

# Sesja 8. Neuroinfekcje

Przewodniczą: *prof. Wiesław Drozdowski, dr hab. Joanna M. Zajkowska*

## Neuroborelioza — postępowanie diagnostyczno-lecznicze w świetle aktualnego stanu wiedzy

Joanna Zajkowska ..... 54

## Szczepienia ochronne a schorzenia układu nerwowego

Ewa Duszczyk ..... 55

## Podróże zagraniczne a ryzyko chorób układu nerwowego

Krystyna Pierzchała ..... 56

## Neurosarkoidoza — problemy diagnostyczne i terapeutyczne

Wiesław Drozdowski ..... 57

## Neuroborelioza — postępowanie diagnostyczno-licznicze w świetle aktualnego stanu wiedzy

Joanna Zajkowska

Klinika Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Borelioza z Lyme jest chorobą wywołaną przez krętka *Borrelia burgdorferi*, bakterię o dość unikalnych cechach, której eradykacja nastęrcza niekiedy wiele problemów. W Europie patogenne dla człowieka są co najmniej cztery genogatunki krętka *B. burgdorferi*.

Neuroborelioza nazywana jest postacią boreliozy z Lyme, w której objawy dotyczą układu nerwowego. Bogata symptomatologia neuroboreliozy wynika z możliwości lokalizacji procesu chorobowego w każdym miejscu układu nerwowego, a zajęcie układu nerwowego może nastąpić tuż po zakażeniu, po kilku miesiącach, po kilku lub kilkunastu latach. Obraz kliniczny to nie tylko zespół Bannwartha, ale może być kształtowany także przez zapalenie naczyń lub powstałe ogniska demielinizacyjne. Objawy neuroboreliozy, szczególnie przewlekłej, mogą odpowiadać symptomatologii innych chorób, takich jak początkowe etapy procesu rozrostowego, SLA, SM czy pewnym chorobom psychicznym. Mogą z nimi również współistnieć. Ostre objawy neuroboreliozy — nawet u chorych nie leczonych — cofają się lub całkowicie ustępują w ciągu tygodni lub miesięcy.

Trudności w rozpoznaniu związane są często z faktem, że odstęp czasu między ukłuciem przez kleszcza może być dość długi, a aktualne objawy neurologiczne trudno powiązać z przebytymi *erythema migrans* (EM — rumień wędrujący) czy zapaleniem stawu. We wczesnej postaci rozsianej choroby z Lyme pojawiają się neuropatie czaszkowe, a także ostre bólowe zespoły korzeniowe, z towarzyszącym odczynem zapalnym w PMR — tzw. zespół Bannwartha. Objawy mogące pojawić się w zespole Bannwartha to dwojenie obrazu (nn. III, IV, VI), drętwienie, cierpienie, ból i parestezje twarzy (n. V), objaw Bella (n. VII), utrata słuchu, zawroty głowy (n. VIII), dysfagia lub chrypka (nn. IX, X), osłabienie mięśni szyi (n. XI), języka (n. XII), karku (C1–C7), a nawet osłabienie mięśni brzucha (Th12). Często w zespole Bannwartha dominuje silny ból korzeniowy, podczas gdy objawem zapalenia opon są niezbyt nasilony ból głowy, słabo wyrażony zespół oponowy, brak gorączki i nie zawsze obecne uszkodzenie nerwów czaszkowych, co może prowadzić do trudności w rozpoznaniu neuroboreliozy. Neuropatie powstają w wyniku ogniskowych lub rozlanych dysfunkcji neuronalnych, ich dokładna patofizjologia nie została poznana. Opisuje się kilka głównych mechanizmów uszkodzenia, wśród nich: bezpośrednią cytotoksyczność krętków, działanie mediatorów neurotoksycznych oraz uwolnienie reakcji autoimmunologicznych.

**Rozpoznanie neuroboreliozy z Lyme** jest połączeniem rozpoznania klinicznego opartego na objawach zajęcia układu nerwowego z immunoserologicznym potwierdzeniem zakażenia *B. burgdorferi*. Trudności diagnostyczne wynikają ze złożonego patomechanizmu choroby, ogromnej zmienności morfologicznej i antygenowej krętka, jego zdol-

ności unikania odpowiedzi immunologicznej, a także braku wystandaryzowanych, porównywalnych, jednoznacznych testów diagnostycznych. W rozpoznaniu niezwykle istotna jest znajomość licznych objawów klinicznych występujących w neuroboreliozie, dane epidemiologiczne, a w interpretacji wyników laboratoryjnych — znajomość parametrów diagnostycznych stosowanych testów. Bezpośrednie metody diagnostyczne w potwierdzeniu neuroboreliozy przy dużej swoistości są niewystarczająco czułe. Wykazanie patogenu w PMR w hodowli to jedynie 5% wyników pozytywnych, w metodzie PCR — 40%, ale tylko w pewnym, dość krótkim okresie zakażenia, co zmniejsza praktyczne znaczenie tej metody. Test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) jest jednym z najpowszechniej stosowanych testów. Testy te jednak kryją wiele pułapek interpretacyjnych. Obecnie standardem jest diagnostyka dwuetapowa. Polega na zastosowaniu testu o mniejszej swoistości i dużej czułości ELISA lub EIA, a następnie wykonaniu testu metodą *blottingu*. W diagnostyce boreliozy z Lyme poza uwzględnieniem znacznej heterogenności szczepów *B. burgdorferi* napotyka się również inne trudności interpretacyjne. Wyniki fałszywie ujemne — negatywny wynik nie wyklucza wczesnej boreliozy, gdyż próbka surowicy może być pobrana, nim pojawią się przeciwciała lub pojawią się w ilości poniżej wykrywalności testu, szczególnie we wczesnej, zlokalizowanej postaci choroby. Rekcja krzyżowa może spowodować wynik fałszywie dodatni będący przyczyną nadrozpoznowalności boreliozy. Problemem klinicznym jest odsetek wyników dodatnich u osób klinicznie zdrowych, utrzymywanie się przeciwciał po zakończeniu leczenia i ustąpieniu objawów chorobowych. Oznaczanie przeciwciał przeciw antygenom *B. burgdorferi*, potwierdzających zakażenie układu nerwowego, jest trudne. Zastosowanie jedynie metody ELISA w badaniu PMR jest obarczone tymi samymi zastrzeżeniami interpretacyjnymi jak w przypadku badania surowicy (nadrozpoznowalność). Zależne od sekwestracji anatomicznej zjawiska immunologiczne różnią się w miejscach immunologicznie uprzywilejowanych, takich jak PMR. Wykazanie syntezy przeciwciał w PMR wymaga pomiaru poziomu przeciwciał w surowicy i PMR oraz takiego ich przeliczenia, które uwzględni różnice stężeń białek w obu przestrzeniach — tzw. indeks syntezy (AI). Użyteczną metodą wskazującą na syntezę wewnątrzoponową jest oznaczanie przeciwciał jednocześnie w PMR i surowicy metodą *Western-blot* lub *Immunoblot*. W praktyce klinicznej jednak neuroborelioza z Lyme jest przede wszystkim rozpoznaniem klinicznym.

**Leczenie neuroboreliozy z Lyme** w obowiązujących standardach (EUCALB, PTEiLCHZ) jest zgodne co do stosowanych antybiotyków w neuroboreliozie (*Doxycyclinum* — stosowana skutecznie doustnie w dawce 200 mg/d., o ile nie ma zmian ogniskowych, ceftriakson 2 g/24 h *i.v.*). Niewielkie różnice dotyczą czasu stosowanego leczenia — od 14 do 30 dni.

### Leczenie neuroboreliozy według EUCALB

#### Neuroborelioza (ostra):

- **Amoxicillin** — 3 × 500–1000 mg doustnie 14–30 dni
- **Ceftriaxone** — 1 × 2000 mg *i.v.* 14–30 dni

- **Cefotaxime** —  $3 \times 2000$  mg *i.v.* 10–30 dni
  - **Penicillin G** —  $3 \times 3\,000$  mg *i.v.* 10–30 dni
  - **Doxycycline** —  $2 \times 100$  mg lub  $1 \times 200$  mg doustnie 10–30 dni
- Przewlekła neuroborelioza — podobnie, ale *i.v.* i przez 30 dni**

Dłuższe niż zalecane (30 dni) kuracje antybiotykowe nie przynoszą poprawy, niosą potencjalne ryzyko wystąpienia objawów ubocznych i nie są obecnie zalecane. Zastosowanie glikokortykosterydów w neuroborelioze może przedłużyć utrzymywanie się objawów choroby. Często spotykane idiopatyczne porażenie n. VII jest rutynowo leczone za pomocą glikokortykosterydów. Jednak porażenie n. VII może być jedynym widocznym objawem neuroboreliozy. Jeśli w surowicy są obecne przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* lub wystąpił wcześniej *erythema migrans*, istnieje potrzeba leczenia antybiotykiem i nie należy podawać glikokortykosterydów. Jeżeli wywiad nie wskazuje na możliwą ekspozycję na ukłucie przez kleszcze, przeciwciała nie występują, a zachorowanie nastąpiło w miesiącach zimowych, należy przyjąć, że jest to porażenie idiopatyczne. Jednak należy powtórzyć badanie po 2–4 tygodniach, gdyż porażenie n. VII może być wczesną manifestacją boreliozy przed serokonwersją, a stosowane leczenie sterydami może ją jeszcze opóźnić. Istnieją doniesienia o skuteczności działania glikokortykosterydów w leczeniu bólów korzeniowych o znacznym nasileniu lub zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. Zalecane są również w potwierdzonym w badaniu MR zapaleniu naczyń.

## Szczepienia ochronne a schorzenia układu nerwowego

Ewa Duszczyk

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi (DzU nr 234 poz. 1570) Główny Inspektor Sanitarny ogłasza Program Szczepień Ochronnych (PSO) na dany rok. Program ten zawiera wykaz szczepień obowiązkowych, w pełni refundowanych oraz szczepień zalecanych, pełnopłatnych. Obowiązkiem każdego lekarza jest informowanie o szczepieniach obowiązkowych i zalecanych oraz odpowiednia kwalifikacja do szczepień. Według WHO i ACIP (Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień) stałym przeciwwskazaniem do szczepienia jest anafilaksja na poprzednią dawkę szczepionki oraz anafilaksja na jakiś składnik szczepionki. Przeciwwskazaniami okresowymi są ostre choroby przebiegające z gorączką lub bez oraz zaostrzenia chorób przewlekłych. Choroby układu nerwowego są sytuacją szczególną. Z jednej strony wiele czynników zakaźnych może spowodować powikłania neurologiczne u osób dotychczas zdrowych, z drugiej strony mogą one zaostrzyć i pogorszyć wyniki leczenia choroby neurologicznej (np. padaczki). W przebiegu bakteryjnych i wirusowych chorób zakaźnych może dojść do zapalenia opon

mózgowo-rdzeniowych, mózgu czy rdzenia kręgowego. Następstwem tych chorób mogą być trwałe zaburzenia widzenia, słuchu czy objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. Realizacja PSO chroni przed zachorowaniem na gruźlicę, błonicę, krztusiec, tężec, *poliomyelitis*, inwazyjną chorobą wywołaną przez *Haemophilus influenzae* typu b, odrą, świnką, różyczką oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B). Dzięki szczepieniom wyeliminowano w Polsce tężec noworodków i *poliomyelitis*. Zdecydowanie spadała zapadalność na odrę, a w konsekwencji na podostre stwardniające zapalenie istoty białej mózgu. W okresie epidemii świnki około 10% chorych trafiało do szpitali z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Świnka jest też najczęstszą przyczyną nabytej trwałej głuchoty. Wprowadzone w 2004 roku szczepienia obowiązkowe zmieniły epidemiologię świnki i ograniczyły liczbę powikłań. Wśród szczepień zalecanych są szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym, pneumokokowym, grypie i kleszczowemu zapaleniu mózgu. Najwięcej dyskusji dotyczy szczepień przeciwko krztuścowi u dzieci z chorobami neurologicznymi. Szczepionek z pełnokomórkową komponentą krztuścową (Pw) nie należy stosować, jeśli w ciągu 72 godzin od szczepienia wystąpią objawy mózgowe (drgawki z gorączką lub bez, trwający powyżej 3 godzin nieukończony płacz lub krzyk mózgowy), epizod hipotoniczno-hiporeaktywny lub reakcja anafilaktyczna. Jeśli stan neurologiczny dziecka na to pozwala, alternatywą mogą być szczepionki acelularne (Pa). Przeciwwskazaniem do szczepień przeciwko krztuścowi Pw i Pa są postępujące choroby układu nerwowego, padaczka z niepełną kontrolą farmakologiczną, niektóre zaburzenia metaboliczne. Drgawki w rodzinie nie są przeciwwskazaniem. Pacjenci ze schorzeniami układu nerwowego, zarówno dzieci, jak i dorośli, z uwagi na częste hospitalizacje, przeprowadzane badania diagnostyczne powinni być szczepieni przeciwko WZW B. W połowie lat 90. pojawiła się teoria, że szczepienie przeciwko WZW B może być przyczyną stwardnienia rozsianego. Podejrzenia te nie zostały potwierdzone w szeroko zakrojonych badaniach naukowych. W 2002 roku Instytut Medycyny Stanów Zjednoczonych wydał raport ostatecznie potwierdzający brak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy szczepieniem przeciwko WZW B u dorosłych a wystąpieniem stwardnienia rozsianego. Przy wskazaniach do szczepienia przeciwko *poliomyelitis* (np. w medycynie podróży) rekomendowana jest szczepionka inaktywowana (IPV). Bardzo rzadko, 1 przypadek na 3 miliony podanych dawek, szczepionka żywa (OPV) może powodować porażenia wiotkie (VAPP, *vaccine-associated paralytic polio*). Szczepionka przeciwko żółtej gorączce może powodować poszczepienne zapalenie mózgu. Ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych po podaniu tej szczepionki oszacowano na 1 na 8 000 000.

Powszechne szczepienia prowadzą do wytworzenia odporności zbiorowskiej, co skutkuje spadkiem zapadalności i liczby krążących drobnoustrojów. W dwóch przypadkach — szczepień przeciwko tężcowi i wściekliznie nie uzyskuje się odporności zbiorowskiej; szczepienie chroni wyłącznie osobę zaszczepioną. Ponieważ tężec i wścieklizna są chorobami potencjalnie śmiertelnymi, praktycznie nie ma przeciwwskazań do podania szczepionki,

także u osób z chorobami neurologicznymi. Szczepienia przeciwko grypie u osób z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi istotnie zmniejszyły liczbę epizodów niedokrwiennych mózgu. W 1976 roku w Stanach Zjednoczonych zaobserwowano wzrost zachorowań na zespół Guillaina-Barrégo, który wiązano ze szczepieniami przeciwko grypie. Późniejsze badania nie potwierdziły tego związku, ale przebyte zespoły Guillaina-Barrégo jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko grypie. Nadal dyskutuje się, czy szczepić osoby chore na stwardnienie rozsiane. Ponieważ grypa może zaostrzyć przebieg choroby, należy rozważyć korzyści wynikające ze szczepienia i ryzyko wynikające z niezaszczepienia. Zakażenie pneumokokowe może przebiegać jako inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o etiologii pneumokokowej są coraz trudniejsze do leczenia z uwagi na narastającą lekooporność. Inwazyjna choroba pneumokokowa występuje najczęściej u dzieci poniżej 2. rż. i u dorosłych powyżej 65. rż. Do grupy podwyższonego ryzyka IChP należą osoby z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, z implantem ślimakowym oraz leczone glikokortykoidami.

Coraz częściej przeciwnicy szczepień podnoszą problem powikłań poszczepiennych, zwłaszcza niekorzystnego wpływu szczepień na układ nerwowy, uważając, że szczepienia powodują autyzm, padaczkę, zaburzenia rozwoju psychoruchowego i chorobę Crohna. Za wystąpienie tych chorób obwiniano głównie szczepionkę przeciwko odrze, śwince i różyczce oraz zawarty w niektórych szczepionkach konserwant zawierający związki rtęci (tiomersal). Negatywny wpływ na opinię społeczną miał artykuł na ten temat zamieszczony w piśmie *Lancet*, który jednak został później wycofany. Badania prowadzone na całym świecie nie wykazały żadnego związku pomiędzy szczepieniem a rozwojem autyzmu. Coraz częściej pojawia się pogląd o genetycznym podłożu autyzmu.

W Polsce w środkach masowego przekazu pojawiły się wypowiedzi osób związanych z ruchami antyszczepionkowymi, dotyczące domniemanego związku pomiędzy szczepionkami zawierającymi tiomersal a chorobami układu nerwowego. Opinie te oparte były na niepoprawnie przeprowadzonych badaniach, zawierających błędy metodyczne. Rzetelnie prowadzone badania nie potwierdziły tej hipotezy. Wśród szczepionek stosowanych w Polsce tiomersal zawiera szczepionki: DTPw (przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi), DT i dT (przeciwko błonicy i tężcowi) oraz w jedna ze szczepionek przeciwko WZW B (Euvax B). Warto podkreślić, że etylan rtęci jest usuwany z ustroju po 5–7 dniach.

### Podsumowanie

Szczepienie może ujawnić istniejący już wcześniej subkliniczny deficyt neurologiczny, jakkolwiek odpowiednio dobrana szczepionka jest najlepszym sposobem ochrony przed chorobami zakaźnymi, a powikłania poszczepienne występują rzadko.

## Podróże zagraniczne a ryzyko chorób układu nerwowego

Krystyna Pierchala

Katedra i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

Medycyna podróży jest nową dyscypliną, która określa ryzyko zdrowotne i pomaga rozwijać strategie zapobiegawcze w odniesieniu do chorób związanych z podróżą.

Z dotychczasowych obserwacji wynika, że istotne w niej są: ocena stanu zdrowia przed podróżą oraz orientacja w sytuacji epidemiologicznej obszaru będącego celem podróży. W szacowaniu ryzyka zdrowotnego należy uwzględnić zmiany, które powoduje lot na wysokości 9–10 tys. km, z obniżonym o 15–18% w stosunku do poziomu morza ciśnieniem atmosferycznym, niską wilgotnością powietrza w kabinie, zwiększoną ekspozycją na promieniowanie kosmiczne, zmniejszoną mobilnością. Do tego dołącza się jeszcze obciążenie psychiczne związane z lotem.

Szacuje się, że rocznie przemieszcza się samolotami około 2 biliony ludzi (Silverman, *Lancet* 2009). Około 60 milionów ludzi udaje się corocznie na tereny infekcji endemicznych. Coraz częściej zmienia się charakter podróży, z tendencją do bliskiego kontaktu z naturą i mieszkańcami oraz szybkiego przemieszczania się turystów.

Wyjazdy zagraniczne zwiększają narażenie podróżnych na kontakt z organizmami, z którymi rutynowo nie mają styczności, co sprzyja wystąpieniu choroby zakaźnej.

Możliwość wystąpienia „zaimportowanej” infekcji należy wziąć pod uwagę zawsze w przypadku choroby z towarzyszącą gorączką.

Ważne epidemiologicznie i ze względu na konsekwencje zdrowotne zachorowania z gorączką nabywane w podróży to: malaria, wirusowe choroby zapalne układu nerwowego pod postacią zapalenia opon, mózgu, rdzenia lub zapalenie wielonerwowo-korzeniowe, robaczyce, gorączki pokarmowe, zapalenia wątroby lub płuc na tle legionellozy czy gruźlica.

Schorzenia te ujawniają się w różnym czasie w stosunku do podróży. Drogi zakażenia także mogą być różne: bezpośrednie (dotyk, zakażenie kropelkowe materiałem mikrobiologicznym) lub pośrednie (zakażony nośnik — materiał, żywność, organizm żywy: owady, insekty).

We wstępnym rozpoznaniu pomocne są dane dotyczące podróży: kraj (region) pobytu, miejsce (miasto, wieś), hotel (camping), możliwy kontakt (osoba, zwierzęta) oraz dane dotyczące szczepień ochronnych przed podróżą. Ryzyko chorób zapalnych u pojedynczego podróżnika w dużej mierze zależy od typu aktywności, sezonu, w którym podróżuje, czasu trwania podróży i preferencji żywieniowych. Różny okres inkubacji tych schorzeń powoduje, że choroba może się ujawnić już w miejscu pobytu urlopowego, w podróży lub po powrocie do miejsca zamieszkania.

Dane z 53 krajów Europy zgromadzone przez „Trop Net Europ” (Jelinc 2008) wskazują, że choroby te dotyczą zarówno turystów, jak osób podróżujących służbowo

(głównie mężczyzn w wieku średnio 37 lat, przebywających na terenach endemicznych przez średni okres 30 dni). Wśród chorób zapalnych najczęściej odnotowywane jest japońskie zapalenie mózgu (35 000–50 000/rok) w rejonach Azji (Tajlandii, Japonii, Chinach, Korei i Wietnamie). Ryzyko wystąpienia choroby wynosi 1:5 tys. podróźnych na 1 tydzień podróży w porze deszczowej. Zapalenie jest przenoszone przez komary. Choroba prowadzi do zgonu u 30–50% chorych i w podobnym odsetku powoduje ciężkie uszkodzenie układu nerwowego. Jedyną i skuteczną obroną jest szczepionka z inaktywowanych formaliną wirusów. Kolejnym schorzeniem przenoszonym przez komary jest malaria. Endemicznym terenem dla tej choroby i 4 typów *Plasmodium* jest Afryka Zachodnia. Malaria, której głównym objawem jest gorączka i objawy żołądkowo-jelitowe, może mieć ciężki przebieg (szczególnie zakażenie *Plasmodium falciparum*). Do wcześniej wymienionych objawów dołączają się dżagwki i zaburzenia świadomości (tzw. malaria mózgowia), prowadząc u prawie 20% chorych do zgonu, a u pozostałych chorych stwierdza się trwałe objawy uszkodzenia mózgu.

Opisano przypadki tzw. malarii lotniskowej lub nabytej przez iniekcje zakażonym materiałem (zainfekowane igły, przetoczenia krwi).

Na terenach nam bliższych (Europa Wschodnia, Rosja, Skandynawia, Czechy, Austria) opisano ogniska różnie nasilonej endemii dla wczesnojesiennego zapalenia mózgu wywołanego flawirusem, którego rezerwuarem jest kleszcz. Ocenia się, że rocznie występuje 10–13 tys. zachorowań. Chorobowość w Europie szacowana jest na 1%. Objawy kliniczne mają szerokie spektrum: od łagodnego zapalenia opon do ciężkiego zapalenia mózgu, z objawami lub bez objawów zapalenia rdzenia. Infekcja może spowodować długi utrzymujące się neurologiczne objawy ubytkowe, a nawet zgon.

Według zaleceń Europejskiej Grupy Roboczej ds. Kleszczowego Zapalenia Mózgu każdy, kto udaje się do rejonu endemii i będzie się poruszał po terenach otwartych, powinien być zaszczepiony. W opinii specjalistów większa mobilność i łatwość podróży, również imigrantów z terenów endemicznych powoduje reintrodukcję wirusów do terenów wcześniej od niego uwolnionych (np. wirusa polio).

Kolejnym problemem, który leży w kręgu zainteresowania medycyny podróźnych, są dolegliwości lub choroby wyzwolone przez samą podróż. Najbardziej znane to zaburzenie rytmu dobowego i snu związane ze zmianą stref czasowych i czasem lotu (tzw. *jet-lag syndrome*). Zasadnicze objawy zespołu to bezsenność, obniżony nastrój, zaburzenia koncentracji i funkcji intelektualnych. Petassen i wsp. opisali częstość występowania i charakter bólów głowy związanych z podróżą samolotem, głównie szybką zmianą wysokości, wskazując, że w ich patomechanizmie może mieć znaczenie tzw. uraz ciśnieniowy, będący sygnałem spustowym dla odruchu trójdzielnonaczyniowego. Zaobserwowano również nasilenie częstości napadów bólowych bezpośrednio po podróży samolotem. Dla obu tych sytuacji zdrowotnych znajdowano uzasadnienie w zmieniających się warunkach fizjologicznych w trakcie lotu. W 1954 roku Homans po raz pierwszy opisał zespół objawów, na który składała się zakrzepica żylna kończyn

dolnych, z zatorowością lub bez zatorowości płucnej w następstwie bezruchu związanego z długotrwałym lotem. W 1988 roku Cruickshank i wsp. nazwali te objawy „zespołem klasy ekonomicznej”, a w 2002 roku Giaurandę zaproponował nazwę „zakrzepica podróźnych”. Wariantem tego zespołu jest tzw. udar mózgu klasy ekonomicznej, który to termin pojawił się w piśmiennictwie w 1968 roku. Ostatnie lata przyniosły wiele opisów pojedynczych zachorowań, jak również sprowokowały analizę ostrych zaburzeń mózgowych wśród pasażerów lotnisk, w tym ukierunkowaną analizę retrospektywną u chorych przyjętych do oddziałów udarowych. Te obserwacje były podstawą opracowania czynników ryzyka „udarów podróźnych”, wśród których istotne znaczenie obok długotrwałej podróży i małej mobilności ma PFO (*patent foramen ovale*). Dotychczasowe obserwacje pozwalają na określenie niekorzystnych zjawisk zachodzących na wysokości, przy jednoczesnym długotrwałym unieruchomieniu pasażera. Stąd wynikają zalecenia co do metod postępowania i profilaktyki w tych przypadkach.

We wszystkich zaburzeniach związanych z samym lotem, jak i narażeniami na warunki sanitarno-epidemiologiczne w miejscu docelowym podróży ważną jest krytyczna ocena stanu zdrowia przed podróżą oraz zapoznanie się z ogólnymi rekomendacjami zdrowotnymi dla określonego rejonu podróży.

## Neurosarkoidoza — problemy diagnostyczne i terapeutyczne

Wiesław Drozdowski

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieustalonej etiologii. Ziarniniaki sarkoidalne są podobne do gruźliczych, chociaż nie stwierdza się w nich prątków gruźlicy ani serowacenia (czasami może występować centralna martwica). W zmianach aktywnych obserwuje się komórki nabłonkowate i wielojądrzaste komórki olbrzymie. Ziarniniaki powstają na skutek odpowiedzi immunologicznej na nieznane czynniki egzogenne, a czynnik zakaźny pozostaje ciągle nieznan. W mechanizmie powstania uczestniczą fagocyty jednojądrzaste i limfocyty pomocnicze T1 CD4+ (Th1), które naciekają okolicę ziarniniaka i miejscowo produkują liczne cytokiny i chemokiny (interleukiny, cząsteczki adhezyjne, interferon-gamma, czynnik martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i czynnik transformujący wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Sprzyja to wzrostowi ziarniniaka, ale w części przypadków może dojść do zmiany profilu limfocytów z Th1 na Th2 i zwłóknienia zmian ziarniniakowych lub czasami do ich ustąpienia.

Sarkoidoza występuje na całym świecie, zwykle w czwartej lub piątej dekadzie życia, z częstością od 3 do 50 przypadków na 100 000 osób w populacji. Podatność na zachorowanie na sarkoidozę jest uzależniona od złożonych czynników genetycznych, a różne polimorfizmy obejmujące główny układ zgodności tkankowej mają wpływ na ciężkość choroby.

Zmiany mogą występować w każdym narządzie, zwłaszcza w płucach, węzłach chłonnych, skórze, kościach, oczach i śliniankach. Do zajęcia układu nerwowego dochodzi w 5–15% przypadków, z czego w 62–74 % objawy ze strony układu nerwowego są pierwszymi objawami choroby, a dodatkowe badania pozwalają na stwierdzenie choroby układowej w 97% przypadków. Powikłania neurologiczne sarkoidozy układowej pojawiają się zazwyczaj w ciągu 2 lat od początku choroby.

Ziarniniaki sarkoidalne lokalizują się zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym (w nerwach obwodowych i mięśniach). Wewnątrzczaszkowo najczęściej lokalizują się w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych (szczególnie na podstawie mózgu) i wtórnie zajmują nerwy czaszkowe oraz powodują utrudnienia przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Zmiany są umiejscowione okołonaczyniowo i mogą się rozprzestrzeniać śródmiąższowo, zajmując różne struktury mózgu (najczęściej podwzgórze) i rdzeń kręgowy.

Przebieg może być ostry, podostry lub przewlekły z podstępny początkiem. Obraz kliniczny, ze względu na nieprzewidywalną lokalizację i rozległość zmian, charakteryzuje duża różnorodność objawów i ich zmienność. Ocenia się, że u blisko 50% chorych z neurosarkoidozą występuje więcej niż jeden zespół neurologiczny.

Według dużych opracowań najczęściej występuje neuropatia czaszkowa — 35–73% przypadków (średnio — 53%), najczęściej z zajęciem nerwów twarzowych (w sposób izolowany jednostronnie lub obustronnie: jednocześnie lub kolejno, jednofazowo lub nawrotowo po wyzdrowieniu). Na drugim miejscu są objawy mięśniowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego — 14–100% (średnio — 48%), z których najczęściej występują zaburzenia endokrynologiczne i nieendokrynologiczne związane z zaburzeniami czynności przysadki i podwzgórza (moczówka prosta, obniżenie libido, mlekotok, brak miesiączki, zaburzenia snu, łaknienia, regulacji temperatury ciała oraz zmiany zachowania). Ziarniniaki mogą występować pojedynczo lub w sposób rozszany w różnych częściach mózgu i powodować napady drgawkowe (szczególnie przy lokalizacji podoponowej) lub ubytkowe. Mogą być bardzo małe (trudne do wykrycia w badaniach neuroobrazowych), sugerować procesy nowotworowe albo powodować zmiany o typie zapalenia naczyń (*vasculitis*) i prowadzić do udaru mózgu.

Na kolejnym miejscu, pod względem częstości objawów, należy wymienić aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (8–40%, średnio 22%). Nacieki w oponach, przebiegające bezobjawowo lub powodujące aseptyczne zapalenie, mogą prowadzić do różnych powikłań, takich jak: uszkodzenie opony końskiego, wodogłowie lub zapalenie wyściółki układu komorowego mózgu z encefalopatią.

Należy pamiętać również o zajęciu nerwów obwodowych i mięśni — neuropatia obwodowa jest stwierdzana w około 17% (6–40%) przypadków, a miopatia — w około 15% (7–26%). Uszkodzenie nerwów obwodowych może mieć charakter mononeuropatii, mononeuropatii mnogiej, polineuropatii czuciowej, ruchowej lub czuciowo-ruchowej, przebiegających w sposób ostry (przypominający zespół Guillaina-Barrégo) lub przewlekle postępujący.

Tak różnorodna i nieswoista symptomatologia powoduje często liczne problemy diagnostyczne. U chorych

z rozpoznaną sarkoidozą ukierunkowanie diagnostyczne jest łatwiejsze, natomiast bardzo dużym wyzwaniem jest postawienie rozpoznania w przypadkach rozpoczynających się od objawów neurologicznych. Konieczna jest wówczas szeroka diagnostyka neurologiczna i ogólna — zależnie od stwierdzanych zespołów objawów.

Zwykle najważniejsze znaczenie mają badania neuroobrazowe (TK i MR w różnych opcjach) oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego: pleocytoza — do kilku tysięcy krwinek białych (zwykle z przewagą limfocytów), podwyższone stężenie białka, obniżone stężenie glukozy, zwiększone stężenie immunoglobulin i wzrost indeksu IgG, prątki oligoklonalne, wzrost aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i podwyższony wskaźnik CD4:CD8.

Wśród innych badań wykonywanych w zależności od obserwowanych objawów należy wymienić m.in. zdjęcie RTG klatki piersiowej (bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych wnek lub zmiany z włóknieniem i tworzeniem guzków), TK płuc o dużej rozdzielczości (HRCT), badania czynnościowe płuc oraz badanie popłuczyn z drzewa oskrzelowego na obecność limfocytów. Wykonuje się także oznaczenia stężeń: wapnia w surowicy (podwyższone u około 20% pacjentów z sarkoidozą), wapnia w moczu (podwyższone u 50% chorych), ACE w surowicy (zwiększone u 65% pacjentów), gammaglobulin w surowicy (zwiększone u 50% chorych), sodu w surowicy, a także badania endokrynologiczne, próbę tuberkulinową (u 2/3 pacjentów — ujemna) oraz badanie histopatologiczne (biopsja węzłów chłonnych, ślinianki, spojówki, skóry, mięśni, wątroby i ewentualnie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu).

Pozwala to na rozpoznanie neurosarkoidozy pewnej, prawdopodobnej bądź możliwej, zgodnie z następującymi kryteriami:

#### **Neurosarkoidoza pewna:**

1. Obraz kliniczny zgodny z przebiegiem neurosarkoidozy.
2. Wykluczenie innych przyczyn objawów.
3. Typowe zmiany histopatologiczne w biopsji tkanki nerwowej.

#### **Neurosarkoidoza prawdopodobna:**

1. Obraz kliniczny zgodny z przebiegiem neurosarkoidozy.
2. Wykluczenie innych przyczyn objawów.
3. Wyniki badań przemawiające za obecnością stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym: zwiększone stężenie białka i podwyższona cytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, obecność prątków oligoklonalnych, zmiany w obrazie MR.
4. Obecność układowej sarkoidozy: typowe zmiany histopatologiczne lub co najmniej dwa dodatnie wyniki następujących badań: scyntygrafia z zastosowaniem cytrynianu galu, badanie rentgenowskie klatki piersiowej/HRCT, zwiększone stężenie ACE w surowicy.

#### **Neurosarkoidoza możliwa:**

1. Obraz kliniczny zgodny z przebiegiem neurosarkoidozy.
2. Wykluczenie innych przyczyn objawów.

U około 2/3 pacjentów neurosarkoidoza po jednofazowym przebiegu ustępuje samoistnie. U pozostałych chorych przebieg jest przewlekły, z okresami nawrotów i remisji. Podstawę leczenia stanowią kortykosteroidy (łagodzą objawy i wpływają na zmniejszenie wielkości ziarniniaków), a w przypadkach opornych stosuje się immunosupresję (azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid lub cyklosporyna).