

Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение

А.А. Воробьева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, А.В. Переседова, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Под склерозом Бало принято понимать монофазное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся формированием в белом веществе головного мозга концентрических очагов. В настоящее время склероз Бало обсуждается как диагноз при выявлении на МРТ двух и более концентрических участков демиелинизации, накапливающие контрастное вещество по одному и более кольцу или его части. За вековой период изучения склероза Бало в литературе изложены основные четыре теории патогенеза концентрического склероза: теория концентрической ремиелинизации, теория дистальной олигодендроцитопатии, коллоидная теория и теория астроцитопатии. Однако ни одна из теорий не дает полного объяснения всех особенностей заболевания. Одной из таких особенностей является возможность формирования концентрических очагов как при монофазном склерозе Бало, так и при Бало-подобных синдромах в рамках очередного обострения хронического демиелинизирующего заболевания. Как в случае склероза Бало, так и Бало-подобных синдромов, высока вероятность устойчивости к иммуносупрессивной терапии, в связи с чем лечение необходимо начинать сразу после выявления концентрических очагов демиелинизации. При неэффективности глюкокортикостероидной терапии возможно применение плазмафереза и цитостатической терапии.

Ключевые слова: склероз Бало, концентрические очаги, демиелинизирующие заболевания.

Введение

Под склерозом Бало исторически принято понимать фульминантное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся формированием в белом веществе головного мозга концентрических очагов, на срезе напоминающих спил дерева или срез луковицы. Впервые концентрические элементы в очагах демиелинизации были упомянуты Отто Марбургом в 1906 г., а в 1927 г. Иозеф Бало описал клинический случай и результаты патологоанатомического исследования, в ходе которого были выявлены концентрические очаги с чередованием миелинизированных и демиелинизированных волокон. [1, 2]. В последующем очаги концентрической демиелинизации были названы именем Бало. С появлением компьютерной томографии появились описания прижизненного диагностирования склероза Бало по результатам биопсии. В настоящее время данный вариант демиелинизации диагностируется по специфической картине МРТ и монофазному течению заболевания, но четких критериев до сих пор не разработано. Концентрический склероз Бало входит в рубрику МКБ-10 «Другие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы» и кодируется G37.5.

По данным МРТ, этот диагноз впервые был поставлен в 1989 г. Сейчас склероз Бало обсуждается как диагноз при выявлении на МРТ двух и более концентрических участков демиелинизации, накапливающих контрастное вещество по одному и более кольцу или его части. Максимально часто встречается локализация концентрических очагов в белом веществе лобных и теменных долей полушарий большого мозга, однако описаны случаи поражения мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга.

Распространение МРТ-диагностики позволило накопить данные по клинической картине заболевания. Склероз

Бало относится к редким заболеваниям нервной системы, с несколько большей распространенностью в странах Азии. Женщины и мужчины заболевают одинаково часто, большинство случаев склероза Бало приходится на возрастную группу 20–50 лет. В литературе описаны различные варианты течения заболевания (от бессимптомного, спонтанно регрессирующего до фульминантного, резистентного к иммуносупрессивной терапии). Заболевание может быть как монофазным, подобно острому рассеянному энцефаломиелииту (ОРЭМ), так и очередным обострением хронического демиелинизирующего заболевания. Симптоматика чаще всего развивается подостро, в течение нескольких дней или недель. В неврологическом статусе в большинстве случаев выявляется очаговая симптоматика, часто с когнитивным дефицитом. Несмотря на изначально большую зону поражения, общемозговые симптомы, как правило, появляются на поздних стадиях заболевания.

О причине и патогенезе формирования этих загадочных колец врачи и ученые задумывались с момента их описания. За вековой период изучения склероза Бало в литературе изложены четыре теории патогенеза концентрического склероза:

1. Теория концентрической ремиелинизации.
2. Теория дистальной олигодендроцитопатии.
3. Коллоидная теория.
4. Теория астроцитопатии.

Самой ранней была теория концентрической ремиелинизации. Предположение о неравномерно происходящей ремиелинизации было опровергнуто в ходе динамического наблюдения за развитием очагов на МРТ и по результатам гистологических исследований.

Атипичные формы демиелинизации соответствуют одному из морфологических вариантов демиелинизации при

РС, описанных С. Luchinetti и соавт. в 2012 г. Склероз Бало соответствует третьему варианту — варианту дистальной олигодендропатии, при котором выявляется апоптоз олигодендроцитов и снижение экспрессии миелин-ассоциированного гликопротеина, отсутствие циклической нуклеотидной фосфодиэстеразы в миелине. Для очагов демиелинизации третьего типа было выдвинуто предположение о «гистотоксической» ишемии, причиной которой является поражение митохондрий, похожее на их повреждение при действии цианидов. Однако данная теория не объясняет существования нескольких вариантов течения одного морфологического варианта демиелинизации.

В 1896 г. немецкий химик Р. Лизеганг обнаружил периодическое осаждение соединений в гелевых средах, напоминающее годичные кольца на спиле дерева. Позже эти концентрические структуры были названы именем Лизеганга. Структуры Лизеганга обычно получают при диффузии одного из исходных веществ через гель, содержащий другое вещество, способное с первым образовывать нерастворимый осадок. Возможный физический механизм, объясняющий образование структур Лизеганга, был впервые предложен В. Оствальдом в 1897 г. Теория рассматривается биохимиками как возможное объяснение формирования в ткани мозга очагов Бало, однако предположения о реагентах, участвующих в данном процессе, пока носят самый общий характер. Меж тем стоит отметить, что в природе подобный процесс встречается весьма часто: годовые кольца деревьев, кольца в структуре некоторых минералов, круги грибниц — все это примеры колец Лизеганга. Вероятно, что кольца при склерозе Бало являются одним из таких примеров.

Открытие того факта, что в очагах склероза Бало не экспрессируется один из мембранных водных каналов астроцитов — аквапорин-4 — послужило основанием для построения теории о первоначальной роли астроцитов в развитии данной формы демиелинизации.

Терапия

По терапии склероза Бало имеются данные лишь IV класса доказательности. Основными методами терапии являются: пульс-терапия глюкокортикостероидными препаратами, высокообъемный плазмаферез, цитостатическая терапия (митоксантрон). Нет четких показаний к применению какого-то одного из указанных методов, однако обычно придерживаются эскалирования в порядке: пульс-терапия, плазмаферез, цитостатики, прибегая сразу к плазмаферезу или цитостатической терапии в наиболее тяжелых случаях. Описание благоприятных исходов объединяет постановка диагноза и начало «агрессивной» терапии уже на самых ранних стадиях заболевания. Описан один случай склероза Бало у больного с РС на фоне терапии интерфероном-бета1а.

Клиническое наблюдение

Пациент М., мужчина 55 лет, сотрудник офиса. Семейный анамнез не отягощен. Хронические заболевания на момент обращения отрицал. В октябре 2008 г. обратился к неврологу по поводу нарушения координации движений, нечеткости речи, легкой слабости в правой руке. Была выполнена МРТ головного мозга, выявлен очаг демиелинизации в стволе головного мозга с распространением на правую ножку мозжечка (рис. 1).

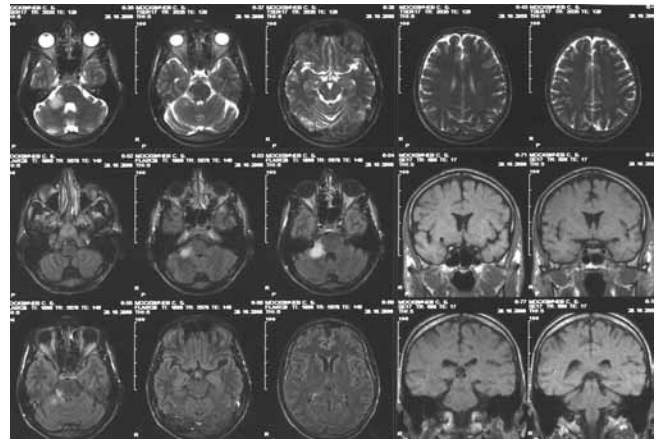


рис. 1: МРТ головного мозга от октября 2008 г.

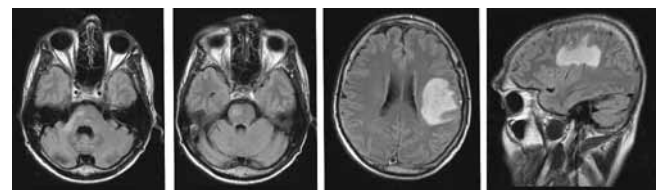


рис. 2: МРТ головного мозга от ноября 2011 г.

Проводился дифференциальный диагноз между новообразованием и демиелинизирующим процессом. Была назначена терапия дексаметазоном 8 мг/с N 10. На фоне лечения симптоматика полностью регрессировала через 3 недели. На МРТ головного мозга от января 2009 г. — положительная динамика, значительное уменьшение интенсивности очага. В последующем чувствовал себя хорошо, продолжал работать.

В октябре 2011 г. возникло нарушение речи (стало сложно произносить слова, стал переставлять буквы в словах при произношении и написании), позже присоединились снижение чувствительности на лице справа, затруднение движений в правой кисти, асимметрия лица, поперхивание при еде. На МРТ головного мозга от 9 ноября 2011 г. выявлен большой очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2df, ДВИ, концентрической структуры в белом веществе лобной и теменной долей левого полушария большого мозга (рис. 2).

Пациент был госпитализирован в Научный центр неврологии. На момент госпитализации в неврологическом статусе: сенсомоторная афазия с преимущественным моторным компонентом. Гипестезия на лице справа по I, II ветвям тройничного нерва. Сглаженность правой носогубной складки. Дизартрия, легкая дисфония. Язык по средней линии. Грубое нарушение суставно-мышечного чувства в правой кисти. Пальценосовая проба выполняется с дисметрией справа, пяточно-коленная проба выполняется удовлетворительно. Было проведено дообследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭхоКГ, общий и биохимический анализ ликвора — без значимых особенностей; маркеры аутоиммунных системных заболеваний, онкомаркеры — отрицательно. ПЦР анализ ликвора на инфекционные возбудители — отрицательно. Учитывая эпизод демиелинизирующего поражения в 2008 г., был поставлен диагноз:

рецидивирующее демиелинизирующее заболевания ЦНС с Бало-подобными очагами. Была проведена пульс-терапия метипредом в общей дозе 7000 мг с последующим применением преднизолона per os.

На третий день приема таблетированного преднизолона у пациента развился выраженный парез правой руки. При МРТ головного мозга от 27 ноября 2011 г. выявлены изменения по периферии вышеописанной зоны в левом полушарии большого мозга, обусловленные наличием цитотоксического отека. Проведено 2 сеанса плазмафереза. В неврологическом статусе положительной динамики отмечено не было. На МРТ головного мозга дополнительно был выявлен тромбоз верхнего сагиттального синуса. Начата антикоагулянтная терапия (фраксипарин 0,3 Ед подкожно 2 раза в день) в течение 21 дня с последующим переходом на непрямые антикоагулянты. В неврологическом статусе отмечена небольшая положительная динамика: появление движений в проксимальных отделах правой руки.

В январе 2012 г. отмечено ухудшение состояния: нарастающая слабость в руке до плечей, появилась слабость в правой ноге. На МРТ от января 2012 г.: увеличение в размерах ранее выявленных зон в левом и правом полушариях большого мозга, обе вышеописанные зоны накапливают контрастное вещество. 30 января 2012 г. проведена цитостатическая терапия митоксантроном 16 мг однократно. В неврологическом статусе вновь была отмечена отрицательная динамика. В дальнейшем на фоне продолженного приема

преднизолона и повторных инфузий митоксантрона отмечалась положительная динамика в виде уменьшения двигательных нарушений.

По настоящий момент у пациента более не выявлялась отрицательная динамика в неврологическом статусе или по данным МРТ.

Обсуждение

Рассмотренный нами клинический пример отражает все сложности диагностики и лечения склероза Бало и Бало-подобных синдромов.

Одной из таких особенностей является вероятность высокой устойчивости к иммуносупрессивной терапии и необходимость начинать лечение сразу после выявления такого рода очагов и эскалацию терапии вплоть до цитостатической терапии. Необходимо помнить о рисках, сопряженных с применением глюкокортикостероидов в высоких дозах, проведением плазмафереза. Так, сочетание нескольких факторов риска гиперкоагуляции в рассмотренном нами случае привели к развитию тромбоза венозного синуса.

Таким образом, возможности современной ранней диагностики и терапии склероза Бало позволяют предотвратить летальный исход данного заболевания.

Список литературы

1. Balo J. Leukoencephalitis periaxialis concentrica. Arch Neurol Psychiatry. 1927; 28: 108–124.
2. Barun B., Adamec I., Habek M. Balo's Concentric Sclerosis in Multiple Sclerosis Intern Med. 2012; 51: 2065–2066.
3. Casraigne P., Escourolle R., Chain F. et al. Sclerose concentrique de Balo. Rev Neurol (Paris). 1984; 140: 479–487.
4. Chu M.L., Zamuco J., Perez M.C. et al. Balo's concentric sclerosis – a case report. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1982; 36: 417–420.
5. Graber J.J., Kister I., Geyer H. et al. Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. Arch Neurol. 2009; 66 (2): 274–275.
6. Hardy T.A., Miller D.H. Balo's concentric sclerosis. Lancet Neurol. 2014; 13 (7): 740–746.
7. Khonsari R.H., Calvez V. The Origins of Concentric Demyelination: Self-Organization in the Human Brain Human Brain Self-Organization PLoS ONE. 2007; 2(1): 150–155.
8. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J., M.D. et al. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination Annals of Neurology. 2000; 47: 707–717.
9. Matsuoka T., Suzuki S.O., Iwaki T. et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease Acta Neuropathol. 2010; 120 (5): 651–607.
10. Moore G.R.W., Neumann P.E., Suzuki K. et al. Balo's concentric sclerosis: new observations on lesion development Ann Neurol. 1985; 17: 604–611.
11. Murburg O. Die so-genannte 'akute multiple sklerose' (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). Jahrb Psychiatr. 1906; 28: 213–312.
12. Ordinario A., Tabira T. Fifteen autopsied cases of concentric sclerosis (Balo) seen in the Philippines. Int Center Med Res Ann. 1987; 139–148.
13. Rao M-L., Lu D-S., Lin S-H. et al. Clinical and pathological studies on ten cases of Baló's concentric sclerosis. Chin J Neurol Psychiatr. 1983; 16: 299–302.
14. Spiegel M., Krueger H., Hofmann E., Kappos L. MRI study of Baló's concentric sclerosis before and after immunosuppressive therapy. J Neurol. 1989; 236: 487–488.
15. Stadelmann C., Brück W. Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis Neurol Sci. 2004; 25: 319–322.

Balo's concentric sclerosis: is it pathogenic subtype of Multiple Sclerosis or distinct disorder?

A.A. Vorobyeva, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova, A.V. Peresedova, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: *Balo's sclerosis, concentric lesions, demyelinating disorders*

Balo's concentric sclerosis is a monophasic demyelinating disease characterized by alternating rings of demyelinated and myelinated axons, and it is most frequently diagnosed by magnetic resonance imaging. At the present time Balo's sclerosis is discussed in case of MRI detection of two or more concentric areas of demyelination, one or more ring of that is enhanced by the contrast. For 100-year period of the study there are 4 main theory of pathogenesis of Balo's sclerosis: theory of concentric demyelination, theory of distal oligodendrocytopathy, colloid theory

and theory of astrocytopathy. None of the theories includes all details of the disease. One of the details is concentric lesions in monophasic Balo sclerosis and in Balo-like syndromes in chronic demyelinating disorders. In case of Balo's sclerosis and Balo-like syndromes probability of resistant to immunosuppressive therapy is very high. So glucocorticosteroid therapy must be initiated right after concentric demyelination determination on MRI. In case of ineffectiveness of glucocorticosteroid therapy plasmapheresis and cytostatic therapy could be applied.

Контактный адрес: Воробьева Анна Александровна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, Москва Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-10. E-mail: vorobyevaaa@gmail.com;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН;

Кротенкова М.В. – рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Переседова А.В. – вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН;

Захарова М.Н. – вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН.