



National University of Athens
Greece



Γυναίκα 29 ετών με αιφνίδιας έναρξης
κεφαλαλγία, ζάλη και απώλεια ισορροπίας



Dept. of
Pathophysiology
School of Medicine

Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων

Παρούσα νόσος- Έναρξη συμπτωμάτων...

- **10/2016**: Αιφνίδιας έναρξης ινιακή κεφαλαλγία « δίκην κεραυνού» που εξαπλώθηκε γρήγορα στο αριστερό ήμισυ της κεφαλής, με συνοδό ζάλη περιστροφικού τύπου, ναυτία, απώλεια ισορροπίας και αιμωδία αριστερού ημιμορίου σώματος.
→ Νοσηλεία για 1 εβδομάδα σε νευρολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

Ατομικό Αναμνηστικό

- 2014: Πρώιμη οστεοπενία [Tscore=-1,9]
Ανίχνευση ετεροζυγωτίας για την μετάλλαξη R135H του ALPL γονιδίου
(Alkaline phosphatase, tissue- nonspecific → συσχέτιση με υποφωσφατασία & οστεομαλακία)
↔ μητέρα φορέας της ίδιας μετάλλαξης
- 02/2016: Εμφύτευση ενθεμάτων σιλικόνης (στήθος- άμφω για αισθητικούς λόγους)
- Θυρεοειδικοί όζοι (FNA αρνητική για κακοήθεια- στο παρελθόν Tx με καρβαμιζόλη)
- 05/2016: Λαπαροσκόπηση για διερεύνηση σαλπινγίτιδας χωρίς ανεύρεση μικροβιακού παράγοντα
- 2019: 2x IVF προσπάθειες. Χωρίς ιστορικό αποβολών
- 2021: υδροσάλπιγγα → σαλπινγοτομή

Ατομικό Αναμνηστικό

Φαρμακευτική αγωγή:

- Αντισυλληπτικά δισκία συνδυασμού (δροσπιρενόνη- αιθυνιλοιστραδιόλη), από 06/2016 τα οποία σταμάτησε μετά το επεισόδιο
- Vit D3, B12

Κοινωνικό ιστορικό:

- Άλκοολ(-), άλλες ουσίες (-)
- Πρώην καπνίστρια (5py)
- Ασκούταν στο παρελθόν (στίβο, volleyball, karate) χωρίς προβλήματα
- παντρεμένη

Οικογενειακό ιστορικό:

- Μητέρα με πρόιμη οστεοπόρωση (ετεροζυγώτης ALPL)
- Πατέρας με υποθυρεοειδισμό (όχι κακοήθεια)
- Ευρύτερη οικογένεια: δεν αναφέρονται αιφνίδιοι θάνατοι, ΑΕΕ, γνωστά ανευρύσματα-ρήξεις-διαχωρισμοί αγγείων, δεν αναφέρονται συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

Αντικειμενική εξέταση:

[Από ενημερωτικό νοσηλείας 10/2016]:

- H=175cm, W=75kg
- Ζωτικά σημεία κφ
- ANE: ορθοστάτιση και βάδιση με δυσχέρεια- αδυναμία βάδισης σε ευθεία γραμμή- προβαλλόμενη υπαισθησία αριστερού άνω άκρου
- Κυκλοφορικό: Καρδιακοί τόνοι κφ, ομότιμα ψηλαφητές σφύξεις περιφερικών αρτηριών
- Λοιπή κατά συστήματα εξέταση: κφ

Εργαστηριακός έλεγχος:

- WBC=7810 (P=58,4%, L=33,6%), Ht=39,7%, Hb=13,5gr/dl, MCV=89,9fl, PLTs=183.000
- TKE=13, CRP<1
- Fe=61, φερριτίνη=43, B12=244, φυλλικό οξύ=4,4
- aPTT=25,3, PT=12,2, d-Dimers=2,19
- Chemistry: WNL
- Η/Φ λευκωμάτων κφ (IgG=995/ IgM=276/IgA=108)
- TSH=0,24 (T3, fT4 εφο)
- ANA (-), dsDNA (-)

Παρακλινικός έλεγχος:

- **Triplex αγγείων τραχήλου:** κφ
- **HEG:** χωρίς παθολογικά ευρήματα
- **MRI εγκεφάλου & ΑΜΣΣ :** χωρίς παθολογικά ευρήματα
- **MRA εγκεφάλου:** χωρίς εικόνα ανευρύσματος ή άλλου τύπου αγγειακής δυσπλασίας κλάδων του Willis. Χωρίς στενώσεις αυτών. Εξωκρανιακή μοίρα εσω καρωτίδων κφ. Ατελής έκπτυξη AP σπονδυλικής αρτηρίας, στα πλαίσια ανατομικής παραλλαγής. Δεξιά σπονδυλική κφ. Φλεβώδεις κόλποι κφ.
- **ΕΝΥ:** όψη διαυγής, κύτταρα 2/μl, Glu=61,9mg/dl, Λεύκωμα=25,7mg/dl, Alb=14,1mg/dl
- **Οφθαλμολογική εξέταση:** αντίληψη χρωμάτων κφ, σαφή όρια οπτικών θηλών

Η ασθενής , μετά από μία εβδομάδα νοσηλείας, έλαβε εξιτήριο με οδηγίες για διακοπή αντισυλληπτικών δισκίων και έναρξη τοπιραμάτης (Toramac)

Διαφορική διάγνωση κεφαλαλγίας δίκην «κεραυνού»

- Υπαραχνοειδής αιμορραγία X
- Σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειόσπασμου
(Reversible cerebral vasoconstriction syndrome RCVS)
(λιγότερο συχνά)
 - Εγκεφαλική λοίμωξη X
 - Εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση X
 - Διαχωρισμός αρτηριών τραχήλου
 - Ενδοκράνια υπόταση X
 - Υπερτασική αιχμή X
 - Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome RPLS)
 - Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία X
 - Εγκεφαλικό έμφρακτο X

(σπάνια) X

- Υποφυσιακή αποπληξία
- Διαχωρισμός αορτικού τόξου
- Νεοπλασία
- Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα
- Απόφραξη απορροής κοιλιακού συστήματος
- VZV αγγειοπάθεια

Νοσήματα/ καταστάσεις που σχετίζονται με RPLS

Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια

Οξεία ή χρόνια νεφρική νόσος

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Εκλαμψία

Αγγειίτιδες

ΣΕΛ

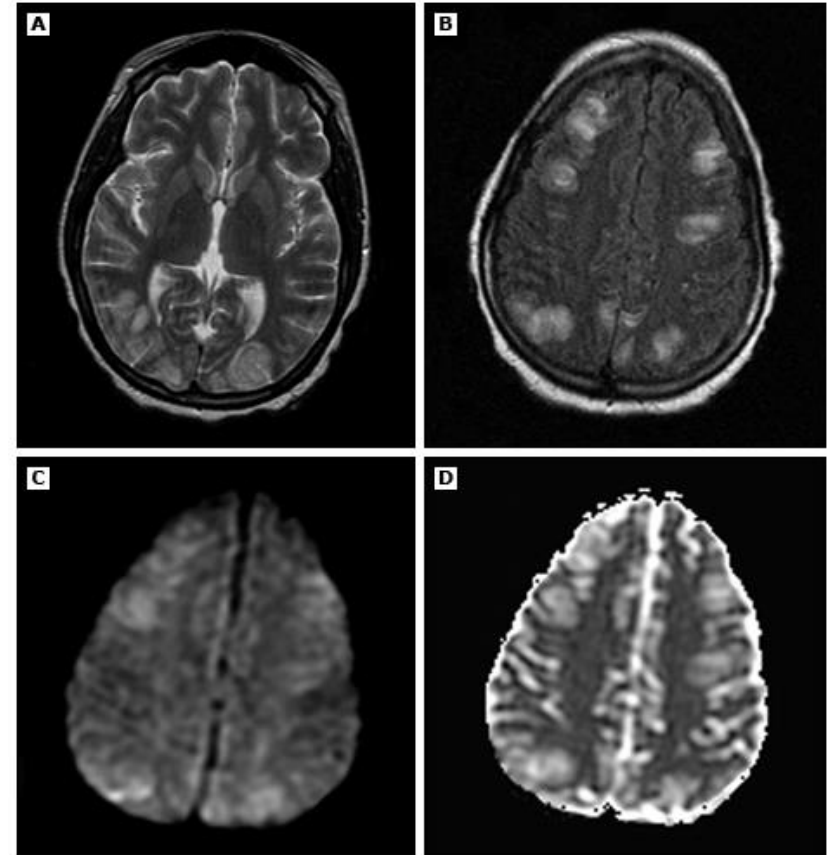
Οζώδης πολυαρθρίτιδα

Κρυοσφαιριναιμία

Wegener

Ανοσοκατασταλτικά/ ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

IVIg



*Χαρακτηριστικές εστιακές ή συρρέουσες περιοχές αυξημένου σήματος σε T2 k FLAIR.

	IPS	RCS
Κλινικά		
Εγκεφαλοπάθεια	50-80%	10-15%
Ημικρανία	60-75%	0-20%
επιληψία	5-15%	Rare
κεφαλαλγία	50%	90-95%
Διτρη ορασης	33%	30-40%
Εστιακά νευρολογικά συμπτώματα	10-15%	9-63%
Απεικόνιση		
Αγγειογενές εγκ. οίδημα	100%	15-40%
ΑΕΕ	15-30%	33%
Λοβιακή αιμορραγία	10-25%	15%
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	3-8%	40%
Τμηματική αγγειοσύσπαση	30-70%	100%
Συνοπάρχουσα αγγειακή βλάβη (διαχωρισμός, ανεύρυσμα)	Ασύνηθες	20%
Contrast enhancement	20%	Ασύνηθες

- Ένα έτος αργότερα (02/2017): επανεκτίμηση από άλλον νευρολόγο, λόγω κεφαλαλγιών (περιστασιακά) και εμμένουσας υπαισθησίας αριστερού ημίσεως προσώπου και αριστερού άνω άκρου
- **Νέα MRI/MRA εγκεφάλου και τραχήλου:** Απουσία ροής στην αριστερή σπονδυλική αρτηρία με υποψία διαχωρισμού που άρχεται αμέσως μετά την έκφυσή της. Εύρημα χωρίς μεταβολή συγκριτικά με προηγούμενη εξέταση (10/2016). Λοιπός έλεγχος χωρίς παθολογικά ευρήματα.



- Έλεγχος θρομβοφιλίας: ATIII, protS, APC-R → κφ

LA :θετικό σε 1 μέτρηση, πάντα αρνητικό σε 3 επόμενες επαναλήψεις

Μοριακός έλεγχος (FII20210, FV leiden) φυσιολογικός

antiCL, anti-β2GPI (-)

- Ομοκυστεΐνη στα ανώτερα φυσιολογικά όρια

→ Έναρξη αγωγής με Salospir 100mg/d και filicine.

- **09/2022:** άλγος ΘΜΣΣ και λεκάνης δεξιά, χωρίς σαφή φλεγμονώδη χαρακτήρα (επιδείνωση με άσκηση, χωρίς πρωινή δυσκαμψία ή νυχτερινή αφύπνιση) → ορθοπεδική και ρευματολογική εκτίμηση (είχε δοθεί σύσταση για certolizumab αλλά η ασθενής δεν πήρε ίδια βουλήσει)
- MRI ΘΜΣΣ/ λεκάνης-ισχίων/ ιερολαγονίων: ιδιαίτερα ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις ιερολαγονίων αρθρώσεων και ΟΜΣΣ, μηχανικής αιτιολογίας
- HLA-B27(-)
- **11/2022:** Η ασθενής εκτιμήθηκε στο κέντρο εμπειρογνωμοσύνης της κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας

Σύνοψη-προβλήματα ασθενούς

- Νέα γυναίκα με αιφνίδια εγκατάσταση νευρολογικής συμπτωματολογίας/ σημειολογίας (κεφαλαλγία, αστάθεια, υπαισθησία) και εικόνα **διαχωρισμού σπονδυλικής αρτηρίας**.
- Άτυπα μυοσκελετικά άλγη
- Λήψη αντισυλληπτικών δισκίων
- Πρών αθλήτρια
- Υπογονιμότητα (?)

Διαφορική διάγνωση διαχωρισμού αρτηριών τραχήλου-εγκεφάλου

- **Τραυματισμός ή άλλο μηχανικό αίτιο (≈40%)**
 - Volleyball, basketball, έντονη άσκηση κτλ
- **Νοσήματα συνδετικού ιστού και αγγειακές παθήσεις**
 - Ινομυική δυσπλασία (15-40%)
 - σ. Ehlers-Danlos s type IV (αγγειακό Ehlers-Danlos)
 - σ. Marfan
 - Osteogenesis imperfect
 - Cystic medial necrosis
 - Reticular fiber deficiency
 - Πολυκυστική νόσος νεφρών (αυτοσωμική επικρατής)
 - Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης
 - Segmental arterial mediolysis
 - Reversible cerebral vasoconstriction syndrome
 - Εγκεφαλικά ανευρύσματα
- **Άλλα αίτια**
 - Πρόσφατη λοίμωξη
 - Υπέρταση
 - Ημικρανία
 - ↑επίπεδα ομοκυστεΐνης
 - Από του στόματος αντισυλληπτικά
 - Κάπνισμα
 - Περίοδος μετά τοκετού

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας:

Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα & διαχωρισμός αρτηριών εγκεφάλου-τραχήλου

- ελάχιστα “case reports”
- 10 περιπτώσεις APS ή SLE/APS παρουσίασαν ΑΕΕ λόγω διαχωρισμού αρτηριών τραχήλου [έσω καρωτίδα (n=6), μέση εγκεφαλική αρτ (n=1), σπονδυλική (n=3)

Iseki T et al, Lupus. 2021 Jan;30(1):118-124

- Μεμονωμένα περιστατικά ασθενών με SLE ή συστηματικές αγγειίτιδες και ευρήματα διαχωρισμού σπονδυλικής αρτ.

Yanagiha K, et al, Medicine (Baltimore). 2017 Aug;96(33)

Ito M, et al, Brain Nerve. 2014

Sakamoto S, et al, Clin Neurol Neurosurg. 2005 Aug;107(5):428-31

Caso V, et al, Cerebrovasc Dis. 2002;13(1):67-9

Επανεκτίμηση κλινικής εικόνας- Περαιτέρω έλεγχος

- US νεφρών: κφ
- ANA, dsDNA, anti-β2GPI, anti-CL, PR3, MPO, LA, ENAs, RF, anti-CCP : APNΗΤΙΚΑ
- C3, C4 κφ
- Γονιδιακό panel αορτοπάθειας (whole exome sequencing): μετάλλαξη 2792G>A στο γονίδιο FBN1, σε ετεροζυγωτία
→ δεν έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία μέχρι σήμερα (missense VUS-αβέβαιης κλινικής σημασίας)
- Στοχευμένος έλεγχος της ανωτέρω μετάλλαξης στους γονείς: ο πατέρας φορέας (ασυμπτωματικός)
- Καρδιολογικός έλεγχος: ECG και echo χωρίς παθολογικά ευρήματα [LVEF=58%, χωρίς πρόπτωση μιτροειδούς, διαστάσεις αορτής κφ, αορτική ρίζα κφ, TAPSE=27mm]

Σύνδρομο Marfan και σχετικές διαταραχές

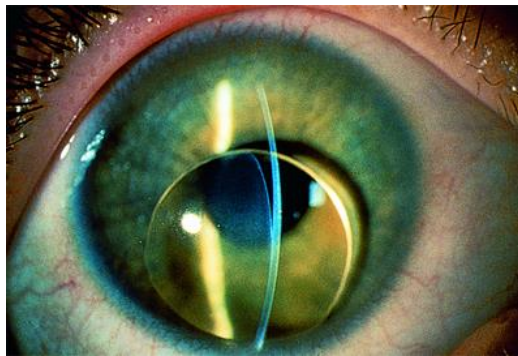
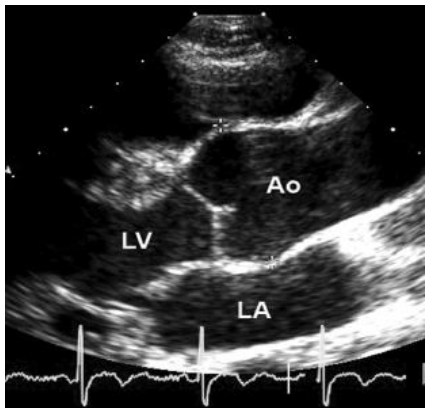
- Πολυσυστηματική γενετική διαταραχή του συνδετικού ιστού/ αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο μεταβίβασης
- Επίπτωση 1:3000 έως 1: 5000 άτομα
- >1000 μεταλλάξεις του γονιδίου της φμπριλίνης (FBN1)
- Σε ποσοστό <10% ασθενών με σ. Marfan μπορεί να εμφανίζουν μεταλλάξεις στα γονίδια TGFBR1 ή TGFBR2 (Transforming growth factor beta receptor)

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των FBN1 ή TGFBR μεταλλάξεων (σε μοριακό επίπεδο) δεν έχουν αποσαφηνιστεί

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

- Δομικός ρόλο των μικροϊνιδίων στον συντονισμό της μορφογένεσης των ιστών, της ομοιόστασης και/ή της απόκρισης στο αιμοδυναμικό στρες
- Αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του TGF-beta

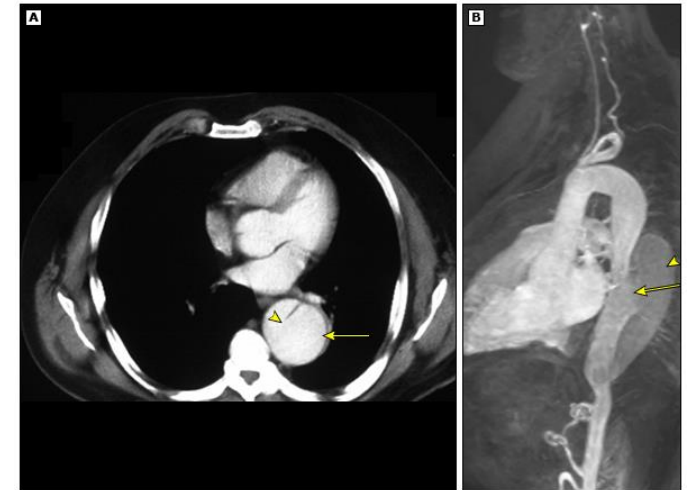
- Ετερογένεια φαινοτύπου και κλινικών εκδηλώσεων από διάφορα συστήματα → μυοσκελετικό/ οφθαλμοί/καρδιαγγειακό/πνεύμονες/δερμα/ ΚΝΣ
- Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις: διάταση αορτικής ρίζας και εκτοπία φακού



Marfan thumb sign

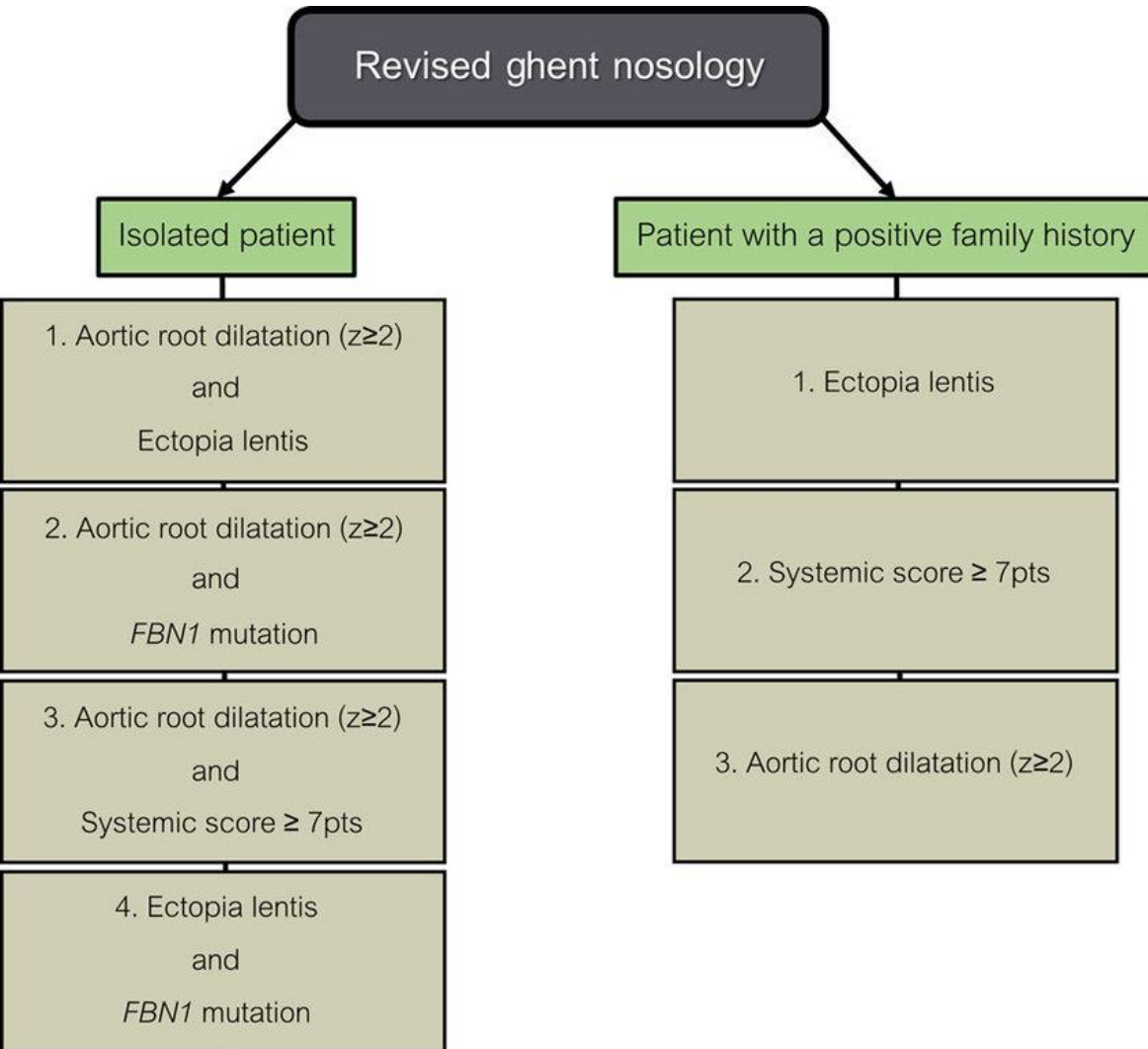


wrist sign



Aortic dissection

Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια, κατά Ghent



Systemic score

- Wrist **AND** thumb sign: 3 points (wrist **OR** thumb sign: 1 point).
 - Pectus carinatum deformity: 2
(pectus excavatum or chest asymmetry: 1 point).
 - Hindfoot deformity: 2 points
 - Pneumothorax: 2 points.
 - Dural ectasia: 2 points.
 - Protrusio acetabuli: 2 points.
 - Reduced upper segment/lower segment ratio **AND** increased arm span/height **AND** no severe scoliosis: 1 point.
 - Scoliosis or thoracolumbar kyphosis: 1 point.
 - Reduced elbow extension (≤ 170 degrees with full extension): 1 point.
 - Facial features (at least three of the following five features: dolichocephaly, enophthalmos, downslanting palpebral fissures, malar hypoplasia, retrognathia): 1 point.
 - Skin striae: 1 point.
 - Myopia >3 diopters: 1 point
 - Mitral valve prolapse (all types): 1 point.
- A systemic score ≥ 7 indicates major systemic involvement.



1. Νέα γυναίκα με διαχωρισμό σπονδυλικής αρτ.

2. Χωρίς ανάδειξη άλλου υποκείμενου αιτίου, μετά από εκτενή έλεγχο πολλαπλών ιατρικών ειδικοτήτων

3. Μετάλλαξη στο FBN1 (missence)
• Χωρίς, ωστόσο, να πληροί κριτήρια Marfan