

Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a – rzadki zespół chorobowy występujący u dzieci

Bickerstaff's Brainstem Encephalitis – a rare children's disease syndrome

Małgorzata Bocheńska , Ewa Tonia-Cwynar , Elżbieta Czyżyk 

Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

DOI:10.20966/chn.2019.56.439

STRESZCZENIE

Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a (Bickerstaff's Brainstem Encephalitis, BBE) to rzadka, zapalna choroba układu nerwowego, dotycząca pnia mózgu i obwodowego układu nerwowego, w której dominującymi objawami są oftalmoplegia, ataksja móżdżkowa i zaburzenia świadomości. Schorzenie należy do spektrum zespołu Guillaina-Barre'go (GBS) i jest uważane za jeden z podtypów zespołu Millera-Fishera (MFS). Chociaż etiologia BBE nie jest w pełni poznana, wiąże się ją z poprzedzającym zakażeniem i uruchomieniem procesów autoimmunologicznych. Zastosowanie odpowiedniego leczenia immunomodulującego / immunosupresyjnego daje szansę na całkowite ustąpienie objawów choroby.

Słowa kluczowe: zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a, zespół Millera-Fishera, zespół Guillaina-Barre'go, przeciwciała przeciw gangliozydrom, neuropatia

ABSTRACT

Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE) is a rare, inflammatory disease of the nervous system, including the brainstem and the peripheral nervous system, in which ophthalmoplegia, cerebellar ataxia and altered state of consciousness are the predominant symptoms. The disease belongs to the spectrum of Guillain-Barre syndrome (GBS) and is considered one of the subtypes of Miller-Fisher syndrome (MFS). Although the etiology of BBE is not fully understood, one should be aware of the progressive treatment and the initiation of autoimmune processes. The use of immunomodulatory / immunosuppressive treatment gives a chance for complete resolution of the symptoms of the disease.

Key words: Bickerstaff brainstem encephalitis, Miller-Fisher syndrome, the Guillain-Barre syndrome, anti-ganglioside antibodies, neuropathy

WSTĘP

Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a (Bickerstaff's Brainstem Encephalitis, BBE) to rzadko opisywana jednostka chorobowa, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Objawy wynikają z zajęcia pnia mózgu i obwodowego układu nerwowego dając tym samym charakterystyczną triadę objawów pod postacią: oftalmoplegii, ataksji i zaburzeń świadomości. BBE wraz z zespołem Guillaina-Barre'go (GBS) i zespołem Millera-Fishera (MFS) tworzą spektrum poinfekcyjnych chorób demielinizacyjnych. BBE łączy ze sobą cechy zespołu Millera-Fishera (MFS) i zespołu Guillaina-Barre'go (GBS), które przedstawiono w Tab. I. Podtypy MFS i GBS umieszczono w Tab. II. Cechą wyróżniającą BBE jest zajęcie centralnego układu nerwowego pod postacią zaburzeń świadomości. Różnice pomiędzy BBE, MFS i GBS przedstawiono w Tab. III.

OMÓWIENIE

Po raz pierwszy BBE został opisany w 1951 r. przez brytyjskiego neurologa Edwina Bickerstaff'a. Wraz z Paulem Cloake przedstawił przypadki z ostrą oftalmoplegią, ataksją, sennością, dodatnim objawem Babińskiego i połowiczymi zaburzeniami czucia [1]. 5 lat później, w 1956 r., Charles Miller Fisher opisał 3 pacjentów z oftalmoplegią, ataksją i arefleksją [2].

W porównaniu z GBS, zarówno BBE, jak i MFS są stosunkowo rzadkie. Nie ma dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania MFS lub BBE, zwłaszcza u dzieci. Na podstawie kilku dużych badań przeprowadzonych w Japonii szacuje się, iż częstość występowania BBE wynosi 8 na 100 mln osób (biorąc pod uwagę zarówno dzieci jak i dorosłych) [4–6]. Przy czym częstość występowania BBE jest wyższa w Japonii w porównaniu do krajów zachodnich. Dokładne występowanie BBE w Stanach Zjednoczonych i innych krajach zachodnich jest obecnie nieznanne, co można przypisać rzadkości choroby i nakładaniu się zespołów chorobowych z obecnością przeciwciał anti-GQ1b. Częstość występowania jest wyższa u mężczyzn (stosunek 3:1) a mediana wieku wynosi 8 lat [3]. Patofizjologia BBE w pełni nie jest poznana ale przypisuje się jej tło autoimmunologiczne aktywowane czynnikiem infekcyjnym [7]. Zwykle poprzedzająca infekcja dotyczy przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych. Potwierdzono związek pomiędzy BBE a infekcjami poprzedzającymi wywołanymi przez następujące patogeny: *Campylobacter jejuni* (CJ) [8], *Mycoplasma pneumoniae* [9], *Haemophilus influenzae* [10], a także wirus CMV, EBV, ospy wietrznej i półpaśca. U niektórych pacjentów zakażenie tymi patogenami może przebiegać bezobjawowo, dlatego istotne jest oznaczenie ich u każ-

Tab. I. Wspólne objawy dla BBE, zespołu MFS i zespołu GBS [29]**Tab. I.** Common symptoms for BBE, MFS and GBS [29]

Objawy (Symptoms)	Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a (Bickerstaff's Brainstem Encephalitis)	Zespół Guillaina-Barre'go (Guillain-Barre syndrome)	Zespół Millera-Fishera (Miller-Fisher syndrome)
Odruchy głębokie	osłabione: zniesione 58 % prawidłowe 8% wygórowane 34 %	zniesione lub osłabione 70 % obecne 10 % lub wręcz wygórowane	zniesione
Zaburzenia świadomości	(+)	(-)	(-)
Ataksja	(+)	(-) (+) w ostrej neuropatii czuciowej	(+)
Zaburzenia gałkoruchowe	(+)	(-)	(+)

Tab. II. Podtypy GBS i MFS [13]**Tab. II.** GBS and MFS subtypes [13]

Zespół Guillaina-Barre'go (Guillain-Barre syndrome)	Zespół Millera-Fishera (Miller-Fisher syndrome)
Postać paraparetyczna	Ostra neuropatia z ataksją
Niedowład gardłowo- szyjno - ramienny	Ostry niedowład mięśni gałkoruchowych
Niedowład twarzy i parestezje	Opadanie powiek o ostrym początku
Ostra neuropatia autonomiczną lub pandysautonomia	Poszerzenie źrenic o ostrym początku
Ostra neuropatia autonomiczną lub pandysautonomia	Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a – nadmierna senność i ataksja o ostrym początku

Tab. III. Objawy różnicujące BBE, zespół MFS i zespół GBS [30]**Tab. III.** Differentiating symptoms of BBE, MFS and GBS [30]

Objawy różnicujące (Differentiating symptoms)	Zapalenie pnia mózgu Bickerstaff'a (Bickerstaff's Brainstem Encephalitis)	Zespół Guillaina-Barre'go (Guillain-Barre syndrome)	Zespół Millera-Fishera (Miller-Fisher syndrome)
Niedowłady kończyn	(+) niedowład piramidowy z dodatnim objawem Babińskiego	(+) niedowład wiotki z osłabionymi odruchami głębokim	(-) (5%)
Zaburzenia czucia	ośrodkowe - połowicze wynikające z uszkodzenia dróg czuciowych	obwodowe wstępujące o typie krótkich lub długich skarpetek i rękawiczek	(-)
p/ciała p/gangliozdom	(+) GQ1b	(+) GM 1	(+) GQ1b
PMR	62% rozszczepienie białkowo -komórkowe 30% pleocytoza 10-153/ul mediana 26/ul (w ciągu 4 tyg)	rozszczepienie białkowo -komórkowe	rozszczepienie białkowo -komórkowe

dego pacjenta z podejrzeniem BBE, GBS i MFS. Wynikiem przebytych infekcji jest stymulowanie układu immunologicznego na zasadzie mimikry molekularnej oraz podobieństwa antygenów gangliozydów włókien nerwowych i lipooligosachrydów **blon czynników zakaźnych** [11]. Występowanie BBE / MFS / GBS może mieć również związek z czynnikami niezakaźnymi, takimi jak szczepienia przeciwko grypie, różyczce, ospie wietrznej, śwince, WZW typu B. Większą predyspozycję do chorób ze spektrum Guillaina-Barre wykazują pacjenci obciążeni chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy), przebytymi zabiegami chirurgicznymi, czy też stosujący leki immunosupresyjne [12].

Jednym z głównych punktów zwrotnych w rozpoznaniu i różnicowaniu chorób z kręgu poinfekcyjnych demielinizacji było odkrycie przez Chibę i współpracowników przeciwciał anti-GQ1b u pacjentów z MFS co skłoniło do poszukiwania tych przeciwciał u pacjentów z BBE – ich obecność potwierdza wspólny mechanizm autoimmunologiczny w obu jednostkach chorobowych [13, 14]. Przeciwciała te wiążą się z n. okoruchowym, bloczkowym, odwodzącym, słabiej z jądrami mózdzku, istotą szarą pnia mózgu, rdzeniem kręgowym, niektórymi komórkami zwojów korzeni grzbietowych i wrzecionami mięśniowymi [11–15] – dając tym samym charakterystyczne objawy. Należy pamiętać, że ich brak nie wyklucza występowania BBE czy MFS. Wśród 19 przypadków dzieci z rozpoznaniem BBE analizowanych przez A. Puma i wsp. 46% miało dodatkowo przeciwciała anti-GQ1b, pozostałe były seronegatywne [3].

Rozpoznanie BBE z uwagi na różnorodne początkowe objawy może być trudne. Nie ma jednego diagnostycznego testu, który potwierdzałby rozpoznanie. Typowe objawy ogólne występujące na początku choroby to: ból głowy, gorączka, nudności, wymioty. Następnie dołączają się objawy neurologiczne wynikające z zajęcia pnia mózgu, mózdzku i długich dróg nerwowych: ataksja kończyn i tułowia, oftalmoplegia zewnętrzna i/lub wewnętrzna, podwójne widzenie, oczopląs, niedowład mięśni twarzy, niedowład piramidowy z dodatkowym objawem Babińskiego lub niedowład wiotki symetryczny w przypadku nakładania się aksonalnego GBS. Obserwuje się zaburzenia świadomości, zwłaszcza ilościowe, często również depresję czynności oddechowej. BBE należy zawsze uwzględnić u chorych z gwałtownie postępującymi objawami opuszkowymi.

Badania dodatkowe jakie należy przeprowadzić w przypadku podejrzenia BBE to: badanie neuroobrazowe metodą rezonansu magnetycznego, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, ocenę obecności przeciwciał anti-GQ1b w surowicy oraz badania elektroneurofizjologiczne. Zmiany w badaniu MR głowy występują u 1/3 pacjentów (30%) pod postacią hiperintensywnych ognisk w obrazowaniu T2-zależnym zlokalizowanych w pniu mózgu, wzgórzu, mózdzku i istocie białej mózgu [16]. Zmiany ustępują w przebiegu leczenia choroby. W badaniach z 2011 roku, przeprowadzonych przez Ito M., w płynie mózgowo-rdzeniowym u 62 % pacjentów stwierdzano rozszczepienie białkowo-komórkowe, u 1/3 badanych występowała pleocytoza 10–153//ml – mediana 26//ml w ciągu

pierwszych 4 tygodni. W badanej grupie, u ponad 500 pacjentów, stwierdzono dodatnie przeciwciała przeciwko gangliozydom (anty-GQ1b) u blisko 68% badanych [17]. Kolejnym pomocnym badaniem w postawieniu rozpoznania jest badanie elektroneurograficzne, które głównie u chorych z arefleksją lub z współistniejącym niedowładem kończyn dolnych ujawnia cechy polineuropatii ruchowej aksonalnej^[18]. Badanie elektroencefalograficzne wykazuje nieprawidłowości u 70–73% pacjentów, w zapisie stwierdza się obecność fal wolnych w zakresie od theta do delta.

W diagnostyce różnicowej BBE należy rozważyć: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych podstawy mózgu (choroby zakaźne mogące obejmować pień mózgu to: listerioza, gruźlica, bruceloza, borelioza, toksoplazmoza, kryptokokoza, zakażenie wirusem HSV i wirusem JC), naczyniowe uszkodzenie pnia mózgu, zmiany rozrostowe pnia mózgu (chłoniaki) oraz choroby autoimmunologiczne. Spośród chorób autoimmunologicznych należy wymienić ostre rozsiane zapalenie mózgu (ADEM), stwardnienie rozsiane, toczenia rumieniowatego układowego, sarkoidozę, chorobę Behceta [19]. W diagnostyce różnicowej BBE należy brać pod uwagę również choroby złącza nerwowo-mięśniowego (miastenię, zespół Lamberta Eatona i zatrucie jadem kiełbasianym) [20] oraz zespoły paranowotworowe takie jak zespół opsoklonie/mioklonie czy zespoły wynikające z obecności przeciwciał anti- Ri (rak piersi, rak płuc), anti- Ma/Ta (rak jąder, rak płuc), anti-CV2 (rak płuc, grasiczak), anti Hu (rak płuc), anti-VGKC (rak płuc, grasiczak, rak prostaty).

LECZENIE BBE

Wielu pacjentów opisanych w literaturze było skutecznie leczonych immunoglobulinami (IVG) i/lub plazmaferezami oraz kortykosteroidami [21–23]. W BBE i GBS jako terapię pierwszego rzutu zaleca się stosowanie immunoglobulin [24]. Opisywano również przypadki łącznej terapii IVG i metyloprednizolu gdzie odnotowano większą skuteczność tej metody niż samo stosowanie IVG [25]. Alternatywą pozostaje również plazmafereza. W przypadkach, w których potwierdzono infekcyjne tło choroby zaleca się zastosowanie odpowiedniego antybiotyku lub leku p/wirusowego.

Zhuo i wsp. [26] podsumowali objawy kliniczne i leczenie 19 pacjentów pediatrycznych z BBE w wieku od 1 rok 8 miesięcy do 12 lat i 11 miesięcy, którzy hospitalizowani byli od 10.2015 do 01.2018 r. w Klinice Neurologii Dziecięcego Szpitala w Pekinie. Wszystkie opisane przypadki, z wyjątkiem jednego, były poprzedzone infekcją. Najczęstszą infekcją była infekcja górnych dróg oddechowych (9 przypadków), następnie gorączka (5 przypadków). Najczęstszym neurologicznym objawem początkowym była senność i zaburzenia świadomości (8 przypadków), następnie osłabienie kończyn (5 przypadków). Wśród opisanych przypadków było 6 dzieci z klasyczną postacią BBE i 13 z nakładającymi się objawami GBS. Prócz charakterystycznej triady objawów: zaburzenia świadomości, ataksji i oftalmoplegii, występowały drgawki (5 przypadków), podwójne widzenie (3 przypadki), zez

(7 przypadków), osłabienie mięśni twarzy (7 przypadków), porażenie opuszkowe (13 przypadków), objawy uszkodzenia nerwów autonomicznych (9 przypadków). Hypo- lub arefleksja była obserwowana w 16 przypadkach, a dodatni objaw Babińskiego w 8. Hiponatremia była obecna u 10 pacjentów, podobnie jak rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przeciwciała badane były u wszystkich pacjentów, jednak anty GQ1b IgG były obecne tylko u 2 z nich. U kolejnych dwóch pacjentów wykryto przeciwciała anty GM1, w tym u jednego z nich dodatkowo jeszcze przeciwciała anty GD1b. Badanie elektroneurograficzne przeprowadzono u 14 pacjentów, u 8 z nich było ono nieprawidłowe, byli to pacjenci z nakładającym się zespołem GBS. Wśród 16 wykonanych badań video-elektroencefalograficznych, w 8 zarejestrowano fale wolne na tle prawidłowej czynności podstawowej, a u dwóch pacjentów międzynaładowe zmiany ogniskowe. W badaniu neuroobrazowym wykonanym metodą MR stwierdzono zmiany ogniskowe w sekwencji FLAIR u 3 pacjentów spośród 18 badanych. Uszkodzenia obejmowały pień mózgu, jądra podstawne, wzgórze, mózdzek, ciało modzelowate i korę mózgu. 11 pacjentów miało wykonane badanie neuroobrazowe rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym i piersiowym. Tylko w jednym przypadku zobrazowano zmiany ogniskowe rdzenia, natomiast u 4 z nich opisano częściowe wzmocnienie po kontraście nerwów rdzeniowych. Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie pod postacią 1 lub 2 cykli dożylnych immunoglobulin, a w dwóch przypadkach dodatkowo przeprowadzono plazmaferezy. 15 chorych otrzymało również steroidoterapię. 12 przypadków osiągnęło pełne wyzdrowienie w 3 miesiące, a 3 kolejne w ciągu 6 miesięcy. Jeden z pacjentów miał nadal objawy niedowładu kończyn i ataksji po 1 roku i 8 miesięcy od zachorowania, a kolejny pacjent miał objawy uszkodzenia nerwów autonomicznych po dwóch latach i 3 miesiącach od czasu wystąpienia pierwszych objawów. Obaj przebyli postać BBE z nakładającym się GBS. U dwójki pacjentów brak danych o przebiegu rekonwalescencji. Naukowcy podsumowali że przebieg BBE u dzieci jest podobny jak u dorosłych, choć częściej występuje postać z nakładającym się GBS. Czasem współistnieje z demielinizacją w centralnym układzie nerwowym. Przeciwciała przeciw gangliozydom nie są często wykrywane. Terapia immunoglobulinami zazwyczaj pozwala osiągnąć dobre efekty leczenia. Rokowania co do klasycznej postaci BBE są w większości przypadków dobre. W przypadkach BBE z nakładającym się GBS w których wystąpił ostry niedowład w szczycie narastania objawów, można się spodziewać wolniejszej rekonwalescencji.

ROKOWANIE I ODLEGŁE NASTĘPSTWA BBE U DZIECI

Mimo że, po przebyciu ostrej fazy BBE u dzieci następuje zwykle łagodny przebieg kliniczny pozytywnie rokujący, Santoro [27] opisał długoterminowe następstwa BBE u dzieci w postaci zaburzeń autonomicznych i zaburzeń snu. Przedstawił opis 5 pacjentów o średnim wieku zachorowania tzn. 13 lat i średnim czasie obserwacji 3 lata. Wszyscy chorzy uzyskali pełny lub prawie pełny powrót do zdrowia, bez ewidentnych nawrotów choroby. Jeden z pacjentów

miał przetrwałą mowę nosową, jako skutek przebytego uszkodzenia pnia mózgu, chociaż zaburzenie to nie ograniczało aktywności życiowej pacjenta i nie stanowiło trudności w funkcjach oromotorycznych. Poza tym pacjent prezentował prawidłowy stan neurologiczny w badaniu.

Dwóch chorych zaobserwowało przez pierwszy rok po zachorowaniu objawy hipotonii ortostatycznej zwłaszcza rano po wstaniu. U czterech pacjentów występowały zaburzenia snu, a u trzech z nich miały one charakter przewlekły. Zaburzenia najbardziej były nasilone w pierwszym roku po zachorowaniu, potem stopniowo ustępowały. Żaden z tych pacjentów nie miał podobnych objawów przed zachorowaniem, ani u nikogo wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń snu nie był dodatni. Wszyscy wśród pacjentów z zaburzeniami snu skarżyli się na zaburzenia oddychania, a u 3 z nich obserwowano bezdechy nocne, przy czym żaden z pacjentów nie miał nadwagi w trakcie zachorowania ani w okresie rekonwalescencji. U trzech pacjentów także wystąpiła bezsenność, głównie trudności w zasypianiu. Dodatkowo 3 pacjentów obserwowało objawy nocnego wzbudzenia seksualnego, 3 z nich skarżyło się na objawy zespołu niespokojnych nóg, a u jednego pojawiło się mówienie przez sen. Neuroobrazowanie metodą MR powtórzono u 3 pacjentów średnio 9 miesięcy po diagnozie – u wszystkich z nich badanie było prawidłowe. U trzech pacjentów ponowiono badanie obecności przeciwciał anty GQ1b- u jednego stwierdzono nadal obecność przeciwciał po pół roku od diagnozy, jednak w mniejszym mianie, przy czym pacjent nie miał wówczas żadnych objawów neurologicznych.

Chociaż BBE w swoim przebiegu obejmuje pień mózgu, doniesienia o śmierci mózgowej są rzadko opisywane, zwłaszcza w populacji dziecięcej. Chamsi [28] opisał przypadek 3 letniego chłopca bez chorób współistniejących z prawdopodobnie nawrotowym zapaleniem pnia mózgu Bickerstaffa o piorunującym przebiegu. Rok wcześniej chłopiec hospitalizowany był z powodu gorączki, postępującego niedowładu wiotkiego czterokończynowego z arefleksją, obustronną ptozą, oftalmoplegią i niedowładem mięśni twarzy, bez objawów opuszkowych, ani objawów zajęcia mięśni oddechowych. Pacjent miał fluktuujące zaburzenia świadomości. W płynie mózgowo-rdzeniowym obecne było rozszczepienie białkowo komórkowe. Zapis EEG nie wykazał nieprawidłowości, natomiast badanie MR mózgowia w sekwencji FLAIR pokazało zmiany ogniskowe hiperintensywne w moście i rdzeniu przedłużonym. Pacjent był leczony dożylnie immunoglobulinami (0,4g/kg przez 5 dni) i antybiotykami z dobrym skutkiem. Po dwóch tygodniach od przyjęcia u pacjenta obserwowano poprawę kliniczną. Pacjent nie miał oznaczanych przeciwciał przeciw gangliozydom (GQ1b).

Przy drugim epizodzie, po 12 miesiącach, pierwszymi objawami była postępująca ataksja, arefleksja i obustronna oftalmoplegia w następstwie infekcji górnych dróg oddechowych. Nie było początkowo zaburzeń świadomości. Pacjent leczony był Ceftriaxonem, Vankomycyną, Acyklovirem. W ciągu 12 godzin doszło do stopniowego pogarszania się stanu dziecka, pojawiła się bradykardia, bezdechy, sinica i zaburzenia przytomności. Po resuscy-

tacji krążeniowo-oddechowej pacjent wymagał wentylacji mechanicznej. Do leczenia włączono dożylnie immunoglobuliny 1 g/kg. Już w drugiej dobie hospitalizacji u pacjenta nie obserwowano odruchów rogówkowych, podniebnych, gardłowych i odruchu bródkowego. W kończynach zniesione były odruchy ścięgnisto-okostnowe. Obecny był obustronnie objaw Babińskiego. Występowała tachykardia, hypotensja i poliuria w przebiegu moczówki prostej. W zapisie EEG obserwowano linię izoelektryczną. W badaniu neuroobrazowym wykonanym w drugim dniu hospitalizacji uwidoczono w sekwencji T2 hiperintensywne rozlane zmiany obustronnie w pniu mózgu, wzgórzach i jądrach podstawy. Nie było możliwości wykonania badania elektroneurograficznego oraz nie badano obecności przeciwciał przeciwko gangliozydom. W II dobie pacjent otrzymał kolejną dawkę immunoglobulin 1g/kg, a od trzeciej doby metyloprednizolon (30 mg/kg/dobę) oraz biorąc pod uwagę nawrotowy charakter choroby, również tiaminę (200mg/ dobę) i biotynę (5 mg/ kg/ dobę). Mimo intensywnego leczenia, w 15 dobie, pacjent zmarł z powodu niewydolności krążenia. To był prawdopodobnie pierwszy opisany śmiertelny przypadek w populacji dziecięcej.

PODSUMOWANIE:

1. Diagnoza BBE opiera się na kryteriach klinicznych, a cechy pomocne w rozpoznaniu to: poprzedzające zakażenie, jednofazowy przebieg, niedowład nerwów czaszkowych i / lub kończyn, rozszczenie białkowo-komórkowe w PMR, obecność przeciwciał przeciwko gangliozydom w surowicy i / lub w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany w MR mózgu.
2. W diagnostyce różnicowej BBE należy uwzględnić infekcje obejmujące pień mózgu, choroby naczyniowe i rozrostowe pnia mózgu oraz choroby o podłożu autoimmunologicznym.

PIŚMIENICTWO:

[1] Bickerstaff ER., Cloake PC.: Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951; 2: 77–81.

[2] Fisher M.: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; 255: 57–65.

[3] Puma A., Benoit J., Sacconi S., et al.: Miller Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis and Guillain-Barré syndrome overlap with persistent non-demyelinating conduction blocks: a case report. *BMC Neurology* 2018 Jul 21; 18:101. doi: 10.1186/s12883-018-1104-6.

[4] Ito M., Kuwabara S., Odaka M., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: Clinical analysis of 581 cases. *Journal of Neurology* 2008; 255:674–682. Doi: 10.1007/s00415-008-0775-0.

[5] Yuki N., Wakabayashi K., Yamada M., et al.: Overlap of Guillain-Barre syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis. *Journal of Neurology Sci* 1997; 145: 119–121. PMID: 9073040.

[6] Koga M., Kusunoki S., Kaida K., et al.: Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83: 1210–1215.

[7] Shahrizaila N., Yuki N.: Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 576–583.

[8] Hussain A.M., Flint N.J., Livsey S.A., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis related to *Campylobacter jejuni* gastroenteritis. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60: 1161–1162.

[9] Steer AC., Starr M., Kornberg AJ.: Bickerstaff Brainstem Encephalitis Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *J. Child Neurology* 2006; 21: 533–534. Doi: 10.1177/08830738060210061401.

[10] Ito M., Kuwabara S., Odaka M., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: Clinical analysis of 581 cases. *Journal of Neurology* 2008; 255: 674–682. Doi: 10.1007/s00415-008-0775-0.

[11] Koga M., Gilbert M., Li J., et al.: Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005; 64: 1605–1611.

[12] Wakerley BR., Yuki N.: Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 627–639.

[13] Yuki N.: Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunology* 2009; 215: 1–9.

[14] Liu JX., Willison HJ., Pedrosa-Domellof F.: Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3226–3232.

[15] Fisher M.: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; 255: 57–65.

[16] Wu L., Wu WP., Huang DH., et al.: Clinical presentations and differential diagnosis of Miller-Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Clin Neurology* 2007; 20: 84–86.

[17] Ito M., Matsuno K., Sakumoto Y., et al.: Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 294–299.

[18] Uncini A., Manzoli C., Notturmo F., et al.: Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1157–1163.

[19] Falini A., Kesavadas C., Pontesilli S., et al.: Differential diagnosis of posterior fossa multiple sclerosis lesions-neuroradiological aspects. *Neurol Sci.* 2001 Nov22 Suppl 2: 79–83.

[20] Wakerley BR., Yuki N.: Mimics and chameleons in Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes; *Practical Neurology* 2015; 15: 90–99.

[21] Overell JR., Hsieh ST., Odaka M., et al.: Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004761.

[22] Mori M., Kuwabara S., Fukutake T., et al.: Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1144–1146.

[23] Hughes RAC., Swan AV., Raphael JC., et al.: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130: 2245–2257.

[24] Lünemann JD., Nimmerjahn F., Dalakas MC.: Intravenous immunoglobulin in neurology: mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurology* 2015; 11: 80–89. Doi: 10.1038/nrneurol.2014.253.

[25] Rho Y II.: Overlapping Guillain-Barré syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with Epstein Barr virus. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 457–460. Doi: 10.3345/kjp.2014.57.10.457.

[26] Zhuo XW., Ding CH., Li JW., et al.: *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. Clinical features of 19 children with Bickerstaff brainstem encephalitis 2019; 57: 363–367. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.05.009. Chinese. PMID:31060129

[27] Santoro J. D.: Long-term Sequelae of Pediatric Bickerstaff Brainstem Encephalitis Includes Autonomic and Sleep Dysregulation. *Journal of Child Neurology* 2019; 34: 153–160. 088307381882048. doi:10.1177/0883073818820488

[28] Chamsi Basha A., Kolko N., Santoro J. D., et al.: A Probable Case of Recurrent Bickerstaff Brainstem Encephalitis With Fulminant Course in a Pediatric Patient. *The Neurologist*, 2020; 25: 14–16. doi:10.1097/nrl.0000000000000255

[29] Odaka M., Yuki N., Yamada M., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2003 Oct ;126(Pt 10):2279-2290. Epub 2003 Jul 7.

[30] Matsuo M., Odaka M., Koga M., et al.: Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with IgM antibodies to GM1b and GalNAc-GD1a. *J Neurol Sci* 2004; 217: 225.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Bocheńska, Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, malgorzatabochenska@interia.pl