

Трудности дифференциальной диагностики глиальных опухолей и лимбического энцефалита: данные литературы, клинические наблюдения

Белкина А.А., Чеканова Е.О., Закройщикова И.В., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Глиальные опухоли височной и парагиппокампальной локализации на ранних морфологических стадиях развития могут имитировать клиническую и нейровизуализационную картину лимбического энцефалита. Отсроченная диагностика глиобластомы может негативно отразиться на прогнозе заболевания, что обуславливает актуальность поиска подходов к ее более раннему распознаванию. Целью настоящей работы является анализ возможных трудностей и ошибок при дифференциальной диагностике аутоиммунных энцефалитов (АЭ) и глиобластом на основании данных литературы и собственных клинических наблюдений. Такие характеристики, как дебют заболевания в молодом возрасте, подострое развитие симптоматики, ответ на иммуносупрессивную терапию, МР-картина двусторонних T2-гиперинтенсивных изменений лимбических областей, наиболее типичны для АЭ, однако не исключают диагноза первичной опухоли центральной нервной системы. Поэтому настороженность относительно вероятности первичного новообразования головного мозга целесообразна при развитии характерной для АЭ симптоматики у пациентов любых возрастных групп, особенно в отсутствие обнаружения специфических для АЭ антител. Для минимизации сроков постановки диагноза необходимы мультидисциплинарный подход, критический анализ клинических данных, сокращение интервала и увеличение кратности выполнения контрольных нейровизуализационных исследований.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит; лимбический энцефалит; глиома; глиобластома; дифференциальная диагностика.

Контакты: Анна Андреевна Белкина; belkina.a.a@neurology.ru

Для ссылки: Белкина АА, Чеканова ЕО, Закройщикова ИВ, Коновалов РН, Захарова МН. Трудности дифференциальной диагностики глиальных опухолей и лимбического энцефалита: данные литературы, клинические наблюдения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-54-60

Difficulties in differential diagnosis of glial tumors and limbic encephalitis: literature data, clinical observations

Belkina A.A., Chekanova E.O., Zakroyshchikova I.V., Konovalov R.N., Zakharova M.N.

*Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

Temporal and parahippocampal glial tumors at early morphological stages of their development may mimic the clinical and neuroimaging picture of limbic encephalitis. Delayed diagnosis of glioblastoma can have a negative impact on the prognosis of the disease, which is why there is a need to find approaches for its earlier detection. The aim of this paper is to analyze possible difficulties and errors in the differential diagnosis of autoimmune encephalitis (AE) and glioblastoma based on literature data and our own clinical observations. Features such as onset of the disease at a young age, subacute development of symptoms, response to immunosuppressive therapy and the MRI imaging of bilateral T2 hyperintense changes in the limbic areas are typical for AE, but do not exclude the diagnosis of a primary tumor of the central nervous system. Therefore, caution should be exercised regarding the likelihood of a primary brain tumor when patients of any age group present with symptoms characteristic of AE, especially if no specific for AE antibodies are detected. To shorten the time to diagnosis, a multidisciplinary approach, critical analysis of clinical data, a shortening of the examination interval and an increase in the frequency of imaging follow-up examinations are required.

Keywords: autoimmune encephalitis; limbic encephalitis; glioma; glioblastoma; differential diagnosis.

Contact: Anna Andreevna Belkina; belkina.a.a@neurology.ru

For reference: Belkina AA, Chekanova EO, Zakroyshchikova IV, Konovalov RN, Zakharova MN. Difficulties in differential diagnosis of glial tumors and limbic encephalitis: literature data, clinical observations. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(4):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-54-60

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) представляют собой гетерогенную группу иммуноопосредованных воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующуюся подострым развитием разнообразной психоневрологической симптоматики и ассоциацией с антителами к нейрональным и глиальным структурам. Когни-

тивные нарушения, психические расстройства и эпилептический синдром являются наиболее распространенными клиническими проявлениями в дебюте АЭ. На развернутой стадии заболевания симптомы могут быстро сменять друг друга и быть крайне вариативными не только между разными типами АЭ, но и внутри одного типа. Специфичные

симптомокомплексы известны для АЭ, ассоциированных лишь с некоторыми антителами. Объективные сложности диагностики АЭ обусловлены также тем, что изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с АЭ, как правило, неспецифичны, а магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет обнаружить признаки воспаления лишь в 30–40% случаев. Наиболее часто МРТ демонстрирует повышение интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2 с инверсией – восстановлением с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2-FLAIR) в корковых и подкорковых областях, зачастую с вовлечением структур лимбической системы [1].

Выявление специфичных антител является ключевым для постановки диагноза АЭ, оценки вероятности паранеопластической этиологии заболевания, определения терапевтической тактики и прогноза. В то же время отрицательный результат тестирования на антитела не исключает диагноз АЭ, и, несмотря на развитие методов молекулярной диагностики, по-прежнему примерно половина всех случаев АЭ определяются как «серонегативные» [2]. В рутинной клинической практике для анализа на антинейрональные антитела в настоящее время доступны: лайн-блот антител к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, амфифин), панель антител к белкам и рецепторам клеточной поверхности нейронов (NMDAR, LGI1, CASPR2, GABABR, AMPAR), определение антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), определение свечения антинейрональных антител методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (ИРИФ).

Для постановки диагноза АЭ используются критерии F. Graus (2016), включающие три степени достоверности диагноза: «возможный АЭ», «вероятный серонегативный АЭ», «достоверный АЭ» [2]. Диагноз достоверного АЭ может быть установлен только при выявлении специфичного антитела. Исключением является достоверный *лимбический энцефалит*, для диагностирования которого обнаружение антинейронального антитела не является облигатным условием (см. ниже).

Диагностические критерии достоверного лимбического энцефалита (по [2])

1. Подострое (<3 мес) развитие дефицита краткосрочной памяти, и/или психических нарушений, и/или эпилептических приступов, предполагающих поражение лимбической системы.
2. МР-картина двусторонней гиперинтенсивности от медиальных отделов височных долей в режиме T2-FLAIR или признаки гиперметаболизма от медиальных височных долей по данным позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ ПЭТ).
3. Лимфоцитарный плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; >5 кл/мкл) либо эпилептиформная или медленноволновая активность, указывающая на вовлечение височных долей, по данным ЭЭГ.
4. Исключение альтернативных причин.
5. Выявление антител, ассоциированных с АЭ, в крови и/или ЦСЖ.

Диагноз достоверного лимбического энцефалита может быть установлен при выполнении условий 1–4 или трех условий из пунктов 1–4 + пункта 5.

Глиомы – это собирательный термин, объединяющий астроцитарные, олигодендроглиальные и другие опухоли глиального происхождения. Наибольшее значение для определения лечебной тактики и прогноза заболевания имеют молекулярно-генетические характеристики опухоли, в первую очередь – мутации в генах *IDH1/IDH2* (isocitrate dehydrogenase – изоцитратдегидрогеназа). Для глиобластомы характерно отсутствие мутаций в генах изоцитратдегидрогеназы (*IDH-wildtype*, или «дикий тип»). Дополнительные диагностические характеристики глиобластомы определяются наличием мутации в промоторе гена *TERT* (telomerase reverse transcriptase – обратная транскриптаза теломеразы), или наличием амплификации *EGFR* (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста), или изменением числа копий хромосом (+7/-10), или наличием микрососудистой пролиферации или некроза [3]. В зависимости от локализации опухоли клинические проявления могут включать общемозговые, нейропсихиатрические симптомы, эпилепсию, очаговую неврологическую симптоматику [4]. При опухолях ЦНС (в частности, глиальных) значительно чаще, чем при АЭ, наблюдаются признаки повышенного внутричерепного давления и очаговый неврологический дефицит, а также асимметричное многоочаговое поражение головного мозга и патологическое накопление контрастного вещества (КВ) по данным МРТ [5]. Наибольшие диагностические трудности представляют глиобластомы атипичной и двусторонней локализации на ранних стадиях эволюции опухоли, когда отсутствуют участки некроза и кровоизлияний, признаки вазогенного отека и накопления КВ.

Работы, освещающие особенности *дифференциальной диагностики* АЭ и глиальных опухолей, немногочисленны. Поиск в базе данных PubMed по ключевым словам «glioblastoma»/«glioma», «autoimmune encephalitis»/«encephalitis», «differential» в период с 1963 по 2024 г. обнаружил 12 статей по данной тематике.

Часть публикаций (5/12) посвящены анализу нейровизуализационных методов, позволяющих заподозрить наличие глиомы на ранней стадии заболевания. По данным M. Zoccarato и соавт. [6], билатеральное поражение височных областей и сохранение дифференцировки на серое и белое вещество позволяют с большей вероятностью предполагать АЭ, в то время как вовлечение парагиппокампальной извилины и наличие масс-эффекта ассоциированы с опухолью. Y. Chang и соавт. [7] предложили использовать в качестве дифференциального маркера коэффициент соотношения опухоли и нормальной ткани (T/N) при позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ ПЭТ) и ¹³N-аммонием. Несколько исследований, основанных на анализе МРТ-данных пациентов с глиальными опухолями и АЭ, продемонстрировали эффективность применения автоматизированных прогностических моделей [8], моделей радиомики с классическим (CML) и глубоким машинным (DML) обучением [9], а также алгоритмов, основанных на диффузионных метриках, для ранней неинвазивной дифференциальной диагностики опухолевого и воспалительного процессов [10].

В большинстве публикаций (7/12) приводится описание клинических наблюдений глиом, имитировавших клинико-рентгенологическую картину АЭ. В ряде работ представлены случаи, первоначально интерпретированные как серонегативный АЭ, с последующим пересмотром диагноза

в пользу глиомы [11–14]. В двух других клинических разборах описаны случаи глиобластом с острым началом и обнаружением антинейрональных антител (к субъединице-2 глутаматного рецептора – GluR2) [15], к реверину и к GluR3 [16]), что ошибочно увело диагностическое рассуждение в пользу АЭ.

Наиболее крупное исследование проблемы дифференциальной диагностики глиальных опухолей и АЭ включало 306 пациентов с направительным диагнозом АЭ [5]. У шести из них впоследствии была диагностирована глиальная опухоль, у пяти из этих шести – глиобластома. Ни у одного из шести пациентов антинейрональных антител обнаружено не было. У пяти из шести больных заболевание дебютировало в возрасте 59–69 лет, у одного – в 32 года. У четырех из шести пациентов наблюдались эпилептические приступы, у двух – психические и когнитивные нарушения, у трех – положительная клиническая динамика на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном / внутривенным иммуноглобулином. Четверем пациентам МРТ в динамике была выполнена через 1 мес, одному – через 2 мес; во всех случаях отмечалось увеличение размера очагов. Трём пациентам дополнительно проводилась МР-спектроскопия, продемонстрировавшая повышение отношения холина к N-ацетиласпартату, что подтверждало предположение о неопластическом процессе.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Б., 55 лет, обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) в августе 2023 г. с жалобами на грубое нарушение памяти на текущие события. Данная симптоматика возникла остро на фоне стойкого повышения температуры тела до фебрильных значений в течение нескольких дней за 1,5 мес до обращения.

Неврологический статус: сознание ясное, грубые когнитивные нарушения (MoCA – 16/30 баллов, преимущественно за счет амнестических нарушений). Менингеальных знаков нет, черепные нервы интактны, двигательных, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений не отмечено.

Результаты обследования:

- клинический анализ ЦСЖ: белок, цитоз – норма, 1-й тип синтеза олигоклонального IgG;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса в ЦСЖ – ДНК не обнаружены;
- лайн-блот на антитела к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, амфифизин) в крови – не обнаружены;
- панель антител к белкам и рецепторам клеточной поверхности нейронов (NMDAR, LGI1, CASPR2, GABABR, AMPAR) в крови – не обнаружены;
- антинейрональные антитела, IgG, в ЦСЖ (нРИФ) – отрицательно;
- ЭЭГ-мониторинг: регионарное тета- и дельта-замедление в левой височной области, регионарное дельта-замедление в правой височной области, регионарная эпилептиформная активность в правой височной области;
- МРТ головного мозга (3 Тл): двусторонние T2-гиперинтенсивные изменения от медиальных отделов височных долей, без патологического накопления КВ (рис. 1);

- онкологический поиск: УЗИ органов малого таза и молочных желез – доброкачественные изменения; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – без патологии.

По совокупности клинико-anamnestических данных предполагался диагноз серонегативного лимбического энцефалита. Пациентке была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г, назначен пероральный прием преднизолона в альтернирующих дозах 60–40 мг в течение 3 мес с последующей отменой и выполнением повторной МРТ головного мозга.

На фоне терапии динамики в отношении когнитивного дефицита отмечено не было. За время наблюдения пациентка похудела на 10 кг. При плановой МРТ головного мозга в конце ноября 2023 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения объема ранее выявленных изменений, появления в правой височно-затылочной области образования с перифокальным отеком и накоплением КВ (рис. 2). Была отменена пероральная терапия преднизолоном, выполнена биопсия объемного образования. По результатам гистологического исследования выявлены фрагменты злокачественной глиальной опухоли, состоящей из астроцитов с полиморфизмом клеток, ядер, митозами, выраженной пролиферацией эндотелия сосудов и палисадными некрозами. На основании морфологической картины был подтвержден диагноз глиобластомы, NOS (not otherwise specified), grade 4.

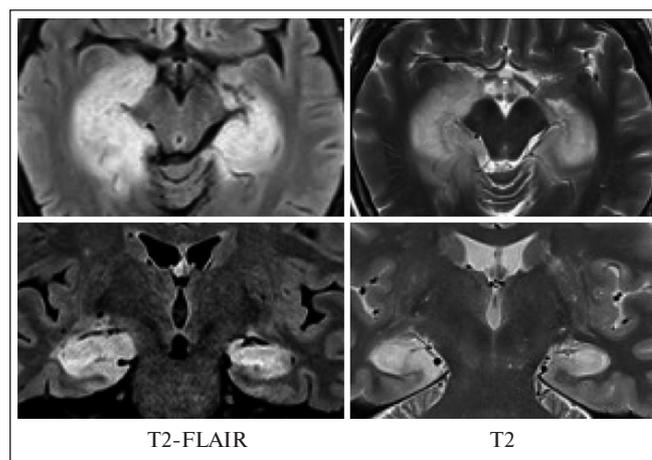


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Б. через 1,5 мес от дебюта заболевания (август 2023 г.). Диффузное повышение МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR с вовлечением медиальных затылочно-височных извилин. Минимальный масс-эффект в виде компрессии височных рогов боковых желудочков. После введения КВ очагов его патологического накопления не определяется.

По сравнению с МРТ-головного мозга от июля 2023 г. – без динамики

Fig. 1. MRI of the brain of patient B. 1.5 months after the onset of the disease (August 2023). Diffuse increase in MR signal in T2 and T2-FLAIR mode with involvement of the medial occipitotemporal gyri. Minimal mass effect in the form of compression of the temporal horns of the lateral ventricles. After contrast enhancement, no foci of pathological accumulation are detected. In comparison with the MRI of the brain from July 2023 – no dynamics

При МРТ головного мозга, выполненной в конце декабря 2023 г., отмечено нарастание объема очага, наличие выраженного перифокального отека с признаками смещения сре-

динных структур (рис. 3). Опухоль признана неоперабельной ввиду локализации и распространенности процесса. Пациентка умерла в начале января 2024 г.

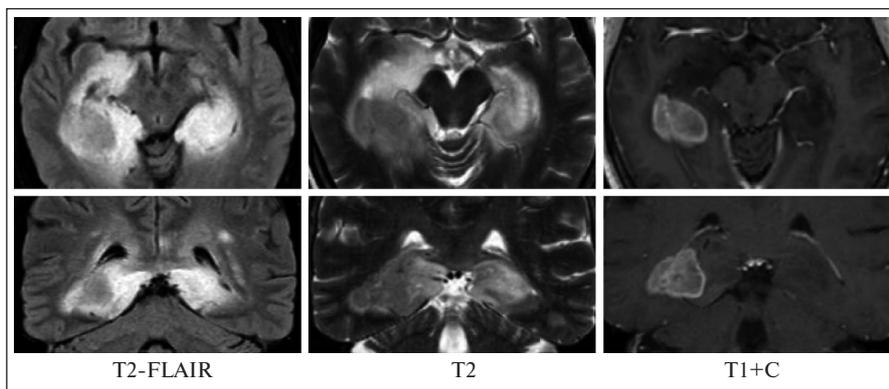


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Б. через 4 мес от дебюта заболевания (ноябрь 2023 г.). Объемное образование в медиальных отделах правой височной доли, обширные изменения в области гиппокампов, миндалевидных тел, медиальных отделов височных долей, язычных извилин с обеих сторон, подушки правого таламуса, задней части ствола и валика мозолистого тела. По сравнению с исследованиями от июля-августа 2023 г. — отрицательная динамика в виде появления объемного образования справа с перифокальным отеком и накоплением КВ

Fig. 2. MRI of the brain of patient B. 4 months after the onset of the disease (November 2023). Mass lesion in the medial parts of the right temporal lobe, extensive changes in hippocampus, amygdala, medial temporal lobes, bilateral lingual gyri, in the cushion of the right thalamus, in the posterior part of the brainstem and in the splenium of the corpus callosum. Compared to the results from July-August 2023 — negative dynamics, appearance of a mass lesion on the right with perifocal edema and accumulation of contrast agent (CA)

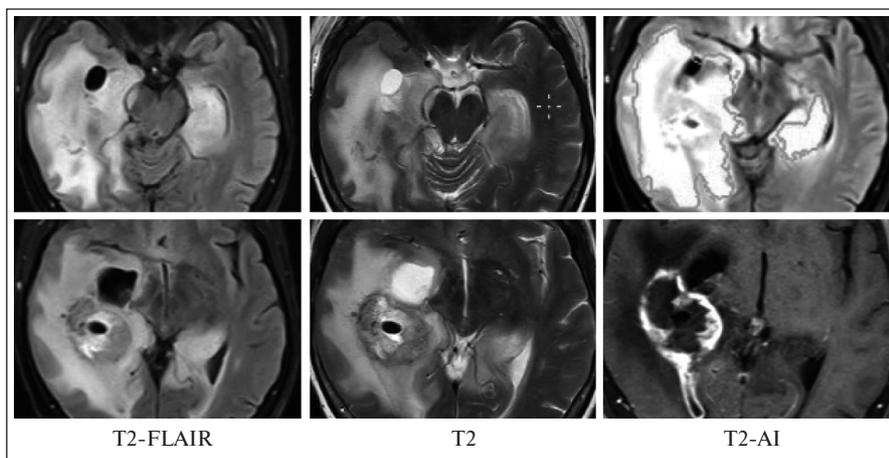


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки Б. через 6 мес от дебюта заболевания (декабрь 2023 г.). В правой височной области определяется объемное образование, вовлекающее задний рог правого бокового желудочка, с накоплением КВ по периферии. Кпереди от образования определяется кистозная структура с единичными перегородками, не накапливающая КВ. Вокруг вышеописанных изменений — обширная зона перифокального отека с признаками смещения срединных структур слева до 7 мм

Fig. 3. MRI of the brain of patient B. 6 months after the onset of the disease (December 2023). A mass lesion involving the posterior horn of the right lateral ventricle can be seen in the right temporal region, with accumulation of CA along the periphery. Anterior to the mass, a cystic structure with single septa is noted, with no accumulation of CA. These changes are surrounded by a massive perifocal edema with signs of displacement of the midline structures on the left side by up to 7 mm

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Н., 43 лет, обратилась в ФГБНУ НЦН в ноябре 2023 г. с жалобами на значительное снижение памяти на текущие события и на события прошлого, эпизоды диффузной головной боли, снижение массы тела на 10–12 кг в течение 6 мес. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы появились в июне 2023 г.

Неврологический статус: сознание ясное, когнитивные нарушения (MoCA — 14/30 баллов, преимущественно за счет нарушения кратковременной памяти). Менингеальных знаков нет. Очагового неврологического дефицита не выявлено.

Результаты обследования:

- клинический анализ ЦСЖ: белок, цитоз — норма;
- ПЦР на микобактерии туберкулеза, кандиды, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Бarr, вирус варицелла-зостер в ЦСЖ — ДНК не обнаружены;
- лайн-блот на антитела к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, амфифизин) в крови — не обнаружены;
- антитела к NMDAR в крови — не обнаружены;
- МРТ головного мозга (июль 2023 г.): билатеральные структурные изменения медиальных отделов височных долей (рис. 4);
- ЭЭГ: вспышки острых потенциалов тета-дельта диапазона, слабо структурированных комплексов острая-медленная волна в правых височных отделах;
- онкологический поиск: УЗИ органов малого таза, КТ органов грудной клетки — без патологии.

На основании клинико-анамнестических данных был предположен диагноз серонегативного лимбического энцефалита. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 5 г) с последующим пероральным приемом метилпреднизолона, симптоматическая терапия леветирацетамом. В связи с отсутствием существенной динамики на фоне терапии метилпреднизолоном была инициирована

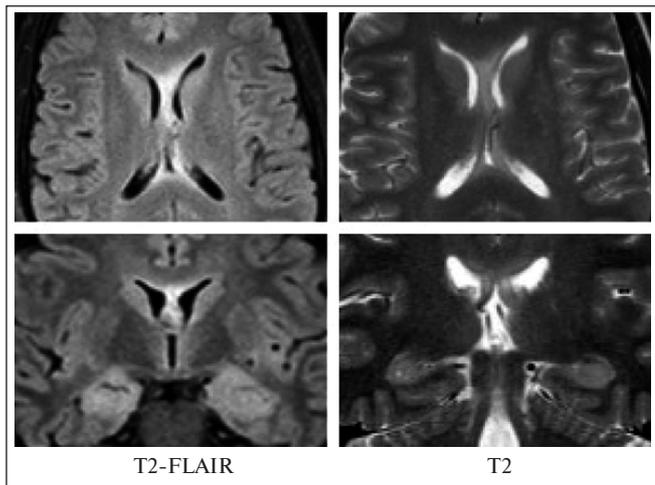


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки Н. в дебюте заболевания (июль 2023 г.). Выявляются симметричные структурные изменения гиппокампов, парагиппокампальных отделов височных долей, миндалевидных тел, столба свода.

Исследование с контрастным усилением не проводилось

Fig. 4. MRI of the brain of patient N. at the beginning of the disease (July 2023): there are symmetrical structural changes in hippocampus, parahippocampal sections of the temporal lobes, amygdala and fornix column. No contrast-enhanced examination was performed

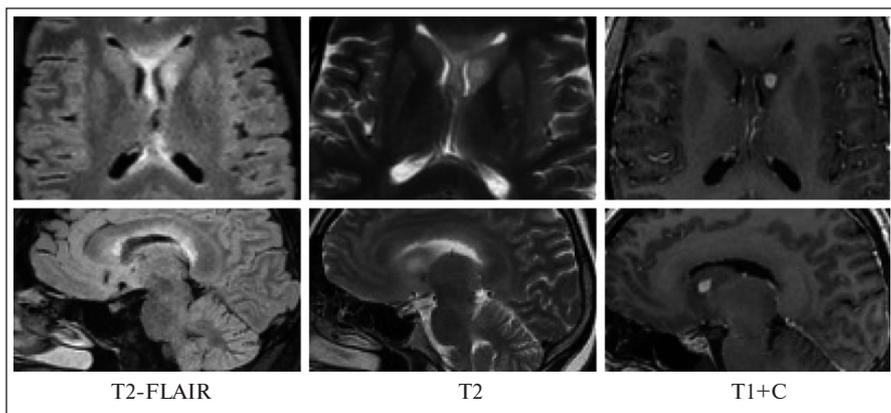


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки Н. через 4 мес от дебюта заболевания (октябрь 2023 г.). В головке хвостатого ядра слева с распространением на таламус и внутреннюю капсулу, на месте ранее определявшегося очага, обнаружено объемное образование с бугристыми контурами (изо/гиперинтенсивное в режиме T2 и гиперинтенсивное в режиме T2-FLAIR) с очагами кровоизлияния в режиме SWAN, с ограничением диффузии на DWI, интенсивно равномерно накапливающее КВ. Сохраняются участки гиперинтенсивности в режиме T2-FLAIR в области гиппокампов, парагиппокампальных извилин, миндалевидных тел, передней комиссуры, свода и столбов без признаков ограничения диффузии и накопления КВ

Fig. 5. MRI of the brain of patient N. 4 months after the onset of the disease (October 2023). At the site of a previously identified lesion, in the head of the left caudate nucleus, extending to the thalamus and internal capsule, a mass lesion was identified, with nodular contours (iso-/hyperintense in T2 mode and hyperintense in T2 FLAIR mode), with hemorrhage foci in SWAN mode, with limited diffusion on DWI, intensively and evenly accumulating CA. Areas of hyperintensity in T2-FLAIR mode are preserved in the hippocampus, parahippocampal gyri, amygdala, anterior commissure, fornix and columns, with no evidence of restricted diffusion and accumulation of CA

анти-CD20-терапия ритуксимабом (1000 мг) — также без значимого эффекта.

При МРТ головного мозга в октябре 2023 г. была выявлена отрицательная динамика в виде появления очага в области головки хвостатого ядра слева, диффузно интенсивно накапливающего КВ (рис. 5). С учетом нетипичной для АЭ МРТ-картины, отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии, было предположено наличие у пациентки объемного образования головного мозга, назначены ^{18}F -ФДГ ПЭТ-КТ тела, МРТ головного мозга в динамике.

При МРТ головного мозга в ноябре 2023 г. наблюдалось увеличение размеров объемного образования в головке хвостатого ядра слева с распространением в таламус и внутреннюю капсулу, появление очагов кровоизлияния (запись исследования не предоставлена). По данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ-КТ выявлено объемное образование в области подкорковых ядер с повышенной метаболической активностью; очагов патологической метаболической активности за пределами ЦНС не обнаружено. Пациентка была консультирована в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко: изменения в головном мозге расценены как глиома grade 4. Учитывая распространенность и локализацию опухолевого процесса, принято решение о нецелесообразности проведения биопсии и хирургического лечения. В декабре 2023 г. был инициирован курс химиотерапии темозоломидом. В январе 2024 г. у пациентки появились кратковременные приступы с утратой сознания по типу абсансов длительностью 30–60 с. Пациентка умерла в марте 2024 г.

Обсуждение

Вышеописанные клинические случаи иллюстрируют наличие сходных клинических и нейровизуализационных характеристик ранних морфологических стадий глиобластомы и АЭ, что затрудняет своевременную постановку диагноза. В приведенных нами наблюдениях диагностика глиобластомы была отсрочена на 4 и 5 мес соответственно, что, вероятно, негативно отразилось на прогнозе заболевания. В свете вышесказанного представляется важным резюмировать наблюдаемые нами «нетипичные» для глиобластомы характеристики и некоторые упущения в ходе диагностического рассуждения.

Возраст дебюта. В качестве одной из причин ошибочного предположения АЭ можно привести ранний возраст дебюта глиобластомы у наших пациенток — 55 и 43 года (медиана — 55 лет), что значительно ниже имеющихся популяционных данных (68–70 лет) [4].

Характер дебюта. Остро-подострый характер дебюта симптоматики, возможная анамнестическая связь с перенесенным инфекционным заболеванием также послужили аргументом в пользу вирусного или аутоиммунного генеза заболевания.

Серологическая диагностика. Отсутствие обнаружения специфических антител, ассоциированных с АЭ, также должно было усилить настороженность относительно альтернативного диагноза (несмотря на выполнение у пациентов критериев «достоверного лимбического» АЭ) и стать поводом для более раннего проведения повторной МРТ.

Нейровизуализационные особенности. У обеих пациенток при МРТ головного мозга в дебюте заболевания были выявлены билатеральные T2-гиперинтенсивные изменения от гиппокампов, отсутствие накопления КВ, отсутствие признаков кровоизлияний и некрозов – МРТ-картина, скорее соответствующая АЭ, чем опухоли ЦНС. При более тщательной ретроспективной оценке данных первичной нейровизуализации в первом случае отмечен небольшой масс-эффект в области гиппокампальных областей, во втором случае – утолщение мозолистого тела.

Согласно данным литературы, подобные сложности при постановке окончательного диагноза являются довольно распространенными в похожих диагностически неоднозначных случаях, что подчеркивает необходимость совершенствования алгоритмов ранней диагностики глиом.

Заключение

Приведенные клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют о необходимости высокой настороженности относительно вероятности глиомы при наличии характерной для АЭ симптоматики у пациентов любых возрастных групп. Для минимизации диагностических ошибок следует придерживаться некоторых правил, многие из которых были сформулированы A. Vögrig и соавт. [5] – приводим их в обобщенном виде с дополнениями:

1. Билатеральное вовлечение гиппокампов по данным МРТ не должно служить критерием однозначного исключения глиомы из дифференциально-диагностического ряда при подозрении на АЭ.
2. Критический пересмотр данных первичной МРТ-картины в большинстве случаев обнаруживает наличие небольшого отека и масс-эффекта (тем не менее такие изменения могут наблюдаться и при АЭ).

3. Повышение соотношения холина и N-ацетиласпартата при МР-спектроскопии обладает высокой специфичностью на ранних этапах манифестации глиобластомы.
4. Неоднородное накопление КВ в области измененного МР-сигнала должно повышать настороженность относительно глиобластомы (однако, хотя и значительно реже, накопление КВ может наблюдаться и при АЭ, прежде всего, паранеопластических).
5. Обнаружение антинейрональных антител полностью не исключает диагноза глиобластомы, в особенности в случае несоответствия антитела ожидаемому при нем фенотипу АЭ и в случае выявления антинейрональных антител, не являющихся диагностическими маркерами АЭ: антител к VGKC без наличия антител к LGI1 или CASPR-2, низких титров антител к GAD в крови без обнаружения антител к CAD в ЦСЖ.
6. В сомнительных случаях необходимо рассмотреть проведение биопсии измененных участков головного мозга.

В дополнение к представленным выше рекомендациям хотелось бы подчеркнуть необходимость *сокращения интервала и увеличения кратности* выполнения контрольных нейровизуализационных исследований в сомнительных случаях. После первичной диагностики желательно назначение МРТ через 1, 2 и 3 мес с момента дебюта с последующим увеличением интервала исследований до 2–3 мес в зависимости от клинической ситуации. Исследования необходимо проводить на высокопольных томографах с использованием стандартных МР-режимов (T1W, T2W, T2-FLAIR, DWI, SWI/GRE) и введением КВ. Кроме того, крайне важным представляется *мультидисциплинарный подход* к диагностике – взаимодействие неврологов, нейрохирургов, нейроонкологов и нейрорадиологов с целью более раннего назначения высокоинформативных методов обследования (ПЭТ-КТ, стереотаксическая биопсия) и минимизации сроков постановки диагноза [5].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Graus F, Vögrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20.
3. Antonelli M, Poliani PL. Adult type diffuse gliomas in the new 2021 WHO Classification. *Pathologica.* 2022 Dec;114(6):397-409. doi: 10.32074/1591-951X-823
4. Kim M, Lodomersky E, Mozny A, et al. Glioblastoma as an age-related neurological disorder in adults. *Neurooncol Adv.* 2021 Sep 4;3(1):vdab125. doi: 10.1093/oaajnl/vdab125
5. Vögrig A, Joubert B, Ducray F, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol.* 2018 Mar;265(3):669-77. doi: 10.1007/s00415-018-8767-1. Epub 2018 Jan 30.
6. Zoccarato M, Vallengia S, Zuliani L, et al. Conventional brain MRI features distinguishing limbic encephalitis from mesial temporal glioma. *Neuroradiology.* 2019 Aug;61(8):853-60. doi: 10.1007/s00234-019-02212-1. Epub 2019 Apr 26.
7. Chang Y, Donglan Y, Xinchong S, et al. One-day protocol for ¹⁸F-FDG and ¹³N-ammonia PET/CT with uptake decoupling score in differentiating untreated low-grade glioma from inflammation. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2020 Mar-Apr;39(2):68-74. doi: 10.1016/j.remnm.2019.08.001. Epub 2020 Jan 28.
8. Han Y, Yang Y, Shi ZS, et al. Distinguishing brain inflammation from grade II glioma in population without contrast enhancement: a radiomics analysis based on conventional MRI. *Eur J Radiol.* 2021 Jan;134:109467. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109467. Epub 2020 Dec 3.
9. Zheng F, Yin P, Yang L, et al. MRI-Based Machine Learning Fusion Models to Distinguish Encephalitis and Gliomas. *J Imaging Inform Med.* 2024 Apr;37(2):653-65. doi: 10.1007/s10278-023-00957-z. Epub 2024 Jan 12.
10. Zhao K, Gao A, Gao E, et al. Multiple diffusion metrics in differentiating solid glioma from brain inflammation. *Front Neurosci.* 2024 Jan 30;17:1320296. doi: 10.3389/fnins.2023.1320296

11. Parbel S, Vlaho S, Gebhardt B, et al. Diagnostic difficulties in encephalitis and glioma. *Klin Padiatr.* 2007;219(4):222-4. doi: 10.1055/s-2006-933521
12. Deramecourt V, Bombois S, Debette S, et al. Bilateral temporal glioma presenting as a paraneoplastic limbic encephalitis with pure cognitive impairment. *Neurologist.* 2009 Jul;15(4):208-11. doi: 10.1097/NRL.0b013e31818fc022
13. Nunes J, Carvalho S, Gouveia P, et al. Glioblastoma multiforme mimetizando encefalite limbica [Glioblastoma multiforme mimicking limbic encephalitis]. *Acta Med Port.* 2012;25 Suppl 1:48-51. Epub 2012 Nov 2 (In Port.).
14. Mansfield R, Yong W, Shah K, Trip SA. Glioblastoma: a mimic of NMDA receptor encephalitis. *BMJ Case Rep.* 2020 Sep 22;13(9):e237358. doi: 10.1136/bcr-2020-237358
15. Rokutanda T, Inatomi Y, Yonehara T, et al. [A case of glioblastoma misdiagnosed initially due to positive finding of anti-glutamate receptor antibody]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2008;48(7):497-500. doi: 10.5692/clinicalneuro.48.497
16. Consoli S, Dono F, Evangelista G, et al. Case Report: Brain tumor's pitfalls: two cases of high-grade brain tumors mimicking autoimmune encephalitis with positive onconeural antibodies. *Front Oncol.* 2023 Aug 24;13:1254674. doi: 10.3389/fonc.2023.1254674

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.01.2024/30.04.2024/01.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9444-0960>

Чеканова Е.О. <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

Закройщикова И.В. <http://orcid.org/0000-0002-2325-2302>

Коновалов Р.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>