
Reti sergančiųjų išsėtine skleroze simptomai ir sindromai: literatūros apžvalga ir klinikinių atvejų pristatymas

I. Levutaitė*
E. Sakalauskaitė-Juodeikienė**
R. Kizlaitienė**
G. Kaubrys**

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Neurologijos ir neurochirurgijos
klinika, Neurologijos centras*

Santrauka. Išsėtinė sklerozė – lėtinė uždegiminė autoimuninė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, pažeidžianti pilkosios ir baltosios smegenų medžiagų mielina, sukelianti aksonų netekimą. Išsėtinė sklerozė yra pagrindinė įgytos neurologinės negalios priežastis jauno amžiaus asmenims. Kadangi sergamumas šia liga pasaulyje didėja, dažniausios ligos sindromus ir simptomus (regos nervo neuritą, piramidinę, smegenėlinę ir kitą įprastą simptomatiką, pasireiškiančią paūmėjimų metu) gydytojai nesunkiai atpažįsta. Tačiau išsėtinė skleroze sergantiems ligoniams gali pasireikšti ir reti simptomai bei sindromai. Kai kurie iš jų nėra specifiški išsėtinei sklerozei, todėl yra daug rečiau diagnozuojami, gali sutrikdyti pacientų kasdienę veiklą ir neigiamai paveikti jų sveikatos būklę, atidėti gydymo pradžią. Retų simptomų ir sindromų spektras varijuoja nuo sensorinių jutimo sutrikimų (Lermit simptomas,openhaimo ranka), regos fenomenų (Pulfricho, Uthofo fenomenai), paroksizminių simptomų, judėjimo sutrikimų iki epilepsijos, miego ir termoreguliacijos sutrikimų. Šiame straipsnyje apžvelgiami retų išsėtinė skleroze sergančių ligonių simptomų patofiziologiniai mechanizmai, klinikiniai požymiai, diferencinė diagnostika, trumpai aptariamos gydymo galimybės, pristatomi svarbiausių klinikinių tyrimų rezultatai ir pateikiami du Vilniaus Išsėtinės sklerozės centre 2011 m. užregistruotų retų sindromų klinikiniai atvejai.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, Lermit simptomas, Pulfricho fenomenas, Uthofo fenomenas, Openhaimo ranka, toniniai spazmai, hipotermija, epilepsija, miego sutrikimai.

Neurologijos seminarai 2017; 21(71): 59–65

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė uždegiminė autoimuninė demielinizuojanti liga, pažeidžianti pilkosios ir baltosios smegenų medžiagų mielina, sukelianti aksonų netekimą. IS yra dažniausia demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga ir pagrindinė įgytos neurologinės negalios priežastis jauno amžiaus asmenims [1]. IS yra diagnozuota maždaug 490 000 pacientų Europos Sąjungoje (ES), sergamumas IS vidutiniškai siekia 100/100 000 ES gyventojų [2]. Įrodyta, kad jau ankstyvose IS stadijose vyksta išplitusi ir negrįžtama aksonų degeneracija [3]. Nors IS etiologija nėra nustatyta, tačiau manoma, kad autoreaktyvūs T-limfocitai lemia uždegiminį CNS audinio pažeidimą ir IS plokštelių susidarymą [4].

Iki šiol neatrastas vaistas, kuris galėtų išgydyti nuo IS, o vaistai, slopinantys imuninės sistemos funkcijas, kartais sukelia reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. Nepaisant to, ligos eigą modifikuojančių vaistų (LEMV) atradimas ir naudojimas klinikinėje praktikoje pagerino pacientų, ser-

gančių recidyvuojančiomis IS formomis, būklę. Nors LEMV ir neišgydo nuo IS bei neatitaiso pokyčių, jau įvykusių CNS, tačiau padeda kontroliuoti ligos procesą, sumažindami imuninės sistemos sukeltą uždegimą [5]. Klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad LEMV užkerta kelią naujiems IS paūmėjimams, greičiau sugrąžina iki paūmėjimo buvusias funkcijas, stabdo neįgalumo progresavimą [6].

Sparčiai plintant išsėtinei sklerozei, gerėjant diagnostikai, gydytojai vis lengviau atpažįsta būdingus IS pradžios ir paūmėjimų simptomus, tokius kaip regos nervo neuritas, piramidinė, smegenėlinė ir kita įprasta neurologinė simptomatika. Tačiau pasitaiko atvejų, kai pacientų simptomai nėra specifiški IS pradžiai ar paūmėjimui, todėl lieka nepastebėti arba yra sunkiai diagnozuojami net patyrusių neurologų. Šio straipsnio tikslas – supažinti „Neurologijos seminarų“ skaitytojus su retais IS fenomenais, kuriuos laiku atpažinus būtų galima išvengti brangios, netikslingos invazinės diagnostikos, laiku diagnozuoti ligą, pradėti gydymą ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

LERMIT SIMPTOMAS

Lermit simptomą (angl. *Lhermitte sign*, anksčiau vadintą „barzdaskučio kėdės“ simptomu) pirmą kartą aprašė Pierre Marie (1853–1940) ir Charles Chatelin 1917 m. [7], o

Adresas:

Eglė Sakalauskaitė-Juodeikienė
Vilniaus universiteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5220
El. paštas egle.sakalauskaitė-juodeikiene2@santa.lt

neurologas ir neuropsichiatras Jacques Jean Lhermitte (1877–1959) šį simptomą IS sergantiems ligoniams pastebėjo ir aprašė kiek vėliau, 1924 m. Lhermitte simptomas – tai elektros iškrūvį primenantis pojūtis nugaroje, pasireiškiantis lenkiant arba tiesiant kaklą, kosulio arba galūnių judesių metu, plintantis į liemenį, sėdmenis ar galūnes, trunkantis keletą sekundžių [7–9]. Lhermitte simptomas pasireiškia ne taip retai – iki 30–40 % IS sergančių pacientų, dažniausiai – pradinėse IS stadijose (gali būti pirmas klinikinis IS požymis) arba vėliau, ligos eigoje [7, 8]. Manoma, kad pagrindiniai patofiziologiniai mechanizmai yra susiję su demielinizacijos židiniiais nugaros smegenų kaklinėje dalyje (dažniausiai C4 lygyje), dėl kurių sutrinka tarpneuroniniai ryšiai, padidėja aksonų jaudrumas [7, 9].

Lhermitte simptomas nėra specifinis IS, todėl kliniškai šį fenomeną reikia diferencijuoti nuo kitų nugaros smegenų kaklinės dalies mielopatijos priežasčių: atlantoaksialinės subliuksacijos, skersinio nugaros smegenų kaklinės dalies mielito, chemoterapinių vaistų (pvz., cisplatinos) toksikumo, spindulinės terapijos poveikio nugaros smegenims, perniciozinės anemijos, stuburo kaklinės dalies tarpšlankstelinio disko protruzijos, nugaros smegenų naviko, siringomielijos, stuburo kaklinės dalies traumos, tuberkuliozinio arachnoidito ir kitų [7, 8]. Viename iš didžiausių prospektyvinių tyrimų, kuriame buvo tiriama 694 IS sergantys ligoniai, Lhermitte simptomas nustatytas 112 (16 %) pacientų. Tyrime nebuvo rasta reikšmingų korelacijų tarp Lhermitte simptomo ir amžiaus, lyties, EDSS įvertimo bei ligos trukmės [8]. Stuburo kaklinės dalies magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime demielinizacijos židiniai nustatyti 88 % IS pacientų, kuriems pasireiškė Lhermitte simptomas, o 92 % šių pacientų sukeltųjų somatosensorinių potencialų (SSSP) tyrime nustatytas sulėtėjęs nervinių skaidulų laidumas [8].

PULFRICHO FENOMENAS

Pulfricho fenomeną, arba Pulfricho efektą (angl. *Pulfrich phenomenon*) pirmą kartą aprašė 1922 m. Carl Pulfrich (1858–1927), vokiečių fizikas, kuris specializavosi optikos srityje [10]. Šis fenomenas – tai trimatės erdvės iliuzija, regos pokytis, kurio metu pacientui, stebinčiam prieš save judantį objektą, atrodo, kad objektas juda ne linija, o elipsės forma. Šį fenomeną galima išprovokuoti ir sveikiems asmenims, ant vienos akies uždėjus šviesą sugeriantį filtrą, nes Pulfricho fenomenas pasireiškia dėl skirtingo regos aštrumo tarp akių [7]. Pulfricho efektas taip pat siejamas su skirtingu gauto į žievės regos zoną signalo perdavimo laiku (t. y. skirtingomis latencijomis) [7, 10].

Pulfricho fenomenas dažniausiai atsiranda sergant arba persirgus vienpusiu regos nervo neuritu. Dar 1978 m. publikuotame straipsnyje skelbta, kad, pasitelkiant Pulfricho fenomeno mechanizmą (taikant modifikuotą Pulfricho metodą), galima teisingai diagnozuoti IS iki 93 % atvejų [11]. Antra vertus, Pulfricho simptomas būdingas ne tik IS ir regos nervo neuritui. Jis taip pat gali būti nustatomas sergant katarakta, susidarius ragenos drumstims, esant anizo-

korijai, nustačius centrinę serozinę chorioretinopatiją [7]. Pacientams būna sunku vairuoti automobilį, eiti per kelią, žaisti žaidimus su kamuoliu (pvz., futbolą). Simptomai gali paryškėti fizinio krūvio metu, blogiau apšviestose patalpose [7, 12]. Pulfricho fenomenas koreguojamas lęšiais su tam tikro tankio filtru sveikai akiai, nes tai padeda atkurti vizualinę simetriją tarp akių [7].

UTHOFO FENOMENAS

Oftalmologijos profesorius Wilhelm Uthoff (1853–1927) 1890 m. aprašė fenomeną, pasireiškiantį neryškaus matymo epizodais IS sergantiems ligoniams fizinio krūvio metu [7]. Naujausių klinikinių tyrimų duomenimis, net trečdalis ligonių, persirgusių regos nervo neuritu, patiria Uthoffo (*Uthoff*) fenomeną [7]. Literatūroje nurodomi veiksniai, sukeltys Uthoffo fenomeną: aukšta temperatūra, ryškus apšvietimas, menstruacijos, rūkymas ir kt. [7, 13]. Tikslus šio fenomeno patofiziologinis mechanizmas dar tiriamas. Manoma, kad karštis ir padidėjusi emocinė ar fizinė įtampa pakeičia įprastą laidumo mechanizmą neuronuose: pažeidžiamas mielino dangalas, atsiranda laidumo blokas, slopinamas apsauginių reguliacinių faktorių, dalyvaujančių perduodant nervinį impulsą, veikimas [7, 14].

Nustatyta, kad iki 80 % ligonių, sergančių IS, kūno temperatūros pokyčiai turi įtakos ligos klinikiniams požymiams [13]. Aktyviai sportuojant arba esant karštoje aplinkoje, be Uthoffo, gali pasireikšti ir kiti IS simptomai, pvz., parestezijos, nuovargis, diplopinis sindromas [7]. Norint išvengti nepageidaujamų simptomų, tokių kaip Uthoffo fenomenas, rekomenduojama prieš fizinę veiklą nusiprausti po šaltu dušu, ant akių palaikyti ledo maišelius, sportuojant gerti šaltus gėrimus [7]. Pastebėta, kad Uthoffo fenomenas linkęs persistuoti, jei neišnyksta per 2 mėnesius nuo regos nervo neurito pradžios [14].

OPENHAIMO RANKA

openhaimo ranka (angl. *useless hand of Oppenheim*) – retas, gydytojų sunkiai diagnozuojamas fenomenas, kurį pirmą kartą 1911 m. pastebėjo neurologas Hermann Oppenheim (1885–1919). Ligoniai skundžiasi, kad viena ranka tapo tarsi nesava, nejautri ir prarado normalią funkciją. Pacientams, kuriems pasireiškia Openhaimo rankos fenomenas, pažeistos rankos jėga būna gera, nestebima piramidinės simptomatikos [7], tačiau atsiranda ryškus giliųjų jutimų (pozicinių, vibracinių) sutrikimas, taip pat – sudėtingųjų jutimų (dviejų taškų diskriminacijos, stereognozijos) pažeidimas [15].

openhaimo rankos etiologija – nauji demielinizacijos židiniai nugaros smegenų kaklinėje dalyje, dažniausiai C3–C4 lygyje, nustatomi MRT tyrimo metu. Taip pat rekomenduojama atlikti ir galvos smegenų MRT tyrimą, ekskliuduoti kortikalius ir subkortikalius židinius bei darinius, kurie gali sukelti panašią simptomatiką, ypač pasi-

Lentelė. Paroksizminių neurologinių simptomų požymiai, pažeidimų lokalizacija

Simptomas	Požymis	Sistemos pažeidimas	Lokalizacija	Komentariai
Toninis spazmas	Judesys su distoniniu komponentu, trunka sekundes	Motorinis	Vidinė kapsulė, smegenų kojytės, nugaros smegenys	Gali sustiprėti arba atsirasti judesių, hiperventiliacijos metu
Abipusis toninis spazmas	Abipusiai toniniai judesiai	Motorinis	Pailgosios smegenys	
Paroksizminė dizartrija	Praeinanti neaiški kalba, dažnai su ataksija	Smegenėlių jungtys, žievės ir kamieno jungtys	Įvairi	
Paroksizminis niežulys, parestezijos		Sensorinės aferentinės skaidulos	Nežinoma	Trunka nuo minučių iki valandų
Paroksizminė akinezija	Praeinantis motorinės funkcijos sutrikimas	Neaiškus	Neaiški	Dažniausiai apatinėse galūnėse
Kinezigeninė choreoatetozė	Kompleksinis galūnės judesys su arba be kitų požymių	Neaiškus	Neaiški	
Paroksizminė diplopija		Neaiškus		Efektyvus karbamazepinas
Akių konvergencijos spazmas		Konvergencijos sistema vidurinėse smegenyse	Pažeidimas kamieno (<i>fasciculus longitudinalis medialis</i>)	

Pagal Rae-Grant AD. *Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. Continuum 2013; 19: 992–1006.*

reiškus astereognozėjai [16]. Neaprašytas joks specifinis šio fenomeno gydymas. Pastebėta, kad dažniausiai simptomai išnyksta paūmėjimą gydant gliukokortikoidais [7, 15].

PRAEINANTYS (PAROKSIZMINIAI) NEUROLOGINIAI SIMPTOMAI

Paroksizminiai neurologiniai simptomai – tai praeinantys stereotipiniai simptomai, trunkantys nuo kelių sekundžių iki kelių minučių, nepriskirtini tipiškiems IS paūmėjimo simptomams, epilepsijai, migrenai ar miego sutrikimams [7, 17]. Paroksizminiai simptomai gali pasireikšti keletą kartų per dieną ir kartotis kelias savaites, dažniausiai – prieš IS paūmėjimus. Tokie simptomai dažniau stebimi ankstyvoje IS stadijoje [7]. Paskelbus kohortinio tyrimo (kurio duomenys buvo rinkti nuo 1987 m. retrospektyviai, nuo 2004 m. prospektyviai, vertinant pagal McDonald diagnostikos kriterijus ir atmetus pacientus, sergančius pirmine progresuojančia IS eiga), paaiškėjo, kad iš 1396 pacientų, sergančių recidyvuojančia remituojančia ir antrine progresuojančia IS eiga, tik 1,1 % pacientų pasireiškė paroksizminiai simptomai ir 0,5 % – kiti neįprasti IS simptomai [18].

Tikslus patofiziologinis paroksizminių simptomų mechanizmas nėra aiškus, tačiau manoma, kad teigiamus simptomus (parestezijas, toninius spazmus) sukelia spontaniniai demielinizuoti neuronų iškrūviai. Teigiami fenomenai dažniau patiriami ir po hiperventiliacijos, kurios metu sumažėja laisvo užląstelinio kalcio kiekis, o tai padidina neuronų aksonų jaudrumą [7]. Kliniškai paroksizminiai simptomai gali pasireikšti įvairiais simptomais, kurie apibūdinami pagal trumpumą, pasikartojimą, stereotipiškumą. Paroksizminių neurologinių simptomų požymiai ir pažeidimų lokalizacija detaliau apibūdinami lentelėje.

Toniniai spazmai (arba paroksizminė distonija) pirmą kartą aprašyti 1958 m. [7]. Toniniai spazmai – bene geriau-

siai ištirti ir dažniausiai aprašomi paroksizminiai simptomai, pasireiškiantys IS sergantiems ligoniams. Skausmingi spazmai, išprovokuojami valingų judesių, emocijų, hiperventiliacijos ar kitų stimulų, gali pasireikšti kartu su sensoriniais simptomais (dilgčiojimu, deginimu, niežuliu) [7]. Raumenų spazmams pasireiškus vienoje kūno pusėje (rankoje, kojoje, veide), patologinis demielinizacijos židynys dažniausiai nustatomas kontralateraliniame kortikospinaliniame laide (dažniausiai – smegenų kojytėse, vidinėje kapsulėje) [19, 20]. Toniniai spazmai turėtų būti diferencijuojami nuo nugaros smegenų patologijos, arterioveninių malformacijų, galvos smegenų infarkto, toninių epilepsijos traukulių, psichogeninių priepuolių, anti-LgI1 (angl. *anti-leucine-rich glioma inactivated-1*) limbinio encefalito sukeltų traukulių, paroksizminės kinezigeninės distonijos, karpopedalinio spazmo, kurį sukelia hipokalcemija [19, 21].

Tyrimo, publikuoto 2014 m., duomenimis, iš 2 500 IS ligonių, stebėtų 10 m., judesių sutrikimai nustatyti tik 10 pacientų (stebėta chorėja, pseudoatetozė, distonija, parkinsonizmas) [22]. Vėlesnių tyrimų duomenimis, distonijos sunkumas buvo susijęs su rankų tremoro sunkumu. Tai leidžia manyti, kad tremoras ir kompleksiniai judesių sutrikimai IS sergantiems ligoniams veikiausiai yra mišrios cerebello-palido-talamo-kortikalinės kilmės [23]. Toniniai spazmai ir kiti paroksizminiai simptomai gali regresuoti savaime, taip pat regresuoja skiriant gliukokortikoidus, prieštraukulinius vaistus (karbamazepiną, gabapentiną), botulino toksino injekcijas. Vaistai nuo spastiškumo ir raumenų relaksantai dažniausiai nėra efektyvūs [7].

TERMOREGULIACIJOS SUTRIKIMAI

Jau seniai pastebėta, kad nežymios hipotermijos metu (esant 35–36 °C temperatūrai) IS sergantys ligoniai jaučiasi geriau, pagerėja jų funkcinė būklė. Tačiau nustatyta, kad

gilesnė hipotermija gali tapti neaiškios neurologinės ir sąmonės būklės pablogėjimo priežastimi [7]. Literatūroje aprašyti pavieniai hipotermijos atvejai, nustatyti IS pacientams: ligoniams, kurių rektalinė temperatūra svyravo nuo 29 °C iki 35 °C, pasireiškė IS paūmėjimui būdingi simptomai kartu su požymiais, stebimais hipotermijos metu (dizartrija, sumišimas, deliras, bradikardija, miozė, trombocitopenija) [24].

Termoreguliacijos sutrikimai, sergant IS, yra susiję su pogumburio pažeidimais. Temperatūros pokyčius gali sukelti ir pavieniai demielinizacijos židiniai galvos smegenų kamienne arba nugaros smegenyse (pvz., hipotermija stebėta esant centrinei tilto mielinolizei, mezodiencefalinei hematomai) [7, 24]. Daliai IS pacientų po pirmojo epizodo hipotermija daugiau nepasireiškė, tačiau kitiems pacientams hipotermija kartojosi [25]. Literatūroje nurodoma, kad hipotermija gali būti sėkmingai koreguota, paskyrus intraveninius gliukokortikoidus (tai hipotermiją patvirtintų kaip retą IS paūmėjimo pasireiškimą). Antra vertus, kitiems IS pacientams hipotermija buvo sėkmingai koreguota paskyrus dideles tiamino dozes (pvz., 600 mg tiamino per parą į veną), todėl kiti autoriai mano, kad hipotermiją gali sukelti ne tik židiniai pogumburyje, bet ir tiamino stoka [7].

Hipertermija – itin retas reiškinys pacientams, sergantiems IS. Literatūroje 2013 m. aprašytas vienas izoliuotos hipertermijos atvejis pacientui, sergančiam IS: rasti abipusiai demielinizacijos židiniai pogumburyje, nustatyta pakitusi cirkadinė kūno temperatūra [7].

EPILEPSIJA

Epilepsijos priepuoliai pasireiškia 3–4 % IS sergančių ligonių, tai yra 3 kartus dažniau nei bendroje populiacijoje [7]. Nustatomi įvairūs priepuolių tipai: židininiai su ar be sąmonės ir suvokimo sutrikimais, židininiai su išplitimu į abu pusrutulius, toniniai kloniniai, traukulinė būklė [7, 26]. Pastebėta, kad epilepsijos sindromas dažniau susijęs su progresuojančiomis IS eigomis [7]. Lokalus ir generalizuotas smegenų žievės bioelektrinio aktyvumo sulėtėjimas elektroencefalografijos (EEG) tyrimo metu registruotas 60–100 % IS ligonių. Tačiau yra sudėtinga interpretuoti šiuos duomenis – skiriasi tyrimų tipai, EEG monitoravimo laikas ir kiti parametrai [7].

IS – ne tik baltosios, bet ir pilkosios CNS medžiagos liga [27, 28], tačiau nežinoma, kodėl tik nedidelei daliai IS ligonių, kuriems nustatoma pilkosios medžiagos pažeidimų, išsivysto epilepsija [26]. Vieni autoriai mano, kad tam tikrų pilkosios medžiagos vietų pažeidimai dažniau provokuoja traukulius [27]. Klinikiniame tyrime buvo lyginti recidyvuojančios remituojančios (RR) eigos IS pacientai, kuriems pasireiškė epilepsijos priepuoliai, su kita IS ligonių grupe, kurioje priepuolių nebuvo, ir nustatyta, kad daugumai IS ligonių epilepsijos priepuolių kilmės vieta buvo smilkininė skiltis [26]. Multimodalinės 3T MRT analizės metu priepuolius patiriančių ligonių grupėje rasta pavienių ar difuzinių židinių pakitimų pilkojoje smilkininė skil-

ties medžiagoje (tai sudarė 13,5 % pacientų, kuriems pasireiškė epilepsijos priepuoliai), ypač hipokampe ir limbinėje sistemoje [26]. Manoma, kad IS židiniai smilkininė skilties pilkojoje medžiagoje mažina slopinančių interneuronų skaičių galvos smegenų žievės IV ir VI sluoksniuose. Tai didina traukulių riziką [28]. Verta prisiminti, kad epilepsijos priepuolius gali provokuoti ir IS gydyti skiriami vaistai, pvz., staiga nutraukus baklofeną, gali pasireikšti traukulinė būklė. Taip pat traukulinis sindromas aprašytas ir vartojant ilgo atpalaidavimo dalfampridiną, kuris stimuliuoja demielinizuotus aksonus [7].

Epilepsijos priepuoliai valdomi, ligoniui skiriant karbamazepiną. Literatūroje nurodoma, kad kiek geresni rezultatai pasiekti vartojant lamotriginą ar gabapentiną [7].

MIEGO SUTRIKIMAI

Nuovargiu skundžiasi dauguma IS sergančių pacientų, todėl dažniausiai manoma, kad nuovargis – viena iš uždegiminio proceso, vaistų poveikio ar ligos psichologinių pasekmių. Tačiau vertėtų nepamiršti, kad dieną patiriamas nuovargis yra susijęs ir su įvairiais miego sutrikimais. Kai kurie autoriai siūlo visiems IS sergantiems ligoniams, kurie skundžiasi dideliu nuovargiu ir patologiniu mieguistumu dieną, atlikti polisomnografijos (PSG) tyrimą [29]. Klinikiniuose tyrimuose daugiau nei pusei IS pacientų nustatoma reikšmingų miego sutrikimų, iš kurių dažniausi: nemiga, obstrukcinė miego apnėja, su miegu susiję judesių sutrikimai, paradoksinio (REM) miego elgesio sutrikimai ir kiti [7].

Nurodoma, kad nemigą patiria iki 40 % IS pacientų [7]. Ji dažniausiai yra susijusi su kitais miego sutrikimais, tokiomis kaip obstrukcinė miego apnėja, su miegu susiję judesių sutrikimai, REM miego elgesio sutrikimai ir kt. Siekiant pagerinti nemigą patiriančių ligonių būklę, rekomenduojama palaikyti stabilią IS eigą, taikyti ne tik medikamentinį, bet ir psichologinį gydymą (pvz., elgesio terapiją ar kitą psichoterapiją), gerinti miego higieną [29].

Obstrukcinė miego apnėja IS ligoniams pasireiškia panašiai kaip ir bendrojoje populiacijoje. Obstrukcinės miego apnėjos sunkumą sunku įvertinti vien klausimynais ar klinikinio ištyrimo metu, todėl dažniausiai reikalingas PSG tyrimas [7, 30]. Su miegu susiję judesių sutrikimai IS pacientams pasireiškia dažniau nei bendrojoje populiacijoje, IS pacientams būdinga sunkesnė forma [7]. Neramių kojų sindromas (NKS) buvo nustatytas 36–58 % IS sergančių ligonių, o bendrojoje populiacijoje NKS pasireiškia tik 5–15 % asmenų [7]. NKS diferencijuojamas su spastiškumu, empiriškai skiriant dopaminerginę terapiją [29]. Nikturija sukelia miego sutrikimus iki 70–80 % pacientų, sergančių IS [7].

Dar rečiau aprašomi tokie IS sergančiųjų miego sutrikimai kaip narkolepsija su katapleksija (iki 1,6 % IS pacientų [30]). Manoma, kad sutrikimo kilmė – autoimuninė: narkolepsija diagnozuojama keleriais metais anksčiau pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis, be to, jiems pasireiškia sunkesnės katapleksijos formos [31]. Pa-

cientams, sergantiems IS, demielinizacijos židiniai pogloburyje sutrikdo neuropeptido hipokretino (oreksino), atsakingo už budrumą, gamybą [29].

REM miego elgesio sutrikimas nustatomas 2,2–3,2 % IS pacientų (panašiai kaip bendrojoje populiacijoje) [30]. Periodinių galūnių judesių ar neramių kojų sindromo aptikimas REM miego fazės metu koreliuoja su negalia (didesniu EDSS balu), todėl manoma, kad šio sindromo kilmė yra ne idiopatinė, o antrinė, susijusi su IS [32].

Centrinės miego hypoventiliacijos sindromas (angl. *Ondine's curse*), pavadintas vokiečių mito apie nimfą garbei, pasireiškia kvėpavimo automatizmo praradimu užmigus ir išlikusia valingo kvėpavimo funkcija. Taigi, pacientai, vos užmigę, nustoja kvėpuoti [33]. Centrinės miego hypoventiliacijos sindromas stebėtas vienos ir abiejų pusių galvos smegenų kamieno infarktų, hemoragijų atveju, sergant neoplastinės ar infekcinės kilmės encefalitais, nepilni sindromo variantai nustatomi sunkių demielinizacinių ligų metu [33]. Aprašyti du IS pacientų staigios mirties atvejai, kai buvo rasta dauginių židinių pailgųjų smegenų srityje, atsakingoje už automatinio kvėpavimo funkcijos kontrolę [7].

KLINIKINIŲ ATVEJŲ PRISTATYMAS

Pirmoji ligonė – 27 m. amžiaus moteris, serganti išsėtine sklerozės RR eiga. 2005 m. ligonei buvo nustatytas dešinės akies regos nervo neuritas, gydytas gliukokortikoidų pulsterapija, tęsiant steroidus peroraliai. Atliktame galvos smegenų MRT tyrime abipus kaktinėse skiltyse šalia šoninių skilvelių kūnų stebėti du (11 mm dešinėje ir 5 mm kairėje) T2 hiperintensiniai židiniai. Ligonė 2009 m. gydyta dėl kairės akies retrobulbarinio neurito, dešiniojo hemisindromo. Atlikus lumbalinę punkciją, nustatytas padidėjęs IgG/albumino santykis (1,75), likvoro išsiskyrė oligokloninės juostos, regos sukeltųjų potencialų (SP) tyrime – abipus P100 latencija pailgėjusi, pakartojus gavos smegenų MRT – abipus kaktinėse skiltyse T2 hiperintensiniai židiniai be dinamikos, kairėje ties šoninio skilvelio priekiniu ragu stebėtas naujas židynys, be kontrastinės medžiagos kaupimo požymių. Ligonėi nustatyta RR eigos IS, paskirtas imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta 1a 30 g 1 k. per savaitę į raumenis, ligonė gydymą tęsė, paūmėjimų nebuvo. EDSS – 1,5 balo.

2011 m. lapkričio mėnesį ligonė kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) Išsėtinės sklerozės centrą dėl priepuolių, kurių metu sutrikdavo kalba, negalėdavo rašyti, dešinė ranka atrodė pasikeitusi, lyg nesava. Priepuoliai prasidėjo persirgus virusine infekcija, iš pradžių buvo labai dažni, kartodavosi maždaug kartą per valandą, o vėliau suretėjo iki 5–6 k. per dieną. Priepuoliai prasidėdavo staiga, trukdavo nuo kelių iki keliolikos sekundžių. Priepuolių metu pacientė sąmonės nepraradavo, suprasdavo paliepiumus, suvokė aplinką, bet negalėdavo kalbėti. VULSK Išsėtinės sklerozės centre diferencijuotas IS paūmėjimas su židininiais epilepsijos

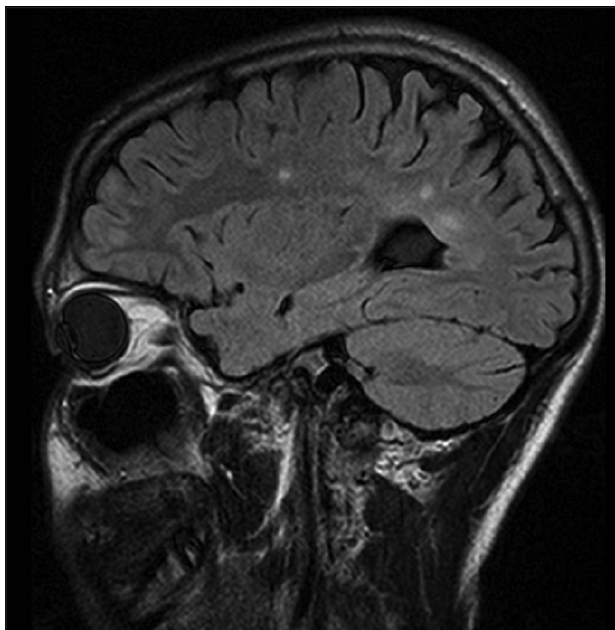
priepuoliais. Pacientei atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT), kurioje pakitimų nestebėta, ligonė konsultuota epileptologo. Atliktas EEG tyrimas – tipiškas epilepsiforminis aktyvumas neregistruotas. Ligonė diagnozei patikslinti ir gydyti hospitalizuota į Nervų ligų skyrių.

Objektyvaus ištyrimo metu nustatyta epizodinė hipestezija dešinėje rankoje, galviniai nervai – be pakitimų, galūnių jėga – abipus gera, 5 balai, piršto ir nosies mėginiai (PNM) ligonė dešinėje atliko netiksliai, sausgyslių refleksai buvo kiek aukštesni dešinėje pusėje, patologinių refleksų neišgauta. Pakartojus galvos smegenų MRT tyrimą, abipus T2 hiperintensiniai židiniai – be didesnės dinamikos, be kontrastinės medžiagos kaupimo požymių, lyginant su ankstesniais MRT tyrimais. Atlikti trys EEG tyrimai (pirmasis – po miego deprivacijos, kiti du – būdravimo ir miego EEG su ilgalaike vaizdo stebėseną), fiksuota stipri reakcija į hiperventiliaciją, miego metu išryškėjo nedidelė, nepastovi, nespecifinė asimetrija kairėje smilkininėje srityje.

Ligonė aptarta neurologų konsiliume, įvertinus visus turimus duomenis (anamnestinius, klinikinius, instrumentinių tyrimų), konstatuota, kad duomenų už epilepsijos sindromą nepakanka. Diagnozuotas RR eigos IS paūmėjimas su paroksizminiais kalbos sutrikimais, dešiniu hemisindromu. Paūmėjimui gydyti skirta Sol. Methylprednizoloni 1 g pulsterapija, iš viso sulašinta 3 g. Paroksizminiai kalbos sutrikimai išnyko jau po pirmosios gliukokortikoidų infuzijos ir nebesikartojė.

Antrasis ligonis – 19 m. amžiaus iki tol buvęs sveikas jaunuolis, 2011 m. lapkritį hospitalizuotas į VULSK Nervų ligų skyrių, skundėsi priepuoliais, kurių metu pasilpdavo, pasidarydavo nevikri dešinė ranka ir koja, sutrikdavo kalba (sunkiau išstardavo žodžius, kalba sulėtėdavo). Epizodai trukdavo apie 5–10 sekundžių, sąmonės nepraradavo. Tokie priepuoliai, pasak paciento, vargino jau apie 1,5 mėn., prasidėjo nuo 3–5, palapsniui pagausėjo iki 10–20 priepuolių per dieną. Ligonis konsultuotas VULSK IS centre, iširti antinukleariniai antikūnai (ANA), antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA), antikūnai prieš beta 2 glikoproteiną (anti-beta2-GPI Ig), D-dimerai – be patologijos. Paskyrus Gabapentino 600 mg per parą, priepuoliai suretėjo iki 5 k. per dieną. Atlikta transkranijinė spalvinė sonoskopija – intrakranijinių stenozijų nerasta. EEG tyrimuose (būdravimo, po miego deprivacijos) stebėti bendriniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai (nereguliarus sulėtėjęs alfa foninis aktyvumas su teta bangomis, pakitimai ryškesni bitemporaliai hiperventiliacijos metu), epilepsiforminis aktyvumas neregistruotas.

Objektyvaus ištyrimo metu galviniai nervai – be patologijos, galūnių jėga – abipus 5 balai, abipus gyvi sausgyslių refleksai, pėdose stebėti klonusai, koordinaciniai mėginiai – su nežymios ataksijos požymiais abipus. Atliktas galvos ir nugaros smegenų kaklinės dalies MRT: abipus periventrikuliariai ir subkortikalčiai, smegenų kamiene, smegenėlėse ir nugaros smegenų kaklinėje dalyje stebėti T2 hiperintensiniai židiniai, dalis jų nedaug kaupė kontrastinę medžiagą, abipus kaktinėse ir momeninėse skiltyse



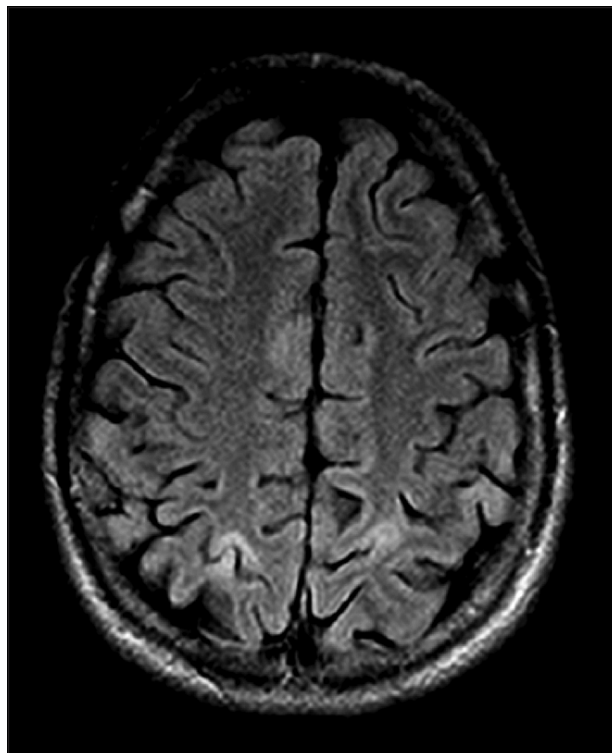
1 pav. Galvos smegenų MRT, T2 dark fluid, sagitalinis pjūvis
T2 hiperintensiniai židiniai periventrikulariai, ties corpus callosum

T2 sekose stebėti hiperintensiniai signalai žievėje (1, 2 pav.). Atlikta lumbalinė punkcija: likvoro išsiskyrė oligokloninės juostos, nustatytas padidėjęs IgG/albumino santykis (1,23). Somatosensorinių SP tyrime – pailgėjęs centrinio laidumo laikas abipus. Pakartojus EEG, nustatyti nedideli bendriniai, nespecifiniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai, ryškesni abipus smilkininėse skiltyse, paroksizminis ir epilepsiforminis aktyvumas neregistruoti.

Pacientas aptartas neurologų konsiliume, įvertinus turimus duomenis, nustatyta klinikinė diagnozė: išsėtinė sklerozė, pirmas paūmėjimas: paroksizminiai simptomai. Paskirtas gydymas Sol. Methylprednizoloni 1 g pulsterapija (iš viso 3 g), Baclofenas 10 mg per parą, Clonazepamas – 1 mg per parą. Paroksizminiai simptomai išnyko, dešiniųjų galūnių nevikrumo epizodai nesikartojo, pacientas toliau stebėtas VUL SK Išsėtinės sklerozės centre.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APTARIMAS

Straipsnyje aprašyti du retų IS fenomenų atvejai (paroksizminiai neurologiniai simptomai), diagnozuoti VUL SK Nervų ligų skyriuje 2011 m. Abu pacientai buvo jauno amžiaus, abiem ligoniams pasireiškė panaši neurologinė simptomatika: keliolika sekundžių trunkantys staigūs priepuoliai, besikartojantys keletą kartų per dieną, kurių metu triko kalba, galūnių jutimai ir motorika. Abu aprašyti ligoniniai sąmonės nepraradavo, priepuolius atsimindavo, atlikus EEG tyrimus, epilepsiforminiai pakitimai neregistruoti. MRT tyrimuose nustatyti T2 hiperintensiniai židiniai. Pirmajai ligonei IS jau buvo nustatyta anksčiau, antrajam ligoniui paroksizminiai priepuoliai tapo pirmu IS požymiu. Abiem ligoniams paroksizminiai neurologiniai simptomai



2 pav. Galvos smegenų MRT, T2 dark fluid, aksialinis pjūvis
Žievės signalo pakitimai kaktinėse ir mementinėse skiltyse abipus

buvo priskirti IS klinicinei išraiškai, ir, paskyrus gliukokortikoidų pulsterapiją, išnyko ir nebesikartojo.

IŠVADOS

Dažniausius IS sindromus ir simptomus gydytojai atpažįsta nesunkiai, tačiau ligoniams gali pasireikšti ir reti simptomai – nuo sensorinių jutimo sutrikimų (Lermit simptomas, Openhaimo ranka), regos fenomenų (Pulfricho, Uthofo fenomenai), paroksizminių simptomų, judėjimo sutrikimų iki epilepsijos, miego ir termoreguliacijos sutrikimų. Šiuos simptomus galima sėkmingai atpažinti ir laiku pradėti gydymą.

Literatūra

1. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. Clinical Neurology and Neurosurgery 2010; 112(5): 365–85.
2. Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. Journal of Neurology 2008; 255(6): 102–8.
3. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. Brain 2002; 125(10): 2202–12.
4. Willis MA, Cohen JA. Fingolimod therapy for multiple sclerosis. Seminars in Neurology 2013; 33(1): 37–44.
5. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. Current Neuropharmacology 2011; 9(3): 409–16.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359(9313): 1221–31.

7. Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum* 2013; 19(4): 992–1006.
8. Beckmann Y, Özakbaş S, Bülbül NG, Kösehasanoğulları G, Seçil Y, et al. Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica* 2015; 115(4): 605–8.
9. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: the current status. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015; 18(2): 154–6.
10. Ell JJ, Gresty MA. Uniocular Pulfrich phenomenon: an abnormality of visual perception. *The British Journal of Ophthalmology* 1982; 66(9): 610–3.
11. Wist ER, Hennerici M, Dichgans J. The Pulfrich spatial frequency phenomenon: a psychophysical method competitive to visual evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1978; 41(12): 1069–77.
12. O'Doherty M, Flitcroft DI. An unusual presentation of optic neuritis and the Pulfrich phenomenon. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2007; 78: 906–7.
13. Humm AM, Beer S, Kool J, Magistris MR, Kesselring J, Rösler KM. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115(11): 2493–501.
14. Fraser CL, Davagnanam I, Radon M, Plant GT. The time course and phenotype of Uhthoff phenomenon following optic neuritis. *Multiple Sclerosis* 2012; 18(7): 1042–4.
15. Kamogawa K, Okuda B. Useless hand syndrome with astereognosis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4(1): 85–7.
16. Coleman RJ, Russon L, Blanshard K, Currie S. Useless hand of Oppenheim – magnetic resonance imaging findings. *Postgraduate Medical Journal* 1993; 69(808): 149–50.
17. Yilmaz S, Serdaroglu G, Gokben S, Tekgul H. Paroxysmal dystonia as a rare initial manifestation of multiple sclerosis. *Journal of Child Neurology* 2011; 26(12): 1564–6.
18. Ehling R, Bsteh G, Di Pauli F, Hegen H, Auer M, Obermair K, et al. Rethinking the importance of paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis: They do matter. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 9: 150–4.
19. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 328(1–2): 1–8.
20. Machado C, Amorim JM, Rodrigues M, Cerqueira J, Lourenço E, Pinho J. Paroxysmal dystonia as a manifestation of multiple sclerosis. *The Neurologist* 2015; 19(5): 132–4.
21. Roman-Filip C, Ungureanu A, Cernuşcă-Miţaru M. Painful tonic spasms and brainstem involvement in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2016; 50(1): 55–8.
22. Potulska-Chromik A, Rudzinska M, Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A, Szczudlik A, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Clinical and neuroimaging correlation of movement disorders in multiple sclerosis: case series and review of the literature. *Folia Neuropathologica* 2014; 52(1): 92–100.
23. Van der Walt A, Buzzard K, Sung S, Spelman T, Kolbe SC, Marriott M, et al. The occurrence of dystonia in upper-limb multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2015; 21(14): 1847–55.
24. White KD, Scoones DJ, Newman PK. Hypothermia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996; 61(4): 369–75.
25. Sullivan F, Hutchinson M, Bahandeka S, Moore RE. Chronic hypothermia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1987; 50(6): 813–5.
26. Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, De Luca A, Pizzini FB, Ricciardi GK, et al. Epilepsy in multiple sclerosis: the role of temporal lobe damage. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(3): 473–82.
27. Van Munster CE, Jonkman LE, Weinstein HC, Uitdehaag BM, Geurts JJ. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience* 2015; 303: 446–61.
28. Nicholas R, Magliozzi R, Campbell G, Mahad D, Reynolds R. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2016; 22(1): 25–35.
29. Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2015; 15(5): 21.
30. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2015; 21(3): 342–9.
31. Martinez-Orozco FJ, Vicario JL, Villalibre-Valderrey I, De Andres C, Fernandez-Arquero M, Peraita-Adrados R. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *Journal of Sleep Research* 2014; 23(4): 414–9.
32. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Sieb JP, Wernicke KD, Paul F. Periodic limb movements during REM sleep in multiple sclerosis: a previously undescribed entity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11: 2323–9.
33. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publication Division, 2005.

I. Levutaitė, E. Sakalauskaitė-Juodeikienė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys

UNUSUAL SYMPTOMS AND SYNDROMES IN MULTIPLE SCLEROSIS: REVIEW OF LITERATURE AND CLINICAL CASE REPORTS

Summary

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune demyelinating disease of the central nervous system affecting myelin of the gray and white matter and causing axonal loss. Multiple sclerosis is the leading cause of acquired neurological disability in the group of young patients. As the incidence of the disease is increasing, the most common signs (optic neuritis, pyramidal, cerebellar, and other common symptoms manifesting during the relapses) are easily recognized by the medical professionals. However, there are symptoms nonspecific for multiple sclerosis: sensory (Lhermitte sign, Oppenheim hand), visual phenomena (of Pulfrich and Uhthoff), paroxysmal symptoms, movement disorders, epilepsy, sleep, and thermoregulation disorders that are associated with demyelinating lesions in the central nervous system (cervical segments of the spinal cord, hypothalamus, temporal lobe, etc). We review these unusual symptoms of multiple sclerosis, analyze pathophysiological mechanisms and clinical features, and shortly introduce some treatment options. We also present two clinical cases with unusual multiple sclerosis symptoms that were diagnosed in Vilnius Multiple Sclerosis Centre in 2011.

Keywords: multiple sclerosis, Lhermitte sign, Pulfrich phenomenon, Uhthoff phenomenon, useless hand of Oppenheim, tonic spasms, hypothermia, epilepsy, sleep disorders.

Gauta:
2017 02 15

Priimta spaudai:
2017 02 24