

lek. Paula Wildner

**Analiza molekularnych i radiologicznych markerów
uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w stwardnieniu
rozsiałym i układowych chorobach zapalnych z zajęciem
mózgowia i rdzenia kręgowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie neurologii

Promotor: dr hab. n. med. Mariola Świderek-Matysiak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Małgorzata Siger

Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

8. Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis; MS) jest najczęstszą nabytą chorobą demielinizacyjną OUN. Diagnostyka różnicowa MS jest procesem złożonym i nierzadko stanowi wyzwanie diagnostyczne. Grupa układowych chorób zapalnych z zajęciem OUN obejmuje spektrum rozpoznań różnicowych, które powinny być każdorazowo uwzględnione w postępowaniu diagnostycznym. Z uwagi na heterogenność objawów klinicznych i radiologicznych, różnicowanie MS od zajęcia OUN w przebiegu innych zapalnych schorzeń może być trudne. Badanie metodą RM stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne w tym procesie, jednakże tym samym może stać się głównym źródłem pomyłek diagnostycznych. Przeprowadzone prace badawcze objęły 129 osób, podzielonych na trzy grupy: MS (n=63), MS+ (pacjenci z MS i chorobami współistniejącymi, n=19) oraz pacjenci z inną niż MS chorobą zapalną z zajęciem OUN (control diseases; CTD, n=47). Badania wykazały, że pacjenci z zajęciem OUN w przebiegu układowych chorób zapalnych mają istotnie bardziej bogatoobjawowy obraz kliniczny niż chorzy z MS, a występowanie takich objawów, jak gorączka, bóle mięśni i stawów, zmiany skórne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowi „czerwoną flagę” i implikuje silne podejrzenie choroby innej niż MS. Istotną obserwacją było również nakładanie się cech klinicznych MS i CTD w grupie chorych MS+. Tym samym, pacjenci z MS i współchorobowością stanowią grupę najtrudniejszą pod względem diagnostyki. Analiza badań obrazowych metodą RM wykazała, że lokalizacja ogniskowych zmian istoty białej w cielesie modzelowatym, o typie „pióropusza Dawsona” i podnamiotowo silnie przemawia za rozpoznaniem MS. Ciekawym spostrzeżeniem była większa niż u chorych z MS atrofia podkorowa mózgowia w grupie CTD, mierzona z zastosowaniem parametru liniowego BCR. Badania grubości warstw siatkówki metodą OCT nie dostarczyły markerów radiologicznych, które mogłyby być pomocne w diagnostyce różnicowej. Będące przedmiotem tej analizy badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wykazały istotnie wyższe stężenia GFAP w grupie MS+ niż w grupie chorych z MS. Stwierdzona zależność pozwala wnioskować, że współchorobowość u chorych z MS stanowi czynnik ryzyka progresji neurodegeneracji. Przeprowadzone analizy surowicy pacjentów nie dostarczyły specyficznego biomarkera diagnostycznego. Diagnostyka różnicowa MS i układowych chorób zapalnych z zajęciem OUN stanowi istotne zagadnienie badawcze. Konieczne są

dalsze badania w tym zakresie, ze szczególnym uwzględnieniem poszukiwania wysoce specyficznych markerów molekularnych.

Publikacje dotyczące tematyki pracy:

Wildner P, Zydorczak E, Oset M, Siger M, Wilczyński M, Stasiołek M, Matysiak M. The Role of Optical Coherence Tomography in Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis and Autoimmune Connective Tissue Diseases with CNS Involvement. *J Clin Med*. 2020 May 21;9(5):1565. doi: 10.3390/jcm9051565.

Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101452. doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is the most common acquired demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Diagnosing MS is complex and often challenging. The spectrum of systemic inflammatory diseases with CNS involvement should obviously be taken into consideration in the process of differential diagnosis. Due to clinical and radiological heterogeneity, differential diagnosis of MS and systemic inflammatory diseases with CNS involvement may be demanding. Although, magnetic resonance imaging (MRI) of brain and spinal cord remains the cornerstone of this process, it may also become a source of confusion. An observational study included 129 individuals divided into three groups: 63 patients with MS, 19 patients with MS and concomitant diseases (MS+), and 47 patients with systemic inflammatory diseases with CNS involvement. The study has revealed that patients with systemic inflammatory diseases with CNS involvement exhibit considerably more symptoms than patients with MS. Especially, presence of such symptoms as fever, myalgia, arthralgia, skin lesions, gastrointestinal symptoms constitutes a 'red flag' and implies a diagnosis other than MS. Another important observation was overlapping of MS and systemic inflammatory diseases symptoms in the MS+ group. Hereby, diagnosing patients with MS and concomitant diseases may be particularly challenging. Studies concerning MRI has shown that the localisation of white matter lesions in corpus callosum, subtentorial or the presence of „Dawson's fingers" type lesions is highly characteristic of MS. Another important finding was a more significant subcortical atrophy in the systemic inflammatory diseases group than in the MS group, as assessed with the linear parameter of bicaudate ratio (BCR). Optical coherence tomography (OCT) has not revealed any radiological marker, which could be potentially useful in the differential diagnosis. Tests performed on the cerebrospinal fluid (CSF) samples have shown higher levels of GFAP in the MS+ than in the MS group, which allows to presume that comorbidities in patients with MS are a prognostic factor of developing more severe neurodegeneration. Studies including blood samples, have not provided any specific diagnostic biomarker. Differential diagnosis of MS and systemic inflammatory diseases with CNS involvement constitutes an important clinical issue. This field warrants further research, with a particular focus on the search for highly specific molecular biomarkers.