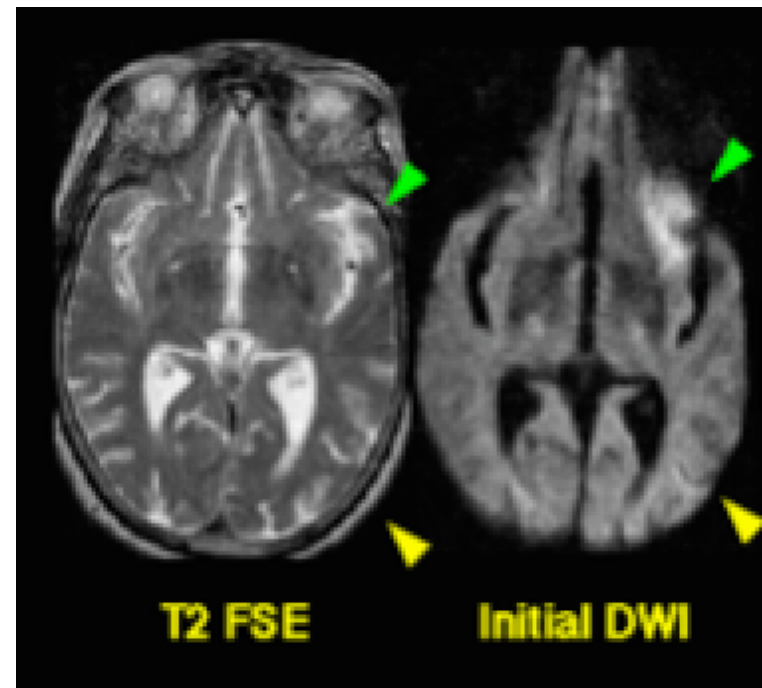
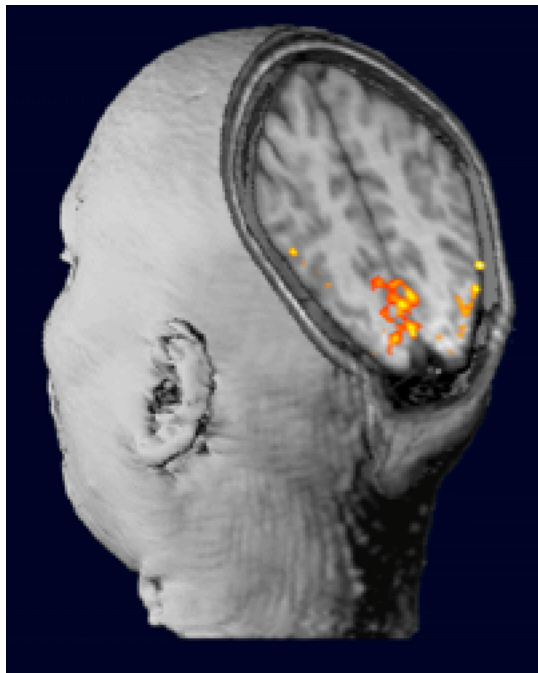


Культура
нейронов

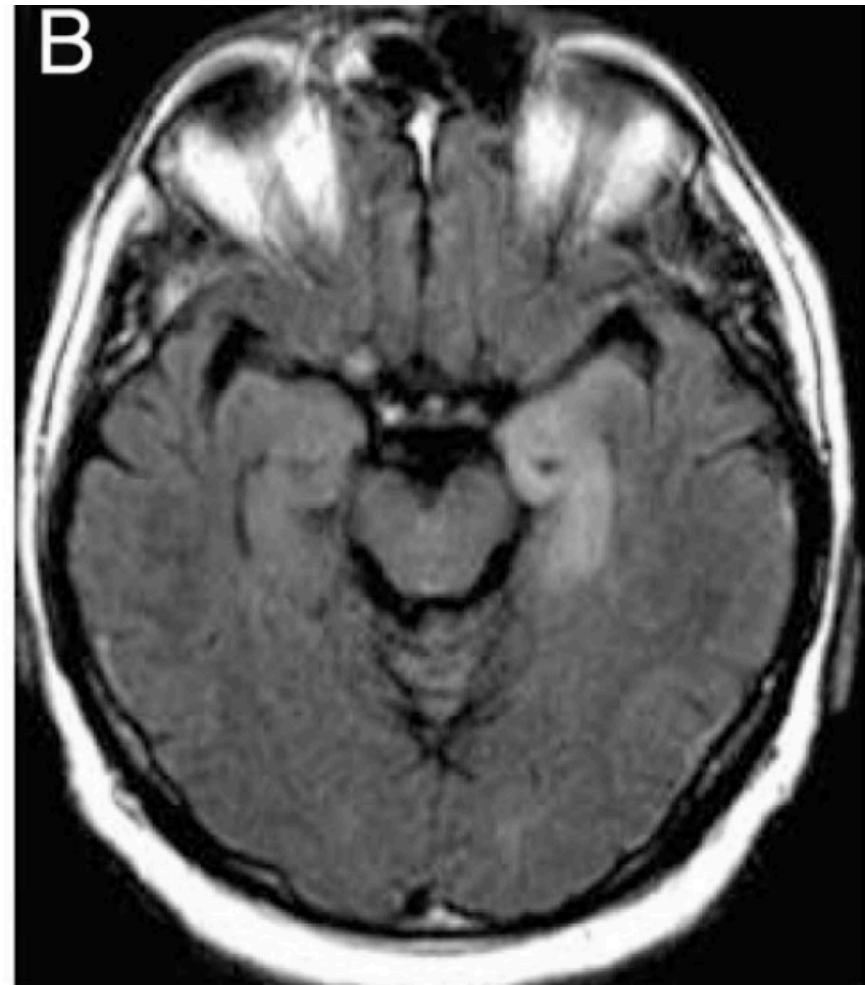


Диагностика - МРТ

- 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.