

Idiopatyczny przerost opony twardej — opis przypadku

Marta Waliszewska-Prosół¹, Edyta Dziadkowiak¹, Sławomir Budrewicz¹,
Magdalena Koszewicz¹, Joanna Bładowska²

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Idiopatyczny przerost opony twardej jest rzadkim schorzeniem opon mózgowych o nieustalonej etiopatogenezie. Najczęstszymi objawami są uporczywe bóle głowy i uszkodzenie nerwów czaszkowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badań neuroobrazowych i po wykluczeniu innych przyczyn pogrubienia opon, zwykle po dłuższym czasie trwania dolegliwości. Autorzy przedstawili przypadek 73-letniego mężczyzny, u którego na podstawie obrazu klinicznego oraz badań pomocniczych rozpoznano idiopatyczny przerost opony twardej.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 2, 72–76

Słowa kluczowe: przerost opony twardej, *pachymeningitis*, bóle głowy

Wprowadzenie

Przerost opony twardej (PMH, *pachymeningitis hypertrophica*) jest schorzeniem rzadkim. W większości przypadków ma ono charakter wtórny i występuje w przebiegu chorób autoimmunologicznych, często w schorzeniach tkanki łącznej. Udokumentowano występowanie PMH w zespole Sjögrena, sarkoidozie, reumatoidalnym zapaleniu stawów, ziarniniaku Wegenera, toczniu układowym, chorobie Hashimoto i zapaleniu tętnicy skroniowej [1, 2]. Przerost opony twardej stwierdza się również w przebiegu procesów zapalnych,

na przykład w boreliozie, kile, gruźlicy, zakażeniu wirusem wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), zakażeniu wirusem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i infekcją ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) lub w procesach nowotworowych obejmujących ośrodkowy układ nerwowy, na przykład chłoniakach, rakowatości opon mózgowo-rdzeniowych lub oponiakach. Pojedyncze publikacje dotyczą PMH w przebiegu samoistnego podciśnienia śródczaszkowego [3, 4]. Trudności diagnostyczne pojawiają się w przypadkach, w których nie udaje się wskazać czynnika sprawczego, powodującego przerost opony twardej. W takich przypadkach mówimy o idiopatycznej postaci PMH.

Idiopatyczny przerost opony twardej (IHPM, *idiopathic hypertrophic pachymeningitis*) jest bardzo rzadkim schorzeniem najprawdopodobniej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się pogrubieniem opony twardej mózgowia lub rdzenia kręgowego, bardzo rzadko dotyczy obu tych lokalizacji [5]. Objawy kliniczne są podobne w postaci idiopatycznej i wtórnej. Najczęstszym, występującym u ponad 90% pacjentów objawem są uporczywe, rozlane, niecharakterystyczne bóle głowy, trwające nierzadko wiele lat. Rzadszą manifestacją IHPM jest uszkodzenie nerwów czaszkowych, ataksja mózdkowa, padaczka [6]. Rozpoznanie jest zwykle ustalane późno, na podstawie badań neuroobrazowych i po wykluczeniu innych przyczyn pogrubienia opon. Obserwuje się znaczne zmniejszenie bólów głowy po zastosowaniu leków immunosupresyjnych, w szczególności glikokortykosteroidów. W polskiej literaturze opisano do tej pory jedynie dwa takie przypadki [1, 7].

Adres do korespondencji:

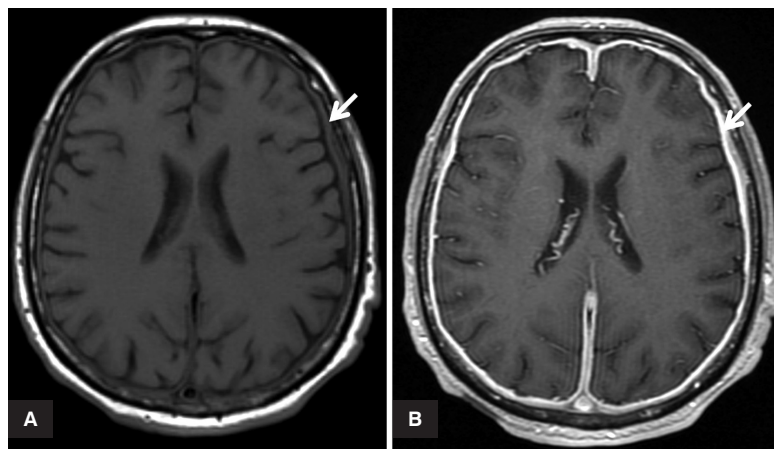
lek. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: marta.waliszewska@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 2, 72–76
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2015 Via Medica

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 73 lat został przyjęty do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w kwietniu 2013 roku, z powodu uporczywych bólów głowy, utrzymujących się od kilku miesięcy i niereagujących na standardowe leczenie przeciwbólowe. Ponadto w wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, przebyta w 2012 roku operacja tętniaka aorty brzusznej oraz zabieg plastyki przepukliny pachwinowej i pępkowej. Wywiad nie wskazywał na przebycie jakiegokolwiek procesu zapalnego, nie odnotowano także istotnych obciążeń rodzinnych.

Przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono: dodatnie objawy oponowe (sztywność karku na 4 palce, objaw Brudzińskiego łonowy i objaw Kerniga), płytszy prawy fałd nosowo-wargowy, obustronnie

zanik mięśni drobnych rąk i zaznaczony zanik mięśni kończyn dolnych, zwłaszcza odruchy głębokie w kończynach prawych, poza tym bez innych objawów ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. W badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) głowy wykonanym w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu — uogólnione pogrubienie oraz patologiczne wzmocnienie kontrastowe opony twardej całego mózgowia (ryc. 1). Pogrubiała opona sierpa mózgu oraz namiotu mózdzku dała charakterystyczny objaw „wieży Eiffla nocą” (ryc. 2). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wartości wykładników stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] 62,43 mg/l, odczyn Biernackiego [OB] 104 mm/h)



Rycina 1A, B. Obrazy T1-zależnego rezonansu magnetycznego w przekroju osiowym przed podaniem kontrastu (A) oraz po jego podaniu (B); widoczne uogólnione pogrubienie oraz patologiczne wzmocnienie kontrastowe opony twardej (zaznaczono strzałką). Badanie wykonano w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu



Rycina 2A, B. Obraz T1-zależnego rezonansu magnetycznego po podaniu środka kontrastowego w przekroju osiowym; pogrubiała opona sierpa mózgu oraz namiotu mózdzku (zaznaczono strzałką) (A) tworzy charakterystyczny kształt określany jako objaw „wieży Eiffla nocą” (B). Badanie wykonano w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

z niskim stężeniem prokalcytoniny ($< 0,05$ ng/ml), niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] $10,4$ g/dl) z obniżonym stężeniem żelaza (17 μ g/dl). Markery układowych chorób tkanki łącznej (przeciwciała przeciwjądrowe [ANA, *antinuclear antibodies*], przeciw cytoplazmie neutrofilów [ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*] — typu cytoplazmatycznego [cANCA], typu okołojądrowego [pANCA], dsDNA [*double strand deoxyribonucleic acid*], przeciwkardioproteinowe, przeciw β_2 -glikoproteinie, antykoagulant toczeniowy, czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*), przeciwciała przeciwtarczycowe — przeciw tyreoglobulinie [anty-TG] i przeciw peroksydazie tarczycowej [anty-TPO]), chorób nowotworowych (AFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, HCG, PSA), składowe dopełniacza C3 i C4 oraz przeciwciała przeciwko bakteriom (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*) i wirusom (HSV, Enterowirusom, HIV, HCV, HBV) były nieobecne. Nie wykazano podwyższonego stężenia enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensyn-converting enzyme*) w surowicy. W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowo (PMR) stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie białka (85 mg/dl) z pleocytozą jednojądrzastą (19 komórek, w tym 88% komórek limfocytowych); w badaniu cytologicznym PMR nie wykryto komórek nowotworowych, wyniki badań serologicznych były negatywnie, a posiew PMR — jałowy. W zapisie elektroencefalograficznym (EEG) zarejestrowano nieliczne, obustronne fale theta, prowokowane próbami aktywacyjnymi. W badaniu neurograficznym wykazano umiarkowane zmiany o charakterze korzeniowo-polineuropatycznym, z dominacją uszkodzenia aksonalnego. Pozostałe wyniki badań, w tym rentgenogram (RTG) klatki piersiowej, ultrasonografię (USG) i tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej i miednicy, nie wykazały istotnych patologii.

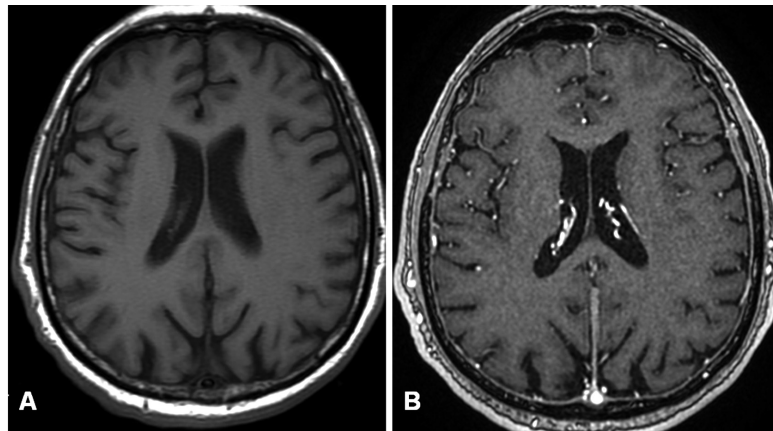
W trakcie hospitalizacji utrzymywały się bóle głowy. W leczeniu zastosowano sekwencyjnie acyklowir (początkowo dożylnie w dawce dobowej 1500 mg, a następnie doustnie w dawce dobowej $2,0$ g) oraz doustnie cyprofloksacynę w dawce dobowej 500 mg i doraźnie leki przeciwbólowe, nie uzyskując poprawy stanu chorego. Chorego zakwalifikowano do biopsji opony twardej. Badanie histopatologiczne wykazało rozległe, fibroblastyczne zapalenie opony twardej, ze znaczną jej destrukcją, naciekami limfocytarnymi i ogniskowym bliznowacieniem. W maju 2013 roku pacjent

był ponownie hospitalizowany w Klinice Neurologii w celu poszerzenia diagnostyki i ustalenia dalszego leczenia. Rodzaj i nasilenie dolegliwości nie uległy zmianie; nadal utrzymywały się codzienne, nasilone, rozlane bóle głowy. W badaniu neurologicznym, w porównaniu z badaniem z kwietnia 2013 roku, nie stwierdzono istotnych różnic, poza zmniejszeniem nasilenia objawów oponowych — obecny był tylko objaw Kerniga. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych: wysokie wartości wskaźników stanu zapalnego (CRP $110,17$ mg/l, OB 104 mm/h), niedokrwistość (Hb $10,7$ g/dl) z niedoborem żelaza (11 μ g/dl). Nie wykryto obecności przeciwciał onkoneuronalnych. W kontrolnym badaniu PMR stwierdzono częściowe wycofanie się cech zapalnych; obniżył się poziom białka do 50 mg/dl, utrzymuje się niewielka pleocytoza z przewagą komórek limfocytarnych (67%). Badanie mikrobiologiczne PMR i surowicy w kierunku gruźlicy — negatywne. Kontrolne badanie EEG nie różniło się istotnie od badania wyjściowego. W leczeniu stosowano dożylnie ceftazydim w dawce dobowej $3,0$ g, nie uzyskując wyraźnego efektu terapeutycznego. Konsultujący hematolog nie stwierdził hematologicznych przyczyn niedokrwistości, zalecając wykonanie gastro- i kolonoskopii. Pacjenta przekazano na oddział wewnętrzny, gdzie w badaniach gastrologicznych nie wykazano istotnych nieprawidłowości. Choremu przetoczono 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Do leczenia włączono prednizolon, uzyskując całkowite ustąpienie wcześniej zgłaszanych dolegliwości, a w kontrolnych badaniach laboratoryjnych — spadek parametrów stanu zapalnego. Również w kontrolnym badaniu MR głowy stopień pogrubienia opon oraz ich wzmocnienia kontrastowego uległ wyraźnemu zmniejszeniu (ryc. 3).

U 73-letniego pacjenta, na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań pomocniczych, rozpoznano idiopatyczny przerost opony twardej. Wykonano szereg badań, w szczególności laboratoryjnych, których wyniki potwierdziły idiopatyczny charakter schorzenia. Obecnie chory, pozostający pod kontrolą ambulatoryjną, nie zgłasza dolegliwości; stan neurologiczny jest prawidłowy.

Omówienie

Pierwszy opis IHPM dokonany przez Charcota i Joffrey'a pochodzi z 1869 roku i dotyczy rdzeniowej lokalizacji przerostu. W 1949 roku Naffziger i Stern jako pierwsi opisali pacjenta z czaszkowym



Rycina 3A, B. Obrazy T1-zależne kontrolnego badania rezonansu magnetycznego w przekroju osiowym przed podaniem kontrastu (A) oraz po jego podaniu (B); widoczna znaczna regresja uogólnionego pogrubienia opony twardej, ulegająca jeszcze nieznacznemu wzmocnieniu. Badanie wykonane w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

wariantem schorzenia [8, 9]. Od tamtej pory do 2010 roku opisano około 100 przypadków IHPM, w tym w Polsce tylko dwa [1, 7]. W ostatnich latach, z uwagi na większą dostępność nowoczesnych badań neuroobrazowych, rozpoznawanie IHPM jest łatwiejsze. W przedstawionym przed nas przypadku rozpoznanie ustalono na podstawie badania MR głowy oraz biopsji opony twardej, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn pogrubienia opon.

Z danych epidemiologicznych wynika, że IHPM częściej występuje u mężczyzn, a pierwsze objawy pojawiają się między 50. a 60. rokiem życia [10]. Etiopatogeneza tego schorzenia nadal jest niejasna. Największą rolę przypisuje się procesom autoimmunologicznym, co wydaje się potwierdzać bardzo dobra reakcja na leczenie immunosupresyjne. Ponadto ostatnie badania wskazują na znaczący odsetek IgG4 w PMR. Niektórzy autorzy wyróżniają IgG4-zależny przerost opony twardej jako odrębną jednostkę chorobową [10, 11].

Objawy kliniczne choroby są zróżnicowane, zależą od lokalizacji i stopnia przerostu opony twardej. Związane są zwykle z bezpośrednim uciskiem na struktury anatomiczne. Najczęstszym objawem, który stwierdza się u ponad 90% chorych, są uporczywe, niecharakterystyczne, codzienne bóle głowy, które nie reagują na standardowe leczenie przeciwbólowe. W 75–80% przypadków stwierdza się zajęcie nerwów czaszkowych — najczęściej wzrokowego i okoruchowego, co stanowi przyczynę zaburzeń widzenia, diplopii, a nawet ślepoty. Rzadziej obserwuje się uszkodzenie pozostałych nerwów czaszkowych, ataksję mózdkową, napady padaczkowe, niedoczynność

przysadki [7, 12]. U opisanego chorego jedynym objawem klinicznym były typowe, utrzymujące się kilka miesięcy, bóle głowy. Wouda i wsp. [13] opisali podobny przypadek 37-letniego chorego, u którego jedynym objawem IHPM były utrzymujące się przez 13 lat bóle głowy, bez innych cech uszkodzenia układu nerwowego.

Badanie TK głowy w IHPM nie jest wystarczająco czułe, szczególnie w przypadkach niesymetrycznego pogrubienia opony twardej, co dotyczy 50% chorych [10]. Klimek i wsp. [1] opisali 52-letnią kobietę z pogorszeniem ostrości widzenia i zanikiem n. II, u której przez 2 lata w kolejnych badaniach TK głowy obserwowano przewlekły krwiak przymózgowy, bez cech ewolucji. Dopiero po całkowitej utracie widzenia i stwierdzeniu ucisku struktur środkowych, zdecydowano się na zabieg neurochirurgiczny, który zamiast krwiaka ujawnił przerośniętą oponę twardą o grubości 7 mm, która mogła się ujawnić jedynie w badaniu MR głowy z kontrastem. W wątpliwych przypadkach wskazana jest biopsja opony twardej, która potwierdza przewlekłe, fibroblastyczne zmiany zapalne [10, 11].

Badaniem o dużej wartości diagnostycznej jest nakłucie lędźwiowe z pomiarem ciśnienia PMR. Jednak u chorych z zespołem podciśnienia wewnątrzczaszkowego stwierdza się podobny obraz kliniczny, tj. uporczywe bóle głowy, a w badaniu MR rozlane pogrubienie opon mózgowo-rdzeniowych ze współistniejącym podciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego. W naszym przypadku stwierdzono podwyższone stężenie białka oraz pleocytozę, przy prawidłowym ciśnieniu PMR. Podobne wyniki uzyskali Dash i wsp. [11], dokonując retrospektywnej

analizy 20 chorych z IHPM. Autorzy ci stwierdzili w PMR znamienne podwyższone stężenie białka (średnio 96,9 mg/dl) oraz obecność komórek jednojądrzastych (średnio 35 komórek). W IHPM przylegająca do opony twardej pajęczynówka jest włączona w proces zapalny, co prowadzi do uszkodzenia bariery krew-mózg i przenikania białka do PMR. Pleocytoza wskazuje natomiast na przewlekły proces zapalny, toczący się w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych. Zjawiska te tłumaczą obecność objawów oponowych, które prawie całkowicie wycofują się po leczeniu immunosupresyjnym.

Podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP, OB), obecne pomimo braku jednoznacznej przyczyny, mają pomocnicze znaczenie w diagnostyce IHPM. W badaniu Zhao i wsp. [10] u 80% chorych stwierdzono znacznie podwyższony poziom CRP, a u 71% chorych — bardzo wysokie OB (59–127 mm/h). Po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego obserwowano częściową normalizację tych parametrów, przy czym nigdy nie osiągały one wartości prawidłowych. Podobne wyniki uzyskaliśmy u naszego pacjenta. Według Mikawa i wsp. [14], idiopatyczny przerost opony twardej z objawami zapalnymi (podwyższone CRP i OB, gorączka), rokuje gorzej i trudniej poddaje się leczeniu niż drugi, rzadszy typ IHPM bez cech zapalenia. Pomimo zapalnego typu IHPM w naszym przypadku, obserwowaliśmy bardzo dobrą reakcję na leki immunosupresyjne, ze znamienne poprawą stanu klinicznego i radiologicznego.

Nieleczony, idiopatyczny przerost opony twardej ma przebieg przewlekłe postępujący i może prowadzić do ciężkich powikłań neurologicznych. W leczeniu immunosupresyjnym najczęściej stosuje się prednizolon lub metyloprednizolon. Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania oraz czasu leczenia IHPM, niemniej na podstawie piśmiennictwa wydaje się, że stosowana dawka prednizolonu nie powinna być

mniej niż 1–2 mg/kg mc., a terapia powinna trwać około 12 tygodni [11, 12]. Pojedyncze doniesienia wskazują na możliwość zastosowania w IHPM azatiopryny, metotreksatu oraz mykofenolanu mofetilu, z dobrym efektem terapeutycznym. Leczenie przeciwbólowe, przeciwzapalne, antybiotykoterapia oraz leczenie przeciwwirusowe nie przynoszą poprawy klinicznej, nie mają też wpływu na normalizację parametrów stanu zapalnego, co obserwowaliśmy także w naszym przypadku.

PIŚMIENNICTWO

1. Klimek A., Jastrzębski K., Janiak S. i wsp. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis — case report. *Aktualn. Neurol.* 2011; 11: 79–84.
2. Auboire L., Boutemy J., Constans J.M. i wsp. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis presenting with occipital neuralgia. *Afr. Health Sci.* 2015; 15: 302–306.
3. Dumont A.S., Clark A.W., Sevick R.J. i wsp. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: a report of two patients and review of the literature. *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27: 333–340.
4. Rojana-Udomsart A., Pulkes T., Viranuwatti K. i wsp. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15: 465–469.
5. de Deus-Silva L., Queiroz Lde S., Zanardi Vd Vde A. i wsp. Hypertrophic pachymeningitis: case report. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 107–111.
6. Wang Y.J., Fuh J.L., Lirng J.F. i wsp. Headache profile in patients with idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *Headache* 2004; 44: 916–923.
7. Rudnik A., Larysz D., Gamrot J. i wsp. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis — case report and literature review. *Folia Neuropathol.* 2007; 45: 36–42.
8. Charcot J.M., Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* 1869; 2: 354–367.
9. Naffziger H.C., Stern W.E. Chronic pachymeningitis; report of a case and review of the literature. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1949; 62: 383–411.
10. Zhao M., Geng T., Qiao L. i wsp. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: clinical, laboratory and neuroradiologic features in China. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21: 1127–1132.
11. Dash G.K., Thomas B., Nair M., Radhakrishnan A. Clinico-radiological spectrum and outcome in idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 350: 51–60.
12. Sylaja P.N., Cherian P.J., Das C.K. i wsp. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *Neurol. India* 2002; 50: 53–59.
13. Wouda E.J., Vanneste J.A. Aspecific headache during 13 years as the only symptom of idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 408–409.
14. Mikawa Y., Watanabe R., Hino Y., Hirano K. Hypertrophic spinal pachymeningitis. *Spine* 1994; 19: 620–625.