

Pułapki diagnostyczne w stwardnieniu rozsianym

Robert Bonek

Oddział Neurologii i Neuroimmunologii

Klinicznej

Regionalny Szpital Specjalistyczny

Grudziądz

Disclosure

Granty i honoraria

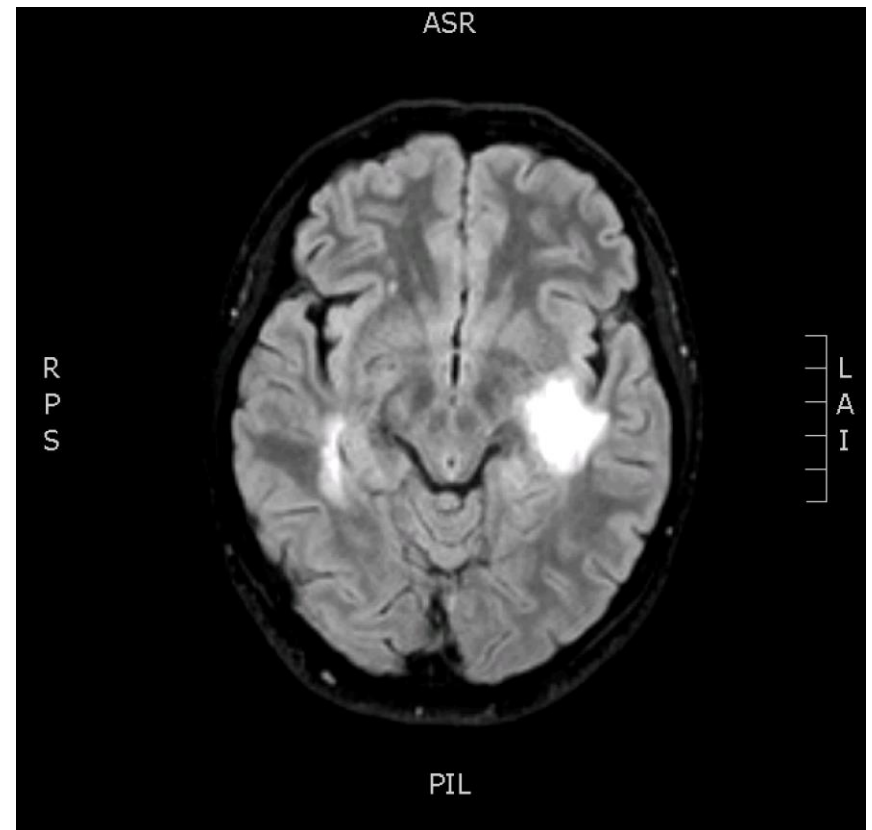
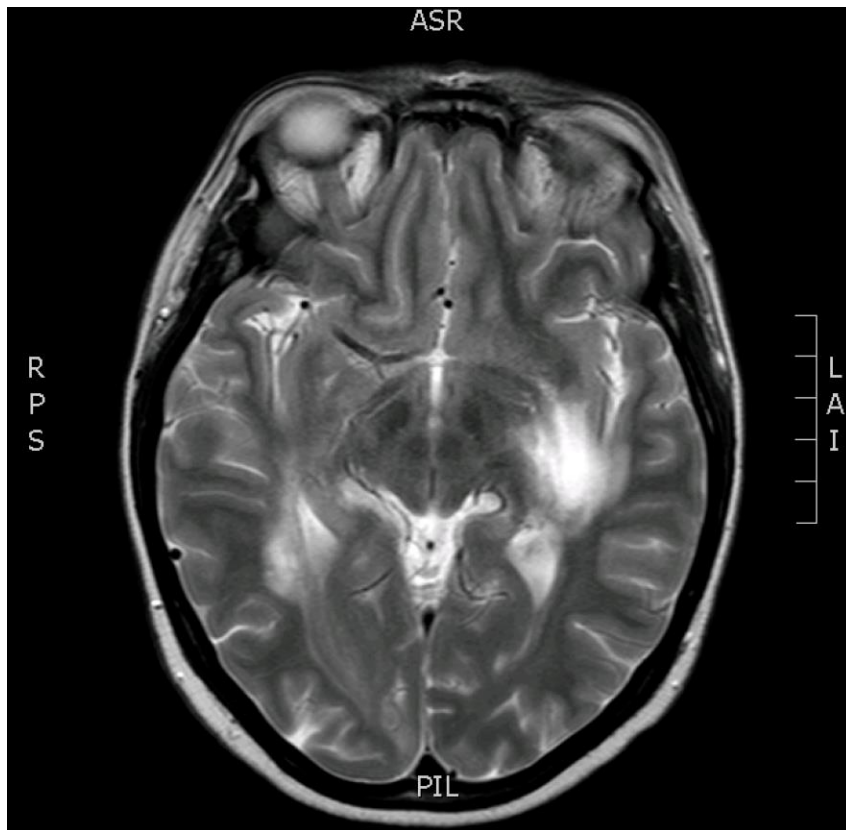
- ❖ Alvogen
- ❖ Bayer
- ❖ Biogen
- ❖ Merck
- ❖ Novartis
- ❖ Roche

Przypadek 1

- **Pacjentka lat 37**
- **Pierwsze objawy choroby – listopad 2015 – obuoczny spadek ostrości wzroku, niedowidzenie połowiczne prawostronne**
- **Badania laboratoryjne w surowicy – norma – w tym ANA, ANCA, NMDA, GABA, GAD, onkoneuralne**
- **PMR**
 - **Cytoza – 6**
 - **Białko – 87.1 mg/dl**
 - **wsk. LT - 0.515**
 - **OCB – typ I**
 - **Borrelia - norma**
- **Badanie neuropsychologiczne – norma**

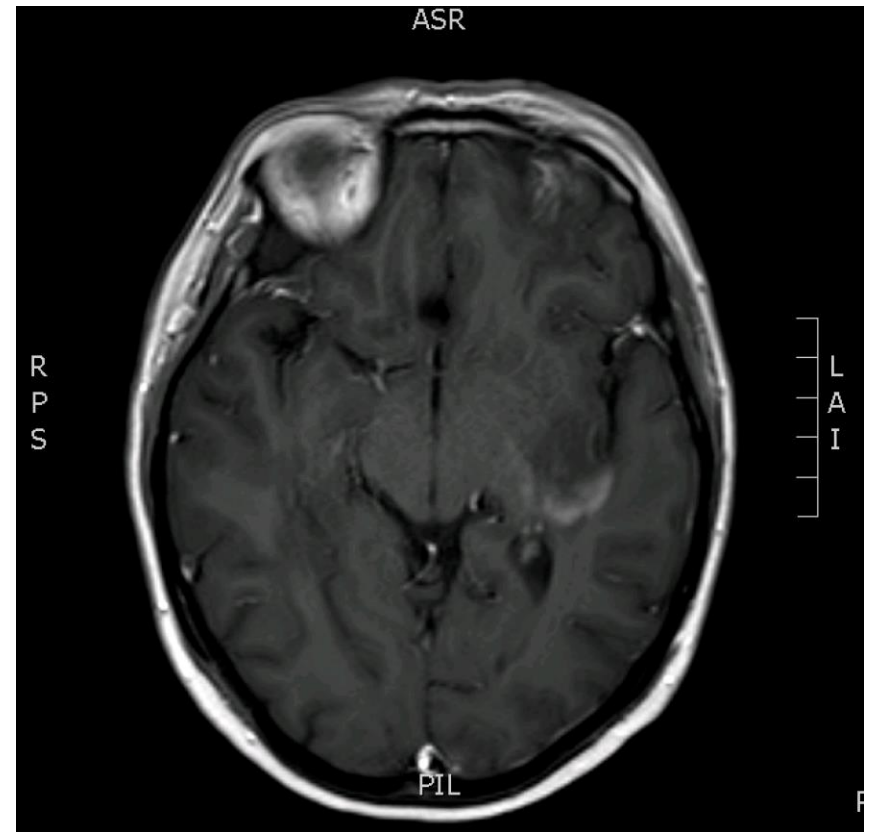
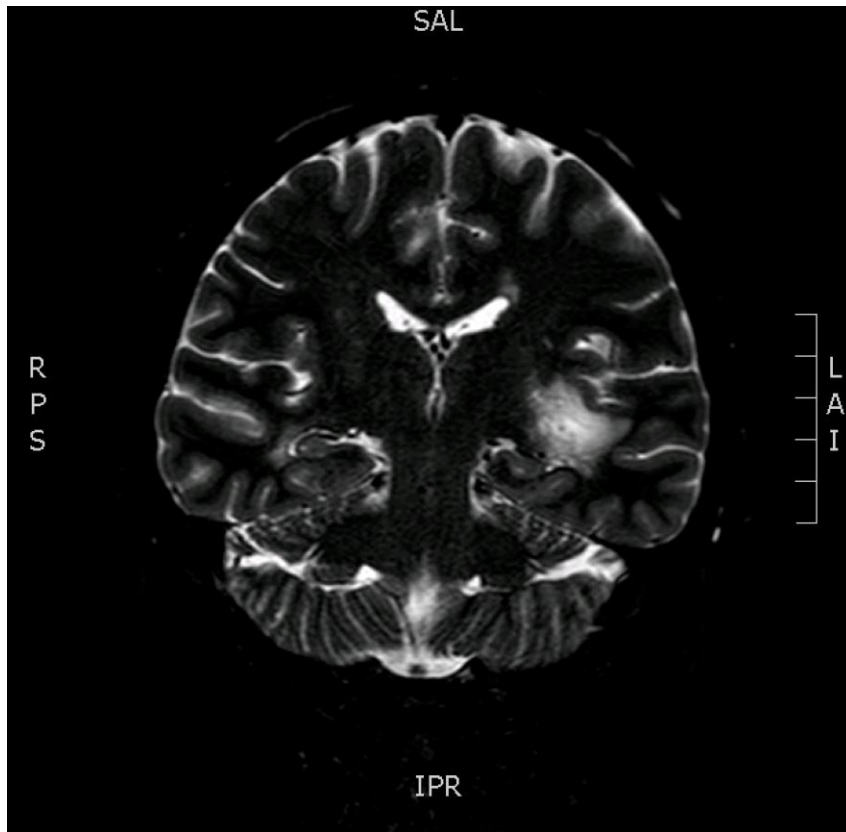
Przypadek 1

MRI



Przypadek 1

MRI



Przypadek 1

Rozpoznanie wstępne

MS

ADEM

Pierwotny chłoniak

GBM

Astrocytoma anaplasticum

Przerzuty do o.u.n.

Przypadek 1

Dalszy przebieg

Drugie zaostrzenie trzecia dekada grudnia 2015

- **Niedoczulica połowicza lewostronna**
- **Niedowład kończyn dolnych**
- **Chód paraperetyczno-ataktyczny**
- **MRI – regresja zmian!**

Trzecie zaostrzenie czerwiec 2016

- **Nasilenie niedowładu kkd**
- **MRI – dalsza regresja zmian**

Grudzień 2016

Kontrolne badanie MRI

Nowe ogniska demielinizacyjne Gd+!

Tumefactive MS

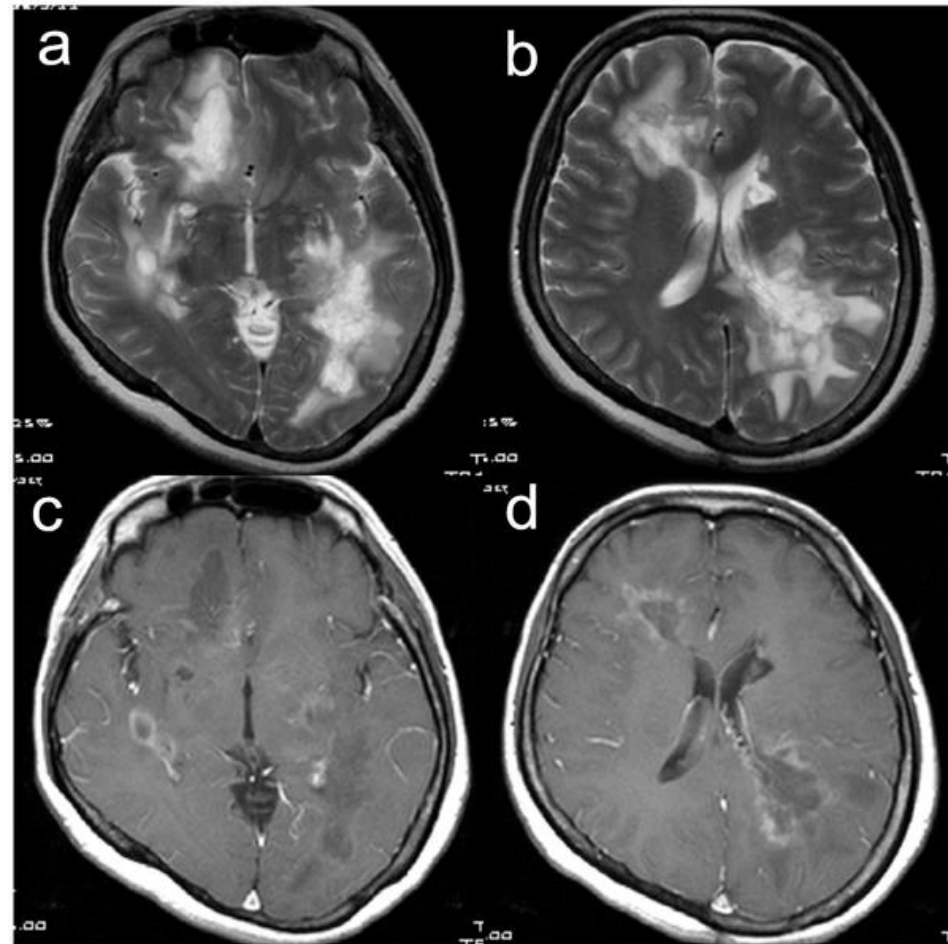
**Tumefactive
demyelinating lesion**

Tumefactive MS

Definicja

Stwardnienie rozsiane z
obecnością:

- pojedyncza duża zmiana
- średnica > 2 cm
- efekt masy
- obecność obrzęku
- obrączkowate wzmocnienie



Tumefactive MS

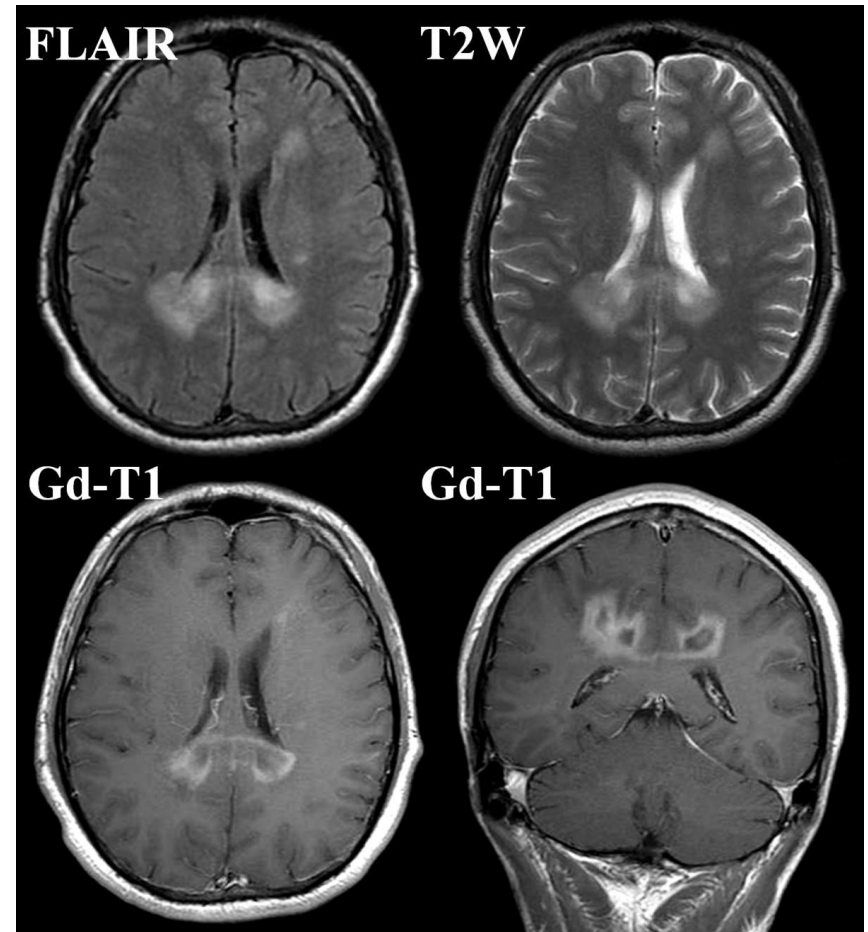
Problem nozologiczny

- Choroba Marburga
- Piorunujące MS
- Stwardnienie koncentryczne Balo
- Stwardnienie rozlane Schildera
- Przejściowe stwardnienie
- Rzekomoguzowe stwardnienie rozsiane
- ADEM

Tumefactive MS

Epidemiologia

- **Chorobowość**
3/1.000.000
1-2/1.000/chorych z MS
- **Szczyt zachorowalności**
20-40 lat
(wiek 4-69 lat)
- **F>M 1.2:1 – 2.2:1**
(*ale też 9:1*)



Tumefactive MS

Przebieg kliniczny

Pierwszy incydent kliniczny TDL

- CIS 61%
- RRMS 29%
- SPMS 1%
- PPMS 2%
- PRMS 1%
- Nieustalony 6%

Follow-up

- MIDD 24%
- RRMS 51%
- SPMS 11%
- PPMS 1%
- PRMS 3%
- Nieustalony 9%

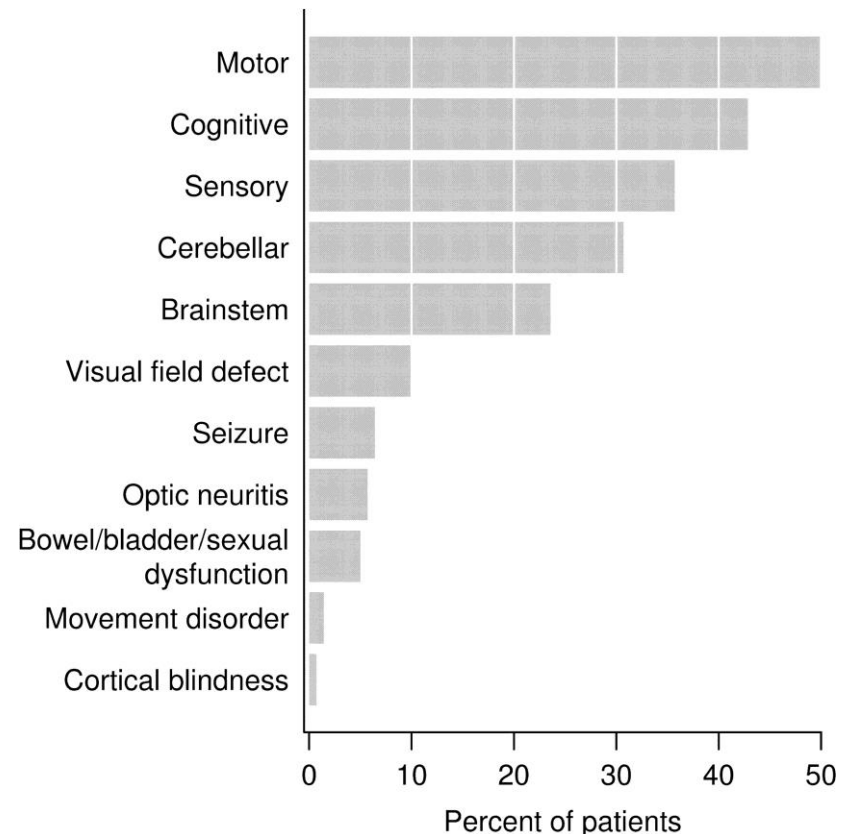
Tumefactive MS

Klasyczne objawy kliniczne

Zmienne, zależne od wielkości i lokalizacji ogniska

Zazwyczaj polisymptomatyczne

- Zaburzenia ruchowe 50%-60%
- Zaburzenia poznawcze 43%
- *Encefalopatia i zaburzenia świadomości* 19%
- Zaburzenia pamięci 17%
- Afazja 17%
- Apraksja 4%
- Zespół Gerstmann 4%
- Śpiączka 2%
- Zaburzenia czucia 36%-46,8%
- Zespół mózdkowy 20,8%-31%
- Objawy z pnia mózgu 16,7%-24%
- Zaburzenia pola widzenia 10%
- Napady padaczkowe 6%



Tumefactive MS

Diagnostyka różnicowa

Guzy

- Glioblastoma
- Astrocytoma
- Oligodendroglioma
- Chłoniak
- Przerzuty
 - Rak nerki

Inne

- Ropień
- Sarkoidoza
- Gruźliczak
- Infekcje wirusowe w tym HIV
- PML
- NMO
- Udar
- SLE
- Zespół Sjogren'a
- Choroba Behceta
- Guzkowe zapalenie naczyń
- Polekowe
 - Tacrolimus
 - Bevacizumab

Tumefactive MS

Badania diagnostyczne

PMR

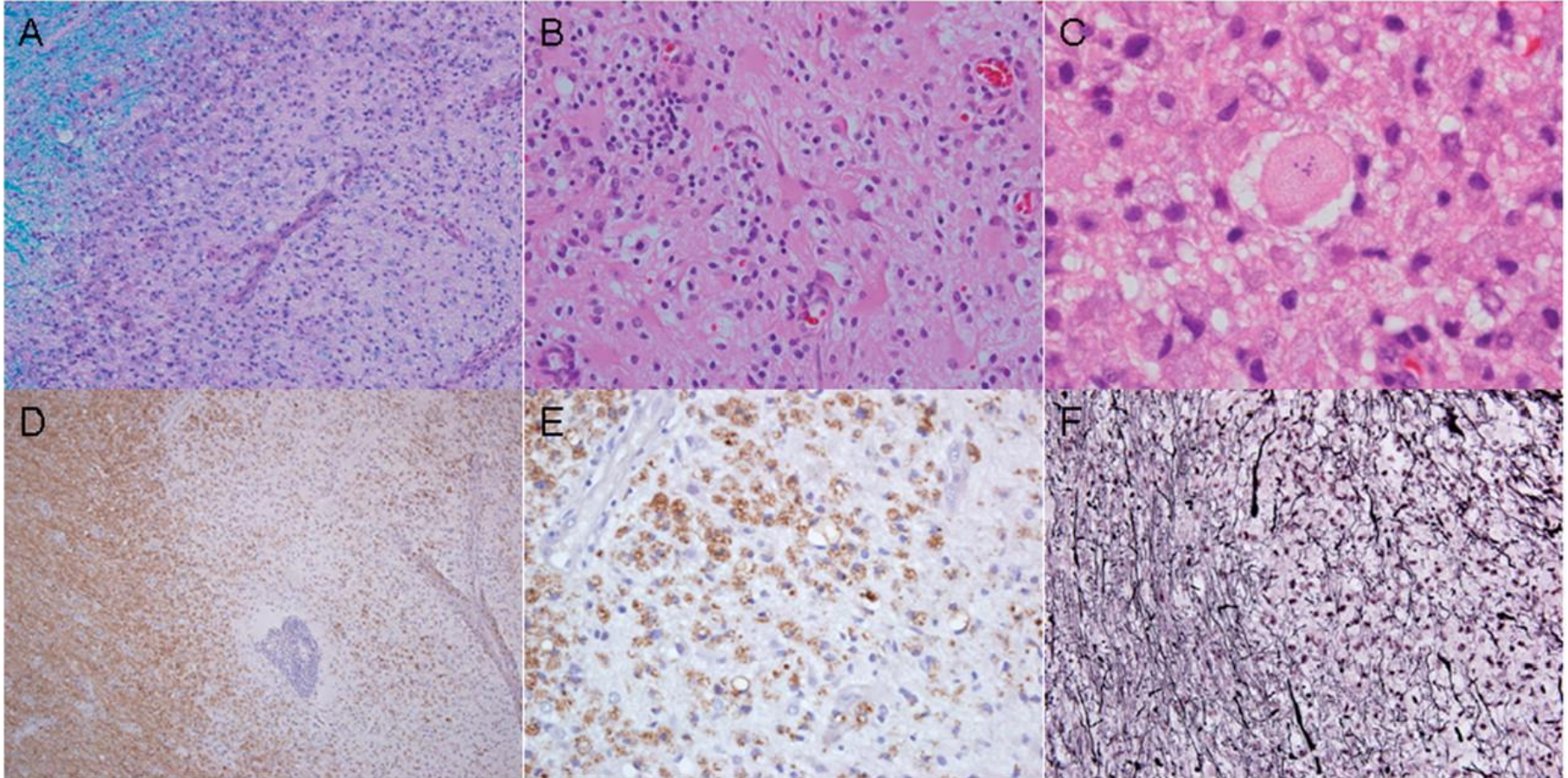
- Białko – norma
- Cytoza – norma
- Wsk.LT – 35% - 50%
- OCB – 33% - 75%

EP

- VEP – 34%
- BAEP – 23%
- SEP – 60%

Tumefactive MS

Obraz histopatologiczny



Active inflammatory demyelinating disease consisting of hypercellular lesions with myelin loss (A; Luxol-fast blue and periodic acid Schiff), reactive gliosis (B; haematoxylin–eosin), Creutzfeldt cells (C; haematoxylin–eosin), lipid-laden macrophages (D and E; immunocytochemistry for proteolipid protein) and relative axonal preservation (F; Bielschowsky silver impregnation).

Tumefactive MS

Najczęstsze błędne rozpoznania histopatologiczne

- Astrocytoma niski stopień złośliwości 39%
- Astrocytoma wysoki stopień złośliwości 15%
- Oligodendroglioma 6%
- Udar 9%
- Infekcja 9%
- Chłoniak 3%
- Wynik niediagnostyczny 18%

Przyczyny błędnego rozpoznania

obraz bogatokomórkowy pleomorfizm astrocytów atypia jądrowa
obecność figur mitotycznych ogniska martwicy

Błędne rozpoznania histopatologiczne

31% !!!

Tumefactive MS

MRI

Lokalizacja zmian

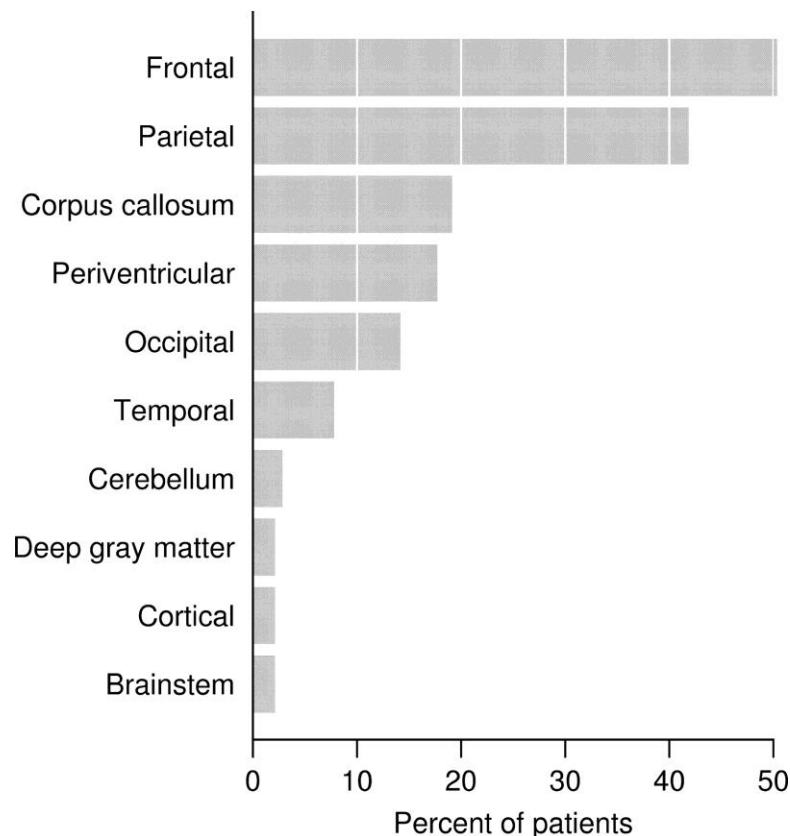
- Płat czołowy 40,7%-66,6%
- Płat ciemieniowy 42%-74,1%
- Ciało modzelowate z "objawem motyla" 12%-27,8%

Efekt masy 45%-71%

Obrzęk 77%-100%

**Obecność zmian
demielinizacyjnych poza TDL**

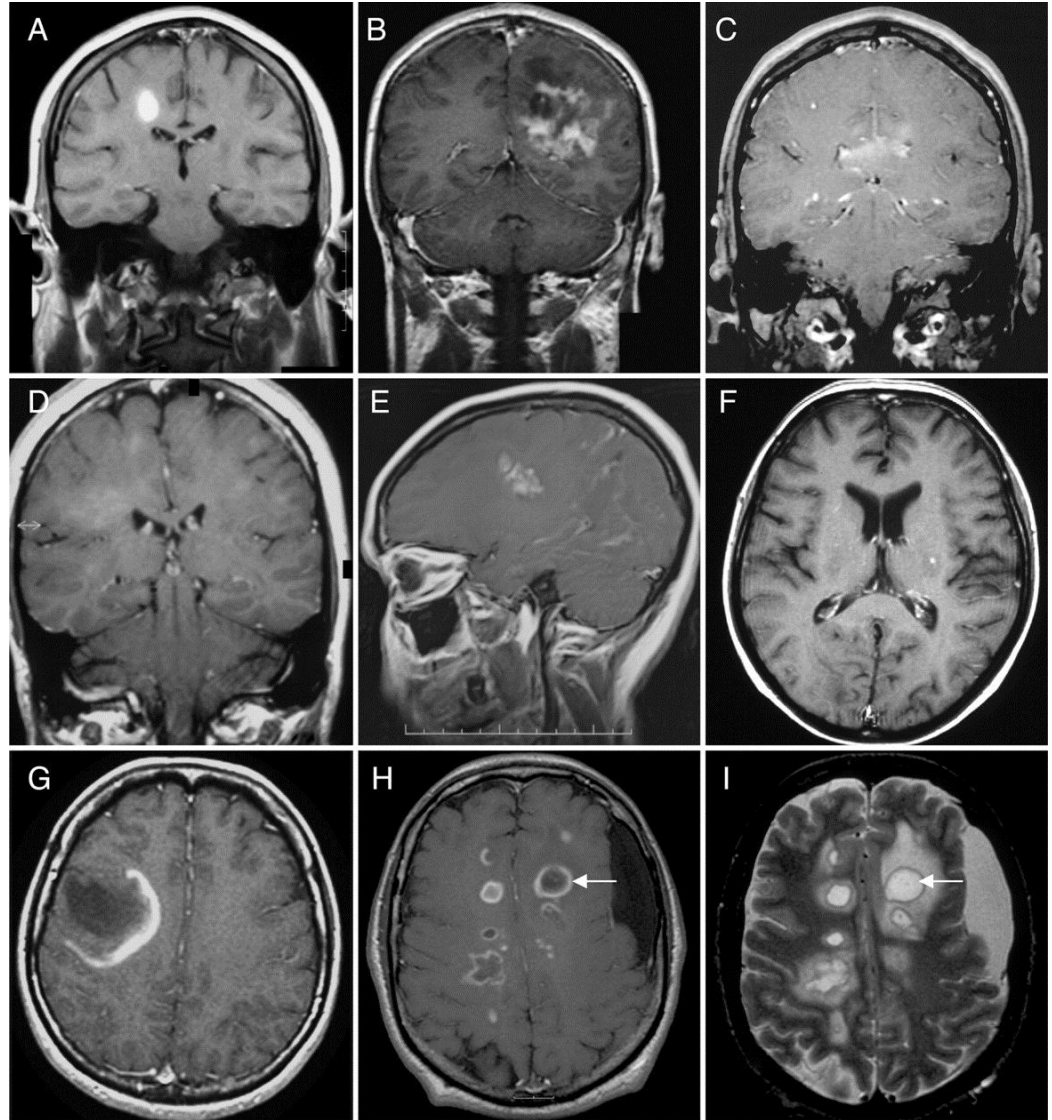
- Mózgowie 70%
- Rdzeń kręgowy 38%



Tumefactive MS

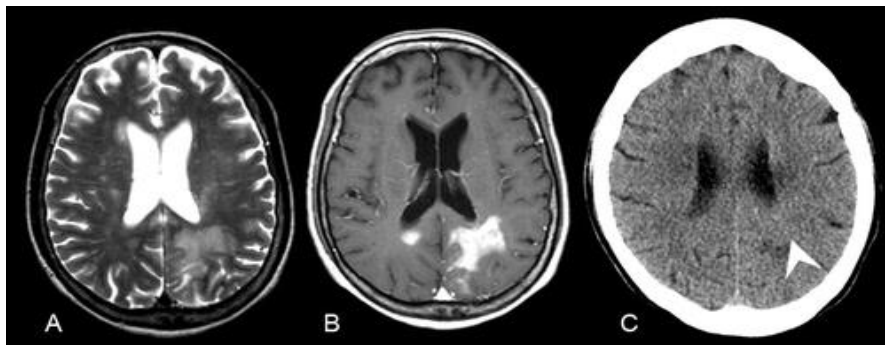
MRI

Representative examples of different enhancement patterns. (A) homogenous; (B) heterogenous; (C) patchy and diffuse; (D) cotton-ball; (E) nodular; (F) punctate; (G) open ring; (H) multiple closed rings; (I) multiple T2 hypointense rims co-localize with ring enhancement (arrows; T2W MRI). (A–H) T1W MRI + Gd.

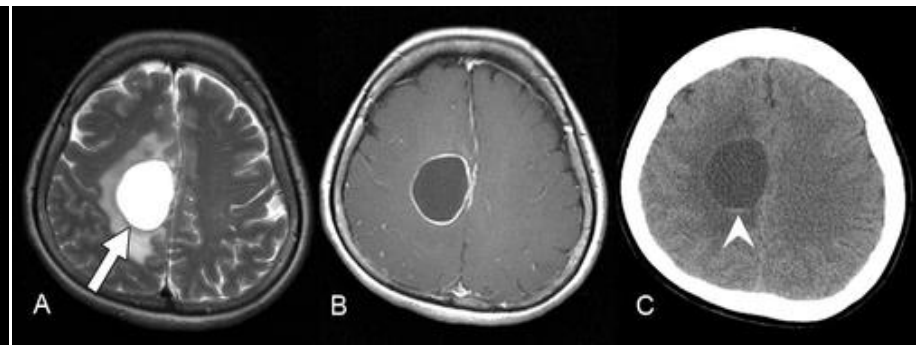


Tumefactive MS MRI i CT

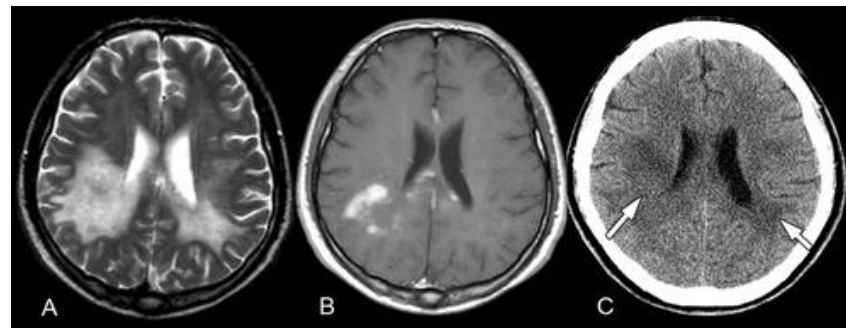
Chłoniak



Glejak wielopostaciowy



TDL



Tumefactive MS

Dyskontynuacja DMD

Fingolimod

-średnio po 3 miesiącach od zakończenia terapii

-chorzy z bardzo dobrą odpowiedzią na FTY i bez aktywności choroby podczas leczenia

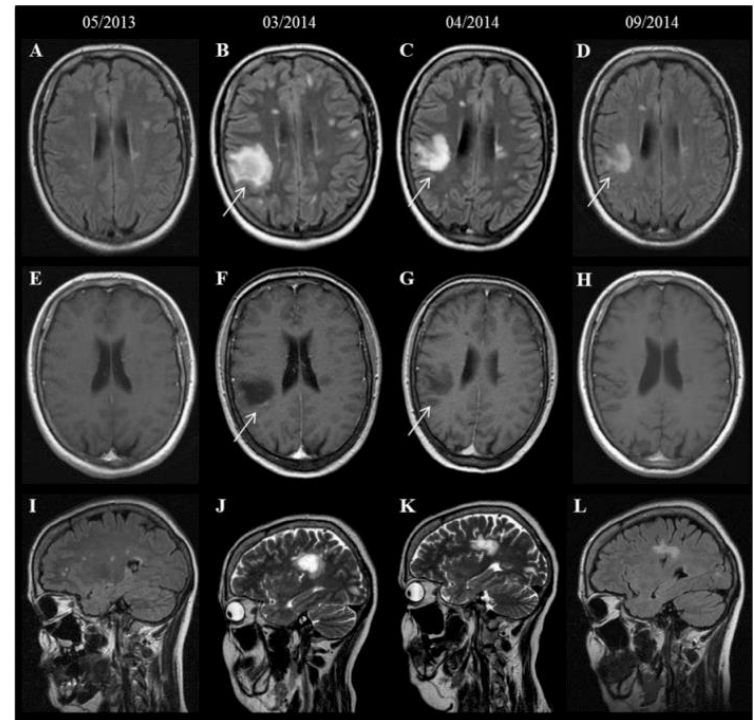
-Chorzy po kilku miesiącach od rozpoczęcia TERAPII!

Castrop et al., 2012, Daelman et al., 2012, Leypoldt et al., 2009, Visser et al., 2012, Jander et al., 2012, Ghezzi et al., 2013, Pilz et al., 2013, Hellmann et al., 2014, Nealon, 2011, Min et al., 2012

Natalizumab

-zazwyczaj po 2-4 miesiącach od zakończenia leczenia

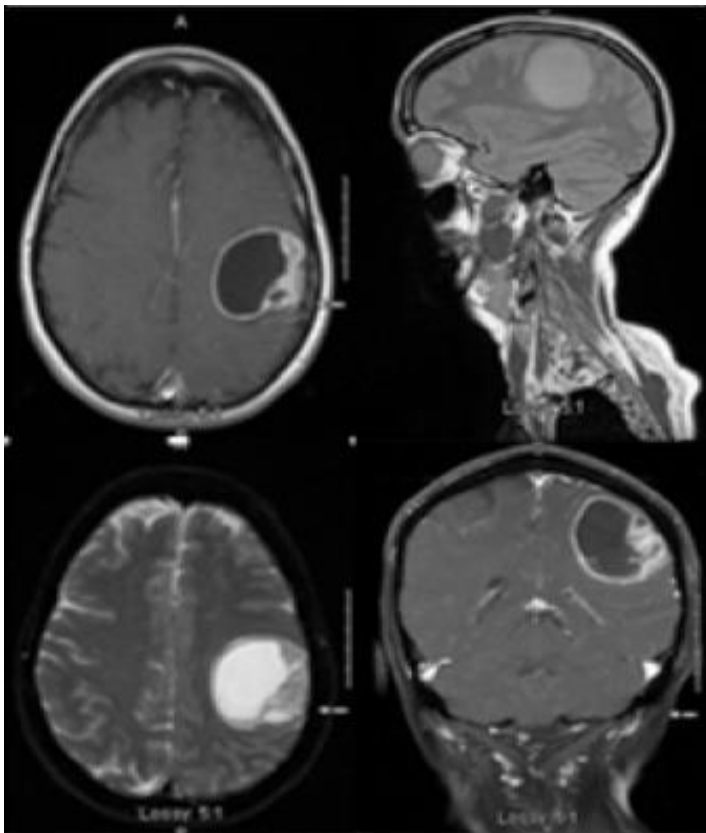
Barnett et al., 2012, Berger, 2008, Beume et al., 2014, Borriello et al., 2011, Fox et al., 2014, Grimaldi et al., 2012, Jokubaitis et al., 2014, O'Connor et al., 2011, Twyman and Berger, 2010, Vellinga et al., 2008



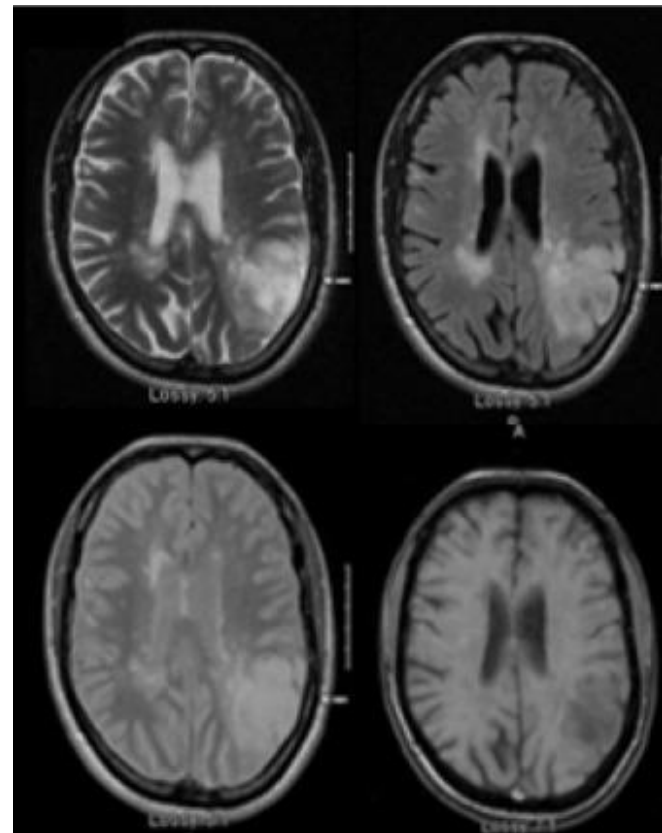
Tumefactive MS

MS a guz mózgu

Glioblastoma multiforme



Astrocytoma anaplasticum



Tumefactive MS

Wskazania do biopsji

Atypowa kliniczna prezentacja
encefalopatia, drgawki, afazja

Starszy wiek

LOMS

Ognisko demielinizacyjne

>2 cm

Efekt masy

Obrzęk

Nietypowe wzmocnienie

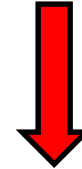
Tumefactive MS

Leczenie rzutu

Metyloprednisolon IVMP

1g/dobę 3-5 dni

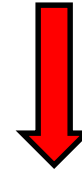
brak poprawy



IVMP ponowny puls ?

Brak poprawy

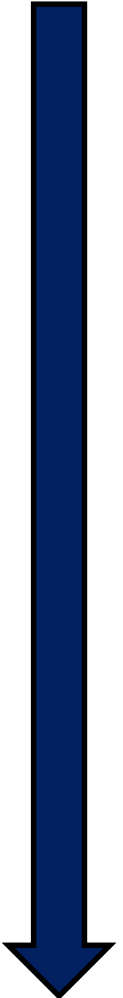
PE



IVIg Rituximab CTX

Terapia skojarzona

RTX + CTX



Tumefactive MS Leczenie

INF GA

DMF

Natalizumab

Fingolimod???

Wnioski

- **Diagnostyka różnicowa złożona**
- **MRI + CT!!!**
- **PMR i VEP mało przydatne przy różnicowaniu z neo**

Standard

BIOPSJA!!!

- **DMD jak w klasycznej postaci, ale nie do końca jasna reakcja na fingolimod**
- **Rokowanie zazwyczaj lepsze niż w klasycznej postaci MS**

Przypadek 2

- **Pacjentka lat 31**
- **Pierwsze objawy choroby przed 10 laty – marzec 2007 – ilościowe zaburzenia świadomości, zaburzenia równowagi, ból głowy**
- **Neurologicznie – niedowład czterokończynowy, dominujący w zakresie kkd, obustronnie obecny objaw Babińskiego**
- **PMR**
 - **Cytoza – 10**
 - **Białko – 107 mg/dl**
 - **Borrelia – norma**
 - **MRI – liczne rozsiane zmiany hiperintensywne w T2, nadnamiotowo i w ciele modzelowatym**

Przypadek 2

Drugie zaostrzenie – lipiec 2009

- **Nasilenie wcześniej zgłaszanych objawów**
- **W MRI regresja zmian**

Trzecie zaostrzenie – lipiec 2012

- **Niedowład pkd, zaniewidzenie OP, ból głowy, zaburzenia słuchu**
- **MRI – bez dynamiki procesu**
- **Rozpoznano MS?**

Czwarte zaostrzenie – lipiec 2013

- **Niedowład pkd**
- **W badaniu neuropsychologicznym – MCI, zaburzenia osobowości**
- **MRI – bez dynamiki zmian**

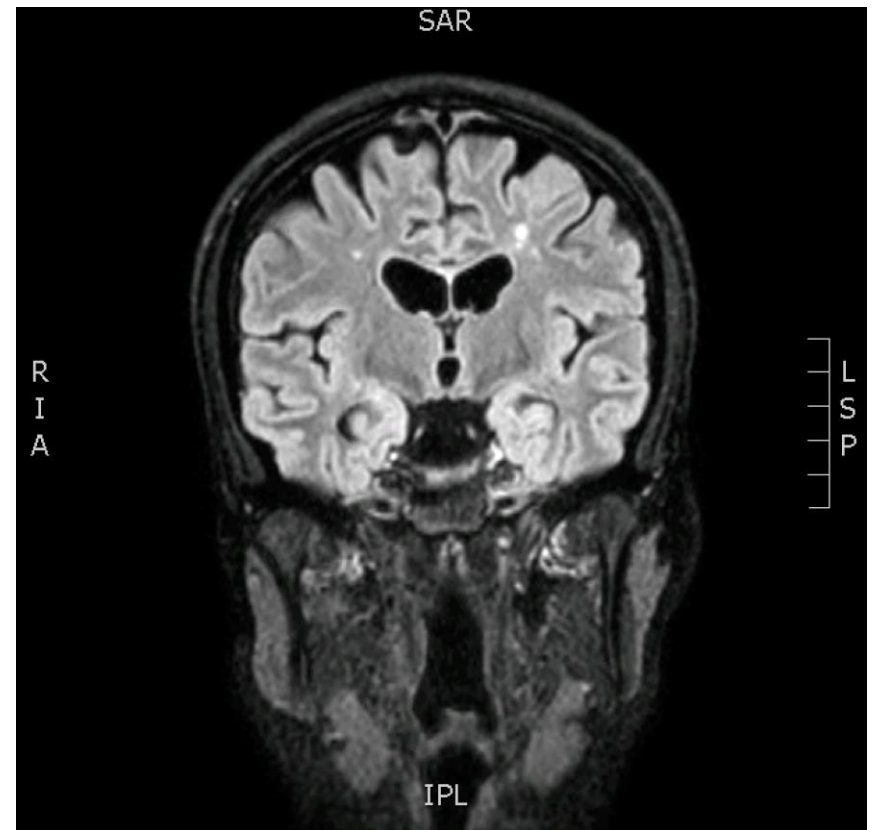
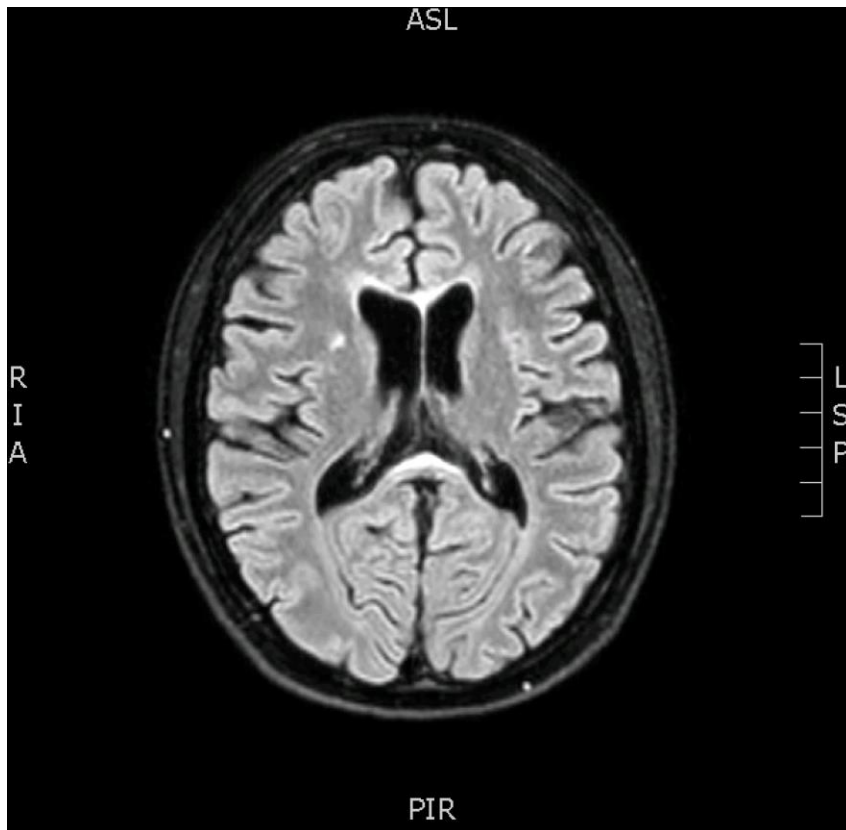
Przypadek 2

Piąte zaostrzenie – czerwiec 2017

- Nasilenie niedowładu kończyn dolnych, zaburzenia równowagi**
- ANA, ANCA, antyfosfolipidowe, składowe dopełniacza C3 i C4 – norma**
- OCT – ścieńczenie RNFL**
- MRI mózgowia– obraz stacjonarny, liczne około 20 zmian hiperintensywnych w T2 nadnamiotowo i w ciele modzelowatym, w T1 Gd-**

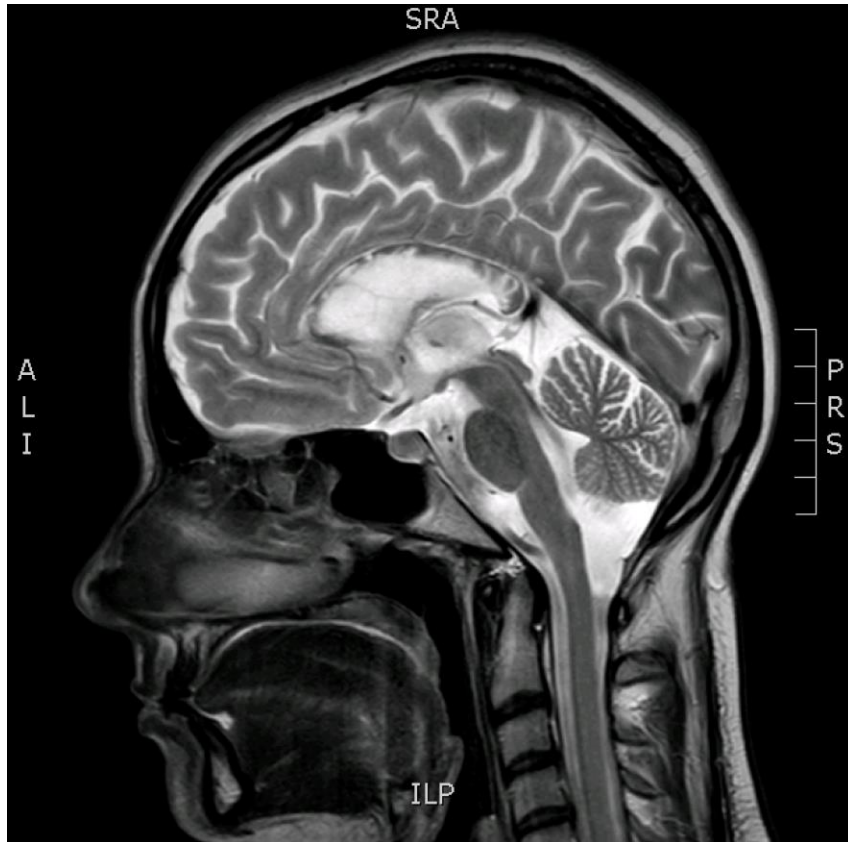
Przypadek 2

MRI



Przypadek 2

MRI



Przypadek 2

Rozpoznanie wstępne

MS

SLE

Borelioza

Zespół Susaca

Zapalenie naczyń

MELAS

Susac syndrome

RED-M

SICRET

SuS

Definicja

Choroba autoimmunologiczna

- Zamknięcie naczyń
 - mózgowia
 - siatkówki
 - ucha wewnętrznego

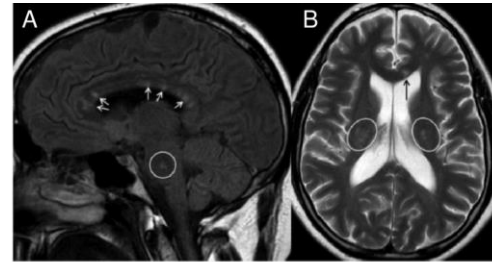


Figure 1 Brain MRI with sagittal (A) fluid attenuated inversion recovery, and axial (B) T2-weighted sequences of two patients with SuS with typical callosal lesions (arrows) that show a distinctive round appearance, leading to the term 'snowball'-like lesion. Note the pontine and periventricular involvement (circles in A and B), which can also appear in SuS.

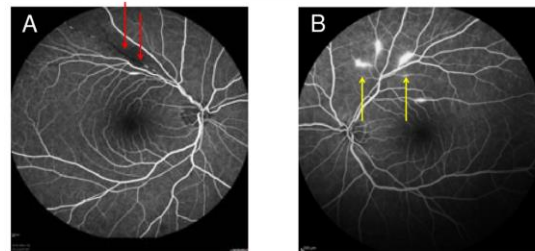


Figure 2 Retinal fluorescein angiography showing a characteristic branch retinal artery occlusion with non-filling of the retinal vessel (A, red arrows, modified from (1)) and typical hyperfluorescences of the arterial vessel walls (B, yellow arrows, modified from (2)).

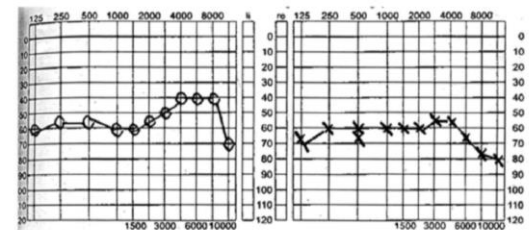
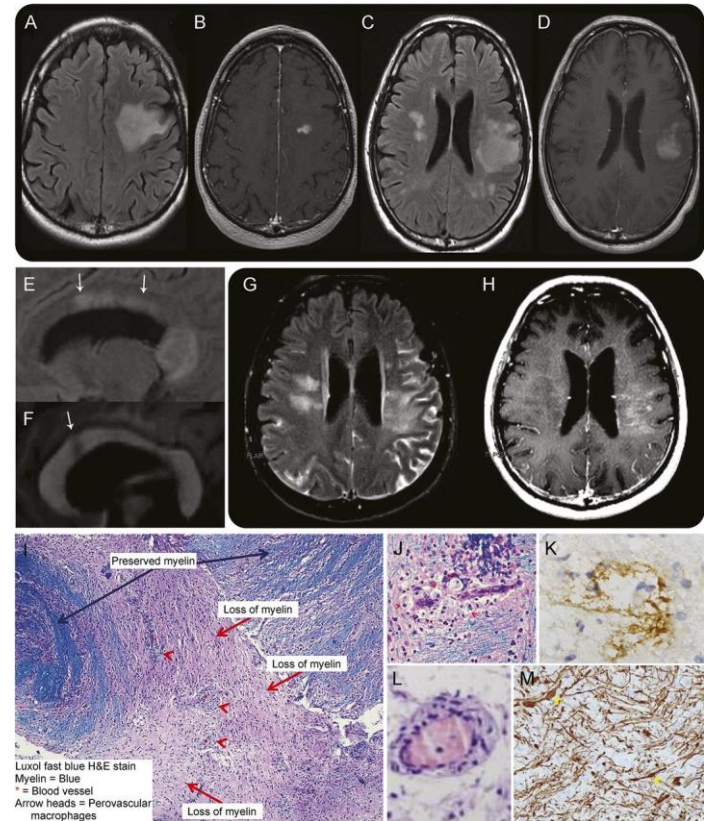


Figure 3 Audiogram showing typical low and mid-tone hearing loss in a patient with SuS.

SuS

Epidemiologia

- **Chorobowość**
ponad 300 opisanych
przypadków
- **Szczyt zachorowalności**
16-40 lat
średnia wieku - 31.5 lat
(wiek 8-65 lat)
- **F>M 3.5:1**
- **Głównie rasa biała**



SuS

Przebieg kliniczny

- Monofazowy – 54%
- Polifazowy – 42%
- Przewlekły – 4%

Symptoms	Manifestation at onset			Manifestation during disease course	
	Number of cases with available data (% of total cases)	Reported cases (% of cases with available data)		Number of cases with available data (% of total cases)	Reported cases (% of cases with available data)
Complete triad*	247 (81)	31 (13)		297 (98)	252 (85)
CNS involvement‡	247 (81)	165 (67)		300 (99)	274 (91)
Eye involvement§	248 (82)	99 (40)		301 (99)	293 (97)
Ear involvement	248 (82)	91 (37)		300 (99)	288 (96)
Headaches	182 (60)	141 (78)		196 (65)	171 (87)

*Concomitant clinical involvement of CNS (excluding asymptomatic MRI abnormalities), eye (including asymptomatic branch retinal artery occlusion), and ear. ‡Excludes asymptomatic MRI abnormalities. §Includes asymptomatic branch retinal artery occlusion.

SuS

Objawy kliniczne

Manifestation	Reported cases (% of total cases)	Comments
<i>CNS</i>		
Encephalopathy	230 (76)	—
Cognitive impairment	146 (48)	Usually loss of memory, concentration and executive functions
Confusion	119 (39)	Often involving disorientation
Emotional disturbance	48 (16)	—
Behavioural changes	46 (15)	—
Personality changes	36 (12)	—
Apathy	35 (12)	—
Psychosis	29 (10)	Often paranoia
Reduction of vigilance	26 (9)	Severity can range from lightheadedness to coma
Ataxia	77 (25)	Excludes gait ataxia
Vertigo	75 (25)	—
Gait abnormality	72 (24)	Mainly gait ataxia
Sensory disturbance	73 (24)	Includes tingling, dysaesthesia and numbness
Upper motor neuron signs	63 (21)	Includes extensor plantar response, spasticity and hyperreflexia
Paresis	62 (20)	—
Nausea and vomiting	45 (15)	—
Dysarthria	40 (13)	—
Oculomotor dysfunction	29 (10)	Includes any kind of nystagmus, ophthalmoplegia and saccadic ocular pursuit
Urinary dysfunction	27 (9)	Mostly urgency; possibly related to encephalopathy, but can occur without overt encephalopathy
Diplopia	20 (7)	—
<i>Eye</i>		
Visual disturbance	170 (56)	Any visual symptoms, including blurring, flashing and scintillation
<i>Ear</i>		
Tinnitus	88 (29)	—
Hearing loss	260 (86)	—

SuS

Diagnostyka różnicowa

- **IIDD**

MS, ADEM, NMO

- **Choroby naczyniowe**

Udar, TIA, CADASIL

- **Zapalenie naczyń, choroby tkanki łącznej i inne choroby autoimmunologiczne**

Pierwotne zapalenie naczyń mózgowych, LE, guzkowe zapalenie tętnic, ziarniniak Wegenera, zespół Churg–Strauss, SLE, sarkoidoza, zespół Sjögrena, choroba Behçeta, zespół antyfosfolipidowy, zespół Cogana, choroba Ealesa, autoimmunologiczne choroby ucha wewnętrznego

- **Choroby infekcyjne**

Borelioza, kiła, Tbc, wirusowe zapalenia mózgu

- **Nowotwory**

Pierwotny chłoniak mózgu, przerzuty, PNS

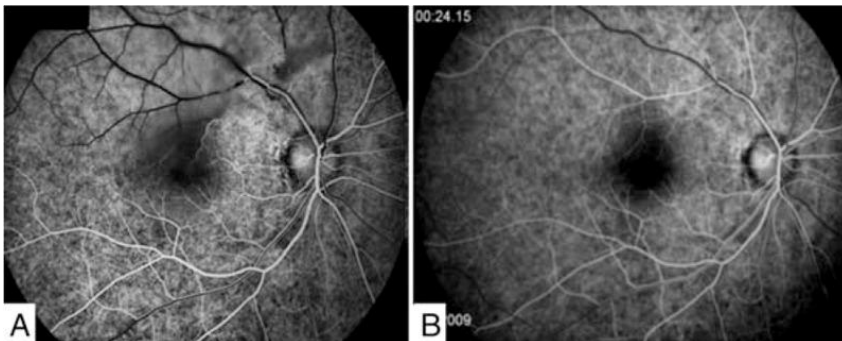
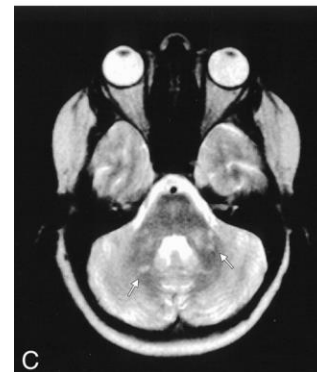
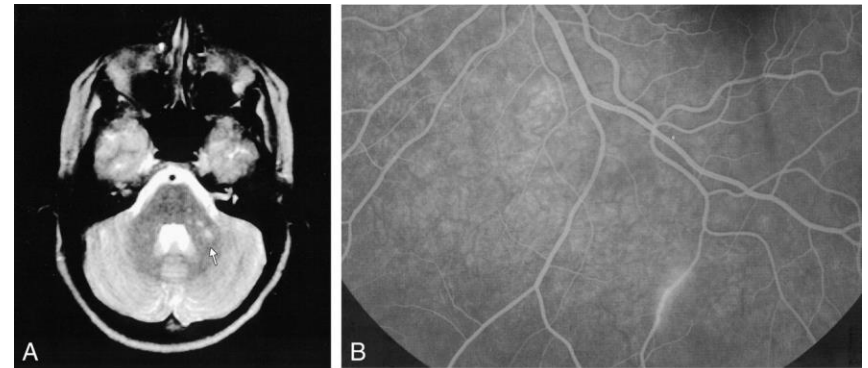
- **Inne**

Migrena, MELAS, choroba Menièra, zaburzenia psychiatryczne (w tym polekowe), izolowane BRAO

SuS

Badania diagnostyczne

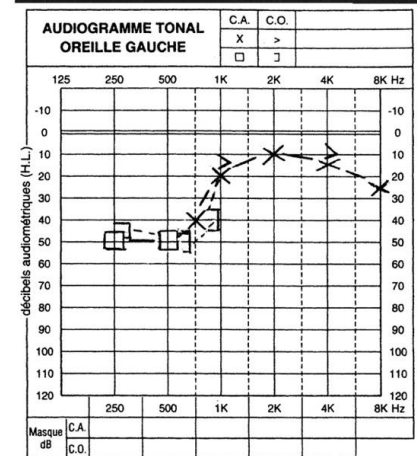
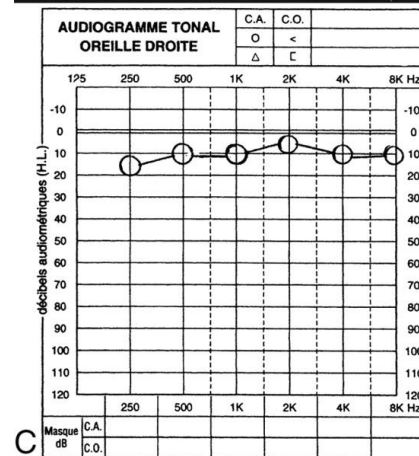
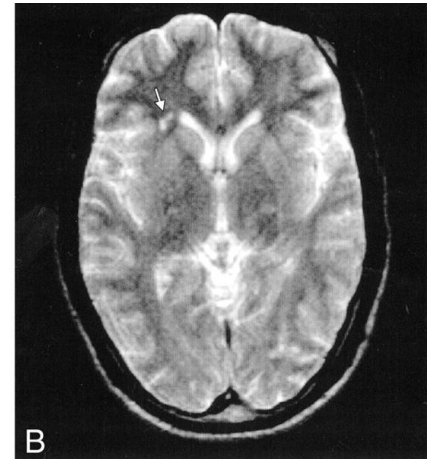
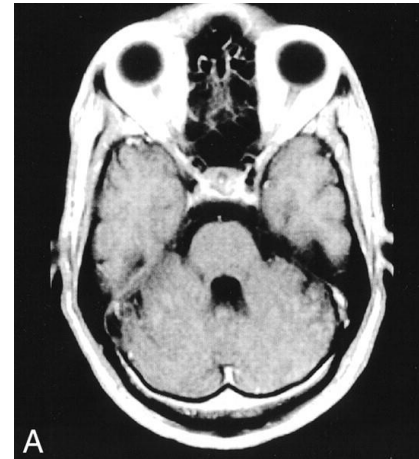
- **Angiografia fluorescencyjna**
 - **BRAO obecne u 99% chorych**
- **Ostrość wzroku**
 - **Osłabiona – 99%**
- **Pole widzenia**
 - **Mroczek – 98%**



SuS

Badania diagnostyczne

- Audiometria
- Jednostronny deficyt – 27%
- Dwustronny deficyt – 69%
- Głównie tony niskie do średnich

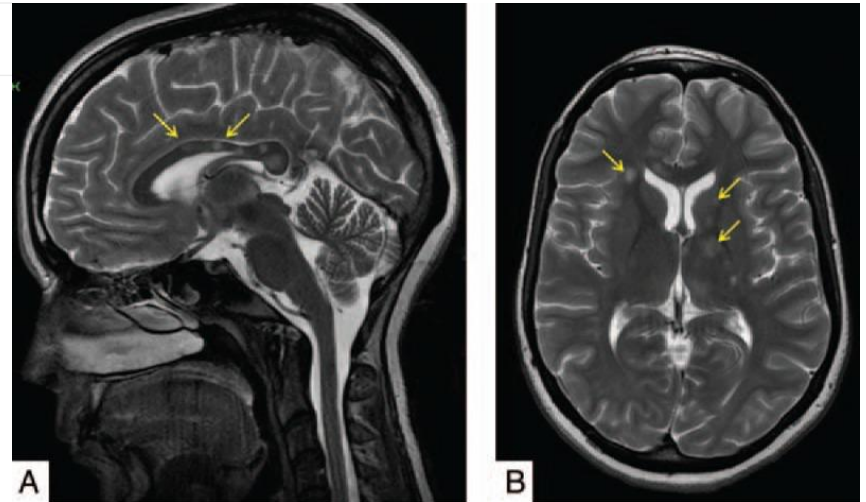


SuS

Badania diagnostyczne

MRI

- Multiple small hyperintense foci “snowball images” and contrast enhancement.
- White matter.
- Corpus callosum periventricular area (100%).
- Gray matter (up to 70%).
- Leptomeninges (30%).
- Linear defects “spokes” in the central fibers of the corpus callosum.
- Subacute phase: central callosal “holes”.

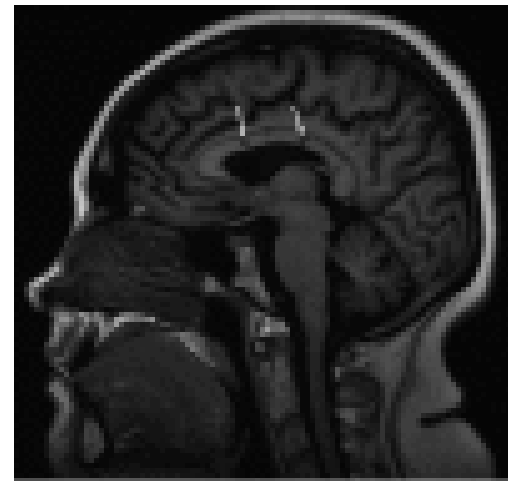


DWI

shows hyperintense lesions, “string of pearls”, in the internal capsule and multiple lesions in the genu and splenium.

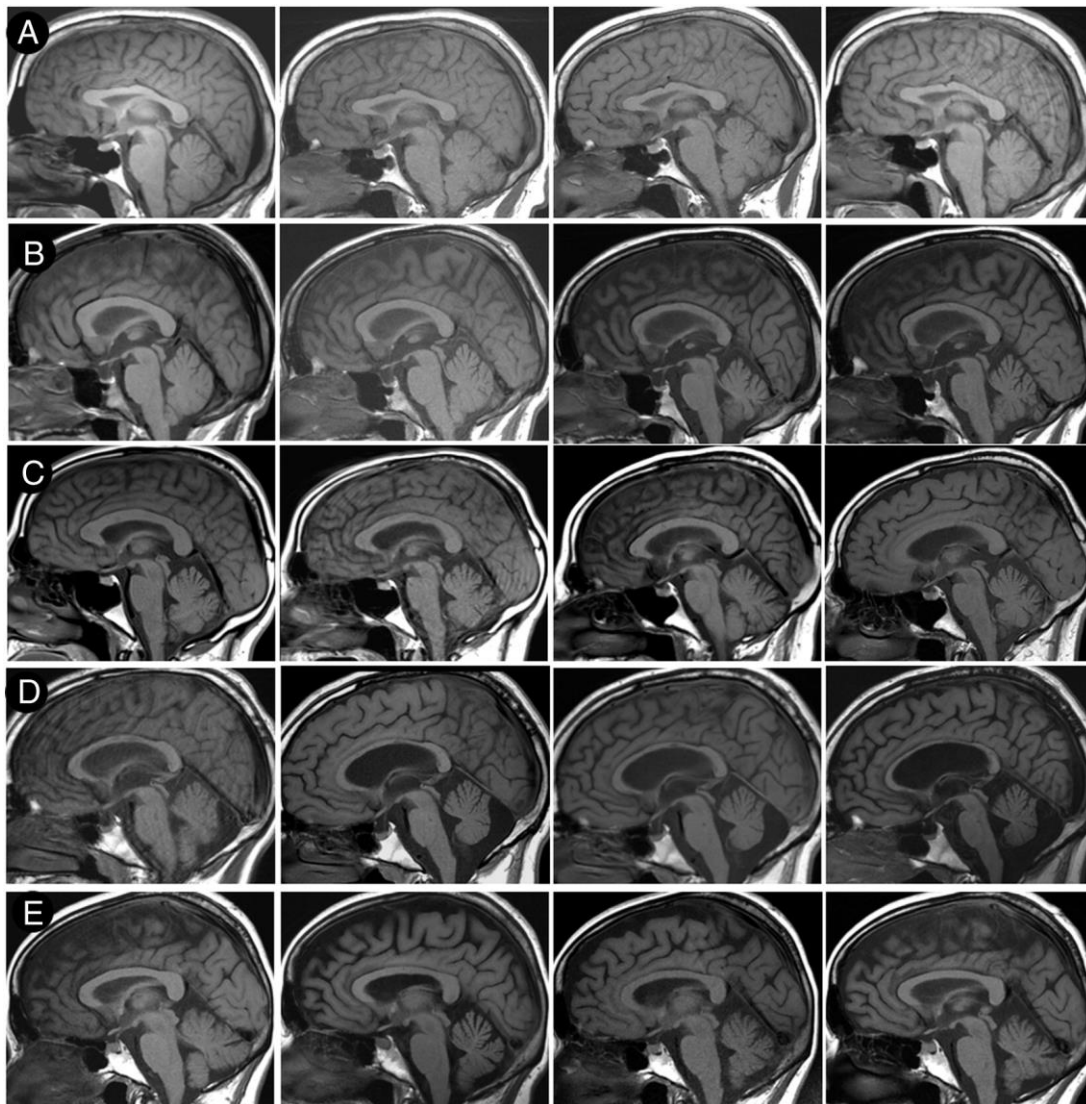
DTI

- Microstructural degeneration in the genu of the corpus callosum.



SuS

Badania diagnostyczne



SuS

Badania diagnostyczne

Przeciwciała

- ANA
- **AECA**

PMR

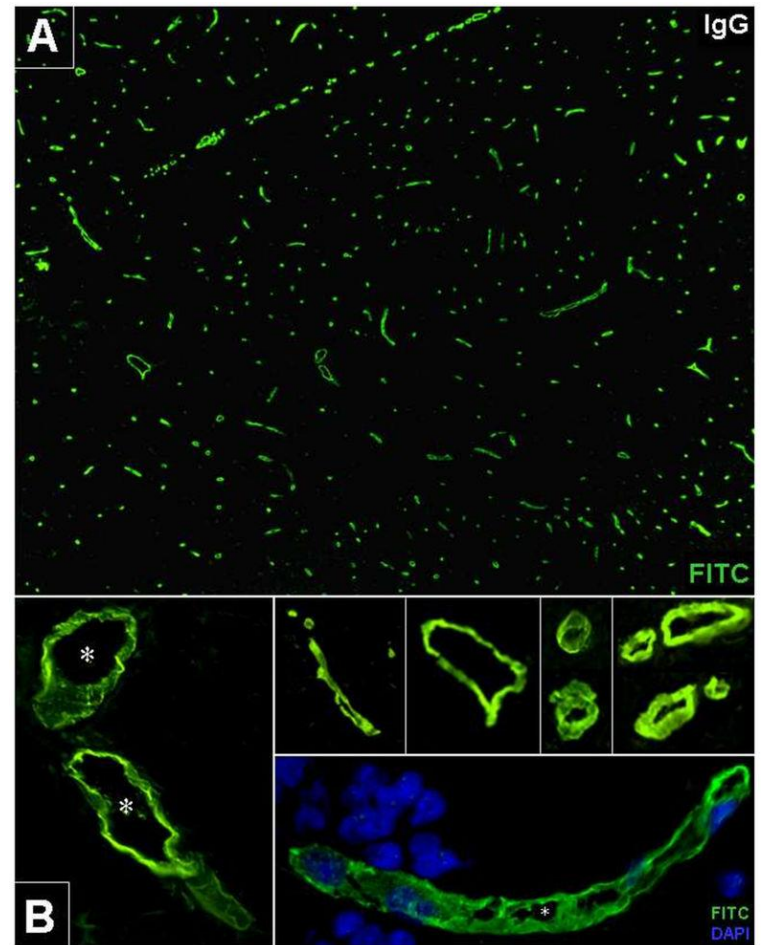
Białko - ↑↑

Pleocytoza - ↑

OCB - ?

Intratekalna synteza

IgG - ?



SuS

Kryteria diagnostyczne

I. Definite diagnosis of SuS:

Each criterion (1; 2; 3) with subcriteria (i; ii) has to be met.

Box 1

1. Brain involvement

- i. Symptoms and clinical findings: New cognitive impairment and/or behavioural changes and/or new focal neurological symptoms and/or new headache.*
- ii. Imaging: Typical findings on cranial MRI—hyperintense, multifocal, round small lesions, at least one of them in the corpus callosum ('snowball') in T2 (or FLAIR) weighted sequences.†

To fulfil 1, at least one of the clinical findings and the typical MRI findings have to be documented.

2. Retinal involvement

- i. Clinical findings and symptoms not required.‡
- ii. Ophthalmological examination: BRAOs or AWH in fluorescein angiography or characteristic signs of retinal branch ischaemia in funduscopy or SD-OCT.

To fulfil 2, at least one BRAO or AWH in fluorescein angiography or retinal branch ischaemia in funduscopy or corresponding damage in SD-OCT has to be documented.

3. Vestibulocochlear involvement

- i. Symptoms and clinical findings: New tinnitus and/or hearing loss and/or peripheral vertigo.
- ii. Examination of inner ear function: Hearing loss must be supported by an audiogram;§ vestibular vertigo must be supported by specific diagnostics.¶

To fulfil 3, at least one of the clinical findings must be present *and* hearing loss or vestibular vertigo must be supported by specific investigations of the inner ear function.

II. Probable SuS:

Incomplete triad, only two of the three aforementioned criteria 1–3 are fulfilled.**

III. Patients in which SuS is not the most probable diagnosis ('possible' SuS):

In every other patient showing some clinical and/or paraclinical findings of the above triad, but not fulfilling I or II, SuS has to be included in the differential diagnoses, but should not be considered as the most probable diagnosis.

Each criterion is divided into two subcriteria: symptoms and clinical findings; and apparative diagnostics.

*Headache can be considered as a symptom of brain involvement if it is new and precedes the other symptoms by not more than 6 months. Headache must be described as migrainous or oppressive, not as a trigemino-autonomous headache.

†MRI T1 lesions can only support the diagnosis if the lesions are: well-demarcated hypointense; affecting the grey matter; Gd enhancing. Leptomeningeal Gd enhancement on T1-weighted images also supports the diagnosis. Clinical brain involvement without typical lesions on MRI or MRI lesions without clinical signs of brain involvement is not sufficient for the diagnosis.

‡Clinical findings and symptoms are not mandatory because BRAO may be silent.

§For hearing loss: mainly 'sensorineural hearing loss', low or mid-tone frequencies and pantonal.

¶For vertigo: caloric testing of the vestibular organ and vestibular evoked myogenic responses.

**Example: patient with headache, tingling of the upper limbs, snowball lesions of the corpus callosum on MRI, as well as tinnitus, and hearing loss in the audiogram, but no BRAO, and exclusion of other diseases. These patients should be considered as having probable SuS and should be thoroughly and frequently examined. Treatment should be considered as in definite SuS. Exclusion criteria are not defined because exclusion of other diseases is a necessary precondition.

AWH, arterial wall hyperfluorescence; BRAOs, branch retinal artery occlusions; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; Gd, gadolinium; SD-OCT, spectral domain optical coherence tomography; SuS, Susac syndrome.

SuS

Leczenie rzutu
Metylprednisolon IVMP
1g/dobę 3-5 dni
lub
PE IVIg

Leczenie podtrzymujące
GKS, MMF, AZA, CTX

Leczenie w przypadku lekooporności
Rituximab CsA Infliximab Etanercept

ASA Nimodypina

Stara kobieta czy młoda dziewczyna?



Dziękuję za uwagę

