

doi: 10.48095/ccsnn202286

# Vícečetná tumoriformní ložiska mozku jako první projev demyelinizačního onemocnění

## Multiple tumefactive brain lesions as the first symptoms of demyelination

Vážená redakce, tumoriformní demyelinizace patří mezi vzácné formy RS, její diferenciální diagnostika může být obtížná, proto je nutno v první řadě vyloučit jiné diagnózy, jako jsou například mozkový tumor či absces.

Ložiska na MR mozku větší než 2 cm v delší ose jsou pro RS značně netypická. Také přítomnost výrazného edému nebo syčení

charakteru prstence či otevřeného prstence u takto velkých lézí budí podezření i na jinou etiologii [1]. U RS jde o raritní, tzv. tumoriformní formu. Prevalence se udává dle různých zdrojů 1–21/1 000 pacientů s RS [2,3]. Tyto léze se predilekčně nachází supratentoriálně, přičemž u více než poloviny pacientů se jedná o první projev demyelinizace [4]. Vzhledem k časté lokalizaci v lalocích a k roz-

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Petrášová<sup>1,2</sup>, J. Kolčava<sup>1,2</sup>, J. Kočica<sup>1,2</sup>, P. Hložanka<sup>2,3</sup>, P. Štourač<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Neurologická klinika FN Brno

<sup>3</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Brno



**MUDr. Jan Kolčava, Ph.D.**

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

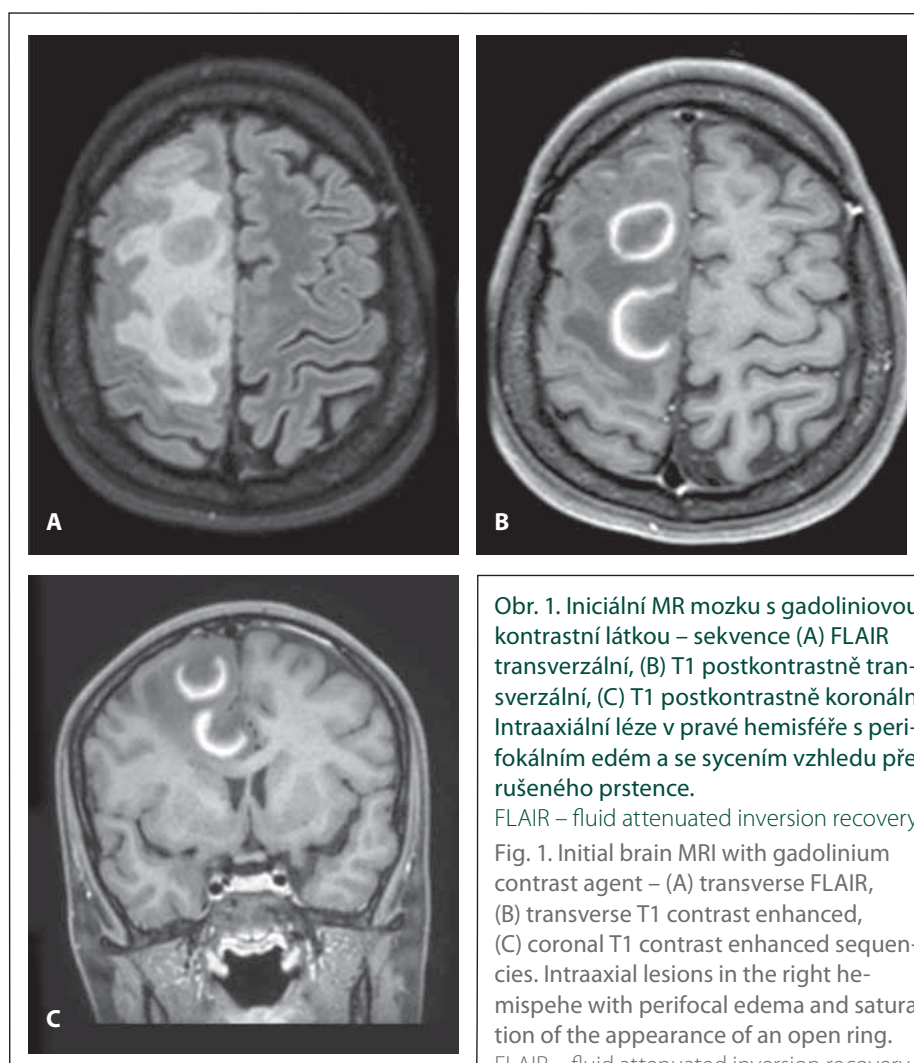
Jihlavská 340/20

625 00 Brno

e-mail: kolcava.jan@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 23. 11. 2021

Přijato do tisku: 2. 2. 2022



**Obr. 1.** Iniciální MR mozku s gadoliniovou kontrastní látkou – sekvence (A) FLAIR transverzální, (B) T1 postkontrastně transverzální, (C) T1 postkontrastně koronální. Intraaxiální léze v pravé hemisféře s perifokálním edém a se syčením vzhledu přerušovaného prstence.

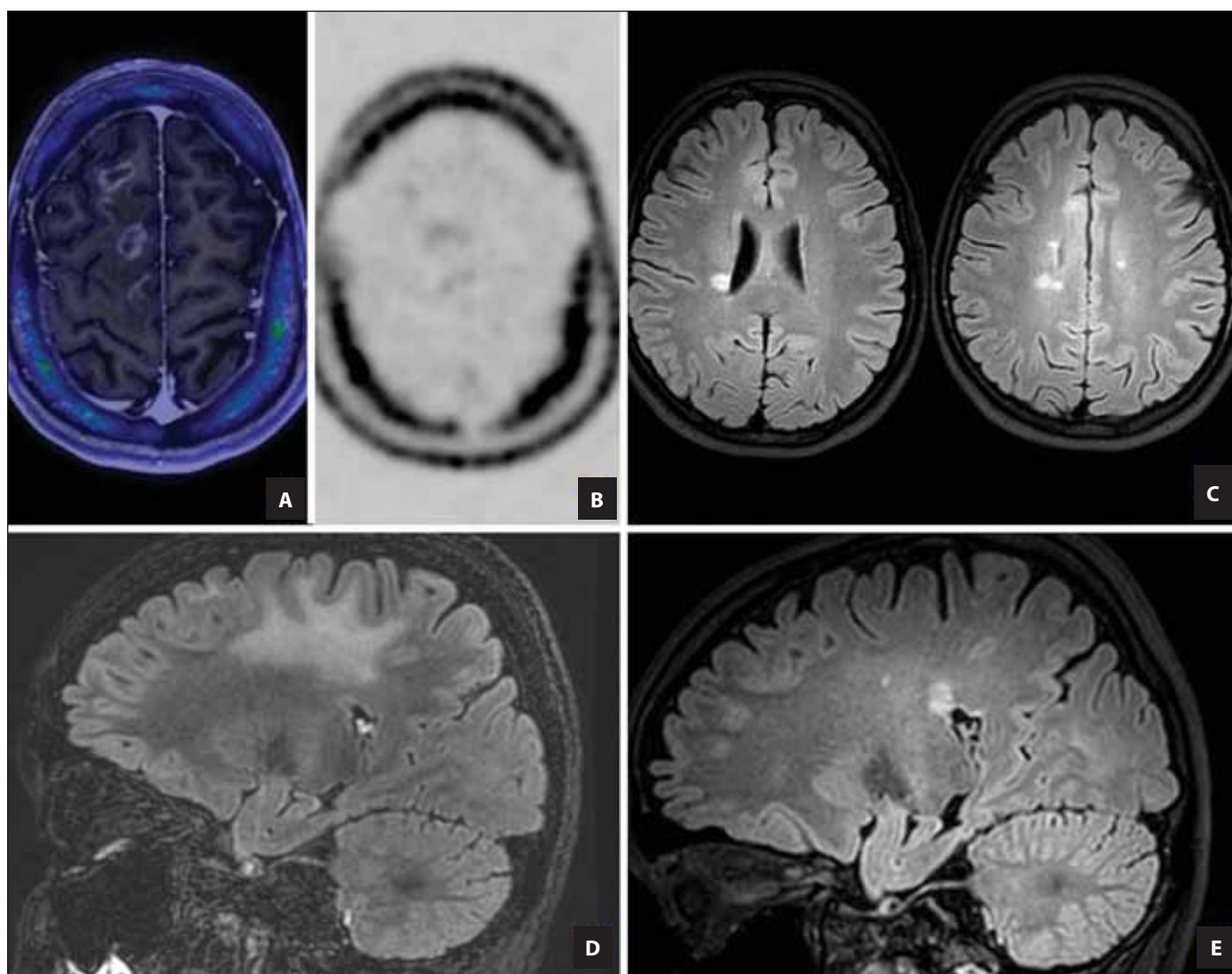
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Fig. 1. Initial brain MRI with gadolinium contrast agent – (A) transverse FLAIR, (B) transverse T1 contrast enhanced, (C) coronal T1 contrast enhanced sequences. Intraaxial lesions in the right hemisphere with perifocal edema and saturation of the appearance of an open ring.

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

sahu léze se často projeví těžším neurologickým deficitem jako afázií, hemiparézou či hemianopsií. Prvním symptomem může být i epileptický paroxysmus [5].

Prezentujeme případ 24leté pacientky, která přišla na Neurologickou kliniku pro týden se objevující ataky vertiga s následným rozvojem oslabení levostranných končetin. Neurologickým vyšetřením byla zjištěna lehká levostranná brachiokrurální hemiparéza a levostranná taktilní hemihypestézie (Expanded Disability Status Scale [EDSS] 3,5). Pacientka se dosud s ničím neléčila, užívala pouze hormonální antikoncepci. Z rodinné anamnézy bylo zjištěno, že dědeček pacientky měl RS, jinak se v rodině nevyskytovala autoimunitní či onkologická onemocnění. Bylo provedeno akutní vyšetření MR mozku a krční míchy s podáním kontrastní látky s nálezem vícečetných ložisek v pravé mozkové hemisféře s pe-



Obr. 2. PET MR (fúzní a T1 postkontrastní zobrazení) mozku s radiofarmakem  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidinem ukazují nevýraznou aktivitu lézí (A, B). Kontrolní MR mozku (sagitální FLAIR sekvence), na snímcích nově typické periventrikulární léze (C). Perifokální edém tumoriformních demyelinizačních ložisek (zobrazení FLAIR sagitálně) (D) ve srovnání se zobrazením stejného řezu při vyšetření po roce a půl. Na snímku perifokální edém vymizel. Nově jsou zobrazeny drobné periventrikulární léze (E).

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Fig. 2. Brain PET-MRI (fusion image of T1 contrast enhanced with FLT-PET) with the radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine shows insignificant lesion activity (A, B). Dissemination in time (on follow-up MRI – transverse FLAIR sequence), with new typical periventricular lesions (C). Perifocal edema of tumefactive demyelinating lesion, on the right (D) comparison on control after a year and a half where the perifocal oedema disappeared and small periventricular lesions appeared (E) shown on FLAIR sequences.

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery; FLT –  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine

rifokálním edémem, expanzivními projevy a lehkým přesunem středočárových struktur (obr. 1). V diferenciální diagnostice byly zvažovány primární nádor či tumoriformní demyelinizace. Lumbální punkce byla nezápovědná, byly prokázány dva oligoklonální pásy v séru i likvoru. MRZ (M – morbilli, R – rubella, Z – varicella zoster) reakce byla negativní. K vyloučení tumorózní etiologie se u pacientky provedlo onkologické screeningové došetření vč. odběru onkomarkerů, gynekologického vyšetření, UZ vyšetření břicha, prsů a skiagra-

fického vyšetření hrudníku, vše bez průkazu tumorózního origa. Odběr na autoimunitní protilátky prokázal pozitivní screening na antinukleární protilátky (titr 1 : 400), dle vyšetření revmatologem však pacientka nesplnila kritéria pro systémové onemocnění pojiva. Vyšetření protilátek anti-aquaporin 4 i anti-myelin oligodendrocytární glykoprotein bylo negativní. Průtoková cytometrie mozkomíšního moku byla bez známek malignity. Vizuální evokované potenciály byly oboustranně v normě.

Pacientka byla léčena 5 g metylprednisolonu i.v. s postupnou normalizací neurologického nálezu a bylo doplněno vyšetření PET MR (v odstupu 1 měsíce od vstupní MR), které prokázalo částečnou regresí velikosti a sycení lézí vpravo charakteru opening a významný ústup edému (obr. 2). Byla zjištěna jen minimální aktivita  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidinu (FLT), která může souviset i s nespecifickým porušením hematoencefalické bariéry a která nebudila podezření na proliferativně aktivní maligní lézi. Demyelinizace

proto zůstala nadále nejpravděpodobnější diagnózou.

Z tohoto důvodu a také s ohledem na špatnou anatomickou dostupnost ložiska nebyla zvažována stereotaktická biopsie indikována.

Tumoriformní demyelinizace byla nejpravděpodobnější etiologií obtíží, a proto byla pacientce nasazena injekční léčba interferonem beta-1a, která byla následně pro hepatopatii zaměněna za glatiramer acetát. Na kontrolní MR mozku a krční míchy se prokázala významná regrese tumoriformních ložisek, a naopak přibýlo pět demyelinizačních ložisek (čtyři supratentoriálně, jedno v krční míše) (obr. 2), čímž pacientka formálně naplnila McDonaldova kritéria 2017 [6].

Další potvrzení diagnózy a přechod do klinicky definitivní RS nastal u pacientky za 17 měsíců, ve věku 25 let, kdy prodělala relaps pravostranné retrobulbární neuritidy (EDSS 1,5), který byl léčen pulzem 3 g metylprednisolonu i.v. s částečným efektem, a pacientka byla, i z důvodu současné progresse radiografického nálezu, eskalována na léčbu kladribinem. Krátce po eskalaci prodělala pacientka další relaps onemocnění s allodynemi a dysesteziemi levé dolní končetiny, který byl léčen pulzem 3 g metylprednisolonu i.v. již s plným efektem.

Pacientka je od poslední ataky (10 měsíců) stabilní, bez progresse neurologického deficitu, v jejím neurologickém nálezu trvá porucha zraku vpravo lehkého stupně a porucha termického čítí na levé dolní končetině. EDSS pacientky je nyní 1,5 (zrakový a senzitivní funkční subsystém 1, jinak v normě).

Diferenciální diagnostika tumoriformní varianty RS zahrnuje jednak mozkové tumory (hlavně low-grade gliom, méně high-grade gliom, lymfom nebo metastatické postižení) či absces, ale také vzácnější varianty demyelinizace jako Schilderova choroba či koncentrická skleróza Baló. Jednou z patologií, které je třeba považovat za diferenciální diagnostiku, je také primární lymfom centrálního nervového systému [4].

Diagnostika této formy je obtížná především u pacientů s primozáchytem RS a bez dalších radiografických či klinických příznaků, které by nás směřovaly k demyelinizačnímu onemocnění a vyloučily tumorózní etiologii.

V diferenciální diagnostice mohou být nápomocny pokročilejší zobrazení MR, jako jsou např. difuzí vážené obrázky, MR spektroskopie či zobrazení PET. I přes výrazný po-

krok v zobrazovacích metodách stále není možné v řadě případů jednoznačně stanovit diagnózu jen na základě zobrazovacích metod, a proto při nedostatečné terapeutické odpovědi nebo deterioraci stavu může být nutné přistoupit až k stereotaktické biopsii ložiska [4,7].

Z pohledu radiologa se tumoriformní demyelinizace projevuje na zobrazovacích metodách jako intraaxiální léze s expanzivními projevy, které bývají menší, než by odpovídalo velikosti léze [8]. Po podání kontrastní látky na MR se může objevit znak prstence, který bývá přerušen směrem k šedé hmotě a se sytící částí směřující k bílé hmotě. Tento znak pomůže odlišit abscesové kolekce a high-grade gliomy, které obvykle mají prstence sycení bez přerušení [8]. Znak přerušného prstence se udává jako vysoce specifický, je ale třeba vzít v úvahu výrazně vyšší prevalenci výskytu gliomů a abscesů v populaci [1]. Low-grade gliomy se obvykle nesytí vůbec a mívají větší projevy expanze. PET může přispět k odlišení abscesů a high-grade gliomů, demyelinizační plaky jsou obecně považovány za metabolicky neaktivní v případě nejčastěji používaného radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózy (FDG). Vyšetření mozku pomocí FDG bývá limitováno vzhledem k vysoké aktivitě pozadí, proto byla pacientka vyšetřena pomocí radiofarmaka FLT, které se nejvíce akumuluje v tkáních s vysokou proliferační aktivitou.

Vzhledem k nízké prevalenci tumoriformní demyelinizace nejsou jednoznačná prognostická data ani údaje o doporučené dlouhodobé imunomodulační léčbě těchto pacientů, některé práce doporučují neléčit takové pacienty fingolimodem, avšak data z větších souborů chybí [5]. Další práce naznačují, že pacienti s tumoriformními demyelinizačními lézemi mohou mít lepší prognózu ve srovnání s pacienty s RS bez těchto lézí [9,10]. Rozsáhlejší studie však pravděpodobně nebude možné provést vzhledem k nízké četnosti této formy.

U naší pacientky nebylo významně nápomocné vyšetření mozkomíšního moku ani vizuálních evokovaných potenciálů, a tak byla diagnóza primárně založena na radiografickém nálezu (MR a PET MR) a změně nálezu v čase. Podpurným faktorem byla také pozitivní rodinná anamnéza.

Pacientka po prvním relapsu formálně nesplnila McDonaldova kritéria 2017 [6] a bylo na zvážení, zda pacientku léčit, či vyčkat dal-

šího klinického či radiografického průběhu onemocnění. Vzhledem k vysoké pravděpodobnosti demyelinizačního onemocnění a vyloučení jiných onemocnění jsme se rozhodli pacientku začít léčit co nejdříve.

### Etické aspekty

Autoři prohlašují, že studie na lidských subjektech popsaná v manuskriptu byla provedena v souladu s etickými standardy příslušné komise (institucionální a národní) odpovědné za provádění klinických studií a Helsinskou deklarací z roku 1975, revidovanou v roce 2000. Pacientka podepsala informovaný souhlas a se zpracováním svého případu ve formě kazuistiky souhlasí. Rukopis byl přečten a schválen k publikaci všemi spoluautory a byly splněny požadavky na autorství.

### Grantová podpora

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1600/2020 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.

### Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

### Literatura

- Masdeu JC, Quinto C, Olivera C et al. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000; 54(7): 1427–1433. doi: 10.1212/wnl.54.7.1427.
- Sánchez P, Meca-Lallana V, Barbosa A et al. Tumefactive demyelinating lesions of 15 patients: clinico-radiological features, management and review of the literature. *J Neurol Sci* 2017; 381: 32–38. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.005.
- Štourač P, Kolčava J, Keřkovský M et al. Progressive tumefactive demyelination as the only result of extensive diagnostic work-up: a case report. *Front Neurol* 2021; 12: 701663. doi: 10.3389/fneur.2021.701663.
- Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive demyelinating lesions in multiple sclerosis and associated disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16(3): 26. doi: 10.1007/s11910-016-0626-9.
- Algahtani H, Shirah B, Alassiri A. Tumefactive demyelinating lesions: a comprehensive review. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14: 72–79. doi: 10.1016/j.msard.2017.04.003.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Gnanapavan S, Jaunmuktane Z, Baruteau KP et al. A rare presentation of atypical demyelination: tumefactive multiple sclerosis causing Gerstmann's syndrome. *BMC Neurol* 2014; 14: 68. doi: 10.1186/1471-2377-14-68.
- Given CA, Stevens BS, Lee C. The MRI appearance of tumefactive demyelinating lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(1): 195–199. doi: 10.2214/ajr.182.1.1820195.
- Turatti M, Gajofatto A, Bianchi MR et al. Benign course of tumour-like multiple sclerosis. Report of five cases and literature review. *J Neurol Sci* 2013; 324(1–2): 156–162. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.026.
- Hardy TA. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(3): 467–474. doi: 10.1097/WCO.0000000000000683.