

Cervikálna myelitída: koincidencia dvoch autoimunitných chorôb

**MUDr. Miriam Fedičová, doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.,
MUDr. Lívia Ridzoňová, MUDr. Marianna Vitková, PhD.,
prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN**

Neurologická klinika UNLP a LF UPJŠ v Košiciach

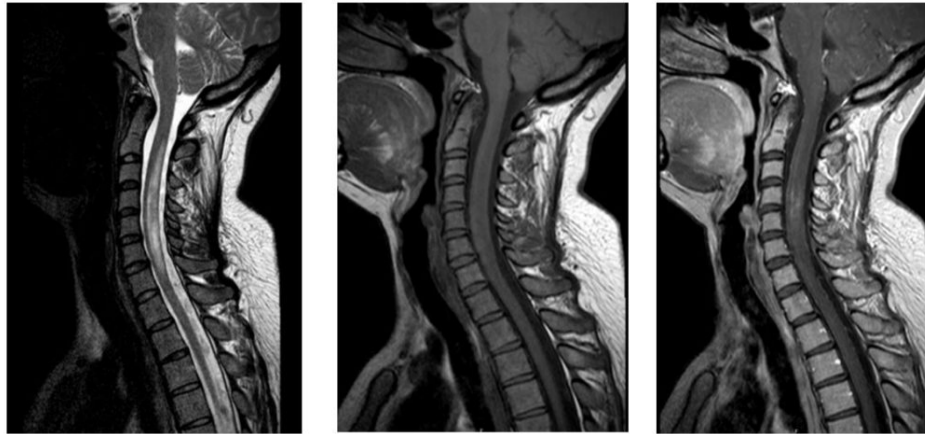
Úvod

Systémový lupus erythematosus (SLE) je chronické autoimunitné ochorenie s multiorgánovým postihnutím. V posledných rokoch sa ukázalo, že u pacienta so SLE prítomné neurologické symptómy môžu súvisieť aj s iným autoimunitným neurologickým ochorením, akým je spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD). Správna a včasná diagnostika koincidence týchto dvoch chorôb je dôležitá z pohľadu manažmentu liečby, ktorá významne ovplyvní prognózu pacienta.

Kazuistika

Prezentujeme prípad 38-ročnej ženy, ktorá je od 17. roku života (od roku 2000) v dispenzárnej starostlivosti a liečbe reumatológom pre systémový *lupus erythematosus* (SLE). SLE sa u nej manifestoval intersticiálnym pľúcnym postihnutím, epizodickou artritídou, lupusovou nefritídou a sekundárnym Sjögrenovým syndrómom s autoprotílátkovou aktivitou. Pacientka bola v januári 2022 hospitalizovaná na Neurologickej klinike UNLP a UPJŠ LF Košice pre subakútny vývoj slabosti a bolesti ľavej hornej končatiny (HK). Paréze ľavej ruky predchádzala dvojtýždňová bolesť ľavej HK, ktorá sa postupne zhoršovala. V objektívnom neurologickom náleze pri prijatí dominovali poruchy citlivosti ľavej HK – parestézie a alodýnia, centrálna monoparéza ľavej HK s akcentom akrálne mierneho stupňa. Magnetická rezonancia (MR) cervikálneho úseku miechy zobrazila v úrovni C3 – C6 edematózne rozšírenú miechu, so zvýšeným signálom v T2 váženom obraze centrálne a viac v zadnej časti od úrovne C2 po C7, edém postihoval viac ako 2/3 priemeru miechy. V T1 váženom obraze bez zmeny signálu natívne, post-kontrastne bol v T1 obraze *enhancement* v úrovni C4 – C5 nepravidelného, skôr pruhovitého tvaru. V cerebrospinálnom moku bol nález cytoproteínovej disociácie (lymfocytárna pleiocytóza s výrazne zvýšenou bunkovou aktivitou s minoritným zastúpením neutrofilov), nebola potvrdená intratekálna oligoklonová produkcia IgG, typ D 2/2 – zrkadlový obraz (likvor/sérum) 2 IgG gradientov miernej intenzity. Krvný obraz a biochemický skríning bol v medziach normy. Realizovanými mikrobiologickými vyšetreniami nebol dokázaný infekčný agens (sérologicky, PCR ani kultiváciou). Konzultovaný infektológ vylúčil infekčnú etiológiu. Doplnené MR mozgu zobrazilo dve T2 hyperintenzívne lézie v ľavej mozgovej hemisfére lokalizované v periventrikulárnej oblasti. Vizuálne evokované potenciály a optická koherentná tomografia boli v norme. RTG hrudníka a USG abdomenu vylúčili patologické ložiskové zmeny. Na základe klinického obrazu, výsledkov vyšetrenia likvoru a MR nálezov (**obrázky 1 až 5**) bol stav hodnotený ako neinfekčná transverzálna myelitída pri systémovom lupuse. Počas hospitalizácie bola podaná pulzná dávka metylprednizolónu (celkovo 5-tisíc mg) intravenózne s perorálnym pokračovaním kortikoterapie.

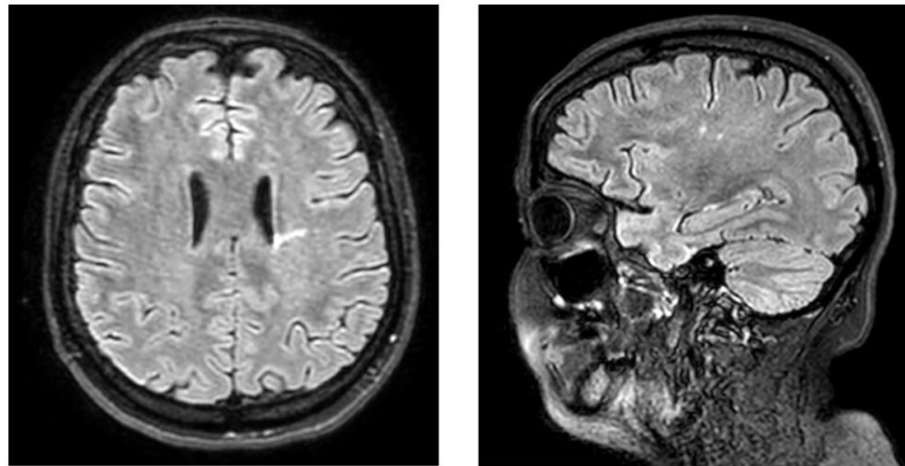
Obrázky 1 – 3: MR C miechy 01/2022, sagitálne – T2Vo: zvýšený signál centrálne a viac v zadnej časti v úrovni C2 – C7, T1Vo: bez zmeny signálu, T1Vo + k. I.: akcentovanejší enhancement v úrovni C4 – C5 nepravidelného tvaru



(zdroj: Archív Neurologickej kliniky UNLP a UPJŠ LF Košice).

Iniciovaná bola aj liečba neuropatickej bolesti pregabalinom s postupnou titráciou dávky.

Obrázky 4 a 5: MR mozog 01/2022, v transverzálnej rovine FLAIR, v sagitálnej rovine FLAIR: dve hyperintenzívne lézie v ľavej mozgovej hemisfére, lokalizované periventrikulárne.



(zdroj: Archív Neurologickej kliniky UNLP a UPJŠ LF Košice).

Aj napriek uvedenej liečbe došlo u pacientky počas hospitalizácie k progresii neurologického deficitu v zmysle objavenia sa poruchy citlivosti v dermatóme od Th5 až po Th10 charakteru obručovitých hyperestézií, pridružila sa akrálna frustná centrálna paréza aj pravej HK a zvýraznila sa centrálna paréza ľavej HK. Na kontrolnom MR vyšetrení C miechy (**obrázky 6 – 8**) s časovým odstupom sedem dní bol nález transverzálnej myelitídy v parciálnej regresii (cca o 40 %) oproti ostatnému vyšetreniu. MR Th miechy bolo bez myelopatie. S prihliadnutím k zhoršovaniu klinického stavu bola podaná liečba intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG v celkovej dávke 140 g) s dobrým terapeutickým efektom. Pacientka ostáva naďalej v našej observácii s plánovaným klinickým a rádiologickým monitorovaním.

Výsledky sérových protilátok ukázali vysokú pozitivitu protilátok triedy IgG (CBA a nepriama imunofluorescencia) proti akvaporínu 4 (AQP4 – IgG), protilátky proti myelínovému oligodendrocytárnemu glykoproteínu (MOG – IgG) boli negatívne. Preto sme prehodnotili diagnózu ako koincidienciu systémového *lupus erythematosus* a spektrum ochorení *neuromyelitis optica* (NMOSD) s obrazom cervikálnej myelitídy. Pacientke sme navrhli liečbu monoklonálnou protilátkou proti povrchovému znaku B lymfocytov (CD20) – rituximab (i. v. podanie dvoch infúzií s 1,0 g rituximabu v intervale dvoch týždňov alebo štyri raz týždenne podané dávky 375 mg/m² telesného povrchu), ktorá podlieha schváleniu Ministerstva zdravotníctva SR.

Tabuľka č. 1: Diagnostické kritériá pre myelitídu (Transverse myelitis Consortium working group, 2002)

Diagnostické kritériá pre transverzálnu myelitídu
Kritériá pre dg transverzálnej myelitídy (idiopatickej alebo spojenej s iným ochorením)
- Rozvoj senzitívneho, motorického alebo autonómneho postihnutia na miechovej úrovni - Obojstranné symptómy (môžu byť aj asymetrické) - Jasne definovaná hranica poruchy citlivosti - Vylúčenie kompresívnej etiológie pomocou MR alebo CT myelografie - Zápalový proces/postihnutie dokázané pomocou pleiocytózy v likvore alebo intratekálnej produkcie IgG alebo vysycovania lézie pomocou kontrastnej látky - Doba progresie klinických príznakov do ich maxima trvá dlhšie ako 4 hodiny a menej ako 21 dní
Diagnózu transverzálnej myelitídy vylučuje
- Anamnéza ožiarenia miechy v posledných 10 rokoch - Jasná distribúcia lézie v oblasti povodia prednej spinálnej artérie - Abnormálny prietok na povrchu miechy zodpovedajúci arteriovenóznym malformáciám
Diagnózu idiopatickej transverzálnej myelitídy vylučuje
- Sérologický alebo klinický dôkaz systémového ochorenia (sarkoidóza, Sjögrenov sy, SLE, Behcetova choroba) - CNS manifestácia syfilisu, boreliózy, HIV, HTLV-1, mykoplazmovej infekcie a inej infekcie - Nález na MR mozgu podporujúci diagnózu sclerosis multiplex - Anamnestický údaj o prekonanej optickej neuritide

Diskusia

Myelitídy predstavujú etiologicky heterogénny syndróm a možno ich deliť na idiopatické transverzálne myelitídy a sekundárne myelitídy spôsobené iným ochorením.

Obrázky 6 – 8: MR C miechy 01/2022 (s časovým odstupom sedem dní), sagitálne T2Vo, T1Vo, T1Vo + k. I.: parciálna regresia patologických edematózných – zápalových zmien v rozsahu C3 po úroveň C6/C7



(zdroj: Archív Neurologickej kliniky UNLP a UPJŠ LF Košice).

V našej prezentovanej kazuistike u 38-ročnej ženy s anamnézou systémového lupus a sekundárneho Sjögrenovho syndrómu sa v priebehu dvoch týždňov rozvíjali miechové symptómy korelujúce s patologickými ložiskovými zmenami viditeľnými na magnetickej rezonancii miechy v C úseku (**tabuľka 1**). U našej pacientky bola v klinickom náleze prítomná kombinácia neurologických porúch, predovšetkým svalovej slabosti, porúch citlivosti a bolesti vyžarujúce v príslušnom miechovom segmente. V MR obraze sa

nachádzala lézia v rozsahu viacerých miechových segmentov (longitudinálna extenzívna transversálna myelitída – LETM) s postihnutím temer celého prierezu miechy. Realizovanými mikrobiologickými vyšetreniami bola vylúčená vírusová, bakteriálna, parazitárna, ako aj paraneoplastická príčina transversálnej myelitídy. Sekundárna myelitída môže byť súčasťou manifestácie systémových autoimunitných chorôb, akou je i systémový *lupus erythematosus*. Mechanizmus vzniku myelitídy pri SLE má viacero vysvetlení, napríklad mechanizmom vaskulitídy, v kombinácii s trombózou a ischémiou, avšak v patogenéze myelitídy sa môžu uplatniť aj protilátky proti akvaporínu – 4, ktoré boli dokázané aj u našej pacientky.

Tabuľka č. 2: Diagnostické kritériá pre NMOSD (podľa Wingerchuk/a kol., IPND, 2015)

Diagnostické kritériá pre NMOSD
Diagnostické kritériá pre NMOSD s protilátkami AQP4-IgG 1. Najmenej jeden hlavný klinický prejav 2. Pozitívne protilátky AQP4-IgG 3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz
Diagnostické kritériá pre NMOSD bez protilátok AQP4-IgG alebo NMOSD bez známeho stavu AQP4-IgG 1. Najmenej dva hlavné klinické prejavy, ktoré sú výsledkom jedného alebo viacerých atakov a spĺňajú všetky z nasledujúcich požiadaviek: a) najmenej jeden klinický prejav musí byť optická neuritída, akútna myelitída alebo LETM, alebo syndróm <i>area postrema</i> b) diseminácia v priestore (dva a viac odlišných základných klinických prejavov) c) splnené vedľajšie MR kritériá 2. Negatívne protilátky AQP4-IgG 3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz
Hlavné klinické prejavy 1. optická neuritída 2. akútna myelitída 3. syndróm <i>area postrema</i> 4. akútny kmeňový syndróm 5. symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický syndróm s NMOSD typickými diencefalickými léziami v MR 6. symptomatický cerebrálny syndróm s typickými mozgovými léziami pre NMOSD
Vedľajšie MR kritériá NMOSD bez protilátok AQP4-IgG a NMOSD s neznámym stavom AQP4-IgG 1. optická neuritída: vyžaduje v MR: a) normálny nález alebo iba nešpecifické zmeny bielej hmoty, alebo b) prítomnosť hyperintenzívnej lézie optického nervu v T2 obraze alebo enhancujúcu léziu v T1 obraze presahujúcu vyše polovicu dĺžky optického nervu alebo zahŕňa optickú chiazmu 2. akútna myelitída: intramedulárna lézia presahujúca tri segmenty (LETM) alebo miechová atrofia presahujúca vyše tri segmenty u pacientov s anamnézou prekonanej akútnej myelitídy 3. syndróm <i>area postrema</i>: lézie postihujúce <i>area postrema</i>/dorzálna medulla 4. akútny kmeňový syndróm: periependymálne kmeňové lézie

Systémový *lupus erythematosus* sa manifestuje postihnutím CNS u 50 % pacientov. Častejšie je postihnutie mozgu, myelitída je vzácna, s výskytom u 2 – 3 % pacientov so SLE. Myelitída môže byť prvým prejavom lupusu, vyskytuje sa častejšie v aktívnej fáze choroby, ale aj v remisii SLE. Myelitída u pacientov so SLE je často prejavom NMO/NMOSD asociovanej so SLE. V prípade našej pacientky sme zistili myelitídu typu LETM, optickú neuritídu sme nedokázali. Pozitivitou protilátok proti AQP4-IgG, myelitídou (LETM) a nálezmi na magnetickej rezonancii naša pacientka spĺňala diagnostické kritériá pre NMOSD podľa Wingerchuka z roku 2015 (**tabuľka 2**).

Záver

U všetkých pacientov so SLE, u ktorých vznikne myelitída alebo optická neuritída, je potrebné myslieť na asociáciu SLE

s NMO/NMOSD a mali by byť vyšetrené protilátky proti AQP4-IgG a MOG-IgG. Liečba myelitíd sa riadi vyvolávajúcou príčinou. Vysoké dávky kortikoidov intravenózne a plazmaferéza sú terapiou prvej voľby pri akútnych exacerbáciách NMOSD, v rámci prevencie ďalších relapsov sú indikované a účinné monoklonálne protilátky (rituximab, satralizumab, inebilizumab, eculizumab).

Touto kazuistikou sme chceli upriamiť pozornosť neurológov i reumatológov na možnú koincidenciu humorálnych autoimunitných ochorení: SLE a NMOSD. Včasná diagnostika koexistujúcich autoimunitných ochorení je dôležitá pre výber správnej imunoterapie, ktorá svojím mechanizmom účinku liečebne ovplyvní obe choroby.

Zoznam skratiek

AQP4v - IgG	Protilátky proti akvaporínu 4
CBA	Cell-based assays
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HK	Horná končatina
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus type 1
IPND	International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders
IgG	Imunoglobulíny triedy G
IVIG	Intravenózne imunoglobulín
LETM	Longitudinally extensive transverse myelitis lesions
MOG - IgG	Protilátky proti myelínovému oligodendrocytárnemu glykoproteínu
MR	Magnetická rezonancia
NMO	Neuromyelitis optica
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
SLE	Systémový lupus erythematosus

Literatúra

1. Beh, Shin C et al. Transverse myelitis. *Neurologic clinics* vol. 31, no.1, 2013.
2. D. P. D'Cruz, S. Mellor-Pita, B Joven et al., Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies, *The Journal of Rheumatology*, vol. 31, no. 2, p. 280, 2004.
3. D. M. Wingerchuk, B. Banwell, J. L. Bennett et al., International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, *Neurology*, vol. 85, no. 2, pp. 177-189, 2015.
4. V. A. Lennon, D. M. Wingerchuk, T. J. Kryzer et al., A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis, *The Lancet*, vol. 364, no. 9451, p. 2106, 2004.
5. B. G. Weinshenker and D. M. Wingerchuk, Neuromyelitis spectrum disorders, *Mayo Clinical Proceedings*, vol. 92, no. 4, pp. 663-679, 2017.
6. N. Borisow, M. Mori, S. Kuwabara, M. Scheel, and F. Paul, Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis, *Frontiers in Neurology*, vol. 9, p. 888, 2018.
7. A. Iyer, L. Elson, R. Appleton, and A. Jacob, A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica, *Autoimmunity*, vol. 47, no. 3, p. 154, 2014.
8. K. Takahashi, Systemic lupus erythematosus with neuromyelitis optica, *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, vol. 05, no. 2, 2014.

Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.