

Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутамат-декарбоксилазе

М.Ю. Краснов, Э.В. Павлов, М.В. Ершова, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Неврологические синдромы, обусловленные продукцией антител к глутамат-декарбоксилазе (GAD65) – сравнительно новая область современной клинической неврологии, вызывающая большой интерес с теоретических и практических позиций. Высокий титр выявляемых антител является не всегда специфичным, но при этом высокочувствительным маркером аутоиммунного поражения ЦНС. Представлены собственные клинические наблюдения и анализ литературы, посвященной широкому фенотипическому спектру GAD65-ассоциированных форм патологии.

Ключевые слова: синдром ригидного человека, спорадическая атаксия, лимбический энцефалит, анти-GAD65 антитела.

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты, или глутамат-декарбоксилаза, является ключевым участником синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного тормозного нейромедиатора в ЦНС. Глутамат-декарбоксилаза синтезируется главным образом в ГАМК-ергических нейронах ЦНС и β-клетках поджелудочной железы и существует в двух изоформах – мембраноассоциированной (GAD65) и растворенной (GAD67) [4].

Продукция анти-GAD65 антител (в норме они обнаруживаются лишь у 1% здоровых людей) ведет к дефициту ГАМК и, как следствие, – к гиперактивности двигательных единиц; это лежит в основе патогенеза синдрома ригидного человека (СРЧ) – одного из наиболее частых анти-GAD-ассоциированных неврологических синдромов. Спектр заболеваний, связанных с экспрессией анти-GAD65 антител, весьма широк. В неврологии, помимо СРЧ и его вариантов – синдрома ригидной конечности и прогрессирующего энцефаломиелита с ригидностью и миоклониями, – это спорадическая атаксия, лимбический энцефалит, фокальная эпилепсия, опсоклонус-миоклонус, небный миоклонус, миастения (характер вышеуказанных нозологий может быть как идиопатическим, так и паранеопластическим) [20]. Другие аутоиммунные состояния, при которых выявляется высокий положительный титр анти-GAD65 антител – сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная полиэндокринопатия, атрофический гастрит, В12-гипоавитаминоз, витилиго.

Спорадическая атаксия

Анти-GAD65 антитела выявляются, по некоторым данным, в 11% случаев спорадических мозжечковых атаксий и у 40% пациентов с глютеновой атаксией [5]. Спорадической атаксии с анти-GAD антителами чаще подвержены женщины, возраст дебюта может варьировать от 39 до 77 лет и составляет в среднем 59 лет [15]. Нарастание неврологической симптоматики часто носит подострый характер, атаксия сопровождается и другими мозжечковыми

знаками – дизартрией, нистагмом, реже – мышечной ригидностью [16, 17, 23]. МРТ головного мозга на ранних стадиях не выявляет изменений, но в более поздние сроки может обнаруживаться умеренная мозжечковая атрофия [12]. Диагностический алгоритм в случае спорадических мозжечковых атаксий должен включать не только скрининг анти-GAD65, но и поиск антител к глиадину и онкопоиск с целью исключения рака молочной железы (у женщин) и мелкоклеточного рака легкого (у женщин и мужчин) как злокачественных новообразований, чаще всего обуславливающих паранеопластическую мозжечковую дегенерацию [12, 13].

Симптоматика глютеновой атаксии включает развитие сравнительно негрубой стато-локомоторной атаксии, реже – дисфагии, расстройств тазовых функций, нарушений глубокой чувствительности, угнетения ахилловых рефлексов, фасцикуляций и амиотрофий [11]. Примерно у четверти пациентов отмечается скрытая или симптоматическая глютеновая энтеропатия (диарея, синдром мальабсорбции, потеря веса и т.п.) [11]. Описано снижение титра антител к глутамат-декарбоксилазе у пациентов, придерживающихся диеты с низким содержанием глютена [14].

Лимбический энцефалит

Лимбический энцефалит характеризуется подостро развивающимися изменениями личности, снижением памяти, эмоциональными и поведенческими нарушениями, он часто сопровождается психопродуктивной симптоматикой, психомоторным возбуждением и дезориентацией, генерализованными или сложными парциальными припадками [6, 20]. Важно помнить в первую очередь о возможном паранеопластическом генезе энцефалита и о том, что он может развиваться не только в качестве первого проявления опухоли, но и на фоне лечения ранее диагностированного новообразования [12]. Важным диагностическим методом, помимо иммунологического анализа, является МРТ, которая в ряде случаев обнаруживает увеличение интенсивности сигнала в режимах T2 и FLAIR от медиальных отделов

височных долей, реже — гипоталамуса и базальных отделов лобных долей [6, 20]. ЭЭГ часто выявляет замедление биоэлектрической активности, диффузное или фокальное (ограниченное лобными или височными долями), на фоне которого регистрируются вспышки пик-волна.

Синдром ригидного человека

СРЧ (англ.: *Stiff-person syndrome*) проявляется прогрессирующей мышечной ригидностью и болезненными спазмами, преимущественно вовлекающими аксиальную мускулатуру. Спазмы могут провоцироваться разнообразными сенсорными стимулами (усиленная старггл-реакция и гиперэксплексия). Возможны также застывания при ходьбе, поствуральная неустойчивость, падения [16, 20]. Длительно сохраняющийся гипертонус мышц часто приводит к развитию скелетных деформаций (патологический поясничный гиперлордоз, анкилоз суставов). Присоединение стволовой (глазодвигательные нарушения, дисфагия, дизартрия), пирамидной, вегетативной (профузное потоотделение, тахикардия, мидриаз, артериальная гипертензия, нейрогенный мочевого пузыря) симптоматики свидетельствует о развитии прогрессирующего энцефаломиелита с ригидностью и миоклониями (англ.: *Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM*), который может рассматриваться как нозологический вариант СРЧ, так и в качестве самостоятельного заболевания [18, 20].

Частота встречаемости СРЧ в настоящее время оценивается как один случай на миллион населения. Возраст манифестации варьирует в пределах 13–81 лет. (средний возраст 46 лет), однако описаны редкие случаи дебюта в детском и даже младенческом возрасте [3]. Среди пациентов преобладают женщины (2/3). Сопутствующая аутоиммунная эндокринная патология выявляется в 70% случаев. Течение истинного СРЧ, как правило, благоприятное, компенсация состояния на фоне подобранной терапии обеспечивает высокое качество жизни пациентов и позволяет им сохранять социально активный статус [9].

Диагностика

В основе инструментальной диагностики СРЧ лежит электромиография, ее характерный паттерн обусловлен постоянной тонической активностью двигательных единиц в покое; при этом типичны нормальные скорости распространения возбуждения по периферическим нервам, отсутствие признаков денервации и нормальные характеристики потенциалов двигательных единиц. Антитела к глутамат-декарбоксилазе выявляются у 80–90% больных (в остальных случаях обнаруживаются антитела к амфифинину, глициновым рецепторам GlyR1, DPPX и др.) [20].

Подтверждение диагноза СРЧ является сложной диагностической задачей как ввиду полиморфизма клинических проявлений самого синдрома, так и с учетом многообразия неврологических состояний, сопровождающихся генерализованным дистоническим гиперкинезом. Спектр рассматриваемых нозологических форм при проведении дифференциальной диагностики СРЧ включает:

- торсионную дистонию;
- психогенные двигательные расстройства;
- атипичные миелопатии;
- интоксикацию тетраноспазмином, стрихнином;
- синдром Сатойоши;
- нейромиотонию;

- болезнь Мак-Ардля (дефицит мышечной фосфорилазы);
- фибромиозит;
- склеродермию Бушке;
- болезнь Бехтерева.

Вычурность гиперкинезов при СРЧ, их провоцируемость эмоциональными или сенсорными стимулами, часто развивающиеся у пациентов агорафобия и боязнь ходьбы, связанные с опасением внезапного развития болезненной дистонической атаки, могут привести к ошибочной диагностике психогенных двигательных расстройств. С целью уточнения диагноза важно не только прибегать к иммунологическим и нейрофизиологическим методам обследования, но и помнить о непостоянстве и вариабельности двигательных психогенных феноменов, отсутствии в их картине единой стереотипии гиперкинезов.

Генерализованные дистонии, особенно редкие формы пароксизмальных кинезиогенных и некинезиогенных дистоний, а также миоклонус-дистонии, могут быть ошибочно расценены как СРЧ [2]. Отсутствие дистонических гиперкинезов, дискинезий, корригирующих жестов должно обращать на себя внимание специалиста.

Такое орфанное заболевание, как синдром Сатойоши, включает в себя не только прогрессирующие болезненные приступы судорог мышц, но и диарею, мальабсорбцию, множественную эндокринную патологию, алопецию, дисменорею, признаки дизрафического статуса (низкий рост, аномалии эпифизов, кисты костей, акроостеолит, переломы, раннее развитие остеоартрозов) [10]. Заболевание расценивается как аутоиммунное и связано с продукцией антинуклеарных антител (ANA), однако есть сообщения о выявлении анти-GAD65 антител в случае синдрома Сатойоши [11].

Нейромиотония в целом характеризуется довольно яркой и специфической клиникой, обычно позволяющей дифференцировать ее с другими неврологическими синдромами. При миотонии в первую очередь обращает на себя внимание вовлечение в патологический процесс дистальной мускулатуры конечностей, наличие миокимий и фасцикуляций, миотонических феноменов при движениях и перкуссии мышц [24]. Наконец, выраженность мышечного гипертонуса даже при длительной протекающей миотонии никогда не достигает той степени, какая наблюдается уже спустя месяцы от манифестации СРЧ, и не приводит к формированию стойких скелетных деформаций [24].

Системный гликогеноз, известный в медицинской литературе как болезнь Мак-Ардля, представляет собой наследуемый аутосомно-рецессивно дефицит мышечной фосфорилазы, обусловленный точковыми мутациями в гене *PYGM* [8, 25]. Составляющие «ядро» клинической картины болезненные мышечные судороги всегда приводят к миоглобинурии как проявлению распространенного рабдомиолиза, причем степень выраженности миоглобинурии варьирует, в особо тяжелых случаях провоцируя развитие острой почечной недостаточности [8].

Для склеродермической группы системных соединительнотканых заболеваний, помимо болезни Бушке включающей также системную склеродермию, ограниченные формы склеродермии, эозинофильный фасцит, вторичную индуцированную (в т.ч. паранеопластическую) склеродермию и псевдосклеродермические синдромы, всегда

характерны поражения кожи в виде формирования диффузного или ограниченного уплотнения с последующим развитием фиброза и атрофией пораженных участков [1]. Больные жалуются на постоянную, без провоцирующих факторов (за исключением Рейно-подобных феноменов в некоторых случаях), скованность при движениях, чувство поверхностного стягивания кожи. Пораженная кожа натянута, бледная или слегка синюшна, с трудом собирается в складку.

Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) – системное хроническое воспалительное заболевание суставов и позвоночника, относящееся к группе серонегативных полиартритов. Отличительными его особенностями являются боли в области крестца и поясницы, скованность, которые возникают в покое, особенно во второй половине ночи и ближе к утру и уменьшаются при движениях и упражнениях [7]. Характерны также усиление боли в период покоя и во время сна, формирование необратимой тугоподвижности позвоночника, напряжение мышц с постепенной их атрофией. В диагностике значительную роль играют методы нейровизуализации, позволяющие достаточно рано выявить анкилозирование межпозвоночных суставов.

Лечение

К основным препаратам симптоматической терапии СРЧ относятся ГАМК-ергические средства, прежде всего бензодиазепины (диазепам, клоназепам) и баклофен, блокирующие усиленную активность спинальных мотонейронов [20]. Препаратом выбора является диазепам, который может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с клоназепамом и баклофеном. Диапазон эффективных доз велик и отражает различную индивидуальную чувствительность больных. Применение леветирацетама, основанное на его способности облегчать ГАМК-ергическую передачу, продемонстрировало свою эффективность в лечении не только СРЧ, но и синдрома PERM [19]. Антиадренергические средства (тизанидин, клонидин), как правило, не дают ожидаемого клинического эффекта. В тяжелых случаях, резистентных к стандартному лечению, возможно повторное многократное введение в параспинальные мышцы ботулотоксина типа А. Коррекция сопутствующих эндокринных нарушений играет не менее важную роль и также может уменьшать выраженность ригидности и мышечных спазмов.

В лечении СРЧ нашли свое применение также кортикостероиды [21], плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина IV-Ig [22]. При неэффективности указанных мер в тяжелых случаях возможно длительное применение цитостатиков (азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат, ритуксимаб) [20].

Клинические примеры

В течение последнего года в V неврологическом отделении Научного центра неврологии наблюдались три пациентки с идиопатическим СРЧ (табл. 1). Во всех случаях заболевание дебютировало подостро, на фоне относительного соматического здоровья и клинически характеризовалось прогрессирующей мышечной ригидностью и болезненными тоническими спазмами аксиальной мускулатуры, усиливающимися под воздействием резких световых, звуковых и других неожиданных стимулов.

таблица 1: Клиническая характеристика обследованных пациентов.

	К., 32 лет	М., 33 лет	С., 54 лет
Длительность заболевания	2 месяца	3 месяца	4 года
КЛИНИКА			
гипертонус паравертебральных мышц нижнегрудного и верхнепоясничного отделов позвоночника	+	+	+
гипертонус прямых мышц живота	+	+	+
гипертонус мышц рук	(проксимальная группа)	–	–
гипертонус мышц ног	–	(приводящие мышцы бедра)	–
поясничный гиперлордоз	+	+	+
ограничение объема движений в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника	+/-	+	++
нарушение ходьбы	–	–	++
Титр антиGAD65 (норма <5,0 Ед/мл)	>1000 Ед/мл	268,3 Ед/мл	787,4 Ед/мл
Сопутствующая патология	синдром тиреотоксикоза; диффузный токсический зоб I степени	аутоиммунный тиреозит; криптогенная эпилепсия со сложными парциальными припадками	аутоиммунный тиреозит
Симптомы «+»	–	–	междерная офтальмоплегия, правосторонний с-м Бабинского
Лечение	диазепам 30 мг/сут баклофен 50 мг/сут	диазепам 20 мг/сут, баклофен 30 мг/сут, клоназепам 1 мг/сут, леветирацетам 1750 мг/сут	клоназепам 7 мг/сут, леветирацетам 750 мг/сут, клозапин 6,25 мг/сут

Все больные прошли комплексное обследование, в рамках которого были выполнены нейровизуализация (МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника и спинного мозга), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, электроэнцефалография, электромиография. Лаборатор-



рис. 1: Электромиография: регистрируется постоянная, равномерная активность двигательных единиц без признаков «залповости», с потенциалами, параметры которых находятся в пределах возрастной нормы.



рис. 2. Поясничный гиперлордоз, гипертонус мышц живота до и на фоне лечения.

ные исследования включали: онкомаркеры (РЭА, АФП, ХГЧ, СА 125, СА 15-3), антинейрональные антитела (Hu, Yo-1, CV2, PNMa2, Ri, AMPH), мышечные маркеры (креатинфосфокиназа, миоглобин), ревматологические пробы (ревматоидический фактор, С-реактивный белок, фибриноген, антистрептолизин – О), гормоны щитовидной и паращитовидной желез, рутинные лабораторные исследования крови и мочи. Во всех случаях значимые отклонения от нормы были выявлены только по данным электромиографии (рис. 1) и анализа на анти-GAD65 антитела, что в конечном итоге послужило критерием постановки диагноза. Титр антител не демонстрировал видимой корреляции с фенотипом и выраженностью клинических проявлений.

Подход к терапии соответствовал общепринятым в мировой медицинской практике стандартам лечения СРЧ: все больные получали бензодиазепины; в качестве дополнительной терапии применялись миорелаксант центрального действия баклофен и противоэпилептический препарат леветирацетам. У пациентки К., 32 лет, (рис. 2) и пациентки М., 33 лет, можно говорить о классическом,

наиболее характерном случае СРЧ – с хорошей реакцией на проводимую терапию и быстрой компенсацией состояния. Третий клинический пример (пациентка С., 54 лет) может быть расценен как «промежуточная» форма между СРЧ и синдромом PERM. До обращения в Научный центр неврологии пациентка С. получала сеансы плазмафереза, пульс-терапию преднизолоном, однако минимальный клинический эффект отмечался только на фоне приема клозапема. На момент обращения в наш центр она с трудом обслуживала себя, могла передвигаться только с посторонней поддержкой. Значительное улучшение состояния было достигнуто после назначения леветирацетама и малых доз атипичного нейролептика клозапина, обладающего также антидепрессивной активностью, в сочетании с выраженным снотворным, седативным, нормотимическим и анксиолитическим действием.

Заключение

Существующее разнообразие антигенных мишеней, возможность продукции анти-GAD65 антител как при идиопатических, так и при паранеопластических вариантах обсуждаемых синдромов определяют клинический полиморфизм и возникающие диагностические трудности.

Выявление антител к GAD65 в сыворотке крови – доступный на сегодня диагностический тест, который выполняется с помощью радиоиммунного анализа или иммуносербентного энзимного метода (ELISA); следует помнить, однако, о существовании серонегативных форм. Применение иммунологических тестов, корректная интерпретация полученных результатов и сопоставление их с данными нейровизуализационных и электрофизиологических методов обследования помогают не только в решении диагностических задач, но способствуют обнаружению зависимости между уровнем экспрессии антител и разнообразием клинических проявлений.

Список литературы

1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айтастан, 1989.
2. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2013; 2: 55–62.
3. Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Жумаханов Д.Б. и др. Синдром ригидного человека с дебютом в грудном возрасте. Нервно-мышечные болезни. 2015; 2: 38–43.
4. Alexopoulos H., Dalakas M.C. A clinical update on the immunopathogenesis of Stiff Person Syndrome. Eur. J. Clin. Invest. 2010; 40: 1018–1025.
5. Arino H., Gresa-Arribas N., Blanco Y. et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: Immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. JAMA Neurol. 2014; 71: 1009–1016.
6. Boronat A., Sabater L., Saiz A. et al. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. Neurology. 2011; 76: 795–800.
7. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007; 369 (9570): 1379–1390.
8. Chen Y.-T. Glycogen storage diseases. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. 1. NY: McGraw-Hill, 2001: 1537–1551.
9. Dayalu P., Teener J.W. Stiff Person syndrome and other anti-GAD-associated neurologic disorders. Semin Neurol. 2012; 32: 544–549.
10. Drost G., Verrips A., Hooijkaas H. et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in Satoyoshi syndrome. Ann. Neurol. 2004; 55: 450–451.
11. Ehlayel M.S., Lacassie Y. Satoyoshi syndrome: an unusual postnatal multisystemic disorder. Am. J. Med. Genet. 1995; 57: 620–5.
12. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75: 1135–1140.
13. Gultekin S.H. Recent developments in paraneoplastic disorders of the nervous system. Surg. Pathol. Clin. 2015; 8: 89–99.
14. Hadjivassiliou M., Sanders D.S., Woodroffe N. et al. Gluten ataxia. Cerebellum. 2008; 7: 494–498.
15. Honnorat J., Saiz A., Giometto B. et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. Arch. Neurol. 2001; 58: 225–230.
16. Kono S., Miyajima H., Sugimoto M. et al. Stiff-person syndrome associated with cerebellar ataxia and high glutamic acid decarboxylase antibody titer. Intern. Med. 2001; 40: 968–971.
17. Kuchling J., Shababi-Klein J., Nümann A. et al. GAD antibody-associated late-onset cerebellar ataxia in two female siblings. Case Rep. Neurol. 2014; 6: 264–270.
18. Rakocevic G., Floeter M.K. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: Understanding of electrophysiological and immunological processes. Muscle Nerve. 2012; 45: 623–634.
19. Rüegg S.J., Steck A.J., Fuhr P. Levitracetam improves paroxysmal symptoms in a patient with stiff-person syndrome. Neurology. 2004; 62: 338.
20. Saiz A., Blanco Y., Sabater L. et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain. 2008; 131: 2553–2563.
21. Sharma B., Nagpal K., Prakash S. et al. Anti-GAD negative stiff person syndrome with a favorable response to intravenous methylprednisolone: An experience over evidence. Neurol India. 2014; 62: 76–77.
22. Ueno S., Miyamoto N., Shimura H. et al. Successful immune moderation treatment for progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus. Intern. Med. 2015; 54: 219–221.
23. Vulliemoz S., Vanini G., Truffert A. et al. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. BMJ Case Rep. 2009; 2009: bcr09.2008.0977.
24. Wenninger S., Schoser B. The spectrum of neuromyotonia: clinics, therapy and outcome. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 2015; 83: 457–462.
25. Wu Y., Weber J.L., Vladutiu G.D., Tarnopolsky M.A. Six novel mutations in the myophosphorylase gene in patients with McArdle disease and a family with pseudo-dominant inheritance pattern. Mol. Genet. Metab. 2011; 104: 587–591.

The range of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies

M.Yu. Krasnov, E.V. Pavlov, M.V. Ershova, S.L. Timerbaeva, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: stiff person syndrome, sporadic ataxia, limbic encephalitis, anti-GAD65 antibodies.

Neurological syndromes caused by production of antibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD65) are a relatively new area of modern clinical neurology, which is of great theoretical and practical interest. High titer of identified antibodies is a not al-

ways specific, but highly sensitive, marker for autoimmune CNS disorders. The authors present their own clinical observations and an analysis of the literature on a wide phenotypic range of GAD65-associated pathologies.

Контактный адрес: Краснов Максим Юрьевич – асп. V неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03; e-mail: merritt.kraut@gmail.com;

Павлов Э.В. – врач-нейрофизиолог лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН;

Ershova M.V. – науч. сотр. V неврологического отд. ФГБНУ НЦН;

Тимербаева С.Л. – рук. V неврологического отд. ФГБНУ НЦН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН.