

Рассеянный склероз, вариант Марбурга (клиническое описание)

О.В. Трифонова¹, А.В. Переседова¹, М.Н. Захарова¹, И.А. Завалишин¹,

Т.С. Гулевская¹, В.А. Моргунов¹, М.В. Кротенкова¹, А.Г. Коршунов², Л.В. Шишкина²

¹Научный центр неврологии РАМН, Москва

²НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

Рассеянный склероз, вариант Марбурга, является редким заболеванием, характеризующимся тяжелым быстро прогрессирующим течением с частым выявлением преводуморозных очагов демиелинизации и типичными для рассеянного склероза гистопатологическими изменениями. В статье представлено описание морфологически подтвержденного случая рассеянного склероза, варианта Марбурга. Представлен литературный обзор по этиологии, патогенезу, морфологии, МРТ и терапевтическим подходам при данном варианте. В отличие от большинства наблюдений, в представленном случае показана эффективность сочетанного иммуносупрессивного лечения (метилпреднизолон и митоксантрон).

Ключевые слова: рассеянный склероз, вариант Марбурга.

Рассеянный склероз (РС) – мультифакториальное, хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы с выраженной клинической вариабельностью и непредсказуемостью прогноза в ряде случаев. Наиболее частыми его формами являются ремиттирующий и вторично-прогрессирующий РС. Реже регистрируется первично-прогрессирующий РС. Помимо вышеперечисленных вариантов редко встречаются атипичные формы, к которым, в частности, относится первично-злокачественный тип Марбурга [1]. В связи с наличием в литературе лишь единичных клинических наблюдений, представлялось целесообразным описать морфологически подтвержденный случай РС, вариант Марбурга.

Больная П., 1982 года рождения, поступила в нейроинфекционное отделение Научного центра неврологии РАМН 26 марта 2007 г. с жалобами на слабость в руках и ногах, больше в левых, шаткость при ходьбе, головокружение с тошнотой и рвотой при перемене положения тела, тонические судороги в правой ноге, левой руке с поворотом головы к правому плечу, снижение зрения на оба глаза, выпадение полей зрения, нарушение речи, снижение памяти.

Анамнез заболевания. В июне-июле 2006 г. в течение 1,5 месяца отмечала повышение температуры тела до 37,4 °С. 22 октября 2006 г. появилось затруднение речи, проявляющееся перестановкой слогов в сложных словах. При МРТ головного мозга (от 03.11.06 г.) (рис. 1 а, б) в левом полушарии в глубоких отделах белого вещества и субкортикально без распространения на кору в височно-теменной области определялся очаг неправильной формы измененного МР-сигнала с достаточно четкими контурами без признаков объемного воздействия; в центре вышеописанной зоны выявлена венозная ангиома. После введения контрастного вещества (Гадовист 7,5 мл) получено неоднородное интенсивное его накопление. МР-картина была расценена как нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне терминальных ветвей средней мозговой артерии слева в поздней подострой стадии. 04 ноября 2006 г. с жалобами на затруднение речи, нарушение письма и счета, умеренную головную боль давящего характера поступила в неврологический стационар. В неврологическом

статусе отмечены парафазии, дисграфия, дискалькулия, а также анизорефлексия и патологические рефлексии справа. 14 ноября 2006 г. выявлено выпадение полей зрения на оба глаза по типу гомонимной правосторонней гемианопсии. Был поставлен диагноз: венозная ангиома левой теменной доли головного мозга (область зоны Вернике); ишемический инсульт в левой теменной доле в бассейне мелких ветвей средней мозговой артерии слева. На фоне сосудисто-метаболической терапии отмечалась отрицательная динамика неврологической симптоматики в виде головной боли, ухудшения зрения, речи (дислексия), появления тошноты. 28 декабря 2006 г. стала подволакивать правую ногу, появилась шаткость при ходьбе. 29 декабря 2006 г. по СМП госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина. В неврологическом статусе дополнительно были выявлены гипостезия с гиперпатией, таламические боли в правой половине тела. При контрольной КТ головного мозга от 04.01.07 г. (рис. 1 в) отмечена отрицательная динамика в виде появления новых очагов в обоих полушариях мозга. За 11 дней стационарного лечения состояние больной ухудшилось. В неврологическом статусе отмечались выраженная, преимущественно мнестическая, афазия, недомоведение глазных яблок до наружных спаек, легкий парез лицевого нерва справа, правосторонний гемипарез до 3 баллов в дистальных отделах правой ноги, легкая правосторонняя гипостезия, нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах правой стопы. Для дообследования и хирургического лечения 09 января 2007 г. переведена в 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского с диагнозом: объемное образование (глиального характера) левой теменно-затылочной области, мозолистого тела, правой затылочной доли головного мозга с отчетно-дислокационным синдромом, правосторонней пирамидной недостаточностью, правосторонней гемигипостезией; венозная ангиома левой теменной доли головного мозга. Проводилась дегидратационная, противосудорожная и симптоматическая терапия. На МРТ головного мозга от 16.01.07 г. (рис. 1 г), выполненных до и после контрастного усиления, определяется значительное увеличение патологической зоны с распространением на мозолистое тело в левом полушарии головного мозга. 22 января 2007 г. пациентка переведена в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 25.01.07 г. проведена стереотаксическая би-

опсия (СТБ) объемного образования теменной области справа. Патологоанатомический диагноз: острое очаговое демиелинизирующее заболевание.

При микроскопическом исследовании биоптата был выявлен демиелинизирующий процесс с характерными для него гибелью олигодендроглицитов, скоплением липофогов, поглощающих продукты распада миелина (рис. 2 а), лимфоцитарными инфильтратами вокруг микрососудов (рис. 2 б) – признак иммунного воспаления, макрофагами в стенках более крупных сосудов (рис. 2 в). Среди липофогов выявлялось большое количество гипертрофированных и волокнообразующих астроцитов (рис. 2 в), вблизи которых обнаруживались единичные аксональные сфероиды (рис. 2 г), являющиеся признаком поражения и гибели ак-

сонов в очаге демиелинизации, что характерно для острой формы РС. Кроме того, были обнаружены митозы астроцитов, что отражает их высокую пролиферативную активность, пролиферация микроглиоцитов (глиальных макрофагов), а также гиперемия сосудов и резко выраженный отек ткани мозга на границе с очагом демиелинизации, что характерно для нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера.

Послеоперационный период протекал без осложнений. При МРТ головного мозга от 31.01.07 г. (рис. 1 д), выполненных через неделю после проведения стереотаксической биопсии мозга, по сравнению с МРТ от 16.01.07 г. – некоторое уменьшение размеров зоны повреждения в левом полушарии головного мозга.

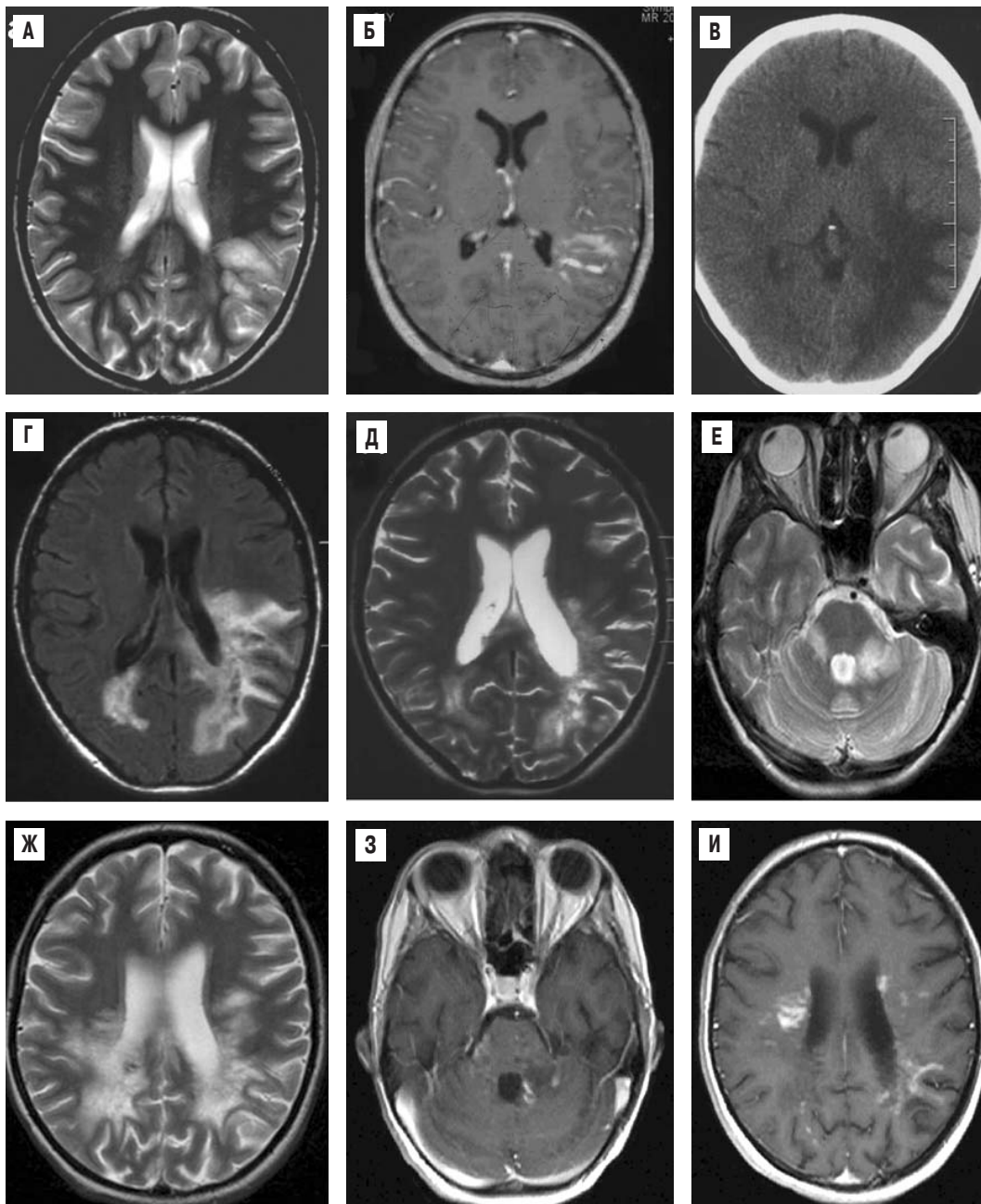


рис. 1: МРТ и КТ головного мозга пациентки с РС, вариант Марбурга (в динамике А–И)

Проведены иммунологические исследования на цитомегаловирус, вирус краснухи, простого герпеса, показавшие отрицательный результат; выявлено незначимое повышение Ig класса G к вирусу Эпштейна–Барра.

08 февраля 2007 г. больная поступает на стационарное лечение в Научный центр неврологии РАМН. При поступлении в неврологическом статусе: правосторонняя гемианопсия, правая глазная щель больше левой, вялая реакция зрачков на свет, ослаблена конвергенция, расходящееся косоглазие, горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, сглаженность правой носогубной складки; правосторонний гемипарез (в дистальном отделе руки – 4 балла, дистальном отделе ноги – 3,5–4 балла, в проксимальном отделе ноги – 3–3,5 балла); мышечная гипотония; оживление сухожильных и периостальных рефлексов, клонусы стоп, больше справа; интенция при выполнении координационных проб, больше справа, неустойчивость в пробе Ромберга, учащенное ночное мочеиспускание, паретико-атактическая походка с поддержкой, сенсомоторная афазия. На МРТ шейного и верхнегрудного отделов позвоночника и спинного мозга от 22.02.07 г. изменений в спинном мозге не выявлено.

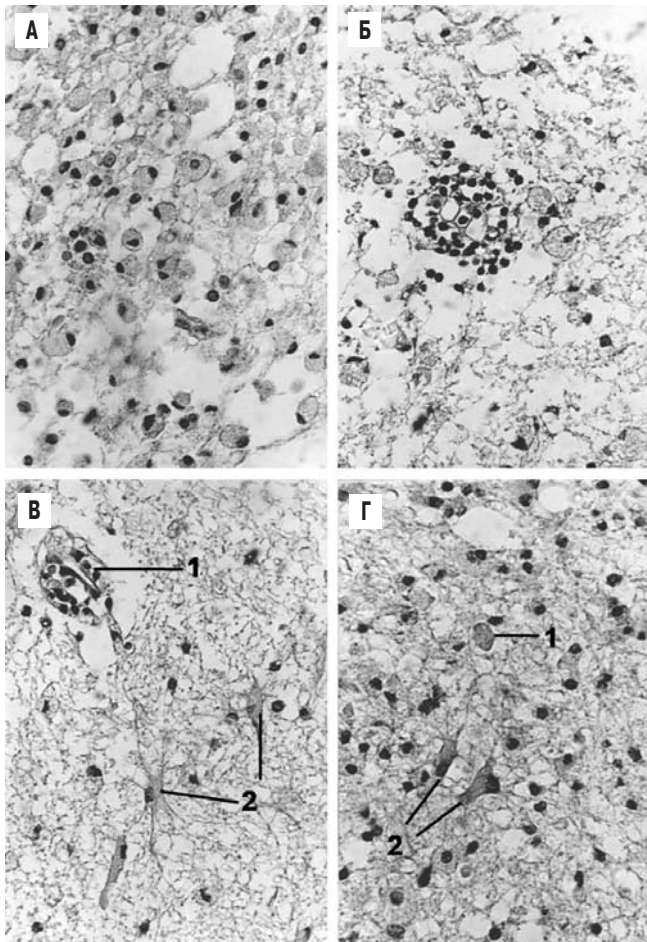


рис. 2: Морфологические изменения ткани головного мозга, характерные для очагового демиелинизирующего процесса, обнаруженные в биоптате А – скопления липофагов; б – лимфоцитарный инфильтрат вокруг микрососудов; В – макрофаги в стенке сосуда (1), гипертрофированные волокнообразующие астроциты (2); Г – аксональный сфероид (1), гипертрофированные волокнообразующие астроциты (2). А, Б, В, Г – окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

На фоне проведенного лечения (пульс-терапия солу-медролом в курсовой дозе 6,0 г, метаболические препараты, затем таблетированный преднизолон по 50 мг через день с последующим снижением и отменой в течение 3 недель) состояние несколько улучшилось: выросла сила в правых руке и ноге, улучшилось зрение, стала ходить без поддержки. Однако спустя 3 дня после отмены преднизолона отмечено ухудшение в виде нарастания шаткости при ходьбе, снижения зрения, появления слабости в левой руке. В течение 1 недели присоединилось головокружение, тошнота, рвота при перемене положения тела, периодические тонические судороги в правой ноге и левой руке с поворотом головы к правому плечу, перестала ходить. 26.03.07 г. пациентка вновь госпитализирована в Научный центр неврологии РАМН.

Неврологический статус: состояние тяжелое; глазные щели, зрачки равные; конвергенция ослаблена; реакция на свет вялая; горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайних отведениях; сглаженность правой носогубной складки; глотание не нарушено; девиация языка вправо; тетрапарез, больше в проксимальных отделах рук и ног (в руке – 3 балла, в ноге 2,5 – 3 балла); гипотония; сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, справа выше; брюшные не вызываются; клонусы стоп, больше левой; вынужденное положение тела: на спине, голова наклонена к правому плечу; рвота при перемене положения тела; периодически тонические судороги в правой ноге и левой руке с поворотом головы к правому плечу; сенсомоторная афазия.

Данные дополнительных методов исследования

За исключением печеночных трансфераз (АЛТ 132 Ед/л при норме 0–35, АСТ 51 Ед/л при норме 0–35), показатели крови и мочи в пределах нормальных значений. Жизненная емкость легких от 12.04.07 г. составила 1,37 л, что соответствует 45,9 % ДЖЕЛ, газовый состав крови в пределах нормальных величин. ЭКГ – синусовая тахикардия 108 уд. в минуту; выраженные диффузные изменения миокарда левого желудочка. По данным эхокардиографии (10.04.07 г.): гипокинез передней стенки левого желудочка в базальном и медиальном отделах; общая сократимость левого желудочка не нарушена (фракция выброса составляет 57%).

Несмотря на проводимое лечение (3 сеанса плазмафереза и 7 г общей дозы солу-медрола), с 30 марта присоединились расходящееся косоглазие за счет левого глаза, горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом, снижение глоточного рефлекса. С 02 апреля отмечены плевгия в левой руке, нарастание пареза в левой ноге, дисфагия, но регрессировал вертикальный нистагм. 11 апреля ввиду отсутствия эффекта от проводимой терапии назначен митоксантрон в дозе 10 мг/м². Состояние после первого введения митоксантрона оставалось относительно стабильным. С 12 по 30 апреля пациентка находилась на зондовом питании через назо-гастральный зонд. Спустя 10 дней отмечалась некоторая положительная динамика в виде нарастания силы в левых руке и ноге, а спустя еще неделю восстановление глотания. Однако при МРТ головного мозга до и после внутривенного введения контрастного вещества (Гадовист 7,5) от 23.04.07 г. (рис. 1 е, ж, з, и): в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга, теменных долях, правой височной доле, средних мозжечковых ножках, полушариях мозжечка, стволе мозга выявлялись очаги интенсивного сигнала и неоднородно накапливающие контрастное вещество.

Рекомендованной схемой назначения митоксантрона является 1 введение 1 раз в 3 месяца, однако в нашем случае это представлялось слишком большим временным интервалом. Учитывая небольшую положительную динамику после первого его введения, 10.05.07 г. митоксантрон назначен повторно в дозе 8 мг/м² в сочетании с 1 г солу-мед-рола. В течение недели отмечено повышение двигательной активности (сидит с опорой на подушки, стоит с поддержкой), регрессировали головокружение, тошнота и рвота при перемене положения тела. Пациентка была выписана из стационара.

В данном наблюдении выявление острого демиелинизирующего процесса по данным стереотаксической биопсии (при исключении инфекционной этиологии) позволили нам уже при первой госпитализации пациентки в Научный центр неврологии остановиться на диагнозе идиопатического воспалительно-демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы. Однако острое начало с монофазным течением, быстрым прогрессированием мультифокальной неврологической симптоматики и обширным поражением головного мозга по нейровизуализационным данным в течение 3,5 месяцев к моменту первой госпитализации были не характерными ни для одного из типичных вариантов течения этого заболевания. Указанные особенности позволили заподозрить одну из редких форм идиопатических воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС, которая рассматривается как вариант РС, вариант Марбурга.

В 1906 г. Отто Марбург описал наблюдение 30-летней женщины, у которой остро развились сонливость, головная боль, тошнота, рвота, нестабильность при ходьбе, левосторонний гемипарез с летальным исходом через 26 дней от начала болезни [8]. При гистологическом исследовании выявлены типичные для острого и подострого РС изменения белого вещества. Автор классифицировал этот случай как тяжелый острый вариант РС. С этого момента острая фульминантная форма РС с быстрым прогрессированием без ремиссий с летальным исходом описывается как вариант Марбурга [2]. В литературе опубликовано несколько других единичных описаний данного варианта РС, каждое из которых характеризовалось развитием в течение нескольких недель мультифокального неврологического дефицита с симптомами поражения большого мозга, мозжечка, ствола и спинного мозга с фульминантным течением и летальным исходом в течение от нескольких недель до нескольких месяцев [3].

При исследовании ЦСЖ обычно выявляется повышение уровня белка при нормальном или несколько повышенном количестве клеток обычно. Олигоклональные цепи отмечаются с меньшей частотой, чем при типичном РС [5]. При МРТ визуализируются большие очаги демиелинизации в головном и спинном мозге, часто с объемным воздействием вследствие сопутствующего отека. Также иногда выявляются еще и небольшие перивентрикулярные гиперинтенсивные очаги в режиме T2 [5]. При контрастном усилении может наблюдаться ограниченное накопление контрастного вещества [3]. Из МРТ-методик достаточно информативной является МР-спектроскопия, выявляющая паттерн изменений, характерных для демиелинизирующего процесса, а именно увеличение пика холина и снижение N-ацетил-аспартата. Однако более важное значение придается повторному проведению МРТ через короткие периоды времени с

целью выявления уменьшения или образования новых очагов, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с опухолью без проведения биопсии мозга [5].

Гистопатологические изменения при болезни Марбурга типичны для РС, но с более интенсивным и тяжелым демиелинизирующим и аксональным повреждением. Распространенная демиелинизация наблюдается в виде диффузного или мультифокального поражения белого вещества, которое сливается между собой; деструктивные процессы приводят к образованию кистозных изменений. Так как вариант Марбурга характеризуется прогрессирующим течением, очаги демиелинизации проходят последовательные стадии развития. Ранние гистопатологические изменения острого очага включают выраженную клеточную инфильтрацию, наличие гигантских астроцитов, иногда некроз и отсутствие образования глиальных волокон. Воспалительные инфильтраты в основном состоят из макрофагов, содержащих фрагменты миелина, позитивные на общий белок миелина (ОБМ). Аксональная патология также наблюдается в острых очагах в виде их набухания. При длительности заболевания более 2 месяцев клеточные скопления содержат астроциты и макрофаги с продуктами распада миелина. Различное количество олигодендроцитов и признаки ремиелинизации могут выявляться в подострых очагах [11].

Этиология и патогенез варианта Марбурга считаются сходными с типичным течением РС. Однако причины, определяющие подобное клиническое течение и нейроратологические изменения, точно не установлены. В одном наблюдении болезни Марбурга при аутопсийном исследовании было показано, что увеличение молекулярного веса ОБМ по сравнению с нормой или хроническим течением РС сопровождалось уменьшением катионного потенциала по сравнению с нормальным белым веществом [13]. Кроме этого было выявлено увеличение соотношения менее катионного основного цитрулинированного компонента C8 к наиболее катионному компоненту C1, что характерно для незрелой, нестабильной формы данного белка. В связи с этим было высказано предположение, что вариант Марбурга представляет собой генетический дефект, приводящий к развитию нестабильной формы миелина [3].

При варианте Марбурга в большинстве случаев прогноз неблагоприятный. Быстро прогрессирующее течение на протяжении нескольких месяцев заканчивается летальным исходом, который наступает в результате острого поражения нижних отделов ствола головного мозга или верхнешейных отделов спинного мозга. Однако, по мнению ряда авторов, раннее проведение иммуносупрессивной терапии может повлиять на выживание пациентов [9]. В некоторых случаях на фоне иммуносупрессии наблюдалась ремиссия заболевания с улучшением состояния.

Терапевтические подходы при варианте Марбурга включают проведение высокодозной терапии глюкокортикоидами. В литературе имеется описание пациентки с острым РС типа Марбурга с улучшением состояния на фоне терапии маннитолом и стероидной терапии, включавшей пульс-терапию метилпреднизолоном в курсовой дозе 6000 мг с последующим пероральным приемом преднизолона в течение 2 месяцев. В дальнейшем в ходе 4-летнего наблюдения отмечено типичное для ремиттирующего РС течение болезни [6]. В случаях, нечувствительных к стероидной тера-

пии, используется внутривенное введение Ig. Учитывая предполагаемое участие в патогенезе варианта Марбурга не только клеточного, но и гуморального иммунитета, возможно использование плазмафереза [12], который, как было показано, обладает терапевтическим эффектом [10].

Наконец, опубликовано описание одного наблюдения РС варианта Марбурга, в котором при отсутствии эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в курсовой дозе 5000 мг терапевтический эффект был отмечен после введения митоксантрона в максимальной дозе (12 мг/м²) с последующим дополнительным введением метилпреднизолона еще в дозе 5000 мг. Улучшение неврологических нарушений в данном случае началось через 10 дней после введения митоксантрона, через 1 год положительная динамика

была выявлена не только по клиническим, но и нейровизуализационным данным [7].

В заключение хочется отметить, что патоморфоз, характерный для РС в целом и обусловленный развитием современных высокотехнологических терапевтических подходов, наблюдается и при его атипичном течении, в частности, в варианте Марбурга. Если при его первых описаниях одним из характерных признаков считался неизбежный фатальный исход, то именно использование мощной иммуносупрессивной терапии (плазмаферез, высокодозная глюкокортикоидная терапия, митоксантрон) определяют некоторый оптимизм в отношении прогноза при течении РС по варианту Марбурга в настоящее время.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силюнова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе. В кн.: Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.). Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 158–180.
2. Allen I.V. Demyelinating diseases. In: Adams L.H., Corsellis J.A.N., Duchon L.W. (eds.). Greenfield's neurology. 4th ed. New York: Wiley Medical, 1985: 338–384.
3. Bachir K., Whitaker J.N. Handbook of multiple sclerosis. Williams & Wilkins, 2002.
4. Capello E., Mancardi G.L. Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2004; 25 (Suppl. 4): S361–363.
5. Giubilei F., Sarrantonio A., Tisei P. et al. Four-year follow-up of a case of acute multiple sclerosis of the Marburg type. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1997; 18: 163–166.
6. Jeffery D.R., Lefkowitz D.S., Crittenden J.P. Treatment of Marburg

- variant multiple sclerosis with mitoxantrone. *J. Neuroimaging* 2004; 14: 58–62.
7. Marburg O. Die sogenannte 'acute multiple Sklerose'. *Jhrb. Psychiatr. Neurol.* 1906; 27: 211–312.
8. Mendez M.F., Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or 'Marburg's disease'. *Neurology*; 1988: 1153–1155.
9. Rodriguez M., Karnes W.E., Bartleson J.D. et al. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993; 43: 1100–1104.
10. Wegner C. Pathological difference in Acute Inflammatory Demyelinating Diseases of the central nervous system. *Int. MS J.* 2006; 12: 12–19.
11. Weinshenker B.G. Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. *J. Clin. Apher.* 1999; 14: 144–148.
12. Wood D.D., Bilbao J.M., Connors P.O. et al. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 18–24.

Multiple sclerosis, the version of Marburg (clinical description)

O.V. Trifonova¹, A.V. Peresedova¹, M.N. Zakharova¹, I.A. Zavalishin¹, T.S. Gulevskaya¹, V.A. Morgunov¹,
 M.T. Krotenkova¹, A.G. Korshunov², L.V. Shishkina²

¹Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow

Key words: multiple sclerosis, Marburg type.

Marburg's variant is the rare form of multiple sclerosis (MS) with rapidly progressive course and appearance of pseudotumorous lesions of demyelination, as well as of typical for MS histopathological changes. In the paper the clinical case of morphologically confirmed Marburg's variant is described. The

overview of etiology, pathogenesis, morphology, MRI and therapy of this form of the disease is presented. Compared with the majority of observations, in our case the efficacy of combined immunosuppressive therapy is shown.