

Hipertrofinio pachimeningito diferencinė diagnostika: literatūros apžvalga

G. Makarevičius*

J. Grigaitė**

M. Jokubaitis**

A. Klimašauskienė**

**Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras*

Santrauka. Hipertrofinis pachimeningitas (HP) – tai lokalus arba difuzinis galvos ir (ar) stuburo smegenų kietojo dangalo sustorėjimas, atsirandantis dėl lėtinio uždegimo, sukeliančio kietojo dangalo fibrozę. Storėdamas kietasis dangalas spaudžia aplinkines struktūras, todėl atsiranda HP simptomai – galvos skausmas, dvejinimasis akyse, klausos ir regos sutrikimai. Ligai progresuojant, gali atsirasti intrakranijinė hipertenzija, traukuliai, sąmonės sutrikimas. HP gali būti idiopatinis arba antrinis. Antrinio HP priežastis galima suskirstyti į 3 dideles grupes: infekcines, autoimunines ir onkologines. Specifinių klinikinių ar radiologinių požymių, diferencijuojant antrinį HP nuo idiopatinio, nėra. Dėl šios priežasties, diagnozuojant idiopatinį HP, didelę reikšmę turi išsamus ištyrimas ir kietojo dangalo biopsija. Idiopatinis HP gali būti diagnozuojamas tik tada, kai yra atmestos visos minėtos antrinės HP priežastys ir, atlikus kietojo dangalo biopsiją, nustatomi nespecifiniai požymiai – plazminių ląstelių ir limfocitų infiltracija bei fibrozė. Šiame straipsnyje apžvelgiame literatūrą, nagrinėjančią HP, ir aptariame idiopatinio ir antrinio HP klinikinius požymius, galimas antrinio hipertrofinio pachimeningito priežastis ir diferencinę diagnostiką.

Raktažodžiai: idiopatinis hipertrofinis pachimeningitas, antrinis hipertrofinis pachimeningitas, diferencinė diagnostika.

IŽANGA

Hipertrofinis pachimeningitas (HP) yra būklė, kai galvos ir (ar) stuburo smegenų kietojo dangalo fibrozė sukelia židininį ar difuzinį galvos ir (ar) nugaros smegenų kietojo dangalo sustorėjimą. Fibrozė sukelia lėtinis uždegimas, kuris aktyvuoja fibroblastus ir skatina kolageno depoziciją kietajame dangale [1, 2]. HP yra reta liga, kurios paplitimas nėra visiškai aiškus dėl mažo populiacijos epidemiologinių tyrimų skaičiaus šia tema. 2014 m. Yonekawa ir kolegų atlikto nacionalinio Japonijos tyrimo metu nustatyta, kad HP paplitimas yra 9,49 atvejo vienam milijonui Japonijos gyventojų (į tyrimą neįtraukti piktybinio navikinio proceso sukeltos kietojo audinio sustorėjimo ir intrakranijinės hipertenzijos atvejai) [1]. Pacientams, sergantiems HP, magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) metu stebimi difuziniai ar

(ir) židininiai kietojo dangalo sustorėjimai su kontrasto kaupimu kietajame dangale dėl lėtinio uždegimo sukeltos padidėjusio kraujagyslių pralaidumo [3]. Šiuo metu išskiriamos dvi atskiros HP grupės: idiopatinis ir antrinis HP (1 lentelė). Antrinio HP priežastis galima suskirstyti į 3 svarbiausias grupes: infekcines (tuberkuliozė, sifilis ir pan.), autoimunines (vaskulitai, sarkoidozė, sisteminė raudonoji vilkligė, su IgG4 susijusi liga ir pan.) ir onkologines (limfoma, histiocitozė, karcinomatozė ir meningioma) [4]. Priešingai nei antrinis, idiopatinis HP yra diagnozuojamas atmetimo būdu. Pacientai, sergantys HP, dažnai patiria galvos skausmą, dvejinimąsi akyse, regėjimo sutrikimus dėl galvinių nervų (ypač III, IV ir VI) suspaudimo sustorėjusiu kietuoju dangalu. Priklausomai nuo kietojo dangalo sustorėjimo vietos, galimi ir kitų galvinių nervų pažeidimai, motorinis ir jutimo sutrikimas, ataksija, traukuliai, sąmonės sutrikimas ir kiti neurologiniai požymiai [1]. Be jau anksčiau minėtų simptomų, pacientai, sergantys antriniu HP, gali turėti ir kitų, pirminei ligai priskiriamų, simptomų, tokių kaip, pavyzdžiui, svorio netekimas, nuovargis ar pilvo skausmas, sukeltas autoimuninio pankreatito ir atsirandantis esant kasos pažeidimui, sergant su IgG4 susiju-

Adresas:

*Gytis Makarevičius
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas gytis.makarevicius@mfsstud.vu.lt*

1 lentelė. Dažniausios galimos hipertrofinio pachimeningito priežastys

Grupė	Priežastis, sukėlus HP
Idiopatinis HP	Nežinoma
Antrinis HP	Infekcijos: • Tuberkuliozė • Sifilis • Grybelinės CNS infekcijos (aspergiliozė, kriptokokozė ir kitos) • Lėtinės odontogeninės ir otogeninės kilmės infekcijos • Kitos labai retos priežastys (pvz., virusinės infekcijos) Autoimuninės ligos: • GPA • MPA • EGPA • Sarkoidozė • Su IgG4 susijusi liga • Reumatoidinis artritas • Sjogreno sindromas • SRV • Gigantiųjų ląstelių arteritas • Behčeto liga • Relapsuojantis polichondritas • Vogt-Koyanagi-Harada sindromas Onkologinės ligos: • <i>En plaque</i> meningioma • Kietojo dangalo karcinomatozė • Hematologinės ligos (pvz., limfoma, histiocitozė)

HP – hipertrofinis pachimeningitas, GPA – granulomatozė su poliangitu, MPA – mikroskopinis poliangitas, EGPA – eozinofilinė granulomatozė su poliangitu, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

sia liga [2]. Šiame straipsnyje apžvelgiame literatūrą, nagrinėjančią HP, ir aptariame idiopatinio ir antrinio HP klininius požymius, galimas antrinio HP priežastis ir diferencinę diagnostiką.

LITERATŪROS APŽVALGA

Idiopatinio HP simptomai nėra specifiniai – kaip ir esant antriniam HP, dažniausi pirmieji požymiai yra galvos skausmas ir galvinių nervų pažeidimas. Ligai progresuojant, gali atsirasti intrakranijinės hipertenzijos simptomų, pasireikšti traukuliai, sąmonės sutrikimas [1]. Nesant patognominių idiopatinio HP radiologinių požymių, remiantis vien radiologiniu tyrimu, užtikrintai diagnozuoti idiopatinio HP negalima. Nepaisant to, pastebėta, kad idiopatinio HP MRT vaizdui labiau būdingas hipointensinis kietojo dangalo T2 sekos signalas su homogenišku kontrastinės medžiagos kaupimu kietojo dangalo kraštuose [3]. Taip

pat būdinga konveksitalinė pažeidimo lokalizacija ir sustorėjimas ties užpakaline kaukolės duobe, smegenėlių padangte, tuo tarpu antriniam HP labiau būdingas priekinės ir vidurinės kaukolės duobės pažeidimas [3, 5]. Nesant specifinių klinikinių ir radiologinių idiopatinio HP požymių, svarbiausią vietą šios ligos diagnostikoje užima antrinių HP priežasčių atmetimas ir kietojo dangalo biopsija [4]. Reikia paminėti, kad, nors antrinės HP priežastys, pavyzdžiui, su IgG4 susijusi liga, su ANCA asocijuoti vaskulitai (AAV), infekcinės ligos, dažniausiai turi išskirtinių šioms ligoms būdingų požymių (pvz., kvėpavimo takų pažeidimas, sergant granulomatoze su poliangitu; įvairių organų fibrozė, esant su IgG4 susijusiai ligai), kartais HP yra vienintelis šių ligų pasireiškimo požymis [2, 6–9]. Dėl šios priežasties idiopatinio HP diagnostika yra labai sudėtinga ir reikalauja kruopštaus, išplėstinio paciento ištyrimo, siekiant atmesti visas galimas kietojo smegenų dangalo hipertrofijos priežastis. Laboratoriniais, radiologiniais ir instrumentiniais tyrimais nenustačius antrinės HP priežasties ir kietojo dangalo biopate nustatčius nespecifinius uždegimo požymius (plazminių ląstelių bei limfocitų infiltraciją ir fibrozę kietajame dangale), galima diagnozuoti idiopatinį HP [3]. Toliau bus detalai aptartos antrinio HP priežastys ir jų diagnostika.

Infekcinės hipertrofinio pachimeningito priežastys

Tuberkuliozė (TBC) yra reta HP priežastis, įvairių šaltinių teigimu, nustatoma tik apie 1–5 % visų HP atvejų [1, 10, 11]. Tuberkulioziniam, kaip ir kitiems HP tipams, būdingas galvos skausmas, dvejinimasis, regos sutrikimai ir kitų galvinių nervų pažeidimas, sąmonės sutrikimas, traukuliai, jutimų ir motorikos pažeidimai. Be minėtų požymių, gali pasireikšti ir kitos lokalizacijos TBC simptomai, pavyzdžiui, kosulys, skrepliavimas, dusulys, B simptomai (bendras silpnumas, apetito stoka, kūno masės mažėjimas, prakaitavimas ir pan.) ir kt. Be to, gali būti padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), C-reaktyvinio baltymo (CRB) kiekis kraujo serume [6–8]. Tuberkuliozinis HP gali pasireikšti ir nesant kitos lokalizacijos TBC, tuomet išsivysto tik HP klinika, be sisteminių ar kitai TBC lokalizacijai būdingų požymių [6, 12]. Tai iliustruoja Goyal ir kt. tyrimas, kuriame iš aprašytų 7 tuberkuliozinio HP atvejų tik keturiems kartu nustatyta ir plaučių TBC diagnozė [7]. Verta pastebėti, kad, sergant tuberkulioziniu HP, simptomai gali progresuoti ilgą laiką (mėnesiais ar net metais), nesant kitų TBC požymių [6–8]. Tuberkuliozinio HP diagnozę patvirtina pokyčiai neurovizualiniuose tyrimuose ir *Mycobacterium tuberculosis* nustatymas likvoro. Likvoro baltymo koncentracijos padidėjimas dažnai būna lydimas limfocitinės pleocitozės ir gliukozės koncentracijos sumažėjimo, tačiau retais atvejais likvoro pokyčiai gali būti ir nenustatomi [6, 8, 13]. Kitų TBC pažeistų kūno audinių, pavyzdžiui, limfmazgių, biopsija su histologiniu ištyrimu ir polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimu bei organizmo skysčių, pavyzdžiui, skreplių, bronchoalveolinio lavažo, PGR tyrimas taip pat gali būti naudingas, nustatant HP etiologiją. Kang ir kt. aprašė HP atvejį, kai likvoro TBC

sukėlėjas nebuvo rastas, tačiau, atlikus skreplių PGR, aptikta *M. tuberculosis* ir, paskyrus gydymą vaistais nuo TBC, paciento klinika sėkmingai regresavo [12]. Sergant tuberkulioziniu HP, kietojo dangalo bioplate stebimos epitelioidinių ląstelių granulomos su limfocitine infiltracija, Langhanso gigantinės ląstelės ir kazeozinė nekrozė [13]. Įtarti tuberkuliozinį HP gali padėti išsamus anamnezės rinkimas: ligą reikėtų įtarti asmenims, kurie anksčiau sirgo ir buvo gydyti nuo plaučių TBC, kurie turi didesnę šios infekcijos riziką dėl imuninės sistemos patologijos ir kurie yra gydomi imunosupresiniais vaistais ar turi kitų rizikos veiksnių sirgti tuberkulioze [6, 8, 13].

Sifilis, kaip HP priežastis, nustatomas labai retai. Literatūroje galima rasti tik pavienius sifilinio HP atvejų aprašymus, kuriuose nurodyta galvos ir nugaros smegenų pažeidimo simptomatika (galvos skausmas, galūnių skausmas ir sunkumas, dvejinimasis akyse, nestabili eiseną ir kt.) be išskirtinių, tik sifiliniam HP būdingų požymių [14, 15]. Platesnės apimties studijose, nagrinėjančiose HP etiologiją, sifilio sukeltų HP iš viso nebuvo paminėta [1, 4, 10, 11]. Todėl dėl duomenų stokos sunku apibrėžti sifilinio HP išskirtinius klinikinius požymius. Tačiau manoma, kad, kadangi HP sukelia meningovaskulinis sifilis, HP dažnai turėtų būti susijęs ir su smegenų išemija ir (ar) infarktu [16]. Sifiliniam HP būdinga limfocitinė pleocitozė, padidėjusi baltymo koncentracija likvoro, tačiau šie rodikliai yra mažai specifiniai, ypač asmenims, infekuotiems ŽIV. Smegenų skysčio VDRL (angl. *Venereal disease research laboratory*) testas yra riboto jautrumo, tačiau labai specifinis, ir laikomas aukso standartu diagnozuojant ligą [14]. Serologiniai sifilio testai (greitas plazmos reagino (GPR) testas, blyškių treponemų netiesioginės hemagliutinacijos reakcija (RPHA), fluorescencinių (absorbuoti) antikūnų prieš treponemą (FTA-ABS) testas ir pan.), likvoro PGR tyrimai dėl *T. pallidum* taip pat gali būti naudojami diagnostikoje, ypač esant neigiamam likvoro VDRL tyrimui [17]. Nors sifilis yra labai reta HP priežastis, ištyrimas dėl sifilio yra svarbi HP diferencinės diagnostikos dalis. Sifilį ypač svarbu atmesti esant užsikrėtimo šia infekcija rizikos veiksnių (pvz.: asmeniui užsiimančiam prostitucija, vartojant intraveninius narkotikus, turint nesaugių lytinių santykių, esant dideliame lytinių partnerių skaičiui ir pan.).

HP priežastimi gali būti ir komplikotos bakterinės ausų, nosies ir gerklės (ANG) [1, 11, 18, 19] bei odontogeninės infekcijos [20]. Esant minėtų lokalizacijų infekcijos sukeltam HP, be įprastų HP požymių, pasireiškia ir atitinkami pirminės infekcijos simptomai, pavyzdžiui, ausies skausmas, užgulimas, karščiavimas, kondukcinis klausos sutrikimas, dantų skausmas ir pan. [18–20]. Įtarti ANG ar odontogeninių infekcijų sukeltą HP gali padėti dantų ar sinusų rentgenograma ir galvos kompiuterinė tomografija (KT) (vaizduose stebimi ANG ar odontogeninės infekcijos požymiai) [18, 20]. Taip pat svarbu atsižvelgti ir į MRT fiksuotą HP lokalizaciją – esant ANG ar odontogeninei infekcijai, HP bus nustatomas būtent toje pusėje, kur įtariamas ir pirminis infekcijos židiny [18–20].

Grybelinės kilmės CNS infekcijos (dažniausiai aspergilozė ir kriptokokoze) taip pat gali pažeisti galvos smegenų

dangalus, todėl galvos smegenų MRT gali būti stebimas kontrasto kaupimas ir kietojo dangalo sustorėjimas [1, 11, 21]. Grybelinės CNS infekcijos nustatomos retai, dažniausiai pacientams su imunodeficitu. Taip pat tikimybė užsikrėsti yra didesnė gyvenantiems endeminėse zonose [21]. Diagnozė patvirtinti padeda likvoro tyrimas (kriptokokozei būdinga limfocitinė pleocitozė, sumažėjusi gliukozės ir padidėjusi baltymo koncentracija, teigiamas *Cryptococcus neoformans* antigenas, sukėlėjo išauginimas likvoro pasėlyje), galaktomanano antigeno nustatymas serume (aspergilozei) [21].

Sergant Laimo ligos sukeltu meningitu, smegenų kietajame dangale taip pat gali būti stebimas kietojo dangalo sustorėjimas ir kontrasto kaupimas, būdingas ir HP, tačiau šis reiškinys yra gana retas [22]. Atmesti šią ligą padeda: likvoro tyrimas (būdinga limfocitinė pleocitozė, padidėjusi baltymo koncentracija), IgG ir IgM prieš *Borrelia burgdorferi* tyrimas serume, antikūnų indekso nustatymas [23].

Literatūroje minimi pavieniai virusinių infekcijų, sukėlusių HP, atvejai. Nardone ir kt. aprašė HP, kurį sukėlė Epšteino-Baro viruso (EBV) reaktyvacija [24]. Aprašytas 64 m. vyras skundėsi galvos skausmu ir dvejinimusi akyse, tačiau infekcinės mononukleozės simptomų neturėjo. Atlikus galvos MRT, stebėtas HP būdingas vaizdas, likvoro PGR rasta EBV RNR kopijų, o kraujyje nustatyti teigiami EBV IgG, rodantys persirgtą infekciją.

Autoimuninių ligų sukeltas hipertrofinis pachimeningitas

Autoimuninės ligos, įvairių tyrimų duomenimis, yra dažniausia antrinio HP priežastis. Iš pastarųjų dažniausios: AAV (dažniausiai – granulomatozė su poliangitu), su IgG4 susijusi liga ir sarkoidozė [1, 4, 10, 11]. Tačiau kitos autoimuninės ligos, tokios kaip reumatoidinis artritas, Sjogreno sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV), gigantinių ląstelių arteritas, Behčeto liga, relapsuojantis polichondritas bei Vogt-Koyanagi-Harada sindromas, taip pat gali būti asocijuotos su HP [1, 4, 10, 11, 25–27].

AAV yra grupė autoimuninių sisteminių vaskulitų, kuriems būdingas smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas. Šiems vaskulitams būdinga c-ANCA arba p-ANCA gamyba ir jų sąlygota neutrofilų aktyvacija, dėl kurios iš neutrofilų yra atpalaiduojami citoliziniai fermentai ir kitos medžiagos, pažeidžiančios kraujagysles ir sukeliančios ligos simptomus [28]. Pagal histologinį pažeidimo vaizdą ir klinikinius požymius AAV skirstomi į 3 grupes: granulomatozė su poliangitu (GPA), eozinofilinę granulomatozė su poliangitu (EGPA) ir mikroskopinį poliangitą (MPA) [29]. Kol kas nėra aiškių diagnostinių kriterijų, kuriais būtų galima diferencijuoti šiuos 3 susirgimus [29]. Diagnozė dažniausiai remiasi klasifikaciniais kriterijais, būdingais klinikiniais požymiais, laboratoriniais tyrimais ir biopsijos rezultatais [29, 30]. GPA dažnai pažeidžia viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus (stebimas nosies, burnos gleivinės uždegimas, nosies ir (ar) ausų kremzlių pažeidimas, plaučių rentgenogramoje – infiltratai, mazgai, ertmės) bei inkstus

2 lentelė. 2020 m. peržiūrėti su IgG4 susijusios ligos diagnostiniai kriterijai [36]

Diagnozės grupė	Kriterijai
Galima (angl. <i>possible</i>)	Kliniškai ir (ar) radiologiškai stebimas 1 organo (išskyrus limfmazgius) lokalus ar difuzinis pažeidimas, būdingas su IgG4 susijusiai ligai*, IR serumo IgG4 koncentracija >1,35 g/l.
Tikėtina (angl. <i>probable</i>)	Kliniškai ir (ar) radiologiškai stebimas 1 organo (išskyrus limfmazgius) lokalus ar difuzinis pažeidimas, būdingas su IgG4 susijusiai ligai, IR biopsijos histopatologiniame tyrime bent 2 iš šių 3: 1) tanki limfocitinė ir plazminių ląstelių infiltracija su fibroze; 2) IgG4 teigiamų ir IgG teigiamų ląstelių santykis >40 % ir >10 IgG4 teigiamų ląstelių maksimalaus objektyvo padidėjimo lauke; 3) IgG4 ligai būdinga audinio fibrozė (storiforminė fibrozė ar obliteruojantis flebitas).
Neabejotina (angl. <i>definite</i>)	Kliniškai ir (ar) radiologiškai stebimas 1 organo (išskyrus limfmazgius) lokalus ar difuzinis pažeidimas, būdingas su IgG4 susijusiai ligai*, IR serumo IgG4 koncentracija >1,35 g/l, IR biopsijos histopatologiniame tyrime bent 2 iš šių 3: 1) tanki limfocitinė ir plazminių ląstelių infiltracija su fibroze; 2) IgG4 teigiamų ir IgG teigiamų ląstelių santykis >40 % ir >10 IgG4 teigiamų ląstelių maksimalaus objektyvo padidėjimo lauke; 3) IgG4 ligai būdinga audinio fibrozė (storiforminė fibrozė ar obliteruojantis flebitas).

*Stebima organo infiltracija, edema (pvz.: hipertrofinis pachimeningitas, seilių liaukų pažeidimas, autoimuninis pankreatitas, periaortitas, retroperitoninė fibrozė, intersticinė plaučių liga, sklerozuojantis cholangitas, perikarditas, hipofizitas ir kt.).

(šlapimo tyrime gali būti nustatoma mikrohematurija; dažnai pasitaiko ir nekrotizuojantis glomerulonefritas). c-ANCA teigiamas būna 40–95 % GPA atvejų, p-ANCA – retai [29, 30]. EGPA dažnai būna asocijuota su kita alergine liga ar būkle: bronchine astma, eozinofiline pneumonija ar kraujo eozinofilija. Plaučių rentgenogramoje dažnai stebimi migruojantys infiltratai, gali išsivystyti mono- ar polineuropatija, prienosinių ančių pažeidimas. EGPA atveju dažniau nustatomas teigiamas p-ANCA (32–92 %), tuo tarpu c-ANCA – labai retai [29, 30]. Būdingiausia MPA išraiška – plaučių pažeidimas (pulmonitas) ir nekrotizuojantis glomerulonefritas. Teigiamas p-ANCA nustatomas apie 30–80 % MPA atvejų, c-ANCA – rečiau [29, 30]. Visų išvardintų AAV atvejais gali pasireikšti lėtinio uždegimo klinika: karščiavimas, padidėjęs CRB kiekis ir ENG, sąnarių skausmai, svorio kritimas ir pan. [30]. AAV dažnai pažeidžia įvairias nervų sistemos struktūras, tačiau HP pasitaiko retai [31]. Nepaisant to, AAV yra dažniausia HP priežastis [1, 11]. AAV sukkelto HP klinika nėra specifinė – neurologiniai simptomai (išskyrus dažnesnius otologinius simptomus ir rečiau pasitaikančius dvejimajasi akyse) neskiria nuo sergančiųjų idiopatinio HP [1, 11]. Kiek dažniau AAV sukeltas HP, lyginant su idiopatinio, nustatomas moterims, rečiau būdinga ūmi pradžia, liga dažniau pasitaiko kartu su rinosinusitu, karščiavimu ir padidėjusiais uždegiminiais rodikliais (CRB, ENG) [1, 11]. Svarbu atkreipti dėmesį, kad, esant GPA sukeltam HP, HP simptomai gali būti pirmieji (net apie 40 % atvejų) ir tik vėliau, progresuojant ligai, gali atsirasti kitų GPA būdingų simptomų [9]. Šioms ligoms diferencijuoti gali padėti serumo ANCA tyrimai ir histologinis smegenų kietojo dangalo biopsijos tyrimas. Pastarasis yra pats patikimiausias būdas patvirtinti ar paneigti AAV sukeltą HP [32].

Kita autoimuninė liga, galinti sukelti HP, yra su IgG4 susijusi liga. Tai liga, kuri pasireiškia padidėjusia IgG4 koncentracija kraujyje, įvairių organų infiltracija IgG4 teigiamomis ląstelėmis ir šių ląstelių indukuota fibroze, kuri pažeidžia organus ir sukelia jų funkcijos sutrikimus [33]. Esant su IgG4 susijusiai ligai, vienu metu gali būti pažeistos kelios organų sistemos [34]. Dažniausiai pažeidžiama

kasa (autoimuninis pankreatitas), seilių liaukos, tulžies latakai ir retroperitoninis tarpas [34]. Ligos požymiai priklauso nuo pažeisto organo: plaučių pažeidimui būdingas kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, plaučių KT stebima infiltracija, konsolidacija, matinio stiklo vaizdas, kvėpavimo takų sienelių sustorėjimas, kvėpavimo takų stenozė; seilių liaukų pažeidimui – limfmazgių ir seilių liaukų padidėjimas (čiuopiamas ar stebimas vaizdiniuose tyrimuose); akių pažeidimui – proptozė, KT stebimas ašarų liaukų padidėjimas, akiduobių infiltracija; kasos pažeidimui – pilvo skausmas, gelta, svorio kritimas, vaizdiniuose tyrimuose stebima kasos fibrozė ir kt. [2, 34, 35]. Šie organų pažeidimo simptomai pasireiškia ir išsivysčius HP, todėl padeda įtarti su IgG4 susijusią ligą, kaip galimą HP priežastį [2]. Nepaisant to, apie 30 % atvejų HP gali būti vienintelis ligos pasireiškimas ir kitų organų pažeidimo požymių gali nebūti [2]. Sergant su IgG4 susijusia liga, kaip ir AAV atveju, nėra jokių specifinių neurologinių HP požymių – dažniausiai pirmieji simptomai yra galvos skausmas, galvinių nervų pažeidimo simptomai, dvejimajasi akyse, o galūnių motorikos ir jutimų sutrikimai, lyginant su idiopatinio ir AAV sukeltu HP, pasitaiko nedažnai dėl retai pažeidžiamo nugaros smegenų kietojo dangalo [1, 2]. Su IgG4 susijusią ligą galima diagnozuoti remiantis 2020 m. Japonijos ekspertų grupės peržiūrėtais diagnostikos kriterijais – diagnozei patvirtinti būtina audinio biopsija ir histopatologinis mėginio ištyrimas (2 lentelė) [35, 36]. Danlos ir kt. aprašė 18 AAV atvejų, kuriems buvo galima rasti bent vieną su IgG4 susijusios ligos kriterijų [37]. Darydami prielaidą, kad kai kurie pažeidimai, atsirandantys AAV metu (pvz., akiduobių infiltracija), iš tikrųjų gali būti asocijuoti su IgG4 liga, autoriai apibūdino šį reiškinį kaip AAV ir su IgG4 susijusios ligos persidengimo sindromą.

Sarkoidozė yra apibrėžiama kaip nežinomos etiologijos liga, kuriai būdingas granulomų formavimasis [38]. Liga dažniausiai pažeidžia plaučius ir ja dažniausiai serga 25–45 metų amžiaus moterys. Kiti organai įtraukiami apie 30–50 % atvejų, o neurosarkoidozė pasireiškia iki 5–26 % visų sarkoidozės atvejų [38]. Dažnai tai būna pirmoji sarkoidozės išraiška [38, 39]. Neurosarkoidozė gali pasireikšti

ti įvairiais nervų sistemos pažeidimo simptomais ir požymiais, pavyzdžiui, galvinių ir periferinių nervų, smegenų dangalų ir parenchimos pažeidimu, mielopatija, vaskulopatija ir kt. [39]. Sarkoidozės sukeltas HP pasitaiko retai. Esant sarkoidozės sukeltam smegenų dangalų pažeidimui, pastarasis dažniausiai lokalizuojasi ties kaukolės pamatu ir viršutine nugaros smegenų dalimi. Dėl šios priežasties galūnių motorikos ir jutimų sutrikimai bei ataksija yra dažnesni nei esant kitos etiologijos HP [39, 40]. Diagnozę patvirtinti padeda kitų organų sarkoidozės nustatymas ir (ar) smegenų kietojo dangalo biopsija (paprastai stebimas granuliozinis nenekrotizuojantis uždegimas) [39, 40].

Galvos ir nugaros smegenų navikai ir hipertrofinis pachimeningitas

En plaque (pranc. *plokštelės formos*) meningioma – tai specifinis meningiomos tipas, kuris, priešingai nei tipiškos meningiomos atveju, MRT vaizduose atrodo kaip kietojo dangalo sustorėjimas, primenantis HP [41]. Šio tipo meningiomos sudaro tik nedidelę visų meningiomų dalį (2–9 %) ir dažniausiai yra nustatomos aplink pleištakaulio sparnus. Kitų lokalizacijų *en plaque* meningiomos yra labai retos [42]. Dėl savo tipinės lokalizacijos jos dažniausiai pasireiškia proptoze, regos sutrikimais, dvejinimusi, aki-duobės skausmu, voko ptoze, hiperestezija pagal trišakio nervo ašinę ir viršutinio žandikaulio šakų eigą [42]. Diagnozuoti meningiomą *en plaque* padeda KT pažeidimo vietoje matoma hiperostozė ir histopatologinis kietojo dangalo ištyrimas [41, 42].

Įvairūs navikai gali metastazuoti į smegenų kietąjį dangalą ir lemti jo sustorėjimą [10]. Dažniausiai į kietąjį dangalą metastazuoja krūties, prostatos, plaučių, galvos ir kaklo navikai [43]. Mažos imties tyrimų duomenimis, neurologinė klinika mažai kuo skiriasi nuo kitų etiologijų HP – dažniausi simptomai yra galvos skausmas, galvinių nervų pažeidimas, traukuliai ir sąmonės sutrikimas [10, 43]. Dauguma pacientų, kuriems nustatomos kietojo dangalo metastazės, jau turi diagnozuotą onkologinę ligą. Nepaisant to, iki 11 % pacientų kietojo dangalo metastazių sukeliami simptomai yra vienintelė onkologinės ligos išraiška, todėl, esant HP būdingam MRT vaizdai, rekomenduojama visiems pacientams atvesti galimą onkologinę ligą [43]. Likvoro tyrimo rezultatai paprastai būna nespecifiniai: galimas padidėjęs leukocitų kiekis, baltymo koncentracija ir sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujo plazmoje [44]. Taip pat svarbu ištirti likvorą dėl vėžinių ląstelių (naudojant tėkmės citometriją ir atliekant citologinį likvoro tyrimą) [44]. Diagnostiniai tyrimai (pvz., plaučių Ro, vidaus organų echoskopija, kūno KT su kontrastu ir pan.) gali padėti atvesti pirminio naviko buvimą ir onkologinį procesą, kaip galimą HP priežastį.

Kitos galimos kietojo dangalo sustorėjimo priežastys

Pacientams su intrakranijine hipotenzija net iki 60 % atvejų MRT vaizduose gali būti stebimas difuzinis kontrasto kaupimas galvos kietajame dangale. Manoma, kad tokį

kontrasto kaupimą sukelia galvos smegenų dangalų edema, kuri atsiranda daugiausia dėl padidėjusio kraujo tūrio venose [45]. Pagrindinis intrakranijinės hipotenzijos požymis, padedantis ją atskirti nuo kitos etiologijos HP, – ortostatinis galvos skausmas. Vis dėlto jis gali būti mažai išreikštas ar visai nebūti, todėl rekomenduojama atlikti juosmeninę punkciją ir pamatuoti smegenų skysčio slėgį. Sergant kitos etiologijos HP, likvoro slėgis bus normalus ar padidėjęs, o esant intrakranijinei hipotenzijai – dažniausiai sumažėjęs [46, 47]. Kiti diagnostiniai tyrimai, padedantys diferencijuoti, yra laboratoriniai kraujo tyrimai (padidėję uždegiminiai rodikliai, specifinių autoimuninių antikūnų radimas kraujyje rodo, kad galima antrinė HP priežastis), likvoro tyrimas (normali citozė ir baltymo koncentracija, būdinga intrakranijinei hipotenzijai) ir papildomi radiniai galvos MRT, būdingi intrakranijinei hipotenzijai (smegenų poslinkis į apačią (angl. *brain sag*), padidėjusi hipofizė, subdurinės skysčio sankaupos, smegenų venų pilnakraujystė (angl. *increased venous blood volume*) ir kt.) [45–47]. Padėti diagnozuoti gali ir paskirtas gydymas – pacientams su intrakranijine hipotenzija gydymas gliukokortikoidais paprastai būklės nepagerina, o esant idiopatiniam HP, atvirkščiai, būklė pagerėja [47]. Tinkamas anamnezės rinkimas taip pat yra svarbus diferencinėje diagnostikoje, kadangi intrakranijinė hipotenzija gali būti sukelta ankstesnės traumos ir (ar) operacijos (galvos ir stuburo chirurgija, spinalinė anestezija, juosmeninė punkcija, šunto implantavimas ir kt.). Be to, spontaniškos intrakranijinės hipotenzija dažniau pasireiškia asmenims, sergantiems jungiamojo audinio ligomis (pvz., Marfano sindromu) [46].

ISVADOS

Idiopatinio hipertrofinio pachimeningito diagnostika yra sudėtinga, reikalaujanti plataus paciento ištyrimo. Antrinis hipertrofinis pachimeningitas gali būti sukeltas infekcinių, autoimuninių ir onkologinių priežasčių. Dažniausios infekcinės hipertrofinio pachimeningito priežastys yra tuberkuliozė, lėtinės ausų, nosies ir gerklų, grybelinės infekcijos, o dažniausios autoimuninės hipertrofinio pachimeningito priežastys – su ANCA asocijuoti vaskulitai ir IgG4 liga. Įvairūs kietajame galvos smegenų dangale išplitę navikai radiologiniuose vaizduose gali būti panašūs į hipertrofinį pachimeningitą.

Literatūra

1. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 732–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306410>
2. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 785–93. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.243>
3. Warittikoon S, Jakchairoongruang K. Distinguishing magnetic resonance imaging features between idiopathic hyper-

- trophic pachymeningitis and secondary hypertrophic pachymeningitis. *Asian Biomedicine* 2019; 13: 113–9. <https://doi.org/10.1515/abm-2019-0049>
4. Hahn LD, Fulbright R, Baehring JM. Hypertrophic pachymeningitis. *J Neurol Sci* 2016; 367: 278–83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.024>
 5. Xiao X, Fu D, Feng L. Hypertrophic pachymeningitis in a southern Chinese population: a retrospective study. *Front Neurol* 2020; 11: 565088. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.565088>
 6. Fonseka CL, Kanakkahewa TE, Singhapura SDAL, et al. Tuberculous pachymeningitis presenting as a diffused dural thickening in a patient with chronic headache and recurrent neurological abnormalities for more than a decade: a case report and a review of the literature. *Case Rep Infect Dis* 2018; 2018: 3012034. <https://doi.org/10.1155/2018/3012034>
 7. Goyal M, Sharma A, Mishra NK, et al. Imaging appearance of pachymeningeal tuberculosis. *Am J Roentgenol* 1997; 169(5): 1421–4. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.5.9353472>
 8. Natali D, Cloatre G, Brosset C, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe (Sheff)* 2020; 16(4): 200216. <https://doi.org/10.1183/20734735.0216-2020>
 9. Shimojima Y, Kishida D, Hineno A, et al. Hypertrophic pachymeningitis is a characteristic manifestation of granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 489–96. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13046>
 10. Cação G, Calejo M, Alves JE, et al. Clinical features of hypertrophic pachymeningitis in a center survey. *Neurol Sci* 2019; 40: 543–51. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3689-3>
 11. Mekinian A, Maisonnobe L, Boukari L, et al. Characteristics, outcome and treatments with cranial pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(30): e11413. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011413>
 12. Kang K, Yoon RG, Kim B-K. Restricted diffusion abnormalities on magnetic resonance imaging in a patient with tuberculous pachymeningitis. *J Clin Neurol* 2021; 17: 147–9. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.1.147>
 13. Cordeiro NL, Gupta SS, Kanwar A, et al. Tuberculous hypertrophic pachymeningitis. *Cureus* 2021; 13(8): e17570. <https://doi.org/10.7759/cureus.17570>
 14. Ramrakhiani N, Sukhani PK, Dubey R. Neurosyphilis – a forgotten disease: case reports with ten years follow-up and review of literature. *Neurology India* 2020; 68(4): 889–93. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.293488>
 15. Vale TC, Moraes TE, Lara A, et al. Hypertrophic cervical spinal cord pachymeningitis due to treponema pallidum infection. *Neurol Sci* 2011; 33: 359–62. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0738-6>
 16. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis – annual epidemiological report for 2017. 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2017>
 17. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17073. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
 18. Laurens MB, Becker RM, Johnson JK, et al. MRSA with progression from otitis media and sphenoid sinusitis to clival osteomyelitis, pachymeningitis and abducens nerve palsy in an immunocompetent 10-year-old patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 945–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.02.025>
 19. Iwasaki S, Ito K, Sugawara M. Hypertrophic cranial pachymeningitis associated with middle ear inflammation. *Otol Neurotol* 2006; 27: 928–33. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000231498.61781.ec>
 20. Jose A, Nagori SA, Bhutia O, et al. Odontogenic infection and pachymeningitis of the cavernous sinus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: e27–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.03.005>
 21. Nathan CL, Emmert BE, Nelson E, et al. CNS fungal infections: a review. *J Neurol Sci* 2021; 422: 117325. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117325>
 22. Garkowski A, Lebkowska U, Kubas B, et al. Imaging of Lyme neuroborreliosis: a pictorial review. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(10): ofaa370. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa370>
 23. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci* 2020; 18: Doc03. <https://doi.org/10.3205/000279>
 24. Nardone R, Brigo F, Covi M, et al. Hypertrophic chronic pachymeningitis associated with Epstein-Barr virus reactivation: a case report. *J Neurovirol* 2019; 25: 426–8. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00731-4>
 25. Bureta CA, Abematsu M, Tominaga H, et al. Hypertrophic spinal pachymeningitis associated with human T-cell lymphotropic virus-1 infection and Sjogren's syndrome: a case report and brief literature review. *Int J Surg Case Rep* 2018; 45: 22–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.03.010>
 26. Yoon B-N, Kim S-J, Lim M-J, et al. Neuro-Behçet's disease presenting as hypertrophic pachymeningitis. *Exp Neurobiol* 2015; 24: 252–5. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.3.252>
 27. Ushiyama S, Kinoshita T, Shimojima Y, et al. Hypertrophic pachymeningitis as an early manifestation of relapsing polychondritis: case report and review of the literature. *Case Rep Neurol* 2016; 8: 211–7. <https://doi.org/10.1159/000450850>
 28. Xiao H, Hu P, Falk RJ, et al. Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 1: 205–15. <https://doi.org/10.1159/000442323>
 29. Lee S-W, Park Y-B. Classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheum Dis* 2019; 26: 156–64. <https://doi.org/10.4078/jrd.2019.26.3.156>
 30. Moiseev SV, Novikov PI. Classification, diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *World J Rheumatol* 2015; 5: 36–44. <https://doi.org/10.5499/wjr.v5.i1.36>
 31. Graf J. Central nervous system disease in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 573–8. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.006>
 32. Peng A, Yang X, Wu W, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic cranial pachymeningitis and otitis media: a review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(12): 2915–23. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5172-4>
 33. Liu J, Yin W, Westerberg LS, et al. Immune dysregulation in IgG₄-related disease. *Front Immunol* 2021; 12: 738540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738540>
 34. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, et al. IgG₄-related disease. *Clin Chest Med* 2019; 40(3): 583–97. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.005>
 35. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG₄-related disease (IgG₄-RD), 2011.

- Mod Rheumatol 2012; 22: 21–30. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0571-z>
36. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol 2021; 31: 529–33. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
 37. Danlos F-X, Rossi GM, Blockmans D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. Autoimmun Rev 2017; 16: 1036–43. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.020>
 38. Gaddam M, Ojinnaka U, Ahmed Z, et al. Sarcoidosis: various presentations, coexisting diseases and malignancies. Cureus 2021; 13(8): e16967. <https://doi.org/10.7759/cureus.16967>
 39. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, et al. Neurosarcoidosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8(6): e1084. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001084>
 40. Subrati N, Vaqas B, Peterson D, et al. Hypertrophic pachymeningitis with sarcoidosis: a rare cause of craniocervical compression. BMJ Case Rep 2015; 2015: bcr2014208604. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208604>
 41. Park HK, Koh YC, Kang HS, et al. Meningioma en plaque of parasagittal region presented with recurrent venous infarction. J Korean Neurosurg Soc 2006; 40(6): 463–6.
 42. Simas NM, Farias JP. Sphenoid wing en plaque meningiomas: surgical results and recurrence rates. Surg Neurol Int 2013; 4: 86. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.114796>
 43. Nayak L, Abrey LE, Iwamoto FM. Intracranial dural metastases. Cancer 2009; 115: 1947–53. <https://doi.org/10.1002/cncr.24203>
 44. Angus L, Martens JWM, van den Bent MJ, et al. Novel methods to diagnose leptomeningeal metastases in breast cancer. Neuro Oncol 2019; 21: 428–39. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy186>
 45. Shah LM, McLean LA, Heilbrun ME, et al. Intracranial hypotension: improved MRI detection with diagnostic intracranial angles. Am J Roentgenol 2013; 200: 400–7. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8611>
 46. Michali-Stolarska M, Bladowska J, Stolarski M, et al. Diagnostic imaging and clinical features of intracranial hypotension – review of literature. Pol J Radiol 2017; 82: 842–9. <https://doi.org/10.12659/PJR.904433>
 47. Pensato U, Benini M, Fabbri VP, et al. Headache and dural enhancement: two case studies of different treatable pathologies. World Neurosurg 2020; 141: 306–10. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.06.126>
- G. Makarevičius, J. Grigaitė, M. Jokubaitis, A. Klimašauskienė**
- DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERTROPHIC PACHYMEINGITIS: LITERATURE REVIEW**
- Summary**
- Hypertrophic pachymeningitis (HP) is a focal or diffuse thickening of cranial and/or spinal dura mater caused by chronic inflammatory process, which induces fibrosis and thickening of the pachymeninges. Fibrotic, thickened dura causes compression of adjacent structures that results in HP symptoms. Usually HP presents with headache, diplopia, visual loss, and otologic symptoms. As the disease progresses, intracranial hypertension, consciousness disturbance, and seizures may also develop. There are two distinct groups of HP – idiopathic and secondary HP. There are 3 major groups of secondary HP: infectious, autoimmune, and oncological. There are no highly specific clinical and radiological features to distinguish secondary HP from idiopathic HP. For this reason, a thorough examination and dural biopsy are of great importance in the diagnosis of idiopathic HP. Idiopathic HP can be only diagnosed when secondary causes of HP are ruled out and dural biopsy confirms that there are only unspecific findings: lymphocytic-plasmacytic infiltration and fibrosis. In this article, we review the literature regarding HP and discuss clinical and radiological features of both, idiopathic and secondary HP, and their differential diagnosis.
- Keywords:** idiopathic hypertrophic pachymeningitis, secondary hypertrophic pachymeningitis, differential diagnosis.
- Gauta: 2022 01 07
 Priimta spaudai: 2022 03 14