

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Περίπτωση νευροσαρκοείδωσης πρωτοεμφανιζόμενη ως σύνδρομο Guillain-Barré

Η νευροσαρκοείδωση, μια σπάνια μορφή εκδήλωσης της σαρκοείδωσης άγνωστης αιτιολογίας, με πολυάριθμα και πολύ συχνά δύσκολα στη διαφορική διάγνωση ευρήματα και εκδηλώσεις, παρά την πληθώρα των διαθέσιμων διαγνωστικών και απεικονιστικών μέσων, αποτέλεσε για την ομάδα μας διαγνωστική αλλά και θεραπευτική πρόκληση. Γυναίκα ασθενής από το Βιετνάμ, που πρωτοεμφανίστηκε ως σύνδρομο Guillain-Barré και τελικά διαγνώστηκε με νευροσαρκοείδωση, υποβλήθηκε σε εκτεταμένο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, στον οποίο καθοριστικό ρόλο διαδραμάτισε η βιοψία παρατραχειακού λεμφαδένα, όπου βρέθηκαν σαρκοειδικού τύπου κοκκιώματα και τέθηκε η διάγνωση. Αν και η ίαση πολλές φορές είναι ανέφικτη και η έκβαση της νόσου μάλλον κακή, η ταχεία έναρξη της κορτιζονοθεραπείας με ταυτόχρονη φυσικοθεραπεία αποκατάστασης φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα. Η συνεχής έρευνα για την ανοσοπαθολογία και την αιτιολογία της νόσου, καθώς και η ύπαρξη νεότερων θεραπευτικών επιλογών, ίσως βελτιώσουν την πορεία και την πρόγνωση της.

Η σαρκοείδωση αποτελεί φλεγμονώδη νόσο άγνωστης αιτιολογίας, που μπορεί να προσβάλλει όλα τα όργανα του σώματος, καθώς και το νευρικό σύστημα, μια καταστροφική επιπλοκή, της οποίας η διάγνωση και η διαφορική διάγνωση αποτελούν πρόκληση.¹⁻⁷ Χαρακτηρίζεται από την εύρεση μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων σε βιοψία ιστού⁴⁻⁶ μετά από εκτεταμένη ανοσιακή απόκριση του οργανισμού σε πληθώρα παραγόντων.⁸ Παρά την ύπαρξη διαθέσιμων φαρμάκων και τις έρευνες για την αναζήτηση νέων, η ίαση είναι πολλές φορές ανέφικτη.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ασθενής 45 ετών από το Βιετνάμ προσήλθε λόγω επιδεινούμενης κόπωσης και αδυναμίας κάτω άκρων από δεκαήμερου και κοιλιακού άλγους ιδιαίτερα στο υπογάστριο από τριήμερου, καθώς και αναφερόμενης επίσχεσης κοπράνων. Από τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκαν τα εξής: Glasgow coma scale (GCS): 15/15, αρτηριακή πίεση: 110/70 mmHg, σφύξεις: 70/min, SpO₂: 98%. Η ασθενής ήταν απύρετη και το προηγούμενο ατομικό ιστορικό της ελεύθερο.

Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ψηλαφητή ουροδόχος

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(5):606-611
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(5):606-611

Χ. Κωτσόγιαννη,
Σ. Σκαρπάρη,
Φ. Καραολίδου,
Μ. Νικολάου,
Α. Γεωργίου,
Π. Παπακυριάκου

Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο
Πάφου, Πάφος, Κύπρος

A case of neurosarcoidosis
presenting as Guillain-Barré
syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Απομυελινωτική νόσος
Κοκκίωμα
Νευροσαρκοείδωση
Σύνδρομο Guillain-Barré

Υποβλήθηκε 21.3.2014
Εγκρίθηκε 2.4.2014

κύστη και μετά από την τοποθέτηση ουροκαθετήρα επιβεβαιώθηκε επίσχεση ούρων. Η μυϊκή ισχύς ήταν μειωμένη 3/5 κατά MRC κυρίως στις εγγύς μυϊκές ομάδες, ενώ τα εν τω βάθει αντανακλαστικά των κάτω άκρων ήταν φυσιολογικά κατά την εισαγωγή, ωστόσο την επόμενη ημέρα καταγράφηκε αμφοτερόπλευρη μείωση αυτών. Επίσης, υπήρχε διαταραχή της αισθητικότητας, της αφής, του άλγους, των δονήσεων και της παλλαισθησίας κυρίως του αριστερού κάτω άκρου χωρίς διαταραχή της παλλαισθησίας ή της αισθητικότητας του περινέου και έντονο άλγος στον αυχένα και στα κάτω άκρα. Οι κόρες ήταν ισομεγέθεις, με διατηρημένο το άμεσο και το έμμεσο αντανακλαστικό του φωτός, ενώ η κινητικότητα του οφθαλμού ήταν φυσιολογική, καθώς και οι λοιπές κρανιακές συζυγίες.

Ο αρχικός έλεγχος περιελάμβανε αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου-νωτιαίου μυελού, η οποία ανέδειξε οπίσθια αριστερή κήλη Ο4-Ο5 μεσοσπονδύλιου δίσκου, και οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ), όπου βρέθηκαν αυξημένες τιμές πρωτεΐνης (800 g/L) και λευκών αιμοσφαιρίων (200/μL) με 90% λεμφοκύτταρα. Ακολούθως, διενεργήθηκε ηλεκτρονευρογράφημα (ΗΝΓ) σε συνδυασμό με ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ), με μοναδικό εύρημα τον αυξημένο αισθητικό λόγο (Sural+Radial, SNAP/Median+Ulnar), καθώς και σπιρομέτρηση, όπου διαπιστώθηκε ήπια περιοριστικού τύπου διαταραχή.

Η κλινική εικόνα της ασθενούς επιδεινωνόταν ραγδαία, γι' αυτό και χορηγήθηκε υπεράνοσος γ-σφαιρίνη (μετά τη διαπίστωση ότι η δοκιμασία Mantoux ήταν αρνητική) και διενεργήθηκε δεύτερη ΟΝΠ,^{1,2} στην οποία διαπιστώθηκε επιμονή των κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και αυξημένος λόγος CD4/CD8 στην κυτταρομετρία ροής. Παράλληλα, στο πλαίσιο ελέγχου για άλλες αιτίες (πίν. 1) η ασθενής υποβλήθηκε σε μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου-νωτιαίου μυελού, όπου έγιναν εμφανείς διάχυτες ενδομυελικές βλάβες στη σπονδυλική στήλη με ανομοιογενή απεικονιστικά χαρακτηριστικά, τα οποία υποδηλώνουν εγκατάσταση των εν λόγω βλαβών σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, καθώς και ολιγάριθμες νωτιαίες ρίζες που παρουσίαζαν σκιαγραφικό εμπλουτισμό χωρίς συνοδό πάχυνση, δηλαδή ευρήματα συμβατά με σύνδρομο Guillain-Barré (εικ. 1, πίν. 2). Όμως, η επανάληψη εντός δύο εβδομάδων του ΗΝΓ/ΗΜΓ απέκλεισε το σύνδρομο Guillain-Barré. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα έγινε έναρξη αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη 1 g ενδοφλεβίως καθημερινά για 5 ημέρες και ακολούθως 50 mg πρεδνιζολόνης χορηγούμενης από του στόματος κάθε δεύτερη ημέρα. Η κλινική εικόνα της ασθενούς σημείωσε σημαντική βελτίωση, με αύξηση της μυϊκής ισχύος των κάτω άκρων (4/5 αριστερά και 2/5 δεξιά). Αργότερα, στο θεραπευτικό σχήμα προστέθηκε αζαθειοπρίνη για σταδιακή αποδέσμευση από τα κορτικοειδή. Η διερεύνηση συνεχίστηκε με CT τραχήλου-θώρακα-κοιλίας, στην οποία απεικονίστηκαν πολλαπλοί παρατραχειακοί λεμφαδένες διαμέτρου έως 27 mm, προτροπιδικοί και δεξιάς πύλης έως 15,5 mm, καθώς και ελάχιστη πλευριτική συλλογή αριστερά. Τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) στον ορό ήταν φυσιολογικά, χωρίς η ασθενής να λαμβάνει αναστολείς του ACE.

Ο έλεγχος για το αντιγόνο του κυτταρικού διαύλου της anti-aquaporin 1:4 ήταν αρνητικός, οδηγώντας σε αποκλεισμό της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMO).³ Στη συνέχεια έγινε διαβρογχική βιοψία λεμφαδένα (TBNA), η οποία δεν ήταν διαγνωστική. Έτσι, αφού σε δεύτερη CT θώρακα παρατηρήθηκε παραμονή των διογκωμένων υποτροπιδικών (13,5 mm) και των δεξιών πυλαίων λεμφαδένων (13,5 mm) παρά την κορτιζοθεραπεία, διενεργήθηκε μεσοθωρακοσκόπηση για βιοψία παρατραχειακού λεμφαδένα,

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση νευροσαρκοειδωσης.^{4,25,28,29}

Μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

Μυκητιασικές λοιμώξεις

Κακοήθη νοσήματα

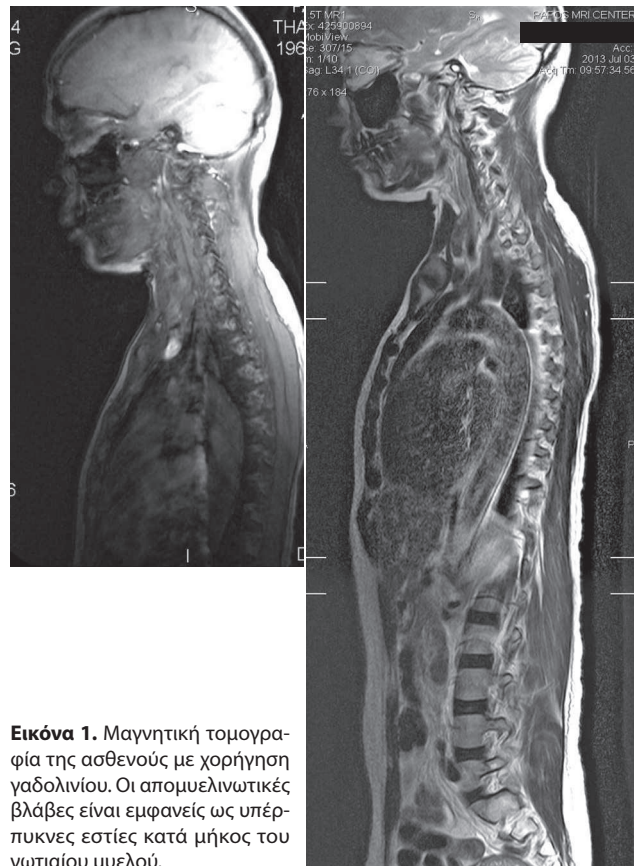
Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το βηρύλλιο

Σύνδρομο Guillain-Barré (οξεία παράλυση μυών του προσώπου, αμφοτερόπλευρη διπληγία προσωπικού – σε μια μορφή σαρκοειδωσης, γνωστή ως ραγοειδοπαρωτιδικός πυρετός (σύνδρομο Heerfordt))

Διαταραχές παρεγκεφαλίδας, νωτιαίου μυελού και νευρικών ριζών – φλεγμονώδεις και ανοσιακές μυελοπάθειες (πολλαπλή σκλήρυνση, εγκάρσια μυελίτιδα, αγγειίτιδα), αυχενική σπονδύλωση

Μη λοιμώδης χρόνια μηνιγγίτιδα

Μηχανικές αιτίες απόφραξης ουροφόρων οδών



Εικόνα 1. Μαγνητική τομογραφία της ασθενούς με χορήγηση γαδολίνιου. Οι απομυελινωτικές βλάβες είναι εμφανείς ως υπέρπυκνες εστίες κατά μήκος του νωτιαίου μυελού.

όπου βρέθηκαν σαρκοειδικού τύπου κοκκιώματα, εύρημα το οποίο έθεσε τη διάγνωση της νευροσαρκοειδωσης.

Τέσσερις μήνες μετά την έναρξη της αγωγής η ασθενής παρουσίαζε σπαστικότητα και αυξημένα εν τω βάθει αντανακλαστικά αριστερού κάτω άκρου με μηδενική μυϊκή ισχύ. Στο δεξιό κάτω άκρο η μυϊκή ισχύς ήταν 2/5 και τα αντανακλαστικά φυσιολογικά. Η επιπολής αισθητικότητα, η αισθητικότητα θέσης σώματος και η παλλαισθησία ήταν επηρεασμένες άμφω στις κνήμες και το άκρο πόδι, με προέχουσα εικόνα δεξιά. Τα άνω άκρα καταγράφονταν φυσιολογικά, ενώ η λειτουργικότητα του εντέρου και της κύστης συνέχιζε να είναι επηρεασμένη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σαρκοειδωση είναι μια σπάνια, παγκόσμια, φλεγμονώδης νόσος, πολυπαραγοντική και άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων.⁴⁻⁶ Εμφανίζει τη μεγαλύτερη επίπτωση στους σκανδιναβικούς πληθυσμούς και τις γυναίκες, ηλικίας >18 ετών, ενώ ο επιπολασμός της κυμαίνεται σε 20–60 περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις σαρκοειδωσης είναι σποραδικές, υπάρχει και η οικογενής μορφή της νόσου με τουλάχιστον 5% των

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση απομυελίνωσης.³⁴

Σκλήρυνση κατά πλάκας
Διάχυτη σκλήρυνση του Schilder
Νόσος του Marburg
Συγκεντρική υπερτροφία του Ballo
Αδρενολευκοδυστροφία
Μεταχρωματική λευκοδυστροφία
Μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο
ADEM
Νόσος Devic/οπτική νευρομυελίτιδα (σκλήρυνση κατά πλάκας, μεθανόλη, καπνός, ανεπάρκεια B ₁₂ , σαρκοείδωση, αγγειίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, λοίμωξη, ισχαιμία, νεοπλασία, σύνδρομο Leber)
Εγκάρσια μυελίτιδα (ανεμυελογιά, EBV, HSV, μυκόπλασμα, μετά από εμβολιασμό για γρίπη, σαρκοείδωση, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, κροταφική αρτηρίτιδα, σύνδρομο Sjögren)
Νευροσαρκοείδωση
Νευροπορελλίωση, νευροσύφιλη, HIV-νόσος κεντρικού νευρικού συστήματος
Νόσοι συνδετικού ιστού, αγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκαΐνη, ηρωίνη, σύνδρομο Behcet)
Γενετικοί παράγοντες
Αγγειακοί παράγοντες
Μεταβολικοί παράγοντες
Τοξικοί παράγοντες

ασθενών να έχουν ένα πάσχον μέλος στην οικογένεια.

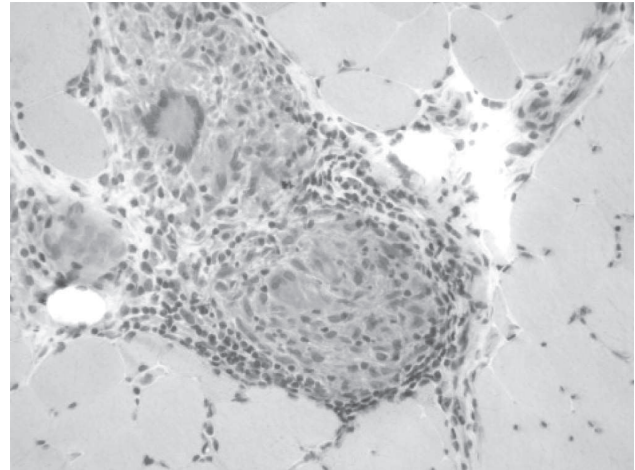
Υποστηρίζεται ότι η σαρκοείδωση δεν οφείλεται σε ένα μονήρη παράγοντα, αλλά αντιπροσωπεύει μια συγκεκριμένη απόκριση του ξενιστή σε πολλαπλούς παράγοντες –λοιμώδεις ή μη– του περιβάλλοντος, όπως το προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής (*Propionibacterium acnes*), που μπορεί να επάγει κοκκιωματώδη απόκριση παρόμοια της σαρκοείδωσης σε ποντίκια. Ενοχοποιούνται ακόμη μια μυκοβακτηριδιακή πρωτεΐνη (*Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase, mKatG*), η περιβαλλοντική έκθεση σε εντομοκτόνα και μύκητες, καθώς επίσης και τα ιατρικά επαγγέλματα.

Το μη τυροειδοποιημένο κοκκίωμα είναι το ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό της σαρκοείδωσης και δημιουργείται από οζώδεις διηθήσεις επιθηλιοειδών κυττάρων, γιγαντιαίων πολυπύρηνων κυττάρων Langhans και μονοκυττάρων (πίν. 3, εικ. 2). Πολύ χαρακτηριστική είναι η εύρεσή του σε δείγμα χείλους.^{1,7} Σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα βρέθηκε ότι η αρχική φλεγμονώδης απόκριση περιλαμβάνει διήθηση από Τ-βοηθητικά κύτταρα, καθώς και ενεργοποιημένα μονοπύρνα, η αλληλεπίδραση των οποίων οδηγεί σε ενεργοποίηση αμφοτέρων και συνακόλουθη αυξημένη έκκριση διαφόρων κυτταροκινών (IL-2, IFN-γ, TNF).⁸ Ειδικότερα, εφαρμόζοντας

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση νεκρωτικών κοκκιωμάτων κεντρικού νευρικού συστήματος.²

Λοιμώδης αιτία (π.χ. μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη)

Μη λοιμώδεις αιτίες (κοκκιωμάτωση Wegener, κοκκιωμάτωση ξένου σώματος, ιδιοπαθής παχυμηνιγγίτιδα με σχηματισμό κοκκιωμάτων και NS-NSG)



Εικόνα 2. Μικροσκοπική εικόνα με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης από βιοψία γραμμωτού μυός σε περιστατικό σαρκοείδωσης.¹⁵ Φαίνεται κοκκίωμα με γιγαντοκύτταρα στο περιμύιο περιβαλλόμενα από λεμφοκύτταρα, ενώ οι προσφύόμενες μυϊκές ίνες είναι ανεπηρέαστες.

συγκεκριμένους απλοτύπους συμπλεγμάτων HLA-CD4, όπως ο HLA-DRB1*1101, καθορίζοντας ο καθένας και διαφορετική κλινική έκβαση, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παρουσιάζουν ένα άγνωστο αντιγόνο στα Τ-βοηθητικά κύτταρα. Επίσης, η ανοσοϊστοχημεία καταδεικνύει γύρω από τα κοκκίωμα μικρού βαθμού θετικοποίηση για CD4 σε όλα τα δείγματα εγκεφαλικού ιστού, μέτριου βαθμού θετικοποίηση για CD8, CD15 και CD20, καθώς και ισχυρού βαθμού θετικοποίηση για CD45 και CD68. Ενδεικτικό του παθοφυσιολογικού μηχανισμού είναι το γεγονός ότι σε προχωρημένη μη θεραπευμένη HIV λοίμωξη με έλλειψη Τ-βοηθητικών κυττάρων σπάνια αναπτύσσεται σαρκοείδωση, ενώ η νόσος αποκαλύπτεται όταν οι HIV(+) ασθενείς λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία. Αντίθετα, η θεραπεία της εγκατεστημένης πνευμονικής σαρκοείδωσης με κυκλοσπορίνη, που ελαττώνει την απόκριση του Τ-βοηθητικού κυττάρου, φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στη νόσο.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης είναι συχνά πολυσυστηματικές και αφορούν πρακτικά σε κάθε όργανο του σώματος, συνηθέστερα όμως τους πνεύμονες.⁹ Σπάνια καταστροφική προσβολή αποτελεί εκείνη του νευρικού συστήματος, που παρατηρείται στο 5–15% των περιπτώσεων,^{10–14} επηρεάζοντας κυρίως τις κρανιακές συζυγίες.

Ωστόσο, δεν πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι οι μήνιγες, το εγκεφαλικό παρέγχυμα (ιδιαίτερα ο θάλαμος), ο νωτιαίος μυελός, τα περιφερικά νεύρα και οι μύες μπορεί επίσης να προσβληθούν.¹⁵ Ως αποτέλεσμα, μερικές από τις εκδηλώσεις ενδέχεται να είναι άσηπτη μηνιγγίτιδα, υδροκέφαλος, κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, νευροενδοκρινική δυσλειτουργία, μειωμένη οπτική οξύτητα και υπαισθησία προσώπου.^{1,2,7,15-20} Επίσης, αναφέρονται περιστατικά με εκδήλωση βλάβης στις κρανιακές συζυγίες, η οποία πρέπει να εγείρει υποψία σαρκοειδικής νόσου. Παρ' όλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι τα νευρολογικά συμπτώματα δεν πρέπει απαραίτητα να αποδίδονται στη σαρκοείδωση, γιατί συχνά οφείλονται σε άλλες αιτίες (πίν. 1).

Όσον αφορά στη διάγνωση της νευροσαρκοείδωσης,²¹ απαιτούνται τόσο συστηματικές όσο και νευρολογικές κλινικές εκδηλώσεις, ιστοπαθολογικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καθώς και η εμπλοκή δύο ή περισσότερων οργάνων (πίν. 4),^{4,22} αλλά και πάλι –εφ' όσον η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη– δεν μπορεί να τεθεί με 100% βεβαιότητα.^{8,15,23,24}

Η διαγνωστική αξία του προσδιορισμού του ACE στο ENY συγκριτικά με τη βιοψία τελεί υπό διερεύνηση, επειδή παρά την υψηλή ειδικότητά της (94–95%) δεν αποτελεί ευαίσθητη δοκιμασία (24–55%) για νευροσαρκοείδωση.²⁵

Αντίθετα, η βιοψία –ειδικά με την πρόσφατη εφαρμογή της PET [¹⁸F]-φλουοροδοξογλυκόζης για εντοπισμό πιθανών σημείων βιοψίας– αποτελεί την κύρια μέθοδο επιβεβαίωσης της νόσου.²⁶ Αν και η μέθοδος αναφοράς (gold standard) για τη διάγνωση της νευροσαρκοείδωσης είναι η βιοψία νευρικού ιστού και μηνίγγων, η εφαρμογή της συχνά δεν είναι εφικτή και αντ' αυτής διενεργείται βιοψία εξωνευρικού ιστού σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των άλλων

Πίνακας 4. Κριτήρια διάγνωσης νευροσαρκοείδωσης.^{4,22}

Βέβαιη: Κλινική εικόνα δηλωτική νευροσαρκοείδωσης με αποκλεισμό άλλων πιθανών διαγνώσεων και παρουσία θετικής ιστοπαθολογικής εικόνας νευρικού ιστού

Πολύ πιθανή: Κλινική εικόνα δηλωτική νευροσαρκοείδωσης με εργαστηριακή επιβεβαίωση φλεγμονής ENY (αύξηση επιπέδων πρωτεΐνης ή και κυττάρων στο ENY, παρουσία ολιγοκλωνικών αλύσεων ή και μαγνητική τομογραφία συμβατή με νευροσαρκοείδωση) και αποκλεισμό άλλων πιθανών διαγνώσεων σε συνδυασμό με στοιχεία συστηματικής σαρκοείδωσης (είτε μέσω θετικών ιστοπαθολογικών ευρημάτων, περιλαμβανομένης της δοκιμασίας Kveim, ή και τουλάχιστον δύο έμμεσων δεικτών απεικόνισης γαλλίου, απεικόνισης θώρακα και ACE ορού)

Πιθανή: Κλινική εικόνα δηλωτική νευροσαρκοείδωσης με αποκλεισμό άλλων πιθανών διαγνώσεων, όπου δεν πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

αναλύσεων.^{8,16,27} Σε ασθενείς με αρνητική ιστοπαθολογία, υπάρχουν υποστηρικτικές εξετάσεις που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα της διάγνωσης.¹² Η πλέον ευαίσθητη από αυτές είναι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης, ενώ η ειδικότητα της εξέτασης του ENY είναι περιορισμένη.¹³ Το θετικό σπινθηρογράφημα με γάλλιο περιλαμβάνει αυξημένη πρόσληψη στις παρωτίδες και τους δακρυϊκούς αδένες (σημείο Panda) ή στους δεξιούς παρατραχειακούς και αριστερούς πυλαίους λεμφαδένες (σημείο Lambda). Επιπρόσθετα, ενδεικτική είναι η αύξηση του ποσοστού των λεμφοκυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), ενώ και η δοκιμασία Kveim-Siltzbach είναι μια ειδική διαγνωστική εξέταση, για την οποία όμως δεν υπάρχει εμπορικά διαθέσιμο παρασκεύασμα. Επί πλέον, στοιχεία εμπλοκής άλλου οργάνου μπορεί τελικά να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση.⁸

Παρ' όλα αυτά, η ασφαλής διάγνωση είναι δυσχερής, γιατί συχνά η νευροσαρκοείδωση μιμείται άλλες νευρολογικές διαταραχές (πίν. 2).^{4,25,28,29} Για παράδειγμα, το σύνδρομο Guillain-Barré αποτελεί συχνή αιτία οξέως εμφανιζόμενης νευρομυϊκής αδυναμίας και διαγιγνώσκεται κυρίως κλινικά σε συνδυασμό με τη χαρακτηριστική παρουσία λευκοκυτταρικού διαχωρισμού στο ENY. Ωστόσο, αναφέρονται περιπτώσεις όπου παρατηρείται ελαφρά πλειοκυττάρωση της τάξης των 10–100 λευκών/L, χαρακτηριστικό της οποίας είναι ότι υποχωρεί αυτόματα. Αντίθετα, η επιμονή των λευκών στο ENY προσανατολίζει προς άλλη διάγνωση.^{2,30} Έχει δημοσιευτεί μια μορφή συνδρόμου που ομοιάζει με το Guillain-Barré, όπου σε ασθενή με νευροσαρκοείδωση ανιχνεύτηκαν για πρώτη φορά τα ειδικά για πολλές περιφερικές νευροπάθειες –περιλαμβανομένου και του Guillain-Barré– αντι-γαγγλιοσιδικά αντισώματα,³¹ αν και τέτοιες περιπτώσεις είναι γενικά σπάνιες.¹ Σημειώνεται επίσης ότι και οι ΗΜΓ/ΗΝΓφικές διαταραχές ανευρίσκονται μόνο στο 50% των ασθενών κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της νόσου.

Η θεραπεία της νευροσαρκοείδωσης είναι δυσχερής και όσο πιο έγκαιρη είναι η έναρξή της από την εμφάνιση των συμπτωμάτων τόσο καλύτερη αναμένεται και η ανταπόκριση.¹ Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Ωστόσο, εφ' όσον η νόσος δεν είναι καταστροφική και επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις υψηλές δόσεις των κορτικοστεροειδών είναι γενικά σοβαρές, η χρήση τους επιφυλάσσεται μόνο για τις σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις. Με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών τους πρώτους 6 μήνες από τη διάγνωση της νόσου η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρονιότητα υπερβαίνει το 50%. Σε ασθενείς ανθεκτικούς στην ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοειδών αναφέρονται κάποιες περιπτώσεις σημαντικής ανταπόκρισης –κλινικά και ακτινοσκοπικά– στη χορήγηση θαλιδομίδης.³²

Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών, όπως η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη και η αζαθειοπρίνη, έχει επεκταθεί και πλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ορισμένες εκδηλώσεις νευροσαρκοείδωσης,^{12,13} ενώ υπάρχουν επίσης αναφορές για χρήση της ινφλιξιμάμπης, ενός παράγοντα νέκρωσης καρκινικών κυττάρων (antitumor necrosis factor agent).^{6,9,10,13,20} Τέλος, χειρουργική παρέμβαση ενδείκνυται για απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές όπως ο υδροκέφαλος, για ανθεκτικά στην κορτιζόνη πιεστικά φαινόμενα νωτιαίου μυελού ή για μάζες που προκαλούν αυξημένη ενδοκράνια πίεση.^{8,15,16,23,33}

Η πρόγνωση ποικίλλει. Ασθενείς που εμφανίζουν ίαση μέσα σε 2–5 έτη θεωρείται ότι έχουν οξεία αυτοπεριοριζόμενη νόσο. Όμως, ποσοστό τουλάχιστον 20% των ασθενών –παρά τη θεραπεία– αναπτύσσουν μια χρόνια εμμένουσα μορφή της νόσου, που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IL-8 και αυξημένη απελευθέρωση TNF στις περιοχές φλεγμονής. Αυτοί οι χρόνιοι ασθενείς αναγνωρίζονται κατά τη διάρκεια της νόσου από συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου (ίνωση στην ακτινογραφία θώρακα, χιμειτλοειδή λύκο, οστικές μεταστάσεις, καρδιακή ή νευρολογική

νόσο – εκτός της παράλυσης του προσωπικού νεύρου, νεφρολιθίαση εξ αιτίας υπερασβεστιουρίας). Μια μορφή της νόσου, το σύνδρομο Lofgren, φαίνεται να σχετίζεται με το HLA-DQB1*0201. Πτωχή έκβαση με κίνδυνο θανάτου ή απώλεια λειτουργίας οργάνου είναι σπάνια στη σαρκοείδωση και συνήθως αφορά σε ασθενείς που προσέρχονται με προχωρημένη νόσο, όπου η θεραπεία έχει μικρή επίδραση λόγω μη αναστρέψιμων ινωτικών βλαβών. Αντίθετα, η νευροσαρκοείδωση συνοδεύεται από θνητότητα 10%, δηλαδή περίπου τη διπλάσια από αυτή της απλής σαρκοείδωσης,¹² οφειλόμενη σε προσβολή του στελέχους, μυελοπάθεια και αναπνευστική ανεπάρκεια.⁹ Ειδικά, όταν νευρολογικά συμπτώματα συνοδεύονται από ενδοφθάλμια φλεγμονή συνιστάται η διερεύνηση για ενδεχόμενη σαρκοείδωση.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε για τη συνεργασία τον ιδιώτη νευρολόγο Μιχάλη Μιχαήλ και το νευρολόγο του Ινστιτούτου Νευρολογίας της Κύπρου Μάριο Παντζαρή.

ABSTRACT

A case of neurosarcoidosis presenting as Guillain-Barré syndrome

C. KOTSOGIANNI, S. SKARPARI, F. KARAOUIDOU, M. NIKOLAOU, A. GEORGIU, P. PAPAKYRIAKOU

Department of Internal Medicine, General Hospital of Paphos, Paphos, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(5):606–611

Neurosarcoidosis is a rare clinical manifestation of sarcoidosis of unknown origin which often presents diagnostic problems due to a plethora of non-pathognomonic findings in spite of diagnostic and imaging evidence. The case is presented of the challenge faced when a Vietnamese was admitted with suspected Guillain-Barré syndrome, which was finally diagnosed as neurosarcoidosis after extended investigation which included biopsy of a paratracheal lymph node, the histological examination of which showed sarcoid-like granulomas. Although the prognosis is unfavorable and eradication of the disease is often unsuccessful, the initiation of steroids as promptly as possible, in combination with physiotherapy, appears to produce satisfactory results. Hope for a better therapeutic outcome lies in continuing research on the immunohistological pathogenesis of sarcoidosis.

Key words: Apomyelinosis, Granuloma, Guillain-Barré syndrome, Neurosarcoidosis

Βιβλιογραφία

1. OLDROYD A, DAWSON T, NIXON J. A case of neurosarcoidosis that presented with symptoms of Guillain-Barré syndrome. *BMJ Case Rep* 2011, 2011:bcr0220113800
2. SAVAGE NM, SHAH H, ALLEYNE CH, SWITZER JA, LEE JR, STEELE J ET AL. Neurosarcoidosis with necrotising sarcoid granulomatosis mimicking meningiomatosis cerebri: Case report and literature search. *BMJ Case Rep* 2009, 2009:bcr11.2008.1187
3. WATERS P, JARIUS S, LITTLETON E, LEITE MI, JACOB S, GRAY B ET AL. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* 2008, 65:913–919
4. CHANG BL, KUO HC, CHU CC, HUANG CC. Spinal neurosarcoidosis. *Acta Neurol Taiwan* 2011, 20:142–148
5. YANG I, DELPOLYI A, SUGHRUE ME, RUBENSTEIN J, BOLLEN AW,

- PARSA AT. Sarcoidosis of the pineal gland: An unusual presentation of neurosarcoidosis. *J Neurooncol* 2009, 91:113–116
6. CHAPELON-ABRIC C. Neurosarcoidosis. *Rev Neurol (Paris)* 2006, 162:1173–1188
 7. SZABO B, CRIŞAN D, TOMPA I, SZABO I. Isolated neurosarcoidosis. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(Suppl 3):1139–1142
 8. DUTRA LA, BRAGA-NETO P, OLIVEIRA RA, PEDROSO JL, ABRAHÃO A, BARSOTTINI OG. Neurosarcoidosis: Guidance for the general neurologist. *Arq Neuropsiquiatr* 2012, 70:293–299
 9. FAUCI SA, BRAUNWALD E, KASPER LD, HAUSER LS, LONGO LD, JAMESON JL ET AL. Sarcoidosis. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάδος, Αθήνα, 2010:2157–2161
 10. HOITSMA E, FABER CG, DRENT M, SHARMA OP. Neurosarcoidosis: A clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004, 3:397–407
 11. GASCÓN-BAYARRI J, MAÑÁ J, MARTÍNEZ-YÉLAMOS S, MURILLO O, REÑÉR, RUBIO F. Neurosarcoidosis: Report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med* 2011, 22:e125–e132
 12. PAWATE S, MOSES H, SRIRAM S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: A study of 54 cases. *QJM* 2009 102:449–460
 13. LOWER EE, WEISS KL. Neurosarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008, 29:475–492
 14. ESTRADA-CORREA G, MOLINA-CARRIÓN LE, YSITA-MORALES A. Neurosarcoidosis. Report of one case in Mexico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006, 44:469–472
 15. LACOMIS D. Neurosarcoidosis. *Curr Neuropharmacol* 2011, 9:429–436
 16. NOZAKI K, JUDSON MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013, 15:492–504
 17. TITLIC M, BRADIC-HAMMOUD M, MIRIC L, PUNDA A. Clinical manifestations of neurosarcoidosis. *Bratisl Lek Listy* 2009, 110:576–579
 18. MIJAJLOVIC M, MIRKOVIC M, MIHAILOVIC-VUCINIC V, ALEKSIC V, COVICKOVIC-STERNIC N. Neurosarcoidosis: Two case reports with multiple cranial nerve involvement and review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013, doi:10.5507/bp.2013.047
 19. MENEZO V, LOBO A, YEO TK, DU BOIS RM, LIGHTMAN S. Ocular features in neurosarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009, 17:170–178
 20. PATEL AV, STICKLER DE, TYOR WR. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 2007, 9:161–168
 21. BOULAAJAJ FZ, RAFAI MA, EL OTMANI H, EL MOUTAWAKKIL B, HAKIM K, FADEL H ET AL. Subacute myelopathy revealing systemic sarcoidosis. *Rev Neurol (Paris)* 2007, 163:1049–1053
 22. MAGYARI M, FREDERIKSEN J. Neurosarcoidosis – different manifestations. *Ugeskr Laeger* 2010, 172:3344–3345
 23. VARGAS DL, STERN BJ. Neurosarcoidosis: Diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2010, 31:419–427
 24. MENEZO V, LOBO A, YEO TK, DU BOIS RM, LIGHTMAN S. Ocular features in neurosarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009, 17:170–178
 25. SOHN M, CULVER DA, JUDSON MA, SCOTT TF, TAVEE J, NOZAKI K. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci* 2014, 347:195–198
 26. SEGAL BM. Neurosarcoidosis: Diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2013, 26:307–313
 27. NOZAKI K, JUDSON MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med* 2012, 41:e331–e348
 28. VISÉE H, DUPREZ TP, GODFRAIND C, SINDIC CJ. Diagnostic and therapeutic pitfalls in neurosarcoidosis. *Acta Neurol Belg* 2009, 109:91–99
 29. WALID MS, AJJAN M, GRIGORIAN AA. Neurosarcoidosis – the great mimicker. *J Natl Med Assoc* 2008, 100:859–861
 30. FAHOUM F, DRORY VE, ISSAKOV J, NEUFELD MY. Neurosarcoidosis presenting as Guillain-Barré-like syndrome. A case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009, 11:35–43
 31. CHATANI H, TANAKA M, NAGATA T, ARAKI T, KUSUNOKI S. Guillain-Barré syndrome-like-onset neurosarcoidosis positive for immunoglobulin G anti-N-acetylgalactosaminyl-GD1a antibody. *J Clin Neurosci* 2014, 21:170–172
 32. HAMMOND ER, KAPLIN AI, KERR DA. Thalidomide for acute treatment of neurosarcoidosis. *Spinal Cord* 2007, 45:802–803
 33. TERUSHKIN V, STERN BJ, JUDSON MA, HAGIWARA M, PRAMANIK B, SANCHEZ M ET AL. Neurosarcoidosis: Presentations and management. *Neurologist* 2010, 16:2–15
 34. DEZNALJ-GRBELJA L, COVIĆ-NEGOVETIĆ R, DEMARIN V. Differential diagnosis and diagnostic algorithm of demyelinating disease. *Acta Clin Croat* 2009, 48:345–348
- Corresponding author:*
- P. Papakyriakou, 11 Spetson street, Spetson Complex, Block B – no 3, CY-8021 Paphos, Cyprus
e-mail: crystal_doc@yahoo.gr