

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT

Diagnostyka różnicowa izolowanego zespołu klinicznego u 17-letniej pacjentki

Differential diagnosis of a clinically isolated syndrome in a 17-year-old patient

Sara Szafranek¹, Grażyna Bugaj², Paweł Kemnitz², Katarzyna Jończyk-Potoczna³, Anna Mania², Katarzyna Mazur-Melewska², Wojciech Służewski², Magdalena Figlerowicz²

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Studenckie Koło Naukowe, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³Zakład Radiologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

STRESZCZENIE

W pracy zaprezentowano przypadek 17-letniej pacjentki, u której wystąpiły nagle zaburzenia czucia i drętwienie w obrębie lewej kończyny górnej, lewej kończyny dolnej oraz części twarzy i języka. Rezonans magnetyczny mózgu wykazał obecność nieregularnego obszaru o podwyższonej intensywności w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR, zlokalizowanego w obrębie dolnej części prawego wzgórza, prawego konara mózgu, prawej istoty czarnej oraz bocznych części prawego jądra czerwiennego. Diagnostyka różnicowa obejmowała proces demielinizacyjny oraz zapalny spowodowany czynnikami infekcyjnymi i procesem autoimmunologicznym. Patologiczny obszar uległ zmniejszeniu po zastosowaniu metyloprednizolonu w dużych dawkach. Rozpoznano izolowany zespół kliniczny.

SŁOWA KLUCZOWE:

proces demielinizacyjny, zaburzenia czucia, stwardnienie rozsiane.

ABSTRACT

We present a case of a 17-year-old girl with sensory disturbances and numbness in the left upper limb, left lower limb, and the part of face and tongue. Brain magnetic resonance imaging revealed an irregular area with high-signal intensity on T2 sequence and FLAIR sequence placed in the lower part of the right thalamus, right cerebral peduncle, right substantia nigra, and lateral part of the red nucleus. Differential diagnosis included a demyelination process and inflammatory process caused by infectious factors and the autoimmune process. The pathologic area decreased after high-dose methylprednisolone therapy. Ultimately, we made a diagnosis of clinically isolated syndrome.

KEY WORDS:

demyelination process, sensory disturbances, multiple sclerosis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Figlerowicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Polska, e-mail.: mfiglerowicz@gmail.com

WSTĘP

Izolowany zespół kliniczny (*clinically isolated syndrome* – CIS) rozwija się w wyniku jedno- lub wieloogniskowej demielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Nie wiadomo, czy odnosi się do zespołu izolowanego w czasie, przestrzeni czy do obu [1, 2]. Zespół charakteryzuje różnorodność manifestacji klinicznych – od postaci skąpoobjawowych, takich jak przeczulica skóry na ograniczonym obszarze, po zaburzenia widzenia czy niedowłady kończyn [3]. Ustalono, że 32–50% dzieci i młodych dorosłych po pierwszym w życiu ostrym epizodzie demielinizacyjnym w ciągu kolejnych 5 lat spełni kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM) [4]. Warunkiem postawienia takiej diagnozy jest stwierdzenie rozsiania zmian w OUN w czasie i przestrzeni [5]. W 2016 roku ukazały się rekomendacje grupy MAGNIMS [6], które zalecają wykorzystanie w procesie diagnostycznym zasady *no-better explanation*, co oznacza, że przed ustaleniem rozpoznania należy wykluczyć inne choroby. Zgodnie z rekomendacjami w prezentowanym przypadku przeprowadzono wielokierunkową diagnostykę różnicową.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, 17 lat, została przyjęta z powodu lewostronnych zaburzeń czucia i drętwienia w obrębie kończyny górnej, kończyny dolnej oraz twarzy i języka. Wspomnianym objawom nie towarzyszyły bóle i zawroty głowy, gorączka, zaburzenia świadomości, drgawki czy zaburzenia widzenia, mowy i równowagi.

Miesiąc wcześniej pacjentka chorowała na zapalenie oskrzeli o nieustalonej etiologii. Od roku stosowała doustną antykoncepcję hormonalną. Przed dwoma laty doświadczyła przemijającego uczucia ciemnienia przed oczami podczas zmiany pozycji. Na podstawie wywiadu ustalono, że babcia pacjentki choruje na SM.

TABELA 1. Choroby rozważane w procesie diagnostycznym u 17-letniej pacjentki z izolowanym zespołem klinicznym

| Jednostka chorobowa |
|---|
| wirusowe zapalenie mózgu |
| bakteryjne zapalenie mózgu |
| autoimmunologiczne zapalenie mózgu |
| ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia |
| proces paranowotworowy |
| proces nowotworowy |
| udar niedokrwienny/zaburzenia krzepnięcia |
| wada naczyń ośrodkowego układu nerwowego |
| toczeń układowy/choroby układowe |
| stwardnienie rozsiane |

W badaniu neurologicznym stwierdzono prawidłowy stan świadomości, ośrodkowe porażenie nerwu twarzowego po stronie lewej, niedowład połowiczny spastyczny lewostronny z dodatnim objawem Babińskiego i Cheddocka. Nie zaobserwowano objawów oponowych i cech zespołu mózdkowego. Podczas hospitalizacji wystąpiła niewielka, przemijająca asymetria łuków podniebiennych po stronie lewej. Diagnostyka różnicowa obejmowała proces rozrostowy, zapalny i demielinizacyjny (tab. 1).

Rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) mózgu ujawnił obecność nieregularnego obszaru o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR oraz o obniżonym sygnale w obrazach T1-zależnych w obrębie dolnej części prawego wzgórza, prawego konara mózgu, prawej istoty czarnej oraz bocznych partii prawego jądra czerni. Zmiana o wymiarach 16 x 12 x 12 mm ulegała niewielkiemu obrączkowatemu wzmocnieniu. Ogniskowo zarejestrowano cechy restrykcji dyfuzji (ryc. 1).

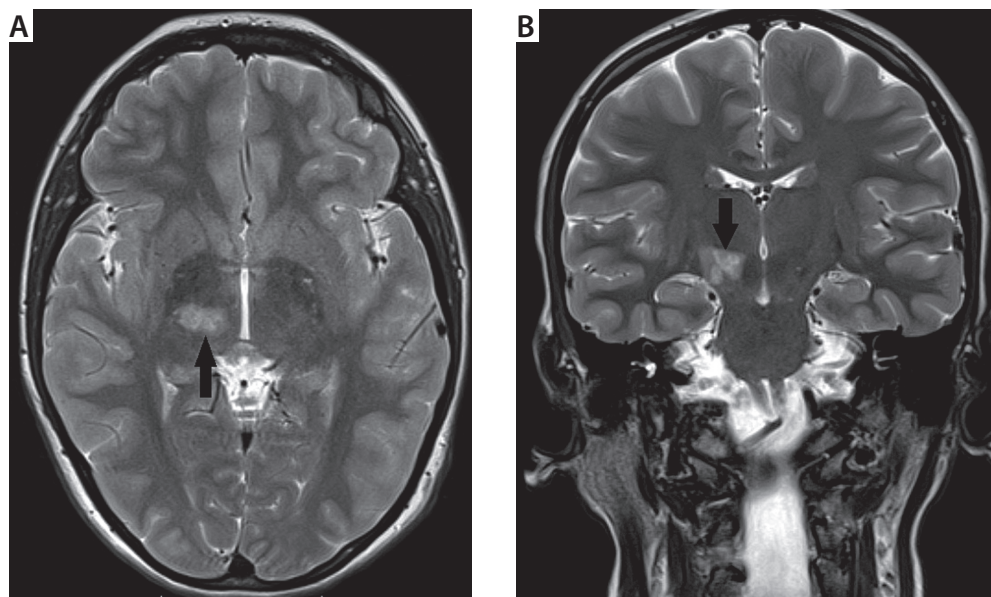
Badanie mózgu uzupełniono o spektroskopię MRI. Nie wykazano istotnego wzrostu stężenia choliny (składnik błon komórkowych) i mimo zmniejszenia stężenia *N*-acetyloasparagianu (NAA – składnik osłonek mielinowych) wynik nie wskazywał na proces rozrostowy (w guzach mózgu stwierdza się podwyższenie stosunku choliny do *N*-acetyloasparagianu).

U pacjentki wykonano ponadto szereg badań laboratoryjnych z surowicy krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) (tab. 2).

W analizie PMR uwagę zwraca obecność prążków oligoklonalnych, a także podwyższony indeks IgG.

Wykluczono zakażenie wirusami opryszczki typu 1 i 2, ospy wietrznej i półpaśca, Epsteina-Barr, cytomegalii, ludzkim herpeswirusem typu 6 i 7, enterowirusami, adenowirusami, parechowirusem, parwowirusem B19 (metoda ELISA i/lub PCR w surowicy, i/lub PMR). Ponadto nie wykazano zakażenia *Borrelia burgdorferii* (metoda ELISA, przeciwciała w klasie IgM i IgG w surowicy i PMR nieobecne). Wykazano nieznaczny wzrost przeciwciał w klasie IgG i IgA dla *Mycoplasma pneumoniae*. W związku z wcześniej przebytą przez pacjentkę infekcją układu oddechowego brano również pod uwagę ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis* – ADEM), jednak objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych nie wskazywały na takie rozpoznanie.

W postępowaniu diagnostycznym poszukiwano wykładników procesu autoimmunologicznego. Nie stwierdzono obecności przeciwciał antyneuralnych i onkoneuralnych, w tym anty-Hu (jądrowe białko wiążące RNA, *antineuronal nuclear antibody type 1* – ANNA1), anty-Yo (białko sygnałowe cytoplazmatyczne, *Purkinje cells cytoplasmic antibody 1* – PCA1), anty-Ri (białko wiążące RNA, *antineuronal nuclear antibody type 2* – ANNA2) (tab. 2). Nie wykazano też istotnego wzrostu poziomu



RYCINA 1. Obrazy rezonansu magnetycznego mózgu 17-letniej pacjentki z izolowanym zespołem klinicznym wykonanego w ostrej fazie choroby. Patologiczna zmiana (wskazana strzałkami) w obrębie prawej części prawego wzgórza, prawego konara mózgu i prawej istoty czarnej. A) Płaszczyzna poprzeczna, B) płaszczyzna czołowa

przeciwciał przeciwdądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA) i przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) (tab. 2).

Rozważono zaburzenia krzepnięcia krwi jako przyczynę choroby, jednak wskaźniki hematologiczne i koagulologiczne były prawidłowe. Nie stwierdzono obniżonej liczby płytek. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT) nie był wydłużony (tab. 2).

W badaniu elektroencefalograficznym z prowokacją wzrokową stwierdzono prawidłowo zróżnicowany przestrzennie, symetryczny i synchroniczny zapis w odprowadzeniach homologicznych. Czynność podstawową w okolicy tylny-skroniowo-ciemieniowo-potylicznej stanowiły fale alfa o częstotliwości 10,2–13,1 Hz i amplitudzie do 30 μ V. W przodogłowiu stwierdzono obecność niskonapięciowej czynności szybkiej. Reakcja zatrzymania była obecna. Zastosowanie hiperwentylacji i fotostymulacji nie miało wpływu na zapis, nie zarejestrowano również czynności napadowej.

U pacjentki przeprowadzono szereg konsultacji. W konsultacji neurochirurgicznej stwierdzono brak wskazań do leczenia interwencyjnego. W ocenie onkologa jednoznaczne określenie charakteru zmiany nie było możliwe. W konsultacji okulistycznej nie wykazano zmniejszenia zakresu pola widzenia, stwierdzono natomiast niewielką krótkowzroczność. Konsultacja kardiologiczna nie wykazała odchylenia od normy.

W terapii zastosowano metyloprednizolon *i.v.* (MTP) w dawce 500 mg 2 razy dziennie drogą dożylną w pulsach przez 5 dni. W badaniu MRI wykonanym 3 miesiące później patologiczny obszar uległ zmniejszeniu. W 9-miesięcznym okresie obserwacji po leczeniu nie stwierdzono klinicznych i radiologicznych wykładników nawrotu.

OMÓWIENIE

Rozpoznanie choroby demielinizacyjnej nastęrcza znacznych trudności z powodu niejednoznacznej symptomatologii oraz wyników badań dodatkowych [7]. Ponadto u dzieci CIS i SM występują rzadko, a stosowane kryteria diagnostyczne są wciąż niedoskonałe pomimo nowoczesnej techniki neuroobrazowania.

Rezonans magnetyczny jest bardzo czułą i podstawową metodą w diagnostyce SM. Pozwala uzyskać potwierdzenie rozproszenia objawów w zarówno w czasie, jak i przestrzeni, a w pewnych przypadkach umożliwia ustalenie alternatywnego rozpoznania. Według specjalistów kryteria McDonald'a z 2010 roku dla SM mogą być stosowane również w populacji pediatrycznej. W prezentowanym przypadku nie udało się wykazać rozsiania zmian demielinizacyjnych w mózgu ani w czasie, ani w przestrzeni. Według kryteriów MANIGMUS przydatne do rozpoznania rozsiania zmian w przestrzeni byłoby badanie MRI rdzenia. Wyniki retrospektywnych badań wykazały jednak, że tylko w 10% przypadków takie działanie pozwala ustalić ostateczne rozpoznanie [8]. Co więcej, lokalizacja zmiany w mózgu u dziewczynki nie była charakterystyczna zarówno dla CIS, jak i SM. Powszechnie wiadomo, że zmiany demielinizacyjne umiejscawiają się przeważnie w obszarach bogatych w mielinę, do których zdecydowanie nie należy istota czarna objęta procesem patologicznym u naszej pacjentki. Patogeneza SM wskazuje na znaczącą rolę limfocytów T i cytokin prozapalnych w powstawaniu zmian demielinizacyjnych w OUN. W PMR chorych wykazano także istotny wzrost biomarkerów powiązanych z limfocytami B. Co więcej, wśród markerów prognozy u pacjentów z CIS wymienia się chemokinę CXCL13 będącą chemoatraktantem limfocytów B. Jej wysoki poziom w PMR u pacjen-

TABELA 2. Wyniki najważniejszych analiz krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego wykonanych u 17-letniej pacjentki z izolowanym zespołem klinicznym

| Parametr | Zakres norm | Wynik |
|--|------------------------|------------------------|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sur. przeciwciała IgM | ujemny (< 9) | 3,56 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sur. przeciwciała IgG | – | 6,63 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sur. przeciwciała IgA | – | 1,49 |
| <i>Herpes Simplex</i> typu 1 sur. przeciwciała p-ciała IgM | ujemny (< 9) | ujemny |
| <i>Herpes Simplex</i> typu 1 sur. przeciwciała IgG | ujemny (< 9) | ujemny |
| <i>Herpes Simplex</i> typu 2 sur. przeciwciała IgM | ujemny (< 9) | ujemny |
| <i>Herpes Simplex</i> typu 2 sur. przeciwciała IgG | ujemny (< 9) | ujemny |
| <i>Borrelia burgdoferi</i> sur. przeciwciała IgM | ujemny (< 9) | 2 BBU/ml |
| <i>Borrelia burgdoferi</i> sur. przeciwciała IgG | ujemny (< 9) | 2 BBU/ml |
| PT [%] | 80–120 | 101,9 |
| PT [s] | – | 10,8 |
| INR | 0,85–1,25 | 0,98 |
| APTT [s] | 25,9–36,6 | 26,4 |
| D-dimer [mg/l] | < 0,55 | 0,64 |
| białko C % | 65–150 | 113 |
| białko S % | 70–140 | 79,5 |
| Fibrynogen [mg/dl] | 180–350 | 408 |
| ANA – test przesiewowy | – | obecne, miano 1/80 |
| ANCA – test przesiewowy | – | nie stwierdzono |
| sur. IgG [g/l] | 5,49–15,84 | 10,73 |
| sur. albumina [g/l] | 35–52 | 33,8 |
| CMV PMR | – | ujemny |
| EBV PMR | – | ujemny |
| adenowirus PMR | – | ujemny |
| VZV PMR | – | ujemny |
| enterowirus PMR | – | ujemny |
| parechowirus PMR | – | ujemny |
| HHV typ 6 i 7 PMR | – | ujemny |
| Parvovirus B19 PMR | – | ujemny |
| <i>Herpes Simplex</i> typu 1 i 2 PMR | – | ujemny |
| <i>Borrelia burgdoferi</i> PMR przeciwciała IgM | – | 0 |
| <i>Borrelia burgdoferi</i> PMR przeciwciała IgG | – | 0,6 |
| Przeciwciała onkoneuronalne anty Hu, anty- Yo, anty –Ri | – | nieobecne |
| Przeciwciała antyneuralne | – | nieobecne |
| PMR wygląd | bezbarwny, przejrzysty | bezbarwny, przejrzysty |
| PMR erytrocyty/μl | brak | 8 |
| PMR leukocyty/μl | 0–5 | 3 |
| PMR białko [mg/dl] | 15–45 | 10 |
| PMR IgG [mg/l] | 6,3–33,5 | 14,3 |
| PMR albumina [mg/l] | 100–300 | 53 |
| PMR prążki oligoklonalne | – | obecne |
| sur. prążki oligoklonalne | – | nieobecne |
| indeks IgG | 0,3–0,7 | 0,85 |

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, Sur – surowica, CMV – cytomegalowirus (wirus cytomegalii), EBV – wirus Epsteina-Barr, VZV – Varicella zoster virus (wirus ospy wietrznej i półpaśca), anty-Hu – jądrowe białko wiążące RNA, anty-Yo – białko sygnałowe cytoplazmatyczne, anty-Ri – białko wiążące RNA, PT – czas protrombinowy, INR – wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego, APTT – czas częściowej trombolastyny po aktywacji

tów z CIS zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju SM [9]. Z uwagi na konieczność różnicowania między procesem nowotworowym i zapalnym wykonano spektroskopię MRI, której wynik był niejednoznaczny. Stwierdzone obniżenie poziomu NAA mogłoby wskazywać na zmianę demielinizacyjną, choć nie można było wykluczyć również gwiazdziaka o niskim stopniu złośliwości (w którym poziomy metabolitów mogą być prawidłowe) [10].

Po terapii przeciwwzapalnej, polegającej na podaniu pacjentce MTP *i.v.*, zaobserwowano poprawę stanu klinicznego, a powtórne badanie MRI wykazało zmniejszenie obszaru zmiany. Uzyskany efekt nie pozwala na formułowanie prognozy co do dalszego przebiegu choroby. Metylprednizolon wykazuje działanie immunomodulujące poprzez wpływ na zmiany ilościowe i jakościowe w populacjach limfocytów T i B, makrofagów czy na ekspresję cytokin [11, 12]. Mimo że badania wykazały pewne różnice w subpopulacjach limfocytów, poziomie albumin i immunoglobulin γ w PMR oraz ekspresji chemokin (np. CXCL13) między pacjentami odpowiadającymi i opornymi na terapię MTP, mechanizm wpływu leku na remisję nadal nie jest jednoznaczny. Podany w CIS czy zaostrzeniach SM przynosi często szybką remisję, nie wykazano jednak jego wpływu na przebieg choroby i odległe efekty terapii [12]. Wykonanie szeregu badań dodatkowych miało za zadanie wykluczenie bądź potwierdzenie procesu nowotworowego, zapalnego, autoimmunologicznego lub niedokrwienne.

Ocena parametrów PMR jest ważnym elementem diagnostyki chorób OUN, w tym SM [13]. Wynik badania wskazujący na obecność dwóch lub więcej prążków oligoklonalnych albo podwyższonego indeksu IgG może być przydatny w potwierdzeniu demielinizacyjnego charakteru zmian w mózgu albo ustaleniu alternatywnego rozpoznania [14]. Badanie PMR jest wymagane jedynie w przypadkach pierwotnie postępującej postaci SM, zatem jego główną rolę jest diagnostyka różnicowa. U naszej pacjentki stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych, a także podwyższony indeks IgG, wskazujący na intratekalną syntezę przeciwciał. Objaw ten nie jest jednak patognomiczny dla SM, występuje w szeregu chorób zapalnych o podobnym obrazie klinicznym.

Brak obecności przeciwciał ANA i ANCA wskazywał, że przyczyną dolegliwości pacjentki najprawdopodobniej nie jest ani neurosarkoidoza, ani toczeń rumieniowaty układowy – jednostki chorobowe, których objawy neurologiczne mogą imitować SM.

Ocena hematologiczna i krzepnięcia w połączeniu z obrazami MRI pozwoliła wykluczyć przemijający atak niedokrwienności (*transient ischemic attack* – TIA). Sekwencja angiografii rezonansu magnetycznego (angio-MRI) nie wykazała wady naczyniowej oraz niedrożności w obrębie głównych wewnątrzczaszkowych pni tętniczych. Inne zaburzenia hematologiczne, w tym zespół antyfosfolipidowy, wykluczono, ponieważ nie zostały spełnione kryteria laboratoryjne. U pacjentki nie stwierdzono małopłytko-

wości i wydłużenia APTT, natomiast przeciwciała ANA obecne były w niewysokim mianie (tab. 1).

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przypadek prezentuje, jak skomplikowany i kosztowny może być proces diagnostyczny zaburzeń neurologicznych, których podłożem jest demielinizacja w OUN. Dopiero szeroka diagnostyka różnicowa, poparta wynikami badań obrazowych, doprowadziła do ustalenia ostatecznego rozpoznania. U ponad 50% pacjentów z CIS w okresie kilku lat z powodu pojawienia się nowych objawów i zmian demielinizacyjnych w OUN zostanie rozpoznane SM. Postawiona diagnoza może zatem nie być ostateczną i powinna być poddawana weryfikacji co kilka miesięcy.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M i wsp. Diagnostyka różnicowa w przypadkach podejrzenia stwardnienia rozsianego: konsensus. *Neurol Prakt* 2011; 6: 15-27.
2. Swanton JK, Rovira A, Tintore M i wsp. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677-686.
3. Tumani H, Sapunova-Mayer I, Süßmuth SD i wsp. CIS case studies. *J Neurol Sci* 2009; 287 Suppl 1: S7-10.
4. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL i wsp. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 436-445.
5. Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M i wsp. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157-1174.
6. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O i wsp.; on behalf of the MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292-303.
7. Kaciński M. *Neuropediatrics*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
8. Hummel HM, Bruck W, Dreha-Kulaczewski S i wsp. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler* 2013; 19: 1330-1335.
9. Brettschneider J, Czerwoniak A, Senel M i wsp. The chemokine CXCL13 a prognostic marker in clinically isolated syndrom (CIS). *PLoS One* 2010; 5: e11986.
10. Walecki J. *Neuroradiologia*. Wydawnictwo Naukowe Upowszechnienie Nauki – Oświata – "UN-O", Warszawa 2000.
11. Michałowska-Wener G, Wender M. Peripheral blood cell immunomarkers in the course of methylprednisolone treatment of multiple sclerosis relapses. *Folia Neuropathol* 2008; 46: 134-138.
12. Michałowska-Wender G, Losy J, Biernacka-Lukanty J, Wender M. Impact of methylprednisolone treatment on the expression of macrophage inflammatory protein 3 α and B lymphocyte chemoattractant in serum of multiple sclerosis patients. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 549-554.
13. Wallach J. *Interpretacja badań laboratoryjnych*. Medipage, Warszawa 2011.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.