

Ciężki udar krwotoczny półkulowo-pniowy u chorego z nawracającymi incydentami niedokrwiennymi mózgu i nocną napadową hemoglobinurią

Severe cerebral hemispheres and brainstem hemorrhage in patient with recurrent ischemic strokes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Maria Ejma, Mieszko Zagrajek, Krzysztof Jadanowski

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 62-letniego pacjenta z nawracającymi, mózgowymi epizodami niedokrwiennymi oraz następczym rozległym krwotokiem mózgowym o nietypowej lokalizacji i letalnym przebiegu. Czynniki zwiększającymi ryzyko udaru były nadciśnienie tętnicze, uogólniona miażdżyca oraz nocna napadowa hemoglobinuria. Na podstawie badania histopatologicznego wykluczono obecność angiopatii amyloidowej.

Autorzy wskazują na ewentualny związek nocnej napadowej hemoglobinurii z nawracającymi incydentami niedokrwiennymi mózgowia i następczym krwotokiem mózgowym.

Słowa kluczowe: nocna napadowa hemoglobinuria (PNH), nawracające incydenty niedokrwienne, krwotok mózgowy

Abstract

The authors present clinical and neuropathological description of patient treated in the Department of Neurology, Wrocław Medical University, in the years 1995–2001. The patient suffered from recurrent episodes of ischemic strokes and subsequent extensive, lethal hemorrhage affecting both hemispheres and brainstem. The risk factors of cerebrovascular disease in this case were: arterial hypertension, arteriosclerosis and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Pathologic examination of the cerebral hemispheres and brainstem revealed no features of cerebral amyloid angiopathy.

The authors discuss probable relationship between PNH and recurrent episodes of ischemic strokes with subsequent cerebral hemorrhage.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), ischemic stroke, cerebral haemorrhage

Wstęp

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, *paroxymal nocturnal hemoglobinuria*; zespół Marchiafavy-Michelego) jest postacią niedokrwistości hemolitycznej wywołaną nabytym defektem błony kłonu erytrocytów, związanym z brakiem białka sprzężonego z glikozylofosfatydilinozytolem (GPI) [1, 2].

Podłożem tej patologii jest mutacja genu PIGA zlokalizowanego na chromosomie X, kodującego białka związane z syntezą GPI [2]. Nocna napadowa hemoglobinuria predysponuje do powikłań

zakrzepowo-zatorowych zwłaszcza w obrębie żył oraz zatok żylnych mózgowia [3–7]. Istnieją również nieliczne doniesienia o powikłaniach krwotocznych w przebiegu tego schorzenia [8, 9].

Celem pracy było przedstawienie przypadku chorego z PNH, z nawracającymi incydentami niedokrwienia mózgu oraz późniejszym rozległym krwotokiem o nietypowej lokalizacji, niejasnym podłożu i letalnym przebiegu.

Opis przypadku

Mężczyznę J.C., lat 62, chorującego od wielu lat na nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwinną serca, leczono 4-krotnie w Klinice Neurologii AM we Wrocławiu w latach 1995–2001. Powodem hospitalizacji były nawracające incydenty niedokrwienia mózgu. Po raz pierwszy udar niedokrwienności mózgu z niedowładem połowicznym lewostronnym wystąpił w 1995 roku. W badaniu tomograficznym (CT, *computed tomography*) gło-

Adres do korespondencji:

Dr med. Maria Ejma
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Traugutta 118, 50–420 Wrocław
tel.: +48 (0 71) 789 03 59

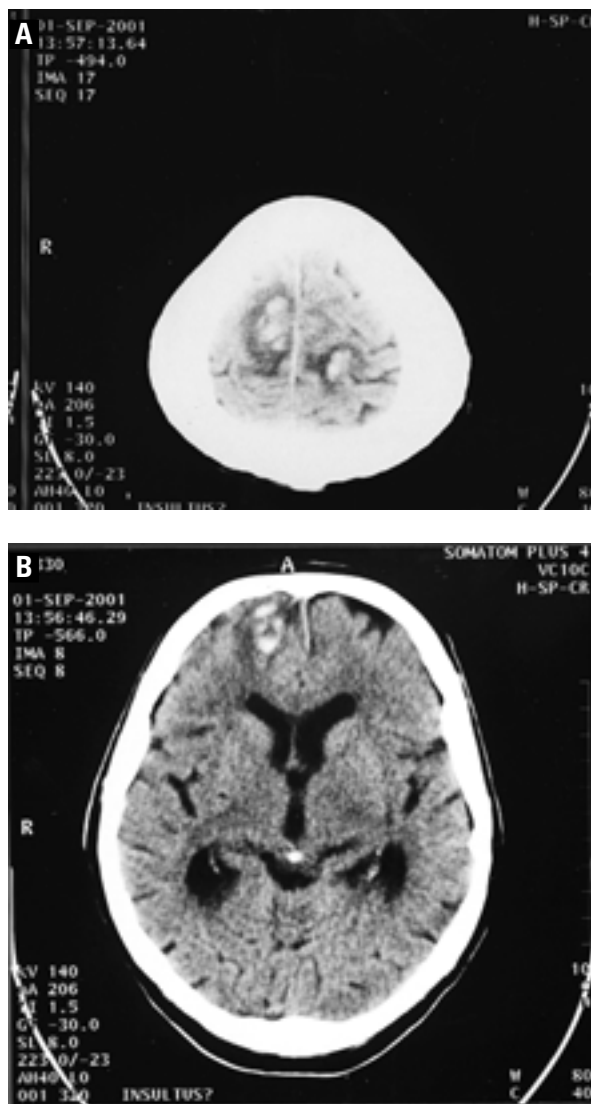
Praca wpłynęła do Redakcji: 12 grudnia 2002 r.

Zaakceptowano do druku: 20 stycznia 2003 r.

wy wykazano wówczas ognisko o obniżonej gęstości w prawej okolicy czołowej. W badaniu dopplerowskim tętnic dogłowych stwierdzono istotne hemodynamicznie (> 80% światła naczynia) zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej. Chory nie wyraził wówczas zgody na leczenie operacyjne. W latach 1997, 1998 i 1999 obserwowano kolejne epizody niedokrwienia mózgu, których następstwem były rozlane objawy naczyniowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego z dodatnimi objawami deliberacyjnymi, niedowładem kurczowym 4 kończyn z przewagą po stronie lewej oraz zaznaczoną niezbornością kończyn. W 1999 roku rozpoznano u pacjenta nocną napadawą hemoglobinurię z wtórną niedokrwistością hemolityczną. W maju i czerwcu 2000 roku, z powodu pogłębiającej się niedokrwistości, chory wymagał przetaczania krwinek płukanych; leczony był wówczas na Oddziale Wewnętrznym Szpitala im. Falckiewicza we Wrocławiu.

W dniu 01.09.2001 roku chorego po raz kolejny przyjęto do Kliniki Neurologii (nr hist. chor. 1781/01). Powodem hospitalizacji był nagły, silny ból głowy z nudnościami i wymiotami oraz znaczne pogłębienie się niedowładów lewych kończyn. Przy przyjęciu stwierdzono zaburzenia świadomości (chory okresowo splątany, spełniał jedynie bardzo proste polecenia), objawy oponowe (sztywność karku i tkliwość gałek ocznych), porażenie lewych kończyn z niskim napięciem mięśniowym i nieco zwawszymi odruchami głębokimi oraz obustronnie dodatni objaw Babińskiego. W CT głowy wykazano ogniska krwotoczne w prawej okolicy ciemieniowej (o wymiarach 2,5 x 3 x 4 cm), lewej okolicy ciemieniowej (o średnicy 1,5 cm), prawej okolicy czołowej (o średnicy do 2,5 cm), drobne ognisko mieszanej gęstości w górnej części lewego płata czołowego oraz zejściową zmianę niedokrwieniową w korze prawego płata czołowego (ryc. 1A, B). Pomimo intensywnego leczenia stan chorego pogarszał się, narastały zaburzenia świadomości, wystąpiły zaburzenia oddychania i krążenia. Dwadzieścia godzin po zachorowaniu nastąpił zgon pacjenta.

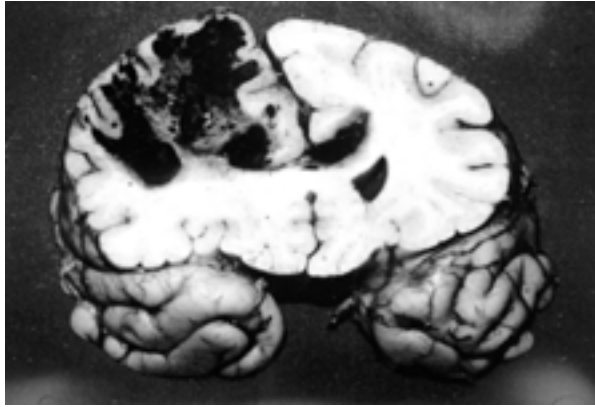
Przeprowadzone badanie sekcyjne mózgowia (Pracownia Neuropatologii Kliniki Neurologicznej we Wrocławiu — badanie nr 1692) wykazało masywny krwotok do prawej półkuli mózgu obejmujący okolicę czołowo-ciemieniowo-potyliczną, z przebicciem do układu komorowego i przestrzeni podpajęczynówkowej (ryc. 2) oraz dwa kolejne ogniska krwotoczne, zlokalizowane obustronnie w grzbietowej części mostu i w środkowej części mostu po stronie prawej (ryc. 3). W naczyniach podstawy mózgu odnoto-



Rycina 1. Chory J.C., lat 62. Badanie CT głowy wykonano w Pracowni Tomografii Komputerowej Szpitala im. T. Marciniaka. **A.** Ogniska krwotoczne w prawej i lewej okolicy ciemieniowej; **B.** Ognisko krwotoczne w prawej okolicy czołowej

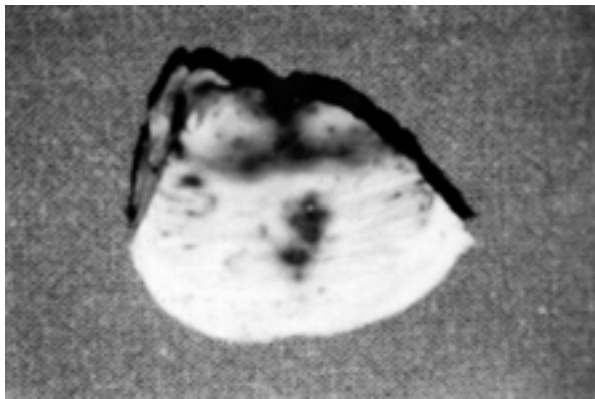
Figure 1. Patient J.C. (62 years old). Computed tomography head scan performed at the Department of Radiology, Marciniak Memory Hospital. **A.** Haemorrhagic foci in the right parietal and left parietal region; **B.** Haemorrhagic focus in the right frontal region

wano zmiany miażdżycowe. Ponadto stwierdzono obrzęk mózgu oraz cechy wgłobienia haka hipokampa pod namiot mózdzku po stronie prawej. Na podstawie histopatologicznego badania wycinków z półkul oraz z pnia mózgu, barwionych na obecność amyloidu za pomocą fioletu metyloвого, wykluczono obecność angiopatii amyloidowej (dr med. Alicja Markowska-Wojciechowska, Zakład Anatomii Patologicznej we Wrocławiu).



Rycina 2. Chory J.C., lat 62. Masywny krwotok do prawej półkuli mózgu obejmujący okolicę czołowo-ciemieniowo-potyliczną z przebiegiem do układu komorowego

Figure 2. Patient J.C. (62 years old). The vast haemorrhage in right hemisphere occupying frontal, parietal and occipital lobe; communicating with the ventricular system



Rycina 3. Chory J.C., lat 62. Obustronne ogniska krwotoczne w grzbietowej części mostu i w środkowej części mostu po stronie prawej

Figure 3. Patient J.C. (62 years old). Bilateral haemorrhagic foci in the dorsal part of pons and in the central part of pons on the right side

Dyskusja

Nawracające incydenty niedokrwienne poprzedzające rozległy, wieloogniskowy krwotok mózgowy, niebędący wtórnym ukrwotocznieniem zawału, obserwuje się dość rzadko. W takich przypadkach wspólnym podłożem zarówno niedokrwienia, jak i krwotoku jest zazwyczaj miażdżycza naczyń mózgowych. Zmiany dotyczą zwykle małych tętnic zaopatrujących głębokie struktury mózgu, najczęściej soczewkowo-prążkowiowej i soczewkowo-wzrokowej [10, 11]. Okolice rozgałęzień tych naczyń, z powodu szczególnego narażenia na

nagle wzrosty ciśnienia tętniczego krwi, są miejscem częstego występowania mikrotętniaków, których pęknięcie może być przyczyną krwotoku mózgowego [10–14]. Natomiast zamknięcie tętnic o małym przekroju zwykle wywołuje udar lakunarny. Podkreśla się tu charakterystyczną dla krwotoków związanych z nadciśnieniem tętniczym lokalizację uszkodzenia w głębokich strukturach mózgu — jądrach podstawy, wzgórzu, torebce wewnętrznej, mózdzku czy moście [10–14].

Wieloletnie nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca oraz istotne hemodynamiczne zwężenie prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej, mogłoby w opisywanym przypadku sugerować miażdżycowe podłoże zarówno mózgowych incydentów niedokrwiennych, jak i krwotoku. Jednak lokalizacja ognisk krwotocznych (obustronnie w płatach czołowych i ciemieniowych) nie jest typowa dla patogenezy miażdżycowo-nadciśnieniowej i przede wszystkim wskazywała na angiopatię amyloidową (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*) [12–15]. W schorzeniu tym krwotoki zwykle mieszczą się właśnie w płatach mózgowych, powierzchniowo — w korze mózgu oraz podkorowo — w substancji białej [12–15].

W prezentowanym przypadku badanie histopatologiczne wycinków mózgowych nie wykazało cechy znamiennej dla amyloidozy, tj. metachromazji, czyli odmiennego barwienia się złogów amyloidu i tkanek otaczających [16].

W etiologii nawracających udarów niedokrwiennych oraz krwotoku mózgowego u badanego pacjenta istotną rolę mogła odgrywać nocna napadowa hemoglobinuria. Charakteryzuje się ona nadwrażliwością zmienionego klonu erytrocytów na hemolityczne działanie dopełniacza, szczególnie w środowisku kwaśnym. Epizody hemolizy i hemoglobinurii występują głównie w nocy, gdy pH osocza krwi ulega fizjologicznemu obniżeniu [17, 18]. Dodatni odczyn kwaśnej hemolizy Hama (hemoliza erytrocytów w surowicy zakwaszonej HCl) oraz dodatni odczyn sacharozowy pozwalają odróżnić PNH od innych postaci niedokrwistości hemolitycznych [17, 18].

Istnieje wiele doniesień o powikłaniach zakrzepowo-zatorowych w przebiegu PNH [3–7]. W przypadku naczyń mózgowych procesem chorobowym są najczęściej zajęte: zatoka strzałkowa górna, zatoki poprzeczne, żyły korowe i oponowe [19, 20]. Zakrzepica tych naczyń może wiązać się z tromboplastyną uwolnioną z hemolizowanych erytrocytów, reakcją dopełniacza z erytrocytami i płytkami oraz zwiększoną wrażliwością płytek krwi na agregację [20]. Kliniczny obraz zakrzepicy żył mózgowych w przebiegu PNH jest szeroki: od łagodnego zespo-

łu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego z obrzękiem tarczy nerwów wzrokowych bez towarzyszącego deficytu neurologicznego, aż po ciężkie udary krwotoczne często zakończone zgonem [8, 9, 19, 21]. Rafałowska i wsp. [8] opisali w 1994 roku przypadek 25-letniej kobiety z PNH i zakrzepem zatoki strzałkowej górnej oraz ogniskiem krwotocznym w korze lewego płata ciemieniowego. Inafuku i wsp. [9] opisali przypadek 43-letniego mężczyzny z zakrzepem zatoki strzałkowej górnej i ogniskiem krwotocznym zlokalizowanym podkorowo w prawej okolicy ciemieniowo-skroniowej.

Także w opisywanym w niniejszej pracy przypadku, przewlekły przebieg choroby z nawracającymi epizodami niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego i następczym masywnym krwotokiem pólkulowo-pniowym zakończonym letalnie, mógł przyczynowo wiązać się z nocną napadową hemoglobinurią. Za taką patogenezą przemawiają powierzchowniowa lokalizacja ognisk krwotocznych w CT głowy w początkowej fazie udaru oraz brak cech angiopatii amyloidowej w badaniu histopatologicznym. Nie bez znaczenia było także skumulowanie innych cech ryzyka udaru mózgu: nadciśnienia tętniczego i miażdżycy, co zapewne spowodowało powikłania mózgowie pochodzenia przede wszystkim tętniczego, a nie żylnego.

Piśmiennictwo

1. Giumbretiere L., Bernard D., Maisonneuve H., Harousseau J.L., Giumbretiere J., Muller J.Y. i wsp.: Hemoglobinurie nocturne paroxystique. Diagnostic a l'aide d'un anticorps monoclonal dirige contre la glycoprotéine decay accelerating factor. *Presse Med.* 1993, 22, 467-471.
2. Rosse W.F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine* 1997, 76, 63-93.
3. Szyluk B., Dziewulska D., Boguradzki P.: Przypadek zakrzepicy naczyń mózgowych w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii. *Neur. Neurochir. Pol.* 1995, 29, 773-778.

4. al Samman M.B., Cuetter A.C., Guerra L.G., Ho H.: Cerebral arterial thrombosis as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *South. Med. J.* 1994, 87, 765-767.
5. al Hakim M., Katirji B., Osorio I., Weisman R.: Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of two cases. *Neurology* 1993, 43, 742-746.
6. Alfaro A.: Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992, 55, 412.
7. Van Vleymen B., Dehaene I., Van Hoff A., Pattyn G.: Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Neurol. Belg.* 1987, 87, 80-87.
8. Rafałowska J., Dziewulska D., Szyluk B., Wieczorek J.: Morphological picture in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Folia Neuropathol.* 1994, 32, 161-166.
9. Inafuku T., Hata T., Akutsu T., Kanda T.: Superior sagittal sinus thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rinsho-Shinkeigaku* 1993, 33, 427-433.
10. Fisher C.M.: Pathological observations in hypertense cerebral hemorrhage. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1971, 30, 536-550.
11. Tanaka A., Ueno Y., Nakayama Y. i wsp.: Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999, 30, 1637-1642.
12. Gebel J.M., Broderick J.P.: Intracranial hemorrhage. *Neurol. Clin.* 2000, 19, 419-438.
13. Kase C.S., Mohr J.P., Caplan L.R.: Intracranial hemorrhage. W: Barnett H.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M. red. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management.* Churchill Livingstone, New York 1998, 649-700.
14. Labowitz D.L., Sacco R.L.: Intracerebral hemorrhage: update. *Curr. Opin. Neurol.* 2001, 14, 103-108.
15. Vonsattel J.P., Myers R.H., Hedley-Whyte E.T. i wsp.: Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann. Neurol.* 1991, 30, 637-649.
16. Groniowski J., Kruś S.: Podstawy patomorfologii. PZWL, Warszawa 1991, 95-97.
17. Frenkel E.P.: Hematologia i onkologia. W: Berkow R., Fletcher A.J., Chir B. red. *MSD Manual.* Urban & Partner, Wrocław 1995, 1354-1358.
18. Pawelski S.: Choroby układu czerwonekrwinkowego. W: Wojtczak A. red. *Choroby Wewnętrzne.* PZWL, Warszawa 1995, 2, 543-546.
19. Benoit P., Lozes G., Destee A., Jouet J.P., Jomin M., Warot P.: Hypertension intracranienne benigne et maladie de Marchiafava-Micheli. *Rev. Neurol.* 1986, 142, 782-785.
20. Donhowe S.P., Lazaro R.P.: Dural sinus thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1984, 86, 149-152.
21. Aktan S., Kansu T., Kansu E., Zileli T.: Papilledema in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 1984, 4, 47-48.