

Area postrema sündroom. Haigusjuhu kirjeldus

Triin Helin Unt¹

Eesti Arst 2024;
103(5):268–271

Saabunud toimetusse:
16.02.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
01.03.2024
Avaldatud internetis:
23.05.2024

¹ Lääne-Tallinna Keskhaigla
närvihäiguste ja
psühhiaatria kliinik

Kirjavahetajaautor:
Triin Helin Unt
triiinhelin.unt@keskhaigla.ee

Võtmesõnad:
area postrema, iiveldus,
oksendamine, luksumine,
neuromyelitis optica spektri
häire, NMOSD

Ravile allumatu iiveldus, oksendamine või luksumine võib olla arstile käsitlemiseks keerukas seisund, mille põhjust on raske tuvastada. Piklikajus asuva *area postrema* piirkonna kahjustusele ei osata sageli mõelda. Tegemist võib aga olla *area postrema* sündroomiga, mida defineeritakse kui ravile allumatut iiveldust, oksendamist või luksumist, mis püsib vähemalt 48 tundi. Alates 2015. aastast on seda sündroomi peetud üheks oluliseks *neuromyelitis optica* spektri häirete kliiniliseks tunnuseks. *Neuromyelitis optica* spektri häire on kesknärvisüsteemi põletikuliste autoimmuunsete demüeliniseerivate häiguste rühm, mille korral on põhiliselt haaratud nägemisnärvid, ajutüvi ja seljaaju ning seisund on seotud akvaporin-4 immuunglobuliin-G antikehadega (AQP4-IgG).

HAIGUSJUHT

41 aasta vanune varem terve ja aktiivne naine pöördus erakorralise meditsiini osakonda (EMO), kaevates iiveldust ja isutust, mis olid kestnud 3 nädalat. Enne seda oli patsiendil olnud 2 päeva subfebrilne kehatemperatuur, süvenev iiveldus ja oksendamine ning püsiv luksumine. Ta oli juba eelnevalt kolmel järjestikusel päeval pöördunud EMOsse, kus tal ei tuvastatud vereanalüüside ega kõhu ultraheliuuringu alusel ägedat haigust. Viimasel EMO külastusel suunati ta järgmiseks päevaks gastroenteroloogi vastuvõtule.

Gastroenteroloog tegi patsiendile ösofagogastroduodenoskoopia, et tuvastada võimalikku soole düsfunktsiooni või pideva oksendamise tagajärjel tekkinud limaskestakahjustust, kuid uuringul haiguslikku muutust ei tuvastatud. Samuti olid viiruslike ja bakteriaalsete gastroenteriitide diagnoosimise spetsiifilised vereanalüüsid haigusliku leiuta.

Hospitaliseerimise päeval toodi patsient kiirabiga taas haiglasse halva enesetunde ja sümptomite halvenemise tõttu. Tal esinesid luksumine, neelamisraskus, oksendamine ja õhupuudushood. EMOs olid vereanalüüsid ilma märkimisväärsete kõrvalekalleteta (välja arvatud kerge hüpokaleemia 3,3 mmol/L, lipaasi taseme mõõdukas tõus 120 U/L). Kogu keha kontrastainega kompuutertomograafilisel uuringul ägedat haigust ei tuvastatud. EMOs jälgimisel olles tekkis patsiendil bradükardiaepisood – 27 lööki minutis –, millele järgnes teadvuskadu.

Patsiendi teadvusele tulles ei esinenud tal neuroloogilist koldeleidu, kuid südamerütm jäi bradükardiliseks (38–42 lööki minutis, kõhimisel kuni 58 lööki minutis).

Jätkuva bradükardia tõttu hospitaliseeriti patsient esmalt kardiointensiivravi osakonda, kus talle paigaldati ajutine südamestimulaator. Kuna patsiendil jäid luksumine, iiveldus ja teadvuskaotuse episoodid püsima isegi pärast südamestimulaatori paigaldamist, eeldati, et need episoodid ei saa olla põhjustatud bradükardiast.

Kesknärvisüsteemi võimaliku patoloogia välistamiseks küsiti neuroloogi konsultatsiooni. Elektroentsefalograafilisel uuringul esinesid normaalsed lainemustrid ilma epileptilise aktiivsusega. Peaaju kontrastainega magnetresonantsomograafia (MRT) näitas mitmeid demüeliniseerivaid valgeaine kahjustusi subkortikaalsel, juks-takortikaalsel, periventrikulaarsel ja infratentoriaalsel. Üks kahjustus paiknes *area postrema* (AP) piirkonnas (vt pilt 1). Selline muutus võib selgitada patsiendi kaebusi, sest need sarnanevad *area postrema* sündroomi sümptomitega.

Liikvorianalüüs näitas pleotsütoosi 10 E6/L (mononukleaarne), valgusisaldust 0,19 g/L, laktaasi taset 2,0 mmol/L, glükoosi taset 3,9 mmol/L. IgG tase liikvoris oli 11,8 mg/L. Liikvori valkude analüüs ehk oligoklonaalse immuunglobuliini määramise vastus oli „ebaselge“, kuid laborispetsialist tõlgendas seda „negatiivsena“. Autoimmuunse entsefaliidi hindamise analüüsid (sisaldas NMDA IgG, AMPA1,

AMPA2 IgG, Caspr2 IgG, LGI1 IgG, GABAR B1, B2 IgG, DPPX vastaseid antikehasid) olid nii seerumis kui ka liikvoris haigusliku leiuta. Erinevate haigustekitajate seroloogilised uuringud ning liikvorianalüüsid olid normaalsed. Patsienti testiti ka akvaporiiin-4 ja müeliini oligodendrotsüütide glükoproteiini vastaste antikehade suhtes, mille tulemused olid samuti negatiivsed.

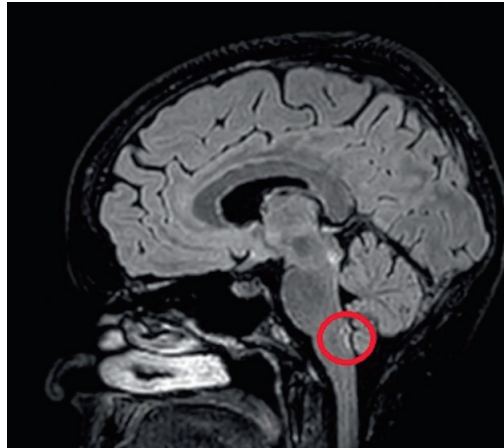
Uuringute ja analüüsidesega samal ajal alustati ravi veenisisesese metüülprednisolooniga (1 g 5 päeva), pärast seda teadvuskaotuse episoodid haiglasoleku jooksul ei kordunud. Patsient lubati haiglast välja 2 nädala möödudes. 3 kuu möödudes ambulatoorsel vastuvõtul kontrollituna ei olnud patsiendil ilmnenu uusi neuroloogilisi nähte. Peaaju MRT-kordusuuring oli võrreldav eelneva uuringuga ja korduvad analüüsid akvaporiiin-4 ja müeliini oligodendrotsüütide glükoproteiini antikehade suhtes olid negatiivsed.

ARUTELU

Neuromyelitis optica spektri häired (NMOSD) on kliiniliselt ja radioloogiliselt määratletud kesknärvisüsteemi põletikulised autoimmuunsed demüeliniseerivad haigused (1). Nägemisnärvi neuromüeliit ehk *neuromyelitis optica* (NMO) ja NMO spektri häired on kliinilised sündroomid, mille määratluseks on traditsiooniliselt olnud müeliidi, nägemisnärvipõletiku ja ajutüve sündroomide esinemine (2). Terminit „nägemisnärvi neuromüeliit“ kasutas esimest korda Eugène Devic ja tema doktorant Fernand Gault 1894. aastal. Haigust nimetati seetõttu varem Devici tõveks (3).

NMOSD levimus on umbes 4 kuni 10 juhtu 100 000 isiku kohta, kõrgemad levimusmäärad esinevad Aafrika ja Aasia päritolu inimeste hulgas (2, 4–6). Haigus võib avalduda igas vanuses ja esinemissagedus on naistel võrreldes meestega 5 kuni 10 korda suurem (2, 6, 7).

Kui pikka aega arutati, kas NMOSD on hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*) raske alavorm, tõestas Lennon koos kaasautoritega 2004. aastal NMO-spetsiifilise akvaporiiin-4 (AQP4-IgG) vastase antikeha avastamise ning sellele järgnenud kliiniliste, immunoloogiliste ja patoloogiliste uuringute leidude alusel, et NMOSD on eraldiseisev haigus (4, 8, 9). NMO-spetsiifilised autoantikehad seonduvad akvaporiiin-4 sihtmärkantigeeniga ehk veekanaliga, mis on ekspresseeritud



Pilt 1. Demüeliniseeriv kolle *area postrema* piirkonnas magnetresonantstomograafilise uuringu FLAIR-sekvenssil.

hematoentsefaalse barjääri astrotsüütide jalakeste membraanidel (8–10). NMOSD fenotüübiga patsientidest, kes on akvaporiiin-antikeha suhtes negatiivsed (AQP4–), võib kuni 42%-l olla seerumis tuvastatavad hoopis müeliini oligodendrotsüütide glükoproteiini vastased antikehad (2), kuid tulevalt 2023. aasta NMOSD ajakohastatud diagnostilistest kriteeriumitest peetakse müeliini oligodendrotsüütide glükoproteiini antikehaga seotud entsefalomüeliiti küll kliiniliselt NMOSDga seotuks, kuid patogeneetilisel eraldiseisevaks haiguseks (7, 11).

Lisaks seroloogiale on NMOSD diagnoosimisel oluline roll ka MRT-uuringul, mis aitab NMOSDd eristada hulgiskleroosist ja teistest kesknärvisüsteemi haigustest. Esimeste sümptomite ilmnemisel ei pruugi peaaju MRT-uuringul sageli valgeaine kahjustuskoldeid esineda. 2006. aasta *neuromyelitis optica* üheks diagnostiliseks kriteeriumiks oli „radioloogilistel uuringutel normaalne ajuleid“, kuid hilisemad uuringud on näidanud, et kollete esinemine ajus ei ole NMOSD kliinilises kulus haruldane. Seetõttu on 2015. ja 2023. aasta ajakohastatud NMOSD diagnostiliste kriteeriumite hulgas ära määratud NMOSD-le tüüpilised ajukolded (7, 11, 12). Need kolded võivad esineda kolmanda ja neljanda ajuvatsakese periependümaalsetel pindadel, *area postrema*'s, möhnkehas, hüpotaalamuses, taalamuses, seljaajus ja nägemisnärvides, kuna nendes piirkondades on täheldatud sihtmärkantigeen AQP4 kõrget ekspressiooni (2, 7, 13).

Umbes 30%-l NMOSD-patsientidest võib esineda isoleerituna ajutüve sündroome,

mille kõige tavalisemad sümptomid on seotud *area postrema* haaratusega (1, 6). See struktuur asub neljanda vatsakese põhjas piklikaju dorsaalses osas *nucleus solitarius*'e läheduses. See on piirkond, kus tulenevalt vaskulaarsete endoteelirakkude vaheliste tihedate ühenduste puudumisest ja kapillaaride fenestreeritusest on hematoentsefaalne barjäär läbilaskvam. Selline lekkeid võimaldav hematoentsefaalne barjäär toimib NMO-antikehade sisenemispunktina ning rikastatus AQP4-kanalitega muudab *area postrema* varajaseks sihtmärgiks NMOSD puhul, avaldades *area postrema* sündroomina (14).

Area postrema mängib olulist rolli vedelikutasakaalu säilitamisel, osmoregulatsioonis, immuunmodulatsioonis ning toimib ka kemotundliku oksendamise- ja luksumiskeskusena (13, 16). Sellest funktsioonist tulenevalt on *area postrema* sündroomile omane äge või alaäge episoodiline või püsiv iiveldus, oksendamine ja/või luksumine, mis kestab vähemalt 48 tundi, ning esineb üksi või koos teiste nähtudega ja ei ole selgitatav muu etioloogiaga (1, 12, 14).

Kirjanduses avaldatud haigusjuhtudes on *area postrema* kahjustusi kirjeldatud lisaks ravimatule iiveldusele, oksendamisele ja luksumisele ka südame rütmihäiretena, sealhulgas nõrga siinussõlme sündroomina, minestamisena, kardiogeense šokina, südame- ja hingamispuudulikkusena või südame seiskumisena (17–21). Alates 2015. aastast peetakse *area postrema* sündroomi üheks NMOSD põhiliseks kliiniliseks tunnuseks (12). Võrreldes seljaaju või nägemisnärvineuriidi kahjustustega on *area postrema* kahjustused iseloomult mittedestruktiivsed ning paranevad täielikult pärast põletiku taandumist (10, 14).

Enamik *area postrema* sündroomi atakke eelneb nägemisnärvineuriidile või seljaaju põletikulisele haaratusele, muutes seega selle sündroomi oluliseks ohumärgiks (1). Kui *area postrema* sündroom esineb NMOSD alguses, eriti ilma teiste neuroloogiliste nähtudeta, võidakse seda sageli ekslikult diagnoosida seedesüsteemi või muu süsteemse haigusena, mis viivitab ravi alustamist ja suurendab NMOSD ägenemise riski (13).

NMOSD ägedaid atakke ravitakse tavaliselt suures annuses glükokortikosteroidiga 3–5 päeva jooksul või plasmafereesiga. Seejärel võidakse alustada säilitusravi

retsidiivide vähendamiseks. Asatiopriin, rituksimaab ning mükofenolaatmofetiil on kõige paremini uuritud ravimid säilitusravi kontekstis, millest mõnede andmete alusel võiks rituksimaabi pidada neist kõige tõhusamaks (1, 7, 15). Edasisi terapeutilisi võimalusi, eriti monokloonseid antikehi, uuritakse kliinilistes uuringutes.

KOKKUVÕTE

Kirjeldatud haigusjuhu korral ei olnud NMOSD diagnoosimise kriteeriumid täidetud ja diagnoosiks jäi *area postrema* sündroom. Kuna *area postrema* sündroomi kohtab sageli kas isoleerituna või koos teiste sümptomitega NMOSD avaldumisel või selle kulu käigus, jäi patsient jälgimisele haiguskulu edasise arengu suhtes. NMOSD diagnoosimise aluseks on 2023. aastal täiendatud NMOSD diagnostilised kriteeriumid, radioloogiliste uuringute (pea- ja seljaaju MRT) ja antikehade testimise tulemused. Varane diagnoosimine ja adekvaatse ravi alustamine on oluline, et vältida edasisi ägenemisi ja püsiva defitsiidi teket. Pikaajaline immuunsupressiivne ravi, näiteks rituksimaabi või asatiopriiniga, on osutunud kõige tõhusamaks teraapiaks haiguse aktiivsuse vähendamisel. Edasisi terapeutilisi võimalusi, eriti monokloonseid antikehi, uuritakse kliinilistes uuringutes.

TÄNUSÕNAD

Täna Tartu Ülikooli Kliinikumi neuroloogia osakonna kolleege, kes patsiendiga tegelesid.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor kinnitab huvikonflikti puudumist.

SUMMARY

Case report: Area postrema syndrome

Triin Helin Unt¹

Lesions to the area postrema may lead to area postrema syndrome (APS), which is defined as intractable nausea, vomiting, or hiccups, persisting for at least 48 hours. Since 2015, APS has been considered one of the core clinical characteristics for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), a group of central nervous system inflammatory autoimmune demyelinating diseases. In this case study, the

¹ West-Tallinn Central Hospital, Neurology and Psychiatric Clinic

Correspondence to:
Triin Helin Unt
triinhelin.unt@keskhaigla.ee

Keywords:
area postrema, hiccups,
nausea, vomiting, NMOSD

diagnosis criteria for NMOSD were not met and APS remains the diagnosis for now. As APS is commonly encountered either in isolation or accompanying other symptoms at the onset or during NMOSD, the patient remains under observation for further developments.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Shosha E, Dubey D, Palace J et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018;91:e1642–51.
2. Bradshaw MJ, Kimbrough D. Neuromyelitis optica spectrum. *Practical neurology* 2019;2:76–89.
3. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;10:8.
4. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol* 2020;11:501.
5. Kim SH, Mealy MA, Levy M, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2018;91:e2089–99.
6. Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2014;20:843.
7. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol* 2018;9:888.
8. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106–12.
9. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473–7.
10. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of Aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1194–205.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–89.
12. Jarius S, Aktas O, Azyzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol* 2023;270:3341–68.
13. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann NY Acad Sci* 2016;1366:20–39.
14. Khedr EM, Farweez HM, Abo Elfetoh N, et al. Area postrema syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorder: diagnostic challenges and descriptive patterns. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2021;57:155.
15. Dandu V, Siddamreddy S, Meegada S, Muppidi V, Challa T. Isolated Area Postrema syndrome presenting as intractable nausea and vomiting. *Cureus* 2020;12:e7058.
16. Price CJ, Hoyda TD, Ferguson AV. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist* 2008;14:182–94.
17. Hamaguchi M, Fujita H, Suzuki T, Suzuki K. Sick sinus syndrome as the initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report. *BMC Neurol* 2022;22:56.
18. Okada S, Takarabe S, Nogawa S, et al. Persistent hiccups followed by cardiorespiratory arrest. *Lancet* 2012;380:1444.
19. Odaka K, Kobata M, Naruke S. Neuromyelitis optica spectrum disorder with area postrema syndrome. *Neurol Clin Pract* 2019;9:173–5.
20. Talhami A, Lützen N, Grundmann S, Niesen W-D, Berger B. Near-fatal primary manifestation of anti-aquaporin 4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder survived without neurological sequelae: A case report. *J Neurol Sci* 2020;412:116797.
21. Lin YR, Shih C-C, Chen H-C, Chen S-J. Persistent hiccups followed by acute respiratory failure. *Am J Emerg Med* 2016;34:1181.e3–4.