

lek. Paweł Gogol

**Rola biopsji skórno-mięśniowej w diagnostyce chorób
małych naczyń mózgu**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Dorota Dziewulska

Katedra i Klinika Neurologii WUM

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2019

Streszczenie

Rola biopsji skórno-mięśniowej w diagnostyce chorób małych naczyń mózgu

Wstęp: Choroby małych naczyń OUN (ChMN) to grupa chorób występujących sporadycznie jak i uwarunkowanych genetycznie, o różnej etiologii i patomechanizmie, ale wspólnym podłożu anatomicznym. ChMN są zwykle uogólnionymi angiopatiami, w których dominują objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Są one przyczyną 25% udarów mózgu i drugą co do częstości przyczyną zespołów otępiennych. Mimo rozwoju nieinwazyjnych technik diagnostycznych, prawidłowe rozpoznanie ChMN pozostaje nadal dużym wyzwaniem dla klinicystów, zaś biopsja skóry i mięśnia może być ważnym narzędziem diagnostycznym.

Założenie i cel pracy:

1. Ustalenie rodzaju i częstości wykrytych mikroangiopatii w zgromadzonym materiale biopsyjnym.
2. Optymalizacja procedury wykonania biopsji skórno-mięśniowej.
3. Próba sformułowania wskazań do biopsji łączonej i do powtórnego wykonania biopsji w chorobach małych naczyń mózgu.

Materiał i metody: Do grupy badanej włączono 49 chorych podejrzewanych o ChMN mózgu, w tym 34 kobiety (69,4%) i 15 mężczyzn (30,6%) z medianą wieku 42 lata. Do kryteriów włączenia zaliczono: wiek poniżej 70 lat, brak czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nikotynizm, dyslipidemia, otyłość, migotanie przedsionków) lub obecne czynnika ryzyka, jednak objawy kliniczne bądź obraz radiologiczny mózgowia sugerujący obecność choroby małych naczyń, współistniejące choroby takie jak: migrena zwłaszcza migrena z aurą (28 chorych; 57,1%), otępienie o wczesnym początku (7 osób; 14,3%), zaburzenia psychiatryczne (7 osób; 14,3%), napady padaczkowe u osób z obrazem radiologicznym i klinicznym sugerującym chorobę małych naczyń (5 osób; 10,2%), wywiad naczyniowego uszkodzenia OUN (22 chorych; 44,9%), wywiad rodzinny sugerujący chorobę małych naczyń OUN (16 chorych; 32,7%) oraz kryterium radiologiczne, czyli obecność w badaniu RM typowych dla mikroangiopatii zmian w istocie białej mózgu, zwykle niewspółmiernych do wieku.

Do grupy kontrolnej włączono 51 osób, w tym 26 kobiet (51,0%) i 25 mężczyzn (49,0%) z medianą wieku 43 lata. W tej grupie 2 osoby przebyły wcześniej udar mózgu (3,9%), nikt w tej grupie nie chorował na migrenę czy otępienie, a jedna trzecia chorych (17 osób, 33,3%) nie miała rozpoznanych chorób będących czynnikami ryzyka chorób naczyniowych.

W grupie badanej i kontrolnej wykonano biopsję łączoną skóry i mięśnia (w niektórych przypadkach w grupie kontrolnej pobrano jedynie fragment mięśnia). Uzyskane skrawki oceniono w mikroskopie świetlnym przy użyciu rutynowych barwień histopatologicznych i immunohistochemicznych oraz w mikroskopie elektronowym.

Wyniki: W grupie badanej największą grupę stanowiły osoby, u których nie stwierdzono zmian w naczyniach (24 z 49 osób, 49,0%). Wśród pozostałych 25 pacjentów u 15 osób (30,6%) stwierdzono zmiany o charakterze mikroangiopatii, przy czym 6 z nich (12,2%) miało zmiany charakterystyczne dla CADASIL-u, u 3 (6,1%) osób stwierdzono zapalenie naczyń, a u 6 (12,2%) zmiany w naczyniach o charakterze niespecyficznego angiopatii.

Badanie ultrastrukturalne w mikroskopie elektronowym uwidoczniło następujące typy zmian morfologicznych w naczyniach: 1. zmiany charakterystyczne dla CADASIL-u, w tym złoże ziarnistego osmofilnego materiału (GOM), 2. jasne włókniczki z obrzękniętymi komórkami śródbłonna i pericytami zawierającymi w jasnej cytoplazmie liczne wakuole, powiększone mitochondria i rozdęte kanały siateczki śródplazmatycznej, 3. kapilary ze znacznie pogrubiałą błoną podstawną i obfitą macierzą zewnątrzkomórkową, 4. zapadnięte włókniczki o nieregularnym kształcie, z licznymi wypustkami komórek śródbłonna wpuklającymi się do ich światła, 5. polimorficzne złoże elastyny w ścianie małych naczyń tętniczych.

W grupie kontrolnej tylko u jednej z 51 osób (2,0%) stwierdzono zmiany w naczyniach o charakterze zapalenia naczyń. U reszty osób z grupy kontrolnej (50/51, 98,0%) nie stwierdzono zmian w naczyniach krwionośnych.

Sześć osób z grupy badanej, u których badaniem histopatologicznym i ultrastrukturalnym stwierdzono CADASIL, wstecznie oceniono w skali klinicznej oceniającej prawdopodobieństwo CADASIL-u jako przyczyny obserwowanych objawów. Tylko jedna z nich uzyskała ocenę, która wskazywała na wysokie prawdopodobieństwo CADASIL-u. U jednego z chorych w grupie badanej biopsja potwierdziła obecność złogów GOM, mimo wcześniejszego, negatywnego wyniku rozszerzonego badania genetycznego.

Po wykonaniu biopsji najczęściej obserwowanym powikłaniem był ból oraz niewielki krwiak w okolicy szwu. U jednej osoby wystąpił krwiak w powłokach wymagający zaopatrzenia chirurgicznego.

Wnioski:

1. W grupie badanej obecność mikroangiopatii udało się potwierdzić u co trzeciego chorego (36,7%), a u części z nich CADASIL, nawet mimo wcześniej wykonanego, negatywnego wyniku badania genetycznego. Biopsja skórno-mięśniowa, mimo ograniczeń (inwazyjny charakter, możliwość powikłań, ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego), może być istotnym narzędziem diagnostycznym w ChMN, zwłaszcza w CADASIL-u.
2. Dla bezpieczeństwa chorych podczas procedury i poprawy wartości diagnostycznej pobranych tkanek kluczowe znaczenie miały: obecność wykwalifikowanego personelu na wszystkich szczeblach procedury biopsyjnej i oceny morfologicznej oraz przestrzeganie wcześniej ustalonych algorytmów postępowania.
3. Proponowane wskazania kliniczne do wykonania biopsji łączonej skóry i mięśnia: obraz kliniczny lub radiologiczny sugerujący mikroangiopatię, brak rozpoznania mimo wykonania wielu badań dodatkowych, dodatni wywiad rodzinny oraz ujemny wynik badania genetycznego. Jako wskazanie do ponownego wykonania biopsji proponuje się: postępujący charakter choroby, negatywny wynik pierwszej biopsji.

dr hab. n. med. Dorota Dziewulska
specjalista neurolog
5716375

