

- 3, 210-220.
16. Reichmuth, K.J., Austin, D., Skatrud, J.B., Young, T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2005, 172, 12, 1590-1595.
 17. Severine, J.E., Thanavaro, J., Lorenz, R., et al. Screening for obstructive sleep apnea in hospitalized transient ischemic attack stroke patients using the STOP-Bang Questionnaire. *J. Nurse Pract.*, 2016, 12, 19-26.
 18. Soylu, A.C., Levent, E., Sarıman, N., Yurtlu, S., Alparslan, S., Saygi, A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1151-1158.
 19. Subramanian, S., Jayaraman, G., Majid, H., Aguilar, R., Surani, S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1091-1095.
 20. Yantis, M.A., Neatherlin, J. Obstructive Sleep Apnea in Neurological Patients. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2005, 37, 3, 150-155.
 21. Yeh, J.H., Lin, C.M., Chiu, H.C., Bai, C.H. Home sleep study for patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol. Scand.*, 2015, 132, 3, 191-195.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Тасков

София, 1113, ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: dimtaskov@gmail.com

тел: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Dimitar Taskov

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str., Sofia, 1113

e-mail: dimtaskov@gmail.com

tel: +359 2 9702221

СЛУЧАЙ НА 4-ГОДИШНО МОМИЧЕ С МУЛТИФАЗЕН АДЕМ И ПОЛОЖИТЕЛНИ ANTI-MOG АНТИТЕЛА

М. Колева¹, В. Божинова¹, М. Пенков^{2,3}

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум“ София

² Медицински Университет – София

³ Отделение по Образна диагностика, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

A CASE OF A 4-YEAR-OLD GIRL WITH MULTIPHASE ADEM AND POSITIVE ANTI-MOG ANTIBODIES

M. Koleva¹, V. Bojinova^{1,2}, M. Penkov^{2,3}

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia

² Medical University – Sofia

³ Department of Imaging Diagnostics, UMHAT „St. I. Rilski“

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) or acute demyelinating encephalomyelitis is a rare immunomediated disease, with a common trigger viral or bacterial infection leading to extensive areas of inflammation and demyelination in the brain and / or spinal cord, with a predominant manifestation in childhood. It usually occurs as a single episode and has a favorable prognosis. In a small percentage of cases, children have a subsequent episodes and in this cases the disease should be differentiated from children's MS. Multiphase ADEM should always be considered as a risk factor for future other demyelinating disease, especially in cases of anti-MOG positive and persistent antibodies.

KEY WORDS: anti-MOG antibody; encephalitis; ADEM, epileptic seizure; MRT; multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM)

РЕЗЮМЕ

Острият дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ) или остър демиелинизиращ енцефаломиелит е рядко имуномедирано за-

боляване, с обичаен тригер вирусна или бактериална инфекция, водеща до обширни зони на възпаление и демиелинизация в главния и/или гръбначния мозък, с основна изява в детска възраст. Обичайно протича като единствен епизод и е с благоприятна прогноза. В малък процент от случаите при деца има рецидивиращ ход и следва да бъде отдиференцирано от детска МС. Мултифазно протичащият ОДЕМ следва винаги да се има предвид като рисков фактор за бъдещо друго демиелинизиращо заболяване, особено при случаите с anti-MOG положителни и персистиращи антитела.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: anti-MOG антитела; енцефалит; ОДЕМ; епилептични припадъци; MRT; мултифазен дисеминиран енцефаломиелит (МДЕМ)

ВЪВЕДЕНИЕ

Острият дисеминиран енцефаломиелит /ОДЕМ; Acute disseminated encephalomyelitis – ADEM/ е имуномедирано заболяване, характеризиращо се с остро възникващи зони на демиелинизация в главния и гръбначния мозък, но е възможно и засягане на зрителните нерви. Клиничната картина е свързана с изява на мултифокална огнищна симптоматика обичайно след преболеждане остри респираторни или други вирусни инфекции и ваксинации. ОДЕМ се асоциира както с преболеждане от морбили, варицела, рубеола, така с някои банални респираторни инфекции като Epstein-Bar, cytomegalovirus, инфлуенца и мycoplasma pneumoniae и по правило има монофазен ход.(2, 3) Повечето случаи на ОДЕМ започват около 4 до 14 дни след инфекция. В някои случаи на

ОДЕМ не се идентифицира предходно събитие.

В 10-30% (5) от пациентите заболяването може да рецидивира с изява на епизод с нововъзникнала неврологична симптоматика и наличие на нови зони на демиелинизация – т.нар мултифазен дисеминиран енцефаломиелит (МДЕМ/МДЕМ). Заболяването е рядко, с честота около 1 на 125 000-250 000 лица, като засяга предимно деца под 10-годишна възраст, но случаи са описвани в широки граници от 18 до 82-годишна възраст. Съобщава се за известно превалиране на мъжкия спрямо женския пол в съотношение мъже към жени 1,3:1 и изява по-често през по-студените месеци от годината.

Патогенетичните механизми при ОДЕМ не са напълно изяснени, но се обсъжда активиране на клетъчно-медиран отговор или наличие на антитела, произведени в отговор на кръстосана реакция с миелинови аутоантигени (напр. миелинов базов протеин, миелинов олигодендроцитен протеин, протеолипиден протеин) в ЦНС, която води до демиелинизацията наблюдавана при ОДЕМ. Друг възможен механизъм е, че ОДЕМ може да възникне в резултат на повишена съдова пропускливост и конгестия в ЦНС поради възпаление и циркулиращи имунни комплекси, образували се вследствие ваксинация или инфекция. Смята се, че мононуклеарната инфилтрация на съдовата система на ЦНС води до оток на съдовете и понякога до кръвоизлив, причиняващи увреждане на околните невронни клетки (напр. демиелинизация, некроза или глиоза) и в крайна сметка разнообразието от възможни клинични прояви и прогнози, наблюдавани в лица с ОДЕМ. Възпалението и повишената съдова пропускливост, свързани с ОДЕМ, също са предложени като механизъм, чрез който се получава разграждане на кръвно-мозъчната бариера, което позволява инфилтрация в ЦНС както от антигени, така и от възпалителни клетки, участващи в съпътстващия клетъчно-медиран имунен отговор (4).

Клиничната картина на ОДЕМ може да бъде изключително многообразна. Типично е съчетанието от токсико-инфекциозен и астено-динамичен синдром с изява на фебрилитет, главоболие, отпадналост, последван от енцефалопатия с общомозъчна и огнищна неврологична симптоматика – най-често сомнолентност, епилептични припадъци, дезориентация, сопор и кома, парези, хореоатетоза и атаксия и др. В МРТ на главен мозък се намират недобре отграничени, големи (над 1-2 cm) хиперинтензни в T2 лезии в бялото вещество на главния мозък, често и в гръбначния мозък. Възможни са и лезии в базалните ганглии, таламуса и в ствола. Контрастирането на лезиите тип „отворен пръстен“ е характерна находка. Липсата на контрастиране на лезиите не изключва диагнозата. При DWI се установява рестрикция на дифузията на водните молекули по краищата на лезиите. Мозъчната МРТ е абнормна в острата фаза (до 3 месеца). Няма нови клинични и МРТ лезии за 3 месеца или повече след началото. Ликворът е с лека плеоцитоза и леко увеличен белтък, но без данни за олигоклоналност.(3)

ОДЕМ понякога трудно се разграничава от множествената склероза (МС), тъй като симптомите, характерни за двете демиелиниращи нарушения, включват загуба на зрение, слабост, изтръпване и загуба на равновесие. Както ОДЕМ, така и МС включват имунно-медираны реакции на миелин в мозъка и гръбначния мозък. Ауто-антитела, насочени срещу компонент на миелина, наречен миелинов олигодендроцитен гликопротеин (MOG), се откриват при 36-64% от децата с ОДЕМ, ето защо понякога диференциалната диагноза между ОДЕМ и първи пристъп на МС може да бъде затруднена.

Обичайно ОДЕМ протича като монофазно заболяване, докато пациентите с МС имат последващи епизоди на демиелинизация и изява на нова симптоматика. В повечето случаи

пациентите с ОДЕМ нямат нови лезии при контролни МРТ, докато за пациентите с МС е обичайно наличие на нови лезии в последващи MRI сканирания. Типични симптоми на ОДЕМ като повишена температура, главоболие и объркване, повръщане и гърчове обикновено не се наблюдават при хора с МС, въпреки че те могат да се наблюдават при педиатрична МС, особено при пациенти на възраст под 11 години. (4)

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА АДЕМ (1)

1. Първи епизод с клиника на многоогнищно засягане на ЦНС с възможна възпалителна причина;
2. Енцефалопатия, която не може да се обясни с температурата;
3. Абнормна МРТ с дифузни, недобре отграничени големи лезии в бялото мозъчно вещество (над 1-2 cm), рядко и T1 хипоинтензни лезии в сивото мозъчно вещество (базални ядра, таламус);
4. Без нови клинични или МРТ находки след 3 месеца;
5. Изключени други причини.

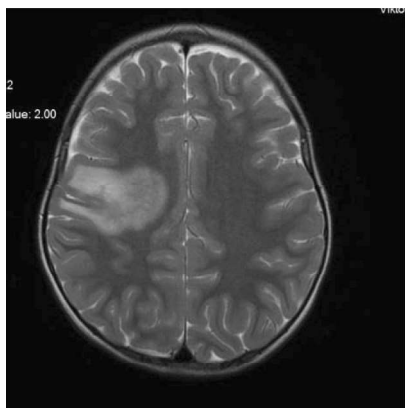
В малък процент от заболялите се отчита рецидивиращ ход на заболяването. За мултифазно протичане на ОДЕМ – МДЕМ, следва да се счита наличие на нов епизод над 3 месеца след началото на ОДЕМ с изява на различна от първия епизод огнищна неврологична симптоматика и енцефалопатия, при което в МРТ се установяват нови лезии.(3,7)

Антителата срещу миелинови олигодендроцитни гликопротеини (anti-MOG) са идентифицирани при деца с възпалителни/ демиелиниращи синдроми, класифицирани като ОДЕМ, МС, оптичен неврит, разстройства от невромиелитния оптичен спектър, клинично изолиран синдром, но по-често при деца с МДЕМ (6). Baumann и съавт. (12) съобщават за 8 деца с МДЕМ, като при всички в периода на проследяване са персистирали anti-MOG антитела. Всички ОДЕМ епизоди включват енцефалопатия, полифокална неврологична симптоматика и типична МРТ на главен мозък. Освен ОДЕМ епизоди, три деца са имали допълнителни клинични симптоми без енцефалопатия. Средната възраст на първоначалното представяне е била 3 години (диапазон: 1-7 години) и средната продължителност на проследяване 4 години (диапазон: 1-8 години). При изявата на нови неврологични признаци са отчетени и нови МРТ лезии (12). Fukushima и съавт. (10) докладват за случай на 20-годишна жена с 4 епизода на АДЕМ, съчетан с епилепсия, като при 3-тия епизод са установени и anti-MOG антитела, акоцирани с мултифазния ход на заболяването. За по-висока честота на anti-MOG (+) при деца, спрямо възрастни докладват и de Mol и съавтори (8) – 0,31/100 000 срещу 0,13/100 000, като 89% от децата с монофазно протичане са били серонегативни, а при 60% от тези с мултифазен ход са установени положителни anti-MOG антитела. Duignan и съавт. (9) в свое изследване докладват за положителни анти-MOG при 45 от 70 (64,3%) деца с остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ) и при 24 от 25 (96%) деца с рецидивиращ ОДЕМ, като серопозитивни за дълъг период от време остават 35 от 43 анти-MOG положителни – 13/16 с АДЕМ и 22/27 с МДЕМ. В същата публикация се докладва за едва 13 деца с положителни анти-MOG антитела в изследвана група от 33 деца с NMOSD-neuromyelitis optica spectrum disorder /също заболяване, свързано с демиелинизация/ – т.е. около 39%. За сравнение едва около 5% от пациенти с МС в 3 предварително селектирани групи са с положителни антитела, като при тях се отчита и по-тежко протичане на заболяването – с тежко засягане на мозъчния ствол и гръбначния мозък, с висок процент на рецидив и неуспех на няколко тера-

пии, модифициращи заболяването.

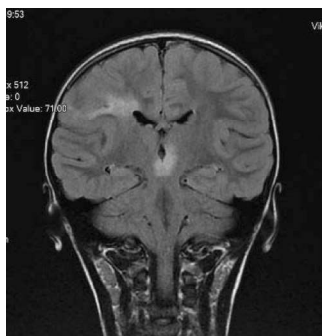
ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Момиче на 4-годишна възраст, постъпваща за пръв път в клиниката, от нормално протекла бременност и раждане, нормално ранно ННР. Преболедувала с ОВИ в началото на ноември 2019 г. с кашлица. Към 17-18.11.2019 г. забелязано „изкривяване“ ляв устен ъгъл и не затваряла добре лявото око. На 20.11.2019 г. била с над 38°C, по-отпусната, не можела да си движи лявата ръка, което прогресирало на следващия ден при установен хиперемичан орофарингс. Хоспитализирана в гр. Варна, проведена КТ на главен мозък с мнение за „ишемичен инсулт в басейна на дясна средна мозъчна артерия“. Проведена МРТ на главен мозък /Фиг. 1/ с мнение за ОДЕМ. Проведено и ликворно изследване – в норма. Лекувана с Медаксон, Манитол, Урбазон, вливания на глюкозо-солеви разтвори. Изписана с лечение с Медрол за 1 месец. Настъпило бързо обратно развитие на парезата, особено в ръката.

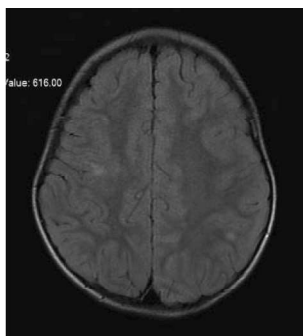


Фиг. 1.

В пълно здраве в периода след това до м.03.2020 г., когато 4 месеца след първия епизод забелязано, че извърта главата настрани като гледа в една точка, виждала „раздвоено и замъглено“, били и спаднали клепачите, а лявото око било отклонено наляво. Била с изразена сънливост – спала над 14 часа. Хоспитализирана в Детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина“, установен хиперемичан орофарингс. Проведена нова МРТ на главен мозък с данни да нови дребни лезии в ляво и редукция на старата лезия вдясно фронтално /Фиг. 2, 3, 4 и 5/ и ново ликворно изследване – отново в норма. Продължила да бъде сънлива още 2-3 дни. Лекувана с Метилпреднизолон. Хоспитализирана в Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ от 13 до 18.05.2020 г – проведено ликворно изследване – б.о., както и ЕЕГ в норма. **Поставена диагнозата ОДЕМ с мултифазно протичане, поради наличие на 2 ен-**

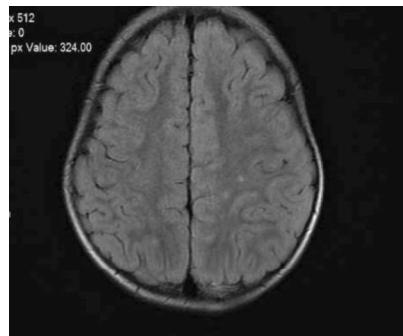


Фиг. 2.

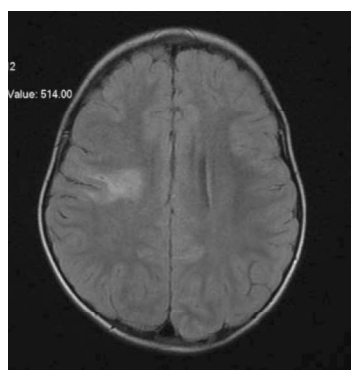


Фиг. 3.

цефалопатни епизода, липса на данни за МС и установени anti-MOG антитела в серум.

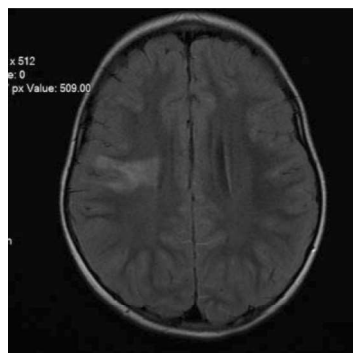


Фиг. 4

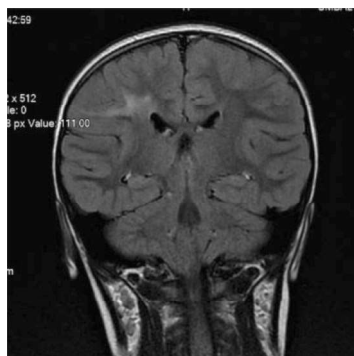


Фиг. 5

Проведена контролна МРТ на главен мозък на 20.7.2020 г. – персистира, с намален обем само първоначалната лезия вдясно паритално /Фиг. 6 и 7/.

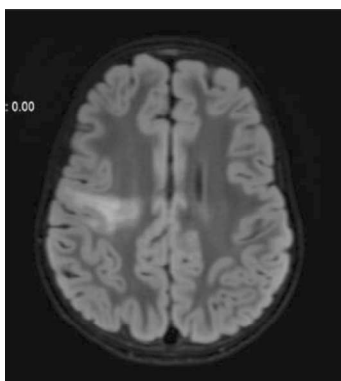


Фиг. 6.



Фиг. 7

На 15.09.2020 г. /около бмесеца по-късно/ на фона на предхождаща ОВИ е с изява на продължителен епилептичен статус за около 1 час 30 мин, латерализиран в леви крайници с начално трепкане на лявата лицева половина с пареза на лицевата мускулатура в хода на пристъпа, с последващо обхващане на левите крайници, също с паретичност в тях, по-отчетливо в ръката в хода на самия статус. Състоянието е преустановило спонтанно, без последващи оплаквания или следови парези. Хоспитализирана в детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина“, проведена ЕЕГ – с „леки иритационни прояви фронтално вляво, пароксизмална активност вдясно, фронтоцентрално“. Изписана с препоръка за лечение с валпроат. В хода на титрирането на лекарството е с изява на подобен пристъп, започващ с трепкане на лява лицева половина, преустановил след своевременно приложение на Диазепам и последващо и.в. Манитол и Дексаметазон. Проведена нова МРТ на главен мозък от 30.09.2020 г. /Фиг. 8/ – без динамика от предходно проведеното изследване на 21.07.2020 г.



Фиг. 8.

Неврологичен статус: Нормален при постъпване в Клиниката по детска неврология към УМБАЛНП „Св. Наум“; с вероятна лезия на п. oculomotorius при повторната хоспитализация през м.03.2020 г. в УМБАЛ „Св. Марина“, поради данни за спадане на клепачите и отведено ляво око наляво?

ОБСЪЖДАНЕ:

Представеният случай на дете на 4-годишна възраст с поне 2 епизода на поява на огнищна неврологична симптоматика в интервал по-голям от 3 месеца, предшествана от общо соматично заболяване с данни за възпалителен процес, трикратно нормално ликворно изследване и МРТ находка, с данни за нови мозъчни лезии при изява на новата симптоматика, но непокриващи критериите на MacDonald за множествена склероза ни дават основание да обсъдим мултифазно протичане на ОДЕМ. Получения положителен резултат за anti-MOG антитела е също в подкрепа на диагнозата, предвид установената по-висока честота при мултифазно протичане в детска възраст. Изявата на епилептични пристъпи е също възможен симптом, а персистирането на anti-MOG следва да се има предвид като рисков фактор за нов епизод на ОДЕМ, а също и като възможно обуславящ и други демиелинизиращи заболявания в рубриката на ADS (Acquired demyelinating disorders)

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В., Денева, Д., Асенова, А., Колева, М., Родопска, Е., Топалов, Н. Автоимунни енцефалити в детската възраст – критерии и алгоритъм за диагностика и лечение. Българска неврология. 2014, 18, 3, 194-200.
2. Георгиев, Д. 4.2 Остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ). В: Неврология. Под ред. На акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн. 609-610.
3. Миланов, И., Божинова, В., Иванов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на остри и автоимунни енцефалити и вирус индуцирани енцефалопатии 2019 г. Българска неврология. 2019, 20, 3.
4. Anilkumar, A., Foris, L., Tadi, P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. Stat Pearls Publishing, 2020.
5. Anlar, B., Basaran, C., Kose, G. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Outcome and Prognosis. Neuropediatrics 2003, 34, 4, 194-199.
6. Baumann, M., Hennes, E.M., Schanda, K. et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. Mult Scler. 2016, 22, 14, 1821-1829.
7. Bennetto, L., Scolding, N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 75, 1, 22-28.
8. De Mol, C.L., Wong, Y.Y.M., van Pelt, E.D. et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. Mult Scler. 2020, 26, 7, 806-814.
9. Duignan, S., Wright, S., Rossor, T., et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. Dev Med Child Neurol 2018, 60, 958-962.
10. Fukushima, N., Suzuki, M., Ogawa, R. et al. A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis. Rinsho Shinkeigaku. 2017, 57, 11, 723-728.
11. Spadaro, M., Gerdes, L.A., Krumbholz M, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016, 3, 5, 257.
12. Tenembaum, S., Waters, P., Leite, M. et al. Spectrum of MOG Autoantibody-Associated Inflammatory Diseases in Pediatric Patients. Neurology. 2015, 84, 14.

Адрес за кореспонденция:

д-р Мая Колева,

Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“,

София 1113, ул. „Д-р Л.Русев“ 1,

e-mail: maya8410@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Maya Koleva,

Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“,

1113 Sofia, 1 „Luben Roussev“ str.,

e-mail: maya8410@abv.bg