

ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ: ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Κυριακή Ελευθεριάδου¹, Αθανάσιος Μαργαρίτης², Ιωάννης Γουργιώτης¹

¹Γ.Ν.Θ Άγιος Παύλος, Νευρολογική Κλινική, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

²Αλέξανδρεια, Ημαθία, Ελλάδα

Περίληψη

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα αφορά σε φλεγμονώδεις βλάβες που εντοπίζονται στην περιοχή του μέσου εγκεφάλου, της γέφυρας και του προμήκη. Είναι προφανές, ότι το στέλεχος συχνά προσβάλλεται στα πλαίσια μίας ευρύτερης προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις, στις οποίες η προσβολή στελέχους είναι προεξάρχουσα, ή ακόμη και μεμονωμένη. Η αιτιολογία της στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας ποικίλλει. Οι πιθανές αιτίες καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα λοιμωδών, αυτοάνοσων, παρανεοπλασματικών και απομυελινωτικών νοσημάτων, ενώ τόσο τα απεικονιστικά ευρήματα όσο και τα ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, συχνά ποικίλλουν και είναι μη ειδικά, γεγονός που καθιστά ενίοτε δυσχερή την αιτιολογική διερεύνηση. Τα συχνότερα σχετιζόμενα αντισώματα με την παρανεοπλασματική στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, είναι τα anti-Hu, anti-Ma2 και τα anti-Ri. Σε ό,τι αφορά στους λοιμώδεις παράγοντες, συχνότερη είναι η προσβολή από λιστέρια, αλλά και από ερπητοϊούς και εντεροϊούς. Από τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, η νευρο-Bechet είναι πιο πιθανό να προσβάλλει αποκλειστικά το στέλεχος. Η Bickerstaff εγκεφαλίτιδα και το σύνδρομο της χρόνιας λεμφοκυτταρικής φλεγμονής με γεφυρικό περιαγγειακό εμπλουτισμό και ανταπόκριση στα στεροειδή, αποτελούν φλεγμονώδεις καταστάσεις με χαρακτηριστική προσβολή του στελέχους. Από τα απομυελινωτικά νοσήματα, η οπτική νευρομυελίτιδα αλλά και η Πολλαπλή σκλήρυνση σπανιότερα, μπορεί ενίοτε να προκαλούν βλάβες που να περιορίζονται στο στέλεχος. Η πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αιτιολογία, αλλά και από την έγκαιρη θεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, Bickerstaff, CLIPPERS

BRAINSTEM ENCEPHALITIS: BRIEF REVIEW

Kyriaki Eleftheriadou¹, Athanasios Margaritis², Ioannis Gourgiotis¹

¹General Hospital of Thessaloniki, Neurological Department, Thessaloniki, Greece

²Alexandria, Imathia, Greece

Abstract

Brainstem encephalitis refers to inflammatory lesions located in the area of the midbrain, pons and medulla oblongata. It is without any doubt, that the brainstem may often be affected in the context of a widespread Central Nervous System inflammatory process, however there are cases in which there is prominent or even isolated brainstem involvement. The aetiology of a brainstem encephalitis is variable. The possible causes may involve a wide range of infectious, autoimmune, paraneoplastic and demyelinating diseases, while both imaging and cerebrospinal fluid findings are often variable and non-specific, which sometimes makes aetiological investigation challenging. The most frequently associated antibodies with paraneoplastic brainstem encephalitis, are anti-Hu, anti-Ma2 and anti-Ri. As far as infectious agents are concerned, the most common is listeria infection, as well as infections of herpesviruses and enteroviruses. Among the systemic autoimmune diseases, neuro-Bechet is more likely to exclusively affect the brainstem. Bickerstaff encephalitis and the syndrome of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, are inflammatory conditions with characteristic involvement of the brainstem. Among the demyelinating diseases, Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis, more rarely, can sometimes cause lesions that are limited to the brainstem. The prognosis depends highly on the causative agent and the timely treatment.

Keywords: brainstem encephalitis, Bickerstaff, CLIPPERS

Εισαγωγή

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα αφορά σε φλεγμονώδεις βλάβες που εντοπίζονται στην περιοχή του μέσου εγκεφάλου, της γέφυρας και του προμήκη. Πολύ συχνά, ωστόσο, οι βλάβες στη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, όπως αυτές διαπιστώνονται είτε κλινικά, είτε απεικονιστικά, επεκτείνονται πέρα από τα στενά ανατομικά όρια του στελέχους και περιλαμβάνουν τα παρεγκεφαλιδικά σκέλη ή και την ίδια την παρεγκεφαλίδα. Αυτός πιθανότατα είναι κι ο λόγος που οι όροι «στελεχιαία εγκεφαλίτιδα» και «ρομβοεγκεφαλίτιδα» χρησιμοποιούνται από πολλούς συγγραφείς χωρίς κάποια διάκριση,^[1] τακτική που θα ακολουθήσουμε κι εμείς προς διευκόλυνση της παρούσας ανασκόπησης. Αναμφίβολα, το στέλεχος συχνά προσβάλλεται στα πλαίσια μίας ευρύτερης προσβολής του ΚΝΣ ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις, στις οποίες η προσβολή στελέχους είναι προεξάρχουσα ή ακόμη και μεμονωμένη. Το γεγονός αυτό, ίσως να σχετίζεται με τις ιδιαιτερότητες της μικροκυκλοφορίας στην περιοχή της εσχάτης πτέρυγας, όπου οι συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων στο τριχοειδικό δίκτυο φαίνεται να είναι πιο χαλαρές.^[2] Οι πιθανές αιτίες μιας ρομβοεγκεφαλίτιδας καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα λοιμωδών, αυτοάνοσων, παρανεοπλασματικών και απομυελινωτικών νοσημάτων, ενώ τόσο τα απεικονιστικά ευρήματα, όσο και τα ευρήματα από το ENY, συχνά ποικίλλουν και είναι μη ειδικά, γεγονός που καθιστά ενίοτε δυσχερή την αιτιολογική διερεύνηση. Ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση των νοσολογικών οντοτήτων που εμπλέκονται στο κλινικό σύνδρομο στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας-ρομβοεγκεφαλίτιδας.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Τα κλασικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα περιλαμβάνουν την εγκεφαλομυελίτιδα, τη λιμβική εγκεφαλίτιδα, την υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου, την υποξεία αισθητική νευρωνοπάθεια, τη χρόνια γαστροεντερική ψευδοαπόφραξη, το σύνδρομο Lambert-Eaton και τη δερματομυοσίτιδα.^[3] Συνεπώς, η μεμονωμένη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα δεν συγκαταλέγεται στα κλασικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Ωστόσο, σε περίπτωση ραγδαίας εξέλιξης συμπτωμάτων (<3 μήνες), φλεγμονωδών ευρημάτων από το ENY και τη νευροαπεικόνιση και ανεύρεσης τυπικών ογκονευρωνικών αντισωμάτων, μπορεί μια εγκεφαλίτιδα περιορισμένη κατεξοχήν στο στέλεχος να θεωρηθεί ότι πληρεί τα κριτήρια του παρανεοπλασματικού συνδρόμου, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες πιθανές αιτίες. Σε περίπτωση μάλιστα, που διαγνωστεί όγκος

συμβατός με το κλινικό αυτό σύνδρομο ή τα αντίστοιχα αντισώματα που ενδεχομένως έχουν απομονωθεί, τότε πρόκειται για σχεδόν βέβαια παρανεοπλασματικής αιτιολογίας στελεχιαία εγκεφαλίτιδα.^[4]

Τα αντισώματα που συχνότερα σχετίζονται με παρανεοπλασματική στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, είναι τα anti-Hu, anti-Ma2 και anti-Ri, ενώ οι συνηθέστεροι αντίστοιχα εντοπιζόμενοι όγκοι αφορούν σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC) καθώς και καρκίνο των όρχεων και του μαστού.^[5] Στην περίπτωση στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας με θετικά anti-Hu αντισώματα, κυριαρχούν περισσότερο προμνηκικά συμπτώματα όπως η δυσαρθρία, η δυσφαγία και ο κεντρικός υποαερισμός. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι τις περισσότερες φορές η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI), καθώς και η κυτταροχημική εξέταση του ENY, δεν αναδεικνύουν παθολογικά ευρήματα.^[6] Η anti-Ma2 στελεχιαία εγκεφαλίτιδα συχνά συνοδεύεται από προσβολή του διεγκεφάλου και του λιμβικού συστήματος και έχει συσχετιστεί κυρίως με Ca όρχεων. Στην κλινική εικόνα ενδέχεται να επικρατούν σημεία από το ανώτερο στέλεχος, όπως παρέσεις βλεμματικών κινήσεων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ανευρίσκεται στην MRI εγκεφάλου αυξημένο σήμα στο στέλεχος στις T2 ακολουθίες, καθώς και πλειοκύτωση με ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY.^[7] Μολονότι τα anti-Ma2 αντισώματα αφορούν κατεξοχήν σε άρρενες ασθενείς, το αντίσωμα αυτό έχει εντοπιστεί και σε ασθενή θηλικού γένους, στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου σχετιζόμενου με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, το οποίο διαγνώστηκε μετά θάνατον.^[8] Σε περίπτωση στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας με anti-Ri θετικά αντισώματα, χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα θεωρούνται η δυστονία κάτω γνάθου και ο ληρυγγόσπασμος.^[9] Η MRI εγκεφάλου μπορεί να είναι φυσιολογική, ενώ από το ENY ενδέχεται να ανευρεθούν πλειοκύτωση και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες. Τα anti-Ri αντισώματα θεωρούνται πιο τυπικά για το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου στα πλαίσια καρκίνου του μαστού, ωστόσο μπορεί να συσχετίζονται και με άλλες κακοήθειες όπως ο νευροενδοκρινικός όγκος ορθού και ο καρκίνος του θύμου.^[6,10]

Το αντίσωμα Kelch-like protein-11 IgG ανήκει επίσης στα αντισώματα που χαρακτηριστικά συσχετίζονται με ρομβοεγκεφαλίτιδα. Μερικές φορές, η KLHL11 ρομβοεγκεφαλίτιδα συνυπάρχει με λιμβική εγκεφαλίτιδα, περίπτωση κατά την οποία μπορεί να ανιχνευτούν επιπλέον και N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) αντισώματα. Η kelch like protein 11 αποτελεί μέλος του συμπλέγματος E3 λιγκάσης ουμπικουϊτίνης και θεωρείται ότι ο ανοσολογικός μηχανισμός που συσχετίζεται με τα αντίστοιχα αντισώματα αφορά στη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων.^[11] Στην κλινική εικόνα προεξάρχουν ο ίλιγγος, οι εμβοές και η νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής. Τα συμπτώματα αυτά, όπως και η συχνή συσχέτιση με σεμίνωμα, είναι πιο τυπικά σε KLHL11 εγκεφαλίτιδα σε σχέση με τη

Ma2 εγκεφαλίτιδα που αναφέρθηκε παραπάνω.^[12] Η απώλεια ακοής μπορεί να αποτελεί πρώιμο σημείο, είναι συχνά αμφοτερόπλευρη και αφορά αρχικά σε υψηλής συχνότητας ήχους.^[13]

Έχει περιγραφεί στελεχιαία εγκεφαλίτιδα και σε συνδυασμό με gamma-aminobutyric acid (GABA-B) αντισώματα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ο ασθενής αν και εμφάνισε ταχέως επιδεινούμενη κλινική εικόνα με αναπνευστική δυσχέρεια, η οποία οδήγησε στη διασωλήνωσή του και νοσηλεία του σε ΜΕΘ, ανταποκρίθηκε άμεσα σε κορτιζονοθεραπεία και πλάσμοφαίρες. Αν και τα αντισώματα επιφανείας συνήθως δεν συσχετίζονται με κακοήθεια, η κλινική συμπτωματολογία του ασθενούς αποδόθηκε εν τέλει σε αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, το οποίο βρέθηκε τυχαία κατά την προσπάθεια διενέργειας γαστροστομίας λόγω εμμένουσας δυσφαγίας.^[14]

Τα Anti-contactin-associated protein-like 2 (CASPR 2) αντισώματα τυπικά συσχετίζονται με εκδηλώσεις από το περιφερικό νευρικό σύστημα και με το σύνδρομο Morvan, καθώς και με λιμβική εγκεφαλίτιδα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες πέρα από τη λιμβική εγκεφαλίτιδα παρατηρείται προεξάρχουσα προσβολή στελέχους.^[15] Μολονότι τα συγκεκριμένα αντισώματα συνήθως ανιχνεύονται σε ασθενείς χωρίς όγκο, υπάρχουν περιπτώσεις που συνδυάζονται με όγκο όπως θύμωμα ή αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα.^[16]

Σε ό,τι αφορά στη θεραπεία της παρανεοπλασματικής στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες καθώς αυτό που προέχει είναι η αντιμετώπιση του όγκου. Παρόλα αυτά, μπορούν να επιχειρηθούν επιπρόσθετες ανοσοθεραπείες, όπως κορτιζονοθεραπεία, ανοσοσφαιρίνη, κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμη με αμφίβολο ωστόσο αποτέλεσμα. Στις ανοσοθεραπείες ανταποκρίνονται, ως γνωστόν, παρανεοπλασματικά σύνδρομα που σχετίζονται με αντισώματα κατά αντιγόνων επιφανείας π.χ. GABA-B, CASPR 2.^[17] Τα σύνδρομα με αντισώματα κατά ενδοκυττάρων αντιγόνων συνήθως δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία με εξαίρεση ίσως την Ma2 εγκεφαλίτιδα, την πτωχότερη δε πρόγνωση κατέχει μάλλον η anti Hu στελεχιαία εγκεφαλίτιδα.^[6,18]

ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα θεωρείται μία από τις συνήθεις εκδηλώσεις της Νευρο-Behçet και προσβάλλει περισσότερο το ανώτερο στέλεχος (μέσος εγκέφαλος-γέφυρα), με συχνά συμπτώματα την οφθαλμοπληγία, την αταξία, την πάρεση προσωπικού, τη νευροαισθητηριακή κώφωση και το σημείο Horner. Στο ENY ανευρίσκεται μετρίου βαθμού πλειοκυττώση και σπάνια ολιγοκλωνικές ζώνες, ενώ υπάρχει περίπτωση τα ευρήματα να είναι φυσιολογικά.^[19] Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με προεξάρχουσα προσβολή

του στελέχους στα πλαίσια πρωτοεμφανιζόμενης, έως τότε αδιάγνωστης νόσου, με συνοδά τυπικά δερματικά εξανθήματα και έληκ ουρογεννητικής και στοματικής περιοχής. Η πρόγνωση μπορεί να είναι δυσμενής παρά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η οποία συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμό κορτιζονοθεραπείας και κυκλοφωσφαμίδης.^[20,21]

Επιλεκτική προσβολή του στελέχους με επίμονο λήξιγκα έχει περιγραφεί είτε στα πλαίσια ΣΕΛ με συνοδό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο,^[22] είτε στα πλαίσια εκτεταμένης προσβολής εγκεφάλου με αρνητικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.^[23] Η νόσος Sjögren σπάνια συνδυάζεται με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, ωστόσο έχει περιγραφεί σε ανήλικο ασθενή τυπική στελεχιαία εγκεφαλίτιδα που συνοδευόταν από sicca σύνδρομο και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα καθώς και αντισώματα anti SSA/Ro.^[24]

BICKERSTAFF ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Η εγκεφαλίτιδα Bickerstaff, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1951, χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα της οφθαλμοπληγίας, της αταξίας και της έκπτωσης επιπέδου συνείδησης (εξελισσόμενα εντός 4 εβδομάδων) και μάλλον αποτελεί την πιο τυπική φλεγμονώδη κλινική οντότητα που προσβάλλει μεμονωμένα το στέλεχος και είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας.^[25] Η αταξία και η οφθαλμοπληγία θεωρούνται τα πιο σταθερά κλινικά ευρήματα. Η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης απαντάται επίσης πολύ συχνά, ενώ η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει επιπλέον πυραμидικά σημεία (Babinski, σπαστικότητα), διπληγία προσωπικού και άλλα συμπτώματα από τον προμήκη.^[26] Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός, ότι αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν χαλαρή τετραπάρεση, με νευροφυσιολογικά ευρήματα που ομοιάζουν με την αξονική μορφή AMAN (Acute motor axonal neuropathy) του συνδρόμου Guillain-Barré (GBS). Η πλειοψηφία των ασθενών (περίπου τα 2/3) εμφανίζει θετικά αντισώματα anti -Ganglioside Q1b (GQ1b). Αντιθέτως, σε ό,τι αφορά στη νευροαπεικόνιση, μόνο μια μειοψηφία ασθενών (περίπου το 30%) εμφανίζει παθολογικά ευρήματα από το στέλεχος.^[27]

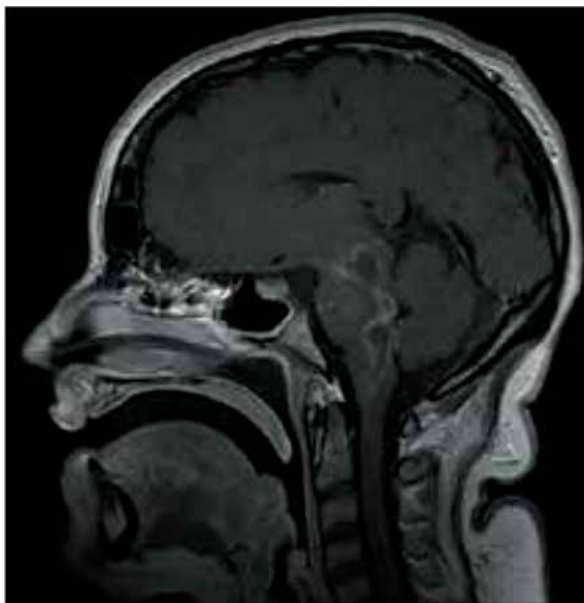
Το αντιγόνο GQ1b, εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό στα οφθαλμοκινητικά νεύρα καθώς και στο γλωσσοφαρυγγικό και πνευμονογαστρικό νεύρο. Επιπλέον, ανιχνεύεται στις μυϊκές ατράκτους των άκρων και πιο συγκεκριμένα στις Ia προσαγωγές αισθητικές ίνες των μυϊκών ατράκτων αλλήλ και στον δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους.^[28] Η οικίλη αυτή εντόπιση των πιθανών στόχων των GQ1b αντισωμάτων, εξηγεί την κλινική εικόνα τόσο στο σύνδρομο Bickerstaff, όσο και στο σύνδρομο Miller-Fisher (FS) που θα δούμε παρακάτω. Επίσης, εγείρει την υπόνοια ότι η αταξία, η οποία είναι χαρακτηριστικό εύρημα και στα δύο σύνδρομα, σχετίζεται περισσότερο με δυσλειτουργία της ιδιοδεκτικότητας από βλάβη των Ia προσαγωγών

ινών και λιγότερο με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία.^[29] Φαίνεται ότι οι ασθενείς που ελέγχονται θετικοί για τα anti-GQ1b αντισώματα, εμφανίζουν πιο συχνά από το ιστορικό τους προηγηθείσα λοίμωξη αναπνευστικού και αισθητικές διαταραχές, σε σχέση με τους οροαρνητικούς, οι οποίοι εμφανίζουν συχνότερα συμβατά MRI ευρήματα και έχουν περισσότερα φλεγμονώδη στοιχεία στο ENY. Οι διαφορές ωστόσο στην επιλογή θεραπείας, στην ανταπόκριση των ασθενών και στην πρόγνωση της νόσου δεν φαίνεται να είναι αξιόλογες ανάμεσα στις δύο ομάδες.^[30] Η θεραπεία συνίσταται είτε σε χορήγηση ανοσοσφαιρίνης IVIG, είτε σε συνδυασμό πλάσμαφαίρεσης. Στην πρώτη περίπτωση στόχος είναι η παρεμπόδιση προσκόλλησης των αντισωμάτων GQ1b στους στόχους τους και στη δεύτερη περίπτωση η απομάκρυνση των παθογόνων αντισωμάτων από την κυκλοφορία. Η πρόγνωση ποικίλλει και συχνά είναι ευνοϊκή με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων εντός μηνών.^[31]

Το σύνδρομο FS, επίσης χαρακτηρίζεται από οφθαλμοπληγία και αταξία με διατήρηση όμως επιπέδου συνείδησης, καθώς και από νωθρές τενόντιες αντανακλάσεις.^[32] Ωστόσο, έχουν περιγραφεί και ασθενείς με Bickerstaff και νωθρές τενόντιες αντανακλάσεις όπως επίσης και περιστατικά Miller-Fisher με έκπτωση επιπέδου συνείδησης και παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ).^[33] Επιπλέον, ο λευκωματοκυτταρικός διχασμός στο ENY διαπιστώνεται και σε πολλές περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας Bickerstaff, αν και λιγότερο συχνά, από ό,τι σε σύνδρομο FS ενώ αντιστρόφως, η πλειοκύτωση στο ENY που συνηγορεί περισσότερο για Bickerstaff, δεν αποκλείεται να ανευρεθεί, αν και σπάνια, σε περιπτώσεις FS, οπότε και εικάζεται ότι η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι πολύ σοβαρότερη στην Bickerstaff.^[34] Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι το σύνδρομο Miller-Fisher και η εγκεφαλίτιδα Bickerstaff αποτελούν μέρη ενός ευρύτερου κλινικού φάσματος υπό τον όρο 'anti-GQ1b antibody syndrome'.^[29,34] Επιπλέον αλληλεπικαλύψεις τόσο κλινικές, όσο και ορολογικές, έχουν καταγραφεί και μεταξύ GBS και Bickerstaff. Ήδη αναφέραμε ότι ασθενείς με Bickerstaff ενδεχομένως να εμφανίσουν χαλαρή τετραπάρση, η οποία μοιάζει νευροφυσιολογικά με τη μορφή AMAN του GBS. Έχει αναφερθεί περίπτωση AMAN με θετικά και τα anti-GQ1b αντισώματα πέρα από τα αντιγαγγλιοσιδικά anti-GM1 και αντι-GD1a αντισώματα τα οποία, ως γνωστόν, σχετίζονται τυπικά με το σύνδρομο GBS.^[35] Από την άλλη πλευρά, αναφέρεται ασθενής που πληρούσε κλινικά τα κριτήρια για Bickerstaff με αρνητικά anti-GQ1b και θετικά τα anti-GM1 και αντι-GD1a αντισώματα.^[36]

ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Από τα λοιμώδη αίτια που μπορεί επιλεκτικά να προσβάλλουν το στέλεχος, το συχνότερο είναι η λιστέρια. Πρόκειται για gram θετικό αερόβιο βακτήριο



Εικόνα 1. T1 WI ακολουθία όπου απεικονίζονται βλάβες με δακτυλιοειδή πρόσληψη στο στέλεχος από λιστέρια σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή που εμφάνισε κώμα και τελικά κατέληξε. (Listerial brainstem encephalitis-treatable, but easily missed. Αναδημοσίευση εικόνας μετά από συγκατάθεση των συγγραφέων)

που βρίσκεται κατεχοχίν σε μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και υπολογίζεται ότι 1-5% του γενικού πληθυσμού είναι ασυμπτωματικοί φορείς.^[37] Παραδόξως, σε αντίθεση με τη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από λιστέρια, η μεμονωμένη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα φαίνεται να προσβάλλει άτομα με άκραιο ανοσοποιητικό σύστημα!^[11] Σε μία ανασκόπηση όπου μελετήθηκαν 62 περιπτώσεις βεβαιωμένων (με θετική καλλιέργεια ENY) και πιθανών λοιμώξεων ΚΝΣ από λιστέρια, φάνηκε ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, προηγούνταν πρόδρομα συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, πυρετός και κακουχία. Ακολουθούσε αιφνίδια εγκατάσταση νευρολογικής σημειολογίας, με προεξάρχουσα την προσβολή των κρανιακών νεύρων VII και VI, IX, X και V κατά σειρά συχνότητας, αλλά και σημεία από μακρές ίνες καθώς και αταξία, ενώ χαρακτηριστική ήταν η ασυμμετρία των κλινικών ευρημάτων. Το ENY, με ελάχιστες εξαιρέσεις, ανέδειξε πλειοκύτωση της τάξης 237/mm³ κατά μέσο όρο, ενώ όσο περισσότερα ήταν τα κύτταρα, τόσο πιθανότερο ήταν να αποβεί και η καλλιέργεια ENY θετική. Σε άλλες περιπτώσεις, το παθογόνο είτε απομονώθηκε τελικά από την αιμοκαλλιέργεια, είτε η διάγνωση ετέθη από τις ορολογικές δοκιμασίες με την παρακολούθηση της ανόδου του τίτλου των αντίστοιχων αντισωμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η MRI εγκεφάλου είχε παθολογικά ευρήματα σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων.^[38] Στη στελεχιαία εγκεφαλίτιδα από λιστέρια, στην απεικόνιση ανευρίσκεται κατά κανόνα υπόπυκνη εστία στην T1 ακολουθία και υπέρπυκνη στην T2/FLAIR, κυρίως στη ραχιαία περιοχή του στελέχους, στην οροφή της 4ης κοιλίας και στην

παρεγκεφαλίδα.^[39] Συχνό εύρημα επίσης αποτελεί το απόστημα, το οποίο θα πρέπει να εγείρει ισχυρά υπόνοια για λοίμωξη από λιστέρια.^[40] Αν αφεθεί χωρίς θεραπεία η εγκεφαλίτιδα από λιστέρια αποβαίνει συνήθως θανατηφόρος εντός 5-18 ημερών, ωστόσο υπό θεραπεία τα ποσοστά επιβίωσης φθάνουν το 76%. Η θεραπεία εκλογής είναι η αμπικιλιλίνη (2 g IV ανά 4 ώρες για 21 μέρες), ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να προστεθεί και γενταμικίνη.^[41]

Οι Pfefferkorn και συνεργάτες περιέγραψαν μία σειρά από 5 περιπτώσεις ασθενών με νευροπορελίωση και κυρίαρχη προσβολή του στελέχους. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός, ότι κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε νυγμό από κρότωνα, ούτε μεταναστευτικό ερύθημα από το ιστορικό. Αντιθέτως, για αρκετούς μήνες κυριαρχούσαν γενικά συμπτώματα όπως κακουχία, κόπωση και κεφαλαλγία. Όλοι οι ασθενείς είχαν πλειοκύτωση στο ENY και αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα από το στέλεχος, με χαρακτηριστικό το σημείο "tarsier sign" που περιγράφεται για πρώτη φορά από τους συγγραφείς στην περιοχή της γέφυρας-μέσου εγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία δύο ασθενών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά στην αντιβιοτική αγωγή με κεφτριαξόνη (2-3 εβδομάδες) και είχαν καλή πρόγνωση.^[42]

Από τους εντεροϊούς, ο πιο στενά συνδεδεμένος με στελεχειαία εγκεφαλίτιδα είναι ο EV A71, ο οποίος προσβάλλει συνήθως παιδιά και εφήβους. Οι βλάβες που προκαλεί ο ιός αυτός, εντοπίζονται πρωτίτως στην προμηνική περιοχή και σε κάποιες περιπτώσεις έχουν ενοχοποιηθεί για νευρογενές πνευμονικό οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια με κακή πρόγνωση.^[43] Στην κλινική συμπτωματολογία συχνά περιγράφονται επεισόδια εμέτου, μυόκλονος και τρόμος, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και χαλαρή παράλυση, όπως και με άλλους εντεροϊούς.^[44] Χαρακτηριστική είναι η απεικόνιση, με βλάβη στην ραχιαία μοίρα του στελέχους στην περιοχή μετάπτωσης της γέφυρας προς τον προμήκη (υψηλό σήμα στην T2 ακοιλουθία, χαμηλό στην T1).^[45] Αξίζει να σημειωθεί, ότι κάποιοι από τους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίζουν μακροπρόθεσμα εμμένοντα συμπτώματα, όπως δυσφαγία, κεντρικού τύπου υποαερισμό (με ανάγκη για συνεχιζόμενη τραχειοστομία), χαλαρή παράλυση και νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση.^[46] Τέλος, έχει περιγραφεί στελεχειαία εγκεφαλίτιδα από Cocksackie A16 σε ενήλικο ασθενή μετά από θεραπεία με Ριτουξιμάμπη.^[47]

Οι ερπητοϊοί, αν και συνήθως προσβάλλουν τους κροταφικούς και μετωπιαίους λοβούς, έχουν ανιχνευθεί σπανιότερα και σε μεμονωμένη προσβολή στελέχους με κύρια συμπτώματα το εμπύρετο και τις παρέςεις κρνιακών νεύρων.^[48] Το γεγονός αυτό, δε θα πρέπει να αποτελεί έκπληξη, καθώς έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η ερπητική προσβολή φθάνει και προσβάλλει το στέλεχος μέσω του τριδύμου κυρίως νεύρου στα πλάσια λανθάνουσας ερπητικής μόλυνσης του γαγγλίου.^[49] Στην ανασκόπηση που διεξήγαγαν οι Livorsi και συνεργάτες, οι οποίοι μελέτησαν μία

σειρά από 24 ασθενείς με ερπητική εγκεφαλίτιδα, τα συνθέστερα κλινικά σημεία αφορούσαν σε οφθαλμοπληγία (παρέςεις νεύρων III,IV,VI), ανισοκορία και νυσταγμό ενώ σπανιότερα, περιγράφονται αταξία και τετραπάρηση. Στην ίδια ανασκόπηση τα απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών μπορεί να αφορούσαν πέρα από το στέλεχος και στην άνω αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού ενώ στο ENY υπήρχε πλειοκύτωση και αυξημένο λεύκωμα. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών οφείλονταν σε HSV 1 (80%), με μόνο το 20% των ασθενών να πάσχουν από HSV 2 εγκεφαλίτιδα. Οι ίδιοι συγγραφείς τονίζουν ότι χρειάζεται επαγρύπνηση σε περιπτώσεις στελεχειαίας ερπητικής εγκεφαλίτιδας, στις οποίες ο πυρετός ενδέχεται να απουσιάζει και ως εκ τούτου να δημιουργηθεί διαγνωστική σύγχυση με άλλες καταστάσεις όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.^[50] Η διάγνωση της ερπητικής στελεχειαίας εγκεφαλίτιδας βασίζεται στην εφαρμογή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης PCR για το DNA του HSV στο ENY. Η μέθοδος αυτή έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (98% και 94-100% αντίστοιχα), ενώ το γενετικό υλικό του ιού μπορεί μέσω της PCR να ανιχνεύεται στο ENY έως και 1 εβδομάδα μετά την έναρξη θεραπείας.^[51]

Η ερπητική εγκεφαλίτιδα, αν μείνει χωρίς θεραπεία, έχει πολύ υψηλή θνησιμότητα που αγγίζει το 70% των πασχόντων. Αντιθέτως, σε περίπτωση έγκαιρης έναρξης θεραπείας με ακυκλοβίρη, η θνησιμότητα πέφτει στο 28% με τους μισούς, ωστόσο, επιβίωσαντες να εμφανίζουν σημαντική μόνιμη αναπηρία.^[52] Έχει προταθεί η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών στην οξεία φάση της ερπητικής λοίμωξης, καθώς φαίνεται να επιδρά ευεργετικά στο τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Πιθανολογείται ως μηχανισμός τόσο η βελτίωση του συνοδού οιδήματος στις περιοχές των βλαβών, όσο και ο ρυθμιστικός ρόλος που ασκούν τα κορτικοστεροειδή στον καταρράκτη των φλεγμονωδών αντιδράσεων που αφορούν στο ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του ασθενούς, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται η αποτελεσματικότητα της ακυκλοβίρης από τη χορήγησή τους.^[53]

As σημειωθεί εδώ, ότι έχουν απομονωθεί κατά καιρούς και άλλοι ιοί, σε μεμονωμένα συνήθως περιστατικά, ως αιτιολογικοί παράγοντες προσβολής του στελέχους, όπως ο VZV, ο CMV και ο ιός της ηπατίτιδας E!^[54-56]

ΣΥΝΔΡΟΜΟ CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids.

Το σύνδρομο CLIPPERS περιγράφεται για πρώτη φορά το 2010 από τους Pittock και συνεργάτες, οι οποίοι μελέτησαν μία σειρά 8 ασθενών με κατεχοκίνη στελεχειαία συμπτωματολογία και χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα κυρίως στην περιοχή της γέφυρας. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν αταξία βάδισης και διπλωπία, ενώ αναφέρονται και άλλα λιγότερα σταθερά συμπτώματα, όπως νυσταγμός, παραπάρηση, αισθητικές

διαταραχές κ.λ.π. Και οι 8 ασθενείς εμφάνιζαν στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ένα χαρακτηριστικό μοτίβο σικτικής, καμπυλόγραμμης πρόσληψης σκιαγραφικού στη γέφυρα, με ενίοτε ποικίλη επέκταση και σε άλλες περιοχές, όπως ο προμήκης, ο μέσος εγκέφαλος, τα βασικά γάγγλια και ο νωτιαίος μυελός. Τα ευρήματα από το ENY ήταν είτε φυσιολογικά, είτε μη ειδικά (ήπια αύξηση πρωτεΐνης σε 4 ασθενείς, ήπια πλειοκύτωση σε 1 ασθενή, ολιγοκλιωνικές ζώνες σε 3 ασθενείς). Λοιμώδεις και ανοσολογικές αιτίες αποκλείστηκαν μετά από εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο. Οι 7 από τους 8 ασθενείς, βελτιώθηκαν θεαματικά μετά από χορήγηση πρεδνιζόνης, ωστόσο η πρώιμη σταδιακή ελάττωση των γλυκοκορτικοστεροειδών, οδήγησε σε κλινική υποτροπή και απεικονιστική εξέλιξη των βλαβών. Σε βιοψία που διενεργήθηκε σε 4 ασθενείς (1 από γέφυρα και 3 από παρεγκεφαλίδα) βρέθηκε προεξάρχουσα λεμφοκυτταρική περιαγγειακή διήθηση κυρίως από T λεμφοκύτταρα, χωρίς άλλα στοιχεία υπέρ κοκκιωματώδους ή κακοήθους νόσου (σαρκοείδωση, ιστιοκύτωση, λέμφωμα κ.λ.π.).^[57]

Εκτοτε, έχουν περιγραφεί δεκάδες περιπτώσεις ασθενών που πληρούν τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια της νόσου. Η θεαματική ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή συνηγορεί υπέρ αυτοάνοσου μηχανισμού, ωστόσο η ακριβής παθογένεση του συνδρόμου αυτού παραμένει μυστήριο. Επίσης δεν έχει ανευρεθεί ειδικός βιοδείκτης που θα μπορούσε με ασφάλεια να διαχωρίσει τη νόσο αυτήν από άλλες ασθένειες που συχνά εμπλέκονται στη διαφορική διάγνωση όπως π.χ. σαρκοείδωση, λέμφωμα, πολυπληθή σκλήρυνση κ.λ.π. Ως εκ τούτου, η διάγνωση της νόσου τίθεται σε μεγάλο βαθμό και εξ αποκλεισμού, ενώ δεν είναι τελείως ξεκάθαρο αν πρόκειται για αμιγώς ξέχωρη νοσολογική οντότητα ή αν πρόκειται για σύνδρομο με εκάστοτε ετερογενείς πιθανές αιτιολογίες.^[58]

Σε ό,τι αφορά στη θεραπεία της νόσου, τόσο η δοσολογία όσο και η διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή καθώς και η πιθανή αναγκαιότητα πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.^[59] Είναι γνωστό ότι σε περιπτώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων του ΚΝΣ που ανταποκρίνονται στην κορτιζονοθεραπεία όπως π.χ. αγγειίτιδα, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνήθως συνεχίζεται για 2-5 έτη. Με αυτό το δεδομένο, έχει προταθεί η ίδια διάρκεια θεραπείας και για το σύνδρομο CLIPPERS με βάση τα παρόμοια παθολογοανατομικά ευρήματα (περιαγγειακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις) και έχοντας υπόψη ότι συχνά οι ασθενείς υποτροπιάζουν κλινικά με απεικονιστική επιδείνωση όταν ελαττώνεται η δόση των γλυκοκορτικοειδών.^[60] Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί η προσθήκη επιπλέον ανοσοκατασταλτικού φαρμακευτικού παράγοντα. Έχουν χρησιμοποιηθεί με πιθανώς καλά αποτελέσματα η μεθοτρεξάτη, η υδροξυχλωροκίνη και η κυκλοφωσφαμίδη.^[61] Επίσης έχει δοκιμαστεί με επιτυχή αποτελέσματα και η ριτουξιμάμη.^[62]

Απομυελινωτικά νοσήματα

Η προσβολή του στελέχους στην πολυπληθή σκλήρυνση είναι συνήθης, στην πλειοψηφία δε των περιπτώσεων, το ιστορικό και η συνύπαρξη τυπικών απομυελινωτικών πλάκων στο φλοιό, στο μεσολόβιο, στα οπτικά νεύρα και στο νωτιαίο μυελό προσανατολίζουν τη διάγνωση, ενώ η παρουσία απομυελίνωσης πέριξ φλεβιδίων (central vein sign) θεωρείται χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα για τη νόσο.^[39] Ωστόσο, διαγνωστική σύγχυση μπορεί να προκληθεί σε σπάνιες περιπτώσεις μεμονωμένων προσβολής στελέχους στα πλαίσια απομυελίνωσης, όπως π.χ. στην προϊούσα μεμονωμένη σκλήρυνση (progressive solitary sclerosis). Σε αυτήν τη σπάνια νοσολογική οντότητα, εμφανίζεται μεμονωμένη απομυελινωτική βλάβη η οποία συνηθέστερα εντοπίζεται στην αυχενοπρομηκική συμβολή ή στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού και δεν παρουσιάζει απεικονιστική εξέλιξη στο χρόνο, ενώ η αναπηρία του πάσχοντος μπορεί σταδιακά συσσωρεύεται.^[63] Αναφέρουμε σχετικά, την περίπτωση νέας γυναίκας, η οποία μετά από ένα επεισόδιο διπλωπίας εμφάνισε διαταραχή βάθισης προοδευτικά επιδεινούμενη σε βάθος ετών. Οι επαναλαμβανόμενες απεικονίσεις έδειχναν μόνο μια εστία υψηλού σήματος στη γεφυροπρομηκική συμβολή χωρίς πρόσληψη σκιαστικού, η οποία παρέμενε αμετάβλητη. Η ασθενής δεν ανταποκρινόταν στη χορήγηση κορτιζόνης, ούτε στις πλάσμαφαιρέσεις και σταθεροποιήθηκε τελικά μετά από έναρξη θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη.^[64]

Η προσβολή του στελέχους είναι επίσης πολύ συχνή και σε περιπτώσεις του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (neuromyelitis optica spectrum disorders NMOSD). Σε ό,τι αφορά στην αντι-Aquaporin 4 θετική (Aq 4 +) NMO, η προσβολή του στελέχους παρατηρείται περίπου στο 1/3 των ασθενών, ενώ ο λόγιγκας και ο ανεξέλεγκτος εμετός ενδέχεται να αποτελούν τα αρχικά συμπτώματα, που συσχετίζονται με βλάβες στην περιοχή της εσχάτης πτέρυγας, όπου και υπάρχουν τα κανάλια της ακουαπορίνης 4.^[65] Από την απεικόνιση, φαίνεται ότι προσβάλλεται η ραχιαία κυρίως μοίρα του προμήκη με γραμμοειδούς μορφής βλάβη υψηλού σήματος στην T2WI και χαμηλού σήματος στην T1WI και χαρακτηριστικό το inverted V sign στις εγκάρσιες τομές στην περιοχή της εσχάτης πτέρυγας.^[66] Στους ασθενείς με θετικά τα αντισώματα anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG), η προσβολή του στελέχους είναι λιγότερο συχνή και αφορά κυρίως στην περιοχή της γέφυρας.^[67]

Συζήτηση

Η αιτιολογία της στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας ποικίλλει. Τα ευρήματα από την απεικόνιση και την κυτταροχημική εξέταση του ENY, καθώς και το ιστορικό συνεπικουρούν τη διαφορική διάγνωση. Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν περιπτώσεις που η μαγνητική

τομογραφία αναμένεται παθολογική π.χ στη λοίμωξη από λιστέρια, ενώ σε άλλες περιπτώσεις π.χ στην παρανεοπλασματική συνδρομή και στη Bickerstaff η απεικόνιση πολλές φορές είναι φυσιολογική. Άλλοτε, η απεικόνιση είναι σχεδόν διαγνωστική, όπως στην περίπτωση του συνδρόμου CLIPPERS. Επίσης, στα λοιμώδη αίτια αναμένονται αυξημένα κύτταρα και λεύκωμα στο ΕΝΥ, ενώ η παρανεοπλασματικής αιτιολογίας στελεχιαία εγκεφαλίτιδα μπορεί να έχει φυσιολογικά ευρήματα. Ωστόσο, ενδέχεται να μην ανευρεθεί συγκεκριμένη αιτία, παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Σε μία ανασκόπηση όπου μελετήθηκαν μία σειρά 81 ασθενών με στελεχιαία εγκεφαλίτιδα, η αιτιολογική διάγνωση τέθηκε στο 71,6% των ασθενών, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις παρέμειναν αγνώστου αιτιολογίας. Η πιο συχνή διάγνωση ήταν αυτή της φλεγμονώδους / αυτοάνοσης στελεχιαίας εγκεφαλίτιδας. Για αυτό το λόγο, οι συγγραφείς προτείνουν την εμπειρική θεραπεία με στεροειδή ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες αφού αποκλειστούν παρανεοπλασματικά σύνδρομα και λοιμώξεις, ενώ σε περιπτώσεις επιδείνωσης παρά τη θεραπεία συστήνεται η βιοψία όπου είναι εφικτή.^[68]

Συμπέρασμα

Η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα αποτελεί διαγνωστική πρόκληση, κυρίως σε ό,τι αφορά στην ανεύρεση της αιτιολογίας της. Η επιτυχής και έγκαιρη διάγνωση, κρίνεται ζωτικής σημασίας, δεδομένου ότι η κλινική σημειολογία πολλές φορές εμφανίζει ταχεία επιδείνωση και λόγω της τοπογραφίας των βλαβών ενδέχεται να οδηγήσει σε σύντομο χρονικό διάστημα σε κώμα και αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία λοιμώδους αιτιολογίας, προτείνουμε την εμπειρική θεραπεία με αμπικιλιλίνη και ακυκλοβίρη, όσο αναμένονται τα αποτελέσματα από την PCR και τις καλλιέργειες ΕΝΥ, καθώς η άμεση έναρξη θεραπείας κρίνεται σωτήρια τόσο στην περίπτωση της λιστέριας, όσο και στην περίπτωση HSV λοίμωξης. Για τις περιπτώσεις που δεν ανευρίσκεται σαφές αίτιο παρά τον εκτεταμένο έλεγχο, προτείνουμε και εμείς, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, την εμπειρική χορήγηση κορτικοστεροειδών και την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σημασία έχει να τονιστεί, ότι η στελεχιαία εγκεφαλίτιδα θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται και από άλλες νόσους που μπορεί να προσβάλλουν επιλεκτικά το στέλεχος ή έχουν παρόμοια κλινική εικόνα και δεν είναι φλεγμονώδους -λοιμώδους αιτιολογίας όπως η κεντρική γεφυρική μυελινοποίηση, η εγκεφαλοπάθεια Wernicke, η προμυκική μυασθένεια, η αλλαντίαση, το λέμφωμα στελέχους και ούτω καθεξής.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.

Βιβλιογραφία

- [1] Jubelt B, Mihai C, Li TM, et al. Rhombencephalitis / brainstem encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Dec;11(6):543-52.
- [2] Faraci FM, Choi J, Baumbach GL, et al. Microcirculation of the area postrema. Permeability and vascular responses. *Circ Res*. 1989 Aug;65(2):417-25. doi: 10.1161/01.res.65.2.417. PMID: 2752549.
- [3] Gogol P, Gogol A, Opuchlik A, et al. Paraneoplastic brainstem encephalomyelitis and atypical form of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with testicular germinal tumor-is this an overlap syndrome? a case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2015;49(2):129-33. doi: 10.1016/j.jnns.2015.01.006. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25890929.
- [4] Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014. PMID: 34006622; PMCID: PMC8237398.
- [5] Corato M, Marinou-Aktipi K, Nano R, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis in a patient with malignant fibrous histiocytoma and atypical anti-neuronal antibodies. *J Neurol*. 2004 Nov;251(11):1415-7. doi: 10.1007/s00415-004-0557-2. PMID: 15592744.
- [6] Blaes F. Paraneoplastic brain stem encephalitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Apr;15(2):201-9. doi: 10.1007/s11940-013-0221-1. PMID: 23378230.
- [7] Barnett M, Prosser J, Sutton I, et al. Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb;70(2):222-5. doi: 10.1136/jnnp.70.2.222. PMID: 11160472; PMCID: PMC1737194.
- [8] Boch M, Rinke A, Rexin P, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis in a patient with exceptionally long course of a metastasized neuroendocrine rectum neoplasm. *BMC Cancer*. 2014 Sep 22;14:691. doi: 10.1186/1471-2407-14-691. PMID: 25244967; PMCID: PMC4180833.
- [9] Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol*. 2010 Sep;67(9):1109-15. doi: 10.1001/archneurol.2010.209. PMID: 20837856.
- [10] Kastrup O, Meyring S, Diener HC. Atypical paraneoplastic brainstem encephalitis associated with anti-ri-antibodies due to thymic carcinoma with possible clinical response to immunoglobulins. *Eur Neurol*. 2001;45(4):285-7. doi: 10.1159/000052145. PMID: 11385271.

- [11] Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegi A, et al. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jan 17;7(3):e666. doi: 10.1212/NXI.0000000000000666. PMID: 31953318; PMCID: PMC7051195.
- [12] Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded Clinical Phenotype, Oncological Associations, and Immunopathologic Insights of Paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1420-1429. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2231. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1453. PMID: 32744608; PMCID: PMC7653501.
- [13] Gyongyosi B, Stang R, Takacs T, et al. Paraneoplastic Kelch-like protein 11 antibody-associated cerebellar and limbic encephalitis caused by metastatic “burned-out” seminoma – A scar(r) y phenomenon. *Neuroimmunol*. 2023 Feb 4; (2):3-4
- [14] Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, et al. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2013 Jun 15;259(1-2):88-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.04.004. Epub 2013 Apr 28. PMID: 23628208.
- [15] Liu P, Bai M, Ma C, et al. Case Report: Prominent Brainstem Involvement in Two Patients With Anti-CASPR2 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2021 Nov 11;12:772763. doi: 10.3389/fimmu.2021.772763. PMID: 34858431; PMCID: PMC8631873.
- [16] van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):521-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002917. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27371488; PMCID: PMC4970662.
- [17] Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):823-831. doi: 10.1007/s13311-021-01178-4. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35060089; PMCID: PMC8775146.
- [18] Zhang H, Zhou C, Wu L, et al. T. Are onconeural antibodies a clinical phenomenology in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm*. 2013;2013:172986. doi: 10.1155/2013/172986. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23983403; PMCID: PMC3745958.
- [19] Haghghia A, Kardeha B, Banerjee S, et al. Neuro-Behcet’s disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Apr;39:101906.
- [20] Mirsattari SM, McGinn GJ, Halliday WC. Neuro-Behcet disease with predominant involvement of the brainstem. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):382-4. doi:10.1212/01.wnl.0000130192.12100.8d. PMID:15277646.
- [21] Tierra RAM, Fernandez DA, Perez RD, et al. Fulminant Progressive Brainstem Encephalitis as Initial Manifestation of NeuroBehcet’s Disease. *Int J Rare Dis Disord*. 2019; 2:012
- [22] Delèveaux I, André M, Marroun I, et al. Intractable hiccup as the initial presenting feature of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(5):406-8. doi: 10.1191/0961203303lu2092cr. PMID: 15934443.
- [23] Kumar S, Sharma N, Sharma A, et al. A case of systemic lupus erythematosus with extensive brain stem involvement. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28 Suppl 1:S69-71. doi: 10.1007/s10067-009-1171-6. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19343471.
- [24] Matsui Y, Takenouchi T, Narabayashi A, et al. Childhood Sjögren syndrome presenting as acute brainstem encephalitis. *Brain Dev*. 2016 Jan;38(1):158-62. doi: 10.1016/j.braindev.2015.05.005. Epub 2015 May 23. PMID: 26006751.
- [25] BICKERSTAFF ER, CLOAKE PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*. 1951 Jul 14;2(4723):77-81. doi: 10.1136/bmj.2.4723.77. PMID: 14848512; PMCID: PMC2069534.
- [26] Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain*. 1982 Sep;105 (Pt 3):481-95. doi: 10.1093/brain/105.3.481. PMID: 7104664.
- [27] Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff’s brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2279-90. doi: 10.1093/brain/awg233. Epub 2003 Jul 7. PMID: 12847079.
- [28] Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3226-32. doi: 10.1167/iovs.08-3333. Epub 2009 Feb 28. PMID: 19255160.
- [29] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 May;84(5):576-83. doi: 10.1136/jnnp-2012-302824. Epub 2012 Sep 15. PMID: 22984203.
- [30] Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, et al. Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-GQ1b antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Sep 15;7(6):e889. doi: 10.1212/NXI.0000000000000889. PMID: 32934014; PMCID: PMC7524576.

- [31] Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;2007(1):CD004761. doi: 10.1002/14651858.CD004761.pub2. PMID: 17253522; PMCID: PMC8407391.
- [32] FISHER M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*. 1956 Jul 12;255(2):57-65. doi: 10.1056/NEJM195607122550201. PMID: 13334797.
- [33] Najim Al-Din AS. The nosological position of the ophthalmoplegia, ataxia and areflexia syndrome: "the spectrum hypothesis". *Acta Neurol Scand*. 1987 May;75(5):287-94. doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb05449.x. PMID: 3618105.
- [34] Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol*. 2009 Oct 30;215(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.020. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19643503.
- [35] Yuki N, Wakabayashi K, Yamada M, et al. Overlap of Guillain-Barre syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis. *J Neurol Sci*. 1997 Jan;145(1):119-21. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00251-1. PMID: 9073040.
- [36] Cleaver J, James R, Chohan G et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with anti-GM1 and anti-GD1a antibodies. *BMJ Case Rep*. 2020 Sep 18;13(9):e236545. doi: 10.1136/bcr-2020-236545. PMID: 32948528; PMCID: PMC7511636.
- [37] Bartt R. Listeria and atypical presentations of Listeria in the central nervous system. *Semin Neurol*. 2000;20(3):361-73. doi: 10.1055/s-2000-9398. PMID: 11051300.
- [38] Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to Listeria monocytogenes: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993 May;16(5):689-702. doi: 10.1093/clind/16.5.689. PMID: 8507761.
- [39] Sotoudeh H, Razaeei A, Saadatpour Z, et al. Brainstem Encephalitis. The Role of Imaging in Diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021 Nov-Dec;50(6):946-960. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.09.004. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33032853.
- [40] Harvey FH, Carlow TJ. Brainstem abscess and the syndrome of acute tegmental encephalitis. *Ann Neurol*. 1980 Apr;7(4):371-6. doi: 10.1002/ana.410070415. PMID: 7377762.
- [41] Fredericks P, Britz M, Eastman R, et al. Listerial brainstem encephalitis--treatable, but easily missed. *S Afr Med J*. 2015 Jan;105(1):17-20. doi: 10.7196/samj.8700. PMID: 26046155.
- [42] Pfefferkorn T, Röther J, Eckert B, et al. Brainstem encephalitis in neuroborreliosis: typical clinical course and distinct MRI findings. *J Neurol*. 2021 Feb;268(2):502-505. doi: 10.1007/s00415-020-10188-9. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857263.
- [43] Chen BS, Lee HC, Lee KM, et al. Enterovirus and Encephalitis. *Front Microbiol*. 2020 Feb 20;11:261. doi: 10.3389/fmicb.2020.00261. PMID: 32153545; PMCID: PMC7044131.
- [44] Lee KY, Lee MS, Kim DB. Neurologic Manifestations of Enterovirus 71 Infection in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016 Apr;31(4):561-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.561. Epub 2016 Feb 22. PMID: 27051240; PMCID: PMC4810339.
- [45] Zeng H, Wen F, Huang W, et al. New Findings, Classification and Long-Term Follow-Up Study Based on MRI Characterization of Brainstem Encephalitis Induced by Enterovirus 71. *PLoS One*. 2016 Oct 31;11(10):e0162877. doi: 10.1371/journal.pone.0162877. PMID: 27798639; PMCID: PMC5087960.
- [46] Chang LY, Lin HY, Gau SS, et al. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae. *J Biomed Sci*. 2019 Aug 8;26(1):57. doi: 10.1186/s12929-019-0552-7. PMID: 31395054; PMCID: PMC6688366.
- [47] Cameron Smail R, O'Neill JH, Andresen D. Brainstem encephalitis caused by Coxsackie A16 virus in a rituximab-immunosuppressed patient. *BMJ Case Rep*. 2019 Aug 26;12(8):e230177. doi: 10.1136/bcr-2019-230177. PMID: 31451462; PMCID: PMC6720567.
- [48] Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, et al. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis*. 1997 Jul;25(1):86-91. doi: 10.1086/514494. PMID: 9243040.
- [49] O'Donnell C. Herpes trigeminal neuritis and rhombencephalitis. Case study, *Radiopaedia.org* (Accessed on 11 May 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-48578>
- [50] Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, et al. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. *J Neurol*. 2010 Sep;257(9):1432-7. doi: 10.1007/s00415-010-5600-x. Epub 2010 May 22. PMID: 20495814.
- [51] Lakeman FD, Whitley RF. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*. 1995 Apr;171(4):857-63. doi: 10.1093/infdis/171.4.857
- [52] Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002 Feb 9;359(9305):507-13. doi: 10.1016/

- S0140-6736(02)07681-X. PMID: 11853816.
- [53] Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov;76(11):1544-9. doi: 10.1136/jnnp.2004.049676. PMID: 16227548; PMCID: PMC1739396.
- [54] Ricigliano VAG, Saraceno L, Cavalli M, et al. Slowly progressing varicella zoster brainstem encephalitis complicating Ramsay Hunt syndrome in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. *J Neurovirol*. 2017 Dec;23(6):922-928. doi: 10.1007/s13365-017-0575-3. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28905216.
- [55] Pierelli F, Tilia G, Damiani A, et al. Brainstem CMV encephalitis in AIDS: clinical case and MRI features. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):529-30. doi: 10.1212/wnl.48.2.529. PMID: 9040752.
- [56] Salim OJ, Davidson A, Li K, et al. Brainstem encephalitis and acute polyneuropathy associated with hepatitis E infection. *BMJ Case Rep*. 2017 Sep 11;2017:bcr2017220799. doi: 10.1136/bcr-2017-220799. PMID: 28899886; PMCID: PMC5623255.
- [57] Pitttock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010 Sep; (9):2626-34.
- [58] Dudesek A, Rimmel F, Tesar S, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;(3):385-96.
- [59] Reddy SM, Lath R, Swain M, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul-Sep;(3):345-7.
- [60] Wijntjes J, Wouda EJ, Siegert CE, et al. Need for prolonged immunosuppressive therapy in CLIPPERS--a case report. *BMC Neurol*. 2013 May 24;13:49. doi: 10.1186/1471-2377-13-49. PMID: 23706003; PMCID: PMC3669048.
- [61] Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 May;19(5):17. doi: 10.1007/s11940-017-0455-4. PMID: 28386850.
- [62] Cipriani VP, Arndt N, Pytel P, et al. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Mar 1;5(3):e448. doi: 10.1212/NXI.0000000000000448. PMID: 29511706; PMCID: PMC5833333.
- [63] Keegan BM, Kaufmann TJ, Weinschenker BG, et al. Progressive solitary sclerosis: Gradual motor impairment from a single CNS demyelinating lesion. *Neurology*. 2016 Oct 18;87(16):1713-1719. doi: 10.1212/WNL.0000000000003235. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27638926; PMCID: PMC5085075.
- [64] Sahraian M, Ghiasian M, Moghadasi A, et al. Progressive Solitary sclerosis presented with diplopia: a case report, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.023>
- [65] Raj A, Valappil AV, Alapatt PJ et al. Area postrema syndrome: An unusual presentation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurosci Rural Pract*. 2023 Apr-Jun;14(2):361-2. doi: 10.25259/JNRP_83_2022. Epub 2023 Mar 16. PMID: 37181170; PMCID: PMC10174153.
- [66] Zhou C, Liao L, Sun R, et al. Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Apr;177(4):400-6. doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.019. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33081997.
- [67] Zoghaib R, Sreij A, Maalouf N, et al. Autoimmune Brainstem Encephalitis: An Illustrative Case and a Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021 Jul 1;10(13):2970. doi: 10.3390/jcm10132970. PMID: 34279454; PMCID: PMC8269049.
- [68] Tan IL, Mowry EM, Steele SU, et al. Brainstem encephalitis: Etiologies, treatment, and predictors of outcome. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2312-9. doi: 10.1007/s00415-013-6986-z.