

Bickerstaffova encefalitída

Jana Rohalová, Ján Midriak, Štefan Madarász
Neurologická klinika UVN FN SNP Ružomberok

Bickerstaffova kmeňová encefalitída (BBE), Guillainov-Barrého syndróm a Miller Fisherov syndróm (MFS) predstavujú spektrum akútnych imunitne sprostredkovaných ochorení. BBE je ochorenie charakterizované rovnakou triádou príznakov ako Miller Fisherov syndróm (externá oftalmoplégia, areflexia, ataxia), ale súčasne sú prítomné aj známky postihnutia centrálného nervového systému. Vzhľadom k podobnosti medzi týmito dvomi jednotkami niektorí autori navrhujú teóriu tzv. Fisher-Bickerstaffoveho syndrómu, ako kontinuálne spektrum dvoch ochorení. Liečba BBE spočíva v podávaní imunoglobulínov, prognóza býva dobrá s úpravou bez reziduálneho deficitu. V práci referujeme o kazuistike z nášho pracoviska.

Kľúčové slová: Bickerstaffova kmeňová encefalitída, antiGQ1b IgG protilátky, Miller Fisherov syndróm

Bickerstaff's encephalitis

Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE), Guillain-Barre syndrome (GBS) and Miller Fisher syndrome (MFS) is a range of acute immune-mediated diseases. BBE is a disease characterized by the same triad of symptoms as the Miller Fisher syndrome (ataxia, areflexia and ophthalmoplegia), but at the same time there are also signs of involvement of central nervous system. Because of the similarity between these two diseases some authors have proposed a theory called Fisher – Bickerstaff syndrome as a continuous spectrum of these two diseases. Treatment consists of administration of immunoglobulines. Prognosis is usually good with the recovery without residual deficit. In the paper we present a case report from our department.

Key words: Bickerstaff's brainstem encephalitis, antiGQ1b IgG antibodies, Miller Fisher syndrome

Neurológia 2015; 10 (3): 159-161

Úvod

Bickerstaffova kmeňová encefalitída je ochorenie s raritným výskytom. Klinicky sa manifestuje variabilnou symptomatológiou, čo spôsobuje značné diagnostické problémy.

V práci referujeme naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou Bickerstaffovej encefalitídy u 24-ročného muža.

Kazuistika

24-ročný pacient bol prijatý na naše oddelenie v 09/2014 prekladom zo spádového neurologického oddelenia pre 3 dni trvajúce a náhle vzniknuté trpnutie horných končatín akralne, trpnutie v oblasti hrudníka, diplopiu, deglutinačné ťažkosti a dyzartriu. V spáde mal realizované MR mozgu, s nálezom hyperintenzívneho okrsku v mesencephale vľavo (20x12 mm), bez korelátu vo FLAIR, hodnotené rádiológom ako subakútna ischémia.

V klinickom obraze pri prijatí boli prítomné výrazná ataxia zneschopňujúca chôdzu, šľacovookosticová areflexia, kompletná externá oftalmoplégia, anizokória s mydriázou vpravo, centrálna lézia n.VII. vľavo, pokles podnebných oblúkov obojstranne, dysfágia a chabá kvadruparéza ľahkého stupňa, akcentovaná na dolných končatinách. Vstupne bolo u pacienta realizované CT mozgu s normálnym nálezom. Základné laboratórne parametre boli v norme. Výsledky sérologických vyšetrení na borélie, kliešťovú encefalitídu a HIV boli negatívne. Vzhľadom na pozitívnu sérologiu protilátok IgG a IgM na herpes simplex vírus sme v deň prijatia doplnili infektologické konzílium s odporúčaním antivirotickej liečby s kortikoidmi. V moči bol pozitívny nález na kanabinoidy (THC), pacient priznal občasné užívanie marihuany. Pacient dodatočne uviedol, že asi 1 – 2 týždne pred vznikom neurologických ťažkostí mal virózu a „zapálené hrdlo“.

Vzhľadom na klinický nález triády príznakov externá oftalmoplégia, areflexia, ataxia sme diagnosticky zvažovali Miller Fisherov syndróm, s ohľadom na nález chabej kvadruparézy mohlo ísť o prechodnú formu medzi MFS a GBS. V deň prijatia sme realizovali lumbálnu punkciu s nálezom hraničného počtu elementov 16/3, bez proteonorachie, herpes simplex metódou PCR a borélie boli v likvore negatívne. V druhý deň hospitalizácie sme EMG vyšetrením zistili nález axonálne-demyelinizačnej polyneuropatie horných i dolných končatín, s dominantným postihnutím senzitivnej zložky (senzitivný neurogram nn.mediani et nn.surales bol bilaterálne nevýbavný). Pri nízko-frekvenčnej repetitívnej stimulácii m. anconeus l.dx. a m.nasalis l.sin. sa nezistil signifikantný dekrement. Pre ťažkú dysfágiu bola pacientovi zavedená nazogastrická sonda. Ešte v druhý deň hospitalizácie pacient náhle upadol do bezvedomia so zástavou dýchania. Bola zahájená KPR za asistencie KAİM. Následne pacient prichádza k plnému vedomiu, ale s pretrvávajúcou ťažkou hyposaturáciou. Pacient bol zaintubovaný a ako respiračná insuficiencia preložený na KAİM, kde bol napojený na UPV. V objektívnom neurologickom náleze pri preklade pretrvávala šľacovookosticová areflexia, kompletná externá oftalmoplégia, anizokória s mydriázou vpravo, centrálna lézia n.VII. vľavo, ale došlo k prehĺbeniu chabej kvadruparézy do ťažkého stupňa. Po zaistení vitálnych funkcií sa realizovalo postkontrastné CT hrudníka s nálezom aspiračnej pneumónie, bez známok embolizácie. Vzhľadom na aktuálny ťažký klinický obraz, respiračnú insuficienciu a prechodnú poruchu vedomia sme suponovali Bickerstaffovu encefalitídu a ešte večer, v deň prekladu na KAİM, bola pacientovi ordinovaná prvá dávka IVIG 40 g/deň (celková dávka 200 g/5 dní). Pre výraznú bulbárnu symptomatológiu a prolongovanú ventilačnú insuficienciu bola zavedená trache-

ostomická kanyla. Bola nasadená aj ATB liečba, najskôr empiricky amoksiklav, neskôr podľa citlivosti imipenem. Pacient mal ordinoval aj terapeutickú dávku nízkomolekulárneho heparínu. Bol realizovaný odber séra na vyšetrenie protilátok voči gangliozidom.

Na 3. deň hospitalizácie na KAİM sme realizovali kontrolnú lumbálnu punkciu s nálezom ľahkej proteín-cytologickej disociácie – elementy 1/3, albumín 0,312 g/l (norma 0-0,28 g/l), celk. bielkovina 0,48 g/l (norma 0,15-0,46 g/l).

Po piatich dňoch liečby IVIG bol pacient naďalej intubovaný, analgosedovaný, na oslovenie otvoril oči, pretrvávala anizokória s mydriázou vpravo, centrálna lézia n.VII l.sin. s pretrvávajúcou ťažkou chabou kvadraparézou s naznačenou hybnosťou na horných i dolných končatinách akrálne. Na 6. deň sa objavuje aktívna hybnosť končatinami (so zníženou svalovou silou), pretrvávajú šlachovookosticová areflexia, obnovuje sa vertikálny pohyb bulbami. Po 20-tich dňoch hospitalizácie na KAİM bol pacient preložený späť na našu neurologickú kliniku. Pri preklade pretrvávala v neurologickom náleze chabá kvadraparéza ťažkého stupňa, akcentovaná na dolných končatinách, bez poruchy citlivosti, areflexia, obrna horizontálneho pohľadu, bez poklesu podnebia, bola prítomná dysfágia. Pacient bol somnolentný, mal zavedenú tracheostomickú kanylu, nazogastrickú sondu a vyžadoval intermitentnú oxygenoterapiu. Pokračovali sme v ATB liečbe s postupným zlepšením posluchového nálezu s následnou postupnou dekanyláciou. Pacient intenzívne rehabilitoval s postupným zlepšovaním hybnosti. 26. deň od vzniku ťažkostí sme realizovali kontrolné EMG, keď na motorických nervoch neboli známky lézie, proti poslednému vyšetreniu došlo k zlepšeniu nálezu na senzitivných nervoch horných končatin, na dolných končatinách ešte pretrvávala senzitivná lézia n. suralis bilat. Na 28. deň sme realizovali kontrolné MR mozgu, bez nálezu ložiskovej patológie supra aj infratentoriálne.

Dodatočne sme dostali výsledky vyšetrenia antigangliozidových protilátok s vysokým titrom antiGQ1b IgG protilátok. Po 35. dňoch hospitalizácie v našej nemocnici bol pacient preložený na Fyziatrisko-rehabilitačné oddelenie UNB Ružinov. Pri preklade bol pacient schopný chôdze s chodítkom, pretrvávala areflexia na DKK, hyporeflexia na HKK, objavuje sa horizontálny pohyb bulbov smerom nazálne, pretrvávajú obrna horizontálneho pohybu bulbov smerom temporálne.

Počas hospitalizácie na FRO sa stav pacienta výrazne zlepšoval. V novembri 2014 bol pacient vyšetrený v ambulancii Centra pre neuromuskulárne ochorenia. Objektívny neurologický nálež bol v norme, až na reziduálnu šlachovookosticovú areflexiu. Úplne sa upravila svalová sila, aktívna motorika. Pacient začal v decembri 2014 športovať.

Stav sme záverovali ako **Bickerstaffovu kmeňovú encefalitídu** v kombinácii s aspiračnou a ventilátorovou bronchopneumóniou, v úvode s akútnou respiračnou insuficienciou. Vzhľadom k prítomnosti chabej kvadraparézy na končatinách najskôr ide aj o prítomnú prechodnú formu medzi MFS a GBS.

Diskusia

Miller Fisherov syndróm (MFS) versus Bickerstaffova kmeňová encefalitída (BBE)

GBS, MFS a BBE predstavujú spektrum akútnych imunogénnych ochorení. Všetky tieto autoimunitné ochorenia vznikajú zvyčajne po nezávažnej infekcii, napr. gastroenteritíde (campylobacter jejuni) alebo infekcii horných dýchacích ciest.

MFS sa môže manifestovať niekoľkými formami:⁽¹⁾

- *typická forma* je akútne vzniknutá už známa triáda príznakov (ataxia končatin postoja a chôdze, areflexia a oftalmoplégia);
- *prechodná forma* medzi GBS a MFS sa môže vyskytnúť asi u 50 % pacientov. Okrem typického trias môžu mať pacienti chabé parézy (kvadraparéza/plégia), postihnutie respiračného a bulbárneho svalstva;
- *akútna oftalmoplégia bez ataxie* má v klinickom obraze externú oftalmoparézu/plégiu.

V 1951 predstavili Bickerstaff et al. skupinu 18 pacientov s kmeňovou encefalitídou, ale s benigným priebehom. Všetci pacienti mali klinické prejavy charakteru zníženia vigility, so súčasťou ataxiou a oftalmoplegiou.

Bickerstaffova kmeňová encefalitída (BBE)⁽¹⁾ má okrem trias typického pre MFS (oftalmoparéza/plégia, ataxia, areflexia) aj centrálnu kmeňovú príznaky – príznaky lézie hlavových nervov, kortikospinálnej dráhy a zníženie vigility (resp. pacienti, ktorí nemajú poruchu vigility majú často hyperreflexiu).

Bickerstaff rovnako ako Miller Fisher pri MFS pôvodne zvažovali túto kmeňovú encefalitídu ako variant GBS, hlavne kvôli spoločným znakom, ako albuminocytologická disociácia, areflexia, a hlavne s ohľadom na výskyt infekcie v predchorobí. Neskôr bola táto hypotéza spochybnená, hlavne vzhľadom k rádiologickým a patologickým zmenám v CNS, ktoré boli prítomné u všetkých 18 pacientov⁽²⁾.

Klinický obraz u nášho pacienta svedčil pre diagnózu BBE. Okrem triády ataxia, areflexia a oftalmoplégia boli prítomné porucha vedomia, centrálna lézia n.VII l.sin., anizokória, a bulbárna symptomatika.

Výsledky paraklinických vyšetrení sú u pacientov s BBS variabilné^(3,4).

- MR – abnormálny nálež sa vyskytuje asi u 1/3 pacientov. Typické sú hyperintenzity v T2 vážení v oblasti mozgového kmeňa, thalamu a cerebella, pričom tieto nálezy sa môžu meniť a regredovať v súlade so zmenou klinického stavu pacienta⁽⁴⁾.
- EEG – môžu byť popísané pomalé vlny delta, theta, ktoré rovnako ako MR indikujú postihnutie CNS, prejavujúce sa poruchou vigility⁽³⁾.
- EMG – u pacientov s BBE, ktorí nemajú slabosť končatin, bývajú vodivostné štúdie zväčša normálne. Ak je pri BBE prítomná slabosť končatin, obvyklý je nálež axonálnej dysfunkcie.
- LP je až u 2/3 pacientov v prvých týždňoch bez proteinorachie, ale počas nasledujúcich týždňov sa výskyt proteinorachie zvyšuje, pleocytóza sa vyskytuje asi u 1/3 pacientov. Môže byť daná aj súčasťou ťažkou poruchou HEB s následnou „inváziou“ leukocytov do CSF.

Diagnostické kritériá

Definitívna BBE⁽⁵⁾

Na stanovenie definitívnej diagnózy musia byť u pacientov splnené tri kritériá:

1. Prítomná akútna progredujúca externá oftalmoplégia (mala by byť symetrická, i keď malá lateralita je tiež prípustná), ataxia a zníženie vigility trvajúce aspoň 4 týždne. Klinická symptomatológia sa upraví do remisie do 12 týždňov od vzniku.
2. Pozitivita antiGQ1b IgG protilátok. Je pravdepodobné, že *antiGQ1b IgG protilátky* sú schopné väzby na svalové vretienka, nervovosvalové spojenia v extraokulárnych svaloch a kmeňovú retikulárnu formáciu a vedú ku vzniku ataxie, oftalmoplégie.

gie alebo poruche vedomia. Miznú cca po 2 – 3 mesiacoch súčasne s rekonvalescenciou.

- Musia byť vylúčené iné ochorenia s podobným klinickým priebehom. Napr. Wernickeho encefalopathia, cerebróvaskulárne postihnutie mozgového kmeňa, sclerosis multiplex, neuromyelitis optica, vírusová kmeňová encefalitída, myastenia gravis, nádory mozgového kmeňa, vaskulitída, botulizmus, lymfóm, Hashimotová encefalitída, akútna disseminovaná encefalomyelitída (ADEM).

Možná BBE⁽⁵⁾

Tú môžeme stanoviť vtedy, ak pacient spĺňa len kritériá 1 a 3, alebo ak pacient spĺňa kritériá 2 a 3, ale bod 1 nie je možné jednoznačne hodnotiť, napr. pri postihnutí kortikospinálnej dráhy, alebo keď nie je možné hodnotiť ataxiu kvôli ťažkej slabosti končatín alebo poruche vedomia, príp. ak je viditeľná asymetria externej oftalmoplegie, alebo nedôjde k plnej remisii príznakov do 12 týždňov.

Liečba

Odporúčané je podávanie IVIG v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní, alebo plazmaferéza. Publikácie autorov Koga et al. a Hunter et al. uvádzali, že BBE bola liečená aj kombináciou s kortikoidmi. Nevyhnutnou súčasťou terapie je intenzivistická liečba, ošetrovateľská starostlivosť a rehabilitácia.

Fischer – Bickerstaffove kontinuum?

V roku 2008 publikovala skupina autorov Ito et al. štúdiu, ktorá porovnávala laboratórne nálezy u 56 pacientov s BBE a 466 pacientov s MFS a viedla k predpokladu tzv. Fischer-Bickerstaffo-

veho kontinua⁽⁶⁾. Obe skupiny totiž mali podobné laboratórne nálezy – albuminocytologickú disociáciu v likvore (25 % verus 37 %), pleocytózu v likvore (32 % verus 4 %), pomalé vlny na EEG (57 % verus 25 %) a pozitivitu antiGQ1b protilátok (68 % verus 83 %). Tieto nálezy ponúkajú možnosť tzv. Fischer-Bickerstaffoveho kontinuálneho spektra s variabilným postihnutím periférneho a centrálného nervového systému. Pretože dokonca pri spätnom pohľade na pôvodnú skupinu pacientov publikovanú Miller Fisherom pri MFS traja z nich mali aj iné prejavy, ako len oftalmoplégiiu, ataxiu a areflexiu, a to zníženie vigility⁽⁷⁾. A hoci to nie je všeobecne akceptované, nový termín „Fischer-Bickerstaffov syndróm“ by mohol pomôcť k pochopeniu nozologického vzťahu medzi týmito dvoma syndrómami⁽⁸⁾.

Záver

Aj napriek pokrokom v neurozobrazovaní a elektrofyziologickom testovaní zostáva Bickerstaffova kmeňová encefalitída diagnózou stanovenou predovšetkým na základe klinického obrazu⁽⁹⁾. Prognóza je všeobecne veľmi dobrá a zvyčajne dôjde k plnej remisii bez reziduálnych príznakov. V liečbe je indikovaný IVIg alebo plazmaferéza. Pre zvládnutie akútneho štádia s poruchou vedomia a respiračnou insuficienciou má mimoriadny význam kvalitná intenzivistická liečba.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Jana Rohalová
Neurologická klinika ÚVN FN SNP
Gen. Miloša Vesela 21, 03401 Ružomberok
e-mail: jana.rohalova@gmail.com

Literatúra

- Špalek P, Martinka I, Jurčaga F et al. Miller Fisherov syndróm – tri kazuistiky, diagnostika a liečba. *Neurologia* 2009; 4(2):101-105
- Al-Din AN, Anderson M., Bickerstaff ER. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain* 1982; 105(10): 481–95
- Odaka M, Yuki N, Yamada M et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126(10): 2279–90
- Mondéjar RR, Santos JMG, Villalba EF. MRI findings in a remitting-relapsing case of Bickerstaff encephalitis. *Neuroradiology* 2002; 44: 411-4
- Koga M, Kusunoki S, Kaida K et al. – Nationwide survey of patients in Japan with BBE: epidemiological and clinical characteristics, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 1210-1215

- Ito M, Kuwubara S, Odaka M et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurology* 2008; 255: 674-82
- Yuki N, Sato S, Tsuji S et al. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993; 118: 83-7
- Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis: Understanding the pathogenesis. *Neurology Asia* 2010; 15(3): 203-209
- Hunter G, Young GB, Ang LC. Bickerstaff's brainstem encephalitis presenting to ICU. *Neurocrit Care* 2012; 17(1):102-6