

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2021 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Епилептичен синдром с късен дебют, асоциран с шизенцефалия, при нормално невропсихологично развитие

Валентина Игнатова, Любомир Хараланов

Клиника по Неврология, МБАЛ „Национална
кардиологична болница“, София

Резюме

Шизенцефалията е рядко нарушение на мозъчното кортикално развитие с честота 1.54 / 100 000. Тя се причинява от дефектна миграция на невроните с последващо образуване на цепнатини, простиращи се от pia mater на церебралната стена до подлежащата вентрикулна повърхност. Често е свързана с други мозъчни аномалии като полимикрогирия, пахигирия, вентрикуломегалия, хетеротопия на сивото вещество, агенезия на septum pellucidum, агенезия на корпус калозум и други. Обикновено се съпътства от ментална ретардация, обучителни затруднения и епилептични пристъпи.

Представен е атипичен случай на късен епилептичен дебют при 21-годишен мъж с нормално невропсихично развитие, обусловен от шизенцефалия и агенезия на septum pellucidum.

Ключови думи: епилепсия, шизенцефалия, късен дебют

Late debut epileptic syndrome associated with schizencephaly in normal neuropsychological development

Valentina Ignatova, Lyubomir Haralanov

Clinic of Neurology, National Cardiology Hospital, Sofia

Abstract

Schizencephaly is a rare disorder of cerebral cortical development with a frequency of 1.54 / 100,000. It is caused by defective migration of neurons with the subsequent formation of fissures extending from the pia mater of the cerebral wall to the underlying ventricular surface. It is often associated with other brain abnormalities such as polymicrogyria, pachygyria, ventriculomegaly, heterotopia of the gray matter, agenesis of the septum pellucidum, agenesis of the corpus callosum and others. It is most often accompanied by mental retardation, learning difficulties and epileptic seizures.

An atypical case of late epileptic onset in a 21-year-old man with normal neuropsychiatric development due to schizencephaly and agenesis of the septum pellucidum is presented.

Keywords: epilepsy, schizencephaly, late debut

Кореспонденция:

Д-р Валентина Игнатова, гм
e-mail: valyaig@abv.bg

Correspondence:

Dr. Valentina Ignatova, MD, PhD
e-mail: valyaig@abv.bg

Въведение

Шизенцефалията е рядко нарушение на мозъчното кортикално развитие с честота 1.5/100 000 [1-2]. Характеризира с образуване на цепнатина, облицовани с ектопично кортикално сиво вещество – т.нар. хетеротопия. Причинява се от дефектна невробластна миграция от ембрионалната вентрикуларна зона към кората [3]. Често е свързана с допълнителни мозъчни аномалии като агенезия на septum pellucidum, полимикрогирия, пахигирия, хетеротопия на сивото вещество, вентрикуломегалия, агенезия на corpus callosum и други [4].

Състоянието е описано за първи път през 1885 г. като цепнатина, простираща се от епендимната повърхност на мозъка до pia mater [5]. Терминът schizencephalia е въведен по-късно, през 1946 г. от Yakovlev и Waldsworth за обозначаване на малформативна лезия в резултат от отклонение от нормалното развитие, а не поради вторично разрушаване на зрялата кора [6-7]. При нормалния ембрион през седмата г.с. започва генерирането на невробластите в пролиферативните зони, разположени по протежение на вентрикуларната повърхност на развиващия се мозък, т.нар. зародишна матрица. През осмата г.с. тези примитивни клетки започват да мигрират през радиално ориентираните израстъци на първичните глиални клетки до предварително определени, относително отдалечени крайни позиции, образувайки мозъчната кора. Нарушение на посочените ембрионални процеси води до възникване на шизенцефалия.

Според типа на морфологичните алтерации шизенцефалията се разделя на три типа:

1. трансмантелна хетеротопия (шизенцефалия тип 1), при която е налице трансмантелна колона от абнормно сиво вещество. При МРТ не се визуализира цепнатина, съдържаща ликвор;

2. шизенцефалия със затворени устни (шизенцефалия тип 2). При МРТ се изобразява кортикалната цепка, съдържаща ликвор, която е съставена от допиращи се устни, облицовани със сиво вещество, без да са свързани с вентрикуларната система;

3. шизенцефалия с отворени устни (тип 3). Налице е съдържаща ликвор цепнатина, съставена от тапицирани с абнормно сиво вещество устни, които не се допират, т.е. налице е комуникация между цепнатината и вентрикуларната система [2]. Шизенцефалия тип 3 е най-честата по вид аномалия и причинява най-тежка инвалидизация. Шизенцефалия тип 1 и 2 имат по-леко протичане [1]. Цепнатините могат да бъдат едностранни или двустранни, могат да са налице във всяка част на мозъка, но обичайното им местоположение е около Силвиевата бразда. Възможно е съчетание на два типа шизенцефалия. Най-често е поразен фронталният дял, последван от париеталният [8].

В научната литературата са представени три основни теории за състоянието:

1. Ишемичен епизод, настъпващ по време на на 7-та или 8-та гестационна седмица (г.с.) [1]. Феталната хипотензивна васкулопатия обикновено се проявява чрез тежко кървене през първия триместър на бременността. Landrieu et al. съобщават за дисплазични съдове при аутопсия, което предполага примитивна васкулопатия. Докладвана е интракраниална артериовенозна малформация, свързана с едностранна темпорална шизенцефалия при кърмаче [7]. Възможна е и асоциация с автоимунна тромбозитопения [5]. Съдовото увреждане е често предполагаем механизъм на действие на вирусни тригери и лекарства (като синтром и кокаин) и може да бъде свързано с перивентрикуларна глиоза и дифузна загуба на обем в засегнатата хемисфера, което предполага перинатално/вътреутробно увреждане [5];

2. Генетични фактори (представени по-долу);

3. Инфекции in utero с причинители Cytomegalovirus (CMV) и Herpes Simplex virus (HSV). При CMV вродени инфекции често се откриват калцификати при МРТ [1,5]. Проучвания с ваксинация върху животни свързват треската на годината на Рифт, вирусите на диарията по говедата и паротитния вирус с кръвоизливи, некроза и нарушаване на миграцията на невробласти чрез радиалните израстъци на първичните глиални клетки, което е отличителен белег в патогенезата на заболяването [5].

Към рисковите фактори за развитие на изолирана шизенцефалия се причисляват младата възраст на родителите (под 20 години), както и експозицията на органични разтворители [5]. Не е установена полова предиспозиция.

Патогномонична образна находка при шизенцефалията е идентифицирането на сиво вещество, покриващо мозъчната цепнатина. Поради тази причина МРТ е диагностичен метод при суспектност за състоянието предвид успешната диференциация на сивото вещество, което може лесно да разграничи шизенцефалията от други аномалии на ЦНС като поренцефални кисти, при които сивото вещество не покрива мозъчната цепнатина. В повечето случаи на шизенцефалия septum pellucidum липсва и сивото вещество по протежение на цепнатината е полимикрогирично. Отсъствието на septum pellucidum предполага хетерозиготна генна мутация на EMX2, въпреки че това състояние е свързано и с други гени като SIX3 и SHH, които също са свързани с невробластна миграция [1]. Отскоро е докладвана и ролята на генните мутации на WDR62 и COL4A1 [5]. Агенезията на septum pellucidum е рядък конгенитален дефект (2-3/100 000 раждания). Изолирана липса на преградата е много рядка и обикновено се свързва с други интракраниални нарушения в развитието като шизенцефалия [3].

Разглежданите аномалии обикновено се изявяват клинично при раждането или през първото десетилетие от живота. Клиничните характеристики на шизенцефалията са изключително променливи и тежестта им е тясно свързана с локацията, големината и типа на цепката. При едностранна шизенцефалия обикновено е налице хемипареза и лека ментална ретардация. При 80% от случаите с двустранен дефицит лезиите са локализирани във фронталния лоб [9]. Освен с двустранния двустранен дефицит, когнитивната дисфункция е сигнификантно асоциирана с билатералните форми [8]. Приблизително 60% от пациентите с унилатерална цепка и около 100% от лицата с билатерална цепка изпитват езикови затруднения [9]. Епилептичните пристъпи могат да бъдат първият признак на аномалията, но степента на малформация не е свързана пропорционално с тежестта на епилепсията. Манифестацията на епилептични пристъпи е по-рядка при лица над 18-годишна възраст [8]. Въпреки това, вродени дефекти е възможно да се асоциират и с нормална интелигентност и нормално невропсихологично развитие, а при част от случаите клинични симптоми могат да се проявят по-късно в живота [3].

Пренаталната диагностика на шизенцефалия с отворени устни може да се извърши с ултразвуково изследване през 24-та г.с.[1]. Приблизително 30% от пациентите развиват хидроцефалия (най-вече при шизенцефалия тип 3), която може да наложи поставяне на вентрикуло-перитонеален шънт. При разновидностите с отворени устни прогнозата е по-лоша поради развитието на хронични инфекции и респираторни проблеми, които могат да доведат до ранна смърт [1].

Цел

Представен е атипичен случай на късен епилептичен дебют при 21-годишен мъж с нормално невропсихично развитие, обусловен от шизенцефалия и микрогрия в ляво фронтотемпорално.

Резултати

Клиничният дебют на заболяването е регистриран при 21-годишна възраст на пациента (АТЧ), когато, седейки пред компютъра, усетил изтръпване на десния горен крайник, след което не помни. Намерен от близките паднал в безсъзнателно състояние. Проведен е МРТ на главен мозък, регистриращ шизенцефалия на ниво цела медия в ляво с хетеротопия на сивото вещество исилатерално. Установени са също липса на septum pellucidum и атрофия на челния и темпоралния дял в ляво (фигура 1). При проведеното ЕЕГ е установена интерхемисферна асиметрия – нисковолтажен алфа-ритъм в лявата хемисфера. Оставен без терапия. Две години по-късно последвал втори подобен пристъп с първоначално общо неразположение и „пробледняване“ и

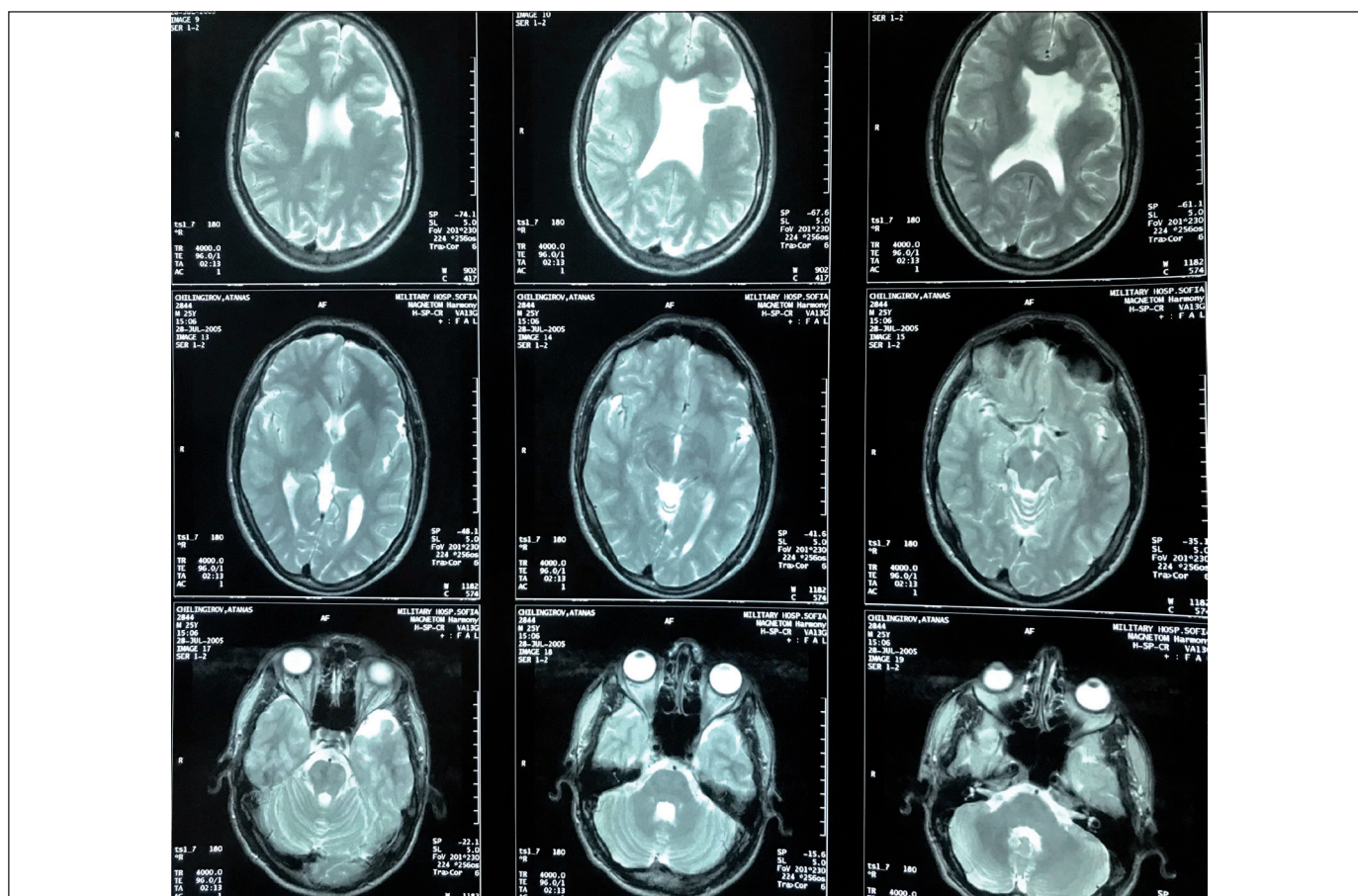
последваща загуба на съзнание и гърчове на крайниците, без прехапване на езика и без тазоворезервоарна инконтиненция. Проведеното контролно ЕЕГ регистрира пароксизмална активност по типа полиспайк-бавна вълна при персистираща интерхемисферна асиметрия. Тогава е започната терапия с депакин хроно/500 мг: 2x1 табл. На този фон болният не е получавал пристъпи през последващия четиригодишен период, при което е спрял постепенно антиконвулсивната терапия по своя преценка. Трети епилептичен пристъп е реализиран два месеца по-късно. Проведеното тогава ЕЕГ установява нисковолтажна активност в ляво при липса на алфа-ритъм и доминираща нискоамплитудна тета-, суперпонирана с бета-активност, както и наличие на групирани остри вълни за период от половин секунда във всички лонгитудиналните и трансверзални отвеждания вгясно, както и във всички сагитални отвеждания двустранно (фигура 2). Възобновен е приемът на депакин хроно, след което не е имал следващи пристъпи. Пациентът отрича каквито и да е оплаквания в детството. При насочена анамнеза получихме информация за раждане с прилагане на форцепс, като е изплакал веднага. Болният е леворък, има нормално физическо и психическо развитие до зрелост.

Обективното състояние, както и невропсихологичното изследване не показва отклонения. Пациентът подлежи на периодично клинично и ЕЕГ проследяване през 6 месеца. Въпреки резистентната си генеза, пристъпите са с добър контрол на фона на терапия с конвулекс и при редовно проследяване на плазмени нива.

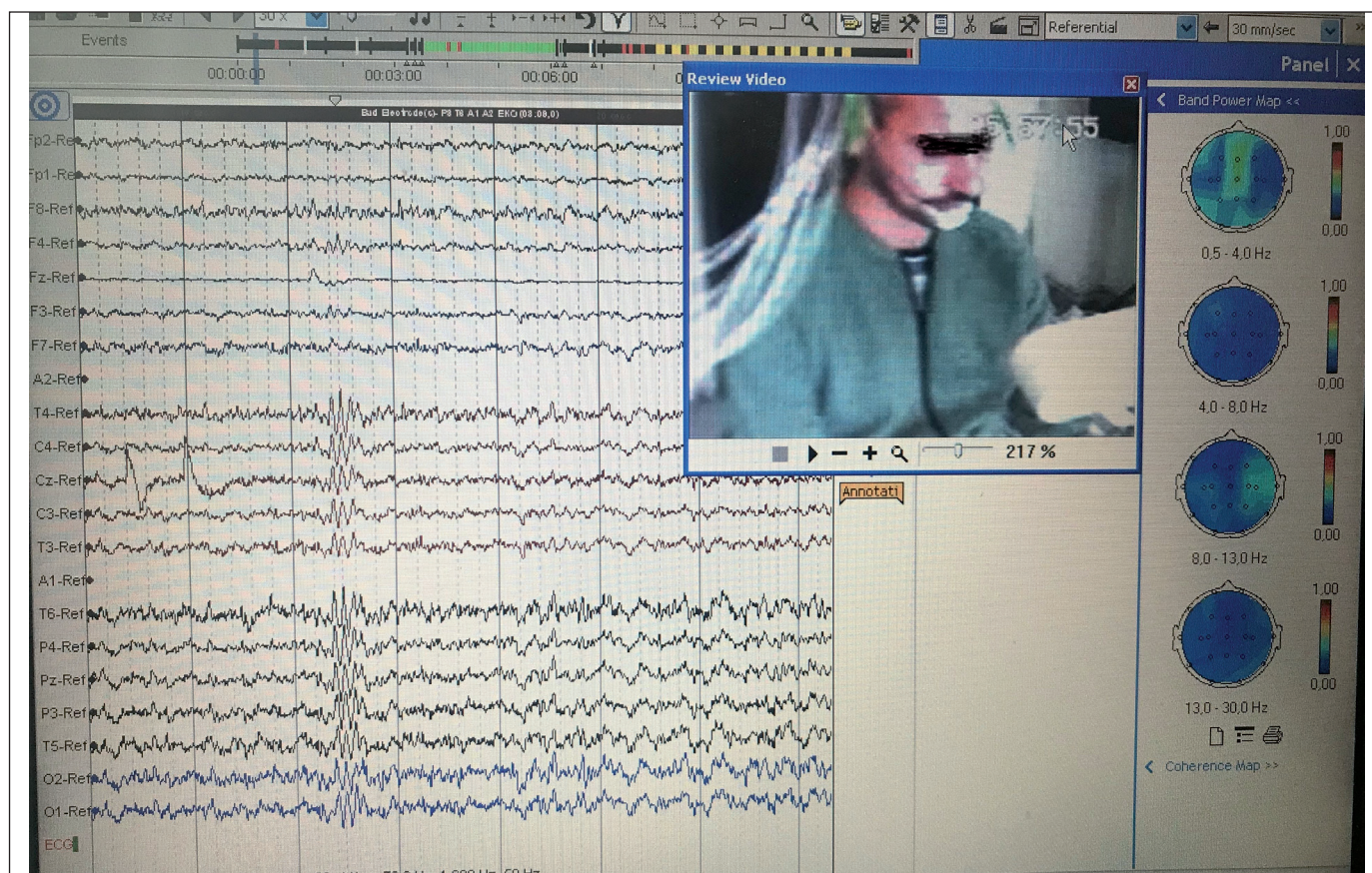
Заклучение

Случаят представлява интерес поради рядката церебрална аномалия и атипичното клинично презентиране със сравнително късен дебют и липсващи неврологични и невропсихологични нарушения. Въпреки че диагностиката на шизенцефалия през последните години се подобри на фона на технологичния прогрес и по-масовото МРТ изследване, важно е тя да присъства в диференциално-диагностичното мислене на невролога не само при педиатрични пациенти, но и при лица над 18-годишна възраст. В намерените научни източници, описващи това разстройство, обикновено са включени малък брой пациенти с променливи критерии и методологии. Подобни случаи с късна клинична изява на шизенцефалия с епилептични пристъпи са рядко описани в литературата [7-8,10].

Основен прогностичен фактор при шизенцефалията е билатералността на цепката. Едностранната шизенцефалия може да бъде свързана с пълна реорганизация и пълно възстановяване на функцията при компенсация от контралатералната хемисфера. Регистрирана е повишена активация в незасегнатото полукълбо при пациенти с



Фигура 1. МРТ на главен мозък



Фигура 2. Видео ЕЕГ

шизенцефалия при функционално МРТ изследване, което често показва функционална реорганизация на двигателната зона. Aniskiewicz et al. предполагат, че синдромът на патологичната леворъкост може да бъде отнесен към левостранна шизенцефалия. Предвид анамнезата за леворъкост при презентирания от нас казус, вероятно водещата хемисфера при пациента е дясната и това би обяснило липсата на обучителни затруднения и на афазия при шизенцефалия тип 2 вляво [8,10]. Дискретната клинична манифестация при представения случай се обяснява и с липсата на комуникация между шизенцефалната цепка с вентрикулната система.

Епилептичните пристъпи са по-чести при едностранните форми, независимо че започват по-рано и са с по-резистентно протичане при двустранните форми на шизенцефалия. Някои автори не откриват връзка между типа шизенцефалия и презентацията на епилептична изява. Пристъпите са генерализирани или парциални, прости или комплексни. Описани са и абсанси, синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut. Дисплазията и хетеротопията са епилептогенни фактори. Изглежда, че не самата цепнатина, а абнормната кортикална обвивка на шизенцефалната цепнатина е епилептогенна. Основната активност при ЕЕГ е по-често променена при едностранната форма спрямо двустранната и обикновено е на страната на увредата, като не се изключва и контралатерална иритация, което се потвърждава и при презентирания от нас случай. Счита се, че резекция на тъкан в цепнатината или в темпоралния лоб може да бъде подходящо и ефективно лечение при определени пациенти с шизенцефалия и симптоматична резистентна епилепсия [5,7].

Аntenatalни фактори на средата или генетична predispozitsiya могат да бъдат отговорни за развитието на шизенцефалия през периода от 3-ия и 4-ия гестационен месец. Недоносеността може да се счита за неспецифичен рисков фактор, свързан с развитието на шизенцефалия. При почти половината от случаите през първата година от живота се открива неврологичен дефицит. Диагнозата шизенцефалия обикновено се потвърждава по-късно, около 42-рия месец след раждането. Възможна е късна диагноза в зряла възраст, която се разкрива обикновено с клиничната картина на парциална епилепсия [7], каквато е и при представената от нас находка.

Лечението на шизенцефалия обикновено е комплексно и включва рехабилитация, контрол на пристъпите, работа с психолог и логопед. При развитие на хидроцефалия може да се наложи отклоняване на цереброспиналната течност чрез поставяне на вентрикулоперитонеален шънт. Всъщност шизенцефалията може да не е толкова рядка, колкото е документирано по-рано, тъй като с нарастващата

гостъпност на невроизобразяващите методи се откриват все повече случаи [8].

Библиография

1. Veerapaneni P, Veerapaneni KD, Yadala S. Schizencephaly. StatPearls 2020.
2. Ortiz AFH, Sandoval HEO. Open Lip Schizencephaly: A Case Report. Revista Cuarzo 2020;26(2):27-9.
3. Denis D, Chateil JF, Brun M, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. Brain Dev. 2000;22(8):475-83.
4. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle. I. Clefts with fused lips. J Neuropathol Exp Neurol 1946;5:116-30.
5. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. 1992 Jan-Feb;13(1):85-94.
6. Griffiths PD. Schizencephaly revisited. Neuroradiology 2018;60(9):945-60.
7. Okunlola AI, Olowoyo P, Okunlola CK, et al. Adult-Onset Seizure Disorder Secondary to Schizencephaly. Asian J Neurosurg. 2020;15(1):159-61.
8. Kamble V, Lahoti AM, Dhok A, et al. A rare case of schizencephaly in an adult with late presentation. J Family Med Prim Care 2017;6:450-2.
9. Hustings N, Lemmerling M. Teenage Neurologic Manifestation of a Complex Brain Malformation Consisting of Gray Matter Heterotopia, Schizencephaly and Absent Septum Pellucidum. J Belg Soc Radiol. 2021 Oct 14;105(1):56.
10. Alkareem M, Ahmed H, Ahmed G. Unilateral right closed-lip schizencephaly. BMJ Case Rep. 2020 Sep 14;13(9):e235004.