

Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα

Δ. Ράλλης¹, Σ. Καλαϊτζάκη¹, Ε. Παπαγεωργίου¹, Σ. Φιλιππίδου², Σ. Κατσουλάκου¹.

¹ Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», ² Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμονας»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 139-145)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM) είναι μια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που θεωρείται αυτοάνοσος. Στην κλασική της μορφή χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή προσβολή του νευράξονα με παρουσία διάχυτων απομυελινωτικού τύπου βλαβών. Συχνά προηγείται εμπύρετη λοίμωξη ή εμβολιασμός. Η νόσος παρουσιάζει σημαντική κλινική ετερογένεια με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από εικόνα γενικευμένης προσβολής του ΚΝΣ και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας με επιληπτικές κρίσεις μέχρι ηπιότερες μονοεστιακές μεταλοιμώδεις συνδρομές τύπου οπτικής νευρίτιδας ή μυελίτιδας. Η πορεία της νόσου είναι τυπικά μονοφασική. Τα τελευταία όμως έτη επικρατεί διχογνωμία σχετικά με την ύπαρξη υποτροπιάζουσών και πολυφασικών μορφών της νόσου, απόψεις που εγείρουν διαφοροδιαγνωστικές δυσκολίες στον αποκλεισμό της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Λέξεις ευρετηρίου: οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, ADEM, πολλαπλή σκλήρυνση, απομυελινωτική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα αποτελεί ιδιοπαθή διάχυτη απομυελινωτική νόσο, η οποία προκαλεί ταχεία εγκατάσταση πολυεστιακής νευρολογικής σημειολογίας, συχνά με συνοδό εικόνα μηνιγγοεγκεφαλίτιδας. Συνήθως, εκδηλώνεται σε παιδιά με μέση ηλικία εμφάνισης τα 5-8 έτη ή σε νεαρούς ενήλικες, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις και σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες[1].

Σε αντίθεση με την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες, μελέτες παιδιατρικών ασθενών που έπασχαν από ADEM έδειξαν ελαφρά υπεροχή των αρρένων[2]. Επίσης, στις ΗΠΑ έχει διαπιστωθεί μια εποχιακή κατανομή στην εμφάνιση της νόσου με καταγραφή περισσότερων περιπτώσεων το χειμώνα και την άνοιξη[3].

Βασικό γνώρισμα της ADEM, ιδιαίτερα στα παιδιά, είναι το ιστορικό πρόδρομης εμπύρετης λοίμωξης ή εμβολιασμού σε διάστημα περίπου 1 έως 4 εβδομάδων προ της εμφάνισης των νευρολογικών συμπτωμάτων. Εν τούτοις, η παρουσία των εν λόγω συμβάντων δε θεωρείται απαραίτητη για τη

διάγνωση, όπως αναφέρεται στις πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας για τα διαγνωστικά κριτήρια που αφορούν τον παιδικό πληθυσμό[5].

Πλήθος λοιμογόνων παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί ως εκλυτικά αίτια ADEM. Συνηθέστερα πρόκειται για ιούς (ερυθρά, ιλαρά, παρωτίτιδα, ηπατίτιδα Α και Β, απλός έρπης, ανεμυελογιά, γρίπη Α και Β, λοίμωξη από EBV, CMV, HIV), έχουν όμως περιγραφεί και άλλες λοιμώξεις όπως από *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Streptococcus*. Οι εμβολιασμοί που έχουν συνδεθεί με περιστατικά ADEM περιλαμβάνουν κυρίως εκείνους έναντι ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας αλλά και λύσσας, διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη, πολιομυελίτιδας, ηπατίτιδας Β, γρίπης καθώς και το εμβόλιο έναντι της Ιαπωνικής Β εγκεφαλίτιδας. Αξίζει να σημειωθεί πως η πιθανότητα εμφάνισης ADEM μετά από εμβολιασμό έναντι ιλαράς έχει υπολογισθεί σε 1-2 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο εμβολιασθέντων, σε αντίθεση με τη φυσική λοίμωξη από τον ίδιο αυτής η οποία δύναται να προκαλέσει την εμφάνιση του συνδρόμου με συχνότητα 1 στους 1000 νοσούντες[4]. Η εφαρμογή συστηματικού

προγράμματος εμβολιασμών στις ανεπτυγμένες χώρες έχει οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης μεταλοιμώδους ADEM.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Συνήθως, εμφανίζονται πρόδρομα συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετοι, περίπου 4-21 ημέρες μετά την λοίμωξη ή τον εμβολιασμό. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις που ακολουθούν εξαρτώνται από την εντόπιση και την έκταση των βλαβών. Συχνότερα η ADEM εμφανίζεται ως μνηγιοεγκεφαλίτιδα, με διαταραχή επιπέδου συνείδησης, σημεία μνηγιγισμού, πυρετό και επιληπτικές κρίσεις. Η ανώτερη κλινική εικόνα εμφανίζεται συχνότερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες[7].

Σε κάποιες περιπτώσεις εμφανίζεται και εστιακή ή πολυεστιακή σημειολογία, όπως ημιπάρεση, προσβολή κρανιακών νεύρων, αταξία, παραπάρεση, διαταραχή σφιγκτήρων, χοριοαθέτωση και μυοκλονίες. Σύμφωνα με εργασία των Dale et al. η εμφάνιση αμφοτερόπλευρης οπτικής νευρίτιδας αποτελεί σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο μεταξύ ADEM και πολλαπλής σκλήρυνσης, αν και σε αυτές τις περιπτώσεις τίθεται υπόνοια οπτικής νευρομυελίτιδας[7]. Όσον αφορά το περιφερικό νευρικό σύστημα, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ίσως αναδείξει πολυριζονευρίτιδα, κυρίως απομυελινωτικού τύπου9, η οποία είναι δυσμενής προγνωστικός δείκτης.

Πίνακας 1. Συχνότητα εμφάνισης σε ποσοστιαίες μονάδες των κυριότερων κλινικών εκδηλώσεων της ADEM σύμφωνα με τις μελέτες των Tenembaum³, Dale⁸ και Schwarz⁹. (ΔΑ= Δεν αναφέρεται)

Κλινικές Εκδηλώσεις (% ασθενών)	Tenembaum ³ Παιδιά	Dale ⁸ Παιδιά	Schwarz ⁹ Ενήλικες
Προηγηθείσα λοίμωξη/Εμβολιασμός	74	69	46
Πολυσυμπτωματική Εγκεφαλοπάθεια	100	91	ΔΑ
Μνηγιγισμός	58	69	13
Επιληπτικές κρίσεις	36	31	15
Οπτική νευρίτιδα	29	17	4
Προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών	23	23	4
Πυραμιδικά σημεία	37	51	ΔΑ
Προσβολή παρεγκεφαλίδας	85	71	66
Προσβολή νωτιαίου μυελού	42	49	38
	ΔΑ	23	15

Ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η οξεία εγκατάστασή των συμπτωμάτων εντός ολίγων ημερών (μέσος όρος 4.5 ημέρες)[2]. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται τα ποσοστά εμφάνισης των συχνότερων κλινικών εκδηλώσεων της ADEM σύμφωνα με μελέτες των Tenembaum[2], Dale[7] και Schwarz[8].

Η οξεία αιμορραγική εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis, AHEM) θεωρείται παραλλαγή της ADEM με κεραυνοβόλο εγκατάσταση φλεγμονώδους αιμορραγικής απομυελίνωσης του ΚΝΣ[10]. Στις βαρύτερες περιπτώσεις αναπτύσσεται διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα με αποτέλεσμα διασκηνιδιακό εγκολεασμό και θάνατο εντός ημερών.

Τυπικά, η πορεία νόσου της ADEM είναι μονοφασική και η ανάρρωση των ασθενών στις περισσότερες περιπτώσεις ολοκληρώνεται εντός εβδομάδων ή μηνών. Σημείο διχογνωμίας αποτελεί η πιθανή ύπαρξη περιπτώσεων με υποτροπιάζουσα πορεία. Προκειμένου να ευοδωθεί η διάγνωση και να επιτευχθεί συνολική ταξινόμηση των παραλλαγών της ADEM στα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλήφθησαν οι ορισμοί των υποτροπιάζουσών και πολυφασικών μορφών (πίνακας 2)[5].

Πίνακας 2. Ορισμοί οξείας διάσπαρτης εγκεφαλομυελίτιδας (ADEM)

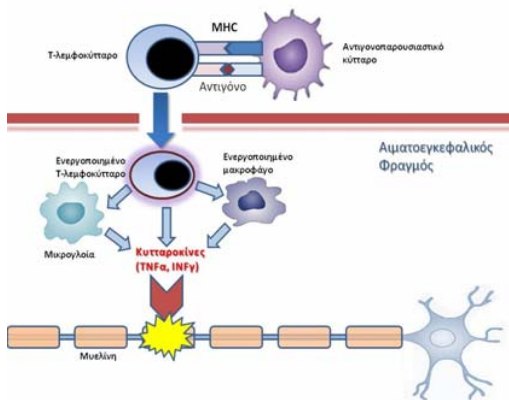
Μονοφασική ADEM	Πρώτο κλινικό επεισόδιο με οξεία ή υποξεία εισβολή χαρακτηριζόμενο από εγκεφαλοπάθεια, πολυεστιακή σημειολογία και βλάβες υψηλής έντασης σήματος στην MRI που προσβάλλουν κυρίως την λευκή ουσία. Δεν διαπιστώνονται ενδείξεις χρόνιων απομυελινωτικών βλαβών στην MRI. Δεν υπάρχει ιστορικό προηγούμενου επεισοδίου απομυελινωτικής αιτιολογίας. Αν παρατηρηθεί υποτροπή των συμπτωμάτων εντός 3 μηνών από το αρχικό επεισόδιο ή εντός 4 εβδομάδων από την διακοπή των κορτικοστεροειδών θεωρείται ότι επισυμβαίνει στα πλαίσια της ίδιας μονοφασικής συνδρομής.
Υποτροπιάζουσα ADEM	Νέο κλινικό επεισόδιο που πληρεί τα κριτήρια ADEM μετά την παρέλευση τουλάχιστον 3 μηνών από το αρχικό επεισόδιο και τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών. Παρουσιάζει την ίδια κλινική εικόνα και προσβάλλει τις ίδιες περιοχές στην MRI με το αρχικό επεισόδιο.
Πολυφασική ADEM	Μία ή περισσότερες υποτροπές με χαρακτηριστές ADEM τουλάχιστον 3 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών, με σημεία προσβολής διαφορετικών περιοχών του ΚΝΣ στην αντικειμενική εξέταση και την MRI.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στο παθολογοανατομικό εργαστήριο, η μακροσκοπική μελέτη παρασκευασμάτων εγκεφάλου ασθενών με ADEM συνήθως δεν αποκαλύπτει ιδιαίτερα ευρήματα, πλην της παρουσίας διάχυτου οιδήματος και ενδεχομένως διάσπαρτων πετεχειωδών αιμορραγιών¹¹. Η εικόνα αυτή έρχεται σε αντίθεση με την τυπική εμφάνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ανισομεγείς βλάβες ερυθρόφαιης χροιάς. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, σημείο αναφοράς στην ADEM θεωρείται η περιφλεβική κατανομή των βλαβών. Η χαρακτηριστική αυτή εικόνα απομυελίνωσης ομοιάζει με μανίκι ενδύματος (sleeve-like distribution), με έντονη την παρουσία λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Επιπλέον, οι βλάβες είναι της ίδιας ηλικίας και δεν παρατηρείται έντονη αστροκυτταρική αντίδραση όπως στην πολλαπλή σκλήρυνση. Η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ της περιφλεβικής κατανομής των βλαβών στην ADEM και της συρρέουσας απομυελίνωσης που παρατηρείται στην πολλαπλή σκλήρυνση, πιθανώς να καταστήσει στο μέλλον την παθολογοανατομική μελέτη ως εξέταση αναφοράς για την διάκριση των δύο νοσολογικών οντοτήτων.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η επικρατέστερη θεωρία σχετικά με την παθογένεση της ADEM έχει τη βάση της σε μηχανισμούς μοριακής μίμησης. Θεωρείται ότι οι μικροβιακοί ή ιογενείς παράγοντες που ευθύνονται για τη λοίμωξη η οποία προηγείται της ADEM, φέρουν επίτοπους που παρουσιάζουν ομοιότητες με αντιγόνα της μυελίνης. Η επακόλουθη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων προκαλεί διασταυρούμενη αντίδραση έναντι της μυελίνης και κατά επέκταση αυτοάνοση προσβολή του ΚΝΣ (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του επικρατέστερου μοντέλου απομυελίνωσης στην ADEM. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

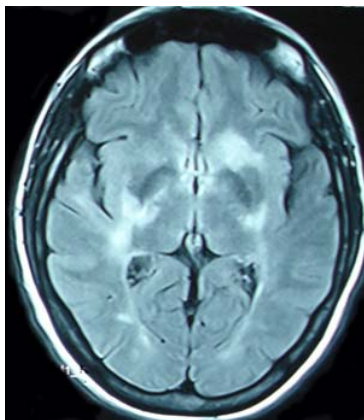
(Antigen Presenting Cells, APC's) ευαισθητοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα που με την σειρά τους διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ακολουθεί επιστράτευση των μακροφάγων και των μικρογλοιακών κυττάρων, ενώ εκλύονται κυτταροκίνες που αφενός οδηγούν σε ανατροφοδότηση της φλεγμονώδους διεργασίας και αφετέρου συντελούν στην καταστροφή της μυελίνης. (MHC: Major Histocompatibility Complex, Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας)

Εργαστηριακά, έχει διαπιστωθεί ανάπτυξη διασταυρούμενης T-λεμφοκυτταρικής αντίδρασης μεταξύ αλληλουχιών αμινοξέων της Βασικής Πρωτεΐνης της Μυελίνης (Myelin Basic Protein, MBP) και διαφόρων αντιγόνων μικροοργανισμών, όπως ο ερπητοϊός τύπου 6, ο αιμόφιλος της ινφλουένζας και ο ιός Epstein Barr. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε υψηλός τίτλος αντισωμάτων έναντι της ολιγοδενδροκυτταρικής γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, MOG) στους ασθενείς με ADEM, σε αντίθεση με περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης όπου αντίστοιχη αύξηση παρατηρήθηκε σπάνια, υποδηλώνοντας ότι η πρωτεΐνη MOG αποτελεί βασικό αντιγονικό στόχο^[12].

Σύμφωνα με άλλους ερευνητές τα ευαισθητοποιημένα έναντι της μυελίνης T-λεμφοκύτταρα προϋπάρχουν στο ορό υγιών ατόμων, ωστόσο υπό αδιευκρίνιστες συνθήκες προκαλείται εκτροπή των μηχανισμών ελέγχου παραγωγής τους, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κλωνοειδή πολλαπλασιασμό τους.

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

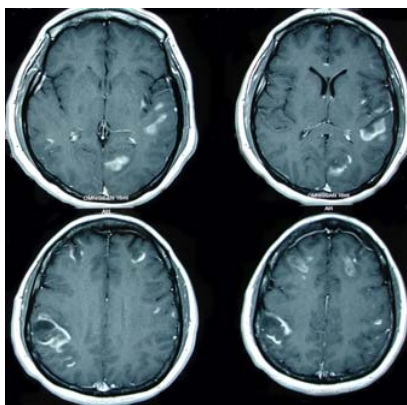
Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι μείζονος σημασίας στη διάγνωση της ADEM. Στην έναρξη της νόσου η απεικόνιση μπορεί να είναι φυσιολογική, συνήθως όμως 4 -14 ημέρες μετά διαπιστώνονται πολυεστιακές βλάβες παθολογικής έντασης σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες, οι οποίες προσβάλλουν τη λευκή ουσία με ή χωρίς συμμετοχή της φαιάς ουσίας^[14]. (Εικόνα 2) Η περικοιλιακή εντόπιση βλαβών θεωρείται λιγότερο συχνή στην ADEM, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις οι απομυελινωτικές βλάβες λαμβάνουν κατανομή που δε δύναται να διαχωριστεί από την αντίστοιχη τυπικών περιπτώσεων πολλαπλής σκλήρυνσης⁸. Το μεσολόβιο δεν προσβάλλεται συχνά, όμως είναι δυνατόν ευμεγείς απομυελινωτικές βλάβες της γειτονικής λευκής ουσίας να διαπεράσουν το μεσολόβιο και να επεκταθούν στην αντίπλευρο ημισφαίριο. Συχνό εύρημα αποτελεί και η συμμετρική προσβολή των βασικών γαγγλίων και των θαλάμων^[15,16].



Εικόνα 2. Θήλυ 40 ετών με υποξεία εγκατάσταση δεξιάς ημιπάρεσης, που εισέβαλε περίπου μία εβδομάδα μετά την αποδρομή λοιμώξεως του ανωτέρου αναπνευστικού. Στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ακολουθία FLAIR απεικονίζονται πολλαπλές απομυελινωτικού τύπου βλάβες στην περιοχή των βασικών γαγγλίων.

Οι απομυελινωτικές βλάβες που παρατηρούνται στην ADEM συνήθως είναι ευμεγέθεις και έχουν ασαφή όρια λόγω της παρουσίας περιεστιακού οιδήματος. Ωστόσο τα απεικονιστικά ευρήματα μπορεί να ποικίλλουν από πολυάριθμες βλάβες μικρότερες των 5 χιλιοστών έως την παρουσία μεγάλων ογκόμορφων αλλοιώσεων με αιμορραγικά στοιχεία, όπως στις περιπτώσεις οξείας αιμορραγικής εγκεφαλομυελίτιδας.

Ο βαθμός πρόσληψης γαδολίνιου ποικίλλει στις διάφορες μελέτες[2,7] και η αναμενόμενη εικόνα καθολικής πρόσληψης όλων των βλαβών δεν παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις. Το πρότυπο της πρόσληψης μπορεί να είναι δακτυλιοειδές, συμπαγές ή ανομοιόμορφο[17]. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Θήλυ 34 ετών με πρόσφατο ιστορικό λοίμωξης γαστρεντερικού προσήλθε λόγω αιμωδίας δεξιού ημιπροσώπου από 10ημέρου και ήπιας δεξιάς ημιπάρεσης από διημέρου. Τη 12η

ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε T1 ακολουθία μετά την έγχυση παραμαγνητικής ουσίας διαπιστώθηκαν πολλαπλές προσλαμβάνουσες βλάβες στην φλοιώδη και υποφλοιώδη μοίρα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

Προσβολή του νωτιαίου μυελού, κυρίως της θωρακικής μοίρας, παρατηρείται περίπου στο 25%[2,8]. Το μέγεθος των βλαβών ποικίλλει και σε αρκετές περιπτώσεις απεικονίζονται ευμεγέθεις, οιδηματώδεις βλάβες που καταλαμβάνουν πολλαπλά μυελότομια.

Στις νεότερες απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ ADEM και πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνονται τεχνικές μεταφοράς μαγνήτισης (Magnetic Transfer Imaging, MTI) και ταυνοστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI). Με τις τεχνικές αυτές αξιολογήθηκε η ακεραιότητα της «φαινομενικά υγιούς λευκής ουσίας», όπως αυτή απεικονίσθηκε με τις συμβατικές ακολουθίες της MRI. Διαπιστώθηκε ότι η «φαινομενικά υγιής λευκή ουσία» εμφάνιζε σημαντικές μεταβολές στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ αντίθετως στους ασθενείς με ADEM δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου[19]. Για την διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με υποψία ADEM απαιτείται διενέργεια ΟΝΠ, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις είναι φυσιολογική. Συνηθέστερα, όμως, παρατηρούνται ευρήματα όπως αύξηση της πίεσης, λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση (μέχρι 1000 κύτταρα/κκχ) και λευκωματορραχία. Οι ολιγοκλωνικές ζώνες ανευρίσκονται θετικές μόνο στο 29% των ασθενών παιδικής ηλικίας[8], ενώ το αντίστοιχο ποσοστό είναι 58% στους ενήλικες[7]. Γενικά, θεωρείται ότι σε αντίθεση με την πολλαπλή σκλήρυνση, στην ADEM οι ολιγοκλωνικές ζώνες αρνητικοποιούνται μετά την παρέλευση μερικών μηνών[9].

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση της ADEM περιλαμβάνεται πληθώρα διαταραχών με κύριο εκπρόσωπο την πολλαπλή σκλήρυνση. Στη μονοφασική μορφή της υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά που ενισχύουν τη διάγνωση (Εικόνα 4)[18].

Άλλες διαταραχές που πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφοροδιάγνωση της ADEM είναι η λοιμώδης μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (ιογενής, βακτηριακή, παρασιτική), το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η πρωτοπαθής αγγειίτιδα ΚΝΣ, η συστηματική αγγειίτιδα, η πρωτοπαθής ή μεταστατική νεοπλασία, η νευροσαρκοείδωση, οι αυτοάνοσες διαταραχές του συνδετικού ιστού καθώς και οι μιτοχονδριακές εγκεφαλοπάθειες.



Εικόνα 4. Σημαντικότερες διαφορές μεταξύ ADEM και Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Πίνακας 3. Αιτίες που προκαλούν βλάβες αυξημένης έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες της MRI	
Αγγειακές Φύσεως	- Αρτηριοσκληρυντική λευκοεγκεφαλοπάθεια - Σύνδρομο CADASIL - Αντιφωσολιπιδικό σύνδρομο - Οπίσθια αναστρέψιμη λευκοεγκεφαλοπάθεια - Εκλαμψία
Μεταβολικές	- Μιτοχονδριακά νοσήματα - Λευκοδυστροφίες - Τοξικές εγκεφαλοπάθειες - Οσμωτική μωελινόλυση
Λοιμώδεις	- Προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια - Εγκεφαλοπάθεια HIV - Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα - Βρουκέλλωση - Νόσος Lyme
Φλεγμονώδεις	- Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα - Πολλαπλή Σκλήρυνση - Αγγειίτιδες (νόσος Behcet, σύνδρομο Sjögren) - Σαρκοείδωση
Νεοπλασματικές	- Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ - Ενδοαγγειακό λέμφωμα - Δευτεροπαθείς εντοπίσεις

Στον πίνακα 3 αναφέρονται συνοπτικά ορισμένα νοσήματα που λόγω ακτινομορφολογικών χαρακτήρων ενίοτε περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της ADEM.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεραπευτικά, ο στόχος είναι η άμβλυση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού έναντι του αντιγονικού ερεθισμού που προκλήθηκε στα πλαίσια της προηγθείσας λοίμωξης ή του εμβολιασμού. Τα συνθετέτερα χρησιμοποιούμενα σχήματα περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης (1000 mg ημερησίως για τους ενήλικες) ή δεξαμεθαζόνης (1mg/kg ημερησίως) για χρονικό

διάστημα 3-10 ημερών ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και στην συνέχεια χορήγηση πρεδνιζόνης από του στόματος με σταδιακή μείωση εντός 4-8 εβδομάδων. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών για συνολικό χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών εβδομάδων έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα υποτροπών[8]. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται ικανοποιητική ανταπόκριση με σημαντική κλινική βελτίωση στα 2/3 των ασθενών. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών χρησιμοποιείται εναλλακτικά η ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης (1-2 gr/Kgr εντός 3-5 ημερών)[20]. Τέλος, περιγράφεται βελτίωση σημαντικού ποσοστού ασθενών με βαριά απομυελίνωση του ΚΝΣ μετά από πλασμαφαίρεση, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται σε πρώιμο στάδιο[21,22].

Η έκβαση της νόσου ποικίλλει σημαντικά σε διαφορετικές μελέτες. Οι περισσότεροι ασθενείς με ADEM αναρρώνουν πλήρως. Στην περίπτωση των παιδιών, η ανάρρωση είναι γρηγορότερη από ότι στους ενήλικες[2,11]. Τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί μείωση της θνητότητας της ADEM, πιθανώς λόγω αλλαγής του είδους της πρόδρομης λοίμωξης, της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, της βελτίωσης των υποστηρικτικών μέτρων, καθώς και στη διάγνωση ηπιότερων μορφών με την ευρεία χρήση της μαγνητικής τομογραφίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

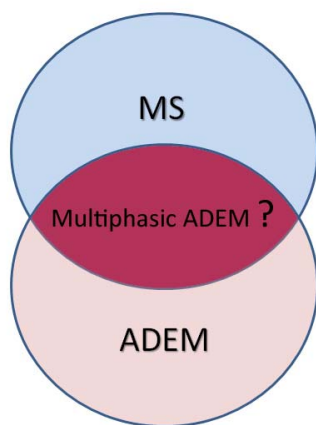
Η ADEM αποτελεί νοσολογική οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων και συχνά θέτει τους θεράποντες ιατρούς ενώπιον διαγνωστικών διλημάτων λόγω της αλληλοεπικάλυψης ορισμένων χαρακτήρων της με αντίστοιχους της πολλαπλής σκλήρυνσης. Το ερώτημα που τίθεται σε ένα παιδί ή νεαρό ενήλικα με διάγνωση ADEM – ιδιαίτερα υποτροπιάζουσας ή πολυφασικής μορφής – είναι εάν η νόσος θα μεταπέσει σε MS. Η ορθή αξιολόγηση του ενδεχομένου αυτού αποκτά μέγιστη σημασία για τον καθορισμό της πρόγνωσης, αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς τα δεδομένα των τελευταίων ετών υποστηρίζουν την πρώιμη έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής στην πολλαπλή σκλήρυνση.

Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών από τον παιδικό πληθυσμό έγινε προσπάθεια θέσπισης κριτηρίων με βάση τη μαγνητική τομογραφία που θα συμβάλλουν στην διάκριση μεταξύ ADEM και πρωτοεμφανισθείσας πολλαπλής σκλήρυνσης[24]. Ο συνολικός αριθμός των βλαβών δε διέφερε μεταξύ των δύο νοσημάτων, ωστόσο η παρουσία δύο εκ των τριών κάτωθι κριτηρίων βρέθηκε πως

διακρίνει τις περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης πρώιμης έναρξης με ευαισθησία 81% και ειδικότητα 95%:

- Η απουσία διάχυτης αμφοτερόπλευρης κατανομής των βλαβών
- Η παρουσία παλαιών βλαβών τύπου black holes
- Η παρουσία δύο ή περισσότερων περικολιακών βλαβών

Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν η υποτροπιάζουσα και η πολυφασική μορφή αποτελούν μέρος ενός συνεχούς φάσματος που περιλαμβάνει την ADEM και την πολλαπλή σκλήρυνση ή πρόκειται για ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες(Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σημείο διχογνωμίας αποτελεί το ερώτημα αν η πολυφασική μορφή ανήκει σε ένα συνεχές φάσμα μεταξύ ADEM και MS ή αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα.

Το διάστημα των τριών μηνών που καθορίστηκε για τη χρονική οριοθέτηση των κλινικών εκδηλώσεων της μονοφασικής ADEM είναι εν μέρει αυθαίρετο, ωστόσο είναι συχνά χρήσιμο στην κλινική πράξη καθώς σε πολλές περιπτώσεις η κλινική εικόνα εξελίσσεται με διακύμανση των συμπτωμάτων ή εμφάνιση νέων εκδηλώσεων σε βραχύ χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου καθώς και μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών.

Στις μελέτες των τελευταίων ετών αναφέρεται γενικά ευνοϊκή πρόγνωση, με σχεδόν πλήρη αποκατάσταση σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 70-90%, ωστόσο η θνητότητα παραμένει σε ποσοστό που κατά μερικούς ερευνητές πιθανώς φτάνει το 5% των περιπτώσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η ADEM πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφοροδιάγνωση πολυεστιακών νευρολογικών συνδρομών μετά από εμπύρετες λοιμώδεις νόσους ή κατόπιν εμβολιασμού. Ωστόσο, η παρατηρούμενη ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων και ιδιαίτερα η εμφάνιση υποτροπών συχνά θέτουν υπό αμφισβήτηση την ορθότητα της διάγνωσης. Μελλοντική έρευνα η οποία θα στηρίζεται σε παθολογοανατομική μελέτη σημαντικού αριθμού ασθενών με πολυφασική ADEM καθώς και η ανακάλυψη και εφαρμογή εξειδικευμένων εργαστηριακών δεικτών πιθανώς να συντελέσει στην διαλεύκανση της ακριβούς συσχέτισης των συνδρομών αυτών με τις υπόλοιπες ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις απομυελινωτικές παθήσεις..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wang PN, Fuh JL, Liu HC, Wang SJ. Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. *Eur Neurol.* 1996;36(4):219-23
2. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology.* 2002 Oct 22;59(8):1224-31.
3. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):e21.
4. Litvak AM, Sands IJ, Gibel H. Encephalitis complicating measles: report of 56 cases with follow-up studies in 32. *Am J Dis Child* 1943;65:265-295
5. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12.
6. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2307-10.
7. Dale RC, de Sousa C, Chong WK. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22.
8. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1313-8.
9. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology.* 2005 Oct 11;65(7):1057-65.

10. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36.
11. Leake JA, Albani S, Kao AS. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):756-64.
12. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):211-7
13. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med*. 1997 Oct;3(10):1133-6.
14. Murray BJ, Apetauerova D, Scammell TE. Severe acute disseminated encephalomyelitis with normal MRI at presentation. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1237-8.
15. Baum PA, Barkovich AJ, Koch TK. Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Aug;15(7):1275-83.
16. Dale RC, Church AJ, Cardoso F. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):588-95.
17. Lim KE, Hsu YY, Hsu WC. Multiple complete ring-shaped enhanced MRI lesions in acute disseminated encephalomyelitis. *Clin Imaging*. 2003 Jul-Aug;27(4):281-4.
18. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child*. 2005 Jun;90(6):636-9.
19. Inglese M, Salvi F, Iannucci G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Feb;23(2):267-72.
20. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1370-2.
21. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):143-6.
22. Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apher*. 2001;16(1):39-42.
23. Chopra B, Abraham R, Abraham A. CSF beta-1 Globulin--a potential marker in differentiating multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: a preliminary study. *Neurol India*. 2002 Mar;50(1):41-4.
24. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009 Mar 17;72(11):968-73

Review

Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)

J Rallis¹, S Kalaitzaki¹, E Papageorgiou¹, S Filippidou², S Katsoulakou¹.

¹ Department of Neurology, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece, ² Department of Neurology, S. Panteleimon General Hospital, Nikea, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3):139-145)

ABSTRACT

In practice, clinicians label as ADEM a wide spectrum of postinflammatory monophasic demyelinating syndromes that range in severity from site-restricted CNS insults of variable types (optic neuritis, cerebellitis, myelitis) to devastating attacks of CNS demyelination that affect the entire neuraxis. Recently developed diagnostic criteria concerning pediatric patients attempted to delineate the clinical and imaging features of ADEM, in order to achieve a united approach regarding diagnosis and therapy. In practice, ADEM presents with pleiotropic clinical phenotypes and distinction from Multiple Sclerosis often remains a conundrum. We review the literature concerning the frequency, manifestations and clinical outcome of this diverse group of syndromes that comprise ADEM and discuss the difficulties that often arise in the differential diagnosis of MS.

Keywords: ADEM, multiple sclerosis, demyelinating disease