

## Κλινικό quiz: Ασθενής 30 ετών με πρωτοεμφανισθέν τονικο-κλονικό status epilepticus

Δ. Ράλλης<sup>1</sup>, Ι. Νικολόπουλος<sup>2</sup>, Α. Ρουσσοπούλου<sup>1</sup>, Β. Καραούλη<sup>3</sup>, Θ. Αβραμίδης<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», <sup>2</sup> Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ΚΑΑ), Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία», <sup>3</sup> Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Θεραπευτήριο «Metropolitan», Ν. Φάληρο, <sup>4</sup> Νευρολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΝΕΕΣ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### Αρχικά κλινικά & εργαστηριακά δεδομένα

Ασθενής άρρεν 30 ετών διακομίζεται στο Τμήμα Επειγόντων λόγω γενικευμένου τονικοκλονικού status epilepticus (SE). Είκοσι ημέρες νωρίτερα είχε νοσηλευτεί σε επαρχιακό νοσοκομείο λόγω επεισοδίου απώλειας συνείδησης. Από τον έλεγχο ρουτίνας δεν είχαν διαπιστωθεί παθολογικά ευρήματα και ο ασθενής εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση με ούσταση για περαιτέρω διερεύνηση σε περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων.

Ο ασθενής ήταν καπνιστής (10 pack years), ασχολούνταν με αγροτικές εργασίες στο πλαίσιο των οποίων έκανε συχνή χρήση εντομοκτόνων. Δεν αναφέρθηκε πρόσφατη κάκωση. Το υπόλοιπο ιατρικό ιστορικό ήταν ελεύθερο, ωστόσο το συγγενικό περιβάλλον ανέφερε πως κατά τους τελευταίους μήνες ο ασθενής συχνά εμφάνιζε δυσχέρεια στην επιτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων, ευερεθιστότητα, δυσθυμία και απόσυρση.

Στην εισαγωγή του ο ασθενής παρουσίαζε πυρετική κίνηση έως 39,2 °C, αρτηριακή πίεση 135/85mmHg με ταχυσφυγμία (115 σφύξεις/λεπτό), φυσιολογικό κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και ρυθμική αναπνοή. Ήταν ληθαργικός, δεν επικοινωνούσε λεκτικά και αντιδρούσε σε επώδυνα ερεθίσματα με μορφασμούς και κινήσεις άμυνας. Δεν εμφάνιζε σαφή σημεία μηνιγγισμού. Οι κόρες ήταν ισομεγέθεις και αντιδρούσαν στο φως. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος έδειξε ήπια λευκοκυττάρωση (WBC=11.900/ml με πολυμορφοπυρηνικό τύπο) και οι ηλεκτρολύτες (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Οι βιοχημικοί δείκτες ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας ήταν φυσιολογικοί.

### ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ποιες είναι οι κύριες κατηγορίες νοσημάτων που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση?

Ο ασθενής είχε νοσηλευθεί πρόσφατα λόγω επεισοδίου απώλειας συνείδησης, χωρίς να διευκρινίζονται οι συνθήκες εισβολής και οι χαρακτήρες του εν λόγω συμβάντος.

Λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία του ασθενούς οι συχνότερες αιτίες πρώτης εμφάνισης status epilepticus είναι:

- η εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων επί εδάφους προϋπάρχουσας επιληψίας λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην αγωγή ή ελλιπούς συμμόρφωσης στη θεραπεία,
- η απόσυρση από οιοπνευματώδη,
- οι όγκοι,
- τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια,
- η υπαραχνοειδής αιμορραγία,
- η χρήση τοξικών ουσιών,
- η παρουσία μεταβολικών διαταραχών (νεφρική ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, σήψη, υποξία),
- οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και
- οι λοιμώξεις του ΚΝΣ.

## ΑΡΧΙΚΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

### Ποια είναι η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση?

Σε κάθε ασθενή με status epilepticus οι αρχικοί χειρισμοί επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας και στην εκτίμηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Τοποθετούνται ένας ή περισσότεροι ενδοφλέβιοι καθετήρες μεγάλης διαμέτρου, πραγματοποιείται μέτρηση αερίων αίματος και λαμβάνεται δείγμα ορού για τον προσδιορισμό των βασικών αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων. Χορηγείται γλυκόζη bolus και επιπλέον δίνεται θειαμίνη εφόσον υπάρχουν ενδείξεις χρόνιου αλκοολισμού ή κακής θρέψης.

Στη φαρμακευτική θεραπεία του status epilepticus συνήθως χρησιμοποιούνται τρεις κατηγορίες φαρμάκων [1]:

- **Οι βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, λοραζεπάμη, κλοναζεπάμη, μιδαζολάμη)** έχουν ταχεία δράση και προτιμώνται (ειδικότερα η διαζεπάμη και η λοραζεπάμη) στην αρχική αντιμετώπιση των κρίσεων. Η έγκαιρη χορήγηση τους ενισχύει την αποτελεσματικότητα τους [2], καθώς η δράση τους στους υποδοχείς GABA<sub>A</sub> εξασθενεί όσο παρατείνονται οι επιληπτικές κρίσεις [3]. Χορηγούνται ενδοφλέβια (διαζεπάμη 10mg, λοραζεπάμη 4-8mg) με ρυθμό έγχυσης ο οποίος να μην ξεπερνά τα 2 mg/min υπό παρακολούθηση για το ενδεχόμενο αναπνευστικής καταστολής ή υπότασης. Η λοραζεπάμη συχνά προτιμάται λόγω του παρατεταμένου χρόνου δράσης σε σχέση με την διαζεπάμη [4].
- Επιπλέον χορηγούνται **αντιεπιληπτικά σκευάσματα** ενδοφλεβίως σε δόση φόρτισης (υδαντοΐνη 20mg/kg, βαλπροϊκό 20-30mg/kg, λεβετιρακετάμη 20-30 mg/kg) με στόχο τη περισσότερο μακροπρόθεσμη προστασία από τις επιληπτικές κρίσεις. Μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει από την χρήση της υδαντοΐνης, η οποία χορηγείται με ρυθμό 25-50mg/min και επιτυγχάνει το μέγιστο αποτέλεσμα περίπου στο τέλος της φόρτισης (στα 25-30 λεπτά). Σημαντικές παρενέργειες οι οποίες παρατηρούνται συνήθως σε αυξημένη ροή χορήγησης είναι η υπόταση και η εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών (βραδυκαρδία, έκτακτες συστολές). Σε πρόσφατες μελέτες επισημαίνεται η αποτελεσματικότητα της λακοσαμίδης ως συμπληρωματική θεραπεία του SE [5].
- Σε ανθεκτικές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται φάρμακα τα οποία ανήκουν στην κατηγορία των **αναισθητικών (μιδαζολάμη, προποφόλη, θειοπεντάλη)**. Η χορήγηση

των ανωτέρω σκευασμάτων καθιστά αναγκαία τη παράλληλη συνδρομή νευρολόγων και εντατικολόγων καθώς απαιτείται αυξημένη καρδιοαναπνευστική υποστήριξη. Συνηθέστερα πρώτη επιλογή είναι η μιδαζολάμη (0.2mg/kg bolus και στη συνέχεια συνεχή έγχυση 0.2-0.6mg/kg/h) ή η προποφόλη (αρχικά 2mg/kg και στη συνέχεια 2-10mg/kg/h). Τα βαρβιτουρικά (θειοπεντάλη, πεντοβαρβιτάλη) έχουν ισχυρή αντιεπιληπτική δράση ωστόσο η χρήση τους δυσχεραίνεται από την συχνή εμφάνιση υπότασης που απαιτεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών και τον παρατεταμένο χρόνο απομάκρυνσης από τον οργανισμό καθώς συσσωρεύονται στους λιπώδεις ιστούς. Βασικά κριτήρια για την σταδιακή απόσυρση των αναισθητικών παραγόντων είναι η κλινική αποδρομή των κρίσεων και η παρουσία ρυθμού burst-suppression στο HEE [6].

## ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

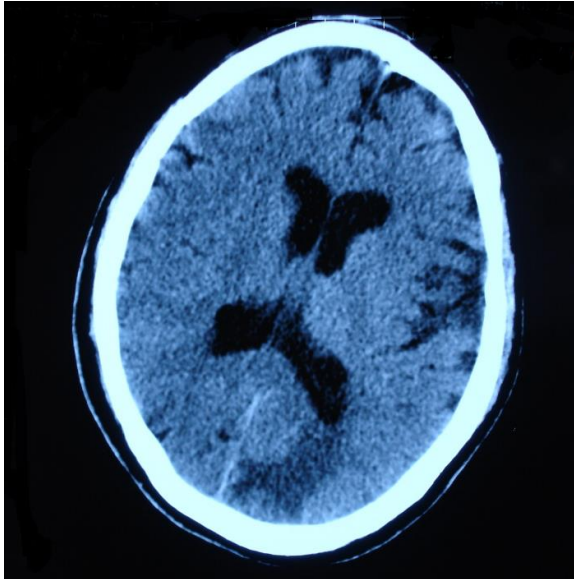
### Ποιός παρακλινικός έλεγχος πρέπει να ακολουθήσει?

#### Σημείωση

Ο πυρετός αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με SE [7]. Ωστόσο, η παρουσία υψηλής πυρετικής κίνησης σε ασθενείς με SE, ιδιαίτερα αν δεν υπάρχει τεκμηριωμένο ιστορικό επληψίας ή κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά συστηματικής λοίμωξης, τοποθετεί στο επίκεντρο της διαφοροδιαγνωστικής σκέψης καταστάσεις όπως την υπαραχνοειδή αιμορραγία και εγκεφαλίτιδες λοιμώδους ή αυτοάνοσης αρχής. Στις λοιμώξεις του ΚΝΣ η διάρκεια του χρόνου ο οποίος μεσολαβεί μέχρι την έναρξη της θεραπείας αποτελεί παράμετρο μείζονος σημασίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις στις οποίες η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται κατά την παραμονή του στο Τμήμα Επειγόντων [8]. Σε μελέτες προηγμένων χωρών σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης των περιστατικών βακτηριακής μηνιγγίτιδας στο Τμήμα Επειγόντων διαπιστώθηκε πως ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί ως την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής προσεγγίζει τις τέσσερις ώρες [9]. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την ανάγκη ταχύτερης ανταπόκρισης του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού σε περίπτωση υποψίας λοίμωξης του ΚΝΣ.

#### Παρακλινικός έλεγχος

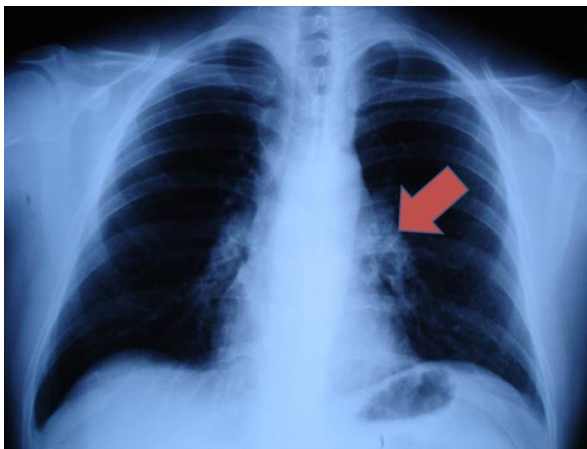
Στην περίπτωση του ασθενούς μας αρχικά πραγματοποιήθηκε **επείγουσα αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου** η οποία ανέδειξε παρουσία υπόπυκνης αλλοίωσης στον αριστερό ινιακό λοβό (Εικόνα 1). Η παρατηρούμενη βλάβη στη CT εγκεφάλου δεν προκαλούσε σαφή πιεστικά φαινόμενα.



**Εικόνα 1.** Αξονική τομογραφία εγκεφάλου εισαγωγής (χωρίς σκιαγραφικό) στην οποία διακρίνεται υπόπυκνη περιοχή στον αριστερό ινιακό λοβό.

**Η οσφρονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ)** έδειξε οριακή αύξηση του αριθμού των κυττάρων (6 λεμφοκύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), χωρίς άλλα ουσιώδη ευρήματα (πρωτεΐνη: 30mg/dl, γλυκόζη ENY/γλυκόζη ορού: 0.6, χρώση κατά Gram αρνητική).

Από την **ακτινογραφία θώρακος** εισαγωγής ετέθη υπόνοια διόγκωσης της αριστερής πύλης (Εικόνα 2).



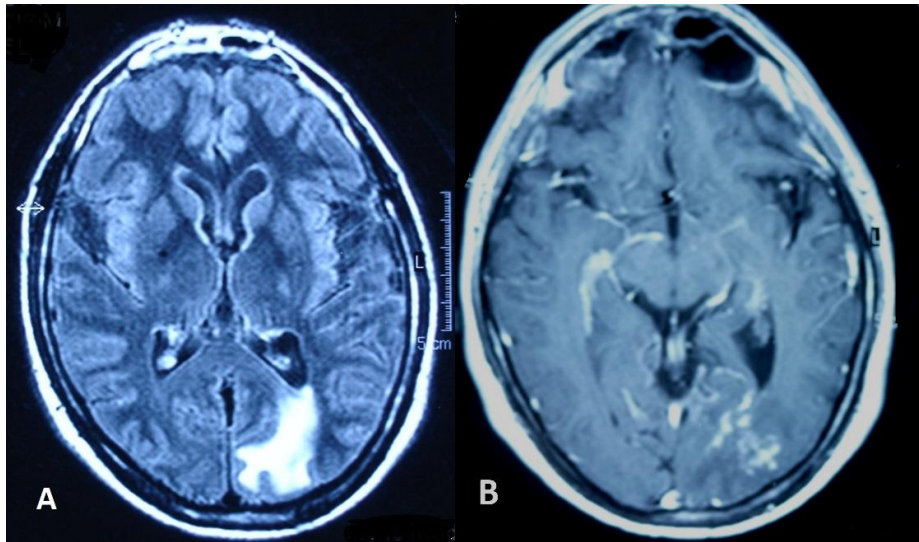
**Εικόνα 2.** Ακτινογραφία θώρακος την ημέρα εισαγωγής η οποία ανέδειξε διόγκωση της αριστερής πύλης.

#### *Πορεία νόσου*

Την επόμενη ημέρα ο ασθενής εμφανιζόταν βελτιωμένος κλινικά. Επικοινωνούσε λεκτικά, εκτελούσε παραγγέλματα, ενώ ήταν ελεύθερος κρίσεων και απύρετος. Κατά την αντικειμενική εξέταση η μυϊκή ισχύς ήταν φυσιολογική, τα τενόντια αντανακλαστικά εκλύονταν συμμετρικά και εμφάνιζε αμφοτερόπλευρα καμπυτική πελματιαία απάντηση.

Περαιτέρω παρακλινικός έλεγχος

Η **μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου** επιβεβαίωσε την παρουσία βλάβης στον αριστερό ινιακό λοβό η οποία εμφάνιζε υψηλή ένταση σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες (Εικόνα 3). Στην T1-ακολουθία μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας αναδείχθηκαν περιοχές γραμμικής ενίσχυσης εντός της βλάβης που έθεσαν υποψία αγγειακής δυσπλασίας. Για το λόγο αυτό ο ασθενής υπεβλήθη σε **ψηφιακή αγγειογραφία** η οποία ήταν αρνητική.



**Εικόνα 3.** Α. MRI εγκεφάλου σε ακολουθία FLAIR. Απεικονίζεται βλάβη υψηλής έντασης σήματος στον αριστερό ινιακό λοβό. Β. Στην T1-ακολουθία μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας διαπιστώθηκαν περιοχές γραμμικής ενίσχυσης εντός της βλάβης

Η **CT θώρακος** έδειξε παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο, κυρίως έμπροσθεν του αορτικού τόξου και της άνω κοίλης φλέβας. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε και αξονική τομογραφία κοιλίας η οποία ήταν αρνητική.

#### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

**Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα ποιες περαιτέρω εξετάσεις είναι απαραίτητες?**

Ο **ανοσολογικός έλεγχος** ο οποίος περιλάμβανε τον προσδιορισμό των αντιυερηνικών αντισωμάτων (ANA), των αντισωμάτων έναντι DNA διπλής έλικας, των αντισωμάτων anti-Sm, anti-Ro, anti-La, των αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) και του ρευματοειδούς παράγοντα ήταν αρνητικός. Η **ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού** και ο **θυρεοειδικός έλεγχος** δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Η **καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY)** για κοινά παθογόνα, μύκητες και το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ήταν αρνητική, ενώ χωρίς παθολογικά ευρήματα ήταν και ο ιολογικός έλεγχος του ENY. Η κυτταρολογική εξέταση ENY ήταν αρνητική για κακοήθη κύτταρα. Το IgG index ENY ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και δεν παρατηρήθηκε παρουσία ολιγοκλωνικών δεσμών.

Οι νεοπλασματικοί δείκτες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Ο ιολογικός έλεγχος για τον HIV, τους ιούς HBV, HCV και Epstein Barr στον ορό επίσης ήταν αρνητικός.

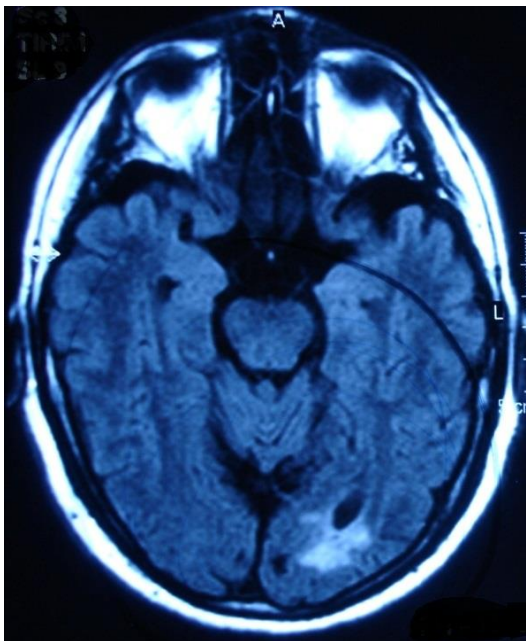
Από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στον ορό (210 IU/ml με φυσιολογικές τιμές <52).

Ο επαναλαμβανόμενος έλεγχος Ca<sup>++</sup> ορού και Ca<sup>++</sup> ούρων 24ώρου ήταν φυσιολογικός.

## ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΤΕΛΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

**Ποιοι είναι οι προτεινόμενοι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί σε αυτό το χρονικό σημείο?**

- ✓ Πραγματοποιήθηκε **μεσοθωρακοσκόπηση** και ελήφθη δείγμα πνευμονικού ιστού και λεμφαδένα για βιοψία. Κατά την ιστολογική εξέταση διαπιστώθηκε εικόνα μη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος με συνοδά στοιχεία ίνωσης. Τα ανωτέρω ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της σαρκοειδωσης.
- ✓ Χορηγήθηκε πενήτημερο σχήμα ενδοφλέβιας **μεθολπρεδνιζολόνης** (1000mg ημερησίως) και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έναρξη αγωγής από του στόματος με **πρεδνιζόνη** (1mg/kg ημερησίως).
- ✓ Μετά από την παρέλευση δύο μηνών ο ασθενής υπεβλήθη σε **επαναληπτική MRI εγκεφάλου** η οποία έδειξε σημαντική βελτίωση (Εικόνα 4).
- ✓ Αποφασίστηκε η συνέχιση της αγωγής ως είχε για ακόμη δύο μήνες και ακολούθως σταδιακή μείωση της πρεδνιζόνης (10mg ανά εβδομάδα) με στόχο την προοδευτική μετάβαση σε παρ' ημέρα σχήμα. Ο ασθενής ευρίσκεται σε άριστη γενική κατάσταση, λαμβάνει 10mg πρεδνιζόνης παρ' ημέρα και παρακολουθείται σε τακτική βάση.



**Εικόνα 4.** MRI εγκεφάλου δύο μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με κορτικο-στεροειδή. Στην ακολουθία FLAIR διαπιστώνεται σημαντική μείωση του μεγέθους της γνωστής βλάβης.

## ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΗ

### Πως αξιολογείται η ανταπόκριση του ασθενούς στα κορτικοστεροειδή?

Η ισχυρή απάντηση στα κορτικοστεροειδή στην περίπτωση μας αναμφίβολα αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της νευροσαρκοειδωσης (ΝΣ). Ωστόσο είναι δυνατό να παρατηρηθεί σε ευρύ φάσμα νοσημάτων, όπως το πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ και φλεγμονώδεις διεργασίες του τύπου της απομυελίνωσης ή της αγγειϊτιδας του ΚΝΣ.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η **σαρκοειδωση** είναι μια πολυσυστηματική κοκκιωματώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Είναι δυνατό να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του νευρικού συστήματος με συνήθεις εντοπίσεις τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, τις μήνιγγες και τα κρανιακά νεύρα [10]. Η προσβολή των κρανιακών νεύρων και ιδιαίτερα της έβδομης συζυγίας αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση της **νευροσαρκοειδωσης** [11] και είναι δυνατό να οφείλεται στην ανάπτυξη κοκκιωμάτων, σε χρόνια μηνιγγίτιδα της βάσης του κρανίου ή σε αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

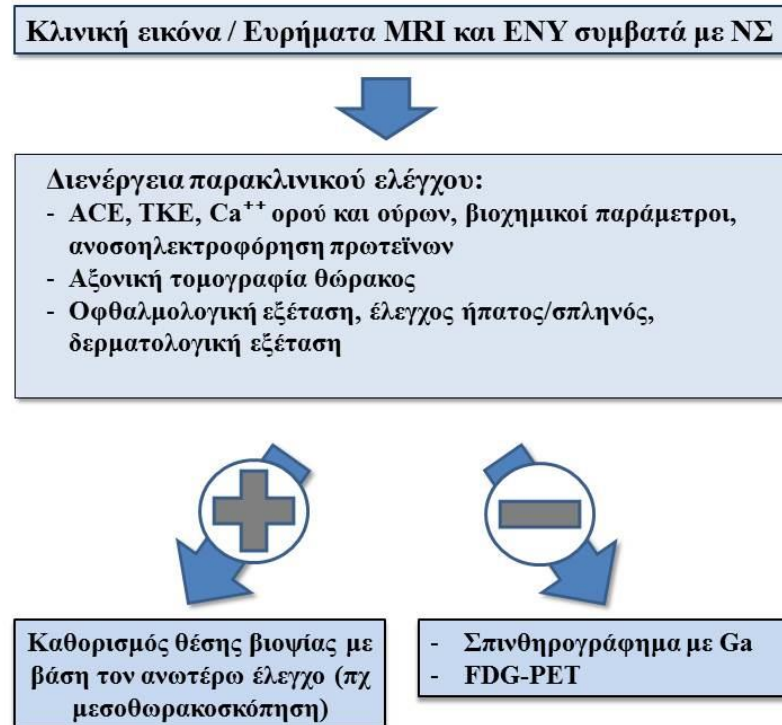
Η συχνότητα εμφάνισης νευρολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με σαρκοειδωση εκτιμάται περίπου στο 5-15% των περιπτώσεων. Στις μισές περίπου περιπτώσεις η εμφάνιση νευρολογικής σημειολογίας αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου [12]. Στην περίπτωση του ασθενούς μας από το ιστορικό συμπεραίνεται ότι αρχική εκδήλωση της νόσου αποτέλεσε η εμφάνιση ήπιας διαταραχής του συναισθήματος και των γνωσιακών λειτουργιών. Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις παρατηρούνται στο 20% περίπου των ασθενών με σαρκοειδωση του ΚΝΣ. Ποικίλλουν σε βαρύτητα από δυσκολία στη συγκέντρωση, διαταραχές συμπεριφοράς και διάθεσης ως την εμφάνιση παραληρηματικού ιδεασμού και ψευδαισθήσεων [13].

Λιγότερο συχνή θεωρείται η προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος, η οποία μπορεί να εμφανισθεί ως πολλαπλή μονονευρίτιδα ή και συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι απολύτως διευκρινισμένος. Θεωρείται ότι οφείλεται σε τοπική πίεση από ανάπτυξη κοκκιωμάτων στο περινεύριο και το επινεύριο, αλλά και σε ισχαιμία από προσβολή των αγγείων. Στην βιβλιογραφία περιγράφονται περιπτώσεις ασθενών με ανεξήγητο πόνο και δυσαισθησίες που οφειλόταν σε προσβολή των μικρών εμμέλων και αμύελων νευρικών ινών [14]. Στις περιπτώσεις αυτές η διάγνωση καθίσταται δυσχερής διότι η αξιολόγηση της λειτουργίας των νευρικών ινών μικρής διαμέτρου δεν είναι δυνατή με τις συνήθεις νευροφυσιολογικές μεθόδους.

Η προσβολή των σκελετικών μυών χαρακτηρίζεται από εμφάνιση μυαλγιών, ψηλαφητών οζιδίων, μυοσίτιδας ή εικόνας βραδέως επιδεινούμενης μυοπάθειας. Στην τελευταία περίπτωση η διαφορική διάγνωση από μυοπάθεια εκ στεροειδών συχνά απαιτεί βιοψία μυός ώστε να τεκμηριωθεί η παρουσία κοκκιωμάτων τα οποία είναι χαρακτηριστικά της νόσου [15].

Η διάγνωση της νευροσαρκοειδωσης τίθεται με απόλυτη βεβαιότητα μόνο με ιστολογική εξέταση δείγματος ιστού από το ΚΝΣ. Συχνότερα, η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα, τον παρακλινικό έλεγχο και τη θετική βιοψία ιστού από εξωνευρική εντόπιση της νόσου (Σχήμα 1). Η εξέταση του ENY συνήθως αποκαλύπτει μη ειδικά ευρήματα όπως μετρίου βαθμού αύξηση του αριθμού των κυττάρων, του λευκόματος, ενώ σπανιότερα παρατηρείται

μικρή μείωση του σακχάρου. Επίσης είναι πιθανό να παρατηρηθεί αυξημένο IgG index, παρουσία ολιγοκλωνικών δεσμών [16] κι αύξηση του λόγου CD4/CD8 λεμφοκυττάρων. Ειδικότερα όσον αφορά μέτρηση της συγκέντρωσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) στο ENY φαίνεται πως έχει θέση περισσότερο στην παρακολούθηση της νόσου παρά στην αρχική διάγνωση καθώς είναι δυνατό να βρεθεί αυξημένη και σε άλλες καταστάσεις όπως λοιμώξεις και νεοπλασίες [17]. Οι ασθενείς στους οποίους τα ευρήματα του ENY είναι φυσιολογικά, όπως στην περίπτωση που περιγράψαμε αποτελούν περίπου το ένα τρίτο του συνόλου.

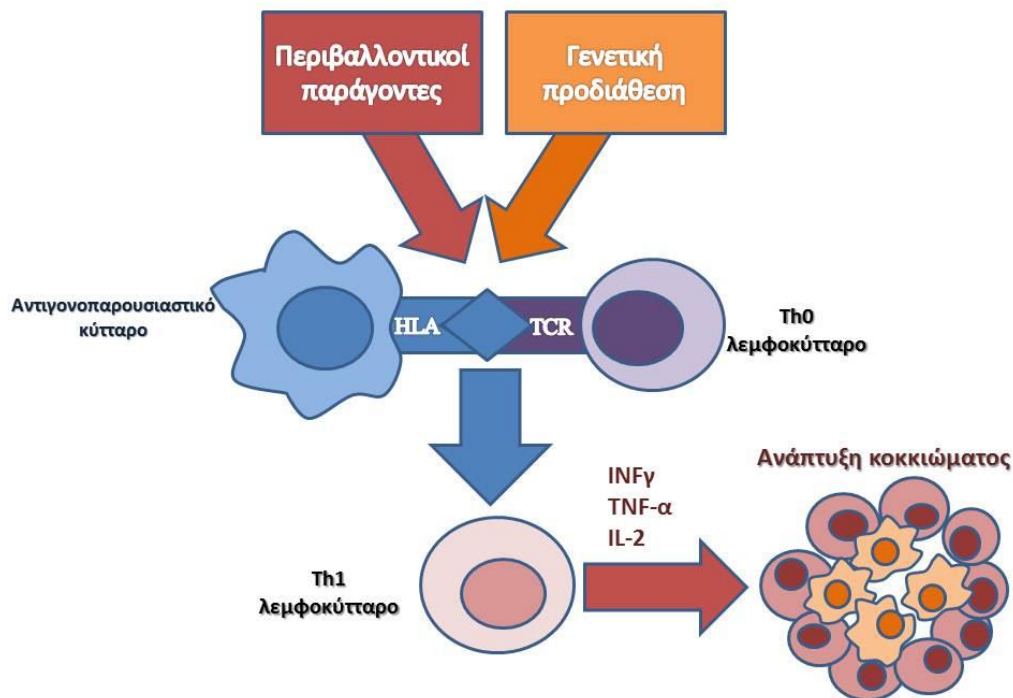


**Σχήμα 1.** Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος νευροσαρκοειδωσης (ΝΣ)

Η νευροσαρκοειδωση λόγω της ετερογένειας των απεικονιστικών ευρημάτων στην MRI συχνά χαρακτηρίζεται ως «ο μεγάλος μιμητής». Προσβολή των μηνίγγων παρατηρείται στο 40% των περιπτώσεων, συνήθως στις βασικές δεξαμενές. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη ή μικροζώδη πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας κατά μήκος των μηνίγγων στην T1 ακολουθία. Η επέκταση στους περιαγγειακούς χώρους οδηγεί στην εμφάνιση μικρού μεγέθους ενδοπαραγχυματικών αλλοιώσεων που προσλαμβάνουν σκιαγραφική ουσία [18]. Η ανάπτυξη κοκκιωμάτων συνήθως απεικονίζεται στην MRI ως πολλαπλές βλάβες οι οποίες προσλαμβάνουν παραμαγνητική ουσία και συχνά συγχέονται με τις απομυελινωτικές αλλοιώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η εμφάνιση της νόσου ως μονήρης μάζα, όπως στην περίπτωση του ασθενούς μας παρατηρείται στο 15% των περιπτώσεων [19]. Εναλλακτικές μέθοδοι απεικόνισης όπως το σπινθηρογράφημα με γάλλιο [20] και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) [21] μπορούν να χρησιμοποιηθούν με σκοπό την στόχευση συστηματικών εντοπίσεων κατάλληλων για βιοψία και την παρακολούθηση της νόσου.



Ο παθογενετικός μηχανισμός της σαρκοείδωσης δεν είναι απολύτως διευκρινισμένος. Θεωρείται αποτέλεσμα αντιγονικού ερεθισμού σε άτομα με γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ισχυρής φλεγμονώδους απάντησης μέσω των Th1 λεμφοκυττάρων [22] (Σχήμα 2). Έχει ενοχοποιηθεί σημαντικός αριθμός λοιμογόνων παραγόντων ως αιτιολογικοί παράγοντες. Η ισχυρότερη συσχέτιση έχει διαπιστωθεί με μικροοργανισμούς των γενών *Mycobacterium* και *Propionibacterium* [23]. Σε σχέση με τον ασθενή μας ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σαρκοείδωσης συγκαταλέγονται η ενασχόληση με αγροτικές εργασίες και η χρήση εντομοκτόνων [24].



**Εικόνα 6.** Παθοφυσιολογία της σαρκοείδωσης. Άτομα με γενετική προδιάθεση εκτίθενται σε περιβαλλοντικά αντιγόνα (πχ μικροοργανισμούς) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων, την παραγωγή κυτταροκινών και την ανάπτυξη κοκκιωμάτων. (TCR: T-cell receptor, MHC: Major Histocompatibility Complex, INF $\gamma$ : Ιντερφερόνη  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , IL-2: Ιντερλευκίνη 2)

Η θεραπευτική προσέγγιση των περιπτώσεων νευροσαρκοείδωσης στηρίζεται σε σημαντικό βαθμό στην κρίση και την εμπειρία των κλινικών ιατρών, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από προοπτικές μελέτες. Η υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα της νευροσαρκοείδωσης καθώς και το γεγονός ότι η νόσος ανταποκρίνεται καλύτερα στη θεραπεία κατά την οξεία φάση καθιστούν αναγκαία την έγκαιρη έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.

Η συνήθης θεραπευτική πρακτική είναι η έναρξη πρεδνιζόνης σε δοσολογία 1 mg/kg/ημερησίως. Αναλόγως της βαρύτητας της κλινικής εικόνας μπορεί να προηγηθεί

χορήγηση ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (1 gr ημερησίως για 3-5 ημέρες). Σε χρονικό διάστημα δύο μηνών εκτιμάται η ανταπόκριση στη θεραπεία. Αν είναι ικανοποιητική συνεχίζεται η αγωγή για χρονικό διάστημα δύο μηνών και στη συνέχεια πραγματοποιείται προοδευτική ελάττωση της δοσολογίας.

Στην περίπτωση μη ανταπόκρισης στην αγωγή με κορτικοστεροειδή αξιολογείται το ενδεχόμενο προσθήκης ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Σύμφωνα με μελέτες το ποσοστό των ασθενών με νευροσαρκοειδωση που ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (εξαιρουμένων εκείνων που εμφανίζουν μεμονωμένη πάρεση προσωπικού) δεν ξεπερνά το 30% [25]. Λόγω αυτού αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν πως σε βαρείες περιπτώσεις απαιτείται από την αρχή πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση [26]. Από τα φάρμακα δεύτερης γραμμής, μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει από την χρήση της μεθοτρεξάτης (ΜΤΞ). Η ΜΤΞ χορηγείται συνήθως σε δοσολογία 10-25 mg ανά εβδομάδα με εφάπαξ χορήγηση για μία ή δύο ημέρες. Η συγχορήγηση φυλλικού οξέος πιθανώς αμβλύνει την τοξική δράση του φαρμάκου. Περίπου το 60% των περιπτώσεων νευροσαρκοειδωσης ελέγχεται ικανοποιητικά με την ΜΤΞ [26]. Γενικά είναι καλά ανεκτή ωστόσο απαιτείται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος για το ενδεχόμενο καταστολής του μυελού των οστών ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Η κυκλοφωσφαμίδη (ΚΦΜ) επίσης έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ανθεκτικές περιπτώσεις νευροσαρκοειδωσης [27]. Συνήθως χορηγείται ενδοφλεβίως σε τακτικές συνεδρίες κάθε τρεις ή τέσσερις εβδομάδες και είναι απαραίτητη η τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση για το ενδεχόμενο αιμορραγικής κυστίτιδας, λοίμωξης ή τοξικότητας του μυελού των οστών. Άλλα φάρμακα που έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί είναι η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη, η κλαδριμπίνη και ανθελονοσιακά (χλωροκίνη, υδροχλωροκίνη). Η μυκοφαινόλη έχει δοκιμαστεί σε μικρές σειρές ασθενών με ΝΣ επιδεικνύοντας θετικά αποτελέσματα [28], γεγονός που την καθιστά αξιόλογη θεραπευτική επιλογή.

Τα τελευταία έτη ιδιαίτερο ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη δράση του βιολογικού αντι-TNF παράγοντα infliximab [29, 30]. Συνήθως χορηγείται σε δοσολογία 3mg/kg εφάπαξ την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> εβδομάδα και στη συνέχεια ανά 6 εβδομάδες. Λόγω των υψηλής συχνότητας περιστατικών αναζωπύρωσης παρελθούσας φυματίωσης συνιστάται διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου θώρακος και δερμοαντίδραση Mantoux προ της έναρξης θεραπείας. Ορισμένοι ερευνητές έχουν μελετήσει τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας infliximab και μυκοφαινόλης [31]. Η προσθήκη της μυκοφαινόλης ενισχύει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και επιπλέον δρα ανασταλτικά στην παραγωγή αντιχημικών αντισωμάτων έναντι του infliximab.

Συμπερασματικά, η διάγνωση της νευροσαρκοειδωσης σε πολλές περιπτώσεις εμφανίζει υψηλό βαθμό δυσκολίας λόγω του μεγάλου εύρους κλινικών εκδηλώσεων και απεικονιστικών ευρημάτων. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας επηρεάζει σημαντικά την πορεία της νόσου. Τα στεροειδή κατέχουν πρωτεύουσα θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΝΣ. Ωστόσο η ατελής ανταπόκριση στα στεροειδή και η εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών σε χρόνια χορήγηση τους συχνά καθιστά αναγκαία την χρήση παραγόντων με κυτταροστατική και ανοσοτροποποιητική δράση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10:922-930.

2. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:792-798.
3. Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res* 1998;814:179-185.
4. Riviello JJ Jr, Claassen J, Laroche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Shutter L, Treiman DM, Vespa PM, Bell R, Brophy GM. Treatment of Status Epilepticus: An International Survey of Experts. *Neurocrit Care.* 2012
5. Miró J, Toledo M, Santamarina E, Ricciardi AC, Villanueva V, Pato A, Ruiz J, Juvany R, Falip M. Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: A multicentric prospective study. *Seizure.* 2013;22:77-79
6. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008;255:1561-1566.
7. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med.* 1980;69:657-666.
8. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005;98:291-298.
9. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 1998;129:862-869.
10. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol.* 2001;248:363-372.
11. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol.* 1985;42:909-917.
12. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1997;157:1864-1868.
13. Spiegel DR, Morris K, Rayamajhi U. Neurosarcoidosis and the complexity in its differential diagnoses: a review. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9:10-16.
14. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, De Baets M, Drent M. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet.* 2002;359:2085-2086
15. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol.* 2004;3:397-407.
16. Scott TF, Seay AR, Goust JM. Pattern and concentration of IgG in cerebrospinal fluid in neurosarcoidosis. *Neurology.* 1989;39:1637-1639.
17. Oksanen V, Fyhrquist F, Somer H, Grönhagen-Riska C. Angiotensin converting enzyme in cerebrospinal fluid: a new assay. *Neurology.* 1985;35:1220-1223
18. Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imaging Sci.* 2011; 1:15.
19. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol.* 2001;248:363-372.
20. Israel HL, Albertine KH, Park CH, Patrick H. Whole-body gallium 67 scans. Role in diagnosis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1182-1186.

21. Dubey N, Miletich RS, Wasay M, Mechtler LL, Bakshi R. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci.* 2002;205:77-81.
22. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011;139:174-182.
23. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of sarcoidosis: does infection play a role? *Yale J Biol Med.* 2012;85:133-141.
24. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, Terrin ML, Rabin DL, Rybicki BA, Cherniack R; ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1324-1330.
25. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1997;157:1864-1868.
26. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2000;64:691-696.
27. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003;124:2023-2026.
28. Androdias G, Maillet D, Marignier R, Pinède L, Confavreux C, Broussolle C, Vukusic S, Sève P. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology.* 2011;76:1168-1172.
29. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005;127:1064-1071.
30. Pereira J, Anderson NE, McAuley D, Bergin P, Kilfoyle D, Fink J. Medically refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *Intern Med J.* 2011;41:354-357.
31. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology.* 2009;72:337-340

*Παραπομπή:*

**Δ. Ράλλης, Ι. Νικολόπουλος, Α. Ρουσσopoύλου, Β. Καραούλη, Θ. Αβραμίδης. Κλινικό quiz: Ασθενής 30 ετών με πρωτοεμφανισθέν τονικο-κλονικό status epilepticus. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(1): 81-92**