

# Zespół Kożewnikowa u 12-letniego chłopca. Ewolucja obrazu i przebiegu klinicznego

## Kozhevnikov syndrome. Presentation of 12 year-old boy. Evolution of image and clinical course

Joanna Dąbrowska, Krzysztof Sendrowski, Barbara Artemowicz, Joanna Śmigielka-Kuzia,  
Leszek Boćkowski, Beata Olchowik, Barbara Kiryluk

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

### STRESZCZENIE

Zespół Kożewnikowa, nazywany także padaczką częściową ciągłą (*epilepsia partialis continua*, EPC) jest jednostką chorobową charakteryzująca się ciągłymi, rytmicznymi skurczami mięśni, obejmującymi część ciała, trwającymi godziny, dni lub nawet lata. Około 60% pacjentów, poza napadami częściowymi prostymi, prezentuje także inne typy napadów, takie jak napady częściowe złożone lub napady wtórnie uogólnione. W diagnostyce zespołu Kożewnikowa opartej wyłącznie na obrazie klinicznym niemożliwe jest różnicowanie między etiologią korową i podkorową. Padaczka częściowa ciągła występuje w ponad 50% przypadków zapalenia mózgu Rasmussena (*Rasmussen encephalitis*, RE). Zapalenie mózgu Rasmussena jest rzadkim, postępującym schorzeniem z ciężkimi napadami, często z padaczką częściową ciągłą, postępującą degradacją intelektualną oraz ubytkami neurologicznymi – szczególnie hemiparezą. Udowodniono immunologiczną patofizjologię zespołu. **Cel pracy.** Autorzy przedstawiają przypadek 12-letniego chłopca z padaczką częściową ciągłą (Zespół Kożewnikowa) prawdopodobnie w przebiegu zespołu Rasmussena. **Omówienie i wnioski.** Opracowanie przedstawia problemy diagnostyczne i terapeutyczne przypadku.

**Słowa kluczowe:** zespół Kożewnikowa, padaczka częściowa ciągła, zapalenie mózgu Rasmussena

### SUMMARY

Kozhevnikov syndrome, or so-called *epilepsia partialis continua* (EPC), is a rare disease characterized by continuous, rhythmic muscular contractions affecting a limited part of the body for a period of hours, days or even years. About 60% of patients exhibit, in addition to on *epilepsia partialis continua*, simple seizures and other types of seizures, such as secondary generalized seizures and complex partial seizures. If the diagnosis of Kozhevnikov syndrome is based on the clinical appearance alone, a differentiation between cortical and subcortical origin is not possible. Approximately over 50% of Rasmussen encephalitis patients exhibit *epilepsia partialis continua*. Rasmussen encephalitis (RE) is a rare progressive disease that causes intractable seizures, often *epilepsia partialis continua* (EPC), cognitive decline and neurological deficits, especially hemiparesis. There is evidence that the pathophysiology is an immune-mediated. **Aim of study.** Authors present a case – study of the 12 year-old boy with *epilepsia partialis continua* (Kozhevnikov syndrome). The clinical course suggests the Rasmussen encephalitis. **Results and conclusion.** This study illustrates the problems of diagnostic and therapeutic options.

**Key words:** Kozhevnikov syndrome, *epilepsia partialis continua*, Rasmussen encephalitis

### WSTĘP

Zespół Kożewnikowa, medyczny eponim padaczki częściowej ciągłej (*epilepsia partialis continua* – EPC), jest określeniem będącym wyrazem pamięci dla rosyjskiego neurologa, który jako pierwszy opisał EPC w 1894 r. Według Kożewnikowa w opisanych przez niego przypadkach napady drgawek dotyczyły ograniczonej części ciała, były odporne na leczenie, trwały średnio od 3 i pół do 5 lat. Autor uznał za czynnik etiologiczny stan zapalny mózgu i napady częściowe traktował jako powikłanie [1–3]. Do klasyki tematu należą późniejsze doniesienia Omorokowa, który przedstawił kilkadziesiąt przypadków EPC, uznając także etiologię zapalną (wiosenno-letnie zapalenie mózgu)

[4]. Znaczącą rolę w literaturze tematu miały opracowania Oguniego i współpracowników. Badacze opisali przypadki zapalenia mózgu Rasmussena z towarzyszącą padaczką częściową ciągłą [5].

Obecnie, według klasyfikacji Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej padaczka częściowa ciągła zaliczana jest do ogniskowych stanów padaczkowych [6]. Zgodnie z obowiązującą definicją EPC jest formą stanu padaczkowego napadów częściowych ruchowych (klonii, mioklonii), obejmujących część lub całą połowę ciała, trwających godziny, dni lub tygodnie [7]. Opisano także izolowane, kloniczne szarpnięcia w zakresie mięśni brzucha w przebiegu nowotworowych zmian przerzutowych w korze

mózgowej [8]. Istotny jest fakt, iż nie stwierdza się zaburzeń świadomości. Około 60% pacjentów demonstruje w przebiegu EPC poza napadami częściowymi prostymi także napady częściowe złożone oraz wtórnie uogólnione [9].

Padaczka częściowa ciągła może występować prawie w każdym wieku, zwykle u dzieci między 2 a 10 rokiem życia bądź w okresie starszym. W jednej trzeciej przypadków EPC dotyczy populacji poniżej 16 roku życia [10,11]. Etiologia często pozostaje nieznana. Uważa się, że obserwowane umiejscowione napady są wyrazem toczącego się lokalnego procesu chorobowego w obrębie określonych pól korowych i jąder podkorowych [3,7,10,12].

Panayiotopoulos dokonał podziału etiologii EPC [13]. Według autora w ponad 50% przypadków opisywano zespół Kożewnikowa w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia mózgu (zespół Rasmussena, kleszczowe zapalenie mózgu, HIV, zespoły paraneoplastyczne). Rzadziej wskazuje się na zaburzenia metaboliczne (zespół Alpersa, chorobę Kufsa, nieketotyczną śpiączkę hiperosmolalną, deficyt NADH–koenzym Q reduktazy, encefalopatię nerkową i wątrobową). Ponadto odpowiedzialne są zmiany ogniskowe jak: naczyńopochodne, nowotworowe (pierwotne i przerzutowe), ropnie, zmiany pourazowe, pasożytnicze, malformacje (wady rozwojowe, stwardnienie guzowate, stwardnienie rozsiane). Etiologia padaczki częściowej ciągłej może być także związana ze stosowaniem leków takich jak penicylina, azlocylina, cefotaksym. W grupie innych przyczyn umieszczono choroby mitochondrialne (np. MERFF, MELAS) oraz chorobę Creutzfelda-Jacoba (CJD).

Szczególnie często padaczka częściowa ciągła wpisuje się w obraz historii naturalnej zespołu Rasmussena (ZR), opisanego w roku 1958 jako postępujące zapalenie mózgu o nieznannej etiologii, prawdopodobnie związane z infekcją wirusową i wtórną odpowiedzią immunologiczną [14]. Różne dane literatury podają, że padaczka częściowa ciągła występuje w 56–92% przypadków ZR. Piśmiennictwo światowe odnotowało do tej pory około 200 przypadków ZR [15]. Stwierdzono, że ZR zwykle rozpoczyna się w pierwszych dziesięciu latach życia, przy czym nie stwierdza się różnic w zachorowaniach pomiędzy dziewczynkami i chłopcami. U około 1/3 chorych początek poprzedzony jest procesem zapalnym, zwykle dróg oddechowych. Pierwszymi przejawami są napady padaczkowe częściowe proste, względnie złożone, napady uogólnione toniczno-kloniczne. Dotyczą one zawsze tej samej strony ciała i często wikłają się porażeniem Todda. Początkowo ma ono charakter przejściowy, później jednak utrwała się pod postacią niedowładu spastycznego. Towarzyszy temu regres rozwoju umysłowego i często hemianopsja [16,17]. W przebiegu choroby wyróżnia się trzy etapy [15,18]. W pierwszym stadium występują ogniskowe drgawki kloniczne lub mioklonie obejmujące różne obszary tej samej połowy ciała. Początkowo drgawki dotyczą małych grup mięśni, np. kciuka, kącika ust, policzka, powiek oczu, z czasem rozszerzają się na sąsiednie regiony z wydłużaniem czasu ich trwania oraz częstotliwości. Opisywane są także napady częściowe proste czuciowe,

napady częściowe złożone bez automatyzmów, rzadziej wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne. 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. Ostatni etap może nastąpić nawet po 10 latach. Wówczas zmniejsza się częstotliwość napadów padaczkowych, ale deficyty neurologiczne mogą się pogłębiać. Zgony są rzadkością i mogą wynikać z uszkodzenia pnia mózgu lub powikłań stanu padaczkowego [18].

Zgodnie z klasyfikacją VI Europejskiego Kongresu Epileptologii kryteria rozpoznania ZR podzielone są na dwie główne grupy [15]. W grupie A umieszczono trzy kryteria: (1) obraz kliniczny – napady padaczkowe częściowe z lub bez EPC, połowiczne 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 połowiczne deficyty neurologiczne, (2) obraz MRI – postępujący zanik korowy mózgu w jednej półkuli, (3) obraz histopatologiczny przewlekłego zapalenia z obecnością limfocytów T. Do rozpoznania muszą być spełnione wszystkie trzy kryteria z grupy A lub dwa kryteria z grupy B [15,18].

Śródnapadowy zapis EEG cechuje się polimorficznymi falami ostrymi lub zespołami fala ostra–fala wolna występującymi wieloogniskowo lub o szerokim zasięgu. Na początku choroby wyjątkowo zmiany mogą być zlokalizowane w okolicy centralnej i przejawiać się napadowymi wyładowaniami iglic, fal ostrych lub zespołów fala ostra–fala wolna [17]. W opisanych przez Bancauda przypadkach napady rozpoczynały się od niskonapięciowej czynności szybkiej. Dalsze śledzenie EEG było utrudnione z powodu licznych artefaktów spowodowanych drgawkami klonicznymi, które obejmowały coraz inne grupy mięśni jak w marszu, nie był to jednak obraz klasyczny. W wielu przypadkach trudno było ocenić topografię zmian ze względu na fakt, że amplituda nad półkulą przeciwną mogą być wyższa niż nad półkulą ze zmianami zlokalizowanymi [10]. W czasie wykonywania zapisu śródnapadowego chory jest w pełnym kontakcie z badającym (może odpowiadać na pytania, wykonywać polecenia). Koniec napadów jest zbieżny z końcem wyładowania [17].

W zapisie międzynieapadowym w EEG stwierdza się zwolnienie czynności podstawowej z rozlanymi falami wolnymi w uszkodzonej półkuli, obecne są zmiany ogniskowe i wieloogniskowe (iglice, fale wolne, zespoły fali ostrej z falą wolną), obejmujące jedną półkulę albo występujące obustronnie z przewagą jednej strony. Brakuje korelacji kliniczno-elektroencefalograficznej [18].

Od czasu opisanego pierwszego przypadku padaczki częściowej ciągłej podawano w literaturze tematu różnorodne lokalizacje ognisk wyładowań [11,19,20]. Elektrofizjology, którzy śledzili chorych od wczesnego stadium choroby, zanim rozwinął się niedowład połowiczy i zmiany

w badaniach neuroobrazowych, stwierdzali występowanie nad dużymi obszarami mózgu czynności delta. Uważają oni, że objaw ten jest na tyle charakterystyczny, że powinien nasuwać podejrzenie RS, nawet przy nie w pełni rozwiniętych objawach choroby [21]. Na tle tak zaburzonej czynności podstawowej występują wielogniskowe wyładowania padaczkokształtne nad półkulą uszkodzoną, a u 1/3 chorych obustronnie niezależne wyładowania napaadowe i niekiedy obustronnie synchroniczne zespoły iglica-fala [17].

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym są niespecyficzne, stwierdza się obecność prązków oligoklonalnych, niewielką cytozę z przewagą limfocytów (16–70 komórek/ $\mu$ l), nieznaczny wzrost poziomu białka (50–100mg/dl) [18].

Biopsja mózgu nie jest wymagana w każdym przypadku ZR [18]. 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 [18,22].

Napady padaczkowe w przebiegu ZR słabo podlegają leczeniu farmakologicznemu. Wśród nich najmniej odporne są napady częściowe wtórnie uogólnione [17]. W ZR stosuje się steroidy, immunoglobuliny, plazmaferezę, interferon alfa, tacrolimus, leki przeciwwirusowe. Wymienione metody dają jedynie przejściową poprawę [18,23]. Opisywana jest oporność na większość leków przeciwpadaczkowych. Według badaczy czasem zdarza się efektywność CZP, VPA, CBZ, LEV i TPM [18] Postępowaniem najbardziej skutecznym wydaje się leczenie neurochirurgiczne z wykorzystaniem czynnościowej hemisferektomii i metody Morella [24].

## CEL PRACY

Przedstawiany przypadek chorego ukazuje ewolucję obrazu i przebiegu klinicznego padaczki częściowej ciągłej u 12-letniego chłopca w trakcie 34-miesięcznej obserwacji.

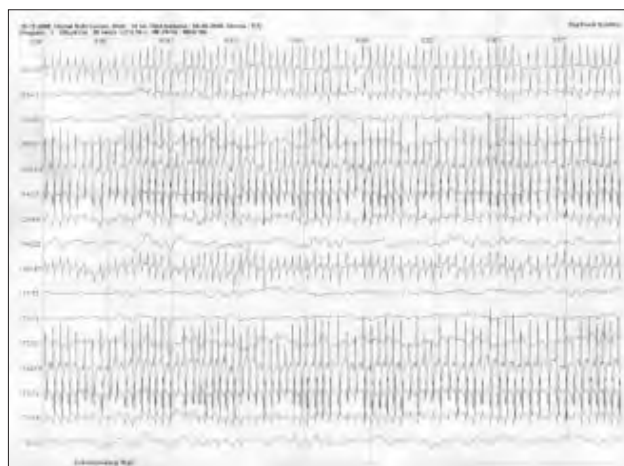
## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec M.R., obecnie w wieku 12 lat i 10 mies., zgłosił się 9 maja 2008 r. do Poradni Neurologicznej Dziecięcej przy Klinice Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu utrzymujących się od około dwóch tygodni napadów częściowych prostych pod postacią drgawek klonicznych prawej połowy twarzy, utrzymujących się ciągle w dzień przy zachowanej świadomości oraz w nocy podczas snu. Dotychczasowy rozwój dziecka był prawidłowy.

Nie ustalono powikłań w wywiadzie ciążyowym oraz okołoporodowym. Dziecko urodzono z ciąży II, prawidłowej, porodu II o czasie, siłami natury. Stan po urodzeniu oceniono na 9 p. wg skali Apgar. Masa urodzeniowa 3550 g, dł. 55 cm. Wywiad rodzinny obciążony (ojciec nie żyje, choroba psychiczna).

W anamnezie ustalono ukłucie chłopca przez kleszcza w marcu 2008 r. w okolicę szyjną, uraz prawego oczodołu (uderzenie piłką) około 4 tygodnie przed wystąpieniem pierwszych objawów. W badaniu neurologicznym stwierdzono prawidłowy kontakt logiczno-słowny. Obserwowano klonie w zakresie prawej połowy twarzy. Pacjent nie demonstrował innych objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Nie występowały objawy oponowe. Badaniem przedmiotowym ogólnie pediatrycznym, poza naczyńnikiem płaskim skóry okolicy nadobojczykowej lewej, nie ujawniono odchyleń w zakresie narządów wewnętrznych.

W trakcie wizyty w tutejszej Poradni Neurologicznej wystąpił pierwszy w życiu napad drgawkowy o charakterze częściowym wtórnie uogólnionym (nagle zaburzenia świadomości, brak kontaktu z otoczeniem, poszerzenie zakresu drgawek klonicznych o kończynę górną prawą). Incydentowi towarzyszył ślinotok, „wykrzywienie” prawego kącika ust i bledź powłok skórnych. Objawy trwały około 5 minut. Napad przerwano doodbytniczym podaniem diazepamu. Chłopca przekazano do Kliniki Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny dziecka pozostawał średni. Obserwowano senność, utrzymywanie się ciągłych klonii powiek oka prawego i prawego policzka. W zakresie badań laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń od normy. Z uwagi na podawane w wywiadzie ukłucie przez kleszcza przeprowadzono badania w kierunku boreliozy oraz kleszczowego zapalenia mózgu (IgM, IgG – wynik ujemny). Wykonano śródnapadowy zapis wideo EEG w czuwaniu. W zapisie zarejestrowano zmiany ciągle zlokalizowane w odprowadzeniach czołowo-przednio-skroniowych obustronnie z przewagą odprowadzeń prawostronnych w postaci iglic (ryc.1).



**Ryc. 1.** Śródnapadowy zapis wideo EEG w czuwaniu w maju 2008 r. Zmiany ciągle zlokalizowane w odprowadzeniach czołowo-przednioskroniowych obustronnie z przewagą odprowadzeń prawostronnych w postaci iglic *Intra cranial video EEG record in awake (May 2008). The continuous spikes bilateral over fronto-antero-temporal regions predominantly on right side*



W ramach identyfikacji zmian ogniskowych w mózgu przeprowadzono diagnostykę radioobrazową. Wykonano badanie MRI głowy. W strukturach głębokich mózgu półkuli lewej stwierdzono hiperintensywną (w obrazach T2 zależnych i FLAIR) głowę jądra ogoniastego oraz o podwyższonym sygnale część przednią jądra soczewkowatego. Obraz nie pozwalał na jednoznaczne ustalenie etiologii, sugerował zmianę o charakterze niedokrwiennym (ryc. 2).



**Ryc. 2.** Osioły obraz MRI w sekwencji FLAIR i w czasie T2-zależnym w maju 2008 r. Zmiany hiperintensywne w głowie jądra ogoniastego oraz w przedniej części jądra soczewkowatego lewej półkuli mózgu *MRI, axial fluid-attenuated inversion-recovery and T2 weighted images (May 2008)*. Hiperintense signal, especially head of the caudate nucleus and the front part of the lenticular nucleus left hemisphere

W kolejnym etapie diagnostyki wykonano badanie angiografii TK mózgu. Stwierdzono prawidłowo zachowane tętnice szyjne, kręgowo oraz wewnątrzczaszkowe. Standardowa diagnostyka hematologiczna nie ujawniła zaburzeń hemostazy. Etiologia obrazu klinicznego pozostawała w dalszym ciągu niejasna. Postawiono rozpoznanie padaczki częściowej ciągłej. W terapii zastosowano dwa preparaty doustne: karbamazepinę (CBZ) w dawce 800 mg/dobę oraz clonazepam (CLP) w dawce 1mg/dobę. Początkowo nie uzyskano poprawy klinicznej. Jako leczenie wspomagające prowadzono steroidoterapię – dexamethason dożylnie w dawce 16 mg/dobę oraz preparat nootropowy – piracetam dożylnie 1200 mg/dobę, uzyskując stopniową redukcję napadów. W trzecim tygodniu hospitalizacji wystąpiła wysypka alergiczna polekowa na skórze twarzy, tułowia i kończyn. Zamieniono preparat karbamazepiny na okskarbazepinę (OXC) w dawce doustnej 900 mg/dobę. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano zdecydowaną redukcję jakościową i ilościową napadów częściowych prostych. Pacjenta wypisano do domu 17 czerwca 2008 r. z rozpoznaniem neurologicznym



**Ryc. 3.** Kontrolny, osioły obraz MRI w sekwencji FLAIR i w czasie T2-zależnym we wrześniu 2009r. Progresja zmian w lewej półkuli mózgu. Zmiany hiperintensywne w jądrze ogoniastym, w całym już obszarze jądra soczewkowatego, w wyspie oraz w płacie skroniowym i hipokampie *Control MRI, axial fluid-attenuated inversion-recovery and T2 weighted images (September 2009)*. Progression of changes in the left hemisphere. Hiperintense signal of the caudate nucleus and the whole area of the lenticular nucleus, island, temporal lobe and hippocampus

*epilepsia partialis continua* z zaleceniem ambulatoryjnego skojarzonego leczenia preparatami okskarbazepiny i clonazepamu w dawkach stosowanych w Klinice.

W ciągu półrocznej kuracji w październiku 2008 r. uzyskano całkowite ustąpienie objawów padaczki częściowej ciągłej pod postacią napadów częściowych prostych. Było to prawdopodobnie przyczyną samowolnego odstawienia przez rodzinę leków. Skutkiem tego chłopiec w listopadzie 2008 r. trafił do Kliniki Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej UM w Białymstoku z powodu napadów gromadnych o charakterze częściowym wtórnie uogólnionym, które ustąpiły po dożylnym podaniu preparatu diazepam przez zespół doraźnej pomocy medycznej. Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny pozostawał średni. Dziecko było przytomne, logicznie odpowiadało na pytania. Obserwowano spowolnienie mowy. Badaniem przedmiotowym nie stwierdzono uchwytnych odchyłań w zakresie narządów wewnętrznych. W ocenie neurologicznej nie wykryto objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych pozostawały prawidłowe. W trakcie hospitalizacji w pierwszej dobie pobytu wystąpił napad częściowy wtórnie uogólniony o morfologii tonicznego prężenia prawej połowy ciała, a następnie drgawek połowicznych prawostronnych. Obserwowano ślinotok i poszerzenie źrenic. Napad przerwano dożylnym podaniem preparatu clonazepam. Stosowano leczenie przeciwozrętkowe. Drgawki nie powtórzyły się. Kilkakrotnie w trakcie hospitalizacji chłopiec zgłaszał drętwienie prawego policzka i języka. Stan ogólny pozostawał dobry. Wykonano międzynapadowy zapis EEG. Zwrócono uwagę na zmianę morfologii zapisu w porównaniu do badań

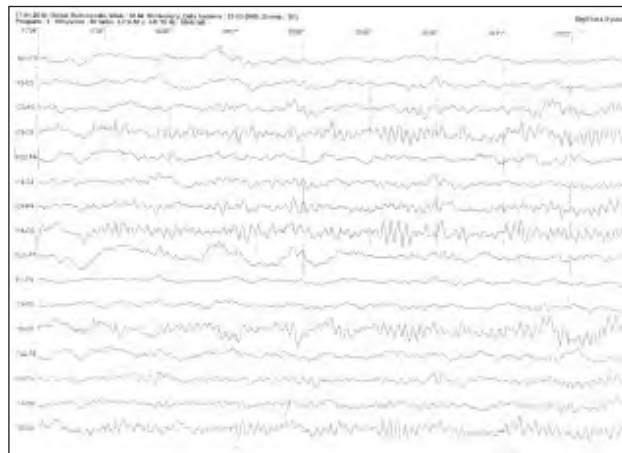
z maja 2008 r. Ustąpiły zmiany ciągle w postaci iglic. Zarejestrowano natomiast zmiany zlokalizowane w odprowadzeniach skroniowo-ciemiennych lewostronnych w postaci fal ostrych i wolnych (ryc.4).



**Ryc. 4.** Międzynapadowy zapis EEG w czuwaniu w listopadzie 2008 r. Zarejestrowano zmiany zlokalizowane w odprowadzeniach skroniowo-ciemiennych lewostronnych w postaci fal ostrych, wolnych *Interictal EEG record in awake (November 2008). Sharp and slow waves were recorded over temporo-parietal regions on the left side*

Wykonano kontrolne badanie MRI głowy. Sekwencje FSE, FAST, obrazy T1-, T2-, PD-zależne w płaszczyznach strzałkowej, poprzecznej i czołowej wykazały w obrębie jądra soczewkowatego oraz w głowie jądra ogoniastego obecność ognisk o nieco podwyższonym sygnale w sekwencji FLAIR. Podjęto decyzję o utrzymaniu dotychczasowego leczenia: okskarbazepina + clonazepam w dawkach dotychczasowych. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego wyników badań i zapisu EEG rozpoznano padaczkę z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi. W stanie dobrym dziecko wypisano do domu z zaleceniem przyjmowania preparatów przeciwpadaczkowych. Po czterech miesiącach pobytu w domu pacjent ponownie został przyjęty do tutejszej Kliniki w marcu 2009 r. z powodu codziennych napadów częściowych złożonych prawostronnych (grymasy twarzy, drżenia policzka i powiek, szczękościsk, ślinotok, prężenia prawej kończyny górnej – przy prawidłowo zachowanej świadomości). Napady występowały wielokrotnie w ciągu dnia oraz w nocy, trwały kilka, kilkadziesiąt minut. W wywiadzie podano, że chłopiec systematycznie przyjmował zalecone dawki leków przeciwpadaczkowych (biterapia: OXC + CLP). Przy przyjęciu do Kliniki dziecko było przytomne, jego wypowiedzi pozostawały logiczne. Stwierdzono dyzartryczną mowę. Pacjent zgłaszał ból prawego ucha. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyleń w zakresie narządów wewnętrznych. Otoskopowo rozpoznano zapalenie ucha środkowego prawego. W ocenie neurologicznej nie ujawniono objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Zapis międzynapadowy EEG wykazał zmiany zlokalizowane w odprowadzeniach skroniowo-ciemiennych z przewagą strony lewej w postaci

fal ostrych, wolnych. W video EEG zarejestrowano napad padaczkowy częściowy złożony z towarzyszącymi drgawkami prawej kończyny górnej, policzka i powiek oka prawego z jednoczesową rejestracją zmian zlokalizowanych w odprowadzeniach skroniowo-ciemiennych lewostronnych (ryc. 5).



**Ryc. 5.** Śródnapadowy zapis wideo EEG w czuwaniu w marcu 2009 r. w trakcie napadu częściowego złożonego z drgawkami prawej kończyny górnej, prawego policzka i powiek oka prawego przy prawidłowo zachowanej świadomości. Zarejestrowano zmiany zlokalizowane w odprowadzeniach skroniowo-ciemiennych z przewagą strony lewej w postaci fal ostrych, wolnych *EEG record in awake (March 2009) during partial complex seizures with convulsion of the right upper limb, right cheek and right eyelid. Consciousness was normal. Sharp and slow waves were recorded over the temporo-parietal regions predominantly on the left side*

W trakcie hospitalizacji obserwowano powtarzające się wielokrotnie, do 20–30 razy na dobę, dzienne i nocne napady częściowe złożone o morfologii jak w anamnezie, przy zachowanej świadomości. Bieżąca ocena psychologiczna wykazała znacznie obniżony poziom funkcjonowania poznawczego w porównaniu do wyników badania z XI 2008 r. Uznano konieczność wprowadzenia kształcenia specjalnego. W różnicowaniu brano pod uwagę proces postępujący. Kontrolne MRI głowy wykonane we wrześniu 2009 r. wykazało progresję zmian w mózgu. Opisywano obserwowane już wcześniej podwyższenie sygnału lewego jądra ogoniastego, a ponadto podwyższenie sygnału z całego już obszaru jądra soczewkowatego lewego, kory wyspy lewego płata skroniowego i lewego hipokampa (ryc.3).

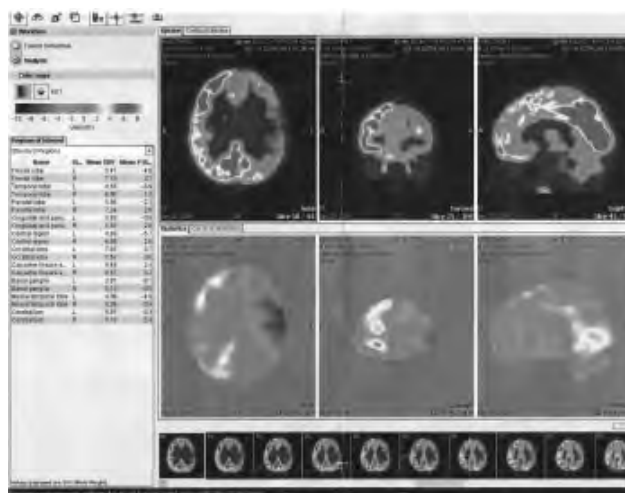
Na ówczesnym etapie diagnostyki w oparciu o opinie konsultantów nie potwierdzono postępującego procesu zapalnego, w tym choroby Rasmussena. Zmodyfikowano dotychczasowe leczenie. Zastosowano doustną politerapię trzylekową: preparat okskarbazepiny (OXC) w dawce 1200 mg/dobę, preparat kwasu walproinowego (VPA) w dawce 1800 mg/dobę oraz preparat lewetyracetamu (LEV) w dawce 1000 mg/dobę. W ostatnich dniach pobytu napady nie powtarzały się. W okresie remisji napadów chłopca wypisano do domu.

Po siedmiu miesiącach w listopadzie 2009 r. chłopiec ponownie został przyjęty do tutejszej Kliniki z powodu zwiększenia ilości napadów drgawek częściowych złożonych prawostronnych bez zaburzeń świadomości. Przy przyjęciu stwierdzono niedowład kończyny górnej prawej, obserwowano powtarzające się wielokrotnie w ciągu doby napady częściowe złożone o charakterze jak we wcześniejszym wywiadzie. Trzykrotnie wystąpiły napady gromadne. Obserwowano objawy afazji ruchowo-czuciowej.

W ocenie psychologicznej nastąpiło pogorszenie funkcjonowania poznawczego. Zapis EEG pozostawał nieprawidłowy ze zmianami zlokalizowanymi w odprowadzeniach centralno ciemieniowych i skroniowych obustronnie z przewagą strony lewej zarówno w czuwaniu jak i we śnie. W badaniu wideo-EEG brakowało korelacji napadów i jednoczasowych zmian napadowych. Stężenie VPA w surowicy 45,4 µg/ml.

Podjęto decyzję o zwiększeniu dawki preparatu VPA do 2400 mg/dobę, pozostałe leki utrzymano w dawkach dotychczasowych: OXC 1200 mg/dobę, LEV 1000 mg/dobę. Uzyskano redukcję ilości napadów. Z uwagi na problem diagnostyczny lokalizacji ogniska padaczkotwórczego oraz postępujący obraz kliniczny rozszerzono zakres badań. Wykonano nakłucie lędźwiowe z badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego (barwa wodojasna; przejrzystość klarowna; cytoza 3 komórki w µl.; białko 19 mg/dl; glukoza 57 mg/dl; chlorki 125 mmol/l; odczyn Nonne i Apelta ujemny; odczyn białkowy Pandy'ego ujemny). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku stężenia immunoglobulin na podstawie reibergramów nie można było wykluczyć wewnątrzoponowej syntezy immunoglobuliny G. Wykonano badanie PET/CT głowy. W fazie non-ictal (przed podaniem radiofarmaceutyku wystąpiły klonie prawostronne) stwierdzono rozlane upośledzenie metabolizmu glukozy w lewej półkuli mózgu z zachowanym prawidłowym metabolizmem w korze części przedniej płata czołowego, przystzałkowo w płacie ciemieniowym, w korze wzrokowej i płacie potylicznym. Zlokalizowano obszary o najniższym metabolizmie. Były to jądro ogoniaste, kora zakrętu czołowego, kora węchowa, hipokamp, zakręt zaśrodkowy, zakręt skroniowy dolny. Ponadto rozlane obniżenie metabolizmu w prawej półkuli mózgu. We wnioskach z badania podano, że obszary o najniższym poziomie metabolizmu – hipokamp, zakręt zaśrodkowy, czołowy, skroniowy dolny i przyhipokampowy lewej półkuli mózgu mogą zawierać ogniska padaczkorodne (ryc. 6).

Na obecnym etapie obserwacji klinicznej – w oparciu o progresję obrazu klinicznego, zmianę morfologii napadów, całokształt diagnostyki ze szczególnym uwzględnieniem PET/CT mózgu, MRI głowy, zapisów EEG, wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego – rozpoznano postępujący proces organiczny OUN mogący odpowiadać zespołowi Rasmussena. Z powodu wyraźnej lekooporności, wystąpienia stanu padaczkowego i konieczności leczenia śpiączką barbituranową w OIOM w kwietniu 2010 r. podjęto decyzję o przekazaniu pacjenta do referencyjnej kliniki neurochirurgicznej celem dalszego leczenia. Jednakże ze względu na poprawę stanu ogólnego i wątpliwości diagnostyczne chłopiec został zdyskwalifiko-





ostrych, wolnych. Polimorfizm zapisów EEG oraz brak korelacji kliniczno-elektroencefalograficznej jest podkreślany w literaturze [18].

Badania z zakresu diagnostyki radioobrazowej głowy, jak badanie rezonansu magnetycznego, tomografia komputerowa, angio-tomografia komputerowa, pozwoliły na różnicowanie zmian ogniskowych w mózgu. Z uwagi na ich odmienny obraz wykluczono zmiany o charakterze nowotworowym, niedokrwiennym, pourazowym, demielinizacyjnym, parazytologicznym, ogniska zlokalizowanych zakażeń bakteryjnych oraz wady rozwojowe – zgodnie z podziałem etiopatogenetycznym podawanym w piśmiennictwie [13].

Negatywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego, połączony z oceną immunoenzymatyczną przeciwciał w kierunku boreliozy i kleszczowego zapalenia mózgu, pozwolił zanegować możliwość neuroinfekcji, o czym donoszą opracowania. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku stężenia immunoglobulin na podstawie reibergramów nie można było wykluczyć wewnątrzoponowej syntezy immunoglobuliny G.

Brak kwasicy mleczanowej, wykładników mocznicy i uszkodzenia wątroby nie dawały przesłanek do rozpoznania cytopatii mitochondrialnych, encefalopatii nerkowej czy wątrobowej. Inne rzadkie jednostki chorobowe – jak: choroba Alpersa, choroba Kufsa, CJD, nieketotyczna śpiączka hiperosmolalna, HIV, zespoły paraneoplastyczne, stwardnienie rozsiane, stwardnienie guzowate – obrazem klinicznym wyraźnie odbiegają od prezentowanego przypadku [18].

Uwzględniając najczęstszą etiologię padaczki częściowej ciągłej u dzieci, wskazaliśmy na przewlekły proces neurodegeneracyjny mózgu w przebiegu zespołu Rasmussena. Przemawia za tym obraz rezonansu magnetycznego i pozytonowej tomografii emisyjnej. Rozpoznanie nasze jest poparte faktem postępującego niedowładu połowiczego prawostronnego i regresem funkcji intelektualnych. Wskazuje na to także lekooporność napadów padaczkowych oraz poprawa po leczeniu immunomodulującym.

Cennym uzupełnieniem badań pozostaje biopsja mózgu, która nie została wykonana u naszego pacjenta z powodu dyskwalifikacji przez ośrodek neurochirurgiczny.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Vein A.A., van Emde Boas W.: Kozhevnikov epilepsy: the disease and its eponym. *Epilepsia* 2011; 52: 212–218.
- [2] Kozhevnikov A.Y.: Eine besondere form von corticaler epilepsie. *Neurol Centralbl* 1895; 14–47.
- [3] Bien C.G., Elger C.E.: Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. *Epileptic Disord* 2008; 10: 3–7.
- [4] Omorokow L.: Summary of studiem of Kozhevnikov's epilepsy and their significance for investigation of pathogenesis of epilepsy. *Nevropatologiya i Psichiatriya* 1951; (3): 23–28.
- [5] Oguni H.F., Andermann F., Rasmussen T.B.: The natural history of the syndrome of chronic encephalomyelitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty-eight cases. In: Andermann F. editor. *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Stoneham, MA: Butterworth – Heinemann, 1991: 7–36.
- [6] Engel J.J.: ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epi. Research* 2006; 70: 2–3.
- [7] 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.
- [8] Fernandez-Torre J.L., Calleja J., Pascual J. et al.: Epilepsia partialis continua of the abdominal muscles: a detailed electrophysiological study of a case. *Mov. Disord* 2004; 19: 1375–1378.
- [9] Cockerell O.C., Rothwell J., Thompson P.D. et al.: Clinical and physiological features of epilepsia partialis continua. Cases ascertained in the UK Brain 1996; 119: 393–407.
- [10] Bancaud J.: Kojewnikow's syndrome (Epilepsia partialis continua) in children in: Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence. J. Roger i wsp. John Libbey Eurotext Ltd. London, Paris 1985, 286–298.
- [11] Bancaud J., Bonis A., Talairach J. et al.: Syndrome de Kozhevnikov et accés somato-motors ( EEG, EMG,SEEG). *Encephale* 1970; 3: 391–438.
- [12] Kuzniecky R., Powers R.: Epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. *J Child Neurol* 1993; 8: 386–388.
- [13] Panayiotopoulos C.P.: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer, London 2007.
- [14] Rasmussen T.B., Olszewski J., Lloyd-Smith D.: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*, 1958; 8: 435–445.
- [15] Bien O.G., Granata T., Antozzi C. et al.: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. *Brain* 2005; 128: 454–471.
- [16] Capovilla G., Paladin F., Dalle B.B.: Rasmussen's Syndrome: longitudinal EEG study from the first seizures to epilepsia partialis continua. *Epilepsia* 1997; 38: 483–488.
- [17] Czochońska J., Szczepanik E., Pakszys M.: Zespoły padaczkowe u dzieci i młodzieży. Wydawnictwo BIFOLIUM, Lublin 2002; 153–160.
- [18] Kupczyk K., Gurda B., Steinborn B.: Zespół Rasmussena – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Opis przypadku. Neurol Dziec* 2009; 18: 85–90.
- [19] Schomer D.L.: Focal status epilepticus and epilepsia partialis continua in adults and children. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl.1): 29–36.
- [20] Wieser H.G., Graf H.P., Bernoulli C. et al.: Quantitative analysis of intracerebral recordings in epilepsia partialis continua. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; 44: 14–22.
- [21] Bien C., Urbach H., Decker M.: Diagnosis and standing of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopatology. *Neurology* 2002; 58: 250–257.
- [22] Robitaille Y.: Neuropathologic aspects of chronic encephalitis. In: *Chronic Encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*. Andermann F. red. Butterworth-Heinemann, Boston-London 1991, 13.
- [23] Granata T., Fusco L., Gobbi G. et al.: Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1807–1810.
- [24] Schramm J., Clusmann H.: The surgery of epilepsy. *Neurosurgery* 2008; 62: 463–481.

## Adres do korespondencji:

Joanna Dąbrowska, Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. J. Waszyngtona 17, 15–274 Białystok, e-mail: tugeman@wp.pl