

Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego

Differential diagnosis of multiple sclerosis

Correspondence to: Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 42 689 53 61

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą zapalno-demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Występuje głównie u osób młodych, a najwięcej zachorowań odnotowuje się w wieku 20-40 lat. Wyróżniamy cztery typy przebiegu klinicznego wg klasyfikacji Lublina i Reingolda: postać rzutowo-remisyjną, postać pierwotnie postępującą, postać wtórnie postępującą oraz postać postępująco-nawracającą. Diagnostyka różnicowa SM, a w szczególności ustalenie ostatecznego rozpoznania tej choroby, nabiera w ostatnim czasie dużego znaczenia, co wiąże się z pojawieniem się terapii immunomodulujących i udowodnionymi korzyściami dla pacjentów, u których zastosowano to leczenie we wczesnej fazie choroby. W związku z dużą różnorodnością oraz zmiennością objawów i przebiegu klinicznego, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby czy też w przypadkach nietypowych, SM tę należy różnicować z wieloma innymi chorobami o podobnym przebiegu i obrazie klinicznym. Stwardnienie rozsiane wymaga przede wszystkim różnicowania z następującymi chorobami: ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia (ADEM), neuroboreliozą, neurosarkoidozą, toczeniem układowym z zajęciem układu nerwowego (SLE), zespołem Sjögrena, zapaleniem naczyń, chorobą Behçeta, zespołem antyfosfolipidowym czy autosomalnie dominującą arteriopatią naczyń mózgowych z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL). Ze względu na zbliżony obraz kliniczny wszystkich ww. chorób bardzo przydatne w diagnostyce różnicowej są niektóre badania dodatkowe, które czasami ułatwiają postawienie właściwej diagnozy już we wczesnej fazie choroby. Ma ona duże znaczenie, ponieważ umożliwia rozpoczęcie właściwego dla danej jednostki leczenia.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, demielinizacja, autoimmunizacja, diagnostyka różnicowa, rezonans magnetyczny, płyn mózgowo-rdzeniowy

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS). It affects usually young people between 20 and 40 years of age, predominantly women. According to Lublin and Riengold classification there are four major clinical patterns of MS course: remitting-relapsing, primary progressive, secondary progressive and progressive-relapsing. Making definite diagnosis of MS is becoming recently very important because of development of some new immunomodulatory therapies of MS with proven effectiveness when used at the early stage of the disease. Because of the huge diversity of MS clinical signs and symptoms as well as the course of the disease, there are several other diseases with similar clinical picture. Differential diagnosis of MS includes such disease as: acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), neuroborreliosis, neurosarcoidosis, systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, CNS vasculitis, Behçet's disease, antiphospholipid syndrome and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Very important in MS differential diagnosis are some laboratory findings. The most useful techniques are magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) examination, visual evoked potentials (VEP) and some blood tests. They often facilitate differential diagnosis of MS at the early stage of the disease. This is very important because the proper treatment can be initiated early.

Key words: multiple sclerosis, demyelination, autoimmunization, differential diagnosis, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą zapalno-demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Występuje głównie u osób dorosłych, a najczęściej zachorowań odnotowuje się w wieku 20-40 lat. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni (2:1) oraz osoby zamieszkujące wyższe szerokości geograficzne. Wyróżniamy cztery typy przebiegu klinicznego wg klasyfikacji Lublina i Reingolda: postać rzutowo-remisyjną, postać pierwotnie postępującą, postać wtórnie postępującą oraz postać postępująco-nawracającą⁽¹⁾. W związku z dużą różnorodnością oraz zmiennością objawów i przebiegu klinicznego SM, szczególnie we wczesnym okresie choroby czy też w przypadkach nietypowych, stwardnienie rozsiane należy różnicować z wieloma innymi chorobami o podobnym przebiegu i obrazie klinicznym.

W diagnostyce różnicowej SM należy brać pod uwagę inne choroby, charakteryzujące się przewlekłym lub nawracającym przebiegiem oraz obrazem klinicznym zbliżonym do występującego w SM. Należy uwzględnić również te schorzenia, w przebiegu których w badaniu rezonansu magnetycznego OUN opisywane są rozsiane ogniska hiperintensywne w sekwencji T2 i PD (kryteria diagnostyczne według McDonald)⁽²⁾. Diagnostyka różnicowa SM, a w szczególności ustalenie ostatecznego rozpoznania tej choroby, nabiera w ostatnim czasie szczególnego znaczenia w związku z pojawieniem się terapii immunomodulujących i udowodnionych korzyści dla pacjentów, u których zastosowano to leczenie we wczesnej fazie choroby. Stwardnienie rozsiane wymaga przede wszystkim różnicowania z: ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia (ADEM), neuroboreliozą, neurosarkoidozą, toczeniem układowym z zajęciem układu nerwowego (SLE), zespołem Sjögrena, zapaleniem naczyń, chorobą Behçeta, zespołem antyfosfolipidowym czy autosomalnie dominującą arteriopatią naczyń mózgowych z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL).

NEUROBORELIOZA

Neuroborelioza jest chorobą wieloukładową, charakteryzującą się różnorodnością objawów klinicznych⁽³⁾. Przenoszona jest przez kleszcze zakażone przez krętek *Borrelia garinii* i *afzelii* (Europa i Azja) oraz *Borrelia burgdorferi* (Ameryka Północna i Europa)⁽⁴⁾. Do zakażenia dochodzi poprzez ukąszenie przez kleszcza. W miejscu ukąszenia na skórze powstaje rumień, który ma charakter wędrujący. Po okresie wylegania trwającym 3-32 dni krętki rozprzestrzeniają się po całym organizmie, uszkadzając wiele narządów. Przebieg choroby można podzielić na trzy stadia: stadium 1., czyli zakażenie umiejscowione, stadium 2., czyli zakażenie uogólnione i stadium 3. – tzw. przetrwałe zakażenie⁽⁵⁾. U 15% osób nieleczonych w ciągu kilku tygodni lub miesięcy pojawiają się objawy neurologiczne⁽³⁾. Do początkowych objawów neurologicznych należą: bóle głowy, mięśni, sztywność karku, porażenie nerwów czaszkowych (zwłaszcza nerwu twarzowego). W późniejszym okresie objawy neurologiczne są bardziej nasilone, pojawia się dodatkowo zapalenie korzeni nerwowych, mnogie lub izolowane, zaś w ostatnim stadium – encefalopatia, encefalomielopatia i polineuropatia⁽⁵⁾.

U chorych z podejrzeniem neuroboreliozy należy wykonać nakłucie łądźwiowe z badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Podobnie jak w SM, często występuje tu w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) podwyższony wskaźnik IgG oraz stwierdza się prącki oligoklonalne. W neuroboreliozie odnotowuje się również dość często pleocytozę jednojądrzastą i podwyższony poziom białka⁽⁶⁾. W związku z tym bardzo ważnym elementem diagnostycznym jest wykonanie badań immunologicznych, potwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* klasy IgM i IgG w PMR oraz surowicy chorych testem ELISA i metodą Western blotting. Należy jednak pamiętać, że stwierdzenie dodatnich testów serologicznych u osoby z typowymi objawami SM nie pozwala na automatyczne rozpoznanie neuroboreliozy, ponieważ bywają przypadki współistnienia SM i neuroboreliozy. W badaniu MR OUN w neuroboreliozie odnotowuje się, podobnie jak w przebiegu stwardnienia rozsianego, występowanie rozsianych zmian hiperintensywnych w sekwencjach T2 i PD⁽⁷⁾.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY (SLE)

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą, w której dochodzi do uszkodzenia różnych narządów, szczególnie skóry, stawów, krwi i nerek⁽⁸⁾. Pierwotne uszkodzenie dotyczy tkanki łącznej podśródblonkowej włóscinek, małych tętnic i żył, wsierdza oraz błon maziowych i surowiczych. Przyczyna choroby nie jest znana. Uważa się, że za zaburzoną reakcję immunologiczną odpowiadają predyspozycje genetyczne w połączeniu z przypadkowymi czynnikami środowiskowymi. Zazwyczaj początek schorzenia następuje między 20. a 40. rokiem życia (około 95% to kobiety), niemniej SLE spotykana jest również u dzieci.

Do najważniejszych objawów klinicznych zalicza się przedłużające się stany gorączkowe z okresami remisji, zmęczenie i osłabienie, utratę wagi i apetytu. Zmiany na skórze i śluzówkach są częste i występują w postaci wysypek, wrażliwości na światło, owrzodzeń jamy ustnej i nosogardła. Pojawiają się objawy zapalenia stawów – obrzęki, sztywność i bolesność stawów, bóle mięśni, jak również leukopenia, niedokrwistość i umiarkowana małopłytkowość. W zaawansowanych stadiach dołączają się objawy uszkodzenia nerek i innych narządów^(9,10). Objawy neurologiczne można podzielić na kilka kategorii. Postać mózgową manifestuje się encefalopatią, napadami padaczkowymi, psychozą, otępieniem, płasawicą lub uszkodzeniem nerwów czaszkowych⁽¹¹⁾. Obecnie stosuje się nazwę NPSLE (*neuropsychiatric lupus erythematosus*), która obejmuje 19 specyficznych zespołów neurologicznych i psychiatrycznych (m.in. udar, TIA, ból głowy, neuropatie, napady drgawkowe, płasawicę, miastenię, zaburzenia psychiczne, poznawcze, objawy psychotyczne)⁽⁹⁾. Wyniki badań laboratoryjnych oprócz pancytopenii ujawniają często krwimocz lub białkomocz. Badaniem diagnostycznym o największym znaczeniu jest ocena przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i anti-dsDNA, które wykorzystuje się również jako miarę aktywności tej choroby⁽¹²⁾. Wynik badania PMR jest zazwyczaj prawidłowy, niemniej stężenie białka może być umiarkowanie podwyższone, podobnie jak w SM mogą występować

prążki oligoklonalne i wysoki indeks IgG. U pacjentów z SLE z zapaleniem rdzenia kręgowego stężenie glukozy jest często obniżone. W badaniu TK i MR mózgu uwidaczniają się niecharakterystyczne zmiany (rozlane zmiany hiperintensywne w sekwencji T2, ogniska poudarowe, zmiany niedokrwienne)⁽¹³⁾.

Objawy kliniczne SLE mogą imitować SM, gdyż często przyjmują postać nawracającej, wielogniskowej leukoencefalopatii (mono- i parapareza, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów wzrokowych, mielopatia rdzeniowa). Charakterystyczne dla toczenia i pomocne w rozpoznaniu różnicowym mogą być typowe objawy choroby, obejmujące tkankę łączną skóry i narządów wewnętrznych, wysokie miano przeciwciał ANA, antydsDNA, a w badaniu MRI OUN podkorowa lokalizacja zmian spowodowana uszkodzeniem małych naczyń oraz obecność ognisk niedokrwiennych.

NEUROSARKOIDOZA

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieznanym etiologii. Występuje ona na całym świecie, częściej u osób rasy czarnej. Rozpoczyna się zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia na skutek odpowiedzi immunologicznej na nieznaną czynnik egzogenne. Ziarniniaki sarkoidalne mogą występować w każdym narządzie, zwłaszcza w płucach, węzłach chłonnych, skórze, kościach, oczach i śliniankach⁽¹⁴⁾. Do zajęcia układu nerwowego dochodzi w około 5% przypadków. Najczęstsza lokalizacja zmian to opony (szczególnie na podstawie mózgu), nerwy czaszkowe, podwzgórze i inne struktury, również rdzeń kręgowy⁽¹⁵⁾. Spośród nerwów czaszkowych najczęściej zajęty jest nerw twarzowy, czasem dołącza się zapalenie naczyń i ślinianki przyusznej. Wynikiem uszkodzenia nerwu II jest zapalenie tarczy nerwu wzrokowego i pozagalkowe zapalenie tego nerwu prowadzące do jego zaniku⁽¹⁶⁾. Zajęcie nerwu trójdzielnego skutkuje utratą czucia, a nerwu VIII – zaburzeniami czucia i równowagi^(17,18). Zmiany występujące w podwzgórze i przysadce mózgowej powodują takie objawy, jak: moczołka prosta, spadek libido, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania, snu, łaknienia oraz zmiany zachowania⁽¹⁹⁾. Często występują tu napady drgawkowe, rzadziej zmiany o typie zapalenia naczyń. Zajęcie nerwów obwodowych jest przyczyną mono- i polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej⁽²⁰⁾. Choroba przebiegiem może przypominać postać rzutowo-remisyjną SM, objawy (m.in. neuropatia nerwów wzrokowych, niedowłady piramidowe, ataksja i objawy rdzeniowe) mogą nasilać się i słabnąć przez wiele miesięcy.

U pacjentów z objawami neurologicznymi konieczna jest odpowiednia diagnostyka. Ziarniniaki OUN można uwidocznic w MR OUN w obrazach T2-zależnych lub w TK OUN z kontrastem. Często w badaniu TK obserwuje się wzmocnienie opony miękkiej, wodogłowie, zajęcie nerwu II czy rdzenia kręgowego^(21,22). W PMR występuje pleocytoza sięgająca kilku tysięcy leukocytów (z przewagą limfocytów), podwyższone stężenie białka, obniżone stężenie glukozy. Odnotowuje się również, podobnie jak w SM, zwiększone stężenie IgG, wzrost indeksu IgG, prążki oligoklonalne⁽¹³⁾. Charakterystyczny dla neurosarkoidozy jest wzrost aktywności enzymu konwertującego angio-

tensynę (ACE) i podwyższony wskaźnik CD4:CD8⁽¹⁹⁾. Zaleca się również wykonanie biopsji węzła chłonnego, ślinianki, spojówki, skóry, mięśnia, a ostateczne rozpoznanie opiera się na wyniku badania histopatologicznego. Pomocne w diagnostyce różnicowej są: częste zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, stwierdzenie zwiększonej aktywności ACE, objawy skórne oraz obecność ziarniniaków w węzłach chłonnych i płucach.

ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół Sjögrena (SS) to choroba autoimmunologiczna z grupy kolagenoz, w której uszkodzeniu ulegają komórki ślinianek oraz gruczołów łzowych. Przyczyna choroby nie jest znana. Przypuszcza się, że pewną rolę mogą odgrywać infekcje wirusami EBV, CMV, HCV i HIV. Zespół Sjögrena jest rozpoznawany na podstawie międzynarodowych kryteriów klinicznych. Powinny występować co najmniej dwa spośród niżej wymienionych objawów: kserostomia (suchość w ustach), kseroftalmia (suchość spojówek), nieprawidłowości w analizie biopsji gruczołów ślinowych, suche zapalenie spojówki i rogówki (*keratoconjunctivitis sicca*)⁽²³⁾. Oprócz badania histopatologicznego zmienionych narządów przeprowadza się badania laboratoryjne, w których można stwierdzić m.in. podwyższone OB, pancytopenię, podwyższony poziom gammaglobulin, przeciwciała przeciwko komórkom nabłonka przewodów wyprowadzających ślinianek^(24,25). Jeśli dominują objawy neurologiczne, stosuje się określenie „zespół suchości”.

Do najczęstszych objawów neurologicznych należą obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa i zapalenie wielomięśniowe⁽⁹⁾. Zespół Sjögrena jest jedną z przyczyn neuropatii czuciowej nerwu trójdzielnego, w której może występować ból neuropatyczny⁽²⁶⁾. W przebiegu SS może dojść do zapalenia naczyń krwionośnych układu nerwowego i, co za tym idzie, rozwoju objawów neurologicznych w postaci porażenia i zaburzeń czucia, a także zaburzeń mowy, nastroju, pamięci⁽²⁷⁾. Objawy mogą występować przewlekłe, w sposób remitujący i w dużym stopniu przypominający postać rzutowo-remisyjną SM^(28,29). Również wielogniskowa encefalopatia oraz objawy neurologiczne, takie jak: niedowłady kończyn, afazja, ataksja, porażenie międzysądrowe, objawy analogiczne do PZNW mogą imitować SM⁽²⁷⁾. W PMR podwyższony bywa indeks IgG oraz mogą pojawić się prążki oligoklonalne, natomiast MRI głowy może uwidaczniać rozlane zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 i PD⁽³⁰⁾.

W diagnostyce różnicowej za zespołem Sjögrena przemawiają charakterystyczne objawy kliniczne, takie jak: brak wydzielania śliny i łez, powiększenie ślinianek, nacieki limfocytarne wokół przewodów ślinowych w badaniu histopatologicznym, a także występowanie przeciwciał anty-Ro/SS-A i anty-La/SS-B oraz hipergammaglobulinemia.

ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY

Zespół ten należy do najczęściej występujących nabytych przyczyn nadkrzepliwości⁽³¹⁾. Jest on wynikiem niekontrolowanego powstawania czynników prozakrzepowych, jakimi są krążące

przeciwciała antykardiolipinowe i *lupus anticoagulans*⁽¹³⁾. Przeciwciała te mogą występować zarówno w klasie IgG, jak i IgM. Zespół antyfosfolipidowy może być pierwotny (wrodzony) lub wtórny (np. w przebiegu toczenia układowego trzewnego). Występuje w nim często nawrotowa zakrzepica. Rozpoznanie tego zespołu opiera się na objawach klinicznych oraz wynikach badań laboratoryjnych układu krzepnięcia. Do najczęściej występujących objawów klinicznych należą: zakrzepica żylna, zatorowość płucna, nawracające poronienia, uszkodzenie nerek, zawały jelit, zawał mięśnia sercowego, sinica siateczkowata, migrena⁽¹³⁾. Wśród najczęstszych objawów neurologicznych w przebiegu tego zespołu wymienia się udary mózgu, ośpienia naczyniopochodne, płasawicę, padaczkę, zakrzepicę żylną, mielopatię poprzeczną rdzenia kręgowego.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, trombocytopenię, wysokie miana przeciwciał antykardiolipinowych i antykoagulantów toczniowego. W badaniu MR OUN odnotowuje się u tych chorych zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2 i PD, występują one zwykle na pograniczu istoty białej i szarej, odmiennie niż w SM, gdzie zlokalizowane są głównie okołokomorowo⁽³²⁾.

OSTRE ROZSIANE ZAPALENIE MÓZGU I RDZENIA (ADEM)

Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM) występuje najczęściej u dzieci jako powikłanie po różnych chorobach infekcyjnych oraz po niektórych szczepieniach⁽³³⁾. Może tu dojść do zajęcia każdej części OUN. We wczesnym stadium choroby, 1-3 tygodnie po zakończeniu infekcji lub po szczepieniu pojawiają się objawy prodromalne, takie jak: bóle głowy, mięśni, wzrost temperatury ciała. Następnie dołączają się objawy neurologiczne świadczące o rozsianym uszkodzeniu OUN⁽³⁴⁾. W niektórych przypadkach dominują, podobnie jak w SM, zajęcie nerwów czaszkowych (nerw wzrokowy – często obustronnie) oraz zaburzenia funkcji mózdzku⁽³⁵⁾. W przypadku gdy objawy ADEM pojawiają się u osób dorosłych i nie są poprzedzone infekcją, może wystąpić problem z rozróżnieniem, czy jest to pierwszy rzut SM czy ADEM.

Objawami klinicznymi, które rzadko występują w SM i pomagają w różnicowaniu tej choroby z ADEM, są zaburzenia przytomności, drgawki, afazja, objawy oponowe⁽³³⁾. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego podobnie jak w SM mogą być obecne prążki oligoklonalne IgG. Jednak w ADEM w miarę ustępowania choroby dochodzi do zaniku oligoklonalnego IgG, czego nie obserwujemy w SM⁽³⁶⁾. Pomocne w związku z tym w diagnostyce różnicowej tych dwóch chorób jest badanie MR OUN. W ADEM stwierdzamy bardzo często duże zlewne zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2 i PD z cechami obrzęku wokół nich, zlokalizowane w istocie białej i szarej. Wiele z tych zmian ulega wzmocnieniu po podaniu gadoliny, co odróżnia tę chorobę od SM, w którym tylko nieliczne zmiany ulegają wzmocnieniu⁽¹³⁾. Badania RM OUN powinny być wykonywane kilkakrotnie w celu stwierdzenia regresji zmian i potwierdzenia braku nowych, co jest charakterystyczne dla ADEM w przeciwieństwie do SM, w którym obserwujemy rozsianie w czasie i przestrzeni.

ZAPALENIA NACZYŃ MÓZGU

Zapalenie naczyń obejmuje grupę zmian wielonarządowych. Można je podzielić w zależności od etiologii lub wielkości naczyń, których dotyczy. Pod względem etiologii dzielimy je na pierwotne (nieznana przyczyna) i wtórne (wywołane np. czynnikami infekcyjnymi, w przebiegu chorób nowotworowych, po przeszczepach narządów). Klasyfikacja zapaleń naczyń wg Lie opiera się na średnicy zajętych naczyń i obrazie w badaniu histopatologicznym⁽³⁷⁾. Objawy ze strony OUN występują w 10% ogólnoustrojowych zapaleń naczyń^(38,39). Najczęstszymi objawami klinicznymi są uporczywe bóle głowy, zaburzenia poznawcze, ogniskowe objawy neurologiczne pod postacią mnogich, małych zawałów, napadów padaczkowych czy też epizodów encefalopatii. Część z nich, podobnie jak w SM, przebiega pod postacią rzutów i remisji. Często występują tu neuropatia nerwu wzrokowego i zespoły objawów z pnia mózgu.

Objawami odróżniającymi zapalenia naczyń od SM są gorączka, nocne poty, zmiany skórne, oczne, oligoartropatia. W badaniu ogólnym krwi stwierdza się cechy zapalenia, zaś w badaniu PMR pleocytozę, zwiększone stężenie białka, mogą również występować prążki oligoklonalne^(38,40). W badaniu MR OUN, podobnie jak w SM, obserwuje się zmiany wielogniskowe, które obejmują istotę białą^(40,41). Bardzo pomocnym badaniem jest klasyczna angiografia, w której po podaniu środka kontrastowego odnotowuje się odcinkowe przewężenia i rozszerzenia naczyń przypominające koraliki. Czasem do ustalenia rozpoznania konieczna jest biopsja zajętego obszaru.

CHOROBA BEHÇETA

Zespół Behçeta lub choroba Behçeta (BS) jest układowym zapaleniem naczyń o nieustalonej przyczynie, charakteryzującym się występowaniem nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka, skóry i stawów oraz powtarzających się owrzodzeń jamy ustnej i okolicy narządów płciowych⁽⁴²⁾. Został opisany przez Behçeta w 1937 roku. Ośrodkowy układ nerwowy jest zajęty w 25-30% przypadków. Choroba ta jest częsta w północnej Japonii, Turcji i Izraelu, rzadziej w USA⁽⁴³⁾. Nie jest znany czynnik inicjujący, chociaż czynniki genetyczne odgrywają pewną rolę w rozwoju BS. W surowicy pacjentów wykrywa się krążące kompleksy immunologiczne złożone z IgA i IgG⁽⁴⁴⁾.

Objawy neurologiczne mają zazwyczaj charakter wielogniskowy i wynikają z rozsianych zmian w drobnych naczyniach żylnych mózgu. Najczęstszymi objawami są: neuropatia nerwów wzrokowych, bóle głowy, objawy piramidowe, pniowe i mózdzkowe oraz zaburzenia poznawcze i zachowania⁽⁴⁵⁾. U chorych z zajęciem układu nerwowego charakterystyczny jest przebieg pod postacią nawrotów i remisji, przy czym u niektórych dochodzi do wtórnej progresji⁽⁴⁶⁾.

Badaniem z wyboru w wykrywaniu zmian w mózgu i rdzeniu kręgowym jest MR (rozsiane ogniska hiperintensywne w sekwencji T2 i PD). W TK OUN można uwidocznić obszary hipodensyjne, ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu⁽⁴⁷⁾. Ciśnienie PMR jest nieznacznie wzmoczone, stwierdza się pleocytozę, umiarkowany wzrost stężenia białka, mogą być

obecne także prążki oligoklonalne⁽⁴⁵⁾. Fluktuujący przebieg dolegliwości neurologicznych, wieloogniskowość objawów oraz obraz zmian patologicznych w MR OUN może przypominać obraz kliniczny SM. W rozpoznaniu różnicowym pomocne mogą być cechy zapalenia, występowanie charakterystycznych owrzodzeń na błonach śluzowych ust i narządów płciowych, niewielki wzrost poziomu białka, umiarkowana pleocytoza, wzrost stężenia poliklonalnych gammaglobulin w surowicy krwi oraz podwyższone stężenie fibrynogenu i czynnika VIII.

AUTOSOMALNIE DOMINUJĄCA ARTERIOPATIA NACZYŃ MÓZGOWYCH Z UDARAMI PODKOROWYMI I LEUKOENCEFALOPATIĄ (CADASIL)

Jest jednym z najczęściej występujących dziedzicznych schorzeń powodujących udary niedokrwienne mózgu. Zespół ten dziedziczy się autosomalnie dominująco i charakterystyczna dla niego jest arteriopatja naczyń mózgowych z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią. Częstość występowania zespołu wynosi 4/100 000 osób⁽⁴⁸⁾. Chorobę powoduje mutacja genu *NOTCH3* na chromosomie 19. Obecnie znanych jest ponad 60 mutacji genu *NOTCH3*.

Pierwsze objawy choroby pojawiają się zwykle między 20. a 50. rokiem życia. Zespół przebiega pod postacią napadów migreny, udarów podkorowych, przemijających napadów niedokrwienia z cechami postępującej demencji, zespołu rzekomoopuszczkowego, niedowładów piramidowych i depresji; ma charakter nawrotowy⁽⁴⁹⁾. Opisywano również przypadki polineuropatii czuciowo-ruchowej, napadów padaczkowych. Podobnie jak w SM, obserwowano zaburzenia widzenia związane z uszkodzeniem nerwu wzrokowego, niemniej w tym schorzeniu wiążą się one z naczyniopochodnym uszkodzeniem tego nerwu. Charakterystyczne dla tej jednostki jest występowanie u młodych osób nawracających udarów mózgu bez typowych czynników ryzyka udaru. Udary mają charakter lakunarny i dotyczą istoty białej oraz jąder podkorowych. W rodzinach z zespołem CADASIL i migreną rzekomoporażną rozpoznano CADASILM. W badaniu MR OUN stwierdza się zlokalizowane podkorowo lakunarne ogniska zawałowe oraz rozległe zmiany hiperintensywne w obrazach T2 w istocie białej (leukoarajoza). Zmiany o charakterze leukoarajozy najczęściej występują w przedniej części płata skroniowego, torebce wewnętrznej i ciele modzelewatym⁽⁴⁸⁾. W przeciwieństwie do SM, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wypada w CADASIL prawidłowo. Postępowanie diagnostyczne obejmuje również biopsję skóry, w której stwierdza się w badaniu przy użyciu mikroskopu elektronowego depozyty granularnego materiału osmofilnego (GOM) w błonie podstawnej mięśni gładkich naczyń.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Lublin F.D., Reingold S.C.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
2. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846.
3. Fiszer U.: Neuroborelioza – objawy kliniczne, diagnostyka i leczenie. W: Selmaj K. (red.): Stwardnienie rozsiane. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
4. Fritz C.L., Kjemtrup A.M.: Lyme borreliosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003; 223: 1261-1270.
5. Jubelt B.: Zakażenia wywołane przez krętki: borelioza (choroba z Lyme). W: Rowland L.P. (red.): Neurologia Merritta. Urban & Partner, Wrocław 2008.
6. Bourahoui A., de Seze J., Gutierrez R. i wsp.: CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 525-529.
7. Romi F., Kråkenes J., Aarli J.A., Tysnes O.B.: Neuroborreliosis with vasculitis causing stroke-like manifestations. *Eur. Neurol.* 2004; 51: 49-50.
8. Hawro T., Bogucki A., Sysa-Jędrzejowska A. i wsp.: Zaburzenia neurologiczne u chorujących na toczkę rumieniowatą układową. *Pol. Merkur. Lekarski* 2009; 26: 43-48.
9. Rowland L.P., Olarte M.R.: Układowe zapalenia naczyń. W: Rowland L.P. (red.): Neurologia Merritta. Urban & Partner, Wrocław 2008.
10. Bae Y.I., Yun S.J., Lee J.B. i wsp.: A clinical and epidemiological study of lupus erythematosus at a tertiary referral dermatology clinic in Korea. *Lupus* 2009; 18: 1320-1326.
11. Hutchinson M., Bresnahan B.: Neurological lupus erythematosus with tonic seizures simulating multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1983; 46: 583-585.
12. Perl A.: Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2010; 43: 1-6.
13. Selmaj K.: Diagnostyka różnicowa. W: Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań 2006.
14. Barnard J., Newman L.S.: Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 84-91.
15. Losy J.: Diagnostyka różnicowa w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4 supl. A: 76-77.
16. Achiron L., Strominger M., Witkin N., Primo S.: Sarcoid optic neuropathy: a case report. *J. Am. Optom. Assoc.* 1995; 66: 646-651.
17. Braidó F., Zolezzi A., Stea F. i wsp.: Bilateral Gasser's ganglion sarcoidosis: diagnosis, treatment and unsolved questions. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22: 75-77.
18. Tsao C.Y., Lo W.D., Rusin J.A. i wsp.: Isolated neurosarcoidosis presenting as headache and multiple brain and spinal cord lesions mimicking central nervous system metastases. *Brain Dev.* 2007; 29: 514-518.
19. Murialdo G., Tamagno G.: Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25: 650-662.
20. Zajicek J.P., Scolding N.J., Foster O. i wsp.: Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103-117.
21. Zouaoui A., Maillard J.C., Dormont D. i wsp.: MRI in neurosarcoidosis. *J. Neuroradiol.* 1992; 19: 271-284.
22. Shah R., Roberson G.H., Curé J.K.: Correlation of MR imaging findings and clinical manifestations in neurosarcoidosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 953-961.
23. Jacobsson L.T., Axell T.E., Hansen B.U. i wsp.: Dry eyes or mouth – an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 1989; 2: 521-527.

24. Ramos-Casals M., Solans R., Rosas J. i wsp.; GEMESS Study Group: Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210-219.
25. Salomonsson S., Rozell B.L., Heimburger M., Wahren-Herlenius M.: Minor salivary gland immunohistology in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *J. Oral Pathol. Med.* 2009; 38: 282-288.
26. Mori K., Iijima M., Koike H. i wsp.: The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128: 2518-2534.
27. Delalande S., de Seze J., Fauchais A.L. i wsp.: Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-291.
28. Alexander E.L., Malinow K., Lejewski J.E. i wsp.: Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 323-330.
29. Trojano M., Paolicelli D.: The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol. Sci.* 2001; 22 suppl. 2: S98-S102.
30. Noseworthy J.H., Bass B.H., Vandervoort M.K. i wsp.: The prevalence of primary Sjögren's syndrome in a multiple sclerosis population. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 95-98.
31. Szermer P.: Zespoły nadkrzepliwości jako przyczyna udaru niedokrwinnego. W: Szczudlik A., Członkowska A., Kwieciński H., Słowik A. (red.): *Udar mózgu*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007.
32. Provenzale J.M., Barboriak D.P., Allen N.B., Ortel T.L.: Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; 167: 1573-1578.
33. Jubelt B.: *Zakażenia wirusowe*. W: Rowland L.P. (red.): *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2008.
34. Bartosik-Psujek H.: Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego. W: Selmaj K. (red.): *Stwardnienie rozsiane*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
35. Dale R.C., de Sousa C., Chong W.K. i wsp.: Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-2422.
36. Menge T., Hemmer B., Nessler S. i wsp.: Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1673-1680.
37. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. i wsp.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-192.
38. Scolding N.J., Wilson H., Hohlfeld R. i wsp.: EFNS Cerebral Vasculitis Task Force: The recognition, diagnosis and management of cerebral vasculitis: a European survey. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 343-347.
39. Guillevin L., Ramanoelina J., Mahr A.: Ośrodkowy układ nerwowy a uogólnione zapalenie naczyń. *Neurologia Praktyczna* 2003; 4: 289-295.
40. Moritani T., Hiwatashi A., Shrier D.A. i wsp.: CNS vasculitis and vasculopathy: efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Clin. Imaging* 2004; 28: 261-270.
41. Scolding N.: The differential diagnosis of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71 suppl. 2: ii9-ii15.
42. Mendes D., Correia M., Barbedo M. i wsp.: Behçet's disease – a contemporary review. *J. Autoimmun.* 2009; 32: 178-188.
43. Jubelt B.: *Zakażenia bakteryjne*. W: Rowland L.P. (red.): *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2008.
44. Sakane T., Suzuki N., Nagafuchi H.: Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med. J.* 1997; 38: 350-358.
45. Al-Araji A., Kidd D.P.: Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 192-204.
46. Siva A., Kantarci O.H., Saip S. i wsp.: Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J. Neurol.* 2001; 248: 95-103.
47. Devlin T., Gray L., Allen N.B. i wsp.: Neuro-Behçet's disease: factors hampering proper diagnosis. *Neurology* 1995; 45: 1754-1757.
48. Dziewulska D., Kwieciński H.: CADASIL i inne dziedziczne choroby powodujące udar mózgu. W: Szczudlik A., Członkowska A., Kwieciński H., Słowik A. (red.): *Udar mózgu*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007.
49. Ringelstein E.B., Nabavi D.G.: Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 179-188.