

Išsėtinė sklerozė ir oligodendroglioma

R. Kizlaitienė*

U. Kšanas**

D. Petroška***

T. Budrys****

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras*

***Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės Neurochirurgijos skyrius*

****Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Valstybinis patologijos centras*

*****Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

Santrauka. Straipsnyje aprašomas retas klinikinis atvejis, kai dešimt metų išsėtinė sklerozė (IS) sergančiai 49 metų amžiaus pacientei, kuriai IS diagnozė buvo patvirtinta kliniškai, atlikus neurovizualinius galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT), neurofiziologinius sukeltųjų potencialų tyrimus ir imunologinius likvoro tyrimus, buvo nustatyta nauja centrinės nervų (CNS) sistemos patologija, navikas. Pacientei dėl IS buvo skiriamas ilgalaikis ligos eigą modifikuojantis (LEM) gydymas intraraumeninėmis interferono beta-1a injekcijomis. Glialinis navikas buvo įtartas atsiradus naujai neurologinėi simptomatikai, t. y. epilepsijos priepuoliams, pakartotinai atlikus galvos smegenų MRT. Neuronavigacija iš įtariamo darinio atlikus biopsiją, buvo nustatyta galvos smegenų glioma. Pašalinus naviką radikaliai, pataloginiu tyrimu buvo patvirtinta II laipsnio pagal PSO oligodendroglioma. IS – dažniausia jaunų žmonių demielinizuojanti liga, kuri pasireiškia įvairiais neurologiniais simptomais. IS pacientui atsiradusius naujus neurologinius simptomus, ypač jei jie nėra tipiški IS, reikėtų papildomai diferencijuoti, priskirti IS ligai arba įtarti kitą CNS patologiją. Kadangi mokslinėje literatūroje aprašoma iki kelių dešimčių atvejų, kai tam pačiam pacientui buvo nustatyti IS ir navikas, straipsnyje pateikiama aprašytų klinikinių atvejų analizė, vertinami abiejų ligų demografiniai bruožai, genetinės predispozicijos teorija, diskutuojama apie demielinizacijos ir remielinizacijos procesų įtaką glioblastomos išsivystymui ir IS paciento negalios progresavimui, apžvelgiama IS LEM gydymo ir chirurginio naviko gydymo potenciali nauda. Straipsnyje teigiama, kad kombinuotais IS ir gliolinių navikų atvejais negalia nebūna labai išreikšta, vyrauja gerybinės arba recidyvuojančios remituojančios IS eigos. Mūsų aprašyti pacientai po neurochirurginės operacijos laikinai pagilėjusi kairioji hemiparezė regresavo iki buvusio priešoperacinio lygio, pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę EDSS atsistatė iki 3,5 balo. Nurodoma, kad tai pirmas atvejis, kai VUL Santariškių klinikų neurologijos centre dešimt metų nuolat stebint daugiau kaip 2000 IS pacientų, buvo naujai diagnozuotas galvos smegenų tumoras. Atkreipiamas dėmesys, kad simptomus, naujai atsiradusius IS eigoje, nebūtinai reikėtų priskirti IS progresavimui, reikėtų pagalvoti ir apie galimą kitą CNS patologiją.

Raktažodžiai: oligodendroglioma, išsėtinė sklerozė, atipiniai išsėtinės sklerozės klinikiniai ir MRT simptomai.

Neurologijos seminarai 2010; 14(44): 107–116

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra dažniausia jaunų žmonių demielinizuojanti liga, kuri pažeidžia centrinę nervų sistemą (CNS). Simptomų ir požymių, kuriais liga pasireiškia, įvairovė ir sunkiai prognozuojama ligos eiga dažnai sudaro prielaidas klaidingai diagnostikai. Daugelis ligų, kurios gali būti klaidingai supainiotos su IS, visgi yra klasifikuojamos į tam tikras kategorijas, tokias kaip izoliuotas demielinizuojantis sindromas, centrinė tiltinė mielinolizė ir

leukodistrofijos. Neurovizualiniai smegenų tyrimai – vieni svarbiausių diferencijuojant IS nuo kitų CNS ligų. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimu paremtos klinikinės studijos nurodo, kad praktikoje yra dažni izoliuoti demielinizacijos židiniai, taip pat daugeliui pacientų, kurių simptomai ir požymiai priskiriami vienam anatominiam pažeidimui, vizualizuojami daugybiniai CNS židiniai, dažniausiai išsidėstę periventrikuliariai baltojoje medžiagoje. Būdingi kitų pataloginių būklių, tokių kaip diseminuoto encefalomyelito, leukodistrofijų, radiologiniai vaizdai padeda diferencijuoti ligos klinikinį pasireiškimą ir priskirti tam tikrai pataloginei kategorijai. IS ir kitų CNS, neurologinių ar terapinių ligų diferencinė diagnostika dažnai yra nagrinėjama mokslinėje literatūroje ir aktualiu neurologo praktikoje [1]. Klinikiniai tyrimai nurodo, kad pa-

Adresas:

R. Kizlaitienė

VUL Santariškių klinikos, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

El. paštas: rasa.kizlaitiene@santa.lt

cientams, kuriems buvo įtarta IS ir jie buvo siunčiami į IS centrus diagnozei patikslinti bei kuriems IS buvo ekskliuduota, dažniausiai buvo diagnozuotos tam tikros alternatyvios ligos, kurių skaičius buvo ribotas [2]. Simptomai, kurie nėra būdingi IS, paprastai yra įvardijami kaip „raudonos vėliavėlės“, pvz., tai galėtų būti traukuliai ar kiti žieviniai simptomai. IS nebūdingos klinikinės išraiškos pateiktos 1 lentelėje [3]. 2006 m. buvo priimta bendra ekspertų nuomonė, kurioje, nustatant IS jautrius ir specifinius požymius, McDonaldo diagnostiniai kriterijai buvo išplėsti. Autoriai išskyrė radiologinius požymius, kurie galėtų būti „ekskluzijos kriterijais“ ir nurodytų į galimą alternatyvią diagnozę (2 lentelė) [4].

Labai tikėtina, kad, jau diagnozavus IS, patvirtinus radiologiniais, neurofiziologiniais ir laboratoriniais imunologiniais tyrimais, toliau daugelį metų stebint ir gydant pacientą, galima tokia klinikinė situacija, kai naujai atsiradusius neurologinius simptomus reikia papildomai diferencijuoti, priskirti juos IS eigai arba įtarti visiškai kitą, gretutinę, CNS patologiją. Plačių klinikinių apžvalgų apie IS ir paraleliai išsivysčiusias naujas neurologines ligas praktiškai nėra. Daugiausia tai pavieniai ar apimantys keletą klinikinių atvejų nagrinėjimai. Todėl, kai, jau sergant IS, nustatoma papildomai ir kita neurologinė liga, visų pirma kyla klausimai: ar tikrai IS buvo diagnozuota ir patvirtinta, remiantis IS diagnostikos kriterijais, diferencijuojant kitas ligas, ir, kas svarbiausia, ar pats gydymas, kuris buvo skiriamas IS progresavimui sustabdyti, negalėjo sudaryti prielaidų naujai neurologinei patologijai išsivystyti. Taigi, posakis, kad „IS yra tai, ką geras klinicistas galėtų įvardinti kaip IS“, kurį dar 1974 metais įvardijo Kurtzke, išlieka aktualus ir šiandien.

Nors IS yra labiausiai ištirta CNS autoimuninė liga, yra tik keletas straipsnių apie navikų dažnį sergant IS. 1938 m. Scherer aprašė pirmą gliomos ir IS atvejį. Nors susistemintų tyrimų apie navikus, sergant IS, nėra, dauguma straipsnių nurodo, kad sergamumas yra kiek mažesnis arba panašus kaip ir bendroje populiacijoje. Dažniausiai aprašyti navikai, sergant IS, yra oligodendroglioma, astrocitoma, glioblastoma ir gliomatozė. Literatūroje aprašoma iki 50 gliomos atvejų, po kelis meningeomas ir nugaros smegenų ependimomos atvejus. Glialiniai navikai gali būti gerai diferencijuotos (*low grade*) astrocitomos, grynos ir mišrios oligodendrogliomos, glioblastomos, astrocitomos ir gliomatozės. Vis dar diskutuojama, ar retai aptinkamas gliomos ir IS buvimas kartu yra sutapimas, ar priežastis ir rezultatas [5, 6]. Oligodendrogliomos sudaro 4–7% visų gliomų atvejų, jų eiga yra kiek mažiau agresyvi lyginant su kitais glialiniais navikais. Dažniausiai tai – vidutinio amžiaus žmonių navikai, kurių pasireiškimo pikas svyruoja apie penktą žmogaus gyvenimo dešimtį. Dauguma šių navikų histologiškai sudaryti iš subrendusios oligodendroglijos ir jos prekursorių, likę 20% – mišrūs navikai, sudaryti iš oligodendrocitų ir astrocitų elementų. Piktybinė transformacija į glioblastomą nėra būdinga, bet galima. Manoma, kad oligodendrogliomos išsivysto iš O2A ląstelių pirtakų, kurie taip pat yra ir astrocitų potipių prekursoriai [7, 8]. IS pacientams yra aprašyti grynos oligodendroglio-

1 lentelė. IS nebūdingi simptomai – „raudonos vėliavėlės“ [3]

Nebūdingi išsėtinei sklerozei klinikiniai požymiai
„Pozityvūs“ požymiai
Galvos skausmas
Žieviniai sindromai (afazija, apraksija)
Anksti pastebima encefalopatija / demencija
Anksti pastebima galvos ir (ar) nugaros smegenų atrofija
Fascikuliacijos, apatinio motoneurono pažeidimo požymiai
Atsitiktinai MRT nustatyti baltosios medžiagos pakitimai
Stipri šeiminė anamnezė (Mendelio tipo)
Sisteminiai pakitimai
Ligos pradžia vaikų ar vyresniame amžiuje
„Negatyvūs“ požymiai
Normalus ištyrimas (ypač ilgai trunkančiais atvejais)
Nėra ilgųjų laidų pažeidimo (ypač ilgai trunkančiais atvejais)
Nėra sfinkterių disfunkcijos (ypač ilgai trunkančiais atvejais)
Nėra nuovargio
Nėra išplitimo erdvėje ir (ar) laike
Pastovūs pakitimai
Normalus galvos ir (ar) nugaros smegenų MRT
Nėra IgG indekso padidėjimo ar oligokloninių juostų

IgG – imunoglobulinas G; MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

mos ir mišrios oligodendrogliomos atvejai. Pažymėtina tai, kad šiems pacientams daugeliu atvejų IS eiga buvo gerlybinė. Apžvelgiant publikacijų duomenis, stebimi būdingi demografiniai bruožai: IS susirgimo pradžia – apie 34 metus, oligodendrogliomos – apie 44 metus; IS vyrų ir moterų (2–2,5:1), oligodendrogliomos – vyrai (1,5–2:1); IS klinikinė eiga panaši į bendrosios IS populiacijos, t. y. 58% – recidyvuojanti remituojanti, 25% – antrinė progresuojanti ir 17% – pirminė progresuojanti.

MRT tyrimo ir autopsijos duomenys taip pat yra tipiški abiem būklėms. Navikų išsidėstymas pasiskirstęs vienodai tarp temporalinių ir frontalinių skilčių. Keletu atvejų nustatyti navikai, pereinantys smegenų vidurio liniją ar lokalizuoti parietalinėje skiltyje. Šie duomenys atitinka publikuotus duomenis apie oligodendrogliomos lokalizaciją bendroje populiacijoje [9, 10]. Visiems aprašytiems atvejams MRT buvo nustatyti būdingi IS pakitimai: daugybiniai T2 hiperintensiniai židiniai, lokalizuoti daugiausia periventrikuliariai ir corpus callosum baltojoje medžiagoje, kai kurie kontrastavus kaupė kontrastinę medžiagą. Histopatologiniai radiniai taip pat buvo būdingi IS. Pagrindinis ir labiausiai įtikimas šių dviejų būklių konkordantiškumo paaiškinimas galėtų būti tiesiog atsitiktinumas. Vertinant abiejų būklių paplitimą JAV, IS pacientams oligodendroglioma galėtų būti nustatoma 1–2 atvejais kasmet. Oligodendroglioma IS pacientams nepakankamai gerai diagnozuojama galimai dėl to, kad navikas auga lėtai ir dėl to didėjanti neurologinė negalia neteisingai priskiriama IS progresavimui. Antra vertus, vis dažniau kartojamas pastaraisiais metais MRT tyrimas padeda naviką identifikuoti pakankamai anksti [7].

Nagrinėtina galimybė, kad abiem šioms patologinėms būklėms įtakos gali turėti panašūs genetiniai veiksniai. Žinoma genolinių faktorių įtaka polinkiui susirgti IS. Geneti-

2 lentelė. Atipiniai išsėtinei sklerozei MRT požymiai, adaptuota pagal Chaury A, Yousry TA, Rovaris M [4]

MRT požymiai, kurie yra atipiniai išsėtinei sklerozei	
MRT požymis	Alternatyvi diagnozė
<i>Galvos smegenų baltoji medžiaga</i>	
Normali	ONM (nėra arba pavieniai židiniai), ŪSM
Dideli židiniai	ŪIS (edema susiliejanči ir aplink židini), BKS (alternatyvių kontrastą kaupiančių žiedų koncentrinės vijos), PCNSA (su tūrio efektu)
Simetriškai išsidėstę židiniai	ŪDEM, AFS
Prastai matomos židinio ribos	ŪDEM
Nėra ar reti Dawosno pirštai, corpus callosum ir periventrikuliniai židiniai	ŪDEM
Nėra MRT aktyvumo stebint dinamikoje	ŪDEM
Temporalinio poliaus židiniai, U skaidulos viršugalvyje, išorinėje kapsulėje ir infula srityje	CADASIL
Daugybiniai bilateraliniai mikrohemoragijos židiniai	CADASIL, smulkiųjų kraujagyslių liga
Neišreikštas corpus callosum ir smegenėlės	CADASIL, smulkiųjų kraujagyslių liga
Židiniai corpus callosum centre	Susac'o sindromas
Hemoragijos	PCNSA
Panašus visų židinių kontrasto kaupimas	ŪDEM, PCNSA, sarkoidozė, infarktai, SIL, smulkiųjų kraujagyslių liga
Taškinis parenchiminis kontrasto kaupimas	PCNSA, sarkoidozė, BLN
Židinių vyravimas žievinėje / požievinėje srityje	SIL
Difuzinis baltosios medžiagos pakenkimas	BLN, encefalitas (HIVE), smulkiųjų kraujagyslių liga, CADASIL
Cerebrinių veninių sinusų trombozė	BLN
Dideli ir infiltruojantys židiniai kamiene	BLN
Priekinės temporalinės ir apatinės frontalinės skilties pažeidimas, susijęs su tūrio efektu	Encefalitas (HSE)
Izoliuoti židiniai su žiedo pavidalo kontrasto kaupimu (dažnai uždaru)	Abscesas
Tūrio efektas	Abscesas
Daugiažidiniai, asimetriniai židiniai prasidedantys jukstakortikinėje srityje, progresuojantys didėjantys	PDL
Dideli židiniai su be tūrio efekto arba su retu tūrio efektu	PDL
Intensyvūs ir abipusiai periventrikuliniai izoliuoti pakitimai	B12 deficitas, įgytas vario trūkumas
<i>Galvos smegenų pilkoji medžiaga</i>	
Žieviniai / požieviniai židiniai, kertantys kraujagyslių baseinus	MELAS
Vyraujantis, lyginant su baltosios medžiagos, pažeidimas	Encefalitas
Infiltruojantys židiniai, kurie neapsiriboja tik pilkosios ar baltosios medžiagos ribomis	Abscesas
<i>Gilioji pilkoji medžiaga</i>	
Bilateraliniai židiniai	ŪDEM (pilkosios-baltosios medžiagų jungtyje)
Lakūniniai infarktai	CADASIL, smulkiųjų kraujagyslių liga
Pulvinar T1 hiperintensyvumas	Fabry liga
Daugybiniai pavieniai pamato branduolių ir thalamus židiniai	BLN
Infiltruojantys židiniai be pilkosios arba baltosios medžiagos ribų	Abscesas
T2 hiperintensiniai židiniai dantytajame branduolyje	AFS, CTK
<i>Nugaros smegenys</i>	
Dideli edemiški židiniai	ONM (su atitinkama T1 hipointensija)
Difuziniai pakitimai užpakaliniuose šuluose	B12 deficitas, įgytas vario trūkumas
<i>Kiti</i>	
Nėra užslėptų NABM pokyčių	ONM, Laimo liga, SIL (išskyrus NSRV)
Tilto lakūniniai infarktai	CADASIL, smulkiųjų kraujagyslių liga
Virchovo-Robino tarpų išsiplėtimas	HHC, PCNSA
Difuzinis laktato padidėjimas MRT spektroskopijoje	MELAS
Smegenų dangalų kontrasto kaupimas	Susak'o sindromas, PCNSA, BLN, meningitas, Laimo liga, sarkoidozė
Hidrocefalija	Sarkoidozė
Nėra optinio nervo židinių	PDL
Regioninė atrofija	HHC (hipokampo ir migdolinių kūnų), BLN (smegenų kamienas)

ONM – optinis neuromielitas; ŪSM – ūmus skersinis mielitas; ŪIS – ūmi išsėtinė sklerozė (Marburgo variantas); BKS – Balo koncentrinė sklerozė; PCNSA – pirminis centrinės nervų sistemos angiitas; ŪDEM – ūmus diseminuotas encefalomielitas; AFS – antifosfolipidinis sindromas; CADASIL – cerebrinė autonominė dominantinė arteriopatija su subkortikiniiais infarktais ir leukoencefalopatija; SIL – sisteminis imuniteto sukeltos ligos; BLN – Behcet'o liga su CNS pažeidimu; HIVE – ŽIV encefalitas; HSE – herpes simpleks encefalitas; PDL – progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija; MELAS – mitochondrinė encefalopatija su rūgštine acidoze ir į insultą panašiais epizodais; CTK – cerebrotendininė ksantomatozė; NABM – normaliai atrodanti baltoji medžiaga; NSRV – neuropsichiatrinė sisteminė raudonoji vilkligė; HHC – hiperhomocisteinemia.

nė predispozicija galima ir oligodendrogliomų atveju, toks atvejis monozygotiniams dvyniams literatūroje yra aprašytas. Oligodendrogliomos dažniausiai apibūdinamos tomis pačiomis chromosomų 1p ir 19q delecijomis, kurios, kaip įrodyta, turi įtaką ir šeiminei IS išsivystyti. Kadangi didelę kiekvienos šių chromosomų sritį sudaro šimtai genų, tokia „genominė konvergencija“ gali būti paaiškinama ir kaip atsitiktinė. Taigi, labai tikėtina, kad bendrų geneti- nių faktorių, kurie turi įtakos IS ir oligodendrogliomai, ma- žoka [11].

Teoriškai oligodendroglioma galėtų stimuliuoti imuni- nį atsaką į oligodendrocitų paviršiaus baltymus arba į mie- lino antigenus ir sukelti autoimuninę demielinizaciją. Ta- čiau publikuotų klinikinių atvejų analizė rodo, jog IS pasi- reiškia beveik 15 metų anksčiau iki nustatomas tumoras. Taigi, straipsnyje iškelta hipotezė nėra patvirtinama. Gali- mai pažeidimas, sukeltas IS patologinio proceso, kai indu- kuojama oligodendrocitų prekursorių proliferacija, tiesio- gjai padidina transformacijos į oligodendrogliomą tikimy- bę. Remielinizacijos, kuri stebima IS židiniuose, metu oli- godendrocitai praeina bent vieną ląstelės dalijimosi ciklą. Todėl, jei galvotume apie tokį patogenetinį mechanizmą, reikėtų tikėtis, kad navikas išsivystys būtent IS demielini- zacinėje plokštelėje. Tačiau nurodyti klinikiniai atvejai to taip pat nepatvirtina. Nustatoma aiški riba tarp tumoro ir IS židinio visuose, išskyrus vieną, atvejuose. Būdinga tai, kad šių dviejų gretutinių būklių atvejais vyrauja gerybinės IS variantas. Gerybinė IS eiga paprastai diagnozuojama tada, kai negalia pagal Išplėstinės negalios vertinimo skalę (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) – < 3,0 balai pra-ėjus 10 metų nuo IS pradžios ir vidutiniškai yra diagnozu- jama iki 40% IS pacientų. Kombinuotų IS-oligodendrog- liomos atvejų metu net 83% pacientų turi gerybinę IS eigą. Tokia tendencija galėtų nurodyti, kad bendras mitotiškai aktyvių oligodendrocitų prekursorių proliferacinis efek- tas, dėl ko vystosi neoplazija, kartu sukelia ir funkciškai efektyvią remielinizaciją. Proliferuojantys oligodendroci- tai gali sekretuoti reguliacinius faktorius, tokius kaip augi- mo faktorių, arba indukuoti astrocitų ar mikroglijos regu- liacinių citokinių, tokių kaip interleukino-10, produkciją, taip apsaugodami nuo tolimesnio IS sukkelto pažeidimo [7, 12]. Įrodyta, kad ne tik demielinizacija, bet ir ankstyvas ak- sonų pažeidimas sukelia progresuojančią IS negalią. IS ži- diniuose jau labai anksti aptinkamos oligodendrocitų apoptozės ir mikroglijos aktyvacijos, uždegiminių ląstelių infiltracijos procesai. Todėl uždegiminių ląstelių – B ir T limfocitų – patekimas į CNS gali būti ir antrinis. Ląsteli- nė plokštelės sudėtis yra labai įvairi ir priklauso nuo išsi- vystymo stadijos. Aktyviai plokštelei būdingas lipidais turtingų makrofagų buvimas. Aktyvių plokštelėlių ribos nėra aiškios, jose gausi perivaskulinė infiltracija. Senos IS plokštelės turi gerai apibrėžtas ribas su nedideliu uždegi- minių ląstelių skaičiumi. Tumorų nekrozės faktorius (TNF), kurį sudaro 19 ligandų, dalyvauja visose svarbiau- siose ląstelės funkcijose. Visai neseniai aprašytas, gausiau IS židiniuose randamas, ligandas (APRIL), kurį sekretuoja reakciniai astrocitai. Jis indukuoja proliferaciją, ir taip ska- tina tumorų augimą. Bet aiškių įrodymų, kad demieliniza-

cijos židinyje yra didesnė tikimybė išsivystyti glialiniam navikui, visgi nepakanka [13]. Kartais glialinius navikus, remiantis vien tik klinika ir MRT tyrimu, diagnozuoti ga- nėtina sunku. Tokiu atveju būtina atlikti įtariamo naviko biopsiją arba diagnozė patvirtinama tik radikaliai pašali- nus darinį. Vienoje atliktų studijų su IS pacientais, kuriems buvo atliktas autopsijos tyrimas, buvo nustatyta, kad 6% pacientų turėjo kitą patologiją, bet ne IS, o CNS pirminiai navikai buvo patohistologiškai diagnozuoti 0,57% atvejų [14]. Aprašytas klinikinis atvejis, kai demielinizuojanti plokštelė galimai patyrė neoplastinę transformaciją arba maža oligodendroglioma lėtai transformavosi į piktybinį naviką. Gerai diferencijuotos gliomos, kurioms priklauso ir oligodendroglioma, – tai navikas, dažniausiai nekau- piantis kontrasto su minimaliu masės efektu ir be edemos požymių, izointensinis arba hipointensinis MRT T1 ir ho- mogeniškai hiperintensinis MRT T2 režimais. Jame gali būti stebima kalcifikacija. Jis auga lėtai, bet dauguma atve- jų gali neprognozuojamai transformuotis į piktybinę „*high grade*“ gliomą [6].

Nedaug yra žinoma apie galimą IS imunomoduliuojan- čio (LEM) gydymo interferonu beta (IFN beta) įtaką gliomų vystymuisi IS pacientams. IS gydyti skiriami IFN beta pristabdo IS progresavimą, retina paūmėjimus, mažina jų išreikštumą, t. y. teigiamai veikia ligos eigą ir paciento gy- venimo kokybę. Antra vertus, vaistais veikiant pakanka- mai jaunų pacientų imuninę sistemą, visada reikėtų įvertinti ne tik gydymo naudą, bet ir potencialiai galimą riziką. Kol kas nėra žinomi visi ilgalaikio LEM gydymo šalutiniai reiškiniai. IFN beta pasižymi ne tik potencialiu antivirusiniu ir imunologiniu poveikiu, bet taip pat turi ir antiprolif- eracinį, apoptozę indukuojantį ir antiangiogeninį veikimo mechanizmus, todėl nuo 1980 m. yra vartojami kaip anti- navikiniai vaistai nuo įvairaus vėžio, taip pat ir gliomų. Visgi ilgalaikis IFN beta taikymas galėtų turėti įtakos gliomai išsivystyti IS pacientams, kadangi aprašyti atvejai, kai IS pacientams, vartojantiems glatiramero acetatą ir IFN beta, išsivystė vėžys [15]. Apžvelgus literatūrą iki 2006 metų, aptiktas aprašytas tik vienas gliomos atvejis IFN beta gydomam IS pacientui. Vėliau tokių atvejų buvo aprašyta daugiau [16]. Nurodoma, jog tokią kombinuotą patologiją turintys pacientai į LEM gydymą dažniausiai re- agavo gerai, jiems paūmėjimai buvo retesni, tačiau, juos stebint dinamikoje, papildomai atsirado simptomų, kurie nėra būdingi IS. Tai buvo naujai atsiradę epilepsijos prie- puoliai su reta antrine generalizacija, afazija su galvos pa- sukimu ir hemiplegija. Sergant IS, epilepsijos dažnumas siekia 2%, daugiausia epilepsija išsivysto vėlyvesnėse IS stadijose. Dažniausi yra generalizuoti toniniai kloniniai priepuoliai be arba su fokaline pradžia, tačiau gali būti su- tinkamos įvairios epilepsijos formos [17]. Nurodoma, kad IS pacientui, naujai pasireiškus netipiškiems IS sympto- mams, MRT tyrimas turi būti kartojamas siekiant ekskliu- duoti kitą patologiją, tokią kaip, pvz., smegenų navikas. Taip pat, įtarus naviką, reikėtų atlikti biopsiją. Ją vertinant reikėtų žinoti, kad kai kurie aktyvūs IS židiniai dėl nustato- mos reakcinių astrocitų proliferacijos gali būti klaidingai interpretuojami kaip astrocitinė neoplazma, ypač intraope-

raciniuose šaldytuose preparatuose, kadangi šaldytuose preparatuose gausiai nustatoma reakcinių astrocitų. Panašūs diferencinės diagnostikos aspektai turėtų būti taikomi ir tuomet, kai pačioje IS pradžioje MRT tyrime nustatomas į tumorą panašus židinytis. Tuomet radiologinis MRT tyrimas negali pakankamai tiksliai atsakyti į klausimą, ar vizualizuojamas židinytis yra demielinizacinis, ar tai navikas, kuris pasireiškė į IS panašiais simptomais. Nauji radiologinės vizualizacijos vieno protono emisijos tomografijos, SPECT, tyrimai taip pat galėtų būti naudingi diferencijuojant smegenų tumorus nuo panašių į tumorą IS židinių. Išnagrinėjus gliomos imunobiologiją, nustatyta, kad gliomos ląstelėse yra išsidėstę interferonų alfa / beta receptoriai ir interferono gama receptoriai. Pasirodžius pirmiesiems gliomų, kurios išsivystė taikant ilgalaikį LEM gydymą, klinikinių atvejų aprašymams, buvo diskutuojama galima IFN beta įtaka naviko vystymuisi [6, 18]. Tačiau literatūroje atsiradus daugiau duomenų, šiuo metu galima būtų teigti, kad IFN beta negalėtų tiesiogiai skatinti gliomos išsivystymo, taip pat interferonas beta, supresuodamas HLA klasės II ekspresiją, kartu galėtų slopinti ir pačios gliomos ląstelių augimą. Visgi, šiuo metu klinikinių įrodymų apie potencialiai teigiamą IFN taikymą gliomoms gydyti nepakanka. Pagrindinis navikų gydymas – chirurginis. Radikali operacija įmanoma tik esant ribotam intracerebriniam gerybiniam navikui. Piktybinio intracerebrinio naviko atveju šalinama visa matoma naviko masė, atliekama vadinamoji vidinė dekompresija. Radikalumas visada būna abejotinas, todėl po operacijos taikomas radioterapinis, chemoterapinis ar sudėtinis gydymas. Jei neurochirurginės operacijos metu oligodendroglioma pašalinama nepakankamai radikaliai, siūlomas spindulinis gydymas [19, 20].

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė V. J., 49 metų amžiaus moteris, atvykusi skundėsi priepuoliais, trunkančiais iki kelių sekundžių, kai staiga sustingsta, žiūri į vieną tašką. Tokie priepuoliai kartojasi nuo 1 iki 3 kartų per savaitę ir atsirado nuo 2009-05 mėn., t. y. prieš 3 mėnesius. Vargina kojų silpnumas, labiau kairiosios, kojos sustingusios, sutrikęs imperatyvus pobūdžio šlapinimasis, šlapinasi dažnai ir po nedaug. 2009-08-12 atliktas elektroencefalografijos (EEG) tyrimas, registruotas spilepsiforminis aktyvumas abipus kaktos, smilkinių srityse, kylantis kairėje kaktos srityje. Anamneze pacientė susirgo prieš 10 metų, kai pajuto tirpimus kojose, kojų silpnumą ir nuovargį einant. Tuomet buvo konsultuota neurologo, nustatyta centrinė apatinė pararezė ir ataksija. Buvo atliktas galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, kuriuo nustatyti demielinizuojantys židiniai, būdingi išsėtinei sklerozei (IS), nustatyta IS diagnozė. 2005, 2007 metais kartojosi ligos paūmėjimai, kurie buvo gydyti stacionare plazmaferezėmis, ligos eiga vertinta kaip recidyvuojanti remituojanti. Pakartojus galvos smegenų MRT 2008-02-22 vertinta, kad pakitimai būdingi IS. 2008-05 mėn. dėl paūmėjimo gydyta

VUL SK Neurologijos skyriuje, kai buvo nutirpusios kojos ir dešinysis šonas. Atlikta stuburo kaklinės dalies MRT, nustatyti stuburo kaklinės dalies nugaros smegenų C2 ir C5 demielinizacijos židiniai, nekaupiantys kontrasto. Atliktame somatosensorinių potencialų tyrime nustatytas impulso laidumo laiko sulėtėjimas centriniais takais. Atlikta liumbalinė punkcija ir smegenų skysčio ištyrimas: rastas imunoglobulinų G / albuminų santykio padidėjimas 1,8 (norma iki 0,77) ir išsiskyrė oligokloninės juostos likvoroje. Nuo 2008-05 mėn. pradėtas skirti imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta-1a (IFN beta-1a), s. Avonex 30 mg × 1 k. per savaitę į raumenis. Vartojant INF beta-1a, jokių reikšmingų šalutinių reiškinų nestebėta, imunomoduliuojantį gydymą toleravo gerai. Dėl naujai atsiradusių epilepsijos priepuolių nuo 2009-08 mėn. buvo paskirtas prieštraukulinis gydymas karbamazepinu, kurio fone suintensyvėjo galvos svaigimas, todėl preparatas buvo pakeistas į okskarbazepiną, s. Trileptal 300 mg 1 tab. × 2 k./d. Priepuoliai vaisto nuo epilepsijos fone nebesikartojė. 2009-11-26 hospitalizuota į VUL Santariškių klinikų Nervų ligų skyrių ištirti ir gydymo taktikai nustatyti. Objektivi būklė atvykus: asteninio kūno sudėjimo, AKS – 115/70 mmHg, širdies veikla ritmiška – ŠSD 65 k./min. Plaučiuose vezikulinis alsavimas. Pilvas minkštas, palpaujant neskausmingas. Neurologinė būklė: sąmoninga, orientuota, į klausimus atsako prasmingai. Galviniai nervai: horizontalus I laipsnio nistagmas į abi puses. Jutimai: hipestezija kairėje kojoje, prailgėjęs vibracinis jutimas kojose abipus. Kojas sunkiau palaiko, apatinis Bare s. teigiamas abipus, daugiau kairėje. Kairiosios kojos jėga – proksimaliai 4 balai, dešniosios – 4+ balai. Sausgysliniai refleksai gyvesni iš kairės. Pilvo sienelės odos refleksų nėra. Patologiniai Babinskio simptomai abipus teigiami. Koordinacinius mėginius PNM ir KKM atlieka su ataksija, blogiau iš dešinės. Epizodinis šlapimo užsilaikymas, imperatyvus šlapinimasis. Meninginių simptomų nėra. Negalia pagal Išplėstinės negalios vertinimo skalę (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) – 3,5 balo. Atskirų funkcijų balai: piramidinė – 3, smegenėlės – 1, kamienas – 1, jutimai – 3, dubens organai – 2, protinės funkcijos – 1, kitos funkcijos – 1.

Atlikti laboratoriniai tyrimai: bendras kraujo tyrimas: hemoglobinas – 113 g/l, kiti rodikliai normalūs, biocheminis kraujo tyrimas: kepenų funkcijos rodikliai (ALT, AST), inkstų funkcijos rodikliai, elektrolitai (K, Na), gliukozė kraujyje – norma. Atlikta 12-kos derivacijų EKG – ritmas sinusinis, atitinka amžiaus normą. Atlikta pakartotinė EEG: būdravimo EEG registruotas deformuotas alfa foninis aktyvumas su lokaliu teta aktyvumu abipus fronto-temporalinėse srityse, ryškiau kairėje. Hiperventiliacijos metu negausūs epilepsiforminiai potencialai, kylantys kairėje fronto-temporalinėje srityje. Išvada: bendriniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai su patologiniu aktyvumu abipus fronto-temporaliai ir epilepsiforminiu aktyvumu fronto-temporaliai kairėje su neišreikšta antrine generalizacija.

Atliktas galvos smegenų MRT tyrimas be ir su kontrastavimu (1 pav.): židinytis dešinėje frontalinėje skiltyje, gy-

rus frontalis superior $3,5 \times 2,4 \times 3$ cm dydžio, kortikaliai-subkortikaliai, su masės efektu, T2 heterointensinio signalo, nedidele perifokaline edema; bei lokali perifokalinė corpus calosum edema. Centrinėje darinio dalyje yra smulkių kalcinatų, pakraujavimų. Šis židinytis po i/v kontrastavimo žiedu kaupia kontrastą. Galvos smegenyse, baltojoje medžiagoje, supratentorialiai ir infratentorialiai matyti T2 hiperintensinio signalo židiniai ir T1 hipointensiniai židiniai: temporalinėse skiltyse, vidurinėse smegenyse, smegenėlėse. Vidurio struktūros nedislokuotos. Šoniniai skilveliai simetriški, HI ~ 47 mm, III skilvelis ~ 6 mm, IV skilvelis vidurio linijoje, ~ 12 mm. Subarachnoidiniai tarpai konveksitaliai nedaug praplėsti. Išvados: darinys dešinėje frontalinėje skiltyje parasagitaliai su perifokaline edema, edema corpus calosum – glialinis navikas su anaplazijos požymiais. Demyelinizaciniai židiniai galvos smegenyse supra ir infratentorialiai be aktyvumo požymių. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimas: abipus periferinis laidumo laikas – norma. Centrinis laidumo laikas abipus pailgėjęs, kairėje – daugiau. Pacientė buvo konsultuota neurologų konsiliumo ir neurochirurgo. Vertinant anamnezę, pasikeitusią kliniką, naujai atsiradusius epilepsijos priepuolius, MRT radiologinių vaizdų pokyčius, nustatyta diagnozė: galvos smegenų dešinėsios frontalinės parasagitalinės srities tumoras, simptominė epilepsija: paprasti židininiai epilepsijos priepuoliai, pablogėjimas, išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti remituojanti eiga, pablogėjimas: apatinė paraparezė, vyraujanti kairėje kojoje, dubens organų funkcijos sutrikimas, EDSS – 3,5 balo, pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo epizodas. Rekomenduotas operacinis naviko gydymas. Gydyti skirtas Sol. Dexamethasoni – 8 mg \times 3 k./d. į raumenis, Baclofen – 10 mg 1 tab. \times 3 k./d., tęstas Trileptal – 300 mg 1 tab. \times 2 k./d., Mirtazapin – 7,5 mg 1 tab. \times vakare. Imunomoduliuojantis gydymas IFN beta-1a laikinai nutrauktas siekiant išvengti šalutinių sisteminių injekcijos sukeltų reiškinų. Pacientė chirurginiam gydymui perkelta į Vilniaus greitosios pagalbos universitetinę ligoninę, Neurochirurgijos skyrių. 2009-12-02 neuronavigacija Stryker paimta punkcinė biopsija, kurios išvada: glioma G2. 2009-12-11 operuota, atlikta kraniotomija, pašalintas navikas, rezekuojant dalį gyrus cinguli ir gyrus frontais superior iki lobulus paracentralis. Po operacijos išsivystė laikina kairė hemiparezė, kairiųjų galūnių jėga palaipsniui atsistatė iki buvusio lygio, pacientė vaikšto. Žaizda sugijo pirminiu būdu. Pakartotinė patologijos išvada: oligodendroglioma G2 (2 pav.). Pratęstas reabilitacinis gydymas, tęsiamas prieštraukulinis gydymas Trileptal 300 mg \times 2 k./d. ir po 1 savaitės atnaujintas imunomoduliuojantis gydymas IFN beta-1a tomis pačiomis dozėmis. Spindulinis ar chemoterapinis gydymas taikytas nebuvo.

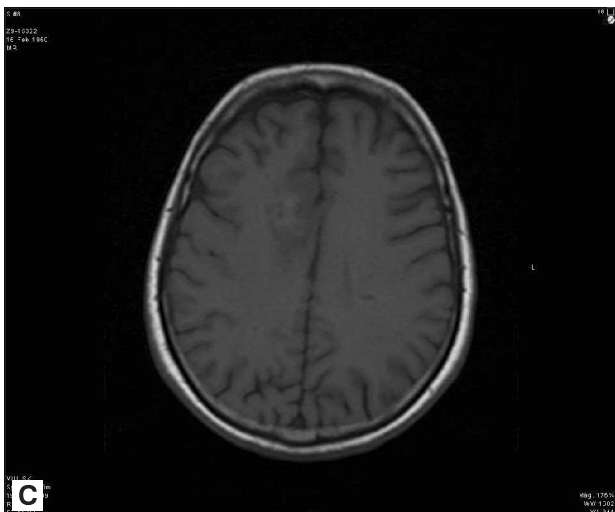
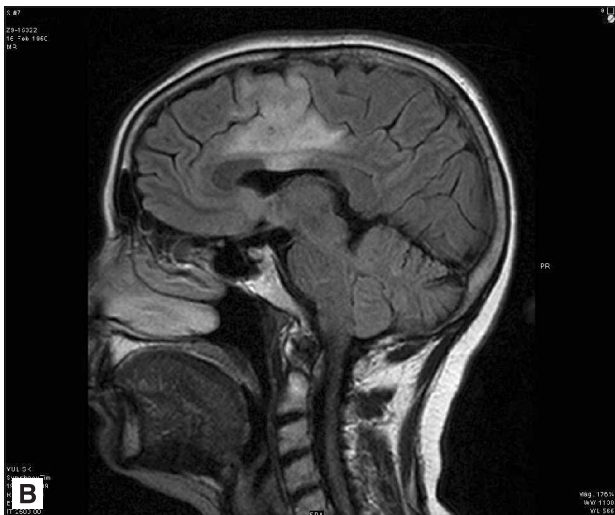
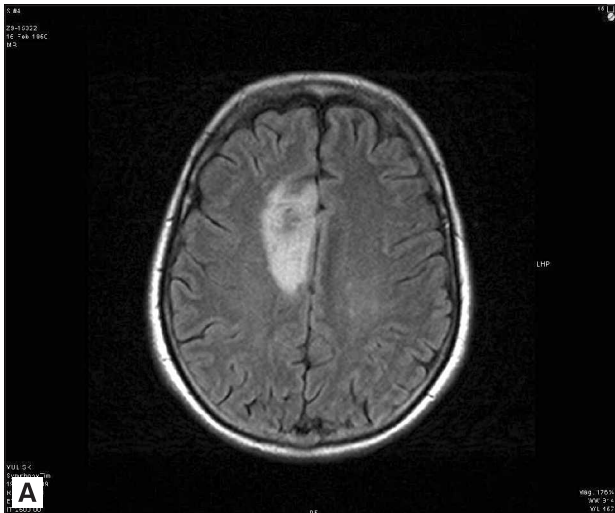
2010-03-03 neurologo apžiūros metu jaučiasi patenkinamai, svaigsta galva, silpnesnės kojos, imperatyvaus pobūdžio šlapinimosi sutrikimas, priepuoliai nesikartoja, IS paūmėjimai nesikartoja, imunomoduliuojantį gydymą toleruoja patenkinamai, kadangi kartais kartojasi šaltkrėčio epizodai po suleistos Avonexo injekcijos. Neurologiškai apžiūrint lieka ta pati simptomatika, kuri buvo stebėta prieš

operaciją, EDSS – 3,5 balo. 2010-01-27 ir 2010-04-22 pooperacinei dinamikai vertinti kartojamas galvos smegenų MRT tyrimas (3, 4 pav.). Paskutiniame MRT tyrime nurodoma: būklė po dešinėsios frontalinės skilties tumoro rezekcijos. Rezekcijos ložė užpildyta likvoro intensyvumo skysčiu su hiperintensinio turinio komponentu – pooperaciniai audinio pakitimai. Aplink rezekcijos ložę hiperintensinė T2, T2 dark fluid zona – perifokalinė edema gliozės fone, lyginant su 2010-01-27 – be ryškesnės dinamikos. Kontrastavus, stebimas padidintas kaupimas dangaluose šalia rezekcijos ložės. Abiejų pusrutulių baltojoje medžiagoje, paraventrikuliariai palei šoninius skilvelius, corpus calosum, kamiene, smegenėlių kairiojoje korytėje hiperintensiniai židiniai, vietomis susiliejęs, T2, T2 dark fluid sekose ir izo-hipodensiniai T1 sekose. Kakle stebimi 2 T1 hipointensiniai židiniai. Kontrasto kaupimo židiniuose nestebėta.

Pacientė toliau stebima neurologo IS kabinete kas 3 mėnesius, tęsiamas LEM gydymas.

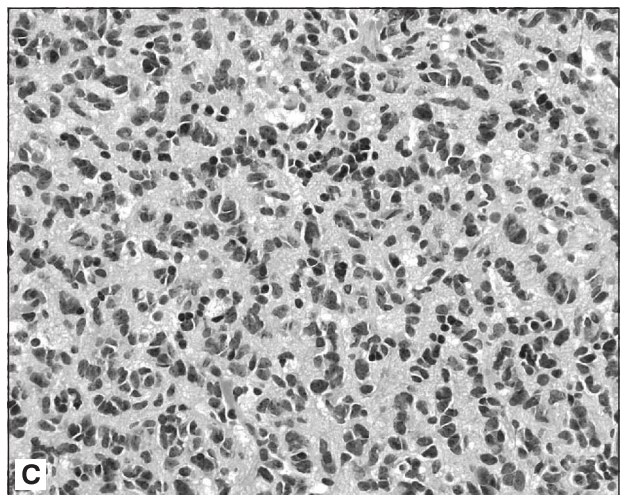
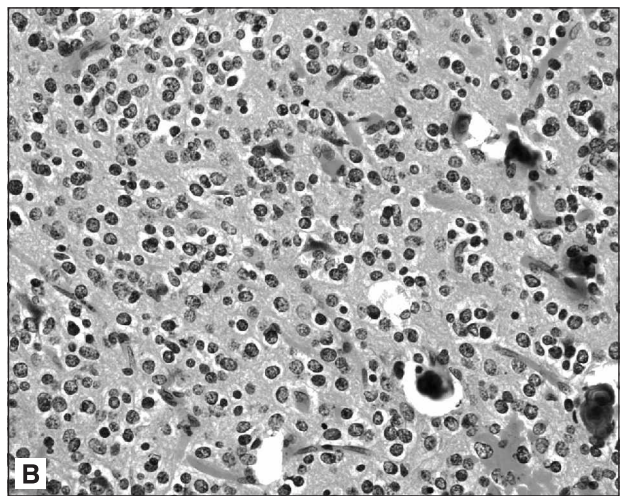
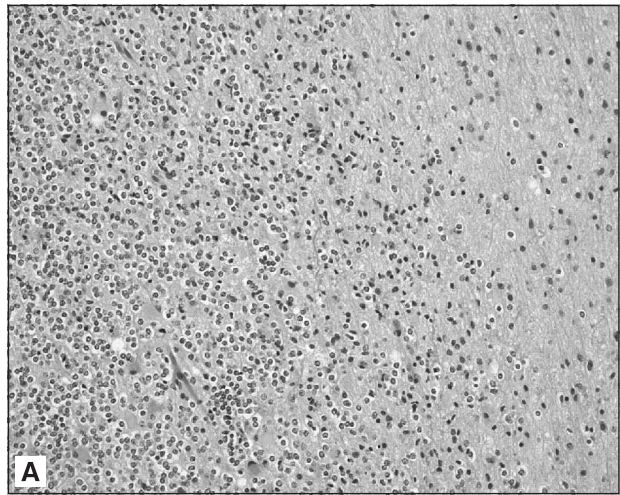
APTARIMAS

Straipsnyje aptariamas retas atvejis, kai pacientei, kuriai IS nustatyta kliniškai ir patvirtinta radiologiniais, neurofiziologiniais bei imunologiniais laboratoriniais tyrimais, kuri metus buvo gydoma IFN beta, atsiradus naujai simptomatikai, epilepsijos priepuoliams, buvo diagnozuota nauja patologija, patvirtinta biopsijos ir histologiniais tyrimais – galvos smegenų navikas – oligodendroglioma II laipsnio pagal PSO. Nors pasaulyje pirmas gliomos ir IS atvejis aprašytas 1938 m., Lietuvos publikacijose ši kombinuota patologija nagrinėta nebuvo [5, 6]. Mūsų pacientė – vidutinio amžiaus moteris, kuriai IS simptomai pasireiškė prieš 10 metų iki pirmųjų naviko simptomų atsiradimo. Tai atitinka literatūros duomenis, kur nurodoma, jog IS pradžia – apie trečią ketvirtą gyvenimo dešimtį, o navikas pasireiškia bent dešimčia metų vėliau, t. y. apie keturiasdešimtus–penkiasdešimtus gyvenimo metus. Mūsų pacientei buvo nustatyta recidyvuojanti remituojanti IS eiga ir nedidelė negalia EDSS – 3,5 balo, nors IS sirgo pakankamai ilgai, net 10 metų. Tai rodo, jog ligos eiga buvo pakankamai gera, kas ir būtų būdinga literatūroje aprašomiems pacientams, kuriems po kelerių metų nuo IS pradžios buvo nustatytas glialinis navikas. Labai logiškas būtų paaiškinimas, kad mitotiškai aktyvūs oligodendrocitai, dėl kurių išsivysto neoplazija, kartu sukelia funkciškai efektyvią remielinizaciją, dėl ko neurologinė IS negalia progresuoja daug lėčiau [7, 12]. Sergant IS, visada reikia atkreipti dėmesį į naują atsiradusią neurologinę simptomatiką, ypač jei tai nebūdingi IS žieviniai simptomai, ir pagalvoti apie kitą patologiją, kuri gali išsivystyti greta jau nustatytos ir daug metų gydomos IS. Mūsų pacientei į tai buvo atkreiptas dėmesys, atlikti neurofiziologiniai EEG tyrimai ir neurovizualiniai MRT tyrimai, radiologui formuluojant papildomą klausimą, ar naujai atsiradusių simptomų negalėtų sukelti nauja CNS patologija, tokia kaip navikas [3]. Straipsnyje pateiktos tyrimų ir operacijos datos nurodo, kad IS pacien-



1 pav. IS ir oligodendrogioma (prieš operaciją). Matyti abiejų smegenų pusrutulių demielinizaciniai židiniai ir navikas su perifokaline edema.

Galvos smegenų MRT: A - T2W FLAIR režimas, aksialinė plokštuma; B - T2W FLAIR režimas, sagitalinė plokštuma; C - T1W režimas, kontrastinės medžiagos kaupimas, aksialinė plokštuma.

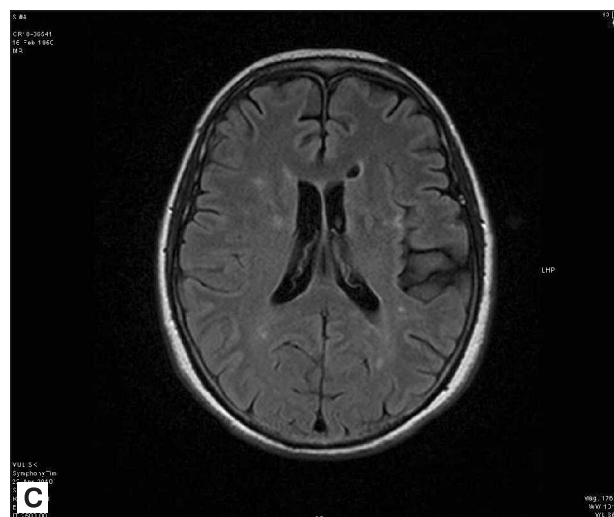
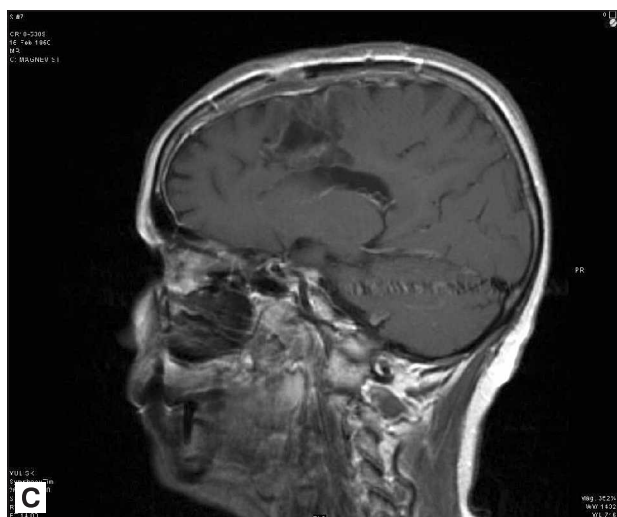
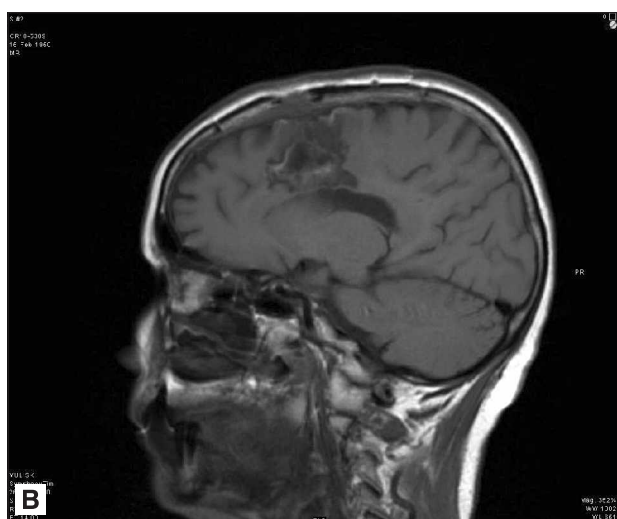
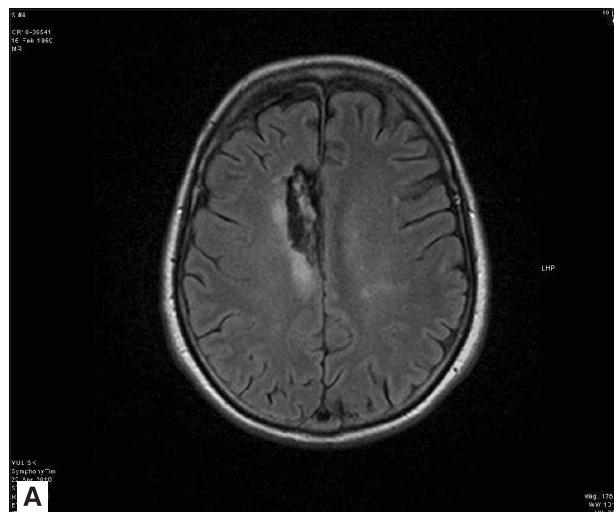
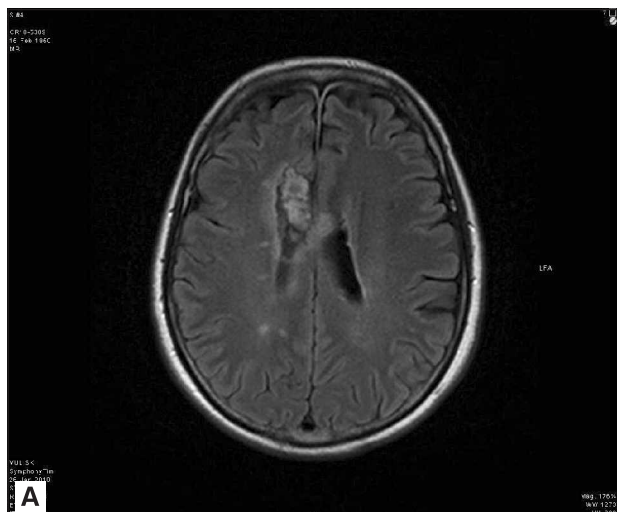


2 pav. Patologinio tyrimo išvados:

A - oligodendrogliomos (kairėje skaidrės dalyje) infiltracijos į sveiką smegenų audinį riba;

B - navikas suformuotas iš smulkių ir vidutinio dydžio ląstelių apvaliais hiperchrominiais branduoliais. Oligodendrogliomai būdingas aplink navikinę ląstelę artefaktinis prašviesėjimas („halo“) ir kalcifikatai;

C - oligodendrogliomai būdingas trabekulinis, juostelinis atipinių glijos ląstelių (oligodendrocitų) išsidėstymo variantas.



3 pav. Pašalintas tumoras (po operacijos 1 mėn.) ir IS. Matyti pooperacinė ložė dešiniojoje F gyrus superior srityje siekianti corpus callosum, su nedidele edema ir pakraujavimo likučiais.

Galvos smegenų MRT: A – T2W FLAIR režimas, aksialinė plokštuma; B – T2W FLAIR režimas, sagitalinė plokštuma; C – T1W režimas, kraštuose kontrastinės medžiagos kaupimas, sagitalinė plokštuma.

4 pav. Pašalintas tumoras (po operacijos 4 mėn.) ir IS. Matyti būklė po dešinėsios F skilties tumoros rezekcijos, be ryškios dinamikos (lyginant su vaizdu 1 mėn. po operacijos), neaktyvūs demielinizacijos židiniai.

Galvos smegenų MRT: A – T2W FLAIR režimas, aksialinė plokštuma; B – T2W FLAIR režimas, koronarinė plokštuma; C – T2W režimas, matomi IS židiniai, aksialinė plokštuma.

tei laikas nuo naujų epilepsijos simptomų pradžios iki naviko įtarimo, nustatymo ir neurochirurginio gydymo buvo pakankamai trumpas – 5 mėnesiai. Literatūroje yra aprašytas klinikinis atvejis, kai IS pacientei naujai atsiradę epilepsijos priepuoliai, taikant prieštraukulinį gydymą, nesikoregavo, ilgainiui vaistų dozės buvo didinamos. Po vieno tokio antriniai generalizuoto epilepsijos priepuolio, kai pacientė krito ir patyrė galvos smegenų traumą, atliktas galvos smegenų MRT tyrimas parodė didelio tūrio darinį galvos smegenyse, kuris patologiškai buvo verifikuotas kaip anaplastinė astrocitoma. Ji galėjo būti naujai išryškėjusios refrakterinės epilepsijos priežastis [16]. Mūsų pacientei priešepilepsinių vaistų dozės nebuvo didinamos, bet kartu buvo ieškota galimos priepuolių priežasties. Tas įtarimas pasitvirtino atlikus EEG ir pakartojus MRT tyrimą.

MRT tyrime buvo nustatytas naujai dešiniojoje frontalinėje skiltyje išryškėjęs židinytis T2 režimu heterointensinio signalo su nedidele perifokaline edema, centrinėje dalyje su kalcinatais. Tokia naviko lokalizacija yra tipiška oligodendrogliomos lokalizacijai [7]. Įtarus naviką MRT tyrimu, dažniausiai sunku neklystant įvardinti, kokia naviko struktūra. Tokiu atveju būtina atlikti įtariamo naviko biopsiją. Be jos diagnozę pavyktų patvirtinti tik po radikalių chirurginės operacijos [14]. Mūsų pacientei buvo atlikta naviko biopsija taikant neuronavigacijos sistemą, kurios metu paimta biopsija. Tik gavus atsakymą, kad tai glioma G2, buvo operuota. Oligodendroglioma buvo patvirtinta histologiniu tyrimu, nustatyta riba tarp tumoro ir sveiko smegenų audinio. Būtent „*low-grade*“ gliomas sunkiau atskirti radiologiškai nuo padidėjusios ir suaktyvėjusios IS plokštelės. Literatūra nurodo, kad būtent oligodendroglioma dažniausiai nustatomas galvos smegenų navikas sergant IS (2 pav.) [6].

Pacientė buvo sėkmingai operuota. Siekiant radikalo, kartu su naviku buvo rezekuota dalis gyrus cinguli ir dalis viršutinio frontalinio vingio medialinės užpakalinės dalies iki lobulus paracentralis, todėl kairioji hemiparezė trumpam buvo pagilėjusi, bet negalia greitai regresavo iki priešoperacinės. „*Low-grade*“ gliomų (I ir II PSO) gydymas – išskirtinai chirurginis, radikalus pašalinimas. Todėl mūsų pacientei spindulinis gydymas nebuvo taikytas. Literatūroje aprašyti keli atvejai, kai IS pacientams buvo taikytos navikui apskaičiuotos švitinimo dozės ir tai turėjo neigiamą įtaką klinikinei išeičiai. Autoriai daro išvadą, kad pacientui, sergančiam demielinizuojančia liga, radiacinis gydymas gali būti pavojingas. Kai kurie autoriai nurodo, kad radioterapija gali provokuoti IS paūmėjimus [21, 22].

Po operacijos prieštraukulinio gydymo fone traukuliai nebesikartoja, neurologinė būklė stabili, pacientei toliau tęsiamas IS gydymas LEM vaistu, atnaujinus IFN beta-1a intraraumenines injekcijas.

IŠVADOS

VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre dešimt metų nuolat stebint daugiau kaip 2000 pacientų su išsėtine skleroze, tai pirmas atvejis, kai IS pacientui nustatytas naujai

išsivystęs CNS navikas – oligodendroglioma. Nors tai labai reta ligų kombinacija, norėtume atkreipti dėmesį, kad patvirtintos IS metu, atsiradus naujiems neurologiniams simptomams, kurie nėra tipiški IS, reikėtų pagalvoti ir apie galimai kitą patologiją, pakartotinai atlikti vizualinius ir kitus tyrimus, kurie patikslintų esamą klinikinę diagnozę. Tik tuomet galima parinkti pakankamai efektyvų, šiuo atveju, radikalų chirurginį, gydymą ir pagerinti paciento gyvenimo kokybę bei ilgalaikę IS prognozę.

Gauta:
2010 05 11

Priimta spaudai:
2010 05 17

Literatūra

1. Miller D, Compston A. The differential diagnosis of multiple sclerosis. In: Compston A, ed. Multiple sclerosis. McAlpine, Churchill Livingstone, 2006; 389–446.
2. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007; 13: 57–72.
3. Lucchinetti CF, Hohlfeld R. Multiple sclerosis III. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
4. Chaury A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: Expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurology* 2006; 5: 841–52.
5. Isidori A, Caroli E, Frati A, et al. Multiple sclerosis and glioma clinical remarks on 10 cases and critical review of literature. *Journal of Neurosurg Sci* 2004; 18: 129–33.
6. Sega S, Hovrat A, Popovic M. Anaplastic oligodendroglioma and gliomatosis type 2 in interferon-beta treated multiple sclerosis patients, Report of two cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006; 108: 259–65.
7. Green AJ, Bollen AW, Berger MS, et al. Multiple sclerosis and oligodendroglioma. *Multiple sclerosis* 2001; 7: 269–73.
8. Berger MS, Wilson CB. The gliomas. Philadelphia: Saunders, 1999.
9. Hauser S, Goodin D. Multiple sclerosis. In: Braunwald E, et al. *Harrisons principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill, 2001.
10. Thomas DGT, Graham London DI. Brain tumours: scientific basis, clinical investigation and current therapy. Boston: Butterworths, 1980.
11. Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis: genetics of multiple sclerosis. *Semin Neurology* 2008; 28(1): 7–16.
12. Shuangshoti S, Hjardeemaal GM, Ahmad Y, et al. Coexistence of multiple sclerosis and intracranial glioma. Report of a case and review of the literature. *Clinical Neuropathology* 2003; 22(6): 304–8.
13. Thangarajh M, Masterman J, Hillert S, et al. A proliferation-inducing Ligand (APRIL) is expressed by astrocytes and is increased in Multiple Sclerosis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2006; 65: 92–8.
14. Engel T. A clinico-pathoanatomical study of multiple sclerosis diagnosis. *Acta Neurol Scandinavica* 1988; 78: 39–44.
15. Achiron A, Barak Y, Gail M, et al. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treatm* 2005; 89: 265–70.
16. Werneck L, Scola R, Arruda W, et al. Glioma and multiple sclerosis. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 469–74 [Medline].
17. Ghezzi A, Montazini R, Basso P, et al. Epilepsy in multiple sclerosis. *European Neurology* 1990; 30: 218–23.

18. Terada H, Kamata N. Contribution of the combination of 201 Tl SPECT and 99mTcO₄ SPECT to the differential diagnosis of the brain tumors and tumor-like lesions. *Journal of Neuroradiology* 2003; 30: 91–4.
19. Budrys V. *Klinikinė neurologija*. Vilnius: Vaistų žinios, 2009.
20. Lama A, Gomez PA, Boto GR, et al. Oligodendroglioma and multiple sclerosis. A case report. *Neurochirurgia* 2004; 15: 378–83.
21. Murphy CB, Hasimoto SA, Graeb D, Thiessen BA. Clinical exacerbation of multiple sclerosis following radiotherapy. *Archives Neurology* 2003; 60: 273–5.
22. Pakos EE, Tsekeris PG, Chatzidimou K, et al. Astrocytoma-like multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007; 107: 152–7.

R. Kizlaitienė, U. Kšanas, D. Petroška, T. Budrys

MULTIPLE SCLEROSIS AND OLIGODENDROGLIOMA

Summary

Although patients with both multiple sclerosis (MS) and glioma are rare some observations describe a causal relationship between these conditions. MS may have a quite variable clinical presentation and may simulate or masquerade other CNS diseases. Attention is paid to atypical MS clinical and radiological symptoms. Application of radiological imaging methods proves that there might be a coincidence of MS and CNS neoplasm in the

same patient. In this article we describe a rare case of MS patient treated with immunomodulating drug who developed a primary glial tumor during the clinical course. 49 years old female patient started to complain of seizures. EEG was performed and paroxysmal activity arising from the left frontal lobe was registered. 10 years before relapsing remitting MS course was diagnosed, confirmed by positive oligoclonal bands in cerebrospinal fluid, elevation of IgG index, time prolongation in somatosensory evoked potentials, and spinal cord MRI C5 demyelinated lesion with no gadolinium (Gd) enhancing. Immunomodulating treatment with interferon (IFN) beta 1a, im was started. Due to new epileptic seizures treatment with antiepileptic drug was started and brain MRI was repeated showing mass in right parasagittal frontal lobe with signs of brain edema, specific to glial brain tumor. Biopsy applying neuronavigation was performed and after confirming the glioma G2 tumor, neurosurgical operation was performed. Temporal left side weakness after operation was observed, with the previous EDSS 3,5 and treatment with IFN beta-1a, im was restarted. In our experience with more than 2000 MS patients during last ten years, this is the first observation of coincidental primary CNS tumor and MS. New atypical symptoms appearing on MS course require repetition of MRI with the aim to diagnose other rare CNS diseases. Low grade glial tumors sometimes may be difficult to diagnose based on neuroimaging techniques. It requires biopsy or radical removal. The use of beta IFN is unlikely to be related to the development of glioma, due to suppressing of MHC class II expression. Although IFN potentially inhibit the growth of glioma cells there are not current evidence of a therapeutic use in gliomas.

Keywords: oligodendroglioma, multiple sclerosis, atypical neurological and MRI features in multiple sclerosis.