Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a – diagnostyka różnicowa w oparciu o przypadek kliniczny

Bickerstaff's Brainstem Encephalitis – differential diagnosis based on clinical case

Ewa Tonia-Cwynar , Małgorzata Bocheńska , Elżbieta Czyżyk

Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów

DOI:10.20966/chn.2018.55.432

STRESZCZENIE

Praca opisuje przypadek 5,5 letniego chłopca z rzadko występującą chorobą autoimmunologiczną jaką jest zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a. Choroba powoduje pojawienie się różnych objawów neurologicznych i głównie występuje u dorosłych i u płci męskiej jak 3:2.

Słowa kluczowe: zapalenie mózgu, oftalmoplegia, ataksja, zaburzenia świadomości

ABSTRACT

Bickerstaff's brainstem inflammation is a rare autoimmune encephalitis characterized by acute ophthalmoplegia, ataxia and impaired consciousness. The authors present the case of a boy with clinical manifestations of encephalitis, ataxia and the abolition of deep reflexes from the lower extremities, who completely recovered after the implementation of appropriate treatment.

Keywords: encephalitis, ophthalmoplegia, ataxia, impaired consciousness

WSTĘP

Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a (Bickerstaff's Brainstem Encephalitis, BBE) to rzadka, zapalna choroba układu nerwowego, której objawy wynikają z zajęcia pnia mózgu i obwodowego układu nerwowego dając tym samym charakterystyczną triadę objawów pod postacią: oftalmoplegii, ataksji i zaburzeń świadomości. BBE wraz z zespołem Guillaina-Barre'go (GBS) i zespołem Millera-Fishera (MFS) tworzą spektrum poinfekcyjnych chorób demielinizacyjnych. BBE opisywane jest głównie u dorosłych, znacznie rzadziej, ale również może występować u dzieci. Rzadkość występowania tej jednostki chorobowej w populacji pediatrycznej oraz różnorodność manifestacji objawów budzi trudności i wątpliwości diagnostyczne [1–3].

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie pacjenta, u którego obraz kliniczny (objawy zapalenia mózgu, ataksja, zniesienie odruchów głębokich) oraz szeroki proces diagnostyczny prowadził do postawienia rozpoznania bardzo rzadkiej jednostki chorobowej, jaką jest BBE, w populacji pediatrycznej oraz wdrożenie właściwego i skutecznego leczenia.

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec 5,5 letni przyjęty do Kliniki Neurologii Dzieci z powodu wymiotów, bólów głowy, zaburzeń równowagi. Wywiad ciążyowo-porodowy niepowikłany, dziecko z CI, PI, urodzone cięciem cesarskim w 39 tygodniu ciąży, z masą ciała 3600 g, ocenione na 10 pkt w skali Apgar. Rozwój psychoruchowy przebiegał prawidłowo, chodził w wieku 13 miesięcy, pierwsze słowa wypowiadał po 1 rż. Leczony

na niedoczynność tarczycy od 3 roku życia. W wywiadzie poprzedzająca infekcja górnych dróg oddechowych 1,5 tygodnia przed zachorowaniem. Kilka dni przed przyjęciem do Szpitala obserwowano wymioty zwykle raz dziennie, okresowo ból głowy, w kolejnych dniach dołączające się zaburzenia równowagi, pogorszenie chodu a w dniu przyjęcia nasilenie wymiotów i zaburzeń równowagi, dodatkowo zaburzenia mowy. Przy przyjęciu chłopiec z cechami odwodnienia po wielokrotnych wymiotach, bez objawów czynnej infekcji. W badaniu neurologicznym stwierdzano oczopląs przy patrzeniu do boków, dyzartrię, niedowład połowiczny lewostronny z przewagą grup proksymalnych z objawem Babińskiego po stronie lewej, ataksję głównie kończyn dolnych i tułowia, odruchy głębokie obecne, w kończynach dolnych trudne do wywołania, zaburzenia równowagi, wymioty przy próbie pionizacji. W wykonanym w trybie pilnym w SOR KT głowy bez kontrastu nie stwierdzono nieprawidłowości. Badania laboratoryjne poza podwyższonym poziomem neutrofilów w rozmazie krwi, podwyższonym poziomie mocznika i D-dimerów bez odchyłań od normy. W badaniu MR głowy uwidoczono torbiel szyszynki 7 x 9 mm – poza tym obraz mózgowia prawidłowy. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (w pierwszym tygodniu zachorowania) wykazało podwyższony poziom cytozy (35/ μ l) przy prawidłowym poziomie białka i ujemnych odczynach białkowych. Poziom kwasu mlekowego w PMR był prawidłowy (16mg/dl). Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferii* w PMR.

Z uwagi na podejrzenie u chłopca zapalenia mózgu wdrożono do leczenia dożylnie Acyklovir 30mg/kg mc/

dobę w 3 dawkach i Ceftriaxon 2g/dobę. W drugiej dobie hospitalizacji obserwowano narastające ilościowe zaburzenia świadomości o charakterze nadmiernej senności, pogorszenie stanu neurologicznego oraz uporczywe wymioty nasilające się przy próbie mówienia, wykonywania poleceń, zmianie pozycji ciała. Chłopiec otwierał powieki jedynie na polecenie, spontanicznie wypowiadał pojedyncze słowa. W badaniu neurologicznym stwierdzano światłowstręt, mowę dyzartryczną, ataksję bardziej nasiloną w kończynach dolnych z przewagą lewej strony, zniesienie odruchów głębokich w kończynach dolnych. Nie obserwowano już niedowładu połowiczego lewostronnego i objawu Babińskiego po stronie lewej. Z uwagi na dominujące objawy zapalenia pnia mózgu i znaczne pogorszenie stanu neurologicznego w II dobie hospitalizacji wdrożono pulsy metyloprednizolonu i.v. 24mg/kg mc/dobę (łącznie 3 pulsy), a od IV doby wlewy dożylne immunoglobulin w dawce 2g/kg mc przez 5 dni.

W III dobie nie obserwowano już dalszego nasilania objawów neurologicznych. Wyraźnie zmniejszyła się dyzartria. Chłopiec nadal często wymiotował, ale wykazywał większą aktywność. Utrzymywała się znaczna ataksja i zniesienie odruchów głębokich w kończynach dolnych. W nocy obserwowano bradykardię do 48/min. Elektroneurografia wykonana w V dobie hospitalizacji wykazała cechy aksonalnego uszkodzenia w badanych nerwach ruchowych kończyn dolnych oraz kończyny górnej lewej (obniżenie amplitud odpowiedzi M podczas stymulacji nerwu łokciowego lewego z prawidłowymi szybkościami przewodzenia, obniżenie amplitud odpowiedzi M w nerwie strzałkowym i piszczelowym lewym oraz w mniejszym stopniu w nerwie strzałkowym prawym z prawidłowymi szybkościami przewodzenia, brak odpowiedzi czuciowej podczas stymulacji nerwu łydkowego lewego). Zapis EEG w czuwaniu wykonany w VI dobie hospitalizacji był nieprawidłowy – czynność podstawowa w odprowadzeniach ciemieniowo-potylicznych złożona z fal o częstotliwości 5–6 Hz o amplit. do 60 μ V – zbyt wolna dla wieku, w okolicach tylnoskroniowo-ciemieniowo-potylicznych obecne pojedyncze i grupy fal wolnych 2–4 Hz o amplit. do 125 μ V. W celu postawienia rozpoznania wykonano badania serologiczne w kierunku ostrych zapaleń wielonerwowych. Stwierdzono dodatnie miano przeciwciał klasy IgM w kierunku zakażenia EBV (0,20; N: $\leq 0,11$ (–), 0,12–0,18 ($\pm$), $\geq 0,19$ (+)) oraz wątpliwe w kierunku zakażenia HAV (1,1; N: $< 0,9$ (–), $\geq 0,9$ –1,1 ($\pm$), $\geq 1,1$ (+)), ujemne w kierunku zakażeń *Borrelia burgdorferii*, *Mycoplasma pneumoniae*, Polio, CMV, HSV, HCV, HBV, HIV. Nie wykryto również antygenów *Campylobacter jejuni* w kale. Wynik badania DNA HSV metodą PCR był ujemny. Wykonano również badanie w surowicy w kierunku przeciwciał przeciw gangliozydom, które nie potwierdziło obecności tych przeciwciał. Kontrolne badanie MR głowy wykonane w VII dobie hospitalizacji – bez różnic w stosunku do badania z dnia przyjęcia. Dodatkowo wykonano MR kręgosłupa szyjnego w IX dobie – rzeń bez zmian ogniskowych. Kontrolny zapis EEG w XII dobie hospitalizacji – zmiany zlokalizowane w okolicach tylnoskroniowo-ciemieniowo-potylicznych z tendencją do uogólniania się, pod postacią wystę-

pujących synchronicznie serii fal wolnych 5 Hz o amplit. do 90 μ V – poprawa zapisu.

W kolejnych dobach pobytu obserwowano stopniową poprawę stanu neurologicznego, początkowo w zakresie mowy, następnie aktywności chłopca, jednak uporczywe wymioty uniemożliwiły doustne odżywianie. Chłopiec był karmiony przez zgłębnik dożołądkowy przez 9 dni dietą przemysłową. W VII dobie hospitalizacji została przeprowadzona konsultacja neurologopedyczna: chłopiec komunikuje się werbalnie, spełnia polecenia, nie stwierdza się zaburzeń mowy. Od dwunastej doby pacjent był pionizowany a w trzynastej samodzielnie chodził. Stan neurologiczny w dniu wypisu: ruchy nystagmoidalne przy patrzeniu w prawo, nieco wolniejsze dociąganie gałki oka prawego do kąta zewnętrznego, dyskretne ataksja czterokończynowa większa w LKG i PKD, obecne były odruchy głębokie ze ścięgien mm. dwugłowych i lewego skokowego – pozostałych nie wywołano. Obustronnie obecny był odruch podeszwy. Chód był ataktyczny na szerokiej podstawie, kończyny bez niedowładów. Celem dalszego usprawniania chłopiec został przekazany do Oddziału Rehabilitacji. Obecnie jest on prawidłowo funkcjonującym dzieckiem zarówno pod względem umysłowym jak i motorycznym – nie stwierdza się u niego deficytów neurologicznych.

DYSKUSJA

U omawianego pacjenta, u którego zostało ostatecznie postawione rozpoznanie BBE wykazano związek pomiędzy przebyłym zapaleniem mózgu a poprzedzającą infekcją. W wielu publikacjach udowodniono zależność pomiędzy przebytą infekcją przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych o etiologii *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, CMV, EBV, wirus ospy wietrznej i półpaśca [1–3]. W przypadku naszego pacjenta początkowym objawem, objawem infekcji, był nieżył żołądkowy. A badania serologiczne potwierdziły świeże zakażenie EBV uwzględnionego wśród patogenów wymienionych jako przyczynę poprzedzającej infekcji w BBE.

Pomimo, iż autorzy wielu prac opisują nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, pod postacią zmian w MR mózgowia [4] oraz występowania w surowicy przeciwciał anty-GQ1b [5–7] u naszego pacjenta były one prawidłowe, co nie stanowi podstawy do wykluczenia rozpoznania BBE. Zmiany w MR opisywane były u 30 % przypadków a obecność przeciwciał przeciwko gangliozydom stwierdzana była u niespełna połowy pacjentów z BBE. Podobnie jak w doniesieniach innych autorów, wykazano zmiany w badaniu elektroneurograficznym pod postacią aksonalnego uszkodzenia nerwów ruchowych [8, 9], zaś w badaniu EEG obecność fal wolnych [7].

Należy tutaj również wspomnieć o nakładaniu się chorób z kręgu poinfekcyjnych demielinizacji, mogących przyjmować różną formę i nasilenie objawów [7]. U naszego pacjenta z pewnością można powiedzieć o nałożeniu się zespołu BBE i GBS. Obecność osłabienia siły mięśniowej sugeruje nakładanie się objawów zespołu Guillaina–Barre na obraz zapalenia pnia mózgu Bickerstaff’a. W populacji dorosłych opisano nieliczne przypadki takich rozpoznania [10, 11], a w pediatricznej prawie w ogóle – w jednej

z prac na 19 przypadków tylko u 2 rozpoznano zespół nękładania się BBE i GBS [12].

Za zasadnością rozpoznania BBE u naszego pacjenta przemawia również jednofazowość choroby oraz skuteczność wdrożonego leczenia. W literaturze zalecane jest stosowanie immunoglobulin, a często skojarzonej terapii z metyloprednizolonem [13–17]. I właśnie ta ostatnia terapia stosowana była u naszego pacjenta przynosząc zadowalający efekt. U chłopca obserwowano stopniową poprawę stanu klinicznego aż do pełnego powrotu do zdrowia. Obecnie pacjent pozostaje bez deficytów neurologicznych.

WNIOSKI

Infekcja poprzedzająca zachorowanie (dodatknie przeciwciała przeciwko EBV w klasie IgM – bez klinicznych objawów mononukleozy), objawy początkowe w postaci zaburzeń chodu, równowagi, wymioty a także prezentowany przez pacjenta zespół neurologiczny, w którym dominowała ataksja i senność, pozwalały na rozpoznanie zapalenia pnia mózgu. Dodatkowo zniesienie prawie wszystkich odruchów głębokich i potwierdzenie w badaniu ENG polineuropatii aksonalnej ruchowej dowodzą o jednoczasowym zajęciu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Badania dodatkowe nie potwierdziły innej choroby tłumaczącej powyższe objawy. Obserwowana była bardzo dobra reakcja na steroidoterapię i leczenie immunoglobulinami oraz szybki powrót do zdrowia. Mimo, że u chłopca nie obserwowano oftalmoplegii zewnętrznej, uwzględniając różnorodne odmiany chorób ze spektrum GBS i MFS, rozpoznano zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Hussain A.M., Flint N.J., Livsey S.A., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis related to *Campylobacter jejuni* gastroenteritis. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60: 1161–1162.
- [2] Steer A.C., Starr M., Kornberg A.J.: Bickerstaff Brainstem Encephalitis Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *J. Child Neurology* 2006; 21(6): 533–534. Doi: 10.1177/08830738060210061401.
- [3] Ito M., Kuwabara S., Odaka M., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: Clinical analysis of 581 cases. *Journal of Neurology* 2008; 255(5): 674–682. Doi: 10.1007/s00415-008-0775-0.
- [4] Wu L., Wu W.P., Huang D.H., et al.: Clinical presentations and differential diagnosis of Miller-Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Clin Neurol* 2007; 2(0): 84–86.
- [5] Yuki N.: Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009; 215: 1–9.
- [6] Liu J.X., Willison H.J., Pedrosa-Domellof F.: Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3226–3232.
- [7] Michev A., Musso P., Foidelli T., et al.: Bickerstaff Brainstem Encephalitis and overlapping Guillain-Barré syndrome in children: Report of two cases and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Jan; 23(1): 43–52. Doi: 10.1016/j.ejpn.2018.11.008. Epub 2018 Nov 20. Review.
- [8] Uncini A., Manzoli C., Notturmo F., et al.: Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1157–1163.
- [9] Lo Y.L.: Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007; 36: 615–627.
- [10] 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(Pt 10): 2279–2290. PMID: 12847079.
- [11] Zhang G., Li Q., Zhang R., et al.: Subtypes and Prognosis of Guillain-Barré Syndrome in Southwest China. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133520. Doi: 10.1371/journal.pone.0133520.
- [12] Zhuo X.W., Ding C.H., Li J.W., et al.: Clinical features of 19 children with Bickerstaff brainstem encephalitis. *Chinese journal of pediatrics.* 2019 May 2; 57(5): 363–367. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.05.009.
- [13] Overell J.R., Hsieh S.T., Odaka M., et al.: Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004761.
- [14] Mori M., Kuwabara S., Fukutake T., et al.: Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1144–1146.
- [15] Hughes R.A.C., Swan A.V., Raphael J.C., et al.: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130: 2245–2257.
- [16] Lünemann J.D., Nimmerjahn F., Dalakas M.C.: Intravenous immunoglobulin in neurology: mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurology* 2015; 80–89. Doi: 10.1038/nrneurol.2014.253.
- [17] Rho Y.I.: Overlapping Guillain-Barré syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with Epstein Barr virus. *Korean J Pediatr* 2014; 57(10): 457–460. Doi: 10.3345/kjp.2014.57.10.457.

Adres do korespondencji:

Ewa Tonia-Cwynar, Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej ul. Lwowska 60 Rzeszów 35-301, e-mail: evatc@wp.pl