

Zespół Rasmussena – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Opis przypadku

Rasmussen encephalitis – diagnostic and therapeutic problems. Clinical presentation

Karolina Kupczyk, Barbara Gurda, Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zespół Rasmussena (ZR) jest rzadką, postępującą chorobą mózgu, cechującą się opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, często pod postacią padaczki częściowej ciągłej (EPC), regresem funkcji poznawczych i postępującymi deficytami neurologicznymi, głównie połowicznym niedowładem kończyn. Uważa się, że zespół Rasmussena jest schorzeniem o charakterze immunologicznym. Rozpoznanie choroby może być potwierdzone biopsją mózgu. Leczenie oparte jest na terapii immunomodulacyjnej, stosuje się immunoglobuliny, plazmaferezę i steroidy. Najefektywniejsze jest wykonanie funkcjonalnej hemisferekтомii, ograniczonej do przypadków z jednopółkulowym uszkodzeniem mózgu. **Cel pracy.** Autorzy prezentują przypadek 12-letniej pacjentki z padaczką częściową ciągłą prawdopodobnie w przebiegu zespołu Rasmussena. **Omówienie i wnioski.** Z powodu nietypowego obustronnego uszkodzenia mózgu, opisany przypadek obrazuje diagnostyczne i terapeutyczne ograniczenia w opiece nad pacjentem.

Słowa kluczowe: zespół Rasmussena, padaczka częściowa ciągła

ABSTRACT

Rasmussen encephalitis (RE) is a rare progressive disease that causes intractable seizures, often epilepsy partialis continua (EPC), cognitive decline and neurological deficits, especially hemiparesis. There is evidence that the pathophysiology of RE is an immune-mediated. Biopsy findings may confirm the diagnosis of RE. The treatment is based on immune-modulating agents such as IVIG, plasmapheresis and steroids. The most effective therapy is the functional hemiparesis, limited to unilateral cases. **Aim of study.** Authors present a case-study of 12-years-old girl with epilepsy partialis continua. The clinical course suggests the Rasmussen encephalitis. **Results and conclusion.** Because of untypical bilateral changes, this case study illustrates the limitations of diagnostic and therapeutic options.

Key words: Rasmussen encephalitis, epilepsy partialis continua

Zespół Rasmussena (ZR), opisany po raz pierwszy w 1958 roku, jest postępującym zapaleniem mózgu o nieznanym etiologii, przypuszczalnie związanym z infekcją wirusową i wtórną odpowiedzią autoimmunologiczną [1]. Na świecie zarejestrowano do tej pory około 200 przypadków [2].

Zwykle rozpoczyna się w pierwszych 10 latach życia.

W naturalnym przebiegu choroby wyróżnia się trzy stadia. Pierwsze stadium charakteryzuje występowanie ogniskowych drgawek klonicznych lub mioklonii, obejmujących różne obszary tej samej połowy ciała. Początkowo drgawki dotyczą małych grup mięśni, np. kciuka, kącika ust lub okolicy oczu, z czasem rozszerzają się na sąsiednie regiony, wydłuża się okres ich trwania oraz częstotliwość. Obserwuje się również napady częściowe proste czuciowe, napady częściowe złożone bez automatyzmów, rzadziej wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne. Padaczka częściowa ciągła (EPC – *Epilepsia Partialis Continua*) występuje w 56–92 % przypadków ZR [2]. W drugim stadium choroby (zwykle po około trzech miesiącach) pojawiają się

ogniskowe objawy neurologiczne w postaci połowicznych niedowładów, zaburzeń czucia, zaburzeń widzenia, dysfajji, dyzartrii oraz stopniowy regres funkcji poznawczych. Osiągnięcie ostatniego etapu może nastąpić nawet po 10 latach, wówczas zmniejsza się częstotliwość napadów padaczkowych, ale jednocześnie deficyty neurologiczne mogą się pogłębiać. Zgony w przebiegu typowego ZR są rzadkością i mogą wynikać z uszkodzenia pnia mózgu lub powikłań stanu padaczkowego.

Badanie rezonansu magnetycznego (MRI) wykazuje postępujący zanik korowy mózgu, zwykle początkowo w okolicy szczeliny Sylwiusza, prowadzący do atrofii jednej półkuli, często z towarzyszącymi zmianami ogniskowymi, nieregularnymi, obejmującymi istotę szarą i białą, hiperintensywnymi w obrazach T2 i FLAIR. Zanik mózgu stwierdzano najwcześniej po dwu tygodniach od wystąpienia objawów padaczki częściowej ciągłej [3].

Chociaż większość przypadków przebiega z jednostronnym uszkodzeniem mózgu, opisywano również obu-

stronny ZR, niezwykle rzadki, o cięższym przebiegu i wyższej śmiertelności niż typowy ZR [2,4].

W zapisie międzynaopadowym EEG widoczne jest zwolnienie czynności podstawowej z rozlanymi falami wolnymi w uszkodzonej półkuli, obecne są zmiany ogniskowe i wielogniskowe (iglice, fale wolne, zespoły fali ostrej z falą wolną), obejmujące jedną półkulę albo występujące obustronnie z przewagą jednej strony. Obserwuje się brak korelacji kliniczno-elektroencefalograficznej.

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym są niespecyficzne, stwierdza się obecność prążków oligoklonalnych, niewielką cytozę z przewagą limfocytów (16–70 komórek/ μ l), nieznaczny wzrost poziomu białka (50–100 mg/dl).

W roku 2005, po VI Europejskim Kongresie Epileptologii, opublikowano kryteria diagnostyczne dla typowego ZR [2]. W grupie A umieszczono trzy kryteria: {1} obraz kliniczny – napady padaczkowe częściowe, z lub bez EPC, połowicze deficyty neurologiczne, {2} wynik EEG – zwolnienie zapisu w jednej półkuli z lub bez zmian ogniskowych, {3} obraz MRI – zanik korowy mózgu jednostronny i obecność zmian hiperintensywnych w T2/FLAIR w istocie szarej i/lub białej bądź hiperintensywny sygnał lub zanik w głowie jądra ogoniastego. W grupie B umieszczono trzy kryteria: {1} obraz kliniczny – EPC lub postępujące połowicze deficyty neurologiczne, {2} obraz MRI – postępujący zanik korowy mózgu w jednej półkuli, {3} obraz histopatologiczny przewlekłego zapalenia z obecnością limfocytów T. Do rozpoznania ZR muszą być spełnione wszystkie trzy kryteria z grupy A lub dwa kryteria z grupy B.

Biopsja mózgu nie jest wymagana w każdym przypadku ZR.

W obrazie histopatologicznym stwierdza się początkowo okołonaczyniowe nacieki limfocytarne i grudki mikrogleju w istocie białej/szarej oraz obecność limfocytów w pogrubiałych oponach mózgowo-rdzeniowych. Późniejsze stadia charakteryzuje rozlana gliozja i zwyrodnienie gąbczaste z utratą neuronów [5].

Przeciwciała przeciw jednostkom receptora glutaminowego (GluR3) okazały się niespecyficzne dla ZR, stąd ich ocena obecnie nie jest wiarygodnym testem. Obserwuje się je np. w innych padaczkach z napadami częściowymi, w ogniskowych uszkodzeniach mózgu o etiologii naczyniowej, paraneoplastycznej, w chorobach układowych tkanki łącznej z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w miastenii [6,7].

W części przypadków ZR opisywano obecność przeciwciał przeciw munc18, białku związanemu z błoną presynaptyczną. Nie wykazano jednak różnic klinicznych między pacjentami munc18-pozytywnymi a munc18-negatywnymi [8].

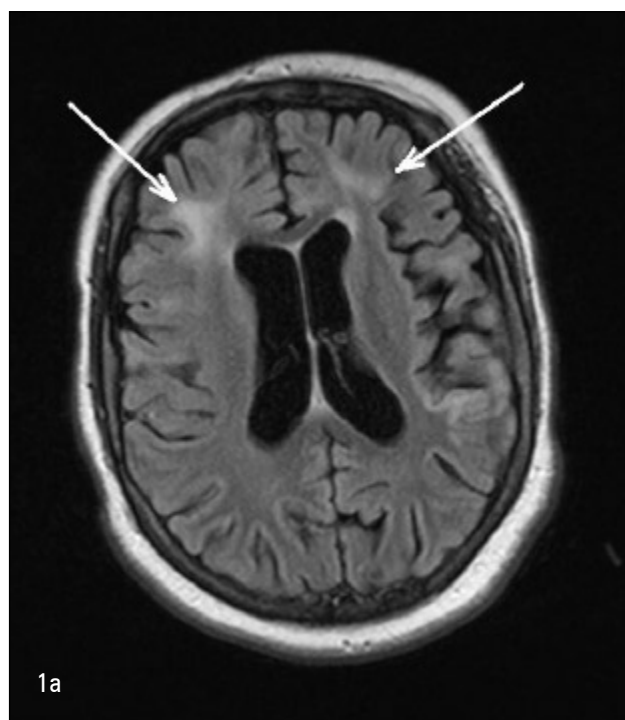
OPIS PRZYPADKU

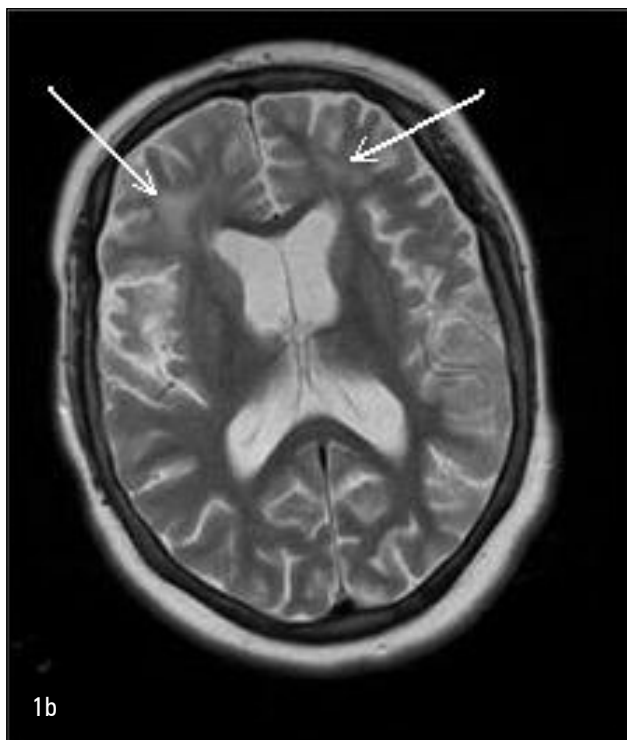
12-letnia dziewczynka została przyjęta do Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego UM w Poznaniu w lutym 2008 roku z powodu opornych na leczenie napadów padaczkowych gromadnych częściowych prostych i złożonych, pod postacią połowicznych prawostronnych klonii, obejmujących głównie kończynę górną i twarz. Sporadycznie obserwowano rów-

nież drgawki lewostronne. Pierwsze napady padaczkowe częściowe proste wtórnie uogólniające się wystąpiły w szóstym roku życia, początkowo z częstością 2–6 epizodów na miesiąc. W 10 roku życia ich częstość zwiększyła się, pojawiały się napady gromadne. Między 2004 a 2008 rokiem pacjentka przebywała w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego UM w Poznaniu czterokrotnie. Obserwowano postępujący niedowład połowiczny prawostronny i stopniowy regres funkcji intelektualnych. Wywiad okołoporodowy i rodzinny był nieobciążony. W pierwszych latach życia rozwój dziewczynki nie odbiegał od normy.

Stosowano w mono- i politerapii większość leków przeciwpadaczkowych z miernym efektem (VPA, CBZ, LTG, VGB, TPM, TGB, OXC). Przed przyjęciem do Kliniki pacjentka była hospitalizowana w OIOM-ie z powodu stanu padaczkowego. Po trzech tygodniach intensywnego leczenia, w tym zastosowania śpiączki barbituranowej i steroidów, uzyskano niewielkie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, nadal występowały napady gromadne.

Dziewczynka miała trzykrotnie wykonane badanie MRI, po raz pierwszy w wieku 10 lat (2006). Stwierdzono wówczas nieregularne ognisko na granicy korowo-podkorowej prawego płata czołowego mającego charakter najprawdopodobniej blizny glejowej. W kolejnym badaniu wykonanym po sześciu miesiącach obraz był podobny. Ostatni wynik MRI (2008) sugerował wyraźnie proces zapalny – wykazano nieregularne ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR w obu płatach czołowych z przewagą prawego, na pograniczu korowo-podkorowym i w istocie białej oraz w płatach ciemieniowych i czołowych, z przewagą lewej półkuli w istocie szarej. Uwidoczniał się również uogólniony zanik korowo-podkorowy (ryc. 1a,1b).





Ryc.1a,1b. Osiowy obraz MRI w sekwencji FLAIR i czasie T2-zależnym, uogólniony zanik mózgu, obupółkulowe zmiany hiperintensywne w korze i w istocie białej, głównie w płatach czołowych. *MRI, axial fluid-attenuated inversion-recovery and T2 weighted images, cerebral atrophy, bilateral grey and white matter hyperintense signal, especially in the frontal region.*

Natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono wyraźny odczyn immunologiczny przy prawidłowej wartości leukocytów i białka: cytoza 1,3 w 1 μ l, białko 25 mg/dl, IgG 86,1 mg/L (norma do 33,5 mg/L), index IgG 1,38 (norma do 0,70) oraz dodatnie prążki oligoklonalne.

W zapisie wideo EEG w trakcie napadów klinicznych częściowych prawostronnych zarejestrowano w odprowadzeniach znad prawej okolicy czołowej, czołowo-skroniowej i czołowo-centralnej liczne pojedyncze iglice i zespoły iglica-fala o amplitudzie 100–150 μ V, wtórnie uogólniające się. Po dożylnym podaniu Diazepamu obserwowano ustąpienie epizodów klinicznych, a w zapisie EEG pojawiły się cechy bioelektryczne snu. W czasie snu zarejestrowano w odprowadzeniach znad lewej półkuli, z okolicy centralnej i czołowo-skroniowej, pojedyncze fale wolne i zespoły fali ostrej z falą wolną. W zapisie międzypadawym rejestrowano pojedyncze iglice o amplitudzie 100–150 μ V, występujące głównie w prawej okolicy czołowej (ryc. 2–4)

Ostatecznie postawiliśmy rozpoznanie padaczki częściowej ciągłej w przebiegu prawdopodobnie zespołu Rasmussena, wykluczając inne możliwe przyczyny EPC na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych (tab. I).

Tab. I. Etiologia padaczki częściowej ciągłej [9] *Aetiology of epilepsy partialis continua*

Ostre i przewlekłe zap. mózgu (ponad 50% przypadków)	Zespół Rasmussena Kleszczowe zapalenie mózgu HIV (PML) Zespoły paraneoplastyczne
Zaburzenia metaboliczne	Zespół Alpersa, Choroba Kufsa Nieketotyczna śpiączka hiperosmolarna Deficyt NADH-koenzym Q reduktazy Encefalopatia nerkowa i wątrobowa
Zmiany ogniskowe	Naczyniopochodne, nowotworowe (pierwotne i przerzutowe), ropnie, zmiany pourazowe, pasożytnicze, malformacje/wady rozwojowe, stwardnienie guzowate, stwardnienie rozsiane
Leki Inne	Penicylina, Azlocilina, Cefotaksym Choroby mitochondrialne (np. MERFF, MELAS) Choroba Creutzfeldta-Jacoba

Z powodu wyraźnej lekooporności podjęliśmy decyzję o przekazaniu pacjentki do oddziału neurochirurgicznego celem dalszego leczenia. Ze względu na wątpliwości diagnostyczne, przede wszystkim na obecność obupółkulowych zmian, pacjentka została zdyskwalifikowana co do leczenia operacyjnego. Nie przeprowadzono również biopsji mózgu. Zastosowaliśmy w związku tym leczenie zachowawcze: początkowo z niewielkim efektem steroidy (metylprednizolon iv/per os, deksametazon iv), następnie plazmaferezy, po których obserwowaliśmy wyraźną redukcję częstości napadów padaczkowych (do kilku epizodów na dobę, pod postacią klonii pkg) oraz umiarkowaną poprawę siły mięśniowej prawych kończyn.

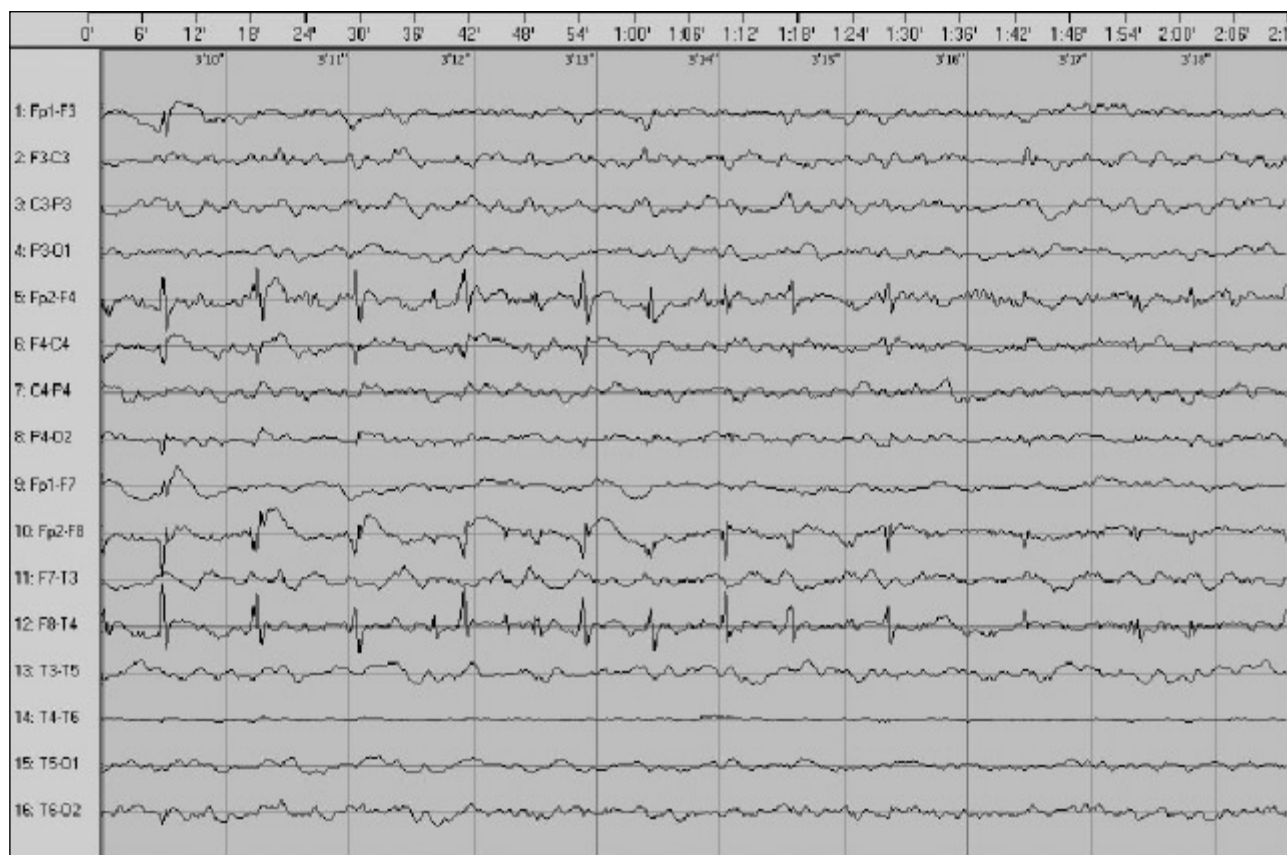
Obecnie pacjentka pobiera VPA w dawce 2250 mg/dobę (poziom leku we krwi 59,4 μ g/ml), TPM 400 mg/dobę, PHT 400 mg/dobę (poziom leku 16,08 μ g/ml), steroidy doustnie (deksametazon 1 mg/dobę). W badaniu neurologicznym stwierdza się połowiczny niedowład spastyczny prawostronny z siłą mięśniową 4 w skali Lovette’a. Dziewczynka kontynuuje edukację w formie nauczania indywidualnego, wymaga pomocy w zakresie samoobsługi. Nadal pozostaje w obserwacji neurologicznej.

OMÓWIENIE

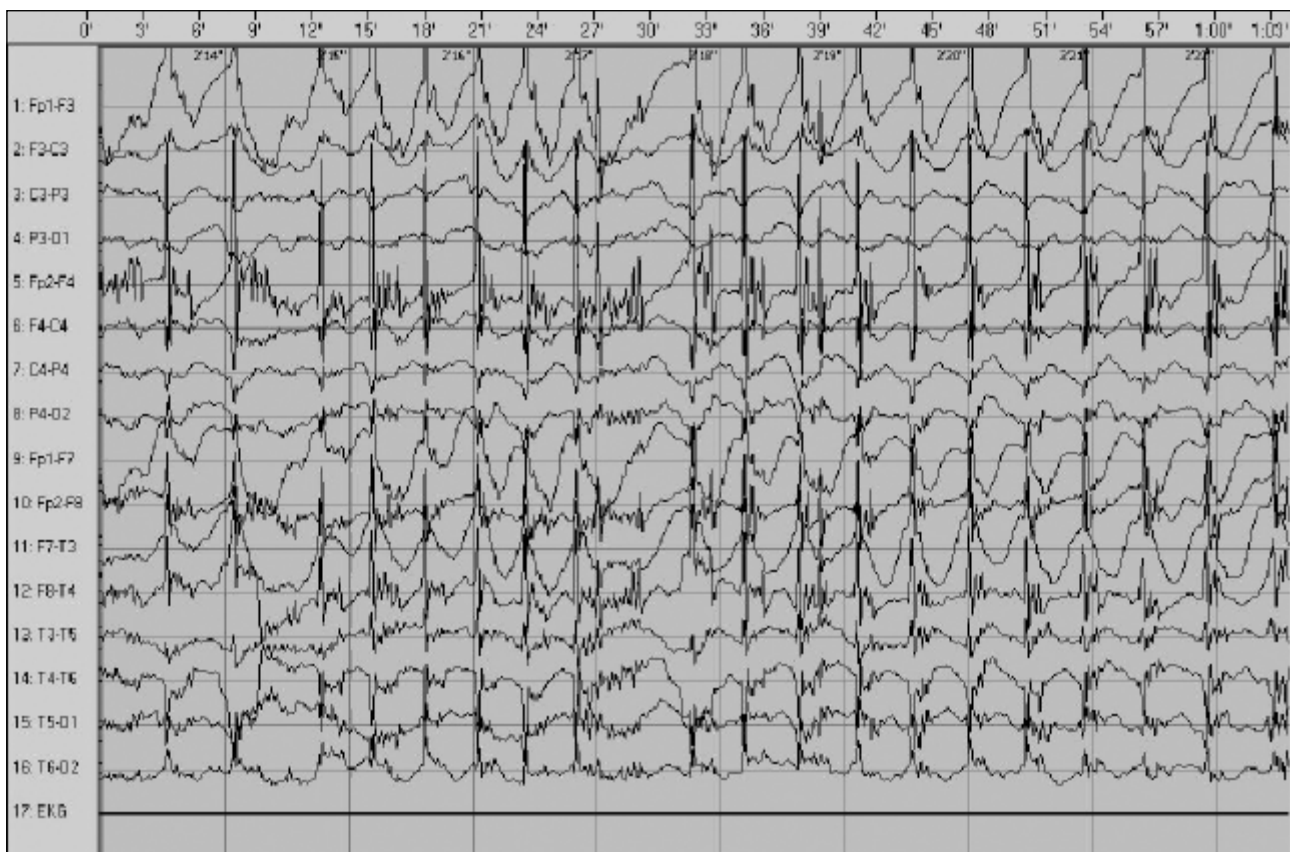
Rozpoznanie i klasyfikacja napadów padaczkowych w przedstawionym przypadku jako padaczki częściowej ciągłej nie budzi wątpliwości. Według definicji EPC jest formą stanu padaczkowego napadów częściowych ruchowych (klonii, mioklonii), obejmujących część lub całą połowę ciała, trwających godziny, dni lub tygodnie [10]. W jednej trzeciej przypadków EPC dotyczy dzieci poniżej 16 roku życia.



Ryc.2. Zapis EEG międzynaapadowy (2006 rok). Zmiany zlokalizowane w lewej półkuli mózgu, podczas fotostymulacji - serie fal ostrych, fal wolnych, zespołów fali ostrej z falą wolną w okolicach czołowych, centralnych, ciemieniowo-potylicznych i skroniowych. *Inter-ictal EEG (2006). The changes over the left hemisphere during photic stimulation-series of sharp waves, slow waves, sharp-wave complexes in the frontal, central, parieto-occipital and temporal channels.*



Ryc.3. Zapis EEG międzynaapadowy (2008 rok). Wyładowania napadowe obustronnie występujące w sposób ciągły o najwyższej amplitudzie z nad okolic czołowych, skroniowych i ciemieniowo-potylicznych- serie wysokonapięciowych zespołów iglicy z falą, wieloiglic, zespołów wieloiglicy z falą, zespołów fali ostrej z falą wolną. *Inter-ictal EEG (2008). The continuous epileptiform, bilateral, high-voltage discharges, maximally involved over the frontal, temporal and parieto-occipital regions-series of spike-wave complexes, polyspike complexes, polyspike-wave complexes, sharp-wave complexes.*



Ryc.4. Zapis EEG śródnapadowy (fragment Video EEG z 2008 roku). Nieprawidłowa, nieodróżnicowana przestrzennie czynność podstawowa z dominującym rytmem theta 5-7 Hz oraz niskonapięciowym rytmem beta. Zmiany zlokalizowane w okolicach czołowych i skroniowych prawej półkuli mózgu-serie wysokonapięciowych iglic, zespołów iglica-fala, zespołów fali ostrej z falą wolną. *Ictal EEG (part of video-EEG, 2008). The abnormal, poorly organized background activity with predominate slow theta activity and low-voltage beta rhythm. The epileptiform pattern over the right hemisphere, in the frontal and temporal regions-series of high-voltage spikes, spike-wave complexes, sharp-wave complexes.*

Przeprowadziliśmy diagnostykę różnicową (patrz tab. I), uwzględniając przede wszystkim wiek wystąpienia objawów, przebieg kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych. Wykluczaliśmy, ze względu na odmienny obraz rezonansu magnetycznego mózgu, zmiany ogniskowe o charakterze nowotworowym, niedokrwiennym, demielinizacyjnym, parazytologicznym, zlokalizowanych zakażeń bakteryjnych (negatywny posiew płynu mózgowo-rdzeniowego) oraz wady rozwojowe. Brak kwasicy mleczanowej, wykładników mocznicy i uszkodzenia wątroby nie dawał podstaw do rozpoznania cytopatii mitochondrialnych (brak innych objawów), encefalopatii nerkowej czy wątrobowej. Pozostałe jednostki/zespoły chorobowe: choroba Alpersa, Kufsa, CJD, nieketotyczna śpiączka hiperosmolarna, kleszczowe zapalenie mózgu, HIV, zespoły paraneoplastyczne, stwardnienie rozsiane, stwardnienie guzowate, obrazem klinicznym – wyraźnie odbiegają od prezentowanego przypadku. Ostatecznie uwzględniając najczęstszą etiologię padaczki częściowej ciągłej u dzieci wskazaliśmy na ZR. Przemawia za tym również postępujący niedowład połowiczny i regres funkcji intelektualnych, lekooporność napadów padaczkowych, poprawa po leczeniu immunomodulującym oraz obraz rezonansu magnetycznego.

Obustronny ZR występuje niezwykle rzadko. Na świecie opisano do tej pory jedynie cztery przypadki potwierdzone badaniem histopatologicznym [11,12]. Ze względu na brak kryteriów rozpoznania tej postaci ZR niezwykle cennym uzupełnieniem badań laboratoryjnych pozostaje biopsja mózgu, która nie została wykonana u naszej pacjentki z powodu dyskwalifikacji przez ośrodek neurochirurgiczny.

Opisany przypadek 12-letniej dziewczynki stanowi nie tylko wyzwanie diagnostyczne, ale przede wszystkim terapeutyczne. W ZR stosuje się steroidy, immunoglobuliny, plazmaferezę, interferon alfa, tacrolimus, leki p/wirusowe, często jedynie z przejściową poprawą [13]. Charakterystyczna jest oporność na większość leków przeciwpadaczkowych, czasem obserwuje się efektywność CZP, VPA, CBZ, LEV i TPM. Najbardziej skuteczne wydaje się postępowanie neurochirurgiczne z wykorzystaniem czynnościowej hemisferektomii lub techniki wielokrotnych nacięć podkorowych, niestety zwykle ograniczone do typowych przypadków ze zmianami jednostronnymi [2,14].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Rasmussen T.B., Olszewski J., Lloyd-Smith D.: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*, 1958;8, 435–445
- [2] Bien O.G., Granata T., Antozzi C. et al.: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. *Brain*, 2005;128, 454–471
- [3] Kim S.J., Park Y.D., Pillai J.J. et al.: A longitudinal MRI study in children with Rasmussen syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 2002;27, 282–288
- [4] Andermann F., Farrell K.: Early onset Rasmussen's syndrome: A malignant, often bilateral form of the disorder. *Epilepsy Res.*, 2006, 259–262
- [5] Robitaille Y.: Neuropathologic aspects of chronic encephalitis. In: *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*. Andermann F. [red], Butterworth-Heinemann, Boston-London 1991.
- [6] 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
- [7] Watson R., Jiang Y., Bermudez I. et al.: Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (gluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology*, 2004;63, 43–50
- [8] Alvarez-Baron E., Bien Ch.G., Schramm J. et al.: Autoantibodies to Munc18, cerebral plasma cells and B-lymphocytes in Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Res.*, 2008;80, 93–97
- [9] Panayiotopoulos C.P.: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer, London 2007.
- [10] Obeso J.A., Rothwell C., Marsden C.D.: The spectrum of cortical myoclonus: from focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy. *Brain*, 1985;108, 171–191
- [11] Chinchilla D., Dulac O., Robain O. et al.: Reappraisal of Rasmussen's syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994;57, 1325–1333
- [12] Tobias S.M., Robitaille Y., Hickey W.F. et al.: Bilateral Rasmussen encephalitis, post-mortem documentation in a five-year-old. *Epilepsia*, 2003;44, 127–130
- [13] Granata T., Fusco L., Gobbi G. et al.: Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 2003;61, 1807–1810
- [14] Schramm J., Clusmann H.: The surgery of epilepsy. *Neurosurgery*, 2008;62, 463–481

*Podziękowania dla mgr Moniki Starzewskiej,
Pracownia Elektroencefalografii, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu*

Adres do korespondencji:

Karolina Kupczyk, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail:karolina.kupczyk@op.pl