

Энцефалит Расмуссена с дебютом во взрослом возрасте

А.С. Котов, И.Г. Рудакова, С.В. Котов, Ю.А. Белова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ), Москва

Энцефалит Расмуссена (ЭР) — редкое воспалительное заболевание головного мозга, проявляющееся резистентной эпилепсией, односторонним прогрессирующим моторным дефицитом с контралатеральной атрофией гемисферы головного мозга. Авторы представляют клинические особенности, данные ЭЭГ и МРТ, а также результаты эффективного лечения пациента с ЭР с дебютом во взрослом возрасте. Несмотря на преобладание ЭР у детей, подчеркивается необходимость рассмотрения данного заболевания и во взрослом возрасте при дифференциальной диагностике резистентных эпилепсий.

Ключевые слова: энцефалит Расмуссена, поздний дебют, дифференциальный диагноз.

Энцефалит Расмуссена (ЭР) — прогрессирующий очаговый энцефалит — представляет собой хроническое заболевание головного мозга, вероятно, вирусной этиологии, проявляющееся фокальными моторными и миоклоническими приступами в сочетании с гемипарезом [3]. Первое описание заболевания дано Т. Rasmussen и соавт. в 1958 году и обозначено как «фокальные приступы, вызванные хроническим локальным энцефалитом» [11].

Этиология ЭР до настоящего времени остается неизвестной; согласно разным гипотезам, в основе заболевания лежит вирусная инфекция или аутоиммунное поражение с участием аутоантител и/или цитотоксических Т-лимфоцитов [4]. Подтверждением аутоиммунного компонента в патогенезе ЭР служит обнаружение в сыворотке крови и ликворе больных аутоантител к глутаматным GluR2 и GluR3 рецепторам [12, 13]. Впрочем, следует отметить, что последние выявляются и у пациентов с другими формами резистентной фокальной эпилепсии [10, 17]. Патоморфологическое исследование при ЭР выявляет диффузную гипертрофию астроцитов, наиболее выраженную в глубоких слоях коры и в области U-образных волокон, где она ассоциируется с вакуолярными изменениями и пролиферацией капилляров. Также определяются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, столбчатая пролиферация микроглии и узелковый глиоз. Структурные изменения захватывают обычно только одно полушарие [7].

ЭР в большинстве случаев начинается в детском возрасте, нередко дебюту предшествуют различные инфекционные заболевания [2]. Развитие ЭР у взрослых встречается реже. Тем не менее, точка зрения на ЭР как на драматический эпилептический синдром исключительно детского возраста является ошибочной [7, 9, 15, 16].

Клиническое «ядро» синдрома Расмуссена — резистентные фокальные эпилептические приступы, исходящие, как правило, из одной гемисферы, а также гемипарез с нарушением двигательных функций. При МРТ-исследовании выявляются характерные изменения в виде локальной гиперинтенсивности белого вещества и инсульлярной кортикальной атрофии. ЭЭГ обнаруживает высокоамплитудную медленную активность в контралатеральном полушарии [4].

Ниже мы представляем историю болезни пациентки с ЭР, дебютировавшим во взрослом возрасте.

Клиническое наблюдение

Больная Ф., 1981 г. р. Дебют заболевания в 19 лет на фоне внутрисемейных конфликтов. Больная предъявляла жалобы на неопределенные ощущения («что-то возникло у меня в голове»), эпизоды déjà vu, вегетативные ощущения в виде жара и покраснения в правой половине лица, трудноописуемые зрительные галлюцинации, иногда — трудности в подборе слов. Подобные эпизоды повторялись практически ежедневно, по поводу чего пациентка получала вначале недифференцированную сосудистую терапию, затем — вегетостабилизирующие и седативные препараты (был установлен диагноз «вегетоневроз»). На фоне проводимого лечения отмечалось некоторое субъективное улучшение.

Проведенное в 22 года КТ-исследование головного мозга выявило незначительное расширение переднего рога левого бокового желудочка, что было расценено как локальная атрофия вещества головного мозга. Проведенное через несколько месяцев МРТ обнаружило массивную зону гиперинтенсивного в T2-режиме и слабо гипointенсивного в T1-режиме сигнала в области левой гемисферы перисильвиарно, преимущественно в лобной доле, с распространением на глубинные отделы левой височной доли.

В неврологическом статусе — незначительная моторная неловкость в правой руке с некоторым оживлением сухожильных рефлексов, эпизодические речевые нарушения по типу амнестической афазии.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентки выявлена двусторонняя S-образная деформация обеих внутренних сонных артерий (ВСА) с формированием клинически значимого стеноза (более 75%) левой ВСА. ЭЭГ: периодическое региональное замедление в ритме тета в передних отделах левой гемисферы.

С учетом данных обследования было диагностировано хроническое нарушение мозгового кровообращения ишемического характера, назначены дезагреганты, сосудистые и нейрометаболические препараты, проводилось активное немедикаментозное лечение — без существенного эффекта. От оперативного вмешательства на ВСА

было решено воздержаться, учитывая непредсказуемый эффект в отношении приступов, которые были расценены как симптоматическая постинсультная эпилепсия. Начата терапия карbamазепином (отменен самостоятельно в связи с аллергией).

В 23 года у пациентки, находившейся на 4-м месяце беременности, возник эпизод повышения мышечного тонуса в левой руке с трансформацией в серию генерализованных тонико-клонических приступов с длительной утратой сознания. На 7-м месяце беременности – повторный генерализованный тонико-клонический приступ длительностью 2–3 мин, госпитализирована в акушерское отделение, где проведено успешное досрочное родоразрешение кесаревым сечением. В отделении имели место приступы неясного характера, сама пациентка амнезировала все произошедшее.

После выписки у больной отмечались приступы замиранья с гиперемией лица, подергиванием правого глаза, завершающиеся произвольным подъемом кверху правой руки. Продолжительность приступов – 1–2 мин, после чего отмечается постиктальный ступор. Перед приступами – специфическое ощущение «кома» в пищеводе и гортани, глотательные движения. Также участились вторично генерализованные тонико-клонические приступы (до 3 ежедневно), которые затем постепенно эволюционировали в височные синкопы.

Этапы терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП): после выписки из роддома назначен топирамат 200 мг/сут, затем добавлен вальпроат натрия 2500 мг/сут, однако приступы оставались ежедневными. Топирамат заменен на леветирацетам 2500 мг/сут, что позволило в первый и единственный раз за все время болезни достичь полной клинической ремиссии на 6 мес., затем фокальные приступы возобновились и их частота начала нарастать. При добавлении карбамазепина 600 мг/сут – временное снижение частоты приступов.

Осмотр 2006 г. (25 лет). Получает леветирацетам 2500 мг/сут, вальпроат натрия 2400 мг/сут и карбамазепин 600 мг/сут. В неврологическом статусе определяется парез VII и XII пар черепных нервов по центральному типу справа, оживление сухожильных рефлексов справа, больше в руке. Патологических стопных и кистевых знаков нет, атрофий и парезов нет. Амнестическая афазия (больная испытывает трудности в подборе слов), дислексия.

Приступы в настоящее время представлены:

1 тип: Состояние дереализации, ощущение déjà vu и нарушение ориентации в пространстве. Частота в среднем 1 раз в день.

2 тип: Соматосенсорные приступы с онемением пальцев правой руки и правой стороны лица. Частота в среднем 4–8 раз в день.

3 тип: Гемифациальные приступы с подергиванием правой щеки и перекосом лица вправо. Частота – несколько раз в месяц, нерегулярно.

4 тип: Комплексные парциальные приступы, начинающиеся с восходящего эпилептического ощущения с последующим замиранием, гиперемией лица, подергиванием



рис. 1: ЭЭГ больной Ф., 2006 г. Продолженное региональное замедление в ритме тета в лобно-центральных отведениях слева на дезорганизованном фоне

левого глаза и произвольным подъемом правой руки вверх. Частота – нерегулярно, до 3 раз в день.

5 тип: Вторично генерализованные судорожные приступы. Частота — нерегулярно, около 1 раза в месяц.

ЭЭГ: продолженное региональное замедление в ритме тета в левой лобно-центральной области (рис. 1).

МРТ (2005): практически все нижние отделы левой лобной доли вовлечены в процесс, релаксационными характеристиками которого является незначительная пролонгация T2-сигнала при изоинтенсивности в T1-взвешенном изображении и гиперинтенсивности в режиме FLAIR. Диффузно-взвешенные изображения не обнаружили регионарных нарушений. Субтотально вовлечены кора оперкулума, включая его лобную и теменную части, и нижняя поверхность нижней лобной извилины. Кроме того отмечается фрагментарное поражение верхней и средней височных извилин. Симптоматично, что локализация зон поражения амбивалентна — изменения регистрируются как в подкорковых слоях белого вещества, так и в кортикальной пластинке (преимущественно). Явных объемных эффектов, рубцово-глиозных деформаций или какой-либо отчетливой перифокальной реакции не отмечается. Также имеет место перивентрикулярная зона повышения T2- сигнала по наружному контуру передних отделов тела левого бокового желудочка. По сравнению с данными КТ и МРТ от 2004 г. обращает на себя внимание прогрессирующее изолированное расширение переднего рога левого бокового желудочка и прогрессирующая атрофия головки хвостатого ядра (рис. 2).

Рекомендована терапия: леветирацетам 3000 мг/сут, карбамазепин 1500 мг/сут, клобазам 10 мг/сут, иммуноглобулин человеческий (октагам) 0,4 г/кг один раз в день – 5 инфузий, далее по 1 инфузии в месяц постоянно.

Осмотр 2008 г. (26 лет). Получает леветирацетам 3000 мг/сут, карбамазепин 1500 мг/сут, клобазам 10 мг/сут, октагам 0,4 г/кг 1 раз в месяц, преднизолон 80 мг/сут (идет снижение дозы). За истекший период отмечалось существенное снижение частоты приступов в начале приема клобазамы, однако затем их частота вновь увеличилась. В настоящее время фокальные сенсорные и

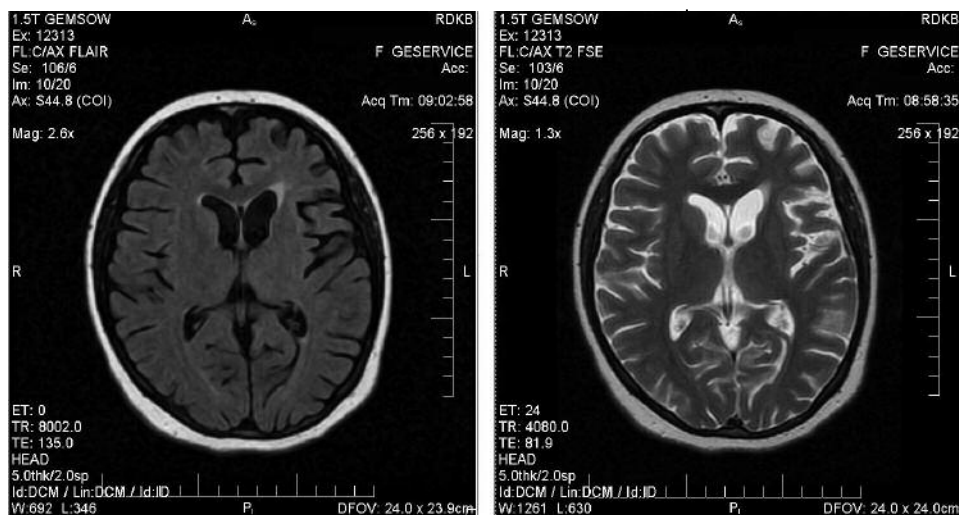


рис. 2: МРТ больной Ф., 2005 г. Снижение объема передних отделов левой гемисферы с расширением переднего рога левого бокового желудочка

моторные приступы ежедневные, десятки в сутки, комплексные парциальные приступы и эпизоды *déjà vu* — нерегулярно, от нескольких раз в день до единичных за месяц, вторично генерализованных приступов нет. Осенью 2007 года (26 лет) отмечалась серия генерализованных судорожных приступов без полного восстановления сознания в межприступном периоде — судорожный эпилептический статус. АЭП и наркоз тиопенталом натрия — без эффекта, улучшение достигнуто при пульс-терапии метилпреднизолоном, затем пациентка перешла на пероральный преднизолон. На фоне этого лечения — прибавка в весе 25 кг, массивные отеки на ногах, повышение АД.

Неврологический статус — без изменений. МРТ головного мозга — без динамики.

ЭЭГ-видеомониторинг: в состоянии бодрствования на фоне диффузного замедления выявляется региональное замедление в левой лобной области, периодически имеющее характер ритмического. В структуре продолженного регионального замедления в левой лобной области регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая—медленная волна (рис.3).

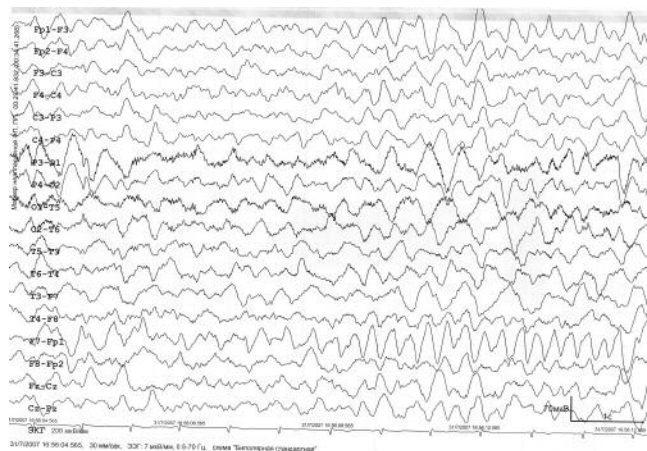


рис. 3: ЭЭГ-видеомониторинг больной Ф., 2007 г. Продолженное диффузное замедление в ритме дельта, максимально выраженное в передних отделах слева

Иммунологический анализ: увеличено относительное содержание Т-лимфоцитов. Вирусологическое обследование: в крови не обнаружено ДНК цитомегаловируса, вирусов герпеса I и II типов, вируса герпеса IV типа, вируса Эпштейна—Барра, в ликворе не обнаружено ДНК-вирусов герпеса I и II типов, вируса герпеса IV типа.

Обсуждение

Начало приступов на фоне стресса, а также их клинический полиморфизм и бессудорожный характер, послужили причиной диагностических ошибок на начальных стадиях заболевания. В дальнейшем данные нейровизуализации в сочетании с доказанной патологией сосудов шеи и очаговыми неврологическими симптомами привели к диагностике сосудистого поражения головного мозга, что позднее не нашло своего подтверждения.

Неправильная трактовка данных нейровизуализации служит косвенным подтверждением авторитетного мнения J. Van Oetzen и соавт., согласно которому врачи-интерпретаторы МРТ, не имеющие специальной подготовки в области эпилептологии, выдают неадекватные заключения больным с резистентной фокальной эпилепсией почти в 60% случаев [14].

Диагноз ЭР подтверждается характерными изменениями на МРТ в сочетании с резистентными эпилептическими приступами и гемипарезом, данными ЭЭГ-видеомониторинга. Заболевание в данном случае протекает как мезиальная височная эпилепсия, что может встречаться у взрослых [9].

В своем «классическом» варианте ЭР дебютирует в детском возрасте и сочетается с *epilepsia partialis continua*, впервые описанной А.Я. Кожевниковым в 1894 г. Дискуссии о ее нозологической принадлежности и таксономических взаимоотношениях с синдромом Расмуссена продолжаются и в настоящее время [1, 3]. По данным F. Villani и соавт. (2006), проанализировавших истории болезни 7 пациентов с ЭР, дебютировавшим во взрослом возрасте, у заболевания имеются два фенотипа: «эпилептический», проявляющийся фокальной моторной эпилепсией, и «миоклонический», для которого характерен корковый миоклонус. Авторы отмечают прогрессирующую атрофию мозга и односторон-

ний неврологический дефицит в обеих группах, однако пациенты с «эпилептическим» фенотипом отличаются более быстрым развитием патологических изменений [15]. Очевидно, что вышеописанный случай можно отнести к «эпилептическому» фенотипу ЭР.

Одной из отличительных особенностей ЭР является абсолютная резистентность к терапии АЭП, что мы видим и в данном случае. Единственным радикальным методом лечения, способным остановить прогрессирование болезни, остается гемисферэктомия, которая обычно не применяется у взрослых, учитывая неизбежность грубого послеоперационного неврологического дефицита, а также более медленное прогрессирование у них церебральной атрофии [9].

Общепризнанных стандартов консервативной терапии ЭР в настоящее время не существует [4]. По данным ряда публикаций, иммуноглобулины (ИГ) эффективны в лечении ЭР у взрослых; так, в частности, Y. Hart и соавт. (1994) описывают улучшение у 8 из 9 пациентов с ЭР, получавших человеческий ИГ. Оказывая иммуномодулирующий эффект, ИГ тормозят развитие аутоиммунного поражения головного мозга. С другой стороны, ИГ не влияют на частоту эпилептических приступов, а их долгосрочный терапевтический эффект при ЭР изучен недостаточно [6, 8, 16].

В отличие от ИГ, глюкокортикоиды (ГК) оказывают положительный эффект в отношении частоты приступов. Пульс-терапия ГК у детей позволила в некоторых случаях добиться полного прекращения приступов на 1–4 года (с последующим рецидивом), у взрослых – временного клинического улучшения. Тем не менее, ГК не влияют на выраженность патологических изменений головного мозга и неврологический дефицит [5, 8].

В нашем случае, несмотря на отсутствие динамики по данным неврологического статуса и МРТ, делать вывод о стабилизации заболевания, очевидно, некорректно, учитывая нарастающую частоту приступов и эпизод эпилептического статуса, а также сравнительно небольшой период между обследованиями.

Помимо АЭП, ИГ и ГК в консервативной терапии ЭР используются противовирусные препараты, плазмаферез, иммуноадсорбция, иммунодепрессанты и иммуномодуляторы разных классов [4]. Стремительно увеличивающиеся знания в области иммунологии и генетики, очевидно, позволят в ближайшем будущем создать патогенетически более обоснованные и эффективные алгоритмы лечения этого редкого и тяжелого эпилептического синдрома.

Список литературы

1. Зенков Л.П. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: МИА, 2002.
2. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю. Синдром Расмуссена (хронический прогрессирующий очаговый энцефалит, энцефалит Расмуссена) и эпилепсия Кожевникова. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. (ред.) Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004: 416–425.
3. Петрухин А.С., Гуляева С.Е., Мухин К.Ю. Эпилепсия Кожевникова и энцефалит Расмуссена. В кн.: Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. (ред.) Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000: 117–131.
4. Babi-Buisson N., Nabout R., Plouin P. et al. Avances actuelles sur les concepts pathogeniques et therapeutiques de l'encephalite de Rasmussen. Rev. Neurol. (Paris) 2005; 161: 395–405.
5. Babi-Buisson N., Villanueva V., Bulteau C. et al. Long-term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis. Seizure 2007; 16: 485–492.
6. Granata T. Rasmussen's syndrome. Neurol. Sci. 2003; 24: 239–243.
7. Gray F., Serdaru M., Baron H. et al. Chronic localized encephalitis (Rasmussen's) in an adult with epilepsy partialis continua. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1987; 50: 747–751.
8. Hart Y.M., Cortez M., Andermann F. et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. Neurology 1994; 44: 1030–1036.
9. Jaillon-Riviere V., Dupont S., Bertran F. et al. Late onset Rasmussen's syndrome: clinical and therapeutic characteristics. Rev. Neurol. (Paris) 2007; 163: 573–580.
10. Mantegazza R., Bernasconi P., Baggi F. et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. J. Neuroimmunol. 2002; 131: 179–185.
11. Rasmussen T., Olszewski J., Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. Neurology 1958; 8: 435–445.
12. Rogers S.W., Andrews P.I., Gahring L.C. et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648–651.
13. Takahashi Y., Mori H., Mishina M. et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR epsilon-2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. Epilepsia 2005; 46: 152–158.
14. Van Oetzen J., Urbah H., Junbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 73: 643–674.
15. Villani F., Pincherle A., Antozzi C. et al. Adult-onset Rasmussen's encephalitis: anatomical-electrographic-clinical features of 7 Italian cases. Epilepsia 2006; 47: 41–46.
16. Villani F., Spreafico R., Farina L. et al. Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. Neurology 2001; 56: 248–250.
17. Wiendl H., Bien C.G., Bernasconi P. et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. Neurology 2001; 57: 1511–1514.

Rasmussen's encephalitis with adult onset

A.S. Kotov, I.G. Rudakova, S.V. Kotov, J.A. Belova

Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Key words: Rasmussen's encephalitis, late onset, differential diagnosis.

Rasmussen's encephalitis (RE) is a rare inflammatory brain disease characterized by severe intractable epilepsy and unilateral progressive motor defect associated with contralateral hemispheric atrophy. The authors present clinical features, EEG and MRI data and results of effective treatment of patient with

adult onset RE. Despite the predominance of RE in children, stressed is the necessity of taking into consideration this condition in adults as well in differential diagnostics of intractable epilepsies.