

紹介医療機関 【 診療情報提供書 】

〒 187-8551

東京都小平市小川東町4-1-1

国立精神・神経医療研究センター病院

脳神経内科 勝元 敦子先生御侍史

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学附属病院

TEL. 045-787-2800 内線. 8995

FAX. 045-787-2866

医師氏名 脳神経内科

田中 章景



診療情報提供書

下記の患者様をご紹介いたしますので、ご高診の程よろしくお願いします。

(ナレンダラ ジャナ)

患者氏名 NARENDRA JANA 様

患者番号 04004437

患者住所

電話番号

生年月日 昭和59年10月27日 (満37歳10ヶ月)

性別 男

傷病名

二次進行型多発性硬化症、マンガン中毒

紹介目的

今後のフォローをお願いいたします

既往歴及び家族歴

症状経過・治療経過

いつも大変お世話になっております。

2019年6月に、横浜市立大学附属病院にて、先生も一度診察していらっしゃる方で、もともとインド出身で、インド、アメリカ、ドイツ、メキシコなどの病院も受診しておられます。二次進行型多発性硬化症の他、マンガン中毒の診断も受けています。2019年時点では多発性硬化症の治療についての相談だったかと思いますが、ご本人は、神経症状がよくならないのは、マンガン中毒が原因と考え、各種文献を読み漁り、血液透析を希望し、今回、2022年8月10日に当科を受診され、8月24日にも再度受診していただきました、確かに、2008年12月にマンガン多量摂取の既往（本当に中毒をおこす量かどうかは不明です）があり、画像上もT1強調像での両側淡蒼球の高信号といった特徴は合致しています。しかし、血液透析が有効なことがあるのはあくまでも急性期であり、現時点で行っても意味はないことを繰り返し説明しました。

海外の紹介状なども総合すると、免疫治療は効いている時期もあるので、やはり多発性硬化症の可能性は高いと思われます。ただ、画像があまり鮮明でないので不確かな点もあります。現在の症状は、パーキンソンズムもなく、非対称性であることからもマンガン中毒の関与は考えにくいこともお話をしました。今後、日本に2-4年は滞在する予定とのことでしたので、多発性硬化症を含め、今後のフォローのために当院に継続通院するかどうかを尋ねたところ、やはり血液透析にこだわる点と、住居が東京の東日暮里とのことで、東京

の病院への転医を希望されました。

お世話をおかげしますが、今後のフォローをよろしくお願ひいたします。

海外の紹介状や2019年当院受診時の情報などを総合して、以下に病歴をお示しします。

#二次進行型多発性硬化症、マンガン中毒、欠神発作

【主訴】

側頭部痛、体の痛み（特に右半身）

マンガン中毒に対して透析治療を受けたい

【現病歴】

Indraprastha Apollo hopital（インドニューデリー）（2019.1.14-1.16の入院抄録）、ベルリンのNeurologie Berlin-Mitteの紹介状（2018.12）、メキシコのUniversidad Nacional Autonoma de Mexico, Hospital Angelesの紹介状（2019.4）、および、当院カルテ、本人からの聴取より。

2008年12月頃、マグネシウムとマンガンを間違えて、マンガンのサプリを2週間半飲んでしまった。200-400mg/day？2008年12月のMRIで両側淡蒼球にT1高信号あり。それ以後、2009年を含め、頭痛、四肢遠位のしびれと疼痛が出現、持続。間欠的な歩行障害あり。倦怠感、持続する痛みに対し、2-3年間はNSAIDs処方されていた。頸椎症からくる頭痛とされていた。

2009年12月23日の血液データでALT 86, AST 61

2010年1月7日、アメリカネバダ州のReno（リノ）のSierra Integrative Medical Centerを受診し、MRI所見からマンガン中毒、うつと診断された。

2010年 うつ状態に対し、electric convulsive therapy施行。

側頭葉、前頭葉などに急激に再発回数が増加し、症状が進行してきていると本人は感じていた。（ただし、本人は症状については再発寛解を感じたことはないとのこと）

2012年（27歳）、左視力低下→両側視力低下（視神経炎の疑い）。視神経乳頭は両側とも蒼白であり、視力低下にはメチルプレドニゾロンが効いた。

2014年、2015年にEEG, MRI

2016年3月の脳波ではてんかん波が、右大脳半球、前頭側頭領域優位に見られ、この時点で二次進行性MSと診断された。

2017年（32歳）4月、メキシコのUniversidad Nacional Autonoma de Mexico, Hospital Angelesでの頸椎MRIでTh1, Th2レベルに高信号あり。左眼の視力低下、左優位両上肢に筋力低下が進行。6月時点で左半身優位の運動感覚障害（左側筋力4、左半身の感覚低下、反射は全般に+2の亢進）と左眼の視力低下が見られた。また、軽度の測定障害と左のdysdiadochokinesiaがみられた。8月の造影MRIでは、頸髄の造影病変がみられた。また、T1では両側淡蒼球の高信号がみられた。同年10月より、1年間の間に、感覚・運動障害が増悪した時、ERでmPSLパルスを4回施行された。この際には、反射の低下や指鼻試験での緩慢な動き、歩行困難、固視の障害、眼振、左半身の感覚障害などがみられていた。

2018年8月にはVEP施行、両側視神経炎の所見であった。2018年9月には血漿交換も行われ（メキシコ）、テクフィデラが処方された。頸髄では萎縮がみられた。この時、神経心理学検査も行われている。9月のMRIでは、脳梁、後頭にT2高信号領域、Dawson's fingerが認められた。

フィンゴリモド5日間内服→IFN-β（隔日投与）数ヶ月投与したが明らかな改善はなかった。多発性硬化症との診断はインド、メキシコ、ドイツで受けている。メチルプレドニゾロンは、四肢の痛みに効く。

2017年から2018年にかけてのMRIで進行がみられ、症状の改善もないため、ドイツの病院も受診した。2018年秋から、ベルリンのNeurologie Berlin-MitteでDimethyl Fumarate 240mg 2C/day 内服開始したが、症状の進行がみられ、血漿交換療法を施行。2018年12月の紹介状には、「はじめの1年は再発覚解で、その後二次進行型MSに進行した、との記載あり。さらにインドの病院も受診。

2019年1月14-16日Indraprastha Apollo hospital（インドニューデリー）に入院した時点で、歩行障害あり、杖歩行。視力障害、四肢の感覚障害は残存。この入院時の診察所見では、四肢全感覚障害、MMT 4レベルの四肢筋力低下あり、握力は左40%、右60%と記載あり。左優位の関節位置覚障害あり、失調性歩行、FN, HKで左優位の左上下肢で運動失調（筋力低下を考慮しても失調様か？）、四肢腱反射は正常、バビンスキ一陰性、Romberg陽性。VEP：両側で潜時延長（130ms）

同院でも、症状の進行と複数回の再発からSPMSと診断された。2019年1月15日から、リツキシマブ（1000mg）投与開始。

退院時の処方が

Shelcal 500mg once daily

Tyo 60K 1T once a week

Felicita 1T once daily

Cap Becosule 1C once daily

2019年2月18日、当院脳外科末永先生を初診。

Secondary MS (multiple sclerosis) 10年来の経過で脳（後頭葉）萎縮が進み眼底でも黄変変性あり 脊髄萎縮もあり（持参のPCではさほどではないが、頸椎T2に信号変化ありと）。独歩可能 主訴は視力と左半身の違和感か。Sanbio社のSB623の治験をnetでみて、再生医療に自身のMS治療が適応できる可能性があるか、というのが来院の趣旨

・治験は外傷性脳損傷(TBI)のみを対象とし、終了している また薬も認可されているわけではないと説明された。翌日には北海道大学を受診し、同じくSB623治験の医師から話を聞く予定とのことであった。

2019年6月10日再度、脳外科末永先生を受診

北大の川堀先生（脳外）にも会って、細胞移植の再生医療の話も聞いたと。現在はMSに対し、リツキサンを使用（次回は7月 インドのニューデリーで）。

またイタリアで幹細胞移植の治験も聞いてきたと（MSに対するneural stem cellの治験と）今までアメリカで診療を受けていたが、信頼できずアメリカを離れることになった。そのため、日本かイギリスに永住したいと考えていると。2008年頃からアメリカの病院で各種検査を受けてきたが、読影レポートでも記載してあるのに、10年以上ちゃんとし

て治療してくれなかった。ドイツ、インドではMSと言われ、リツキサンを施行したら調子もよくなっている(両側顔面領域の知覚低下など)。早く適切な治療をして欲しかったと。アメリカではMRIを施行するときにも、頸部・腰部に2カ所の信号変化のlesionや左視神経炎があるのに、わざとlesion以外のところを撮られて、問題ないです、と言われたことで信用できなくなった、と。1ヶ月程度日本に在住予定

7月上旬には、インドで次のリツキサン治療があると。リツキサンは計4回ほど施行した。

2019年6月26日、末永先生からの紹介で当科、勝元先生受診

この際のコメントは病歴からは、現在の症状は、再発の後遺症のようにも思われる。症状進行の詳細を確認。抗AQP4抗体、抗MOG抗体測定、LP testとある。

しかし、勝元先生の外来受診は1回のみで、その後、海外で生活し2021年9月に当科からNCNPへ紹介状を送っている。しかし、本人の話では結局NCNPは受診しなかったとのこと。

2022年6月には、インドの病院でMRIのフォローを受け、マンガン中毒に対してdesferrioxamine (EDTA キレート剤) の注射を7-8回受けた。

2022年7月、再度、来日し、コンピューター関係の会社に勤めている (computer technician)。本社はアメリカだが、本人が日本に来たということで、この2-3ヶ月の間に、同社の日本支社?ができるらしい。

2022年7月20日、当科を紹介状なしで受診するが、この時点ではすぐに診れないないと説明し、8月10日に予約を入れた。

2022年7月25日、脳神経外科末永先生も受診。

マンガン中毒に対してEDTAをキレート剤として使用したが効果なしとのこと

2021/11/9 直近のMRIでも同様の両側基底核highの所見

過去も、採血上はMn値は正常であったと

マグニーズ(マグネシウム含有のサプリ)はすでに摂取中止している

シンバスタチン 80mgを分2で内服中 次回外来までの処方希望あり

→ 神経保護作用として使用していると。本邦では20mgがmaxであると説明し処方した(脳外)。

2022年8月10日、当科受診

現在、困っていることは、体の痛み(特に右半身) 痛みは24時間ずっと続いている。

2010年にアメリカネバダ州の病院で、マンガン中毒と診断されている。確かに、T1強調像で両側とも淡蒼球が高信号になっている。

2019年6月26日当科受診(勝元先生) この際は、二次進行型MSということで来院している。

これまでに、体の痛みに対しては、アミトリプチン無効、プレガバリンは、飲むと余計に悪くなった。

欠神発作に対してはラモトリギンが使われている。

【2022.8.10時点 神経学的所見】

意識: 清明

精神状態・高次機能

感情・気分：正常 depressiveというわけではない

見当識：正常

検査への協力：協力的

計算： $100-7=93$ $93-7=86$ $86-7=78$ と間違える

数字の逆唱(682、3529)：3桁可 3529の逆唱で、923---と

認知症：認知機能はもう少し細かくみる必要があるかも知れない。

失行：敬礼、歯磨きのマネは右側で拙劣であるが、筋力低下の影響か

失認：なし

失語：なし

その他

仕事上、時にconfusionが起こることありと。

脳神経：

視力：右 低下 左 低下

2012年にoptic neuritis 今でも視力低下ありと。

眼裂：

右正常

左正常

眼瞼下垂：

右なし

左なし

眼位：正常

対光反射

眼球運動では、外転で少し白目が残るが、一応fullか。複視はみられない。右側を見たときは、右方視が維持できずすぐに正中に目を戻してしまう。左方視ではそういうことはおこらない

眼球運動：特記所見なし

顔面感覺 右：障害

V1は、右で低下 4/10 V2、V3については右で感覺過敏あり

顔面：左右対称

閉眼で両側とも睫毛徵候陽性。口輪筋も少し弱い。

味覚： 味覚、嗅覚ともに障害されていると。

聴力： 右：正常

構語障害：特記所見なし

軟口蓋：正常 左：正常

嚥下：正常

胸鎖乳突筋 右：3 左：3 本人がしっかりと力を入れていない可能性もある

僧帽筋 右：4- 左：5 右肩が下がっている

舌偏位：(-)

舌萎縮：(-)

舌線維束性収縮：(-)

横浜市立大学附属病院
田中 章景

初診時神経学的所見(運動、感覚、反射、協調運動、自律神経)

運動

筋緊張：

上肢正常

下肢正常

姿位：正常

筋萎縮：(-)

線維束性収縮：(-)

関節：特記所見なし

筋力：低下

上肢バレー徵候 右：(+) 左：(-)

部位：それほど回内せずにややまっすぐ落ちてくる点は気になる

握力：右11.3kg 左22.1kg

Gowers' 徵候：(-) しゃがむ際にはやや難があるが、立ち上ることはできる 下肢近位筋力とのdiscrepancyあるか。

MMT

頸部屈曲 右：2 左：2

頸部伸展 右：2 左：2

三角筋(C5, 6) 右：4 左：5

上腕二頭筋(C5, 6) 右：3+ 左：4-

上腕三頭筋(C6-8) 右：3+ 左：4+

手関節背屈(C6-8) 右：4- 左：4

手関節伸展(C6-8, T1) 右：4- 左：4

母指対立筋(C8, T1) 右：3 左：4

腸腰筋(L1-4) 右：3+ 左：4

大腿四頭筋(L2-4) 右：3+ 左：4+

大腿屈筋群(L4, 5, S1, 2) 右：未検 左：未検

前脛骨筋(L4, 5) 右：3+ 左：3+

腓腹筋(S1, 2) 右：3+ 左：3+

感覚

自覚的には、頸と右半身（特に上下肢の内側）に痛みがある

痛覚：障害 部位：右上肢は、痛覚低下、右大腿内側では本人曰く、short pain、外側では痛覚低下、右下腿内側で痛覚過敏、外側は痛覚低下

位置覚：正常

振動覚 手首17/21秒 内果11/15秒 やや右の方が悪い

深部腱反射：異常 全般に低下している

上腕二頭筋 右：↓ 左：↓

上腕三頭筋 右：↓ 左：↓

腕橈骨筋 右：↓ 左：↓

ホフマン 右：(-) 左：(-)

トレムナー 右：（-） 左：（-）
 膝蓋腱反射 右：↓ 左：↓
 アキレス腱反射 右：↓ 左：↓
 バビンスキ一徵候 右：（-） 左：（-）
 チャドック徵候 右：（-） 左：（-）
 足クローヌス 右：（-） 左：（-）

協調運動

指鼻試験：

右：拙劣 ゆっくりではあるがdecompositionやdysmetriaではなくataxiaではない、筋力低下の影響か

左：正常

反復拮抗運動 右：正常 左正常

膝踵試験：

右：拙劣

左：正常

起立・歩行

ロンベルグ試験：（-）

歩行：異常 右をひきづる感じでゆっくり歩く

継足歩行：一応可能である。

かかと歩き、つま先歩きも一応できるのはTA, gastroの筋力と矛盾する

髄膜刺激徵候

項部硬直：なし

自律神経症状

排尿：正常

排便：便秘 時々便秘あり

2022.8.24

病歴の追加を行った。前回処方したサインバルタは無効

本人は、多発性硬化症よりもマンガン中毒が現在の症状の主因と考えており、頭痛および四肢の痛みはマンガン中毒で頸髄が障害されたためと考えている。自分で多くの文献や本を調べ、マンガン除去のために血液透析をやって欲しいとの訴えが強い。

確かにマンガンのサプリメントを服用した既往があり（本人は大量と言うが、どこまで大量なのかは不明）、その直後の2008年12月のMRIでT1強調像で両側淡蒼球に高信号が見られる点はマンガン中毒で合う。その症状としては、直後から出現した頭痛、四肢遠位のしびれと疼痛、うつ状態だったと思われ、急性マンガン中毒と考えれば、それほど強い症状ではない。マンガンに長期的に曝露されたわけではないので、パーキンソニズムは現在でもみられない。画像所見上は、異常が持続しているが、症状としては慢性マンガン中毒の症状はないと考えられる。少なくとも2012年の視神経炎以降はMSの症状と考えられる。メチルプレドニゾロンが有効性を示していることからもマンガン中毒だけで説明することはできない。また、症状の非対称性からもマンガン中毒症状では説明できない。ただ、本人

横浜市立大学附属病院
田中 章景

は後頭部痛や四肢の痛みの症状が、2018年からずっと続いているのと、マンガン中毒が神経変性を起こし症状が進行性になるとの記載を引用し、現在の症状にマンガン中毒が強く関連していると主張している。血液透析のマンガン中毒での有効性はケースレポートレベルではあるが、当然、慢性期で行った報告はなく、理論上も改善は考えられないことを何度も説明するも、納得されない。

備考

※2018年3月26日からWBC・RBC・PLTの単位が変更になりました。

2019年6月26日 勝元敦子先生 記載記事

新患併診予習

脳神経外科 末永 潤先生より御紹介

病名:多発性硬化症

アメリカ在住の方で、今後は生活拠点を日本に移したいとのことで当院来院されました。当初は細胞移植の治験はどうか、と脳神経外科を受診されましたが、Sanbio社の治験は終了していることをお伝えしております。

現在リツキサン治療をされているのですが、アメリカ時代の画像データ、放射線科読影レポートなどから意見を求められました。

ご多忙中大変恐縮なのですが、当科では専門外でご紹介させていただいた次第です。どうぞよろしくお願ひ致します。

6/26が正式な外来で、6/12にはデータだけ渡しに来る予定です。

現在はMSに対し、リツキサンを使用(次回は7月 インドのニューデリーで)。

【当院脳神経外科 受診後経過】

・Indraprastha Apollo Hospital の紹介状を持参し、2019年2月18日に当院脳神経外科外来受診。

Secondary MS(multiple sclerosis) 10年来の経過で脳(後頭葉)萎縮が進み眼底でも黄変変性あり 脊髄萎縮もあり(持参のPCではさほどではないが、頸椎T2に信号変化ありと)。独歩可能 主訴は視力と左半身の違和感か

Sanbio社のSB623の治験をnetでみて、再生医療に自身のMS治療が適応できる可能性があるか、というのが来院の趣旨

・治験は外傷性脳損傷(TBI)のみを対象とし、終了している また薬も認可されているわけではないと説明

明日にも北海道大学に受診し、同じくSB623治験の医師から話しを聞く予定と。実際時間が経ってからでも、再生医療の薬は効くものか?と。

・TBIの治験では、何年経過したらだめ、というのはなかった。また岡山大の基礎研究でも、いつまでなら大丈夫というのではない。個人的意見では、適応は決

まったくものではないので、この薬や再生医療にかけたいのなら、試してみる価値はあるのでは、と説明。

SB623 の USA のホームページでは、FLAIR high 画像が劇的によくなつた画像がのっていると。

・Champion case である可能性が高く、そこまで劇的に効く薬やメカニズムではないと考えると説明。

脊髄に注入するなど、治験が始まるのであれば参加したいと。アメリカでも投与はできると思うが、と伝えたが、治療のチャンスがあり、受けるなら日本で受けたいと。

→ 納得して帰られた。

その後、

- ・イタリアで幹細胞移植の治験も聞いてきた (MS に対する neural stem cell の治験)
- ・北大の川堀先生 (脳外) にも会って、細胞移植の再生医療の話も聞いた。

【本日の来院目的】

・今までアメリカで診療を受けていたが、信頼できずアメリカを離れることになった。そのため、日本かイギリスに永住したいと考えていると。2008 年頃からアメリカの病院で各種検査を受けてきたが、読影レポートでも記載してあるのに、10 年以上ちゃんとして治療してくれなかつた。ドイツ、インドでは MS と言われ、リツキサンを施行したら調子もよくなつて (両側顔面領域の知覚低下など)。早く適切な治療をして欲しかつたと。アメリカでは MRI を施行するときにも、頸部・腰部に 2 力所の信号変化の lesion や左視神経炎があるのに、わざと lesion 以外のところを撮られて、問題ないです、と言われたことで信用できなくなつた、と。

【Indraprastha Apollo hospital の紹介状】

34 歳男性、システムエンジニア。

2007 年 頭痛、四肢遠位のしびれと疼痛が出現。歩行障害あり。倦怠感

2008 年 (23 歳)、持続する痛みに対し、2-3 年間は NSAIDs 処方されていた。

頸椎症からくる頭痛とされていた。

12 月 MRI で両側淡蒼球に T2 高信号あり。

2010年 うつ状態に対し、electric convulsive therapy 施行。

側頭葉、前頭葉などに急激に再発回数が増加し、症状が進行してきていると本人は感じている。

2012年（27歳）、治療後から左視力低下→両側視力低下（視神経炎の疑い）。

2014年、2015年に EEG, MRI

2017年（32歳）4月、頸椎MRIでTh1, Th2レベルに高信号あり。左優位両上肢に筋力低下が進行。歩行障害と視力障害が残存。淡蒼球に高信号。

同年9月よりmPSLパルスを数回施行し、視力は軽度改善したが、四肢筋力低下および歩行障害は改善しなかった。（ドイツ）効果は3-4週間持続したが、その後

フィンゴリモド5日間内服→IFN- β （隔日投与）数ヶ月投与したが明らかな改善はなかった。

2018年施行のVEPでは、軽度視神経炎の所見であった（再発か後遺症かは明らかでない）。

現在は歩行障害あり、杖歩行。視力障害、四肢の感覚障害は残存。

2018年5月施行の頸椎MRI

2018年秋から（33歳）、Dimethyl Fumarate 240mg 2C/day 内服開始したが、症状の進行がみられ、血漿交換療法を施行。

紹介状に記載されている診察所見では、四肢全感覚障害、MMT 4レベルの四肢筋力低下あり、失調性歩行、左上下肢で運動失調（筋力低下を考慮しても失調様か？）、Romberg陽性。

VEP：両側で潜時延長（130ms）

症状の進行と複数回の再発あり、SPMSと診断された。

2019年1月15日（34歳）から、5月毎にリツキシマブ（1000mg）投与開始。

LP

2018-2019 VEP 進行

てんかん

【内服薬】

Shelcal 500mg once daily

Tyo 60K 1T once a week

Felicita 1T once daily

Cap Becosule 1C once daily

A) 病歴からは、現在の症状は、再発の後遺症のようにも思われる。症状進行の詳細を確認。

抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体測定

LP test

Report for immigration

他の Dr. の見解や、治療の必要性についての記載が必要。

NEUROLOGIE BERLIN-MITTE

Friedrichstraße 185
10117 Berlin (Mitte)

Telefon 030·44 88 60 2
Telefax 030·42 80 92 72

praxis@neurologie-berlin-mitte.de
www.neurologie-berlin-mitte.de

Neurologie Berlin-Mitte · Friedrichstr. 185 · 10117 Berlin

Berlin, 06.12.2018

To whom it may concern

Mr Narendra Nirmal Jana, * 27.10.1984, Markgrafenstr. 68, 10969 Berlin

I hereby confirm that Mr Narendra Nirmal Jana suffers from multiple sclerosis. The clinical course was relapsing remitting in the first years of the disease and seem now to develop into a secondary-progressive course (as could be expected in a progressive neurological disorder). So, there is an urgent need for continuous medication. Mr Narendra Nirmal Jana is currently on dimethyl-fumarate (Tecfidera) 240mg twice a day.

Sincerely


Dr. med. S. Klaffke
Neurologist

Discharge Summary

Dept. of NEUROLOGY

General Information

UHID	APD1.0010961238	Patient Identifier	DELIP240818
Ward/Bed No	4th Floor Tower-III , 4th floor T3 ward, Bed no:4429		
Name	Mr. NARENDRA NIRMAL JANA		
Age	34Yr 2Mth 20Days	Sex	Male
Address	usa, Other-City-United States of America, Other-State-United States of America		
Primary Consultant	Dr. P N RENJEN NEUROLOGY		
Admission Date	14-Jan-2019		
Discharge Date	16-Jan-2019		
Allergies	No known allergy		
Diagnosis	.. Secondary-progressive MS		

Present Illness

History of Present Illness

Mr. NARENDRA NIRMAL JANA, a 34 years old software engineer came to IAH with history of secondary-progressive MS (diagnosed outside) and has been under treatment with multiple disease modifying agents with progressive clinical deterioration and multiple acute attacks since 2017. Patient's symptoms started in 2008 with headache, tingling and numbness and persistent pain in distal extremities of both upper and lower limbs. He was on NSAIDS for persistent pain for initial 2-3 years. Vision impairment started in 2012 which was suggestive of optic neuropathy. MRI cervical spine in Jan 2017 showed hyperintensity in cord (both T1 and T2). Patient



developed weakness in both limbs (left more than right) since 2017 April associated with difficulty in walking and visual impairment persisted. Multiple pulses of intravenous methylprednisolone was administered since October 2017. His vision showed mild improvement but limbs weakness and difficulty in walking persisted. He was treated with Fingolimod (for 5 days) then subcutaneous interferon beta (alternate day) for several months with no significant improvement. He also underwent plasmapheresis in 2018. VEP in 2018 was suggestive of mild optic neuropathy. Patient is presently having persistent difficulty in walking and needs a stick occasionally for activities of daily living. His sensory symptoms of tingling, numbness and paraesthesia in bilateral hands and feet persists as his visual impairment. He is presently on Tab Dimethyl Fumarate 240 mg twice daily since last 4-5 months, but his symptoms have progressed. Patient is now admitted under Dr. P N Renjen (Sr. Consultant, Neurology) for further evaluation and management.

Clinical Examination

On Examination	Afebrile Pulse Rate: 80/minute Blood Pressure: 110/70 mmHg Respiratory Rate: 16/minute No clubbing / cyanosis / pedal edema / icterus / pallor / lymphadenopathy Chest: Bilateral clear CVS: S1, S2 Normal / No murmur / rub / gallop P/A: Soft, No tenderness, No distension CNS: Conscious, alert Speech normal EOM full Left sided grip 40% Right sided grip 60% DTR (+) all four limbs Power RUL 4+/5, LUL 4/5 RLL 4+/5, LLL 4/5 Decreased pain, temperature and vibration sensation in bilateral limb (left > right) Proprioception / Joint position sensation impaired bilateral feet Ataxic gait Finger-nose and heel-knee test positive in left side Romberg's test positive Plantars bilateral flexor
-----------------------	---

Course In The Hospital & Discussion

After admission, serial MRI Brain and MRI Spine studies (done outside) were reviewed. His VEP and other previous

reports were reviewed. Routine investigations were WNL except mildly raised serum alkaline phosphatase (139) and low 25 (OH) D3 level (8.80). VEP study showed bilateral prolonged latencies (130 ms). The progressive disease courses with clinical deterioration and radiological progression was noted and a diagnosis of secondary-progressive MS was discussed in details with patient. After discussion with patient, intravenous Rituximab (1000 mg) was administered on 15/01/2019 and he tolerated the medication well. Patient is now being discharged in stable condition with advise for readmission after 2 weeks for second pulse of intravenous Rituximab.

ADVICE ON DISCHARGE

Diet	Normal diet
Physical Activity	As tolerated
Discharge	Tab Shelcal 500 mg per orally once daily for 3 months
Medication	Tab Tayo 60 K 1 tab per orally once a week for 3 months Tab Felicita OD 1 tab per orally once daily for 1 month Cap Becosule 1 cap per orally once daily for 3 months MRI Brain and Whole spine with contrast
Follow Up	Review in physician office with Dr. P N Renjen with MRI Brain and whole spine report after 7 days with prior appointment. Please confirm your appointment on +911126925858 / 26925801 / 29871060/1061.

AVAIL OF APOLLO HOME SAMPLE COLLECTION SERVICE (DELHI & NCR COVERED)

MONDAYS TO SUNDAYS : 7 AM – 5 PM

PLEASE CALL 011-29871090 & BOOK YOUR APPOINTMENT

Please note that Home Collection is complimentary

Pending Reports	Kindly bring a copy of your bill to collect the pending reports from gate no-4(from respective labs & Gate No:7 for Radiology Reports)on week days,Monday to Saturday(8am-8pm)and Sunday(8am-2pm)
------------------------	---

**IF you have any of the following symptoms, please contact your doctor or our CMO on
+911126925888 / 26825555 / 29872001/2003**

1. Fever Of 101°F
2. Onset of new pain or worsening of previous pain.
3. Vomiting.
4. Breathing difficulty.
5. Altered level of consciousness.
6. Discharge from the operative wound.
7. Worsening of any symptoms.



India's First Internationally Accredited Hospital
Indraprastha Apollo Hospitals

Sarita Vihar, Delhi - Mathura Road, New Delhi - 110 076 (INDIA)

Tel. :91-11- 26925858, 26925801, Fax : 91-11-26823629, Emergency Telephone No. : 1066

Website : www.apollohospdelhi.com

8. Other significant concerns.

Please visit our website: www.apollohospdelhi.com

Dr. P N RENJEN
NEUROLOGY
Primary Consultant


Registrar/Resident

Please understand your discharge prescription from your doctor before using the medicines.

You can contact Emergency Room Physician **INDRAPRASTHA MEDICAL CORPORATION LIMITED** at 26925858 or 1066.

Typed by 145073



India's First Internationally Accredited Hospital

Indraprastha Apollo Hospitals

Sarita Vihar, Delhi - Mathura Road, New Delhi - 110 076 (INDIA)

Tel. :91-11- 26925858, 26925801, Fax : 91-11-26823629, Emergency Telephone No. : 1066

Website : www.apollohospdelhi.com



Hospital Angeles
TIJUANA

Dr. Francisco A. Gutiérrez Manjarrez

Medicina Interna • Neurología • Neurofisiología

Universidad Nacional Autónoma de México

Ced. Prof. Neurología: 6926514

Tijuana, Baja California, April 22, 2019.

I have evaluated Jana Narendra, a 34-year-old man diagnosed with multiple sclerosis relapse-remission but more recently secondary progressive.

There is no significant family history, no diabetes mellitus, no high blood pressure, no tobacco, no allergies or recent traumas. He is a non drinker and non recreational drug user and never has been historically. His records indicate normal developmental milestones and above average aptitude prior to clinical presentation of MS.

The clinical manifestations that began in 2009, with sensory and motor symptoms (he presented with a lack of physical feeling along his inner palms, face, and legs with occasional immobility from late 2008 to 2012), and presenting with T1 intensities in the basal ganglia bilaterally and a small region of hypointensity noted to the right of the fourth ventricle on T1 weights images in a December 18- 2008 MRI. He was untreated for MS from 2009 to 2015, but his 2012 brain MRIs shows atrophy of his posterior brain during this period of time. An image of his optic nerve taken in 2012 shows optic neuropathy, the optic disk being pale in both eyes.

He does have seizures, without having semiology, his EEGs on March, 2016 show the focal point of sharp waves over the posterior, temporal, and prefrontal brain lobe. His EEGs show "interictal epileptiform discharges from the right hemisphere of the brain with a predominance to fronto-temporal region". At that time it was thought that probably secondary effect of MS.

I evaluated him for the first time on June 27, 2017 with sensory and motor symptoms that affect the function of the left side of the body, with a decrease in the visual acuity of the left eye that occurs due to the relapse of symptoms in April 2017.

The physical examination found blood pressure of 120/80 mmHg, heart rate of 70, weight of 50 kg. Conscious, reactive, with diminished visual acuity of left eye, strength 5/5 on the right side, 4/5 on the left side, decreased sensitivity of the left half of the body, generalized 2+ reflexes, with slight dysmetria and left dysdiadochokinesia.

During his clinical evolution, Jana has required administration of methylprednisolone four times in ER due to relapses characterized by exacerbation of sensory and motor symptoms, last time a month before plasmapheresis is performed in September 14, 2018. His ER presentations are similar in presentation with "hypoactive reflexes, slowed finger to nose, altered physical sensitivity and difficulty walking" and "fixation ocular disturbance and nystagmus, hypoesthesia entire left body halftone, decreased reflex status left" and "finger-pointing" difficulties are examples. Plasmapheresis is performed in Mexico City due to inefficacy of methylprednisolone and the treatment is followed up with Tecfidera 240 mg 2 times per day. He has several brain magnetic resonances, cervical and dorsal spine showing generalized volume decrease, with more evidence in the cervical spine. He also has studies of visual evoked potentials where left optic neuritis and optometry study showing optic neuropathy in both eyes reported in August 2018.

There are T2 lesions typical of MS along his posterior brain, corpus collosum, and mild features of Dawson's in his MRIs from September to current MRIs. Prior to giving methylprednisolone there were also contrast enhanced T1 intensities in his August, 25- 2017 MRI along his cervical column and globus pallidus bilaterally similar to the 2008 MRI which responded to an application of methylprednisolone. The response is reduced T1 intensities in his September 2017 brain and cervical MRIs.

1/2

He also has FDG PET in March, 2016 that show evidence of hypometabolic activity of bilateral posterior parietal lobes, temporal lobes, precuneus and posterior cingulate gyrus suggesting neurodegenerative of these regions with secondary effect of Multiple Sclerosis.

A neuropsychological report dated August 11- 2018 indicates reduced processing speed with his executive functioning and decision making mostly preserved. Tests for visual attention and task switching is below cut off. Tests with respect to global functioning, memory functioning, attention span, and language are average.

His condition worsened by December of 2018 and it was determined by a comparison of several MRI images from August 2017 to December of 2018 (brain and cervical spine) that that he suffers from secondary progressive MS.

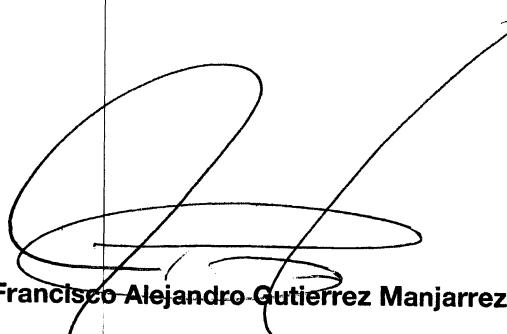
Another VEP done in January shows bilateral optic neuritis, correlating well with his presentation of secondary progressive MS.

With the progression of his condition he consulted with several hospitals in Europe and finally presented his case to a neurologist in New Delhi, India; Dr. Pushpendra Renjen, whose neurology team determined that he does indeed have secondary progressive MS. The doctor repeated the VEP test and showed that his optic neuropathy is also progressing, bilateral with significant delays in both eyes. He was administered Rituximab at a dose of 1 gram separated by 2 weeks (January 15- and 29- of 2019) and has been progressively recovering since January of 2019 with his condition stabilizing with the more clinically effective medications (monoclonal antibodies).

His next IV of rituximab is scheduled on July or August of 2019.

Actually, Jana is currently stable due to Rituximab, with an EDSS 1.5 scale, under medical treatment and surveillance.

Considering the progressive nature of his MS I consider it important to continue with follow-up studies such as MRI of the brain, cervical spine and thorax with gadolinium every 3 to 6 months, general laboratories every 2 months to evaluate liver, kidney and blood function and not to suspend its established treatment.



Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez

2/2

Neurophysiology Division**Indraprastha Apollo Hospitals, New Delhi , 110044, INDIA**www.apollohospdelhi.com +91 11 2987-3021, 2692-5858***Department of Neurosciences***

Name: Mr. Narendra Nirmal Jana
Address: I.P-265391;Apd1.10961238;;Bd-4404
Gender: Male
Ref. Physician: Dr.P.N.Renjen

Patient ID: 00034553
Age : 34 y
Date : 16/Jul/2019

Background of MS admitted for Rituximab Rx.

Full field pattern reversal VERs from either eye were modestly well replicable. The major positive peak P100 latency was prolonged at 130 ms left eye, and 133 ms right eye.

IMPRESSION :::

Pattern VERs reveal bilateral demyelinating optic neuropathy, right eye slightly more affected than left eye.



dr. bhanu pant, mbbs, md(med), dm(neuro)
sr. consultant, neurology (neurophysiology)
drbhanupant@gmail.com ; bhanupant@hotmail.com

Mr. Narendra Nirmal Jana

PR-VER Amp3

34 y

Using Sets

VEP Plus # 1
18:02:43

Switch:

STOP Rate: ▲ 1.3 Hz ▼

Simulator: 1015/2015/Mipro

Average: Off

N: 19

Montage Amplifier Markers Stimulator Measurement General Notes

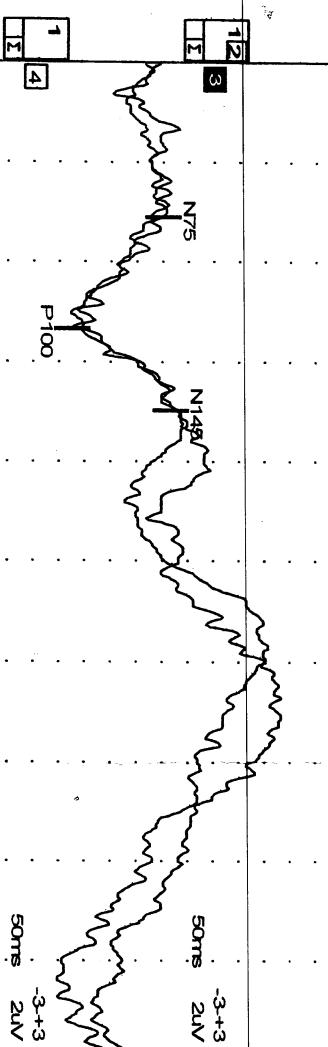
FULL FIELD PATTERN REVERSAL VER:

1

1

1

2



LEFT EYE MEASUREMENTS				
Text	Lat	Lat	Lat	PP Amp
N75	ms	ms	ms	uV
LT	77.5	130	168	6.20

Σ ▲ ▼

◀ ▶

Edit: Off



Mexico City to April 10, 2019

To Whom It May Concern:

By means of the present report that finds me taking care of the patient Narendra Jana of 34 years of age whom is carrier of demyelinating disease of the type of multiple sclerosis, recurrent variety, remitting.

The patient presented a picture of left optic neuritis, which was initially managed with methylprednisolone 1 gm IV every 24 hours for 3 days, approximately 2 months after which he presented improvement, but later he presented paresthesia and dysesthesia in the left extremities, subsequently presenting with weakness mainly in the hand and later in the left leg.

Historical
The first ER presentation where appropriate medications are given is in September 19th 2017 in Hospital Angeles, Mexico City preceded by a brain, cervical MRI with contrast on August 25th 2017. The August 25th 2017 MRI shows T1 enhanced lesions in the cervical spine and a T1 intensity in the globus pallidi (basal brain) with T2 intensities in the cervical spine. The patient presenting with "acute pain 9/10, low back. And left thoracic limb, associated to numbness and paraesthesia in the same distribution" and "difficulty for walking and sitting discomfort, with only tolerance of laying position". Methylprednisolone is administered for 5 days to a positive response.

A MRI was done immediately thereafter in September 25th 2017 with contrast that shows a reduction of T1 intensities in cervical column and basal brain; there are T2 intensities in the FLAIR image sequences image along corpus callosum and posterior brain (occipital lobe) in the series with mild features of Dawson fingers.

ER
In the next appointments was with similar clinical presentation and his subsequent MRI images showed increase of demyelinating lesion and cervical atrophy

At the initial examination, we documented marked decreased mentation papilla pallor in the left eye, and a little bit nystagmus when he looking to the left side, as well as motor and sensory deficits in the left body with an EDSS 4.5 rating, the last resonance performed 2 and a half months ago showed an increase in lesion load and a neuropsychological reports dated August 11th 2018, indicated reduced processing speed with his executive functioning and decision making mostly preserved. Tests for visual attention and task switching is below cut off. Tests with respect to global functioning, memory functioning, attention span, and language are average.

Based on the above, it was decided to start treatment with plasmapheresis for which required Niagara type catheter placement, as well as hospitalization in infusion center to apply 3 plasmapheresis sessions consisting of 2-volume replacement with 5% immunoglobulin 2 bottles per liter without complication, however despite the medications given the positive effects were only transient (lasting only a few months); it was determined why this was the case. In a comparison between the MRIs taken in January 10th 2017, September 25th 2017, May 30th 2018, and August 28th 2018 it was shown that the patient has progressive atrophy of the cervical column, indicating that it is a progressive form of MS that would only have temporary relief and limited efficacy from medications for relapse remitting MS.



The diagnosis of Secondary Progressive MS is reiterated by Dr. Hugo Navarrete Baez, Dr. Francisco Manjarrez, and me. Another VEP is done to verify this in the next hospital setting.

So, rituximab was administered following a blood test and JV Virus test at a dose of 1 gram separated by two weeks (two times) as the starting dose. The neurologist in India also did a VEP test to show the progressive optic neuropathy, which shows latency in both eyes now (only left eye before) due to demyelinating optic neuropathy, correlating well with the diagnosis of secondary progressive MS. Another dose of rituximab will be administered in 6 months.

The present is given at the request of the interested party and for the purposes that are convenient for him; I remain of you for any medical information related to our patient.

Sincerely,