

Weronika Galus¹, Katarzyna Zawisłak-Fornagiel¹, Ewa Krzystanek²

Postać rzekomoguzowa stwardnienia rozsianego – wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

Tumefactive multiple sclerosis – a diagnostic and therapeutic challenge

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

² Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Weronika Galus, Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, tel.: +48 32 789 46 01, faks: +48 32 789 45 55, e-mail: wgalus@sum.edu.pl

ORCID iDs

1. Weronika Galus  <https://orcid.org/0000-0001-6618-7013>

2. Katarzyna Zawisłak-Fornagiel  <https://orcid.org/0000-0003-3899-1260>

3. Ewa Krzystanek  <https://orcid.org/0000-0003-4441-3088>

Streszczenie

Postać rzekomoguzowa stwardnienia rozsianego (*tumefactive multiple sclerosis*) z obecnością rzekomoguzowych zmian demielinizacyjnych (*tumefactive demyelinating lesions*, TDL) jest rzadką manifestacją stwardnienia rozsianego. Stanowi duże wyzwanie diagnostyczne, przede wszystkim w zakresie różnicowania z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego oraz z innymi chorobami demielinizacyjnymi, szczególnie ze spektrum zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSDs). W artykule zaprezentowano przypadek 40-letniej kobiety, u której przewlekłe stosowano kortykosterydy w przebiegu poprzecznego zapalenia rdzenia o nieustalonej etiologii oraz stwierdzono obecność dużej zmiany guzowatej w okolicy ciemieniowo-potylicznej lewej półkuli mózgu. Proces diagnostyczny był istotnie utrudniony przez prowadzone leczenie i brak współpracy z chorą. Przedstawiony przypadek jest dowodem na niewystarczającą znajomość rzadkich postaci stwardnienia rozsianego, a także na konieczność holistycznego podejścia do pacjenta: zebrania szczegółowego wywiadu chorobowego i zapoznania się z pełną dokumentacją medyczną.

Słowa kluczowe: choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego, stwardnienie rozsiane, postać rzekomoguzowa stwardnienia rozsianego

Abstract

Tumefactive multiple sclerosis with the presence of tumefactive demyelinating lesions (TDL) is an infrequent manifestation of multiple sclerosis. It poses a diagnostic challenge, especially in attempts to differentiate it from a central nervous system neoplasm or other demyelinating disorders, such as neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). The article reports a case of a 40-year-old female during chronic steroid therapy administered due to an episode of idiopathic transverse myelitis. The patient developed tumour-like brain lesions in the left hemispheric parietal-occipital region. The diagnostic process was hindered by extended steroid treatment and a lack of patient compliance. This case is an example of insufficient knowledge about rare forms of multiple sclerosis and the need for a holistic approach involving a thorough analysis of medical history and previous medical records.

Keywords: demyelinating disease of central nervous system, multiple sclerosis, tumefactive multiple sclerosis

WSTĘP

Postać rzekomoguzowa stwardnienia rozsianego (*tumefactive multiple sclerosis*) jest rzadkim wariantem stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS): szacowana częstość występowania mieści się w przedziale od 1–2/1000 (Frederick i Cameron, 2016) do 1,58% (Totaro *et al.*, 2016) przypadków MS, a roczna częstość wynosi 0,3/100 000 (Masdeu *et al.*, 2000). MS to idiopatyczna zapalna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego (*central nervous system*, CNS), która prowadzi do powstawania zmian zlokalizowanych głównie w okołokomorowej istocie białej, mózdzku, pniu mózgu, rdzeniu kręgowym i ciele modzelowatym, a także prostopadle do niego. Typowe zmiany są niewielkie (<2 cm), owalne, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Natomiast typowe cechy rzekomoguzowych zmian demielinizacyjnych (*tumefactive demyelinating lesions*, TDL) to wielkość ogniska >2 cm, efekt masy, obrzęk i różne wzorce wzmocnienia pokontrastowego. TDL, najczęściej zlokalizowane w istocie białej półkul mózgu, głównie w płatach czołowych i ciemieniowych (Lucchinetti *et al.*, 2008), stanowią wyzwanie diagnostyczne – głównie w zakresie różnicowania z nowotworami CNS i innymi zmianami demielinizacyjnymi.

Obecnie podstawowym narzędziem rozpoznawania MS są badania MRI, na których bazują kryteria McDonald (Thompson *et al.*, 2018). Jednak w przypadku TDL do postawienia diagnozy konieczna może być biopsja zmiany (Abdoli i Freedman, 2015).

OPIS PRZYPADKU

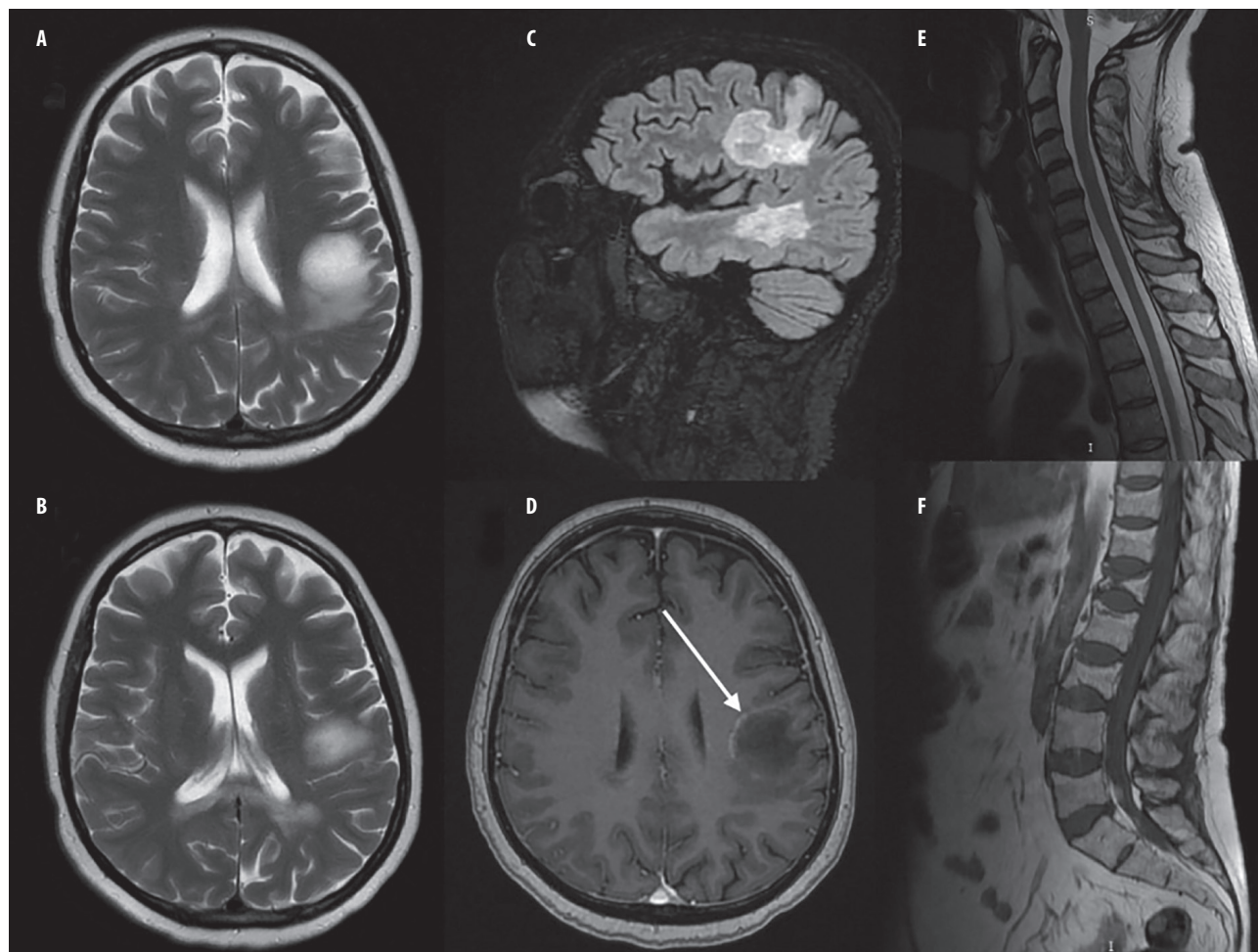
Czterdziestoletnia kobieta z wywiadem zmian ogniskowych mózgu o nieustalonej etiologii została przyjęta do oddziału neurologii w 2018 roku. Przez większość dnia przebywała w łóżku, czynności samoobsługowe wykonywane za pomocą rąk były zachowane. W badaniu neurologicznym stwierdzono paraparezę spastyczną z przewagą w kończynach lewych i zaniki mięśniowe czterokończynowo. Chora przedstawiła wcześniejsze badanie MRI głowy (z 9 listopada 2017 roku), ujawniające guzową zmianę hiperintensywną w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR (52 × 32 mm), hipointensywną w obrazach T1-zależnych, z pokontrastowym niepełnym obrączkowatym wzmocnieniem otwartym w stronę istoty szarej, zlokalizowaną w okolicy ciemieniowo-potylicznej lewej półkuli mózgu oraz podobną, mniejszą (22 × 11 mm) zmianę w okolicy rogu tylnego komory bocznej prawej (ryc. 1 A–D). MRI kanału kręgowego i rdzenia z 2017 roku nie ujawniło nieprawidłowości (ryc. 1 E, F). Pacjentka była wcześniej konsultowana neurochirurgicznie, jednak nie wyraziła zgody na biopsję zmiany.

Z relacji chorej wynikało, że w 2014 roku wystąpił podostry niedowład kończyn dolnych z towarzyszącymi zaburzeniami zwieraczy. W wykonanym wówczas MRI kanału

kręgowego i rdzenia w odcinku szyjnym na poziomie kręgu Th4 uwidoczniło się hiperintensywną oślekwatą zmianę w rdzeniu kręgowym, nieznacznie pogrubiającą jego strukturę i ulegającą niejednorodnemu wzmocnieniu pokontrastowemu (ryc. 2 D). Wysłano podejrzenie gwałtownego, wyściółczaka lub malformacji naczyniowej, ale w angiografii metodą tomografii komputerowej nie stwierdzono patologicznych naczyń krwionośnych na tej wysokości. W surowicy metodą Western blot wykryto przeciwciała przeciwko *Borrelia* w klasach IgM i IgG. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (*cerebrospinal fluid*, CSF) nie ujawniło nieprawidłowości, nie odnotowano intratekalnej syntezy przeciwciał przeciwko *Borrelia* ani obecności prązków oligoklonalnych. Pacjentkę konsultowano neurochirurgicznie i wstępnie zakwalifikowano do leczenia za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej. W porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych włączono antybiotykoterapię. Ponadto zastosowano leczenie metyloprednizolonem i uzyskano częściową poprawę: zmniejszenie niedowładu do 3.–5. stopnia w skali MRC (Medical Research Council) w lewej kończynie dolnej i do 4.–5. stopnia w prawej kończynie dolnej. Utrzymano sterydoterapię doustną, pacjentka rozpoczęła też rehabilitację.

Niecały rok później pojawiły się nowe objawy w postaci drętwienia i osłabienia kończyny górnej prawej. W badaniu MRI głowy opisano zmianę w obrębie istoty białej lewego zakrętu zaśrodkowego płata ciemieniowego – hiperintensywną w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR, hipointensywną w obrazach T1-zależnych, bez wzmocnienia pokontrastowego (ryc. 2 A). Jednocześnie w MRI kanału kręgowego i rdzenia ujawniono nowe hiperintensywne ognisko, słabo różnicujące się w obrazach T2-zależnych, nieulegające wzmocnieniu pokontrastowemu, zlokalizowane na poziomie C7, opisane jako ognisko degeneracyjno-demielinizacyjne, najpewniej pozapalne, oraz znany obszar hiperintensywny w obrazach T2-zależnych na poziomie Th2–Th5, aktualnie bez pogrubienia rdzenia (ryc. 2 E). Podejrzewano zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych, jednak nie potwierdzono obecności przeciwciał przeciwko akwaporynie 4. Z nieznanych przyczyn nie zredukowano dawek sterydów, co po około 3 latach doprowadziło do dramatycznych skutków w postaci grzybicy ogólnoustrojowej, kompresyjnych złamań kręgow Th11, L1 i L3 (ryc. 1 F) oraz typowej sylwetki posterydowej. W 2017 roku wystąpiły zaburzenia mowy. W MRI głowy opisano wtedy znaczną progresję zmian w okolicy ciemieniowo-potylicznej lewej półkuli mózgu, podobny nieregularny obszar w sąsiedztwie trójkąta komorowego i rogu potylicznego lewej komory bocznej oraz mniejsze ognisko w sąsiedztwie tylnego odcinka prawej komory bocznej (ryc. 2 B). W MRI kanału kręgowego i rdzenia nie uwidoczniło się zmian demielinizacyjnych, zmiany stwierdzane wcześniej uległy całkowitej regresji (ryc. 2 F).

Po opisanym wyżej epizodzie, leczonym zwiększonymi dawkami doustnych sterydów, pacjentka w lutym 2018 roku zgłosiła się do Kliniki Neurologii Śląskiego Uniwersytetu



Ryc. 1. MRI głowy (9.11.2017) oraz kanału kręgowego i rdzenia w odcinkach szyjnym i piersiowym (11.11.2017). **A, B.** Rzekomoguzowe zmiany demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych, przekroje osiowe. **C.** Sekwencje FLAIR. **D.** Wzmocnienie pokontrastowe o typie niepełnego pierścienia otwartego w kierunku istoty szarej (strzałka) w obrazach T1-zależnych. **E, F.** Obrazy T2-zależne, rdzeń kręgowy bez patologii, obecne kompresyjne złamania trzonów kręgów piersiowych

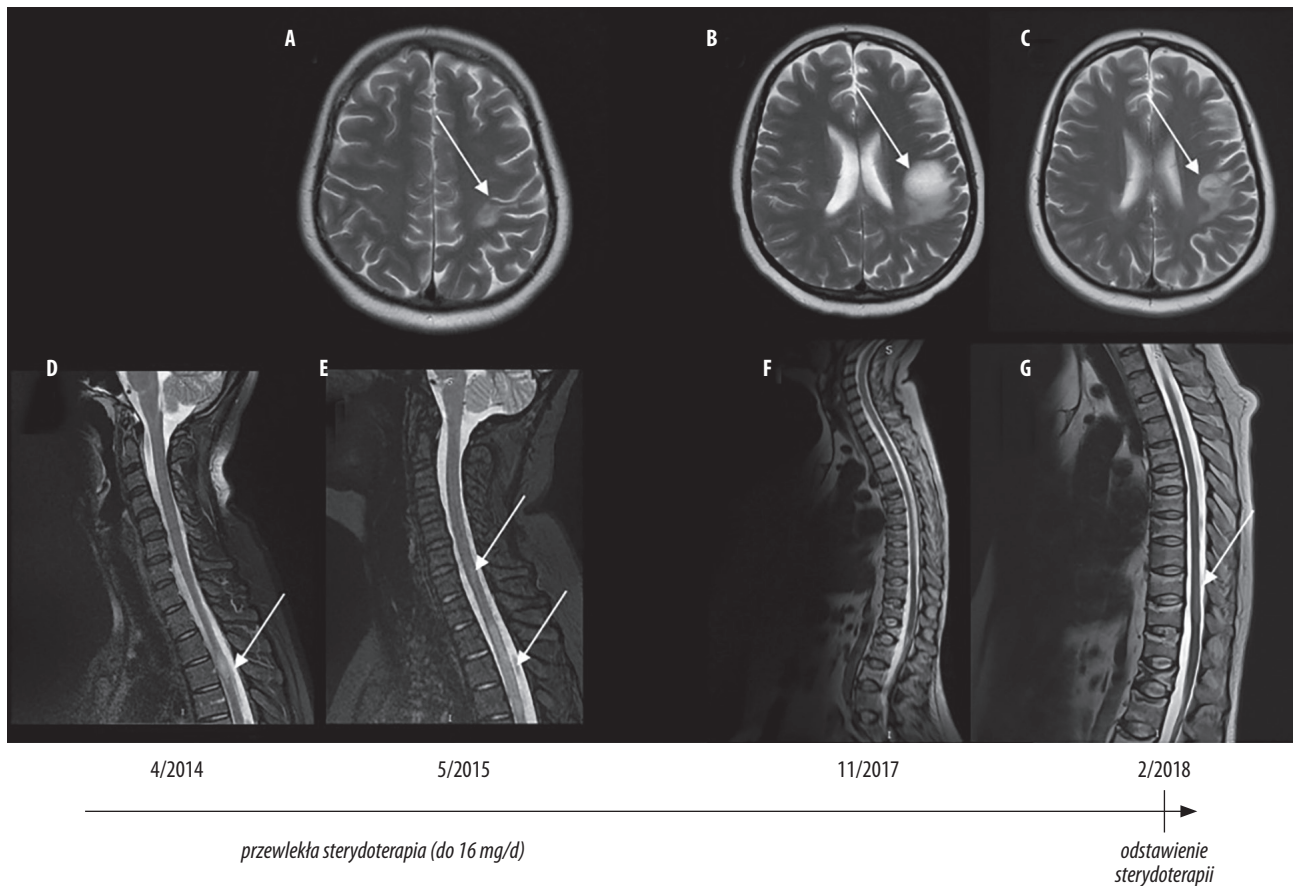
Medycznego w Katowicach. Przy przyjęciu była głęboko niesprawna: funkcjonowała w pozycji półleżącej, miała założony cewnik do pęcherza moczowego, kontynuowała sterydoterapię doustną. Stan chorej oceniono na 8,0 w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke, 1983). W kontrolnym badaniu MRI głowy odnotowano niewielką regresję zmian w lewym płacie ciemieniowym w porównaniu z badaniem z 2017 roku; obraz pozostałych zmian – stacjonarny (ryc. 2 C). W ramach różnicowania z pierwotnymi guzami mózgu wykonano spektroskopię rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS), której wyniki sugerowały proces demielinizacyjny. Wykluczono choroby demielinizacyjne inne niż SM, choroby układowe, infekcyjne i niedoborowe. Oprócz zakażenia układu moczowego (pacjentka przewlekłe cewnikowana) i obustronnie nieprawidłowych wzrokowych potencjałów wywołanych nie stwierdzono odchyień. W czasie hospitalizacji stopniowo, z dobrą tolerancją zmniejszano dawkę sterydów. Zaobserwowano jednak nagle pogorszenie stanu

neurologicznego – nasilenie niedowładu kończyn dolnych. W MRI kanału kręgowego i rdzenia opisano nową, aktywną plakę demielinizacyjną w części grzbietowej rdzenia na poziomie Th9–Th11 (ryc. 2 G).

Rozpoznano stwardnienie rozsiane z obecnością zmian rzekomoguzowych i zaproponowano leczenie modyfikujące przebieg choroby (*disease modifying treatment*, DMT). Chora nie zaakceptowała diagnozy ani nie wyraziła zgody na terapię. Konsultujący psychiatra stwierdził zaburzenia adaptacyjne – wdrożono farmakoterapię i psychoterapię. W dniu wypisu z kliniki pacjentka była w stanie przejść około 5 metrów przy pomocy chodzika i funkcjonowała niezależnie na wózku inwalidzkim (EDSS 7,0). Nie podjęła zaleconego leczenia.

OMÓWIENIE

W razie podejrzenia guzowych zmian demielinizacyjnych kluczowe jest różnicowanie – szczególnie z pierwotnymi



Ryc. 2. Rozwój zmian demielinizacyjnych w obrazach MRI głowy oraz kanału kręgowego i rdzenia. **A, B, C.** Zmiany demielinizacyjne w lewej półkuli mózgu (strzałki), sekwencje FLAIR. **D.** Hiperintensywna struktura na poziomie Th4 (strzałka) w obrazach T2-zależnych. **E.** Zmiany ogniskowe na poziomie C7 i Th1–Th5 (strzałki), hiperintensywne w sekwencjach STIR (short tau inversion recovery). **F.** Obraz rdzenia kręgowego bez patologii. **G.** Zmiana ogniskowa na poziomie Th9–Th11 (strzałka), hiperintensywna w obrazach T2-zależnych

guzami mózgu, takimi jak pierwotny chłoniak CNS (*primary central nervous system lymphoma*, PCNSL). Przewlekła sterydoterapia może utrudniać ustalenie etiologii zmian, gdyż poprawę kliniczną oraz regresję wzmocnienia pokontrastowego i obrzęku otaczających tkanek w przebiegu zmian o charakterze PCNSL można uzyskać właśnie przez zastosowanie sterydoterapii (Bromberg *et al.*, 2002). W prezentowanym przypadku istniały wskazania do wykonania biopsji, ale pacjentka nie wyraziła na nią zgody. W różnicowaniu z innym nowotworem CNS – gwiaździakiem (*astrocytoma*) kluczowe może się okazać badanie histopatologiczne z uwidocznieniem cech aktywnej demielinizacji. Wykorzystuje się tu barwienia na produkty mieliny: białko proteolipidu (*proteolipid protein*, PLP), glikoproteinę związaną z mieliną (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), białko oligodendrocytów i mieliny (*myelin oligodendrocyte protein*, MOG) oraz barwienie na CD68, wykrywające makrofagi (Kalinowska, 2020). Jednak nie wszyscy pacjenci wymagają powyższej procedury (Hardy i Chataway, 2013) – często wystarcza badanie MRI, zwłaszcza badanie spektroskopii, oferujące wartość dodaną w stosunku

do konwencjonalnego obrazowania (Lu *et al.*, 2014). Pewne cechy radiologiczne, takie jak wielkość zmiany >2 cm, hipointensywność w obrazach T1-zależnych i hiperintensywność w obrazach T2-zależnych lub wzmocnienie pokontrastowe o typie pierścienia otwartego w stronę istoty szarej, są opisywane jako wysoko specyficzne dla rzekomoguzowych zmian demielinizacyjnych (Suh *et al.*, 2018). Obecność prążków oligoklonalnych w CSF wspiera rozpoznanie postaci rzekomoguzowej MS (Wallner-Blazek *et al.*, 2013). W przedstawionym przypadku stwierdzono typowe cechy radiologiczne, nie odnotowano natomiast prążków oligoklonalnych w CSF. Całkowita regresja zmian w obrębie rdzenia kręgowego sprzyjała wykluczeniu NMOSDs. Ponadto nowe zmiany w obrębie rdzenia pojawiały się – typowo dla MS – w części grzbietowej. Warto mieć na uwadze, że wyniki badań dodatkowych w kierunku chorób ze spektrum NMO i chorób układowych mogą być znacznie zaburzone przez przewlekłą sterydoterapię. Szczegółowy wywiad ujawnił, iż rozpoznanie MS było możliwe już na wcześniejszym etapie choroby, przy spełnieniu kryteriów McDonald. Skrócenie procesu diagnostycznego

mogło skutkować akceptacją rozpoznania i podjęciem przez pacjentkę właściwej terapii. Długoletnia sterydoterapia stosowana przez ponad 4 lata wywołała dramatyczne powikłania, prowadzące do niesprawności w większej mierze niż sam proces demielinizacyjny. Przebieg choroby nie był typowy, jednak na każdym etapie należało zachowywać czujność diagnostyczną. Retrospektywne badania z Sydney pokazały, że proces diagnostyczny TDL jest droższy od diagnostyki częstszych postaci MS i związany z większą liczbą działań niepożądanych (Silsby *et al.*, 2019). Analizowany przypadek trzeba uznać za nietypowy także z uwagi na brak współpracy z pacjentką – pomimo znacznego pogorszenia sprawności ruchowej, również na skutek powikłań przewlekłej sterydoterapii. Wydaje się, że kluczem do ustalenia rozpoznania były poświęcenie chorej wystarczającej ilości czasu, zebranie szczegółowego wywiadu, prześledzenie dynamiki objawów i dokładne zapoznanie się z dokumentacją medyczną, obejmującą liczne badania neuroobrazowe.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Abdoli M, Freedman MS: Neuro-oncology dilemma: tumour or tumefactive demyelinating lesion. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 555–566.
- Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ: Is a “vanishing tumor” always a lymphoma? *Neurology* 2002; 59: 762–764.
- Frederick MC, Cameron MH: Tumefactive demyelinating lesions in multiple sclerosis and associated disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 26.
- Hardy TA, Chataway J: Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1047–1053.
- Kalinowska A: Postać guzowa stwardnienia rozlanego. *Pol Przegl Neurol* 2020; 16: 121–122.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Lu SS, Kim SJ, Kim HS *et al.*: Utility of proton MR spectroscopy for differentiating typical and atypical primary central nervous system lymphomas from tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 270–277.
- Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I *et al.*: Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 1759–1775.
- Masdeu JC, Quinto C, Olivera C *et al.*: Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000; 54: 1427–1433.
- Silsby M, Sánchez P, Spies JM *et al.*: Investigation of tumefactive demyelination is associated with higher economic burden and more adverse events compared with conventional multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 104–107.
- Suh CH, Kim HS, Jung SC *et al.*: MRI findings in tumefactive demyelinating lesions: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 1643–1649.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F *et al.*: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
- Totaro R, Di Carmine C, Splendiani A *et al.*: Occurrence and long-term outcome of tumefactive demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2016; 37: 1113–1117.
- Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M *et al.*: Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 2016–2022.