

Геластические приступы при туберозном склерозе

М.Б. Миронов¹, К.Ю. Мухин¹, М.Ю. Дорофеева², И.В. Иванова¹, Т.И. Журавлёва¹, А.А. Алиханов³

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва;

³ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Контакты: Михаил Борисович Миронов mironovmb@mail.ru

Авторы рассматривают историю описания, нозологическую принадлежность, клиничко-электроэнцефалографические проявления геластических приступов — редкого вида эпилептических приступов, проявляющихся внезапными эпизодами насильственного смеха. Представлено собственное наблюдение геластических приступов у ребенка с туберозным склерозом.

Ключевые слова: эпилепсия, геластические приступы, туберозный склероз

GELASTIC SEIZURES IN TUBEROUS SCLEROSIS

M.B. Mironov¹, K.Yu. Mukhin¹, M.Yu. Dorofeeva², I.V. Ivanova¹, T.I. Zhuravlyova¹, A.A. Alikhanov³

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow;

²Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow

The authors consider the historical description, nosological entity, clinical and electroencephalographic manifestations of gelastic seizures, a rare type of epileptic seizures manifesting as sudden attacks of spasmodic laughter. They describe their case of gelastic seizures in a child with tuberous sclerosis.

Key words: epilepsy, gelastic seizures, tuberous sclerosis

Геластические (от греч. *gelos* — смех) приступы (ГП) — редкий вид эпилептических приступов. За период с 1873 по 1976 г. было зарегистрировано всего лишь 100 случаев ГП [24]. По данным ряда авторов, частота встречаемости ГП составляет около 1 % среди всех случаев эпилепсии [5, 7].

ГП — фокальные эпилептические приступы, проявляющиеся внезапными эпизодами насильственного смеха. Впервые приступы смеха описал в своей работе А. Trousseau [30]. Термин «геластические приступы» впервые предложили D.D. Daly и D.W. Mulder в 1957 г. [9].

В 1971 г. G.G. Gascon и С.Т. Lombroso сформулировали критерии ГП: стереотипные эпизоды смеха при отсутствии внешнего стимула; сочетание с другими проявлениями эпилепсии; наличие иктальной и интериктальной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); отсутствие других состояний, при которых мог бы отмечаться патологический смех [12].

Приступы смеха могут дебютировать без других симптомов эпилепсии. При этом пароксизмы короткие, по продолжительности редко превышают 30 с. Особенностью приступов является насильственность, механичность смеха. Пациенты не испытывают чув-

ства радости в иктальный период, смех описывается больными как «неестественный» во всех случаях. Пароксизмы долгое время могут расцениваться окружающими как естественное проявление эмоций и оставаться нераспознанными.

В мировой литературе ГП традиционно описываются в рамках эпилепсии, ассоциированной с гамартомой гипоталамуса. Связь эпилептических приступов смеха с гипоталамической гамартомой впервые была выявлена и описана С.Ф. List et al. в 1958 г. [19], хотя, возможно, первый случай, описанный как «астроцитомы», был опубликован еще в 1938 г. [11]. G.G. Gascon и С.Т. Lombroso в 1971 г. определили критерии геластической эпилепсии [12]. Они также предположили, что причиной ГП во многих случаях являются опухоли в области промежуточного мозга. Эта публикация французских авторов, посвященная случаям эпилептического смеха в сочетании с гипоталамической гамартомой, положила начало более детальному описанию данного эпилептического синдрома [10, 23].

При гипоталамической гамартоме характерен ранний дебют приступов смеха, которые длительное время могут быть единственным клиническим симптомом эпилепсии. Возможна высокая частота приступов, которые могут возникать ежедневно или даже

несколько раз в час. Приступы короткие, в структуре пароксизма на первом плане оказывается смех или хихиканье без отчетливого длительного снижения уровня сознания. Другие типы приступов, как правило, присоединяются позже. По нашему опыту, для ГП характерно сочетание с фокальными асимметричными тоническими и вторично-генерализованными судорожными приступами. Имея достаточно благоприятное течение в младенчестве, как правило, в школьном возрасте приступы становятся более выраженными, приобретают рефрактерный характер, к ним присоединяются другие типы приступов, а также когнитивные и выраженные поведенческие нарушения.

Одновременно с этим появляются публикации о случаях эпилептических приступов смеха, связанных с другими причинами и локализацией эпилептогенного очага — эпилепсией с локализацией в лобной и височной коре, черепно-мозговыми и родовыми травмами, а также в сочетании с эпилептическими спазмами [9, 14, 21]. С.А. Tassinari et al. (1997) провели анализ 120 случаев ГП, 60 из которых были связаны с гипоталамической гамартомой и 60 — с другой локализацией и этиологией [27].

ГП при височной и лобной эпилепсии имеют свои особенности. При этом дебют ГП отмечается чаще после 5 лет жизни, и, как правило, приступы смеха возникают позже других типов фокальных приступов — моторных или аутомоторных с автоматизмами. При вовлечении височной или лобной доли головного мозга приступы смеха являются одной из фаз более сложных по структуре фокальных приступов; характерно замирание, появление автоматизмов; иктальный смех возникает на фоне измененного сознания, часто в сочетании с вокализациями (крики, бормотание); возможен дальнейший переход во вторично-генерализованный судорожный приступ. Приступы более продолжительные, часто превышают 1 мин. На первый план выходит именно изменение уровня сознания. Геластический компонент также может наблюдаться в период окончания тонико-автоматического или вторично-генерализованного приступа, и смех при этом является частью других автоматизированных действий на фоне постприступной спутанности сознания.

ГП, исходящие из височной доли, как правило, сочетаются с аффективным переживанием «смешных» ощущений, нейровегетативными проявлениями, сопровождающимися смехом, а также автоматизмами [4, 12, 15, 18]. В случае иктальной зоны, находящейся в лобной доле, ГП не сопровождаются ощущением веселья, смех во всех случаях производит впечатление «неестественного». В этом случае приступы смеха могут наблюдаться наряду с приступами плача, которые регистрируются изолированно или вслед за приступом смеха [4, 17, 20, 25].

В отечественной литературе встречаются лишь единичные описания ГП [1–3].

В единичных публикациях показано, что причиной ГП также может быть туберозный склероз. Так S. Gunatilake и D.G. De Silva (1995) описали случай эпилептических приступов смеха у ребенка 7 лет с туберозным склерозом и гигантоклеточной астроцитомой, локализованной в области дна левого бокового желудочка возле отверстия Монро и распространяющейся в гипоталамическую область [13]. А. Panagariya et al. (2007) представили случай ГП у 3-летнего мальчика с туберами в правой теменной области [22]. S.H. Kim et al. (2002) наблюдали женщину 21 года с некупируемыми вигабатрином ГП и множественными корковыми туберами, в том числе в области левой поясной извилины [16]. S. Teraoka et al. (1998) описали историю болезни девочки 4 лет с туберозным склерозом и ГП, исходящими из правой лобной области [28]. G.O. Tohshin (1999) представил историю девочки с туберозным склерозом, ГП, исходящими из левой задневисочной области, другими видами приступов, которые удалось купировать при помощи адренокортикотропного гормона [29]. У одного из 9 пациентов с ГП, описанных S. Striano et al. (1999), был диагностирован туберозный склероз с корковым тубером в правой теменной доле [26]. Также ГП при туберозном склерозе описали T. Cook et al. (2011) [8], G. Brandberg, O. Eeg-Olofsson (2001) [6], N. Yamamoto et al. (1988) [31].

Туберозный склероз — генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, варьирующей экспрессивностью и высокой частотой возникновения спонтанных мутаций *de novo*. В настоящее время признано, что развитие туберозного склероза возникает из-за мутаций в генах *TSC1* (с локализацией на длинном плече хромосомы 9 (9q34)) и *TSC2* (с локализацией на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3)). Существование других генов, отвечающих за возникновение туберозного склероза, пока не имеет объективного подтверждения. Продукты указанных генов (туберин и гамартин) участвуют в процессах клеточного роста и деления. Изменения в структуре этих белков вследствие мутаций ведут к формированию атипичных размеров клеток и их избыточной пролиферации. Известно, что поражения, характерные для туберозного склероза, появляются еще в раннем эмбриональном периоде. Патоморфологические нарушения при этом заболевании складываются из мальформаций, возникающих уже на ранних этапах эмбриогенеза (13–17 нед внутриутробного развития), и опухолей, возникающих из незрелой эмбриональной ткани. Заболевание характеризуется тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС), внутренних органов (сердечно-сосудистая система,

почки, легкие, желудочно-кишечный тракт), специфическим поражением кожи и глаз, костей скелета. Ведущим проявлением в клинической картине туберозного склероза являются симптомы поражения ЦНС.

Патоморфологические изменения в ЦНС представлены корковыми туберами (участки фокальной корковой дисплазии) и субэпендимальными узлами; гигантоклеточными астроцитомами, в которые нередко трансформируются субэпендимальные узлы, расположенные у отверстия Монро; аномалиями белого вещества головного мозга в виде островков гетеротопических кластерных клеток, располагающихся вдоль линий, соединяющих эпендиму стенок желудочков и туберы (соответствуют нормальным миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза). У 10 % больных при туберозном склерозе описаны поражения мозжечка.

Для поражения нервной системы при туберозном склерозе наиболее характерны судорожные приступы, нарушения обучения и поведения в виде аутистических явлений, гиперактивности, агрессивности; изменения в цикле «сон—бодрствование».

Эпилептические приступы — один из наиболее значимых симптомов туберозного склероза — наблюдаются у подавляющего большинства больных и часто являются манифестным симптомом заболевания. Симптоматическая эпилепсия, как правило, резистентна к противосудорожной терапии, что приводит к нарушению интеллекта и поведения. Несмотря на разнообразие типов приступов при туберозном склерозе, в дебюте эпилепсии приступы чаще всего носят фокальный характер. Выявлена четкая зависимость клинической картины эпилептических приступов от возраста пациентов. Так, инфантильные спазмы характерны для детей первого года жизни, теменно-затылочные парциальные приступы возникают у детей до 2-летнего возраста и часто предшествуют инфантильным спазмам, а позднее возникают височные и лобные приступы. У большинства пациентов с генерализованными эпилептическими приступами данные ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга выявляют фокальное или мультифокальное начало приступов. У многих больных отмечена четкая корреляция ЭЭГ-очага с мальформациями коры, выявляемыми при нейровизуализации.

Представляем клинический случай пациента с туберозным склерозом с наличием в клинической картине ГП.

Пациент 3., 2 года. Диагноз при поступлении: туберозный склероз. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная форма. Задержка психоречевого развития. Множественные рабдомиомы сердца в выходном отделе правого желудочка. Киста левой почки.

Родители обратились с жалобами на задержку психоречевого развития и полиморфные эпилептические приступы, которые проявлялись в виде вторично-генерализованных тонико-клонических, серийных миотонических и атонических «кивков» длительностью до 2 мин. Также отмечались фокальные версивные, миоклонические приступы. Кроме этого родителей беспокоили эпизоды насильственного смеха длительностью до 1,5 мин.

Анамнез заболевания. Диагноз «туберозный склероз» установлен в 2 месяца, к этому возрасту выявлен кожный синдром в виде пятен депигментации и множественные рабдомиомы сердца.

Дебют приступов зафиксирован в период новорожденности с появления эпилептических спазмов, которые длительно расценивали как проявление кишечных колик. Диагноз «эпилепсия» установлен в возрасте около 6 месяцев, при этом экстензорные тонические спазмы уже приобрели серийный характер с частотой до 500 в сутки.

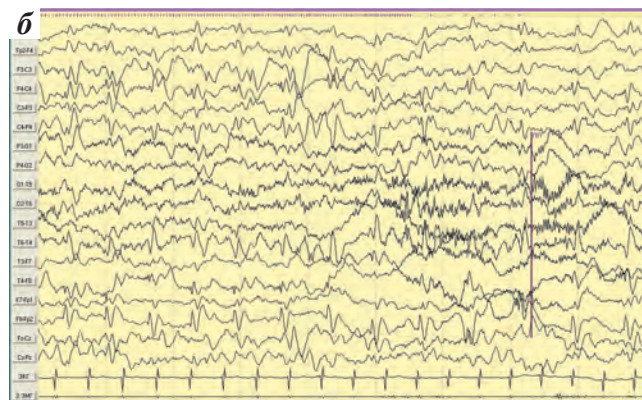
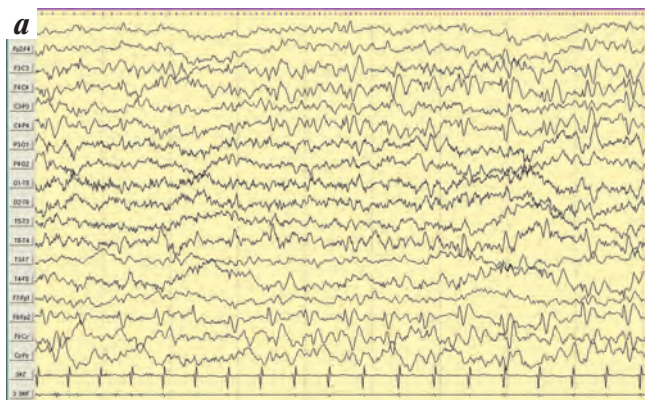
При обследовании в возрасте 6 месяцев магнитно-резонансная томография головного мозга продемонстрировала множественные корковые туберы; на ЭЭГ зарегистрирован модифицированный вариант гипсаритмии.

С момента установления диагноза «симптоматическая эпилепсия» пациент получал различные комбинации антиэпилептических препаратов. Применялись комбинации сабрила с депакином и фенobarбиталом, сабрила с депакином и тебантином (габапентин). При включении в лечение «новых» препаратов каждый раз отмечалась непродолжительная положительная динамика в виде урежения приступов без полной ремиссии с последующим повторным их учащением.

После замены фенobarбитала на тебантин в возрасте 1,5 года приступы сократились до 4 раз в сутки, отмечена положительная динамика в нервно-психическом развитии (ребенок стал ходить сам, говорить несколько слов). Но с начала февраля 2011 г. (в возрасте 1 года 10 месяцев) отмечается учащение приступов до 20 в сутки. Регистрировались приступы: вторично-генерализованные тонико-клонические, серийные миотонические и атонические кивки длительностью до 2 мин, фокальные версивные, миоклонические приступы. С момента учащения приступов появилась грубая атаксия при ходьбе, исчезла активная речь.

С февраля 2011 г. отмечены изменения терапии: постепенная отмена тебантина, снижение дозы депакина, введение суксилепа, также проведен курс синактена депо. В целом урежения приступов не наблюдалось, но исчезли миоклонические приступы. В марте 2011 г. мама самостоятельно отменила суксилеп. При введении ламиктала весной 2011 г. появилась сыпь, что было расценено как побочное действие препарата, поэтому он был отменен. При присоединении кеппры наблюдалось учащение приступов, препарат был сразу отменен.

С апреля 2011 г. в терапию введен клобазам. На момент обращения в Институт детской неврологии и эпи-



Пациент 3., 2 года. Диагноз при поступлении: туберозный склероз. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная форма (а); продолжение приступа (б)

лепсии им. Святителя Луки ребенок получал политерапию: сабрил 2000 мг/сут, депакин хроносфера 300 мг 2 раза в сутки, клобазам 5 мг/сут.

Из анамнеза жизни известно, что во время беременности мать перенесла ОРВИ на сроке 11 нед, в 20 нед гестации диагностирована анемия. Ребенок от срочных родов, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. Дебют кожного синдрома в 2 недели. В настоящее время множественные пятна депигментации от точечных до 3 см. Рабдомиомы сердца выявлены в возрасте 1 месяца.

Наследственность неотягощена.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике от 11.08.11 в стандартных импульсных последовательностях SE, FSE и FLAIR в T1- и T2-взвешенном изображении в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях отмечаются динамически субтильные структурные элементы туберозного склероза — множественные разнокалиберные кортикальные туберы и субэпендимальные кальцинированные узлы. Геометрия желудочковой системы не нарушена. Ликвородинамических расстройств нет.

По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга выявляется замедление основной активности, которая на отдельных эпохах приближается к возрастной норме.

В ходе ЭЭГ-мониторинга бодрствования регистрируются короткие эпизоды периодического замедления в правой лобной, височно-центрально-теменной областях.

В состоянии бодрствования регистрируется региональная эпилептиформная активность:

- в виде низкоамплитудных острых волн, спайков в правых лобном и височно-лобном отделах амплитудой в среднем 20 мкВ;

- значительно реже в левой центральной области в виде единичных комплексов спайк—волна амплитудой до 100 мкВ.

В ходе исследования сна регистрируется периодическое региональное замедление в правой височно-центрально-лобной области. Во сне, начиная с периода дремы, нарастает индекс представленности и амплитуды эпи-

лептиформной активности. В ходе мониторинга сна регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность, наиболее устойчиво представленная:

- в правых височной, височно-лобной областях спайками амплитудой до 140 мкВ, комплексами острая—медленная волна, спайк—волна амплитудой спайкового компонента 100–160 мкВ, медленноволнового до 200–360 мкВ, сгруппированными региональными спайками амплитудой 40–160 мкВ, комплексами полиспайк—волна амплитудой медленноволнового компонента до 200 мкВ. На отдельных эпохах указанная активность носит продолженный ритмичный характер, не сопровождаясь при этом видимыми клиническими проявлениями;

- реже в правой лобной области независимо комплексами спайк—волна амплитудой 50–120 мкВ;

- в левой височно-лобной области (с реверсией обратных фаз под электродом T3) комплексами спайк—волна амплитудой 160 мкВ;

- в правой центральной области комплексами дабл-спайк — медленная волна амплитудой до 60–200 мкВ, сгруппированными региональными спайками амплитудой 40–100 мкВ, комплексами полиспайк—волна амплитудой медленноволнового компонента 140–200 мкВ;

- в левой затылочной области спайками до 100 мкВ, комплексами спайк—волна амплитудой спайкового компонента до 20–40 мкВ, медленноволнового до 200 мкВ;

- в левой центральной области спайками амплитудой до 140 мкВ;

- билатерально-асинхронными разрядами — периодически разряды эпилептиформной активности из обоих полушарий, зарегистрированные во сне, совпадают по времени. В ряде случаев билатерально-асинхронные разряды полиспайков склонны к диффузному распространению.

На отдельных эпохах как в бодрствовании, так и во сне эпилептиформная активность в правой височно-лобной области носит продолженный ритмичный характер, не сопровождаясь при этом видимыми клиническими проявлениями.

В ходе исследования при проведении пробы с ритмической фотостимуляцией зарегистрирован эпизод замирания пациента с прерыванием предшествующей деятельности и появлением улыбки. На ЭЭГ непосредственно перед указанным событием регистрируется появление ритмичной пик-волновой активности в сочетании с региональным замедлением в правой височно-лобной области. Синхронно с обеднением мимики и прерыванием двигательной активности с последующей улыбкой на ЭЭГ отмечается распространение указанной активности и замедления на соседние отделы правого полушария и левые лобно-центральные отведения с формированием ритмичных, высокой степени синхронии разрядов частотой 0,5–1,0 Гц и амплитудой до 200 мкВ (без формирования классических диффузных разрядов). Таким образом, с учетом клинко-ЭЭГ-коррелятов указанный эпизод расценен как фокальный аутомоторный приступ с геластическим компонентом (фокальный диалептический приступ с переходом в ГП).

Таким образом, благодаря видео-ЭЭГ-мониторингу был доказан эпилептический характер эпизодов пароксизмального смеха у пациента с туберозным склерозом. Это позволило лечащим врачам и родителям более объективно понимать картину заболевания ребенка и интенсифицировать терапию (рисунок, а).

В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирован фокальный аутомоторный приступ с геластическим компонентом. На ЭЭГ регистрируется появление ритмичной пик-волновой активности в сочетании с региональным замедлением в правой лобно-височной области. Синхронно с обеднением мимики и прерыванием двигательной активности с последующей улыбкой на ЭЭГ отмечается распространение указанной активности и замедления на соседние отделы правого полушария и левые лобно-центральные отведения с формированием ритмичных, высокой степени синхронии разрядов (рисунок, б).

ЛИТЕРАТУРА

- Карлов В.А., Андреева О.В. Эпилептические припадки смеха и индуцируемые смехом. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2006;106(6):62–9.
- Усачева Е.Л., Мухин К.Ю., Притыко А.Г. и др. Геластические припадки: этиология, семиология, терапевтические перспективы. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2003;103(1):10–6.
- Alikhanov A.A., Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Nikanorov A.Yu. Gelastic epilepsy, hypothalamic hamartoma, precocious puberty, and agenesis of the corpus callosum: a new association. Brain Dev 1998;20(4):239–41.
- Arroyo S., Lesser R.P., Gordon B. et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. Brain 1993;116(Pt 4):757–80.
- Assal G., Majdalani A., Gautier J.C. Gelastic epilepsy. Probable diencephalic hamartoma. Rev Neurol (Paris) 1993;149(4):291–3.
- Brandberg G., Eeg-Olofsson O. Gelastic seizures. ILAE website. Date of submission: April 19, 2001.
- Chen R.C., Forster F.M. Cursive epilepsy and gelastic epilepsy. Neurology 1973;23(10):1019–29.
- Cook T., Joshi C. Gelastic seizures in tuberous sclerosis complex: case report and literature review. J Child Neurol 2011;26(1):83–6.
- Daly D.D., Mulder D.W. Gelastic epilepsy. Neurology 1957;7:189–92.
- Diebler C., Ponsot G. Hamartomas of the tuber cinereum. Neuroradiology 1983;25(2):93–101.
- Dott N.M. Surgical aspects of the hypothalamus. In: Le Gros Clark W.E., Beatti J., Riddoch G., Dott N.M., eds. The hypothalamus. Morphological, functional, clinical and surgical aspect, Oliver and Boyd. London, 1938. Pp. 131–85.
- Gascon G.G., Lombroso C.T. Epileptic (gelastic) laughter. Epilepsia 1971;12(1):63–76.
- Gunatilake S., De Silva D.G. Laughing seizures due to a midline intraventricular neoplasm in tuberous sclerosis. Arch Dis Child 1995;72(5):443–4.
- Ironside R. Disorders of laughter due to brain lesions. Brain 1956;79(4):589–609.
- Jacome D.E., McLain L.W. Jr., Fitzgerald R. Postural reflex gelastic seizures. Arch Neurol 1980;37(4):249–51.
- Kim S.H., Kim K., Min J.W. et al. Gelastic seizures in a patient with tuberous sclerosis. J Korean Epilepsy Soc 2002;6(2):150–3.
- Kurle P.J., Sheth R.D. Gelastic seizures of neocortical origin confirmed by resective surgery. J Child Neurol 2000;15(12):835–8.
- Lehtinen L., Kivalo A. Laughter epilepsy. Acta Neurol Scand 1965;41:255–61.
- List C.F., Dowman C.E., Bagchi B.K., Bebin J. Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty. Neurology 1958;8(3):164–74.
- Loiseau P., Cohadon F., Cohadon S. Gelastic epilepsy. A review and report of five cases. Epilepsia 1971;12(4):313–23.
- Mills C.K. The cerebral mechanism of emotional expression. Trans Stud Coll Physicians Phila 1912;34:147–85.
- Panagariya A., Sharma B., Tripathi G. et al. Gelastic epilepsy associated with lesions other than hypothalamic hamartoma. Ann Indian Acad Neurol 2007;10:105–8.
- Plouin P., Ponsot G., Dulac O. et al. Hypothalamic hamartomas and laughing seizures. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1983;13(3):312–6.
- Sher P.K., Brown S.B. Gelastic epilepsy. Onset in neonatal period. Am J Dis Child 1976;130(10):1126–31.
- Striano S., Barbieri F., Bilo L. et al. Recurrent frontal status epilepticus with polymorphic clinical features. A case report. Acta Neurol (Napoli) 1990;12(3):193–9.
- Striano S., Meo R., Bilo L. et al. Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases. Epilepsia 1999;40(3):294–302.
- Tassinari C.A., Riguzzi P., Rizzi R. et al. Gelastic seizures. In: Tuxhorn I., Holthausen H., Boenigk H., eds. Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. London, John Libbey, 1997. Pp. 429–46.
- Teraoka S., Imai K., Mano T. et al. Magnetoencephalographic analysis of gelastic seizures in a patient with tuberous sclerosis. Epilepsia 1998;39:82.
- Go T. ACTH treatment for gelastic seizures. Arch Dis Child 1999;81(3):278.
- Trousseau A. De l'épilepsie. Clinique Medicale de L'Hotel-Dieu de Paris 1877:89–155.
- Yamamoto N., Watanabe K., Negoro T. et al. Partial seizures evolving to infantile spasms. Epilepsia 1988;29(1):34–40.