

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2013 Том 5 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ЛИМБИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Шнайдер Н.А.¹, Дмитренко Д.В.¹, Дыхно Ю.А.¹, Ежикова В.В.²

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

² ГБУЗ Красноярский Краевой онкологический центр им. А.И. Крыжановского, Красноярск

Резюме: паранеопластический лимбический энцефалит (ПЛЭ) – клиническая форма паранеопластического неврологического синдрома, аутоиммунное заболевание центральной нервной системы. Частота встречаемости ПЛЭ – около 3 случаев на 1000 больных раком. Для ПЛЭ характерно острое или подострое развитие нарушений памяти, симптоматической эпилепсии, психиатрических расстройств. Авторами освещены современные данные о патогенезе, клинике, диагностике и лечении ПЛЭ, представлен клинический случай симптоматической эпилепсии у 38-летнего мужчины с ПЛЭ, ассоциированным с тестикулярным раком.

Ключевые слова: паранеопластический лимбический энцефалит (ПЛЭ), диагностика, клинический случай.

Определение. Паранеопластический лимбический энцефалит (ПЛЭ) относится к группе паранеопластических неврологических синдромов и представляет собой аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением лимбической системы, включая гиппокамп, миндалевидное тело (амигдалу), передние ядра таламуса и лимбическую кору, участвующие в осуществлении высших корковых функций (памяти, обучения, эмоций) [28,42]. Для ПЛЭ характерно острое или подострое развитие нарушений краткосрочной, рабочей и (на поздних стадиях развития заболевания) долговременной памяти в комбинации с простыми и комплексными фокальными эпилептическими припадками, вторично-генерализованными судорожными припадками, а также с различными психиатрическими расстройствами, прежде всего, затрагивающими эмоционально-волевыми сферу и мотивации [22], которые не только затрудняют своевременную диагностику онкопатологии за счет яркой психоневрологической

симптоматики, но и за счет эмоционально-волевых расстройств обуславливают низкую комплаентность (приверженность) пациентов к диспансерному наблюдению у невролога и онколога.

Эпидемиология. Частота встречаемости ПЛЭ составляет 3 случая на 1000 больных раком [5]. Наиболее часто ПЛЭ развивается у больных с мелкоклеточным раком легкого и раком яичек, но описаны случаи ПЛЭ при болезни Ходжкина, раке пищевода, мочевого пузыря, толстого кишечника, тератоме яичника, почечно-клеточном раке, мелкоклеточной карциноме, раке простаты, нейробластоме, лейкозе, а также при злокачественных опухолях средостения [5,6,16, 20,22,23,28,38,42].

Краткая история. Лимбический энцефалит был впервые описан в 1960 г. Brierley и коллегами у трех пациентов, умерших от «подострого энцефалита у пожилых взрослых с преимущественным поражением лимбической области». По данным аутопсии, у одного пациента была выявлена небольшая лейомиома почки без злокачественного перерождения. Второй пациент имел выраженные изменения лимфоузлов средостения, вероятно связанные с «анопластической бронхиальной карциномой», но опухоль посмертно не была найдена, ни в легких, ни в других органах. Третий пациент имел «инкапсулированные массы» в правом легком, которые были представлены фиброзированными лимфоузлами. В 1961 г. W. Verhaart и коллеги описали двух пациентов с воспалительными изменениями в медиобазальных отделах височной доли, у обоих пациентов были выявлены опухолевые клетки в медиастинальных лимфатических узлах, но не идентифицировано поражение легкого. В 1962 г. G. Storrington и коллеги описали пациента с «недифференцированной бронхиальной карциномой и энцефалитоподобной картиной в лимбической системе». В 1965 г. M.D. Yahr и коллеги представили клинический случай «энцефалопатии, ассоциированной с карциномой» у пациента

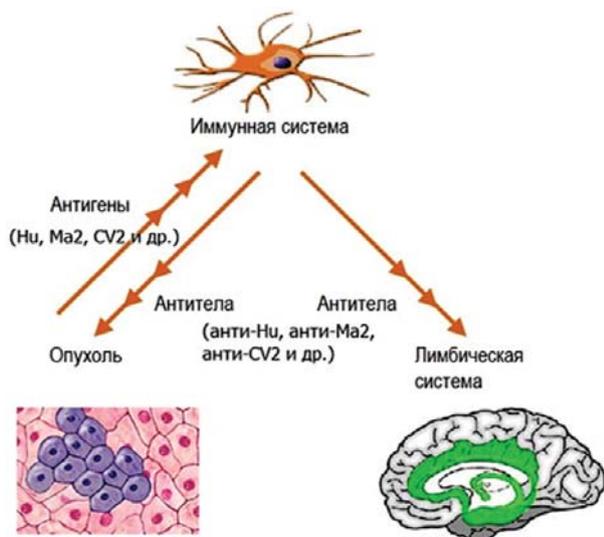


Рисунок 1. Схема патогенеза паранеопластического лимбического энцефалита [7]:

Растущая опухоль продуцирует антигены. Дендритные клетки поглощают продукты апоптоза опухолевых клеток и мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют опухолевые антигены клеткам иммунной системы. Этот способ активации называется перекрестной презентацией и приводит к активации Т- и В-лимфоцитов. Активированные В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и продуцируют антионконевральные антитела. Эти антитела и цитотоксические Т-лимфоциты по кровеносной системе возвращаются к опухоли, чтобы ограничить ее рост. Цитотоксические Т-лимфоциты и плазматические клетки также пересекают гематоэнцефалический барьер и достигают целевые нормальные нейроны лимбической системы, что вызывает аутоиммунное воспаление, повреждение нейронов и, в конечном итоге, гибель клеток.

с мелкоклеточным раком легкого. В 1967 г. J. Ulrich и коллеги описали пациента с мелкоклеточным раком легкого и нейрональной дегенерацией в области Аммонова рога с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией [7,23].

Впервые термин «лимбический энцефалит» в 1968 г. предложили J.A. Corsellis и коллеги, когда была показана взаимосвязь между ПЛЭ и раком [37]. В 1980-1990-е годы достижения в области нейрорадиологии, открытие и широкое внедрение в клиническую практику детекции антионконевральных антител облегчили признание ПЛЭ как самостоятельного заболевания головного мозга [7].

Патогенез. В настоящее время выделено три гипотезы взаимосвязи рака и ЦНС: 1) дегенерация нервных клеток (нейронов) в области воспалительных инфильтратов является «вторичной реакцией на повреждение тканей» (Verhaart W, 1961; Ulrich J. et al., 1967); 2) дегенерация нейронов в области инфильтратов лимбической системы является следствием вторичной вирусной инфекции у онкобольных

(Corsellis J.A. et al., 1968); 3) дегенерация лимбической системы мозга у больных с раком является аутоиммунным ответом против нервной ткани за счет формирования перекрестных антионконевральных антител (Russel D.S., 1961) [14].

В последнее десятилетие были описаны различные классы антионконевральных антител, ассоциированных с ПЛЭ, в т.ч.: классические антионконевральные антитела против внутриклеточных антигенов (анти-Hu, анти-Yo, анти-Ri, анти-Ma2, анти-CV2) и антитела против антигенов клеточной мембраны (антитела к N-метил-D-аспартат рецептору (NMDAR) и потенциалзависимому калиевому каналу (VGKC)), экспрессируемые гиппокампом и неропилем мозжечка, играющие важную патогенетическую роль в развитии эпилептических припадков и поведенческих нарушений при ПЛЭ (см. рис. 1). В последующие годы идентифицированы новые ПЛЭ-ассоциированные антионконевральные антитела тела и описаны различные клинико-иммунологические ассоциации, например, связь анти-Hu антител и мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), анти-Ma2 антител и тестикулярного рака. Кроме того, показана ассоциация ПЛЭ с антиамфифезин-антителами при МРЛ и раке молочной железы, ПЛЭ с анти-VGKC антителами при тимоме и МРЛ, ПЛЭ с анти-GAD антителами при злокачественной тимоме [5,7].

Понимание того, что развитие ПЛЭ может быть вызвано иммунными механизмами, не только подтвердило гипотезу о влиянии аутоиммунных заболеваний на поведение и познавательную деятельность человека, но и способствовало разработке современных методов диагностики и лечения пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией и другими нейropsychическими расстройствами [1,2,37].

До недавнего времени ПЛЭ считали редким и неизлечимым заболеванием, которое почти всегда ассоциировано с раком. В 2001 г. был описан клинический случай ПЛЭ у пациента, у которого в дальнейшем были выявлены антитела к антигену клеточной мембраны – потенциалзависимому калиевому каналу (VGKC) [13]. Следует отметить, что у этого пациента не было диагностировано рака, но он хорошо поддавался иммуномодулирующему лечению, а титры антител отражали тяжесть клинических проявлений. Дальнейшее изучение образцов крови пациентов с ПЛЭ с помощью новых диагностических методов показало, что многие пациенты, ранее рассматриваемые как серонегативные, на самом деле имели антитела, направленные против антигенов клеточной мембраны, значительно лучше поддавались лечению и у них реже был диагностирован рак (см. табл. 1).

Это указывает на то, что ПЛЭ чаще, чем ранее предполагалось, поддается лечению и часто выступает как самостоятельное заболевание. Обнаружение хорошо изученных антионконевральных антител в сыворотке крови или СМЖ рассматривается как показатель аутоиммунного происхождения ПЛЭ и пред-

Диагностические критерии	Антитела к внутриклеточным антигенам (напр., Hu, Ma2, CV2)	Антитела к VGKC (антиген у клеточной мембраны)	Антитела к NMDAR (антиген у клеточной мембраны)	Антитела к другим антигенам клеточной мембраны
Воспалительные изменения в СМЖ	Часто	Не часто, слабо выражено	Часто	Часто
Внутриоболочечный (интраклеточный) синтез антител	Часто	Не часто или отсутствует	Часто Антитела могут быть обнаружены в СМЖ	Не изучено
Клинические симптомы лимбического энцефалита	Несколько варьируют в зависимости от типа антител	Нейромиотония. Опсоклонус-миоклонус. Нарушение сна. Симптоматическая эпилепсия. Синдром Морвана	Психические симптомы. Снижение уровня сознания. Вегетативные расстройства. Гиповентиляция. Дискинезии	Клиническая картина типична для лимбического энцефалита
MPT головного мозга	T2/FLAIR гиперинтенсивный сигнал в медиальных отделах височной доли	T2/FLAIR гиперинтенсивный сигнал в медиальных отделах височной доли	Без изменений или FLAIR-гиперинтенсивные сигналы в области коры больших полушарий или коры мозжечка, усиление сигналов от менингеальных оболочек. В 25% случаев T2/FLAIR гиперинтенсивный сигнал в медиальных отделах височной доли	T2/FLAIR гиперинтенсивный сигнал в медиальных отделах височной доли и/или FLAIR интенсивные фокальные сигналы в различных регионах коры больших полушарий
Часто встречаемые опухоли	Зависит от типа антител (МРЛ, тестикулярный рак, рак молочной железы, тимомы и др.)	Обычно опухоль не идентифицируется. В 20% случаев – тимомы, реже – МРЛ	Тератома яичников. Редко опухоль не идентифицируется	Опухоли тимуса. Ходжкинская лимфома. МРЛ. Реже опухоль не идентифицируется
Ответ на лечение (удаление опухоли и/или иммунотерапия)	Редко. Есть ответ на лечение у 30% пациентов с тестикулярным раком и анти-Ma2 антителами	Часто. Эффект от кортикостероидов и/или плазмозфереза и/или ВВИГ	Часто. Эффект от интенсивной терапии, включая резекцию опухоли, кортикостероиды, плазмозферез и ВВИГ	Часто. Эффект от интенсивной терапии, включая резекцию опухоли, кортикостероиды, плазмозферез или ВВИГ
Гистологические изменения в ЦНС	Микроглиозы. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация	Не достаточно изучено	Интенсивный микроглиоз. Накопления IgG. Редко лимфоцитоз	Не достаточно изучено

Таблица 1. Сравнение клинических особенностей в зависимости от иммунофенотипов лимбического энцефалита [37].

полагает проведение иммунотерапии. С другой стороны, пациенты с ПЛЭ без выявленных классических антионконевральных антител могут быть лишены иммуномодулирующего лечения, хотя на сегодняшний день убедительно показано, что ПЛЭ с антителами к антигенам клеточной мембраны хорошо реагирует на иммунотерапию, несмотря на то, что обычные методы исследования часто не выявляют эти антитела. Эти факты требуют лучшего понимания механизмов ПЛЭи продолжения исследований по изучению его патогенеза и лечения [37].

Клиника. Диагноз ПЛЭ основывается на клинических проявлениях: острое или подострое начало развития нарушений кратковременной и рабочей памяти в комбинации с симптоматической фокальной эпилепсией и психическими расстройствами с подтвержденными одно- или двухсторонними изменениями (по данным МРТ головного мозга со сканиро-

ванием в режиме FLAIR) в медиобазальных отделах височной доли, с исключением других заболеваний, которые также могут поражать лимбическую систему [7,9,34].

По данным S. Gultekin и соавт., описавших 50 больных с ПЛЭ, 46%имели острое развитие спутанности сознания, 14% – когнитивные расстройства, 42% – психические нарушения [23,37]. По данным N. Lawп и соавт., наблюдавших 24 больных с ПЛЭ, в 92% случаев наблюдались когнитивные расстройства, в 50% – психические нарушения [29]. Симптоматическая фокальная эпилепсия, включая вторично-генерализованные судорожные припадки, развивается у 60% больных с ПЛЭ. На ЭЭГ часто выявляют фокальную эпилептиформную активность в одной или в двух височных долях или/и снижение амплитуды и замедление фоновой биоэлектрической активности головного мозга [23].

Клиническая диагностика ПЛЭ очень сложна, поскольку большинство симптомов (фокальные и вторично-генерализованные эпилептические припадки, нарушения памяти, депрессия, нарушения поведения и эмоционально-волевой сферы, когнитивные расстройства, вплоть до развития деменции) могут быть обусловлены и другими ассоциированными с онкопатологией осложнениями, включая метастазы в головной мозг, токсические и метаболические энцефалопатии, нейроинфекции (в первую очередь, герпесвирусный энцефалит) и другими побочными эффектами лучевой терапии и химиотерапии рака [12,39]. Так, по данным исследования S.H. Gultekin и соавт. (2000), клиническая симптоматика ПЛЭ у пациентов с МРЛ включала нарушения краткосрочной памяти, эпилептические припадки (комплексные фокальные психомоторные припадки, вторично-генерализованные припадки, их комбинацию, эпилептический статус), психиатрические нарушения (эмоционально-волевые и аффективные расстройства, галлюцинации, изменение личности или комбинацию этих симптомов), дизэнцефальный синдром (нарушения терморегуляции, включая гипертермию, повышение веса, эндокринные расстройства, гиперсомнию), когнитивную дисфункцию (апраксию, афазию, дискалькулию, абулию и др.), мозжечковую симптоматику, вегетативную дисфункцию, нарушения обоняния и вкуса, парезы, миоклонус и др. [23].

Неврологическая симптоматика ПЛЭ часто опережает клиническое проявление рака и сроки его выявления даже при проведении углубленного онкопоиска. Важными помощниками в дифференциальной диагностике ПЛЭ и раннего выявления опухолевого процесса, несомненно, являются антионконевральные антитела, выявляемые в сыворотке крови или СМЖ. В то же время, частота встречаемости позитивных тестов на антионконевральные антитела у пациентов с ПЛЭ в настоящее время изучена недостаточно [16,17], а сама методика детекции антионконевральных антител в нашей стране недоступна для пациентов в большинстве регионов.

Основными внутриклеточными антигенами, связанными с развитием ПЛЭ, являются Hu и Ma2, реже – CRMP5 и амфифинин [4]. При таких иммунных ответах основные патогенетические механизмы опосредуются цитотоксическими Т-клетками. В связи с этим разделение ПЛЭ на подфенотипы в зависимости от локализации антигенов-мишеней вполне обоснованно [3,10]. У пациентов с наличием анти-Hu антител может развиваться рассеянный энцефаломиелит, который может быть конечным проявлением первоначально имевшегося очагового синдрома, например ПЛЭ или паранеопластической мозжечковой дегенерации. Фармакорезистентная симптоматическая фокальная эпилепсия и эпилептический статус часто являются ведущими симптомами ПЛЭ, ассоциированного с анти-Hu антителами.

Анти-Ma2 антитела также часто ассоциированы

с ПЛЭ с вовлечением в патологический процесс лимбической системы (гиппокампа), гипоталамуса, а также ствола мозга. Клинические проявления могут быть обусловлены вовлечением любой из этих областей, а процесс может распространяться и на другие области головного мозга. У некоторых пациентов в дополнение к нарушению функции лимбической системы отмечаются повышенная сонливость в дневное время, нарколепсия, катаплексия, нарушения быстрого сна, полифагия, снижение в СМЖ концентрации гипокретина-1, дефицит гипоталамо-гипофизарных гормонов. У других пациентов отмечаются тяжелые гипокинезии и надъядерный паралич зрения с нарушением, преимущественно, вертикальных движений глаз, который может прогрессировать с дальнейшим нарушением горизонтальных движений глаз и поражением ядер черепно-мозговых нервов, что имитирует синдром Ричарда-Ольшовского. У ряда пациентов развивается ротационная и нижнечелюстная дистония (имитируя ормандибулярные мышечные дискинезии Брейгеля), что приводит к нарушению речи (дизартрии) и затруднению приема пищи (орофарингеальной дисфагии). У мужчин в возрасте 35-45 лет ПЛЭ с анти-Ma2 антителами часто ассоциирован с наличием герминогенных опухолей яичка, которые достаточно сложно диагностировать на ранних стадиях развития и можно определить только микроскопически по данным биопсии [7,18,25].

ПЛЭ с анти-VGKC антителами сопровождается развитием психических расстройств (галлюцинаций, повышенной возбудимости), поражением периферических нервов, гипергидрозом и признаками дисфункции вегетативной нервной системы, то есть имеет клиническую симптоматику синдрома Морвана [32,33]. Могут наблюдаться нарушения быстрого сна и гипонатриемия, гипотермия, гиперсаливация, болевой синдром и нарушения аппетита. По сравнению с другими формами, при ПЛЭ с анти-VGKC антителами в СМЖ больных обнаруживают менее выраженный плеоцитоз, более низкую концентрацию белка и синтезируемого интратекального IgG [3,26].

Развитие ПЛЭ с анти-NMDAR антителами обусловлено выработкой антител к NR1/NR2-гетеромерам NMDA-рецепторов. Заболевание чаще встречается у молодых женщин с тератомой яичников, у мужчин описаны лишь единичные случаи [27,30]. Японские исследователи T. Iizuka и коллеги (2008) выделили несколько фаз (стадий) развития этого фенотипа ПЛЭ: продромальную, психотическую, ареактивную, гиперкинетическую и фазу постепенного регресса симптомов. Пациенты в продромальной фазе заболевания (длительностью около пяти дней) страдают от неспецифических ОРВИ-подобных симптомов (лихорадки, утомляемости, головной боли). Переход в психотическую фазу сопровождается появлением психопатологических симптомов: облигатные эмоциональные нарушения (апатия, недостаточность

эмоций, депрессия, замыкание в себе, страх), когнитивное снижение (расстройства кратковременной памяти, затруднения в пользовании телефоном, другими электронными средствами), выраженные шизофреноподобные симптомы, включающие дезорганизацию мышления, компульсивные идеации, бред, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение критики своего состояния. Амнестические расстройства в начальной стадии развития болезни не выражены и встречаются менее чем у четверти больных. Поведенческие расстройства зачастую являются поводом для родственников обращаться за психиатрической помощью, что обуславливает установление «психиатрического» диагноза на начальных этапах наблюдения. Через две недели после психотических симптомов наступает ареактивная фаза болезни. У большинства больных (более чем в 70% случаев) перед этим развиваются эпилептические припадки (комплексные фокальные и вторично генерализованные тонико-клонические). Ареактивную фазу характеризуют нарушение сознания, напоминающее кататоноподобное состояние, мутизм, акинезия, отсутствие ответа на вербальные команды при открытых глазах. Часто развиваются атетоидные движения и дистонические позы, эхопрактические феномены, каталептические симптомы. Гиперкинетическая фаза сопровождается постепенно развивающимися гиперкинезами, включая оролингвальные дискинезии (облизывание губ, жевание), атетоидные дискинетические позы пальцев рук. При утяжелении гиперкинетического синдрома появляются вычурные орофациальные и конечностные дискинезии, такие как продолжительные движения нижней челюсти, сильное сжатие зубов, дистония открывания рта, интермиттирующие насильственные отведения или сведения глазных яблок, движения рук, напоминающие танцевальные. Дискинезии варьируют у больных по скорости, локализации, двигательному рисунку, часто напоминая психогенные двигательные нарушения. На этой стадии заболевания развиваются симптомы вегетативной нестабильности (лабильность артериального давления, брадикардия или тахикардия, гипертермия, потливость, гиповентиляция). Обратное развитие симптомов, в первую очередь, касается улучшения гиперкинетических нарушений, регресс которых обычно происходит в течение двух месяцев заболевания, однако описаны случаи, когда гиперкинезы персистируют более полугода и резистентны к множеству терапевтических воздействий. Обычно параллельно с экстрапирамидными расстройствами улучшается и нейропсихиатрический статус. Для периода восстановления характерно наличие стойкого амнестического синдрома [7,16,17,30,34].

Диагностика. Основные критерии диагностики ПЛЭ первыми предложили J. Dalmau и соавт. [16]:

1. клинические проявления ПЛЭ должны включать подострое развитие неврологической (например,

нарушения краткосрочной памяти, комплексные фокальные и вторично-генерализованные эпилептические припадки) и/или психиатрической (например, депрессия, тревожность, раздражительность, нарушения сна, паранойя, галлюцинации) симптоматики;

2. дебют психоневрологической симптоматики часто опережает выявление злокачественного новообразования на период до четырех лет (чаще от 3 до 5 мес.) [8];

3. диагностические критерии ПЛЭ должны исключать другие осложнения рака, которые также могут привести к дисфункции лимбической системы головного мозга (например, метастазы в головной мозг, метаболические расстройства, нарушения питания, побочные эффекты химиотерапии и лучевой терапии);

4. диагностические критерии должны включать хотя бы один из следующих:

- воспалительные изменения в ликворе, например, легкий или умеренный лимфоцитарный плеоцитоз – менее 100 клеток, умеренное повышение белка < 150 г/л, повышение уровня иммуноглобулина класса G (IgG), наличие олигоклональных IgG, но без злокачественных клеток, по данным цитологического исследования ликвора;
- одностороннее или двухстороннее поражение височной доли головного мозга, по данным МРТ, в виде гиперинтенсивных сигналов на T2-взвешенном изображении или при использовании FLAIR-режима сканирования, признаки атрофии височных лимбических структур на T1-взвешенном изображении, обычно без контрастного усиления паренхимы или мягких оболочек головного мозга;
- фокальная медленноволновая или эпилептиформная активность в одной или обеих височных долях головного мозга, по данным электроэнцефалографического исследования (крайне редко ПЛЭ протекает без вышерассмотренных патологических изменений на ЭЭГ и МРТ головного мозга) [7,31].

Важным методом диагностики ПЛЭ является нейровизуализация [12,30,40]. В настоящее время хорошо известно, что в острой фазе ПЛЭ наибольшее повышение интенсивности сигнала от структур головного мозга отмечается не только при использовании T2-взвешенного сканирования, но и методики FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery, англ.), обеспечивающей подавление сигнала свободной воды (спинномозговой и некоторых других физиологических жидкостей) при сохранении базовой T2-взвешенности изображения. FLAIR лучше выявляет очаговые изменения мозга при ПЛЭ (в 70-80% случаев) [40]. Изменения головного мозга могут односторонними или двухсторонними. На T1-взвешенных срезах мезиальные височные отделы могут быть гипоинтенсивными

или атрофическими, что иногда требует дополнительного использования контрастного усиления (например, введения контрастного вещества гадолиния) [19,30,34-36]. Информативность нейровизуализации зависит от мощности томографа, возможности применения дополнительных методов сканирования (например, FLAIR-режима), а также от протокола сканирования и уровня профессиональной подготовки нейрорадиолога (субъективный фактор). По данным S.H. Gultekin и соавт., около 64% больных с ПЛЭ имеют патологические МРТ-изменения в лимбических отделах [23]. У пациентов с лимбическим энцефалитом, ассоциированным с вирусом герпеса 1-го типа, также могут визуализироваться подобные изменения на ранних стадиях развития заболевания. В то же время, в случае вирусного лимбического энцефалита часто выявляются признаки перифокального отека, иногда с «масс-эффектом» на окружающие ткани височной доли головного мозга с одной или двух сторон, включая нижние отделы лобной доли и поясную извилину.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флюорорезоксиглюкозой позволяет визуализировать области гипометаболизма мезиальных отделов височной доли, которые могут предшествовать развитию МРТ-изменений или клинических симптомов ПЛЭ. С помощью ПЭТ можно выявить скрытые опухоли или небольшие метастатические поражения [15,16,19,22].

Диагностическая значимость исследования СМЖ и прижизненной биопсии ткани головного мозга также неоспорима. Во-первых, отрицательный цитологический анализ на злокачественные клетки в сочетании с отсутствием поражения менингеальной оболочки при проведении МРТ помогает исключить лептоменингеальные метастазы. Во-вторых, детекция маркеров воспаления (плейоцитоза, интратекального синтеза IgG, олигоклональных антител) позволяет провести дифференциальную диагностику ПЛЭ с нейроинфекциями и аутоиммунными заболеваниями ЦНС. В то же время, показано, что ни один пациент с ПЛЭ не имел изолированной детекции антиконевральных антител только в ликворе, однако титр антител (например, анти-Таантител при тестукулярном раке) в СМЖ может быть выше такового в сыворотке крови.

Применение ЭЭГ при ПЛЭ ограничено тем, что на ранних стадиях развития заболевания на первый план выступают поведенческие расстройства, характерные для поражения медиобазальных отделов височной доли, а простые фокальные височнодолевые эпилептические припадки сложны для диагностики на уровне первичного звена здравоохранения и часто недооцениваются самим пациентом и его родственниками. Как правило, ЭЭГ проводится больным с ПЛЭ только при присоединении комплексных фокальных психомоторных или вторично-генерализованных эпилептических припадков. Но даже в этом случае,

при использовании скальповых (поверхностных) электродов фокальная эпилептиформная активность выявляется не более чем в 45-50% случаев, что объясняется глубоким расположением зоны повреждения головного мозга. Проведение же ЭЭГ с использованием погружных электродов возможно только в условиях нейрохирургической клиники, где имеется соответствующее оборудование и обученный медицинский персонал. В последние годы бурное внедрение в клиническую неврологическую практику современных методов длительного амбулаторного видео-ЭЭГ-мониторирования и использование методов трехмерной локализации источников эпилептиформной активности (BrainLoc, LORETTA и др.) повышает информативность метода в ранней детекции генераторов патологически усиленного возбуждения на уровне медиобазальных отделов височной доли головного мозга в рамках ПЛЭ у пациентов с онкопатологией [7].

Дифференциальная диагностика ПЛЭ проводится с герпес-вирусным энцефалитом, нейросифилисом, первичным церебральным васкулитом, энцефалитом, ассоциированным с вирусом герпеса человека 6-го типа, опухолями головного мозга (глиоматозом, лимфомой, метастазами опухолей и др.), непараантопластическим (аутоиммунным) лимбическим энцефалитом, токсико-метаболической энцефалопатией, поражением головного мозга на фоне аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, синдрома Сьёгрена, антифосфолипидного синдрома), нарушением обмена витаминов (энцефалопатией Корсакова, дефицитом витамина B12 – цианокобаламина), нейродегенеративными заболеваниями (болезнью Альцгеймера, фронтотемпоральной деменцией) и др.

Лечение. В настоящее время нет единого подхода и рекомендаций по лечению ПЛЭ. При планировании лечения необходимо учитывать иммунофенотип ПЛЭ с целью прогнозирования ответа на проводимую терапию. Стероиды, иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия с применением ВВИГ, плазмафереза, иммуноадсорбции, применимы для всех типов ПЛЭ с целью подавления аутоиммунной атаки [9,22,34,41]. Хирургическое удаление опухоли, как источника продукции антиконевральных антител, с последующим применением лучевой и химиотерапии в большинстве случаев не решают проблему полностью [21].

В настоящее время рассматривается концепция подавления развития ПЛЭ на ранних стадиях. Исходя из этого, иммуномодулирующую терапию у пациентов с комбинацией различных психических и неврологических симптомов, развившихся в течение нескольких недель, в контексте с судорожным синдромом, гиповентиляцией указывающих на ПЛЭ с анти-NMDA антителами (с исключением других заболеваний, поражающих лимбическую систему), следует назначать даже до завершения онкопоиска [7,9].

Рекомендуемые дозы кортикостероидов при ПЛЭ аналогичны используемым дозам для лечения рассеянного склероза. В качестве иммуносупрессивной терапии можно использовать циклофосфамид, микофенолатамофетил, ритуксимаб [7,22]. Обсуждается возможность применения такролимуса, однако в настоящее время клинические исходы применения данного лекарственного препарата при рассматриваемой патологии недостаточно изучены [7]. Необходимо и симптоматическое лечение с применением лекарственных препаратов, направленных на купирование эпилептических припадков, улучшающих вегетативные симптомы и способствующих улучшению качества жизни пациентов.

Интенсивное реабилитационное лечение с участием мультидисциплинарной бригады (невролога, онколога, иммунолога, психиатра/психотерапевта, физиотерапевта, социального работника и других специалистов) имеет важное значение для улучшения ведения больных онкологического профиля, в т.ч. после хирургического лечения опухоли.

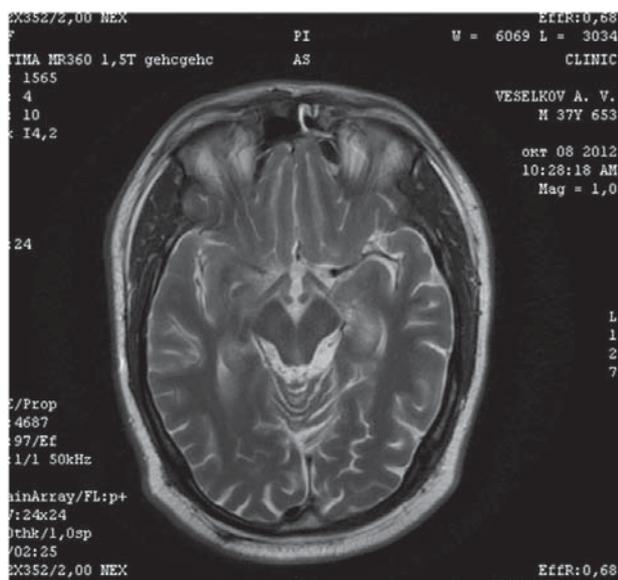
Клинический пример. Больной К., 38 лет, житель одного из промышленных городов Красноярского края, впервые обратился на прием к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск) в марте 2013 г. с жалобами на приступы по типу кратковременного нарушения сознания без падений, но со стереотипным произношением слов (речевыми автоматизмами) с серийным течением и частотой приступов максимально до 16 раз в сутки, а также на судорожные приступы с падениями и травматизацией, с серийным течением (до 2-3 в серии). Кроме того, мать пациента отметила у сына нарастающие в течение последних 1-2 лет нарушения (снижение) памяти на текущие события, обеднение эмоций с заторможенностью, вялостью, снижением критики к состоянию здоровья. Следует отметить, что пациент прибыл на консультацию к неврологу-эпилептологу по настоянию матери.

Из анамнеза известно, что в 2003 г. у пациента верифицирован тестикулярный рак. Проведено лечение в Красноярском Краевом онкологическом диспансере по поводу опухоли левого яичка с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы: оперативное лечение (орхифуникулэктомия) и 4 курса полихимиотерапии. Удаление опухоли проводилось в условиях общей анестезии. В позднем послеоперационном периоде отмечено появление и нарастание когнитивных нарушений, расстройства краткосрочной и долгосрочной памяти (пациент не узнавал окружающих, не помнил ранее происходившие и текущие события). Через 20 дней после оперативного лечения впервые развился вторично-генерализованный тонико-клонический припадок. Неврологом по месту жительства назначены противоэпилептические препараты (бензонал, карбамазепин в среднетерапевти-

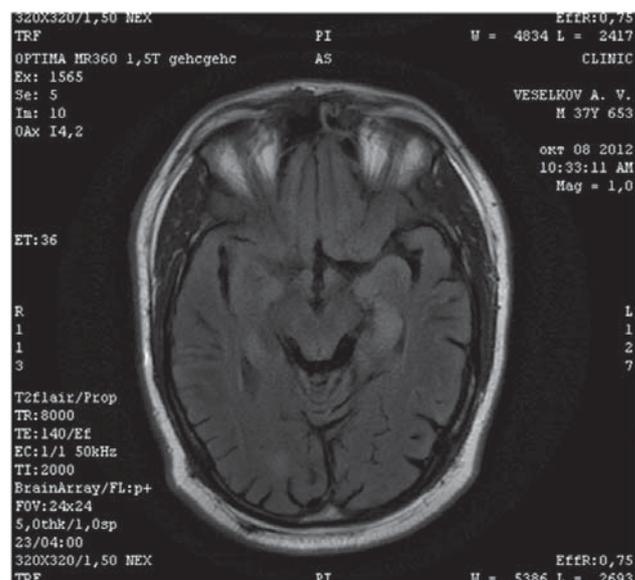
ческих дозировках, со слов матери) без существенного клинического эффекта на течение судорожных припадков. В 2006 г. присоединились серийные комплексные психомоторные припадки с речевыми автоматизмами, которые невролог по месту жительства связал с перенесенной закрытой черепно-мозговой травмой (сотрясением головного мозга) в отдаленном анамнезе. К противоэпилептической терапии добавлен препарат вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением (депакин-хроно) с постепенной титрацией суточной дозировки до 2000 мг/сут. В течение последующих лет сохранялись ежедневные вторично-генерализованные тонико-клонические припадки с тенденцией к серийному течению и серийные комплексные фокальные психомоторные припадки с автоматизмами. Осенью 2012 г. суточная доза депакина-хроно увеличена до 2750 мг/сут. в сочетании карбамазепином 600 мг/сут. На этом фоне увеличилась частота (до 9 раз в сутки) и продолжительность вторично-генерализованных тонико-клонических припадков, а также частота комплексных фокальных припадков (до 16 в сутки). Серийное и статусное течение припадков купировалось амбулаторно бригадой скорой медицинской помощи парентеральным введением бензодиазепа (реланиума) и сернокислой магнезии. Суточная дозировка противоэпилептических препаратов была снижена в связи с аггравацией эпилептических припадков, и на момент обращения к неврологу-эпилептологу в 2013 г. пациент принимал депакин-хроно 2000 мг/сут. в комбинации с карбамазепином 400 мг/сут. После снижения дозировки противоэпилептических препаратов сохранялись комплексные фокальные психомоторные припадки с автоматизмами до 2-3 в серии с частотой через 2-3 дня, одиночные генерализованные тонико-клонические припадки (до 1 в 2-4 недели).

Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен.

В неврологическом статусе: сознание ясное, пациент несколько заторможен, но ориентирован в месте и собственной личности, ориентировка во времени затруднена из-за нарушений краткосрочной памяти, мышление торпидное, снижение объема и темпов краткосрочной и рабочей памяти, снижение критики к своему состоянию, апатичность, эмоциональное обеднение. Бредовых идей и суицидальных мыслей на момент осмотра не высказывал. ЧМН: глазные щели без асимметрии сторон, зрачки округлые, без асимметрии сторон, фотореакции (прямая и содружественная) ослаблены, недоведение глазных яблок при взорах кнаружи (легкий горизонтальный парез взора), конвергенция ослаблена, нистагма нет. Чувствительность на лице сохранена. Легкая асимметрия носогубных складок при мимической нагрузке слева. Легкая девиация языка вправо. Бульбарных нарушений нет. Двигательная сфера: мышечный тонус дистоничный, мышечная сила сохранена без асимметрии сторон, сухожильные и периостальные рефлексы живые без асимметрии сторон; патологи-



А



Б

Рисунок 2. МРТ головного мозга (1,5 Тс) больного К., 38 лет, с паранеопластическим лимбическим энцефалитом:

А) T2-взвешенное изображение;

Б) FLAIR-режим сканирования повышает разрешающую способность метода, стрелками показаны двухсторонние инфильтраты медиобазальных отделов височных долей больших полушарий (больше слева) и медиобазальных отделов затылочной доли справа.

ческих рефлексов не выявлено. Нарушение координации по лобному типу (астазия-абазия). Походка на широкой основе. В позе Ромберга неустойчив (пошатывается). Чувствительная сфера: расстройства чувствительности по типу гемигипестезии слева, гиперестезия по полиневритическому типу на уровне дистальных отделов верхних и нижних конечностей в виде «перчаток», «носов». Менингеальных симптомов нет. Нарушений функций тазовых органов нет.

МРТ головного мозга (1,5 Тс) с использованием импульсной последовательности FLAIR (от 08.10.12 г.), выполненной впервые по дистанционной рекомендации (интернет-консультирование) невролога-эпилептолога НЦ УК в рамках подготовки к очной консультации: структурные (инфильтративные) изменения медиобазальных отделов обеих височных долей без масс-эффекта, мезиальный темпоральный склероз справа. МР-признаки паранеопластического лимбического энцефалита (см. рис. 2). Умеренно-выраженная смешанная заместительная гидроцефалия. Уменьшение объемов полушарий мозжечка (паранеопластическая дегенерация мозжечка?).

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга (от 13.03.13 г.): диффузное замедление корковой ритмики с диффузным ритмом альфа-1 субдиапазона частот (7,5-8,7 Гц) со значительно сглаженным зональным градиентом, единичные вспышки «острая медленная волна 3,5-4 Гц» в правой лобно-височной области и левой височной области, пароксизмальное битемпоральное фокальное замедление. В клиническом аспекте выявленные изменения ЭЭГ коррелировали с диагнозом ПЛЭ и результатами МРТ головного мозга пациента.

Учитывая данные анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования, был впервые выставлен клинический диагноз: «паранеопластический неврологический синдром. Паранеопластический лимбический энцефалит с двухсторонними асимметричными, преобладающими слева, аутоиммунными инфильтратами медиобазальных отделов головного мозга, мезиальным темпоральным склерозом справа, выраженными когнитивными нарушениями (преимущественно дисмнестическими расстройствами), эмоционально-волевыми расстройствами, левосторонней гемигипестезией, неглубоким горизонтальным парезом взора. Фармакорезистентная симптоматическая фокальная эпилепсия с комплексными фокальными психомоторными припадками с речевыми автоматизмами, вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками, серийное и статусное течение. Паранеопластическая дегенерация мозжечка, мозжечковая атаксия 2-й степени тяжести, медленно-прогредиентный тип течения, впервые выявленная. Паранеопластическая полиневропатия верхних и нижних конечностей 1-й степени тяжести, впервые выявленная. Фоновое заболевание: рак левого яичка с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы, состояние после оперативного лечения (орхифуникулэктомия от 2003 г.), повторных курсов полихимиотерапии».

Пациенту было рекомендовано комплексное обследование для уточнения тяжести паранеопластического неврологического синдрома, включая анализ крови на паранеопластические антитела (анти-Ну, анти-Ма2, анти-Уои др.), анализ крови на иммун-

ный статус и антитела к вирусам семейства Herpesvirida сывидностью, терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в крови (следует отметить, что все вышеперечисленные методы диагностики доступны в Красноярске). На период обследования (после забора крови на антитела и иммунный статус) рекомендован курс плазмафереза, противосудорожная терапия. Однако на повторную консультацию к неврологу-эпилептологу пациент не обращался, несмотря на прогрессирующее течение паранеопластического неврологического синдрома (ПЛЭ, паранеопластическая дегенерация мозжечка, паранеопластическая полиневропатия) и настоятельные просьбы матери, что может быть обусловлено наличием когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у пациента, а также снижением критики к тяжести своего состояния, типичными для ПЛЭ.

Заключение

Своевременное выявление и распознавание ПЛЭ в повседневной неврологической практике затруднено из-за выраженности его клинического полиморфизма и недостаточной осведомленности об особенностях и клинических формах паранеопластического неврологического синдрома у врачей первичного

профиля. В то же время неврологические симптомы ПЛЭ предшествуют развернутой клинике онкозаболевания на срок от 3,5 мес. до 4 лет и часто варьируют в зависимости от ассоциированных с определенным типом опухоли антионконевральных антител [7,21]. В целом, это затрудняет диагностику ПЛЭ и ассоциированных с ним злокачественных опухолей на ранних стадиях развития, не позволяя своевременно начать патогенетическое лечение.

Повышение знаний о паранеопластическом неврологическом синдроме у неврологов важно с практической точки зрения, поскольку позволяет заподозрить и диагностировать злокачественную опухоль на ранней стадии ее развития, что может привести к стабилизации или улучшению неврологических симптомов, так как зачастую они могут быть более изнурительны, чем симптоматика самой опухоли, и быстро прогрессировать. При диагностике ПЛЭ необходимо учитывать его иммунофенотип в зависимости от ассоциированных антионконевральных антител, что позволяет прогнозировать эффективность лечения и прогноз заболевания. Понимание аутоиммунного патогенеза ПЛЭ, эффективное иммуномодулирующее лечение и противоопухолевая терапия могут давать хорошие результаты, значительно улучшающие качество жизни больных онкологического профиля.

Литература:

1. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
5. Блинов Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 3: 34-38.
6. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). Международный невролог. журн. 2011; 8 (46): 56-62.
7. Филиппов П.П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака. Соровский образоват. журн. 2000; 6 (9): 3-9.
8. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сиб. онколог. журн. 2011; 3 (45): 82-90.
9. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В., Кантимирова Е.А. Антионконевральные антитела и паранеопластический неврологический синдром. Рос. онколог. журн. 2012; 2: 49-53.
10. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Паранеопластический лимбический энцефалит в практике невролога и онколога. Рос. онколог. журн. 2013; 1: 49-56.
11. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки. Сиб. онколог. журн. 2012; 1 (49): 63-70.
12. Ahmad A., Ramakrishna S., Meara J., Doran M. Autoimmune limbic encephalitis: a reversible form of rapidly progressive amnesia and seizures. Royal College of Physicians of Edinburgh. 2010; 40: 123-125.
13. Bataller L., Kleopa K.A., Wu G.F., Rossi J.E., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007; 78 (4): 381-385.
14. Basu S., Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. Mol. Imaging. Biol. 2008; 10 (3): 131-137.
15. Bien C.G., Elger C.E. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. Epilepsy Behav. 2007; 10: 529-538.
16. Buckley C., Oger J., Clover L. et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann. Neurol. 2001; 50: 73-78.
17. Corsellis J.A., Goldberg G.J., Norton A.R. "Limbicencephalitis" and its association with carcinoma. Brain. 1968; 91 (3): 481-496.
18. Chanson J.B., Diaconu M., Honnorat J., Martin T., De Seze J., Namer I.J., Hirsch E. PET follow-up in a case of anti-NMDAR encephalitis: arguments for cingulate limbic encephalitis. Epileptic Disord. 2012; 14 (1): 90-93.
19. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2008; 7 (4): 327-340.
20. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann. Neurol. 2007; 61: 25-36.
21. Darnell R.B., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Semin. Oncol. 2006; 33: 270-298.
22. Dirr L.Y., Elster A.D., Donofrio P.D., Smith M. Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. Neurology. 1990; 40: 1304-1306.
23. Eloraby A.M. The paraneoplastic limbic encephalitis: MRI characterization of a deceiving neurological disorder. J. of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2008; 20 (4): 403-409.
24. Foster A.R., Jason P., Caplan J.P. Paraneoplastic limbic encephalitis. Psychosomatics. 2009; 50 (2): 108-113.
25. Grisold W., Giometto B., Vitaliani R., Oberndorfer S. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. Ther. Adv. Neurol. Disorders. 2011; 4 (4): 237-248.
26. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. Brain. 2000; 123: 1481-1494.
27. Haq R. Prognostic effect of early treatment

- of paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small-cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2012; 19 (5): 353-357.
28. Honnorat J., Antoine J.C., Derrington E. et al. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996; 61: 270-278.
 29. Kroll-Seger J., Bien G.C., Huppertz H.-J. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in pre-pubertal girl. *Epileptic Disord.* 2009; 11 (1): 54-59.
 30. Kawano H., Hamaguchi E., Kawahito S. et al. Anaesthesia for a patient with paraneoplastic limbic encephalitis with ovarian teratoma: relationship to anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibodies. *Anaesthesia.* 2011; 66 (6): 515-518.
 31. Lalani N., Haq R. Prognostic effect of early treatment of paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small-cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2012; 19: 353-357.
 32. Lawn N.D., Westmoreland B.F., Kiely M.J. et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78:1363-1368.
 33. Lee K-G. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with ovarian teratoma. *Clin. Med.* 2012;12 (1): 95-96.
 34. Lawn N.D., Westmoreland B.F., Kiely M.J., Lennon V.A., Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic. Proc.* 2003; 78 (11): 1363-1368.
 35. Musunuru K., Darnell R.B. Paraneoplastic neurological disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 239-262.
 36. Pozo-Rosich P., Clover L., Saiz A., Vincent A., Graus F. Voltagegated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 530-533.
 37. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Commun. Oncol.* 2007; 4 (8): 491-494.
 38. Sansing L.H., Tüzün E., Ko M.W., Baccon J., Lynch D.R., Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007; 3 (5): 291-296.
 39. Thieben M.J., Lennon V.A., Boeve B.F., Aksamit A.J., Keegan M., Vernino S. et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology.* 2004; 62: 1177-1182.
 40. Tüzün E., MD, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13 (5): 261-271.
 41. Tuzun E. Limbic Encephalitis associated with antibodies to cell membrane antigens. *Neuropsychiatry* 2007; 44: 101-107.
 42. Uchuya M., Graus F., Vega F., Rene R., Delattre J.Y. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 60: 388-392.
 43. Urbach H., Soeder B.M., Jeub M., Klockgether T., Meyer B., Bien C.G. et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology.* 2006; 48: 380-386.
 44. Vincent A., Buckley C., Schott J.M. et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy — responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 701-712.
 45. White D., Beringe T. Paraneoplastic limbic encephalitis in an elderly patient with small cell lung carcinoma. *Ulster Med J.* 2010; 79 (1): 22-24.

PROBLEMS OF PARANEOPLASTIC LIMBIC ENCEPHALITIS DIAGNOSIS

Shnayder N.A.¹, Dmitrenko D.V.¹, Dykhno Yu.A.¹, Ezhikova V.V.²

¹ *Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University*

² *Krasnoyarsk Regional Cancer Center named after A.I. Kryzhanowski*

Abstract: paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) is clinical form of paraneoplastic neurological syndrome, an autoimmune disorder of the central nervous system. The incidence of PLE is about 3 cases per 1,000 patients with cancer. PLE is characterized by acute or subacute development of memory disorders, symptomatic epilepsy, psychiatric disorders. The authors present the current data on the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of PLE, a clinical case of symptomatic epilepsy in the 38-year-old man with PLE associated with testicular cancer.

Key words: *paraneoplastic limbic encephalitis (PLE), diagnosis, clinical case.*