

# Niekedy nám ani čas jednoznačne nepomôže

*MUDr. Adriana Straková*

*Neurologické oddelenie SM Centrum FNsP J. A. Reimana Prešov*

## Úvod

Vtedy 43-ročná zdravá pacientka, bez predchorobia a bez pravidelnej liečby bola odoslaná spádovou neurologičkou pre akútne vzniknutý závrat a dvojité videnie. Bez bolesti hlavy a bez teploty.

## Prvá hospitalizácia na neurologickom oddelení – 11. 5. 2021 – 25. 5. 2021

1

V objektívnom náleze bola preukázaná okohybná porucha v zmysle internukleárnej oftalmoplégie vľavo, ostatný neurologický nález bol v norme, bez lézií hlavových nervov, bez lateralizácie. Statimové CT mozgu bolo bez patomorfologických zmien. Pacientke bol empiricky nasadený ANP 100 mg a atorvastatin 40 mg.

## Prvotne realizované MRI mozgu (12. 5. 2021) bez korelujúceho nálezu

MR angiologický nález bol v tom čase v norme. Prvotné vyšetrenie likvoru nebolo napriek našim očakávaniam iniciálne nápomocné, likvor bol číry, bezfarebný, elementy v norme (5), CB v norme – 450 mg/l, laktát a glukóza v norme. Štandardný PCR panel z likvoru (vírusy, baktérie, huby) negatívny. Dopĺňajúce serologické vyšetrenia nenapomohli v diferenciálnej diagnostickom postupe –protilátky proti gangliozidom negatívne, onkoneurálne protilátky negatívne, protilátky na autoimunitné encefalitídy (NMDAR, CASPR 2, AMPA R1/R2, DPPX, LGI 1, GABAB-R) negatívne, vitamín B12 a folát v norme, anti AchR protilátky a anti MUSK negatívne. Doplnené USG vyšetrenie mozgových ciev nepreukázalo hemodynamicky relevantné zmeny na ACC, ACI, ACE a ani AV. Doplnené MRI chrbtice s veku primeraným nálezom, bez kompresie neuroštruktúr, bez myelopatie. Záznam EEG bol s normálnym

nálezom. Kmeňové somato-senzitívne evokované potenciály s možnou axon. léziou v hornej časti kmeňa bilat., s nesignifikantnou prevahou vpravo. Elektroneurografické vyšetrenie nepreukázalo periférnu neuropatiu, repetitívna stimulácia nenasvedčovala na poruchu nervo-svalového prenosu.

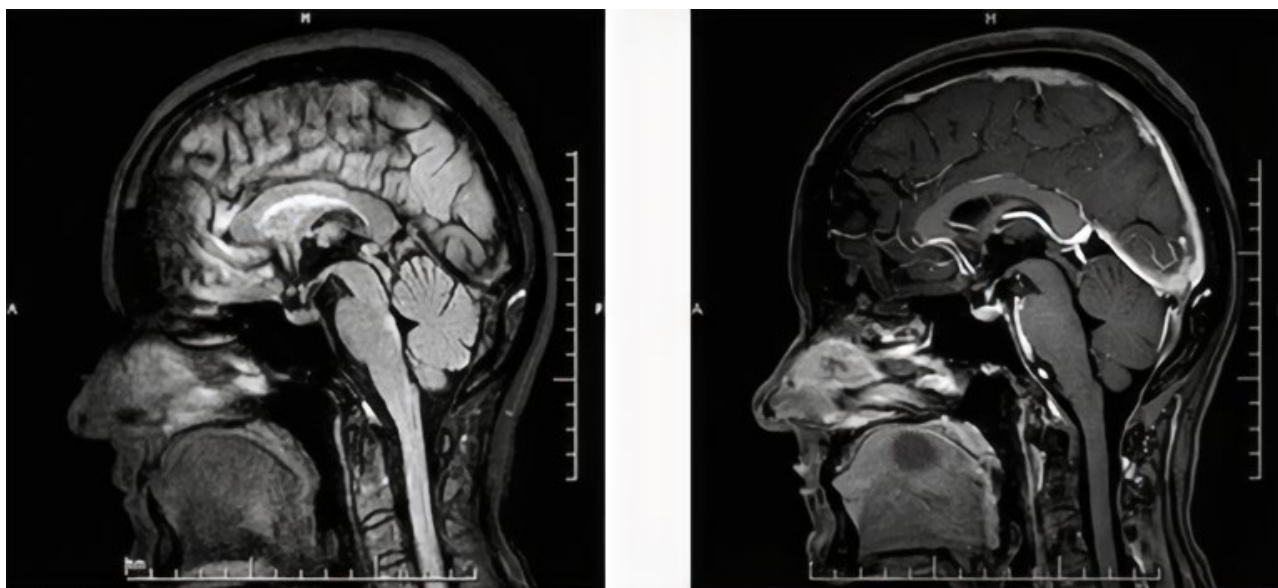
V priebehu hospitalizácie došlo k progresii neurologického deficitu a k rozvoju centrálnej bilaterálnej parézy N. VII. s prevahou vpravo a k zhoršeniu stavu okulomotoriky s rozvojom ťažkej parézy horizontálnych sakád do oboch strán.

### Kontrolné MRI mozgu 17. 5. 2021 prvýkrát preukázalo morfológickú patologickú zmenu

Infratentoriálne sa v dorzálnnej časti ponsu v oblasti bázy IV. komory zobrazil 4 x 4 x 6 mm hypersignálny areál v T2, FLAIR a DWI, isosignálny v ADC, postkontrastne bez enhancementu. Radiológovia interpretovali tento nález ako najpravdepodobnejšiu drobnú subakútnu ischémiu, v dif dg nevylúčili zápalovú encefalitídu.

2

**Obrázok 1:** MRI mozgu FLAIR\* – Infratentoriálne v dorzálnnej časti ponsu v oblasti bázy IV. komory 4 x 4 x 6 mm hypersignálny areál v T2, FLAIR a DWI, isosignálny v ADC, postkontrastne bez enhancementu

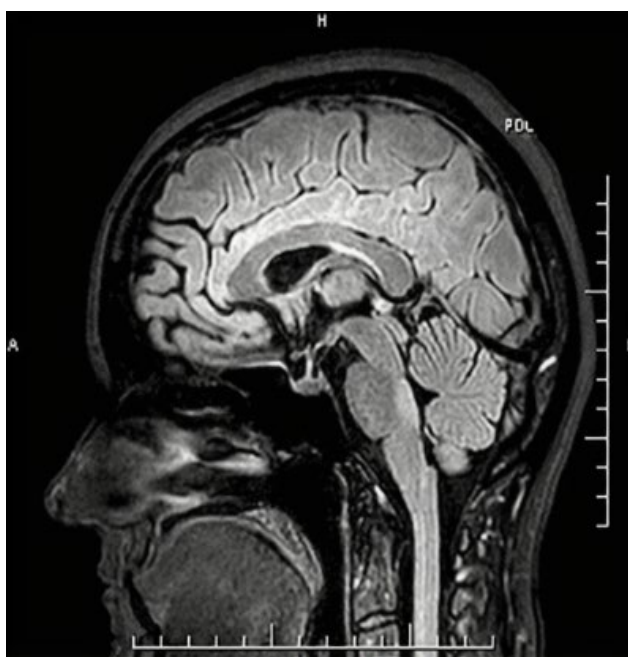


V ďalšom priebehu dobehol výsledok **pozitívnej oligoklonálnej intratekálnej IgG produkcie v likvore – typu B-8/0**. Etiologicky sme napriek absencii proteínovo-cytologickej disociácie zvažovali ochorenie zo spektra autoimunitne podmienených encefalitíd, resp. polyradikuloneuritíd,

napr. Miller-Fischer syndróm. Bola iniciovaná terapia IVIG-Flebogamma po dobu 5 dní v celkovej dennej dávke 25 g denne. A tiež hydrokortizón 100 mg 1 x denne i. v.

Kontrolné MRI mozgu o týždeň preukázalo, žiaľ, ďalšiu dynamiku nálezů, došlo k zväčšeniu hypersignálneho areálu v ponse v úrovni spodiny IV. komory, naďalej bez postkontrastného enhancementu. Iné patologické nálezy na mozgu neboli preukázané.

**Obrázok 2:** Kontrolné MRI mozgu 25. 5. 2021\* – Vo FLAIR zväčšenie hypersignálneho areálu v ponse v úrovni spodiny IV. komory, naďalej bez postkontrastného enhancementu



3

Pacientka bola po ukončení IVIG terapie prepustená v stabilnom stave do domácej starostlivosti, pretrvávala ťažká porucha okulomotoriky – paréza horizontálnych sakád a bilaterálna paréza N. VII. Výsledky serológie protilátok proti boréliám neboli v čase prepustenia k dispozícii, chýbal tiež výsledok protilátok proti boréliám z likvoru a PCR borélií z likvoru. Naplánovaná bola rehospitalizácia s odstupom 10 dní za účelom realizácie kontrolného MRI mozgu a zhodnotenia výsledkov, ktoré ešte neboli k dispozícii.

### Druhá hospitalizácia na neurologickom oddelení – 1. 6. – 7. 6. 2021

Po 7 dňoch od prepustenia sa však pacientka z vlastnej iniciatívy prihlásila v našej príjmovej ambulancii pre novovzniknuté trpnutie prstov pravej hornej končatiny a neskôr aj pravého stehna a tváre. Realizované MRI mozgu preukázalo stacionárny nález na spodine IV. komory

v porovnaní s prvým vyšetrením 25. 5. 2021, bez postkontrastného sýtenia, bez iných patologických zmien.

V tomto čase dobehli serologické výsledky a výsledky z likvoru realizované v rámci prvej hospitalizácie, ktoré korelovali s akútnou boreliózou (**v sére Borrelia burg. IgM (ELISA) 100 RU/ml (pozit. – cut-off 22)** , Borrelia burg. IgG (ELISA) menej ako 5 U/ml negat., v likvore boli protilátky negatívne (**L-borrelia PCR negat., L-borrelia IgM a IgG (ELISA) negat.**).

S ohľadom na daný nález a perzistujúci patognomický klinický obraz pre neuroboreliózu bola znovu realizovaná lumbálna punkcia, ktorá už tentoraz preukázala proteínovo-cytologickú asociáciu, t. j. **ľahkú mononukleárnu pleocytózu – 23 elementov, ľahkú eleváciu CB na 557mg/l**, glukóza a laktát boli v norme.

Po konziliárnom infektologickom vyšetrení bol stav vzhľadom na závažný objektívny neurologický deficit a nález na MRI mozgu hodnotený aj napriek negativite protilátok v likvore a negativite PCR z likvoru pri dôkaze proteínovo-cytologickej asociácie v likvore a pozitivite IgM proti boréliám v sére ako neuroborelióza. Bola iniciovaná i. v. liečba ceftriaxonom 2 g à 24 h po dobu 28 dní, ktorá bola realizovaná formou denného stacionára. Pacientka bola v stabilizovanom stave dňa 7. 6. 2021 prepustená a diagnóza stanovená ako neuroborelióza s poruchou okulomotoriky a biparézou N. VII. Výsledky protilátok proti boréliám zo séra a likvoru z tohto druhého odberu ešte pri prepustení neboli k dispozícii.

Výsledky dobehli po prepustení a boli nasledujúce: v sére IgM borélie b. (ELISA) pozit. 200 RU/ml, IgG borélie b. (ELISA) 42 RU/ml slabo pozit., intratekálna produkcia IgM a IgG proti boréliám v likvore naďalej nepotvrdená. Pretrváva pozitivita oligoklonality IgG v likvore typ B-5/0-s poklesom v počte oligoklonových IgG gradientov. Nepatrne zvýšená priepustnosť hemato-encefalickej bariéry.

### Tretia hospitalizácia na neurologickom oddelení – 28. 6. – 4. 7. 2021

Cca. tri týždne po prepustení z druhej hospitalizácie bola pre znovu vzniknuté dvojité videnie nutná tretia rehospitalizácia. Dvojité videnie pacientke počas trojtýždňovej i. v. antibiotickej

terapie kompletne ustúpilo. Nad'alej perzistovali prchavé migrujúce parestézie tváre a prstov horných končatín, ktoré ostali bez zmeny. Hlava ju nebolela, netočila sa jej, teploty nad'alej nemala. Objektívne sme verifikovali diskretný konvergentný strabizmus ľavého bulbu, a tiež horizontálny nystagmus oboch bulbov dol'ava.

Predhospitalizačne realizované kontrolné MRI mozgu (24. 6. 2021) preukázalo stabilný nález hypersignálnej lézie v ponse, nad'alej bez postkontrastného enhancementu. Pri aktuálnej lumbálnej punkcii bola zaznamenaná normalizácia počtu elementov v likvore z 23 na 4, CB bola ešte mierne elevovaná, ale s klesajúcou dynamikou, aktuálne 520 mg/l. Nad'alej perzistovala pozitívna oligoklonálna intratekálna IgG produkcia typu B-5/0. Počas hospitalizácie sa znovu vyvinula ľahká paréza N. VII I. sin. V diferenciálnej diagnostike sme z dôvodu podozrenia na vývoj autoimunitného, neuroboreliózu indukovaného zápalu podávali pulznú kortikoidovú liečbu v celkovej dávke solumedrol 3,5 g i. v. Klinický obraz sme uzavreli ako suspektný, neuroboreliózu indukovaný, parainfekčný autoimunitný zápal CNS. Pacientka bola prepustená do domácej liečby v stabilnom stave s plánom ambulantnej dispenzarizácie v SM ambulancii.

5

Posthospitalizačne dobehnuté serologické výsledky preukázali pokles pozitívneho titra IgM protilátok proti boréliám (140 RU/ml), IgG protilátky preukázali hraničnú hodnotu. V likvore nad'alej bez preukázania IgM a IgG proti boréliám.

### Prvé ambulantné vyšetrenie v SM ambulancii 6. 8. 2021

Stav pacientky bol stabilizovaný, občas ešte pociťovala trpnutie čela a okolia očí, popisovala „neistú“ hlavu. Dvojité videnie negovala. Objektívny neurologický nález bol v norme. Liečbu neužívala žiadnu.

### Druhé ambulantné vyšetrenie v našej SM ambulancii 13. 10. 2021

S odstupom dvoch mesiacov sa pacientka mimo plánu ohlásila v októbri 2021. Referovala, že od začiatku 10/2021 pociťuje *de novo* trpnutie oboch rúk aj ich mravčenie, zhoršenú jemnú motoriku rúk, tiež trpnutie dolných končatín od kolien distálne a zhoršenú chôdzu pre slabosť nôh. Navrhnutú hospitalizáciu vtedy pacientka odmietla. Objektívny neurologický nález bol až na symetricky živé reflexy v norme. Naplánovali sme kontrolné MRI mozgu a krčnej miechy,

a tiež kontrolné EMG vyšetrenie. Vzhľadom na parestézie končatín bola liečená pregabalínom.

### Štvrtá hospitalizácia v neurologickom oddelení 15. 10. – 23. 10. 2021

O dva dni neskôr prichádza pacientka z vlastnej iniciatívy z dôvodu progresie ťažkostí, nasleduje štvrtá hospitalizácia na neurologickom oddelení. Objektívny neurologický nález bol v príjmovej situácii s prihliadnutím na symetricky živé reflexy v norme. Referované boli akroparestézie hornej končatiny až oslabenie jemnej motoriky a ťažkosti s chôdzou pre subjektívnu slabosť. Realizované kontrolné MRI mozgu, kde došlo **k progresii veľkosti infratentoriálnej lézie v oblasti ponsu. De novo bola popísaná FLAIR hyperintenzná lézia v kontakte s kortexom vysoko rostrálne vľavo.** Krčná miecha bola naďalej bez demyelinizačných ložísk.

Aktuálny MRI nález na mozgu spĺňal kritérium priestorovej diseminácie DL. Časová diseminácia bola splnená samotným priebehom ochorenia a aktuálnym, už teraz formálne novým „atakou“. V likvorovom náleze pretrvával obraz intratekálnej oligoklonovej produkcie IgG protilátok, aktuálne s poklesom v počte IgG gradientov na 4/0. Ostatný základný likvorový nález bol v norme (elementy 5 mononukleárov, CB 497mg/l, laktát a glukóza v norme). V sére pretrvávala slabá pozitivita IgM protilátok proti boréliám (34 RU/ml), IgG protilátky proti boréliám boli negatívne. Naďalej negativita protilátok IgM a IgG proti boréliám v likvore, PCR Borrelia DNA v likvore negatívna.

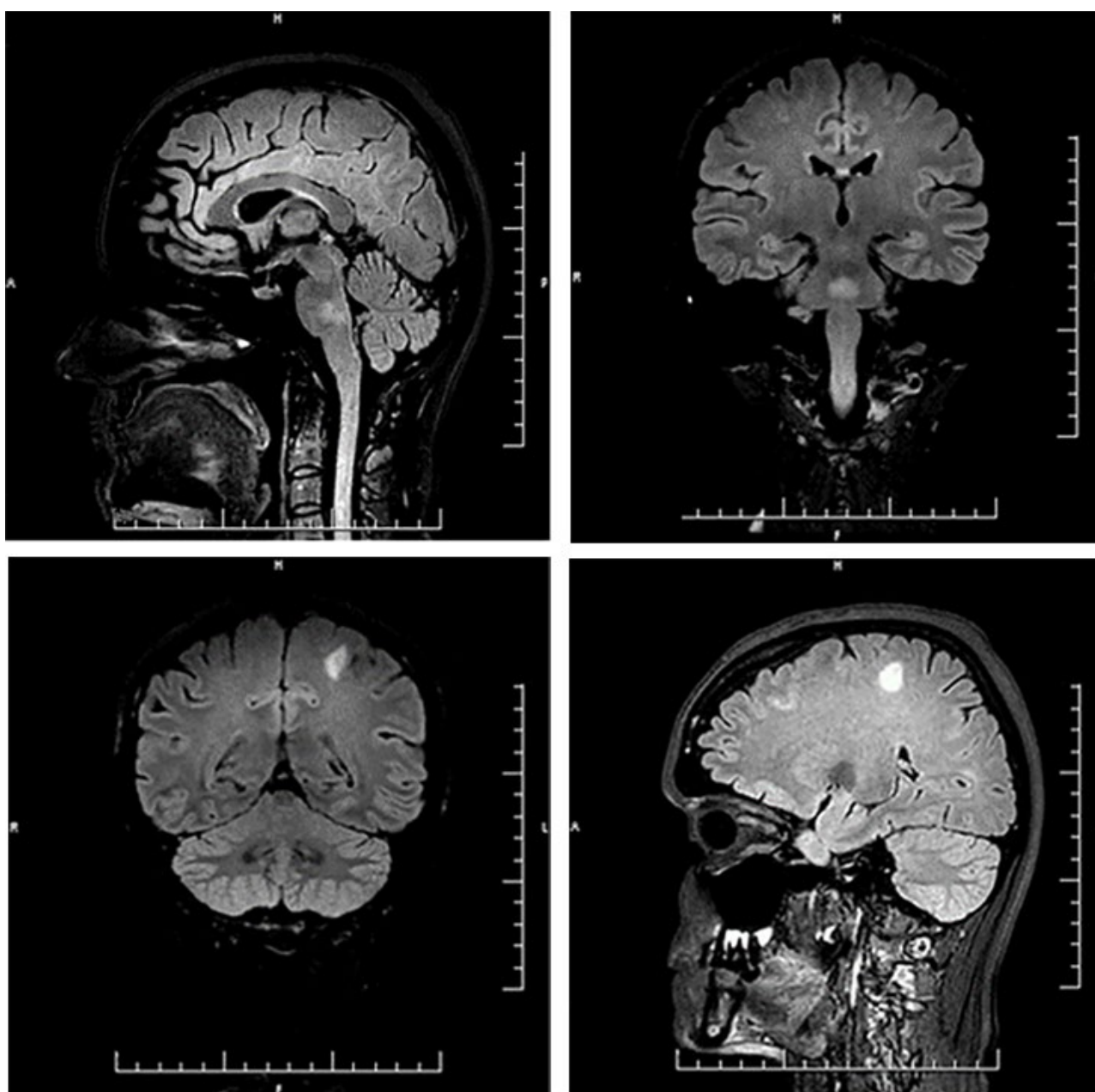
Pacientke sme podali pulz kortikoidov v celkovej dávke 3,5 g i. v. s parciálnym efektom. Súhrnne bola vzhľadom na priebeh ochorenia a aktuálne nálezy MRI stanovená diagnóza definitívnej relaps-remitujúcej SM.

V ďalšom priebehu bola pacientka dispenzarizovaná v našej SM ambulancii. V 11/2021 ešte pretrvával pocit drevenej ľavej dolnej končatiny, chodila do práce, viac-menej sa cítila dobre. Nasledovalo nastavenie pacientky na imunomodulačnú liečbu – dimetylfumarát. Pacientka dodnes toleruje liečbu dobre. Laboratórne v priebehu rokov vyhovujúce výsledky (abs. LYM okolo 1,00 gpt/). Po roku od nastavenia na DMT došlo na MRI k vymiznutiu pontínnej lézie na spodine IV. komory, naďalej perzistuje 1DL juxtakortikálne vľavo – v regresii veľkosti, nové lézie



detekované neboli. Keďže sa pacientka vzhľadom na stabilitu stavu a regresiu nálezu na MRI opakovane pýtala na primárnu diagnózu, pristúpili sme k realizácii opätovnej lumbálnej punkcie a k laboratórnym vyšetreniam vrátane serológii protilátok proti boréliám. Najnovšie nálezy z 05/2024 boli nasledujúce: likvor – elementy 5 mononukleárov, CB 402 mg/l, pretrváva pozitivita intratekálnej oligoklonovej produkcie IgG v likvore typu B – 4/0-nález identický s 10/2021. **V sére v 05/2024 neboli detekované IgM a ani IgG protilátky proti boréliám.** Aj v likvore naďalej bez detekcie IgG alebo IgM protilátok proti boréliám.

**Obrázok 3:** MRI mozgu 16. 10. 2021 – FLAIR\* – progresia veľkosti ložiska v oblasti ponsu v úrovni IV. komory, naďalej postkontrastne bez enhancementu. Ako nová kvalita pribudla juxtakortikálna až kortikálna lézia veľkosti 1,4 cm bez postkontrastného sýtenia



## Záver a diskusia

Vtedy 43-ročná pacientka bola v priebehu 05 – 07/2021 trikrát hospitalizovaná pre recidívy závažného pontínneho syndrómu. Klinicky bola vyjadrená závažná oko-hybná porucha a lézia N. VII. bilat. Bola realizovaná rozsiahla diferenciálna diagnostika – pacientka vzhľadom na IgM pozitivitu protilátok proti boréliám v sére a FLAIR hypersignálnu léziu v oblasti ponsu preliečená empiricky antibioticky a opakovane kortikoidmi a IVIGmi z indikácie možnej autoimunitnej kmeňovej encefalitídy. V krátkych odstupoch došlo ku kolísaniu neurologickej symptomatiky a pridruženiu sa senzitívnych prejavov na končatinách. Pri oboch následných hospitalizáciách nedošlo k progresii nálezu MRI mozgu, stav sme interpretovali ako kolísanie v rámci imunogénne podmienených procesov mozgu, opätovne bola podávaná kortikoterapia a IVIG. V 10/2021 dochádza k zjavnému relapsu ochorenia, keď došlo k zväčšeniu známej lézie v ponce a záchytu novej lézie v oblasti juxtakortikálne vysoko rostrálne vľavo, čím už boli splnené podmienky diseminácie v priestore a čase. Týmto sme stanovili diagnózu definitívnej SM, pacientka je od 11/2021 na DMT a pravidelne užíva dimetylfumarát. Jej klinický a rádiologický nález je stabilný, bez atakov. V priebehu času došlo dokonca k vymiznutiu pontívnej lézie na spodine IV. komory, perzistuje 1 DL juxtakortikálne vľavo – známa od 10/2021 – táto t. č. vo veľkostnej remisii.

Diskutovať je nutné niekoľko aspektov v rámci diferenciálnej diagnostiky celého priebehu ochorenia:

Máme do činenia s obrazom sklerózy multiplex, ktorej autoimunitný proces bol naštartovaný prekonanou boreliózou, resp. neuroboreliózou? Z infekčného hľadiska je retrospektívne posúdenie vývoja laboratórných nálezov protilátkovej imunitnej odpovede v sére a v likvore hodnotené vzhľadom na nové výsledky z 05/2024 takto: Vzhľadom na iníciaľne v roku 2021 prítomnú **len izolovanú IgM pozitivitu protilátok proti boréliám v sére** a ich vymiznutie v čase s absenciou serokonverzie na IgG je nález hodnotený ako veľmi atypický a infektológ sa prikláňa skôr k možnosti prechodnej **nešpecifickej laboratórnej IgM positivity**, napr. pri primárnej SM. V celom priebehu opakovaných likvorových vyšetrení ostali protilátky proti boréliám v likvore (IgM a aj IgG) negatívne. To isté platí o opakovanej negativite PCR boréliovej DNA v likvore. Len ľahká pleyocytóza v likvore – 23 mononukleárov – je pre priekaz neuroboreliózy atypická. Ani v jednom časovom období nebola neuroborelióza preukázaná laboratórne.



Antibiotická terapia ceftriaxonom bola realizovaná empiricky vzhľadom na verifikovanú pozitívitu IgM v sére a ťažký neurologický klinický nález. Podávanie kortikoidov a IVIG malo vždy dobrý efekt na neurologickú symptomatiku.

Alebo šlo od začiatku o atypickú manifestáciu SM s nejasnou indukciou, bez infekcie boréliou, s falošnou nešpecifickou pozitivitou IgM a primárne falošne negatívnym MRI nálezom na mozgu aj napriek už rozvinutému závažnému neurologickému deficitu v zmysle kmeňového syndrómu?

Pacientka ostáva v dispenzári našej SM ambulancie s diagnózou RRSM, jej stav je stabilizovaný, pokračuje v imunomodulačnej liečbe dimetylfumarátom.

### Literatúra u autorky

*Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta odlišovať.*