

Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti

Jari Honkaniemi, Prasun Dastidar, Hannu Haapasalo, Veikko Kähärä, Aki Hietaharju, Osmo Pammo, Janne Mikkola, Jukka-Pekka Ahonen, Annamari Sorri ja Harry Frey

Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti on harvinainen ja vakava keskushermoston demyelinoiva tulehdustauti. Sitä tulee epäillä, kun kyseessä on raju ja nopeasti etenevä neurologinen oirekuva, erityisesti jos sairastumista on edeltänyt jokin virusinfektio tai rokotus. Taudin tunnusmerkkejä ovat klassisesti hajapesäkkeiset neurologiset oireet mutta myös tajunnan heikkeneminen epäselvästä syystä, kouristukset tai jopa pelkkä psykiatrinen oireisto. Kliinisen kuvan lisäksi diagnostiikka perustuu likvorimuutoksiin ja erityisesti aivojen magneettikuvauksessa todettaviin, valkeaan aineeseen paikantuviin, multippeliskleroosia muistuttaviin muutoksiin, jotka tosin saattavat kehittyä huomattavan viiveen jälkeen. Akuutin disseminoituneen enkefalomyeliitin hoidossa keskeisintä ovat erilaiset immunosuppressiiviset hoidot. Kuolleisuus saattaa hoidosta huolimatta olla jopa 30 %. Parantuneista 20 %:lle jää jonkinasteinen pysyvä neurologinen vaurio.

Ensimmäinen, ilmeisesti tuhkarokon laukaisema akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti (ADEM) kuvattiin lääketieteellisessä kirjallisuudessa jo v. 1790. Klassisesti ADEM:n on katsottu olevan lasten sairaus (Linnankivi ym. 2000), mutta tautia on kuvattu myös aikuisilla (Wang ym. 1996). Sairaus on suhteellisen harvinainen: Stakesin poistorekisterin mukaan rokotuksen tai infektion laukaisemia enkefalopatioita todettiin Suomessa vuosina 1996–2000 noin kymmenen tapausta vuodessa. Näistä potilaista puolet oli alle 15-vuotiaita. Sairaudesta tunnetaan myös hemorraginen muoto (Van Der Knaap ja Valk 1995, Rosman ym. 1997). Esitämme seuraavassa neljä tapausta, joissa aiemmin terveille aikuisille kehittyi epäselvä, jopa henkeä uhkaava neurologinen oireyhtymä. Kaikilla potilailla todettiin aivojen magneettikuvauksessa ADEM:ään sopivat täplämaiset valkean aineen muutokset.

Omat potilaat

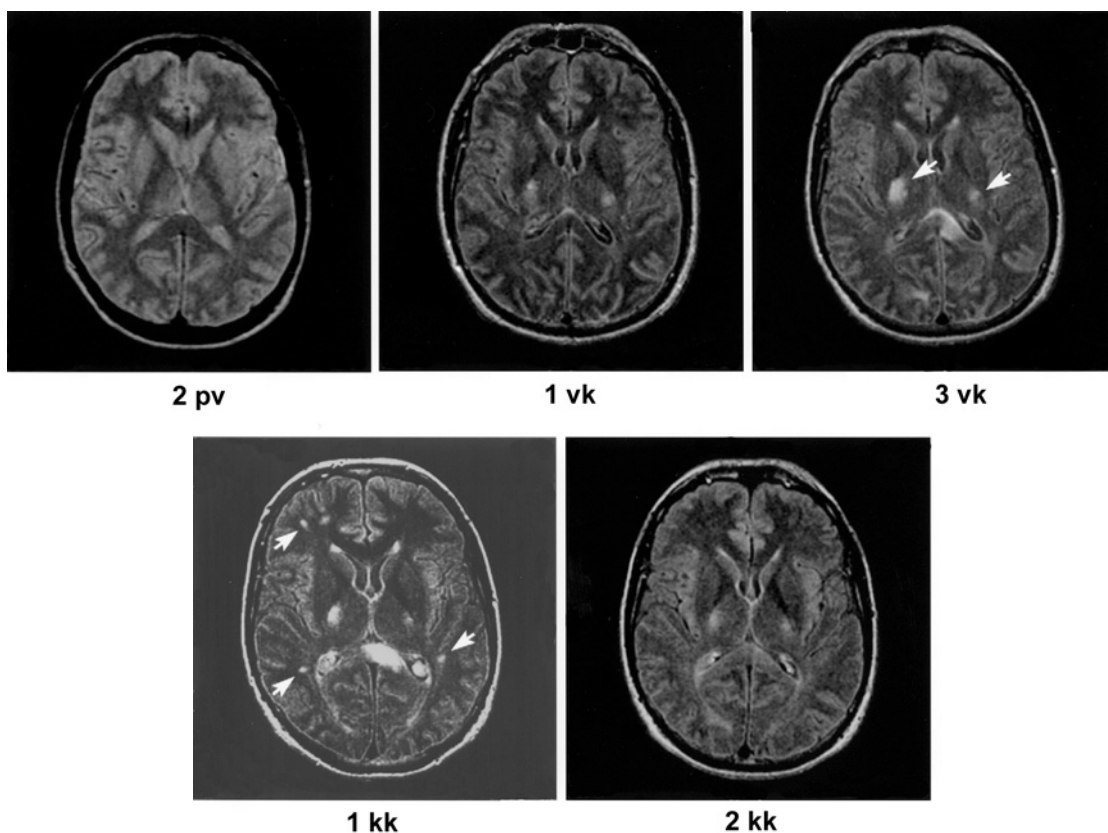
Tässä esitettävät potilaat hoidettiin TAYS:ssa ja Päijät-Hämeen keskussairaalassa vuosina 1998–99. Kaikki olivat aiemmin olleet terveitä, eikä heillä ollut säännöllistä lääkitystä. Potilasta 3 lukuun ottamatta kaikkien neurologista oirekuva edelsi 1–2 viikon epäselvä infektioepisodi. Laajoissa virusvasta-ainaselvittelyissä ei todettu selkeään, tuoreeseen infektiin viittaavaa. Potilaan 2 yksittäinen poskiontelon punktionestenäyte viittasi tuberkuloosi-infektioon, mutta löydöstä ei voitu varmistaa muilla menetelmillä. Keskushermostonäytteissä ei todettu mitään tuberkuloosiin viittaavaa. Yhdessä potilaan 4 likvorinäytteessä todettiin polymeerasiketjureaktiolla (PCR) herpes simplex (HSV) -infektioon sopiva löydös, mutta yhdessäkään näytteessä ei todettu HSV-vasta-aineita. Sidekudostauteihin tai vaskuliittiin viittaavia löydöksiä ei verikokeissa todettu.

Potilas 1 on 38-vuotias mies, joka oli kärsinyt kahden viikon ajan kuumeilusta, vatsakivusta, verivirtsaisuudesta ja pahoinvoinnista. Kliinisessä neurologisessa tutkimuksessa ei todettu poikkeavaa lukuun ottamatta päänsärkyä ja lievää sekavuutta. Kahdessa päivässä potilaan kunto romahti ja hänet siirrettiin teho-osastolle. Potilaalle kehittyi selkeä meningismi ja positiivinen Babinskin merkki vasemmalle. Hengityskatkojen ja ilmeisen alkavan keuh-

kokuumeen vuoksi potilas kytkettiin respiraattoriin. Häntä lääkittiin laskimonsisäisillä antibiooteilla ja asikloviirilla. Aivojen tietokonetomografia- (TT) ja magneettikuvauksissa (MK) todettiin diffuusia takakuoppapainotteista turvotusta (kuva 1). Seuraavan viikon aikana potilaan kunto alkoi hitaasti kohentua, infektioparametrien arvot alkoivat parantua ja potilas voitiin kytkeä irti respiraattorista. Toisessa magneettikuvauksessa aivoturvotuksen havaittiin hävinneen, mutta tyvitumakkeissa todettiin pienet pesäkemuutokset. Sivulöydöksenä tuli esiin tehohoitojakson aiheuttama pansinuitti. Vajaa kaksi viikkoa sairaalaan hakeutumisen jälkeen potilas siirrettiin teho-osastolta tavalliselle vuodeosastolle, jossa potilas alkoi kuitenkin muutaman päivän jälkeen uudestaan kuumeilla. Aivojen yksifotoniemissiotomografiassa (SPECT) todettiin oikean aivopuoliskon verenkierron kiihtyminen, mutta likvorin HSV-PCR ja vasta-ainetutkimukset antoivat toistetusti negatiiviset tulokset. Veriviljelyissä kasvoi *Candida albicans*. Lääkitykseen lisättiin laskimonsisäinen flukonatsoli, min-

kä jälkeen potilaan kunto kohentui selvästi. Kolme viikkoa sairaalaan hakeutumisen jälkeen tehdyssä aivojen magneettikuvauksessa todettiin uusina muutoksina lukuisia, valkeaan aineeseen paikantuvia pesäkemuutoksia. Radiologisesti löydökset sopivat ADEM:ään. Aivojen magneettitutkimus uusittiin viikon kuluttua edellisestä, ja vaikka potilaan yleiskunto parani päivä päivältä, oli aivoissa todettavien muutosten määrä selkeästi lisääntynyt. Toisaalta osa edellisessä tutkimuksessa todetuista muutoksista oli kooltaan pienentynyt. Toisin kuin edellisissä magneettikuvauksissa nyt todettujen uusien muutosten todettiin latautuvan varjoaineella.

Potilas kotiutui hieman yli kuukauden pituisen osastohoitojakson jälkeen. Aivo-selkäydinnestettä tutkittiin hoitojakson aikana neljästi, ja siinä todettiin lievä pleosytoosi ($7-15 \times 10^6/l$) ja suurentunut valkuaisainemäärä (0,87–1,83 g/l). Viimeisestä näytteestä määritettiin kertaalleen IgG-indeksi ja tehtiin likvorin proteiinien isoelektrinen fokusointi (IEF), eikä poikkeavaa todettu.



Kuva 1. Protonitiheys- (ylhäällä vasemmalla) ja likvorisuppressiokuvia (non-contrast fluid attenuation inversion recovery, FLAIR) potilaan 1 aivoista. Kahden päivän kuluttua sairastumisesta ei ole todettavissa mitään spesifisiä muutoksia. Huolimatta oireiden rajusta etenemisestä viikko oireiden alusta tehdyssä magneettikuvauksessa tuli esiin vain kaksi heikosti visualisoitunutta moleminpuolista leesiota tyvitumakkeiden alueella. Kolme viikkoa oireiden alusta nämä muutokset olivat hieman selvempiä (nuolet). Kliinisen tilan korjaantumisesta huolimatta kuukausi oireiden alusta tehdyssä kuvauksessa valkean aineen muutokset olivat huomattavasti lisääntyneet. Kahden kuukauden kuluttua oireiden alusta muutokset olivat hävinneet lähes kokonaan.

Seurantakuvauksessa kaksi kuukautta sairastumisesta valkean aineen muutokset olivat lähes täysin hävinneet. Kliinisessä neurologisessa tutkimuksessa ei todettu poikkeavaa. Potilas palasi työhönsä.

Potilas 2 oli 40-vuotias mies, joka sai kouristuksia sairastettuaan flunssaa viikon ajan. Viidesti analysoidussa aivo-selkäydinnesteessä todettiin lievästi suurentunut valkosolujen määrä ($11-16 \times 10^6/l$) ja normaali tai hieman suurentunut proteiinipitoisuus ($0,40-0,62 \text{ g/l}$). IgG-indeksin määrittäminen ja IEF tehtiin kerran. IgG-indeksi oli viitealueella, mutta IEF:ssä todettiin viitteitä lievistä intratekaalisesta vasta-ainesynteesistä (kaksi oligoklonaalista fraktiota).

Ensimmäisessä aivojen TT-kuvauksessa tuli esiin pansiniitti, mutta aivoissa ei todettu mitään poikkeavaa. Seuraavien kahden päivän aikana potilaan kunto romahti ja hän sai useita yleistyneitä tooniskloonisia kouristuskohauksia. EEG:ssä todettiin irritatiivinen pesäke vasemmalla temporo-okspitaaliseudussa. Potilasta hoidettiin laskimonsisäisellä asikloviirillä ja antibiooteilla. Koska potilaalla oli ollut kontakti tuberkuloosia sairastavaan henkilöön ja koska värjäys osoitti yhdessä maksillaarisuuden punktionestänäytteessä haponkestäviä sauvoja, lääkitykseen lisättiin isoniatsidi, rifampisiini, pyratsiiniamidi ja etambutoli. Punktionesteestä ei voitu osoittaa tuberkuloosibakteeria toistetuilla bakteeriviljelyillä eikä polymeraasiketjureaktiolla. Yhdestäkään aivo-selkäydinnestänäytteestä tuberkuloosibakteeria ei pystytty osoittamaan millään menetelmällä. Kouristuksia hoidettiin aluksi fenytoiinilla ja midatsolaamilla, mutta kouristusten jatkuessa lääkityksestä huolimatta potilas jouduttiin nukkuttamaan laskimonsisäisellä tiopentaalilla. Seuraavan kuukauden aikana potilaan kouristuksia hoidettiin lukuisilla epilepsialääkkeillä, mutta lopputulos oli aina sama: kouristuskohtaukset alkoivat lisääntyä huolimatta heti uudestaan, kun tiopentaalianestesiaa ryhdyttiin lopettamaan.

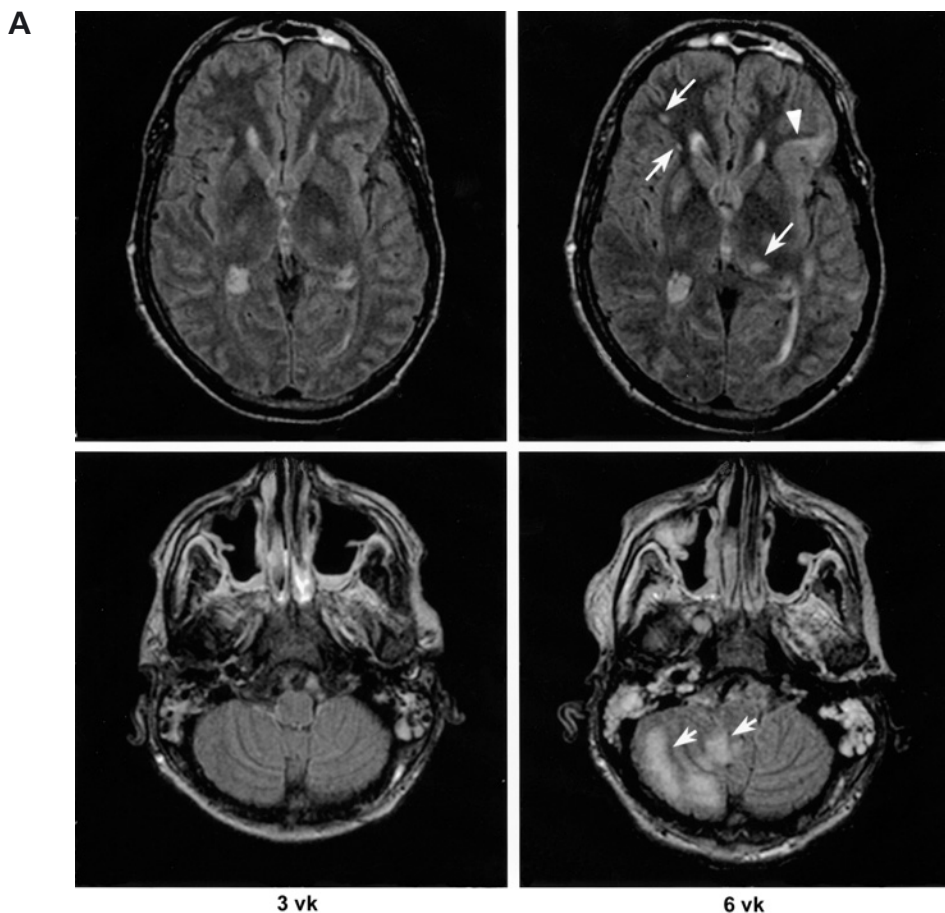
Kolmannessa ensimmäisessä magneettikuvauksessa havaittiin yksi pieni signaalinvahvistuma-alue oikeassa parietaalilohkossa (kuva 2A). Neljäs magneettikuvaus tehtiin kuusi viikkoa oireiden alusta. Vasemmassa ohimolohkossa, jossa EEG-tutkimuksessa todettu irritatiivinen fokus sijaitti, tuli esiin laaja subkortikaalinen infarkti. Periventrikulaarisessa valkeassa aineessa havaittiin muutama pieni signaalinvahvistuma-alue. Tämän lisäksi oikeassa pikkuaivopuoliskossa oli laaja subkortikaalinen vaurioalue. Näiden muutosten lisäksi kuvauksessa todettiin laaja duraalinen sinustromboosi. Koska yli kuukauden kestäneillä hoitotoimenpiteillä ei ollut saatu aikaan vastetta, hoito päätettiin lopettaa. Potilas menehtyi kahdessa päivässä. Neuropatologisessa obduktiossa ei todettu merkkejä tuberkuloosista nenän sivuonteloissa, aivokalvoissa tai aivoissa. Kovakalvon veriviemäreissä todettiin trombimassaa, ja aivokudoksen sisäiset laskimot havaittiin täyteläisiksi. Aivojen valkoisesta aineesta löytyi läiskäisiä demyelinaatiopesäkkeitä ja perivaskulaarisia lymfocytytiteräymiä. Pikkuaivojen vaurioalue osoittautui paikalliseksi demyelinaatiopesäkkeeksi (kuva 2 B).

Potilas 3 lähetettiin keskussairaalaan ilman selvää esivaihetta alkaneen huimauksen ja vasemmanpuoleisen halvauksen vuoksi. Ensimmäisten päivien aikana kahdesti

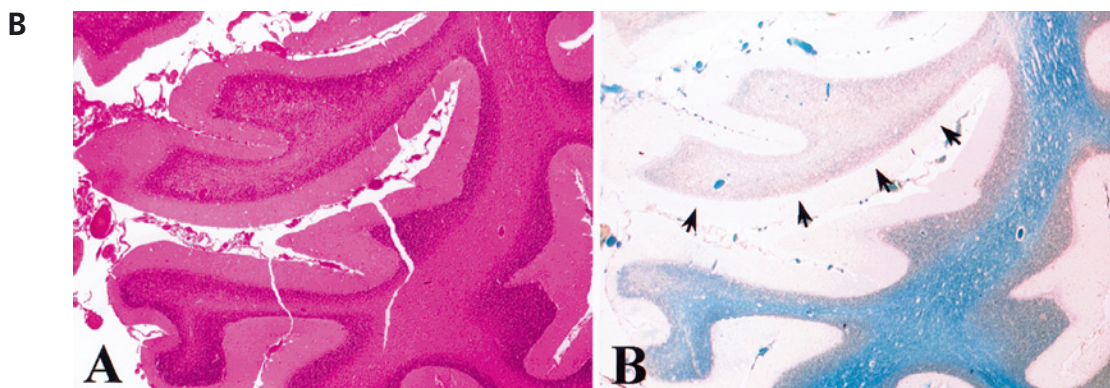
tehdystä aivojen TT-kuvauksessa ei todettu poikkeavaa. Seuraavana päivänä potilaan kunto romahti, tajunta heikkeni ja hemipareesioireisto eteni hemiplegiaksi. Hoitajakson aikana potilaalta otettiin aivo-selkäydinnestäyte kolmasti. Näytteen valkosolujen ja valkuaisainemäärät olivat normaalit, mutta punasolujen määrä todettiin toistuvasti suurentuneeksi ($57-2\,720 \times 10^6/l$). IgG-indeksi oli aluksi $0,65$ eli hieman suurentunut, mutta myöhemmin arvo normalistui. Aivosähkökäyrässä todettiin häiriöpesäke oikeassa aivopuoliskossa. Potilasta alettiin hoitaa laskimonsisäisellä asikloviirillä ja fenytoiinilla sekä ihonalaisella hepariinilla. Kaksi päivää sairaalaan tulon jälkeen tehdystä aivojen magneettikuvauksessa todettiin laaja valkean aineen muutos oikeassa isoaviohemisfääriissä ja yksittäinen pieni muutos vasemmalla (kuva 3). Potilas sai suurimman laskimonsisäisen steroidihoidon. Seuraavien viikkojen aikana hänen kuntonsa parani vähitellen. Tästä huolimatta kaksi viikkoa oireiden alusta tehdystä aivojen magneettikuvauksessa todettiin edellisessä kuvauksessa havaittujen muutosten kasvaneen, ja muutokset tehostuivat varjoaineella. Potilaan kunto parani asteittain, ja hänet kotiutettiin kolmen viikon hoitajakson jälkeen. Kuukausi oireiden alusta tehdystä aivojen magneettikuvauksessa muutosten koon havaittiin olevan ennallaan, mutta muutokset eivät enää tehostuneet varjoaineella. Niissä näkyi petekiaalista verenvuotoa. Neljä kuukautta oireiden alusta magneettikuvaus osoitti muutosten pienentyneen, ja lisäksi todettiin lievää kortikaalista atrofiaa. Potilaalle jäi lievä vasemmanpuoleinen halvausoireisto. Kahden vuoden seuranta-aikana uusia pahenemisvaiheita ei ole ilmaantunut.

Potilas 4 on 54-vuotias nainen, joka hakeutui päivystykseen huimauksen vuoksi. Huimaus oli alkanut viikon kestäneen kuumeen ja päänsäryn jälkeen. Likvornäytteissä todettiin selvä pleosytoosi ($14-137 \times 10^6/l$) ja myös valkuaisainepitoisuus oli suurentunut ($0,91-1,00 \text{ g/l}$). IgG-indeksi oli toistetuissa määrityksissä suurentunut ($0,74-3,37$), ja IEF:ssä todettiin aluksi lievä ja myöhemmin selvään intratekaaliseen vasta-ainesynteesiin sopiva löydös (14 alafraktiota). Valkuaisainemäärä palasi normaaliksi neljässä ja valkosolujen määrä kahdeksassa kuukaudessa. IgG-indeksi pysyi suurentuneena mutta pieneni arvoon $1,65$ kahdeksan kuukauden seuranta-ajan jälkeen ja edelleen arvoon $1,17$ kahden vuoden päästä. IEF:ssä havaittujen oligoklonaalisten fraktioiden määrä oli kahdeksan kuukauden jälkeen seitsemän ja kahden vuoden kuluttua kaksi.

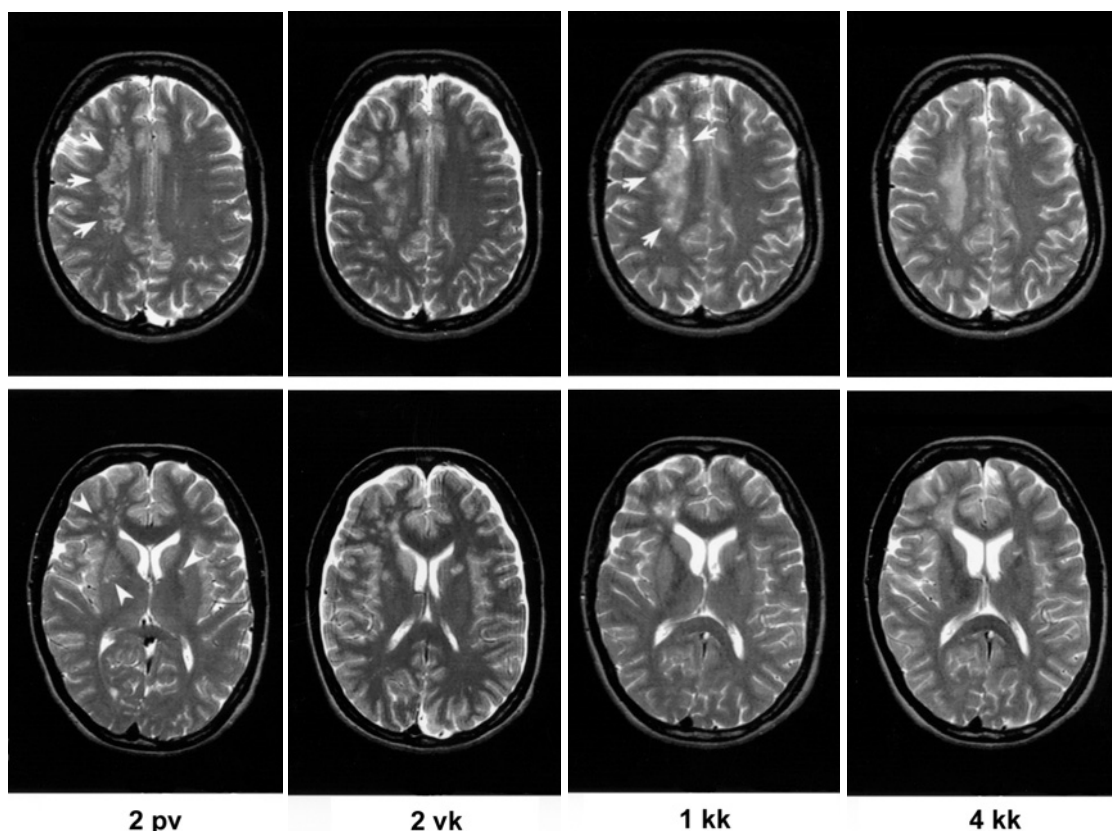
Ensimmäisessä aivojen TT-kuvauksessa ei todettu poikkeavaa. Neljä päivää oireiden alusta tehty ensimmäinen aivojen magneettikuvaus osoitti valkeassa aineessa muuttaman vaskulaariseksi sopivan vaurion (kuva 4). Potilaalle aloitettiin laskimonsisäinen asikloviirihoito. Seuraavan viikon aikana hänen kuntonsa huononi. Hän oli sekava, ataktinen ja kärsi kaksoiskuvista. Aivojen SPECT-tutkimuksessa todettiin vilkastunut perfuusio oikeassa pikkuaivopuoliskossa. Seuraava aivojen magneettikuvaus tehtiin kaksi kuukautta sairastumisesta, ja nyt periventrikulaarisessa valkeassa aineessa todettiin useita erillisiä muutoksia. Potilas oli edelleen ataktinen eikä pystynyt kävelemään itsenäisesti. Kolmannessa aivojen magneetti-



Kuva 2. A) Likvorisuppressiokuvaus potilaan 2 aivoista 3 ja 6 viikkoa sairastumisesta. Kolme viikkoa oireiden alusta tehdyssä kuvauksessa ei havaita poikkeavaa, mutta viimeisessä kuvauksessa todetaan muutama pieni valkean aineen muutos (nuolet) ja subkortikaalinen infarkti vasemmalla temporoparietaalisesti (nuolenpää). Oikeassa pikkuaivohemisfäärissä todetaan laaja hyperintensinen muutos.



Kuva 2. B) Vasemmalla hematoksyliini-eosiinivärjäys ja oikealla myeliinivärjäys (luxol fast blue) potilaan 2 pikkuaivoista. Vasemmalla kuvassa harmaa aine vaikuttaa terveeltä, mutta valkeassa aineessa näkyy vähäisiä degeneratiivisia muutoksia. Myeliinivärjäys osoittaa samalla alueella selvän demyelinaatiopesäkkeen (nuolet).



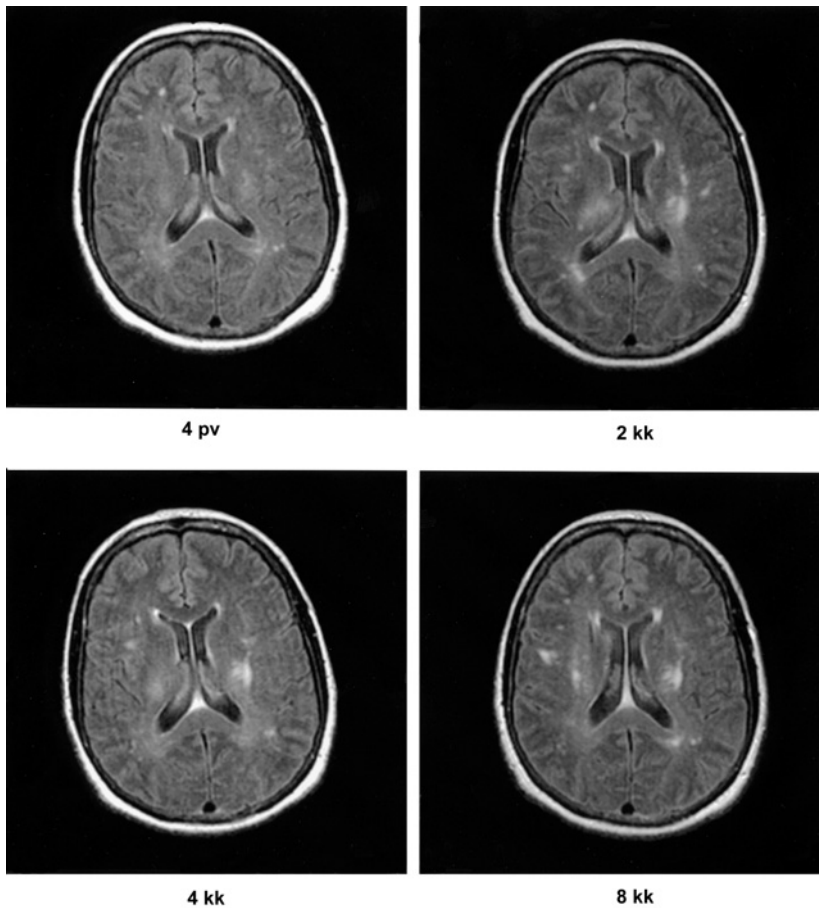
Kuva 3. T2-painotteiset kuvat potilaan 3 aivoista. Ensimmäisessä kuvauksessa, joka tehtiin kaksi päivää sairaalaan tulon jälkeen, tuli esiin laaja-alainen valkean aineen muutos oikeassa aivopuoliskossa. Steroidihoidosta ja potilaan tilan korjaantumisesta huolimatta muutokset olivat suurempia kahden viikon hoitokson jälkeen. Kuukauden kuluttua sairastumisesta muutokset olivat muuttuneet hemorragisiksi (nuolet). Neljän kuukauden kuluttua oireiden alusta potilas oli toipunut ja muutokset olivat pienentyneet. Sivulöydöksenä on havaittavissa kortisonihoidon aiheuttamaa lievää kortikaalista pseudoatrofiaa.

kuvauksessa kaksi kuukautta oireiden alusta edellisen kuvauksen osoittamien muutosten havaittiin hieman pienentyneen, mutta myös uusia muutoksia todettiin. Neljännessä kuvauksessa kahdeksan kuukautta sairastumisesta muutokset olivat ennallaan eikä uusia muutoksia enää tullut esiin. Potilas oli kuntoutunut huomattavasti, eikä selkeitä neurologisia löydöksiä enää todettu lukuun ottamatta lievää jähmeyttä. Lähes kolmen vuoden seuranta-aikana ei uusia pahenemisvaiheita ole ilmaantunut.

Pohdinta

Akuutin disseminoituneen enkefalomyeliitin diagnostiikkaan ei ole käytössä spesifisiä työkaluja: diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, aivo-selkäydinnesteen analysointiin ja MK-löydök-

siin. Klassisessa ADEM:ssä olennaisimmat löydökset ovat kliinisessä kuvan esivaihe, hajape-säkkeiset neurologiset löydökset ja oireiston äkillinen, romahdusmainen paheneminen. Tyypillisimmillään ADEM:n esivaihe kestää 3–6 päivää, mutta sen on kuvattu voivan kestää jopa 18 päivää (Van Der Knaap ja Valk 1995, Stüve ja Zamvil 1999). Kolmella tässä esitetyistä neljästä potilaasta oli esivaihe, joka kesti 1–2 viikkoa. Esivaiheen tyyppioireet ovat kuumeilu ja lihaskivut. Potilaidemme esioireina esiintyi kuumeen lisäksi vaihtelevasti hematuriaa, vatsakipua, pahoinvointia, ripulia, flunssaista oloa ja päänsärkyä. ADEM:n voivat laukaista erilaiset virusinfektiot, erityisesti tuhkarokko, ja roko-



Kuva 4. Likvorisuppressiokuvia potilaan 4 aivoista. Ensimmäisessä kuvauksessa tuli esiin muutama epäspesifinen signaalinvoimistuma oikeassa otsalohkossa ja vasemmassa takaraivolohkossa. Potilaan toipumisesta huolimatta kaksi kuukautta sairastumisen jälkeen tehty kuvaus osoitti muutosten määrän lisääntyneen. Neljän ja kahdeksan kuukauden kuviissa muutokset ovat ennallaan.

tukset – varsinkin ensimmäiset rabiesrokotteet, jotka ilmeisesti sisälsivät pieniä määriä aivope-
räisiä valkuaisaineita (Stüve ja Zamvil 1999). Huolimatta sangen perusteellisista tutkimuksista taudin laukaisseet infektiot jäivät kaikkien edellä kuvattujen potilaiden tapauksissa selvittämättä. Potilaan 1 virtsassa todetut punasolut ja sairaalaan tullessa esiintynyt kylkikipu viittasivat munuaistason infektiin. Virtsaviljelyjen tulokset jäivät kuitenkin toistuvasti negatiivisiksi, eikä myöskään virtsan sedimentissä todettu poikkeavaa. Suurentuneita tuhkarokkovasta-ainearvoja lukuun ottamatta potilaalla ei todettu virusvasta-aineita. Oman muistikuvansa mukaan hän oli sairastanut tuhkarokon lapsuudessaan eikä ollut ollut kontaktissa kehenkään tuh-

karokkoa sairastavaan. Seurantatutkimuksessa vasta-ainepitoisuudessa ei todettu muutoksia, IgM-luokan tuhkarokkovasta-aineita ei todettu, eikä potilaalla havaittu tuhkarokkoon liittyviä ihomuutoksia, joten subkliininen tuhkarokko vaikuttaa melko epätodennäköiseltä. Potilaalla 2 viikon ajan kestänyt flunssa eteni nopeasti pansinuiitiksi. Virusvasta-aineseulontojen tulokset jäivät kuitenkin negatiivisiksi. Maksillaarion-
telon punktionesteestä tehdyissä toistetuissa bakteeriviljelyissä ei todettu poikkeavaa, mutta yhdessä näytteessä havaittiin tuberkuloosibakteereja. M. tuberculosisista ei kuitenkaan voitu osoittaa punktionesteestä polymeraasiketjureaktiolla. Aivo-selkäydinnesteestä tuberkuloosibakteeria ei pystytty osoittamaan PCR:llä, vilje-

lemällä eikä bakteerivärjäyksillä. Kuoleman jälkeen aivoista, aivokalvoista tai nenän sivuonteloiden limakalvoilta ei löydetty tuberkuloosibakteeria tai sen aiheuttamia histologisia muutoksia. Näin ollen todennäköisin syy potilaan yhden näytteen tuberkuloosipositiivisuuteen oli kontaminaatio. Potilaan 4 likvorista osoitettiin kertaalleen HSV-viruksen DNA:ta PCR:llä, mutta myöhemmissä näytteissä ei todettu suurentuneita vasta-ainepitoisuuksia. On mahdollista, että tämän potilaan ADEM:n laukaisi primääristi sairastettu herpesenkefaliitti, mutta vasta-ainereaktion puuttumisen vuoksi tämä jää epävarmaksi.

ADEM:ään sairastuneiden kunto huononee tyypillisesti äkkiä, jopa muutamassa tunnissa (Van Der Knaap ja Valk 1995, Singh ym. 1999, Stüve ja Zamvil 1999). Tämä kliinisen tilan romahdusmainen paheneminen, joka oli selvästi havaittavissa kolmen ensimmäisen potilaan tapauksissa, tapahtuu yleensä muutamassa päivässä ensimmäisten oireiden jälkeen. Oireet saattavat kuitenkin pahentua hitaammin, jopa viikkojen aikana, kuten potilaalla 4.

ADEM:n oireisiin kuuluvat tyypillisesti hajasäkeiset neurologiset oireet, joita ei esiintynyt selkeästi kuin yhdellä potilaalla. Muissa tapauksissa työdiagnoseina olivat pitkään epäselvä sekavuus, kouristelu ja tajuttomuus. Toisaalta ADEM:n on kuvattu voivan myös alkaa pelkästään psyykkisillä oireilla, sekavuudella, käyttäytymismuutoksilla ja psykoottisella taudinkuvalla (Wang ym. 1996).

Kouristukset ovat myös tavallinen osa ADEM:n taudinkuvaa, ja ne voivat edetä hoitoresistentiksi epileptiseksi sarjakohtaukseksi, kuten potilaalla 2. Epileptisellä oireilulla alkavaan tautimuotoon näyttäisi liittyvän tavallista huonompi ennuste.

Aivo-selkäydinnesteen analyysi saattaa antaa vihjeitä ADEM:stä, koska valtaosalla tähän tautiin sairastuneista sekä aivo-selkäydinnesteen valkuaisaine- että solupitoisuus ovat kasvaneet (Saito ym. 1980, Sriram ja Steinman 1984, Kesselring ym. 1990, Van Der Knaap ja Valk 1995, Kimura ym. 1996, Mader ym. 1996, Wang ym. 1996, Pradhan ym. 1999, Stüve ja Zamvil 1999). Sairauden alkuvaiheessa likvori voi tosin

olla normaali ja muutokset saattavat kehittyä jopa kolmen viikon viiveen jälkeen (Sriram ja Steinman 1984). Kolmella tässä esitetyistä neljästä potilaasta nämä löydökset olivat toistuvasti havaittavissa. Yhden potilaan likvorin valkosolu- ja valkuaisainearvot olivat normaalit, mutta punasolumäärä oli toistuvasti suurentunut, mikä sopi ADEM:n hemorragiseen muotoon. Ehkä noin puolella ADEM-potilaista aivo-selkäydinnesteen IgG-indeksi ja IEF-löydös ovat poikkeavia, mutta varmaa arviota tämän ilmiön yleisyydestä on vaikea tehdä, koska kirjallisuudessa esitetyt potilasaineistot ovat olleet sangen suppeita. Jos poikkeavaan intratekaaliseen vasta-ainesynteesiin sopivia muutoksia todetaan, arvot yleensä korjaantuvat seurantatutkimuksissa. Tämä korjaantuminen samoin kuin pleosytoosin ja suurentuneiden proteiinipitoisuuksien palautuminen viitealueelle voi kuitenkin tapahtua suhteellisen pitkän ajan kuluessa (Van Der Knaap ja Valk 1995). Tässä esitettyjen potilaiden likvorissa havaitut poikkeavuudet säilyivät koko sairauden akuuttivaiheen ajan. Kahdella eloon jääneistä likvoria ei tutkittu kotiutumisen jälkeen. Potilaan 4 likvoria seurattiin aina kahteen vuoteen asti.

ADEM on tyypillisesti yksivaiheinen sairaus, mutta myös relapsoivaa muotoa on kuvattu. Toisaalta on katsottu, että relapsoiva ADEM ei ole erotettavissa aaltomaisesta MS-taudista (Stüve ja Zamvil 1999). Koska IgG-indeksi ja IEF-löydös jäivät potilaalla 4 pysyvästi poikkeaviksi, jää nähtäväksi, kehittyykö hänelle myöhemmin MS-tauti. Hyvän ennusteen puolesta puhuu kuitenkin se, ettei kolmen seurantavuoden aikana ole kehittynyt uusia neurologisia oireita ja että seurantatutkimuksissa likvorin IgG-indeksi ja IEF-löydös ovat jatkuvasti korjaantuneet.

Aivojen TT-tutkimus ei ole riittävän herkkä osoittamaan ADEM:ään liittyviä valkean aineen vaurioita. Aivojen TT-löydös voi olla normaali koko sairauden ajan, ja viiveet löydösten ilmaantumisessa ovat tavallisia (Atlas ym. 1986, Dunn ym. 1986, Johnsen ym. 1989, Miller ym. 1990, Caldemeyer ym. 1994, Van Der Knaap ja Valk 1995). Tavallisin TT-löydös on aivojen valkeassa aineessa sijaitseva harventuma, jonka reunoille varjoaine toisinaan aiheuttaa rengas-

maisen tehostuman (Lukes ja Norman 1983). Kuvatuille potilaille primaarivaiheessa tehdyt aivojen TT-kuvaukset antoivat täysin normaalit löydökset.

Keskeinen tutkimus ADEM:n diagnostiikassa on aivojen magneettikuvaus. Tyypillisimmillään aivojen protonitiheys- ja T2-painotteisissa kuvissa nähdään useita valkeaan aineeseen paikantuvia voimakassignaalisia pesäkemutoksia. Muutoksia voi esiintyä sekä isojen että pikkuaivojen alueella (Van Der Knaap ja Valk 1995). Tavallisimmin muutokset keskittyvät oksipitaali- ja parietaalialueille sekä centrum semiovaleen. Myös aivorungon ja selkäytimen kuvantamistutkimuksissa voidaan todeta poikkeavuuksia (Kesselring ym. 1990, Van Der Knaap ja Valk 1995, Singh ym. 1999). Toisinaan muutokset ovat laajoja ja konfluoivia, mutta tavallisimmin nähdään pienempiä, yksittäisiä vaurioalueita. Akuutissa hemorragisessa leukoenkefalopatiassa muutokset saattavat muuttua myöhemmin hemorragiseksi (Dangond ym. 1991, Van Der Knaap ja Valk 1995), kuten potilaalla kolme. Muutokset voidaan tulkita erheellisesti vaskulaarisiksi vaurioiksi, mutta ADEM:ään liittyvät MK-löydökset muistuttavat lähinnä MS-taudissa tavattavia. Radiologisesti rajanveto MS-tautiin saattaakin muodostua ongelmalliseksi. Toisinaan muutokset sijaitsevat epäsymmetrisesti, keskittyvät talamusalueelle eikä periventrikulaarisia muutoksia havaita, mikä on epätavallista MS-taudissa (Van Der Knaap ja Valk 1995, Singh ym. 1999).

Vaikka ADEM on tyypillisesti yksivaiheinen sairaus, tautiprosessin edetessä magneettikuvauksessa voi tulla esiin uusia muutoksia ja toisaalta osa vanhoista muutoksista saattaa hävitä (Van Der Knaap ja Valk 1995), kuten edellä esitetyissä tapauksissa. Osa muutoksista latautuu yleensä varjoaineella, mikä on merkki veriaivoesteen vauriosta ja siten aktiivisesta prosessista. Toisinaan osa tuoreista muutoksista tehostuu varjoaineella, kun taas vanhemmat vaurioalueet eivät tehostu (Van Der Knaap ja Valk 1995, Singh ym. 1999), kuten potilaalla 1. MK-muutokset voivat korjaantua täysin (Caldemeyer ym. 1994), parantua hitaasti – jopa 18 kuukauden ajan (Van Der Knaap ja Valk 1995)

– tai jäädä pysyviksi (Lukes ja Norman 1983, Kesselring ym. 1990, Van Der Knaap ja Valk 1995, Singh ym. 1999).

ADEM:n aiheuttamat muutokset ovat yleensä nähtävissä jo ensimmäisissä aivojen magneettikuvauksissa (Kesselring ym. 1990, Caldemeyer ym. 1994, Singh ym. 1999), kuten kahdessa edellä esitetyssä tapauksessa. Itse asiassa ensimmäisissä julkaistuissa tapausselostuksissa, joissa ADEM:n aiheuttamat aivojen MK-muutokset kuvattiin, muutokset olivat poikkeuksetta nähtävissä ensimmäisissä magneettikuvauksissa (Kesselring ym. 1990). Viime vuosina ilmestyneiden artikkelien mukaan MK-muutosten on kuitenkin todettu kehittyvän tietyn viiveen jälkeen (Tolly ym. 1989, Kimura ym. 1996, Stüve ja Zamvil 1999). Esittelemissämme tapauksissa viive oli jopa yli kuukauden, mikä johti diagnoosin ja hoidon viivästymiseen ja siihen, että vain yksi potilas sai asianmukaisen steroidihoidon. MK-muutosten on myös sanottu korreloivan kliiniseen tilaan ja muutosten häviämisen liittyvän paranemiseen (Van Der Knaap ja Valk 1995). Edellä esitettyjen tapausten valossa tilanne vaikuttaa kuitenkin päinvastaiselta: muutosten ilmaantuessa tai niiden määrän kasvaessa tila alkoi parantua. Tämä piirre oli selkeimmin havaittavissa potilaan 1 tapauksessa: ensimmäisten leesioiden ilmaantuessa MK-kuviin potilas palasi tajuihinsa, alkoi hengittää itse ja hänet voitiin kytkeä irti respiraattorista. Kun leesioiden määrä entisestään lisääntyi, potilas oli kohtalaisen orientoitunut ja pystyi kävelemään ja syömään itsenäisesti. Muilla eloonjääneillä potilailla havaittiin vastaavanlainen suuntaus.

Uusilla kuvantamistekniikoilla, kuten diffuusiokuvauksella ja magnetisaation siirrolla voidaan osoittaa MS-taudin aiheuttamia valkean aineen muutoksia ennen niiden ilmaantumista tavanomaisiin T2-painotteisiin kuviin (Cercignani ym. 2000, Pike ym. 2000, Werring ym. 2000). Omassa aineistossamme käytettiin tavanomaisia magneettikuvausmenetelmiä. Jää nähtäväksi, voidaanko uusilla kuvantamistekniikoilla visualisoida ADEM:ään liittyvät leesiot ennen niiden ilmaantumista tavallisiin T2-painotteisiin kuviin ja nopeuttaa siten diagnoosiin pääsyä ja spesifisen hoidon aloittamista.

Histopatologisesti ADEM:n aiheuttamat muutokset koostuvat perivaskulaarisesta tulehdusreaktiosta ja nekroosista sekä aivokudoksen demyelinisoivasta vauriosta (Sriram ja Steinman 1984, Van Der Knaap ja Valk 1995, Stüve ja Zamvil 1999). Nämä muutokset olivat havaittavissa sairauteensa menehtyneellä potilaalla 2. Aivobiopsia ei tässä suhteessa anna välttämättä lisätietoa, koska muutokset voivat olla erityisesti sairauden akuutissa vaiheessa sangen vähäisiä ja epäspesifisiä (Sriram ja Steinman 1984). Kuolemaan johtaneessa taudissa loppuun asti kypsyneet muutokset ovat todennäköisesti paremmin havaittavissa. Kuten edellä on esitetty, ADEM-diagnoosi perustuu lähinnä kliiniseen kuvaan, radiologisiin muutoksiin ja likvoridiagnostiikkaan. Histologiset muutokset lähinnä tukevat diagnoosia mutta eivät suoranaisesti varmista sitä.

Akuutin disseminoituneen enkefalomyyeliitin hoidossa on eniten kokemuksia steroideista. Selkeä vaste on saatu antamalla prednisolonia 50–60 mg/vrk. Myös suurempia annoksia on käytetty aina MS-taudin pahenemisvaiheessa käytettäviä megasteroidikuureja myöten (1 g/vrk 5–7 päivän ajan) (Wang ym. 1996). Steroidihoidon liian aikaisen lopettamisen tai annoksen liian nopean vähentämisen on kuvattu johtavan relapseihin (Caldemeyer ym. 1994). Plasmaferesin ja steroidihoidon yhdistelmää on myös käytetty hyvin tuloksin (Stricker ym. 1992, Kanter ym. 1995, Dodick ym. 1998). Laskimonsi-

säinen gammaglobuliini annoksin 0,4 g/kg viiden vuorokauden ajan on myös osoittautunut tehokkaaksi (Hahn ym. 1996, Nishikawa ym. 1999, Stüve ja Zamvil 1999, Sahlas ym. 2000). On esitetty, että gammaglobuliinilla voidaan saada hyvä vaste jopa niissä tapauksissa, joissa steroidit ovat osoittautuneet tehottomiksi (Pradhan ym. 1999). Syklofosfamidin käytöstä ADEM:n hoidossa ei ole kokemuksia, mutta sitä voidaan harkita hoitoresistenteissa ja etenevissä tautimuodoissa.

Radiologisten löydösten puuttumisesta johtuneet diagnoosivaikeudet johtivat potilaallamme pitkittyneeseen tehohoitojaksoon, eikä spesifistä hoitoa ehditty aloittaa muille kuin yhdelle. Näiden tapausten valossa ADEM:ää tulisi epäillä, kun kyseessä on epäselvään enkefalopatiaan sairastunut aikuispotilas, vaikka ADEM:lle tyypilliset radiologiset löydökset puuttuisivatkin. Toisaalta diagnostiikassa kannattaa olla varovainen ja pitää myös muut erotusdiagnostiset vaihtoehdot mielessä. Vaikkei asiasta ole tehty kontrolloituja tutkimuksia, voidaan olettaa, että ajoissa tehty diagnoosi ja sen pohjalta aloitettu immunosuppressiivinen hoito saattavat parantaa potilaan ennustetta ja estää sairauden vakavat jälkiseuraukset.

* * *

Kiitämme TAYS:n tutkimusrahastoa taloudellisesta tuesta ja fyysikko Pertti Ryyminiä avusta magneettikuvien tuloksessa. Käsikirjoituksessa esitetyt magneettikuvaselvitykset on aiemmin julkaistu American Journal of Neuroradiology -julkaisusarjassa (Honkaniemi ym. 2001).

Kirjallisuutta

- Atlas SW, Grossman RI, Goldberg HI, ym. MR diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:798–801.
- Caldemeyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994;36:216–20.
- Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, ym. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 2000;54:1139–44.
- Dangond F, Lacomis D, Schwartz RB, Wen PY, Samuels MA. Acute disseminated encephalomyelitis progressing to hemorrhagic encephalitis. *Neurology* 1991;41:1697–8.
- Dodick DW, Silber MH, Noseworthy JH, Wilbright WA, Rodriguez M. Acute disseminated encephalomyelitis after accidental injection of a hog vaccine: successful treatment with plasmapheresis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1193–5.
- Dunn V, Bale JF Jr, Zimmerman RA, Perdue Z, Bell WE. MRI in children with postinfectious disseminated encephalomyelitis. *Magn Reson Imaging* 1986;4:25–32.
- Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1996;46:1173–4.
- Honkaniemi J, Dastidar P, Kähärä V, Haapasalo H. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR* 2001;22:1117–24.
- Johnsen SD, Sidell AD, Bird CR. Subtle encephalomyelitis in children: a variant of acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 1989;4:214–7.
- Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, ym. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995;45:824–7.
- Kesselring J, Miller DH, Robb SA, ym. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990;113:291–302.
- Kimura S, Nezu A, Ohtsuki N, ym. Serial magnetic resonance imaging in children with postinfectious encephalitis. *Brain Dev* 1996;18:461–5.
- Linnankivi T, Valanne L, Lönnqvist T, Pihko H. Infektion jälkeinen enkefalomyyeliitti. *Duodecim* 2000;116:2019–24.
- Lukes SA, Norman D. Computed tomography in acute disseminated encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1983;13:567–72.
- Mader I, Stock KW, Ettlin T, Probst A. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:104–9.

- Miller DH, Robb SA, Ormerod IE, ym. Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white-matter diseases of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:97–107.
- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999;21:583–6.
- Pike GB, De Stefano N, Narayanan S, ym. Multiple sclerosis: magnetization transfer MR imaging of white matter before lesion appearance on T2-weighted images. *Radiology* 2000;215:824–30.
- Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999;165:56–61.
- Rosman NP, Gottlieb SM, Bernstein CA. Acute hemorrhagic leuko-encephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J Child Neurol* 1997;12:448–54.
- Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:1370–2.
- Saito H, Endo M, Takase S, Itahara K. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza vaccination. *Arch Neurol* 1980;37:564–6.
- Singh S, Alexander M, Korah IP. Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. *Am J Roentgenol* 1999;173:1101–7.
- Sriram S, Steinman L. Postinfectious and postvaccinal encephalomyelitis. *Neurol Clin* 1984;2:341–53.
- Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apheresis* 1992;7:173–9.
- Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 1999;12:395–401.
- Tolly TL, Wells RG, Sty JR. MR features of fleeting CNS lesions associated with Epstein-Barr virus infection. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:665–8.
- Van Der Knaap MS, Valk J. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic encephalomyelitis. Kirjassa: *Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders* 1995. Heidelberg: Springer-Verlag, s. 320–6.
- Wang PN, Fuh JL, Liu HC, Wang SJ. Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. *Eur Neurol* 1996;36:219–23.
- Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, ym. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study. *Brain* 2000;123:1667–76.

JARI HONKANIEMI, dosentti, erikoislääkäri
bljaho@uta.fi

AKI HIETAHARJU, dosentti, osastonylilääkäri

JUKKA-PEKKA AHONEN, erikoislääkäri

ANNAMARI SORRI, erikoistuva lääkäri

HARRY FREY, professori

TAYS:n neurologian ja kuntoutustoimen yksikkö

PL 2000, 33521 Tampere

PRASUN DASTIDAR, erikoislääkäri

VEIKKO KÄHÄRÄ ,LT, apulaisylilääkäri

TAYS:n sädediagnostiikan yksikkö

PL 2000, 33521 Tampere

HANNU HAAPASALO, dosentti, osastonylilääkäri

TAYS:n patologian toimiala

PL 2000, 33521 Tampere

JANNE MIKKOLA, erikoislääkäri

TAYS:n sisätautien yksikkö

PL 2000, 33521 Tampere

OSMO PAMMO, ylilääkäri

Päijät-Hämeen keskussairaala

Neurologian yksikkö

15800 Lahti