



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© CC BY Коллектив авторов, 2019
УДК 616.832.61-036.11.019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-68-73

А. В. Купаева*, Л. Г. Заславский, Е. А. Скорнякова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

ОСТРЫЙ ГЕМИЦЕРЕБЕЛЛИТ У ВЗРОСЛЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Поступила в редакцию 19.06.18 г.; принята к печати 21.05.19 г.

Резюме

Острый церебеллит — распространенный в детской популяции воспалительный синдром, гораздо реже встречающийся у взрослых. Описания острого церебеллита у взрослых, в частности, ассоциированного с болезнью Крона, в доступной нам русскоязычной литературе найдено не было. В приведенном случае наблюдался острый гемицеребеллит у 45-летней пациентки с длительным анамнезом болезни Крона, получавшей Месалазин в качестве базисной терапии, а также перенесшей резекцию илеотрансверзоанастомоза и резекцию тонкой кишки за 2 месяца до появления неврологической симптоматики. Заболевание дебютировало с сильной головной боли и левосторонней мозжечковой симптоматики. Проведенная магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила признаки выраженного отека левого полушария мозжечка, слабое лептоменингеальное накопление контрастного вещества по ходу борозд, нарушение ликвородинамики. Люмбальная пункция была ограничена возможностью развития дислокационного синдрома. После проведенной внутривенной пульс-терапии Метилпреднизолоном отмечался полный регресс симптоматики и уменьшение патологических изменений при контрольной МРТ. В течение последующего года рецидивов заболевания не было, отмечался единичный судорожный эпизод на фоне смены базисной терапии болезни Крона на Адалimumаб. В данном случае, вероятнее всего, имеет место иммуноопосредованная природа гемицеребеллита, в пользу чего говорят временная взаимосвязь с повышением активности течения болезни Крона и значительный положительный ответ на пульс-терапию кортикостероидами. Известно, что воспалительные заболевания кишечника имеют множество внекишечных проявлений, в том числе и неврологического характера. Возможной общей патогенетической основой системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, как, например, болезнь Крона и аутоиммунный церебеллит, в нашем случае можно считать нарушение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: острый аутоиммунный гемицеребеллит при болезни Крона, обзор литературы и собственное наблюдение

Для цитирования: Купаева А. В., Заславский Л. Г., Скорнякова Е. А. Острый гемицеребеллит у взрослых: обзор литературы и собственное наблюдение. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2019;26(1):68–73. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-68-73.

* **Автор для связи:** Алина Витальевна Купаева, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45-49. E-mail: a.kupaeva@centrem.com.

© CC BY Composite authors, 2019
UDC 616.832.61-036.11.019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-68-73

Alina V. Kupaeva*, Evgenia A. Skornyakova, Leonid G. Zaslavskii

Leningrad Regional Clinical Hospital, Russia, St. Petersburg

ACUTE HEMICEREBELLITIS IN ADULTS: LITERATURE REVIEW AND PERSONAL OBSERVATION

Received 19.06.18; accepted 21.05.19

Summary

Acute cerebellitis is a common inflammatory syndrome typically occurring in children and only on very rare occasions in adults. Thus, there was no description of acute cerebellitis, associated with Crohn's disease, found in Russian sources of literature. We reported a case of acute cerebellitis in 45-year-old woman with a long history of Crohn's disease treated with Mesalazine as a basic therapy and a resection of ileotransversoanastomosis together with small intestine two months before the onset of neurological symptoms. She first presented with severe headache and left-sided cerebellar dysfunction. The MRI showed signs of pronounced edema of the left hemisphere of the cerebellum, pial Gd-enhancement along the cerebellar folia, difficulty of CSF-

flow. The application of lumbar puncture was impeded by the possibility of complications, such as brain herniation. Treatment with high-dose intravenous Methylprednisolone resulted in clinical and radiological improvement. Over the following year, her clinical status remained unchanged, except for one case of epileptic seizures as a result of switching of basic therapy of Crohn's disease on Adalimumab. In this case, hemicerebellitis most likely has an immune-mediated nature. The temporal relationship with increased activity of Crohn's disease and a significant positive response to corticosteroid therapy favored this hypothesis. It was known that inflammatory bowel diseases (IBD) had many extra-intestinal manifestations including neurological ones. With regard to that, the alterations in gut microbiota could be a possible common base for systemic inflammatory and autoimmune diseases, such as Crohn's disease or autoimmune cerebellitis, described in this study.

Keywords: acute autoimmune hemicerebellitis in Crohn's disease, review of literature and personal observation

For citation: Kupaeva A. V., Skornyakova E. A., Zaslavskii L. G. Acute hemicerebellitis in adults: literature review and personal observation. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(1):68–73. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-68-73.

* **Corresponding author:** Alina V. Kupaeva, Leningrad Regional Clinical Hospital, 45-49 Lunacharskogo street, St. Petersburg, Russia, 194291. E-mail: a.kupaeva@centrem.com.

ВВЕДЕНИЕ

Острый церебеллит (ОЦ) является редким синдромом воспалительной природы, чаще первично-инфекционной (вызванный вирусом Западного Нила, EBV, VZV, *Mycoplasma pneumoniae*). Возможна постинфекционная или поствакцинальная этиология, ятрогенная (воздействие лекарств, в частности, Изониазида). Однако часто этиологический фактор остается неопределенными. Случаи ОЦ лучше изучены у детей — заболевание чаще монофазное, может иметь доброкачественное течение с самопроизвольным разрешением, или фульминантное — с обширным повреждением мозжечка и необходимостью кортикостероидной терапии, а также, зачастую, проведения нейрохирургического вмешательства — дренирования желудочков головного мозга или декомпрессии задней черепной ямки. Данная патология у взрослых встречается гораздо реже, а случаи псевдотуморозного гемицеребеллита относятся к казуистике. Существуют определенные различия в течении заболевания у детей и взрослых: если среди детей причиной острого церебеллита является инфекционный патоген, с положительным исходом и полным восстановлением в 50–86 % случаев, то у взрослых более распространены параинфекционная и паранеопластическая причины, в половине случаев после разрешения церебеллита сохраняются неврологические осложнения [1].

По данным литературы [2], ОЦ чаще страдают женщины (63 %), средний возраст заболевания среди взрослого населения — 36 лет. Клиническая картина ОЦ чаще представлена головной болью, тошнотой/рвотой, атаксией. Диагностический план включает нейровизуализацию (предпочтительно магнитно-резонансную томографию (МРТ)), обследование цереброспинальной жидкости, однако стоит учитывать значительный риск развития дислокационного синдрома. Лечение ОЦ зависит от этиологии и характера осложнений. При подозрении на инфекционную природу заболевания следует немедленно начать соответствующую противомикробную и противовирусную терапию [3]. В случае отека мозжечка и гидроцефалии рекомендуется введение глюкокортикостероидов (ГКС), что актуально также и при вероятной

дизиммунной этиологии [4]. Нейрохирургическое вмешательство может быть необходимо для предотвращения дислокации. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с инсультом мозжечка, инфекционным менингоэнцефалитом, острым диссеминированным энцефаломиелитом, опухолью мозжечка (особенно когда МРТ-находки ограничены только одним полушарием мозжечка — гемицеребеллит) и задней обратимой лейкоэнцефалопатией [2].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем случай острого гемицеребеллита у молодой женщины с болезнью Крона.

Пациентка, 45 лет, поступила в ЛОКБ с жалобами на эпизодическую пульсирующую головную боль в затылочной области, распирающую боль в лобной области, выраженную шаткость при ходьбе (невозможность самостоятельного передвижения). Впервые отметила выраженную головную боль, сопровождающуюся чувством тошноты, за 8 дней до госпитализации во время перелета из Испании. В дальнейшем в течение 4 дней присоединилась незначительная дизартрия, затем еще через 4 дня появились рвота, выраженная шаткость при ходьбе, падения. Боль кратковременно купировалась приемом спазмолитиков. Была выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 1) — слабое лептоменингеальное накопление контрастного вещества по ходу борозд левого полушария мозжечка, МР-картина выраженного отека кортикального отдела левого полушария мозжечка и верхнего отдела червя мозжечка с МР-признаками нарушения ликвородинамики на уровне каудального отдела Сильвиева водопровода и IV желудочка. Неврологический осмотр выявил грубую левостороннюю динамическую и статиколокомоторную атаксию, незначительную дизартрию. Из дополнительных исследований: в клиническом анализе крови — незначительный лейкоцитоз до $13,66 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $333 \cdot 10^9/\text{л}$. Иммуноферментный анализ крови на ВИЧ, ПЦР крови на вирус Эпштейн — Барра — отрицательны. В связи с выраженным отеком левого полушария мозжечка и опасностью дислокационного синдрома, проведение люм-

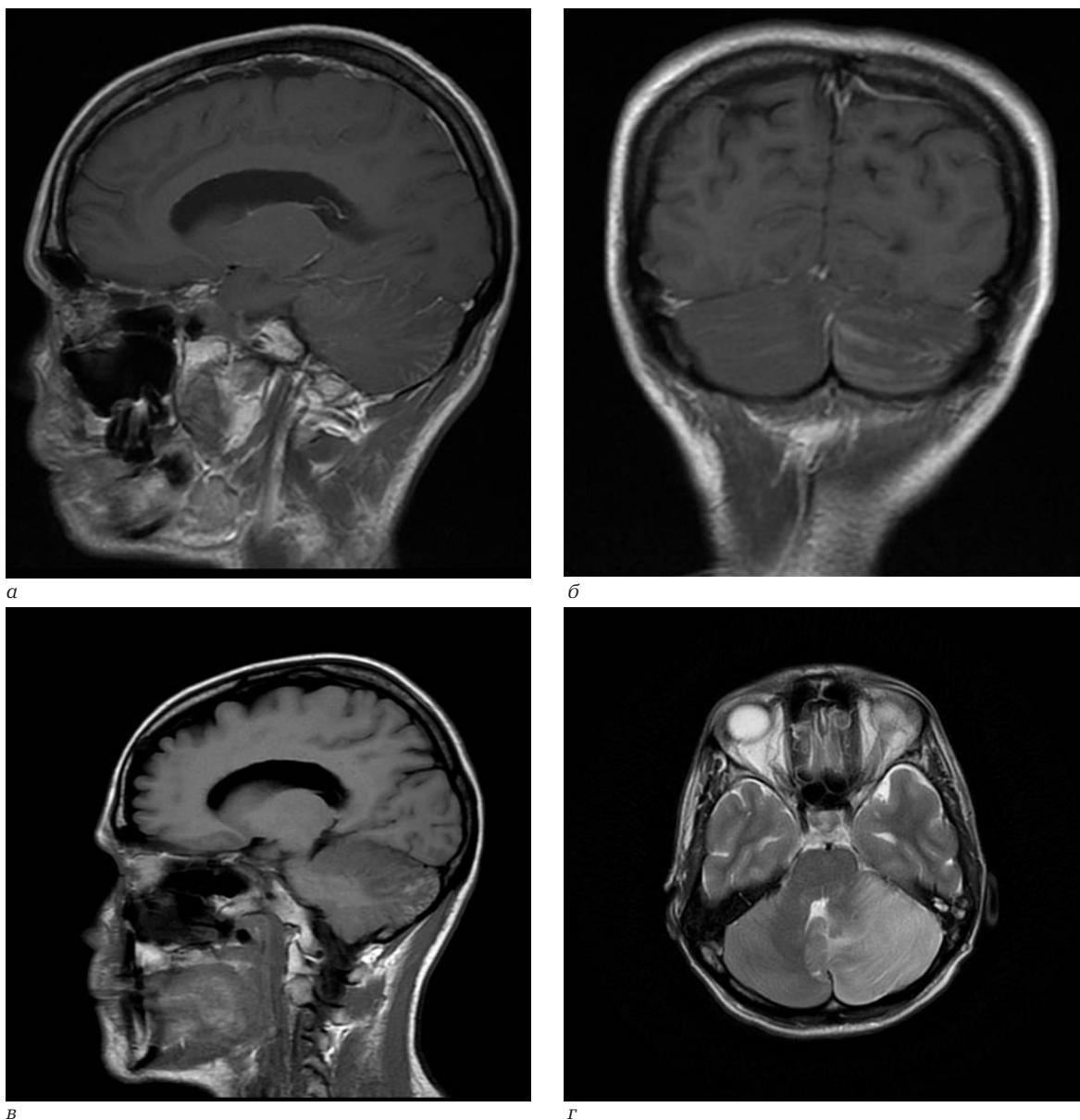


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастированием на момент госпитализации. МР-признаки накопления контрастного вещества мягкой оболочкой головного мозга по ходу борозд левого полушария мозжечка: а – T1-ВИ, сагиттальный срез; б – T1-ВИ, корональный срез; в – FLAIR; г – МР-признаки выраженного кортикального отека левого полушария мозжечка и верхнего отдела червя мозжечка, T2-ВИ

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement at hospitalization. MRI signs of pial Gd-enhancement along the cerebellar folia of the left hemisphere of the cerebellum: а – T1-sequence, sagittal slice; б – T1-sequence, coronal slice; в – FLAIR; г – MRI signs of pronounced cortical edema of the left hemisphere of the cerebellum and upper part of the cerebellar vermis, T2-sequence

бальной пункции и анализ ликвора не представилось возможными.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение длительного времени страдает от болезни Крона (илеоколит, стриктурирующая и свищевая форма, высокой степени активности). Получает постоянную базисную терапию Месалазином. Проведены правосторонняя гемиколэктомия в 2005 г., резекция илеотрансверзоанастомоза и резекция тонкой кишки в 2017 г. (за 2 месяца до появления вышеуказанных жалоб).

Ex juvantibus была назначена пульс-терапия Метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 5,

на фоне которой отмечалась выраженная положительная динамика состояния в виде полного регресса симптоматики в течение 5 дней.

В течение последующих 6 месяцев рецидивов заболевания не отмечалось. На контрольной МРТ головного через 2 месяца заметно значительное уменьшение выраженности воспалительного процесса, отсутствие отека кортикального отдела левого полушария мозжечка (рис. 2). На фоне смены терапии болезни Крона на Адалimumаб отмечался единичный эпизод клонических судорог, не потребовавший медицинского вмешательства.

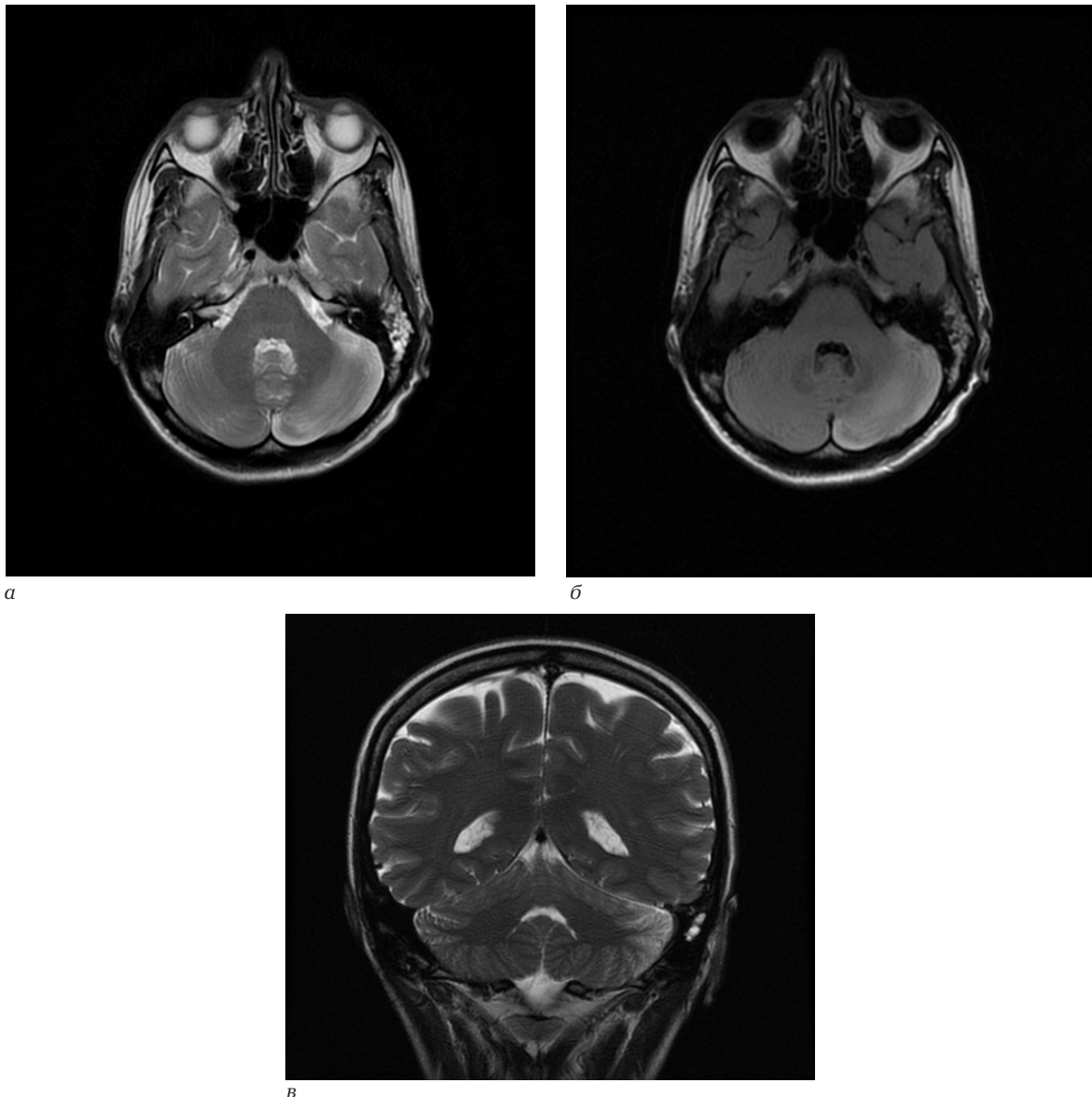


Рис. 2. МРТ головного мозга без контрастного усиления через 2 месяца после проведенной терапии. Выраженное уменьшение отека левого полушария мозжечка: *а* – T2-ВИ; *б* – FLAIR; *в* – T2-ВИ
Fig. 2. MRI of the brain without contrast enhancement 2 months following treatment. Significant decrease in the edema level of the left hemisphere of the cerebellum: *a* – T2 sequence; *б* – FLAIR sequence; *в* – T2 sequence

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона и язвенный колит, имеют множество внекишечных проявлений, среди которых встречаются также и осложнения со стороны нервной системы. Неврологические и нейропсихиатрические осложнения встречаются в 33–67 % случаев пациентов с болезнью Крона [4]. Крайне любопытной представляется связь аутоиммунного процесса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и головного мозга. Кроме ВЗК, воспалительные изменения центральной нервной системы и, в частности, мозжечка были отмечены при целиакии – в этом случае аутоиммунную этиологию повреждения подтверждала обширная Т-клеточная инфильтрация с образованием периваскулярных манжет в моз-

жечке по данным морфологического исследования у пациентов с атаксией [5]. Кроме того, доказана несомненная роль микробиоты в развитии системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, ВЗК, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [6, 7], что, вероятно, является общей патогенетической основой как болезни Крона, так и аутоиммунного гемипареза – в нашем случае.

Патогенетически можно выделить, как минимум, 6 путей повреждения центральной и периферической нервной системы при ВЗК, которые могут присутствовать как отдельно, так и воздействовать комплексно: мальабсорбция и связанная с ней алиментарная недостаточность (в особенности витамины В1, В12, D, E, фолиевая кислота, нико-

тинамид); метаболиты; инфекции как следствие иммуносупрессии; побочные действия терапии и ятрогенные воздействия хирургических вмешательств; тромбоэмболии (гиперкоагуляция, вероятно, связанная с увеличенной продукцией таких цитокинов, как ИЛ-6), а также иммунологические нарушения [10]. Кроме того, к этим механизмам можно отнести и неспецифическое нейрональное воздействие кишечных заболеваний на нервную систему — теория «оси желудочно-кишечный тракт — мозг» [8].

Несмотря на ограниченные возможности проведения дифференциального диагноза, временная взаимосвязь с повышением активности течения болезни Крона, выраженный положительный ответ на пульс-терапию кортикостероидами, исключение наиболее вероятной инфекционной патологии, а также анализ аналогичных случаев в литературе поддерживают теорию иммуноопосредованной природы гемицеребеллита. Появление судорожного синдрома на фоне ВЗК также широко освещено в литературе — эпилепсия встречается в 3,5–5,9 % случаев и потенциально связывается с гиперкоагуляцией, воспалительными и генетическими факторами [9]. Судороги чаще тонико-клонические, однако комплексные парциальные судороги также встречаются.

Следует отметить, что в доступной нам русскоязычной литературе случаи острого церебеллита (в том числе связанного с болезнью Крона) у взрослых не были найдены, имеется несколько зарубежных публикаций [6, 11, 12]. Так, в аналогичном случае описано фульминантное течение церебеллита у 41-летнего мужчины, дебютировавшее с головной боли и мозжечковой дисфункции и возникшее через месяц после резекции подвздошной кишки по поводу болезни Крона. По результатам проведенного МР-исследования были выявлены изменение Т2-сигнала в области мозжечка, локальное накопление контраста оболочками головного мозга и признаки отека мозжечка. Течение заболевания осложнилось обструктивной гидроцефалией, вентрикулостомией с последующим внутрижелудочковым кровоизлиянием, а также тромбозом левого поперечного синуса. Кортикостероидная пульс-терапия и антикоагулянтная терапия привели к выраженному клиническому и радиологическому улучшению. Спустя 13 месяцев, на фоне обострения болезни Крона, развился асимптоматичный радиологический рецидив. Была проведена терапия Метилпреднизолоном 5 г и Азатиоприном 200 мг в день, в результате чего состояние было стабилизировано [11].

В заключение отметим, что описание данного случая является важным, поскольку в очередной раз обращает наше внимание на необходимость более детального изучения проблемы взаимосвязи патологии ЖКТ и нервной системы, что может

приблизить к пониманию общности и системности иммунологических нарушений, а также выработать оптимальные терапевтические подходы.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kornreich L., Shkalim-Zemer V., Levinsky Y. et al. Acute cerebellitis in children: a many-faceted disease // *J. Child Neurol.* – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 991–997. Doi: 10.1177/08830738166634860.
2. Ann-Katrin Fleck, Detlef Schuppan, Luisa Klotz. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity—Implications for Multiple Sclerosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 1526. Doi: 10.3390/ijms18071526.
3. Peter P., John M. Isoniazid-induced cerebellitis: a disguised presentation // *Singapore Med J.* – 2014. – № 55. – P. e17–e9. Doi: 10.11622/smedj.2013188.
4. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease / A. Lossos, Y. River, A. Eliakim, I. Steiner // *Neurology.* – 1995. – № 45. – P. 416–421. PMID: 7898687.
5. Hadjivassiliou M., Sanders D. S., Grunewald R. A. et al. Gluten sensitivity: from gut to brain // *Lancet Neurol.* – 2010. – № 9. – P. 318–330. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X.
6. Van Samkar A., Poulsen M. N. F., Bienfait H. P. et al. Acute cerebellitis in adults: a case report and review of the literature. Doi: 10.1186/s13104-017-2935-8.
7. Jose C. Clemente, Julia Manasson, Jose U. Scher. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease // *BMJ.* – 2018. – № 360. – P. j5145. Doi: 10.1136/bmj.j5145.
8. Can Dolapcioglu and Hatice Dolapcioglu. Structural brain lesions in inflammatory bowel disease // *World J. Gastrointest Pathophysiol.* – 2015. – Vol. 6; № 4. – P. 124–130. Doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.124.
9. Benavente L., Moris G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – № 18. – P. 138–143. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03095.x.
10. Maria C. Opazo, Elizabeth M. Ortega-Rocha, Claudia A. Riedel. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases // *Front Microbiol.* – 2018. – № 9. – P. 432. Doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.
11. Eoin P. Flanagan, Alejandro A. Rabinstein, Neeraj Kumar et al. Fulminant cerebellitis with radiological recurrence in an adult patient with Crohn's disease // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2014. – № 336. – P. 247–250. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.09.017>.

12. Stéphane Derrey, Cloé Charpentier, Emmanuel Gérardin et al. Inflammatory Pseudotumor of the Cerebellum in a Patient with Crohn's Disease // *World neurosurgery*. – 2012. – № 77. – P. 201.e13–201.e16. Doi: 10.1016/j.wneu.2011.05.034.

REFERENCES

1. Komreich L., Shkalim-Zemer V., Levinsky Y. et al. Acute cerebellitis in children: a many-faceted disease. *J. Child Neurol.* 2016;31(8):991–997. Doi: 10.1177/0883073816634860.
2. Ann-Katrin Fleck, Detlef Schuppan, Luisa Klotz. Gut–CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity–Implications for Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18 (7):1526. Doi: 10.3390/ijms18071526.
3. Peter P., John M. Isoniazid-induced cerebellitis: a disguised presentation *Singapore Med J.* 2014;(55):e17–e9. Doi: 10.11622/smedj.2013188.
4. Lossos A., River Y., Eliakim A., Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology.* 1995;(45):416–421. PMID: 7898687.
5. Hadjivassiliou M., Sanders D. S., Grunewald R. A. et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010;(9):318–330. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X.
6. Van Samkar A., Poulsen M. N. F., Bienfait H. P. et al. Acute cerebellitis in adults: a case report and review of the literature. Doi: 10.1186/s13104-017-2935-8.
7. Jose C. Clemente, Julia Manasson, Jose U. Scher The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ.* 2018;(360):j5145. Doi: 10.1136/bmj.j5145.
8. Can Dolapcioglu and Hatice Dolapcioglu. Structural brain lesions in inflammatory bowel disease. *World J. Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):124–130. Doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.124.
9. Benavente L., Moris G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Neurol.* 2011;(18):138–143. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03095.x.
10. Maria C. Opazo, Elizabeth M. Ortega-Rocha, Claudia A. Riedel. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol.* 2018;(9):432. Doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.
11. Eoin P. Flanagan a, Alejandro A. Rabinstein a, Neeraj Kumar a, Kenneth Schroeder b, Orhun H. Kantarci. Fulminant cerebellitis with radiological recurrence in an adult patient with Crohn's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2014;(336):247–250. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.09.017>.
12. Stéphane Derrey, Cloé Charpentier, Emmanuel Gérardin, Olivier Langlois, Jean-Yves Touchais, Eric Lerebours, François Proust, Annie Laquerrière. Inflammatory Pseudotumor of the Cerebellum in a Patient with Crohn's Disease. *World neurosurgery.* 77 [1] , Jan, 2012: 201.e13-201.e16. Doi: 10.1016/j.wneu.2011.05.034.