

Lhermitte-Duclos liga (displastinė smegenėlių gangliocitoma)

V. Jaškevičienė*

A. Tamašauskas*

R. Gleiznienė*

S. Jakštienė**

N. Vaičienė***

**KMU Neurochirurgijos klinika*

***KMU Radiologijos klinika*

****KMU Neurologijos klinika*

Santrauka. Lhermitte-Duclos liga (LDL) arba displastinė smegenėlių gangliocitoma yra retas susirgimas, kuriam būdingas lėtai progresuojantis smegenėlių žievės auglinis darinys. Vis dar diskutuojama apie šio pažeidimo kilmę – ar tai neoplazma, ar malformacija, ar hamartoma. Šios ligos priežastis ir patogenezė dar nėra žinoma. LDL dažniausiai pasireiškia trečią–ketvirtą gyvenimo dešimtmetį galvinių nervų pažeidimu, eisenos pakitimu ar staigiu neurologinių simptomų blogėjimu dėl besivystančios okliuzinės hidrocefalijos. Būdingas ligos derinys su kitomis įgimtomis malformacijomis. MRT metu randamas būdingas kontrasto nekaupiantis vingiuotas smegenėlių lapų sustorėjimas.

Straipsnyje apžvelgiama literatūra bei pristatomas 22 metų vyro, kuriam kliniškai bei radiologiškai nustatytas LDL, atvejis.

Raktažodžiai: Lhermitte-Duclos liga, displastinė smegenėlių gangliocitoma, smegenų malformacija, hamartoma.

Neurologijos seminarai 2006; 10(27): 46–49

Lhermitte-Duclos liga (LDL) arba displastinė smegenėlių gangliocitoma yra retas smegenėlių susirgimas, kuriam būdingas lokalus ar difuzinis smegenėlių vingių, vadinamų smegenėlių lapais, padidėjimas, paprastai apimantis vieną pusrutulį. Literatūroje ji dar vadinama difuzine smegenėlių žievės ganglioneuroma, gerybine smegenėlių hipertrofija, purkinjoma, smegenėlių hamartoma, displastine smegenėlių gangliocitoma, smegenėlių grūdėtojo sluoksnio ląstelių hipertrofija [1, 2].

Pirmą kartą LDL aprašyta 1920 metais Lhermitte ir Duclos. Jie pavadino ją difuzine mielinine smegenėlių žievės ganglioneuroma, nurodė jos navikinę kilmę – įgimtos malformacijos ir naviko, kylančio iš ganglinių ląstelių, derinį [3]. 1930 metais Bielschowsky ir Simons šią ligą pavadino hamartoma [4], 1943 metais Duncan ir Snodgrass pabrėžė gerybinę kilmę, nes tumoras atsiranda dėl ganglinių ląstelių hipertrofijos [5]. 1969 metais Ambler ir kt. teigė, kad LDL yra besidauginančių smegenėlių ląstelių liga, jis aprašė ir pirmąjį šeiminį atvejį [6]. Taigi vis dar diskutuojama, ar šis smegenėlių tumoras yra malformacija, hamartoma ar neoplasma.

1991 m. Padberg aprašė LDL ir daugybinių navikų – hamartomų sindromo derinį, dar vadinamą Cowdeno sindromu (CS). Pastarasis yra autosominiu dominantiniu bū-

du paveldimas navikinis sindromas, kuriam būdingas odos-gleivinių pažeidimas bei kitos sisteminės hamartomos. Dažnai kartu būna krūties, skydliaukės, virškinimo sistemos, urogenitalinės sistemos navikai [7]. 2000 m. Robinson su Cohen apibūdino šių sindromų visumą kaip naują fakomatozę, pavadindami ją „Cowden ir Lhermitte-Duclos ligos kompleksu (COLD)“ [8, 9]. Iki šiol ligos patogenezė nėra aiški.

Iki KT ir ypač MRT atsiradimo liga dažniausiai buvo diagnozuojama tik autopsijos metu. Jei iki 2000 m. literatūroje aprašyta 60 LDL atvejų [1], tai 2004 m. jau 150 atvejų [2]. Lietuvoje ši liga iki šiol nebuvo aprašyta.

2000 m. liga įtraukta pagal PSAO histologinę navikų klasifikaciją kaip I piktybiškumo laipsnio navikas. Trečiajame tarptautinės ligų klasifikacijos onkologijoje leidinyje (ICD-O) ji koduojama 9493/0 [1].

Tiriant autopsijos metu randama labai išplatėjusi smegenėlių žievė, sunykusi ar net visai išnykusi centrinė baltoji medžiaga. Histologiškai vietoj vidinio grūdėtųjų ląstelių sluoksnio stebimi dideli neuronai bei pakitę hipermielinizuoti aksonų pluoštai. Tai pakeičia *folia cerebelli* architektoniką, smegenėlių žievė atrodo tarsi apversta. Kai kada išplatėjusiam molekuliniam sluoksnyje šalia smulkių kraujagyslių randami kalcinatai. Manoma, kad tai patologiškai padidėję kapiliarai [1, 8]. Baltojoje medžiagoje dažnai stebima žymi vaskulinė proliferacija ir vakuolizacija [10].

Klinika prasideda įvairiame amžiuje, dažniausiai 30–40 metų, bet aprašyta atvejų nuo kūdikystės iki 74 me-

Adresas:

N. Vaičienė

KMUK Neurologijos klinika

Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas

El. paštas: nerija.vaiciene@takas.lt

tų [1, 2]. Vyrų ir moterų serga vienodai, nors yra duomenų, nurodančių dažnesnį jaunų vyrų sergamumą [11]. Susirgimo klinika labai įvairi, dažnai būdingas ilgas besimptomis periodas. Kliniką apsprendžia užpakalinės daubos tūrinis procesas, sukeliantis galvos skausmą, ataksiją, regejimo sutrikimą, kitų galvinių nervų pažeidimą. Net 60–70% atvejų pirmiausia pasireiškia smegenėlių simptomatika. Tai gali būti pirmasis ir vienintelis simptomas. Pradžioje ligoniai skundžiasi svaigimu, mėtymu į šalis, stebimas nistagmas, disartrijs, smegenėlių ataksija. Antroje vietoje pagal dažnį yra padidėjusio galvosspūdžio simptomai – galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, pusei ligoninių randama optinių nervų papilų edema. Minėti simptomai intensyvėja navikui augant, gali vystytis hidrocefalinis-okliuzinis sindromas. Minėti reiškiniai gali būti stebimi ligos pradžioje arba išsivystyti tik vėlesnėse stadijose, progresuojant masės efektui [1, 8, 11, 12]. Gali atsirasti atminties sutrikimų, sąmonės netekimo paroksizmų, epilepsijos priepuolių, kurie gali pasireikšti ligos eigoje ar net būti pirmuoju simptomu. Pažymėtina, kad sergant šia liga būna dažnos lydinčios malformacijos [8]. Šių malformacijų įvertinimas gali padėti nustatyti LDL diagnozę. Dažniausios lydinčios malformacijos išvardytos 1 lentelėje.

Liga gali trukti nuo kelių mėnesių iki daugiau kaip 10 metų [1, 8]. Todėl rekomenduojamas nuolatinis neurologinis būklės ir pokyčių smegenėlėse stebėjimas, kartojant MRT, kitų organizmo sistemų stebėjimas dėl galimų auglių vystymosi.

LDL diagnozuojama vaizdiniais tyrimais. Kompiuterinėse tomogramose LDL gali imituoti užpakalinės kaukolės daubos naviką. Matomas blogai ribotas hipodensinis ar izodensinis pakenkimas, nekaupiantis kontrastinės medžiagos. Gali būti IV skilvelio deformacija ar dislokacija, taip pat kalcinatai ir vidinė hidrocefalija [13, 14]. MRT yra pasirinkimo tyrimas, diagnozuojant LDL, kur matomi kontrasto nekaupiantys sustorėję smegenėlių žievės lapai, kurie praranda antrinius vingius ir asimetriškai padidina pakenkto smegenėlių pusrutulio apimtį. Būdinga, kad T1 režimu pakitimai yra hipointensiniai, nekaupiantys arba labai silpnai kaupiantys kontrastą. Kontrasto nekaupimas nurodo tik nežymiai pažeistą hemoencefalinį barjerą bei ekstrakelulinės edemos nebuvimą. T2 režimu labai charakteringa hiperintensinio signalo zona su juostomis, atspindinčiomis padidėjusius smegenėlių vingius [13, 14]. Pastaraisiais metais atliekami funkciniai vaizdiniai tyrimai suteikia dar daugiau informacijos ir leidžia prognozuoti ligos eigą [16].

Gydymas. Nustačius smegenėlių gangliocitomą, paprastai rekomenduojamas operacinis gydymas bei histologinis jos verifikavimas. Anksti diagnozavus ligą, gali būti skiriamas konservatyvus simptominis gydymas. Laikomasi strategijos „laukti ir stebėti“ [12]. Esant hipertenziniam sindromui skiriama dehidracija, kartojantis epilepsijos priepuoliams – vaistai nuo epilepsijos. Jei navikas progresuoja arba ryškėja vidinė hidrocefalija, reikia skubiai operuoti [2, 8]. Kai kurie autoriai anksti rekomenduoja planinį chirurginį gydymą, nes pastarasis, jų nuomone, gali sumažinti klinikinius simptomus. Optimalus yra radikalus chirurginis gydymas, tačiau jis ne visuomet įmanomas. Esant

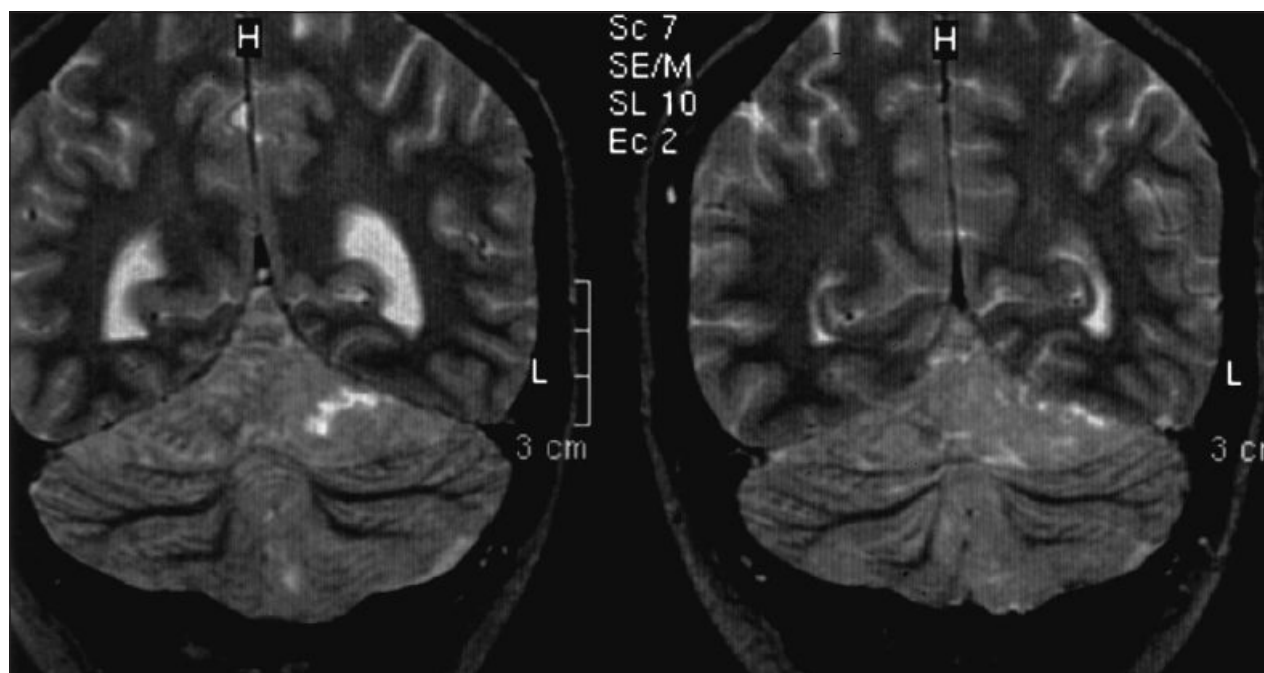
1 lentelė. Lhermitte-Duclos ligą lydinčios malformacijos

<p>Dažnos malformacijos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Megalocefalija Megalencefalija Hidrocefalija Syringomielija Skeleto anomalijos: <ul style="list-style-type: none"> Polidaktilija Sindaktilija Veido asimetrija
<p>Retos malformacijos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odos ir gleivinių pažeidimai: <ul style="list-style-type: none"> Lipomos Neurofibromos Hemangiomos Liežuvio papulės Gleivinių hiperplazija Gerybiniai pažeidimai: <ul style="list-style-type: none"> Skydliaukėje Krūtyse Virškinimo sistemoje Gimdoje ir jos prieduose Piktybiniai pažeidimai: <ul style="list-style-type: none"> Urogenitalinėje sistemoje Krūtyse Skydliaukėje

daliniam gangliocitomos šalinimui, dažnesni recidyvai [2]. Spindulinis gydymas netaikomas, vertinamas kaip neefektyvus [8].

Atvejo aprašymas. 22 metų pacientas M. S. nuo 2003 m. spalio mėnesio stebimas ir gydomas KMUK nervų sistemos ligų ambulatoriniame skyriuje. Jis kreipėsi dėl spaudžiančio pobūdžio galvos skausmo, aptemimų akyse, galvos svaigimo, pasikartojančių epilepsijos priepuolių, blogos atminties ir orientacijos.

Antras vaikas iš dviejų vaikų šeimos, gimė laiku, normaliai. Nežymiai vėlavo fizinė raida. Nuo 3–4 metų mama pastebėjo epizodus, kai vaikas atsijungdavo, nebendraudavo, žvilgsnis būdavo nereikšmingas, trukdavo 10–20 sekundžių, kartodavosi vieną kartą per mėnesį ar rečiau. Buvo įtarta epilepsija, skirtas karbamazepinas, žymesnio efekto negauta, be to, pacientas vaistą vartojo nereguliariai, nes minėti priepuoliai nevargino. Kadangi sulėtėjo vaiko psichinė raida, nuo 8 metų pradėjo mokytis spec. mokykloje-internate. 1990 metais patyrė lengvą galvos smegenų traumą, po kurios padažnėjo būsenos, kai imdavo svaigti galva, aptemdavo akyse, apimdavo jausmas, kad praras sąmonę, skubėdavo atsigulti. Paprastai tuo paroksizmai ir pasibaigdavo, kartodavosi 1–2 kartus per mėnesį, vaistų nuo epilepsijos nevartojo. Nuo 1995 metų nuolat randami staziniai pokyčiai akių dugnuose. Savijautai negerėjant, 2003 metais stacionarizuojamas nervų ligų skyriuje pagal gyvenamąją vietą, patvirtinta židininės epilepsijos diagnozė. Atliktoje MRT smegenėlių kairiajame pusrutulyje stebėti pakitimai, kurie buvo vertinti kaip įgimta anomalija. Nukreiptas į KMUK ištirti dėl epilepsijos ir hipertenzinio sindromo bei pakitimų MRT. Konsultuotas 2003 m. spalio mėnesį ir 2005 m. kovo mėnesį.



1 pav. T2W (TR 2500 ms, TE 90 ms) režimas, koronarinė plokštuma

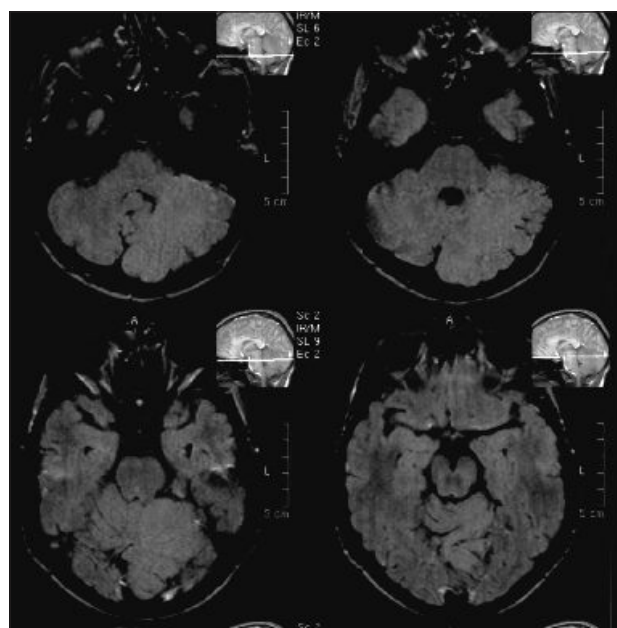
2003 m. spalio mėnesį skundėsi galvos svaigimu, aptemimais akyse, retais sąmonės atsijungimo paroksizmais. Somatinė būklė – be žymesnių nukrypimų nuo normos, tik kūne gausu įvairaus diametro apgamų. Galvos apimtis – 56 cm, ūgis – 165 cm, svoris – 56 kg.

Neurologinė būklė: horizontalus nistagmas į abi puses, ryškesnis į kairę. Kiti galvos nervai be pakitimų. Galūnių judesiai normalūs, raumenų tonusas nepakitęs. Rankose ir kojose refleksai normalūs, lygūs. Patologinių refleksų nėra. Pilvo odos refleksai gaunami abipusiai, nepakitę. Eiseina nesutrikusi. Apsunkintoje Rombergo padėtyje svyra į kairę. Piršto-nosies mėginį kairiąja ranka atlieka kiek netiksliai. Akių dugnuose optinių nervų diskų ribos neryš-

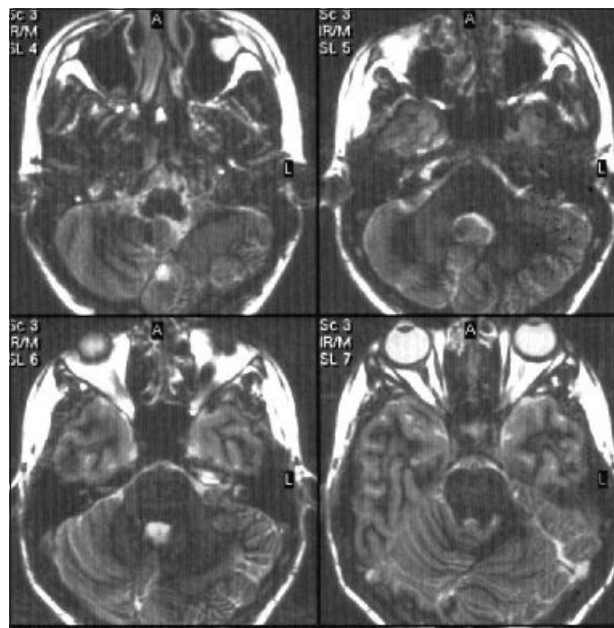
kios, venos plačios, vingiuotos, stebimi optinių diskų netolygūs iškilimai. Atliktas intelekto tyrimas Vekslerio metodu, IQ – 58.

Apžvalginėje EEG stebimi grupiniai epilepsiforminių bangų iškrūviai kairėje frontotemporalinėje zonoje su generalizacija.

MRT (2003.09.), skenuota aksialinėje ir koronarinėje plokštumose, T2W/FLAIR, T2W/SE, T1W/IR režimais. Kairysis smegenėlių pusrutulis didesnės apimties, deformuotas, viršutinėje kairėje pusrutulio dalyje matoma švelniai hiperintensinio signalo T2W/FLAIR režimu ir hiperintensinio signalo T2W režimu zona su pilko signalo juostelėmis. T1W/IR režimu – pilko signalo zona. Deformuota



2 pav. T2W/FLAIR (TR 5000 ms, TE 80 ms) režimas, aksialinė plokštuma



3 pav. T1W/IR (TR 1800 ms, TE 25 ms, TI 400 ms) režimas, aksialinė plokštuma

IV skilvelio kairioji kišenė. *Vermis cerebelli* apatinės dalies hipoplazija. Kontrastinės medžiagos kaupimo nėra. Išvada: pakitimai būdingi displastinei gangliocitomai (1–3 pav.).

Remiantis klinika ir pakitimais MRT diagnozuota Lhermitte-Duclos liga (*Gangliocytoma cerebelli hemispherii sin*). Gydomui rekomenduota 600 mg finlepsino parai. Ligonis buvo paliktas tolesniam stebėjimui.

Po 1,5 metų atvyko pakartotiniam patikrinimui ir ligos eigai įvertinti. Savijauta išliko panaši. Paroksizmai su sąmonės netekimu nesikartojo. Tvarkingai vartojo karbamazepiną. Mokėsi 11 klasėje specialioje mokykloje. Somatinė ir neurologinė būklė nekito, intelektas toks pat. Akių dugne išlieka abiejų regos nervų neryškios ribos. EEG išlieka generalizuoti epilepsiforminiai iškrūviai su maksimalia amplitudė kairėje frontalinėje srityje. Po 1,5 metų atliktoje MRT radiniai identiški.

Ištirti abu tėvai, jų neurologinė būklė normali, atliktoje MRT pakitimų nerasta.

Tartasi dėl paciento operacinio gydymo: savijautai neblogėjant, galvos skausmui nestiprėjant, neprogresuojant staziniams pokyčiams akių dugnuose, esant kompensuotiems epilepsijos priepuoliams bei stabiliems pakitimams MRT, nutarta neoperuoti. Pacientas ir jo tėvai perspėti, kad pablogėjus savijautai būtina nedelsiant atvykti pas neurochirurgą konsultuotis dėl operacinio gydymo.

APIBENDRINIMAS

LDL – gerybinės kilmės smegenėlių hamartoma yra reta liga, vis dėlto turėtų būti įtarta jauniems žmonėms, turintiems progresuojančią užpakalinės daubos tūrinio proceso simptomatiką. Atliekant MRT galima nustatyti tipinius pakitimus, atspindinčius nenormaliai sustorėjusius smegenėlių vingius, nekaupiančius kontrasto. Svarbu įvertinti ir stebėti kitų organizmo sistemų būklę dėl padidėjusios hamartomų ar kitų auglių rizikos, susijusios su galimu Cowden sindromu. Operacinio gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo neurologinės simptomatikos progresavimo bei okliuzinio hidrocefalinio sindromo atsiradimo.

Gauta:
2006 01 23

Priimta spaudai:
2006 02 10

Literatūra

- Kleihues P, Cavence WK, eds. Pathology genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2000; 235–7.
- Perez-Nunez, Lagares A, Benitez J. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2004; 146: 679–90.
- Lhermitte J, Duclos P. Sur un ganglioneurome diffus du cortex du cervelet. *Bull Assoc Fr Etud Cancer* 1920; 9: 99–107.
- Bielschovsky M, Simons A. Über diffuse Hamartome (Ganglioneurome) des Kleinhirns und ihrer Genese. *J Psychol Neurol* 1930; 41: 50–75.
- Duncan D, Snodgrass SR. Diffuse hypertrophy of the cerebellar cortex (Myelinated Neurocytoma). *Ach Neurol Psychiatr* 1943; 50: 677–84.
- Ambler M, Pogacar S, Sidman R. Lhermitte-Duclos disease (granule cell hypertrophy cerebellum): pathological analysis of the first familial cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1969; 28: 622–47.
- Padberg GW, Schot DI, Vielvoye GJ, Bots GTAM, de Beer FC. Lhermitte-Duclos disease and single phacomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 517–23.
- Nowak DA, Trost HA. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm? *Acta Neurologica Scandinavica* 2002; 105: 137–45.
- Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: characterization of a new phacomatosis. *Neurosurgery* 2000; 46: 371–83.
- Abel TW, Baker SJ, et al. Lhermitte-Duclos disease: a report of 31 cases with immunohistochemical analysis of the PTEN/AKT/mTOR pathway. *Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(4): 341–9.
- Youmans Julian R. *Neurological surgery*. Vol. 4. Philadelphia, 1996; 2665–6.
- Capone Mori A, Hoeltzenbein M, et al. Lhermitte-Duclos disease in 3 children: a clinical long-term observation. *Neuropediatrics* 2003; 34(1): 30–5.
- Verdu A, Gardé T, Maedro S. Lhermitte-Duclos disease in a ten-year-old child: clinical follow-up and neuroimaging data from birth. *Rev Neurol* 1998; 27(158): 597–600.
- Ashley DG, Zee CS, et al. Lhermitte-Duclos disease: CT and MR findings. *J Comp Asst Tomogr* 1990; 14: 984–7.
- Shanley DJ, Vasalo CJ. Atypical presentation of Lhermitte-Duclos disease: preoperative diagnosis with MRI. *Neuroradiol* 1992; 34: 102–3.
- Klish J, Juengling F, Spreer J, Koch D. Lhermitte-Duclos disease: Assessment with MRI, Positron Emission Tomography, Single-photon Emission CT and MR Spectroscopy. *AJNR* 2001; 22: 824–30.

V. Jaškevičienė, A. Tamašauskas, R. Gleiznienė,
S. Jakštienė, N. Vaičienė

LHERMITTE-DUCLOS DISEASE (DYSPLASTIC CEREBELLAR GANGLIOCYTOMA)

Summary

Lhermitte-Duclos disease (LDD) or dysplastic cerebellar gangliocytoma is a rare disorder characterized by a slowly progressive unilateral tumor mass of a cerebellar cortex. The debate whether it represents a neoplastic, malformative or hamartomatous lesion is still in progress. The nature and pathogenesis of this disease remain unknown. LDD usually occurs in the third to fourth life decades with the symptoms of cranial nerve palsies, unsteadiness of gait, ataxia and sudden neurological deterioration as a result of occlusive hydrocephalus. Associations with other congenital malformations are common. MRI is the diagnostic tool of choice which reveals characteristic non-enhancing gyriform patterns with enlargement of cerebellar folia.

The paper deals with review of the literature and presents a case report of 22 years old male who was diagnosed having Lhermitte-Duclos syndrome based on clinical and typical MRI picture.

Keywords: Lhermitte-Duclos disease, dysplastic cerebellar gangliocytoma, cerebral malformation, hamartoma.