

Emilia Pilchowska-Ujma¹, Szymon Jurga¹, Paweł Leśniak¹,
Wojciech Wierzchołowski², Wojciech Kozubski³

Received: 10.05.2016

Accepted: 01.06.2016

Published: 30.06.2016

Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego jako pierwsza manifestacja kliniczna tocznia rumieniowatego układowego – opis przypadku

Transverse myelitis as the first clinical manifestation of systemic lupus erythematosus – case report

¹ Kliniczny Oddział Neurologii, Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego Sp. z o.o. w Zielonej Górze, Zielona Góra, Polska

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego Sp. z o.o. w Zielonej Górze, Zielona Góra, Polska

³ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Emilia Pilchowska-Ujma, Kliniczny Oddział Neurologii, Wojewódzki Szpital Kliniczny, ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra, tel.: +48 68 329 64 85, e-mail: emipil@o2.pl

Streszczenie

Ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego to patologiczny stan, który prowadzi do uszkodzenia struktur rdzenia kręgowego. Jest to rzadka manifestacja tocznia rumieniowatego układowego, pojawiająca się u 1–2% chorych. Przeważnie występuje w krótkim czasie od ustalenia rozpoznania, zwykle w pierwszych pięciu latach trwania choroby. W artykule zaprezentowano przypadek 35-letniego mężczyzny, dotychczas zdrowego, u którego nagle wystąpiły: pogorszenie samopoczucia, zlewne poty, bóle głowy, bóle kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym, opasujące zaburzenia czucia na tułowiu oraz trudności w oddawaniu moczu i stolca. Rezonans magnetyczny kręgosłupa wykazał długoodcinkowe zapalenie rdzenia kręgowego. W celu ustalenia etiologii schorzenia przeprowadzono liczne badania laboratoryjne i obrazowe. Na podstawie kryteriów Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology – SLICC–ACR 2012 rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy. Niezwłocznie wdrożono leczenie pulsami glikokortykosteroidów i uzyskano satysfakcjonującą poprawę. Omawiany przypadek pokazuje, że poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego może być pierwszą manifestacją kliniczną tocznia rumieniowatego układowego. Autorzy zwracają uwagę na konieczność wczesnego rozpoznania, ustalenia etiologii schorzenia i określenia ryzyka nawrotu, gdyż wpływa to na rokowanie.

Słowa kluczowe: poprzeczne zapalenie rdzenia, toczeń rumieniowaty układowy, mielopatia, autoprzeciwciała

Abstract

Acute transverse myelitis is a pathological condition leading to the damage of the spinal cord's structures. It is also a rare manifestation of systemic lupus erythematosus affecting 1 to 2% of patients. It usually occurs shortly after the diagnosis is established, most often within the first five years of the disease. This article reports a 35-year-old man, with no history of any diseases, who suddenly had the following signs and symptoms: deterioration of mood, hyperhidrosis, headaches, thoracic-lumbar spine pain, sensory disorders around the torso, difficulties urinating and defecating. Magnetic resonance imaging of the spine revealed long-segment myelitis. In order to establish the aetiology of the disease, a number of laboratory and imaging examinations were performed. Based on the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology criteria – SLICC–ACR 2012, systemic lupus erythematosus was diagnosed. The patient was subjected to glucocorticosteroid pulse therapy without delay, and eventually improved satisfactorily. The reported case shows that transverse myelitis may be the first clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. The authors have highlighted the necessity of an early diagnosis as well as establishing the disease's aetiology and determining the risk of relapse, as all three affect prognosis.

Key words: transverse myelitis, systemic lupus erythematosus, myelopathy, autoantibodies

WSTĘP

Ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (*acute transverse myelitis*, ATM) to patologiczny stan, który powoduje uszkodzenie struktur rdzenia kręgowego: neuronów czuciowych, ruchowych i autonomicznych (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002). Skutkiem tych uszkodzeń jest nagle pojawienie się objawów porażenia lub niedowładu, odgraniczonych zaburzeń czucia i dysfunkcji zwieraczy. ATM występuje z częstością 1–4/1 mln populacji ogólnej na rok, najczęściej u osób 10–20-letnich i około 40. roku życia; może jednak rozwinąć się w każdym wieku, niezależnie od płci (Fischer, 2006).

Etiologia schorzenia jest zróżnicowana. ATM najczęściej obserwuje się w przebiegu choroby zakaźnej (około 50% przypadków, 1–3 tygodnie od początku infekcji, zazwyczaj górnych dróg oddechowych), procesu alergicznego albo demielinizacyjnego, chorób układuowych tkanki łącznej lub zespołu paraneoplazmatycznego. U około 10% chorych nie udaje się ustalić przyczyny zachorowania – przypadki te są klasyfikowane jako postać idiopatyczna (Bhat *et al.*, 2010; Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002). Jeśli chodzi o układowe choroby tkanki łącznej, ostre zapalenie rdzenia najczęściej występuje w przebiegu toczenia rumieniowatego, rzadziej – w przebiegu pierwotnego lub wtórnego zespołu antyfosfolipidowego.

Toczeń rumieniowaty układuowy (*systemic lupus erythematosus*, SLE) jest zapalną chorobą tkanki łącznej; charakteryzuje się tworzeniem autoprzeciwciał, które prowadzą do postępującego niszczenia tkanek i narządów. W przebiegu toczenia dochodzi do zajęcia wielu układów, w tym ośrodkowego układu nerwowego (Kotyła, 2015). Objawy neurologiczne i/lub psychopatologiczne występują u połowy pacjentów. Mielopatia jest jedną z rzadszych manifestacji choroby, obecną u około 1–2% chorych. Poprzeczne zapalenie rdzenia może być pierwszą manifestacją kliniczną SLE. Pojawia się u około 40% chorych z mielopatią toczeniową – w większości przypadków krótko po rozpoznaniu choroby podstawowej, zwykle w pierwszych pięciu latach jej trwania (Bhat *et al.*, 2010; Nardone *et al.*, 2015).

Mechanizm powstawania zmian zapalnych w rdzeniu w przebiegu toczenia nie został jeszcze poznany. Przypuszcza się, że za rozwój zmian rdzeniowych odpowiadają zapalenie naczyń i zakrzepy tworzące się w tętnicach, co prowadzi do martwicy niedokrwiennej rdzenia (Nardone *et al.*, 2015). W mielopatii toczeniowej zmiany zapalne mogą obejmować niewielki odcinek rdzenia. W ostatnich latach pojawia się wiele opisów podłużnego zapalenia rdzenia kręgowego (*longitudinal myelitis*), czyli sytuacji, gdy zmiany zapalne zajmują więcej niż cztery segmenty rdzenia (Espinosa *et al.*, 2010). Bez względu na liczbę segmentów objętych procesem zapalnym większość autorów nadal używa terminu „poprzeczne zapalenie rdzenia” na określenie wszystkich przypadków mielopatii (Łukjanowicz i Brzosko, 2009).

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestopięcioletni mężczyzna, bez chorób przewlekłych w wywiadzie, został przyjęty do Oddziału Neurologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze w trybie pilnym z powodu pogorszenia samopoczucia, zlewnych potów, bólów głowy, bólów kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym, opasujących zaburzeń czucia na tułowiu oraz trudności w oddawaniu moczu i stolca – objawy te wystąpiły poprzedniego dnia. Trzy tygodnie wcześniej pacjent przeżył złamanie kostki bocznej prawej; przez 11 dni przyjmował niskocząsteczkową heparynę (Clexane®) w dawce profilaktycznej 40 mg.

W dniu przyjęcia w badaniu przedmiotowym stwierdzono niedowład spastyczny kończyn dolnych IV/V stopnia według Lovetta i zaburzenia czucia powierzchniowego na tułowiu; ocena dna oka nie wykazywała odchyłań od stanu prawidłowego. Wykonano badanie kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) – uwidoczniło długoodcinkowe poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego od poziomu C5 do Th10 (ryc. 1 i 2). Płyn mózgowo-rdzeniowy był klarowny, wodojasny, cytoza – 16/μl, stężenie białka – 42,7 mg/dl, stężenie IgG – wysokie: 76,1 mg/l (norma 6,3–33,5). Prążki oligoklonalne nieobecne, zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nie wykazano wzmożonej aktywności markerów zapalnych: CRP, prokalcytoniny, OB.

Z uwagi na początkowo nieznaną etiologię zapalenia rdzenia włączono leki steroidowe (metylprednizolon – Solu-Medrol®, 1 g/dz. przez 5 dni), leki przeciwwirusowe (acyklowir 3 × 750 mg/dz. *i.v.*) oraz antybiotyki (ceftriaksone 2 × 2 g/dz. *i.v.*). Rozpoczęto także rehabilitację.

W kolejno wykonywanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukopenię do 2,1 tys./μl (norma 4,0–10,2), obniżoną liczbę erytrocytów – 3,93 mln/μl (norma 4,2–6,5) oraz zaburzenia krzepnięcia krwi: APTT wydłużone do 66,9 s (norma 22–40 s), INR 1,42 (norma 0,85–1,25) i niską aktywność czynnika VIII – 21,6% (norma 50–150%). Po konsultacji hematologicznej pobrano szpik z talerza kości biodrowej. W badanym preparacie rozpoznano odczyn mieloblastyczny.

W celu ustalenia etiologii zapalenia rdzenia wykonano liczne badania laboratoryjne i obrazowe. W MRI mózgu nie uwidoczniło ognisk demielinizacyjnych ani innych zmian patologicznych. W surowicy nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw antygenom wirusów HIV, CMV, HCV. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie wykryto patogenów wirusów HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV, HHV-6. Badanie surowicy wykazało zwiększone miano przeciwciał przeciw *Borrelia* w klasie IgG i IgM, potwierdzone testem Western blot; nie stwierdzono obecności tych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pacjent był konsultowany przez specjalistę chorób zakaźnych – rozpoznano boreliozę i zalecono leczenie dożylnie ceftriaksone w dawce 2 g na dobę przez 28 dni.



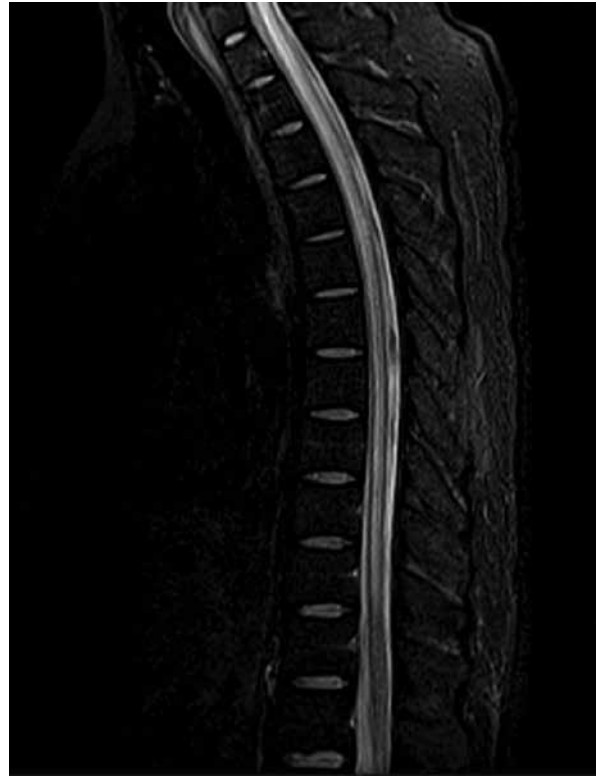
Ryc. 1. Obraz MR szyjnego odcinka kręgosłupa: sekwencja TSE, obraz T2-zależny z saturacją sygnału z tkanki tłuszczowej (fat-sat) – zmiany obrzękowe rdzenia kręgowego szerzące się w dół od poziomu C5–C6

Z uwagi na możliwe autoimmunologiczne tło ATM wykonano badania krwi w kierunku obecności autoprzeciwciał. Badania te wykazały podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA – 1:320 (norma poniżej 1:100), w tym obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) i antygenowi Smith (anty-Sm), charakterystyczne dla SLE. Nie stwierdzono obecności: pozostałych przeciwciał anty-ENA, m.in. anty-Ro (SS-A); autoprzeciwciał takich jak czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów; przeciwciał antyfosfolipidowych – antykardiolipinowych i przeciwko β 2-glikoproteinie. Dodatkowo otrzymano negatywne wyniki podstawowych markerów nowotworowych, przeciwciał onkoneuronalnych i przeciwko akwaporynie 4.

Badania radiologiczne klatki piersiowej i echokardiografia były prawidłowe. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej oprócz nadmiernie wypełnionego pęcherza moczowego nie wykazano patologii.

Stan chorego poprawił się po drugiej dawce metyloprednizolonu. Po dwóch tygodniach hospitalizacji pacjenta wypisano do domu z utrzymującymi się niewielkimi zaburzeniami mikcji. Zalecono leczenie doustne preparatami steroidowymi (Encorton[®] 10 mg/dz.) i chlorochiną (2 × 250 mg/dz.).

Mężczyznę skierowano do Oddziału Reumatologii, gdzie ostatecznie potwierdzono rozpoznanie choroby układowej. Po trzech miesiącach wykonano kontrolne badanie MRI kręgosłupa, które wykazało prawidłowy obraz



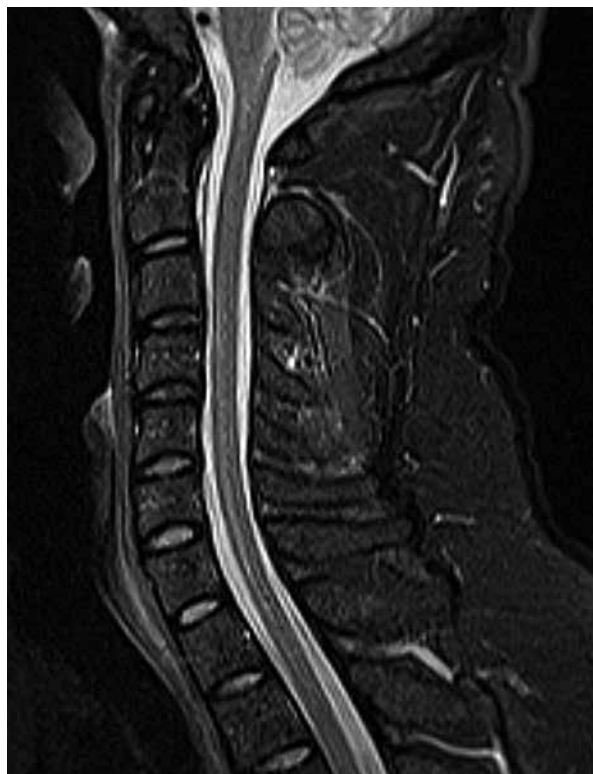
Ryc. 2. Obraz MR piersiowego odcinka kręgosłupa: sekwencja TSE, obraz T2-zależny z saturacją sygnału z tkanki tłuszczowej (fat-sat) – zmiany obrzękowe rdzenia kręgowego szerzące się w dół od poziomu C5–C6 i obejmujące piersiowy odcinek rdzenia

rdzenia kręgowego (ryc. 3 i 4). W ciągu 12 miesięcy obserwacji nie stwierdzono nawrotu choroby.

OMÓWIENIE

U opisywanego pacjenta wystąpiło zapalenie rdzenia kręgowego związane z inną chorobą – toczeniem rumieniotwornym układowym. Rozpoznanie ATM ustalono na podstawie kryteriów podanych przez Transverse Myelitis Consortium Working Group w 2002 roku. Chory prezentował klasyczny obraz kliniczny: obustronne osłabienie siły mięśniowej kończyn, zaburzenia czucia i dysfunkcję zwieraczy. W pierwszej kolejności wykorzystano badania neuroobrazowe rdzenia kręgowego w celu wykluczenia ucisku na struktury nerwowe. Badania te uwiarydliły zmiany zapalne obejmujące wiele segmentów rdzenia. Najczęstszą lokalizacją zmian zapalnych są odcinki szyjny i piersiowy (Nardone *et al.*, 2015).

Opisywany chory miał klasyczne symptomy zapalenia rdzenia, lecz (oprócz leukopenii) nie występowały inne objawy kliniczne charakterystyczne dla toczenia: zmiany skórne i w obrębie błon śluzowych, choroba nerek, zapalenie błon surowiczych, zapalenie stawów, drgawki, objawy psychopatologiczne, neuropatia. Rozpoznanie SLE ustalono po wykluczeniu innych możliwych przyczyn zapalenia rdzenia,

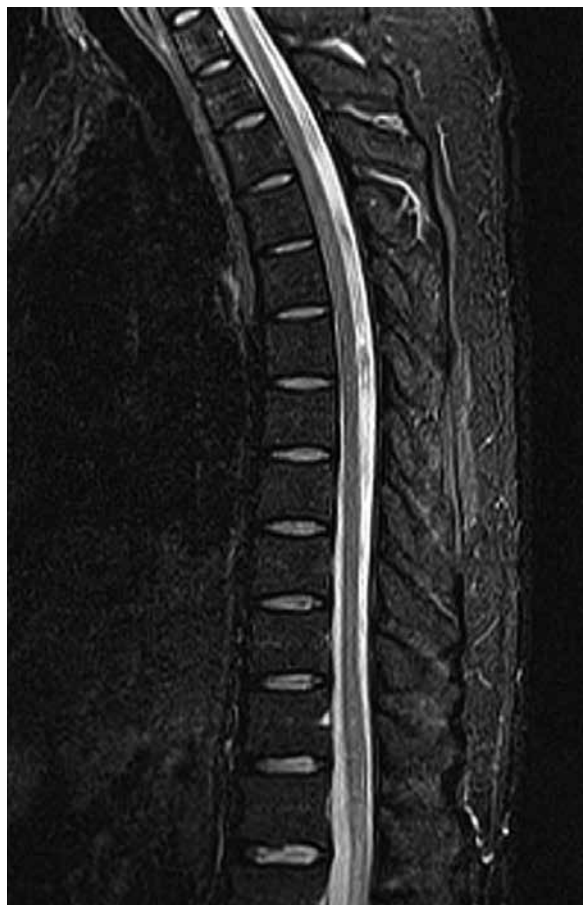


Ryc. 3. Obraz MR szyjnego odcinka kręgosłupa: sekwencja TSE, obraz T2-zależny z saturacją sygnału z tkanki tłuszczowej (fat-sat) – badanie kontrolne po zakończeniu leczenia, wskazujące na całkowite ustąpienie zmian w obrębie rdzenia kręgowego

na podstawie obecności markerów immunologicznych, zaburzeń hematologicznych i zajęcia rdzenia kręgowego przez proces zapalny. Chory spełniał 4 spośród 12 kryteriów klasyfikacyjnych toczenia rumieniowatego układuowego według Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology – SLICC–ACR 2012, których używa się niekiedy jako kryteriów diagnostycznych.

Najczęstszymi objawami zapalenia rdzenia u pacjenta z toczeniem są: osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych (70%), ograniczone („ciężte”) zaburzenia czucia (47%), gorączka (21%), ostre zatrzymanie moczu (16%), ból brzucha lub okolicy lędźwiowej (30%) (Menor Almagro *et al.*, 2015). W literaturze przedmiotu do 2013 roku opisano około 37 przypadków współistnienia toczenia z zapaleniem rdzenia i około 7 przypadków zapalenia rdzenia jako pierwszego objawu SLE (Huang *et al.*, 2013; Nardone *et al.*, 2015).

Mielopatia to jedna z rzadszych neurologicznych manifestacji toczenia, obecna u 1–2% osób z SLE. Jest zwykle jednym z pierwszych objawów: występuje w pierwszych pięciu latach trwania choroby (Bhat *et al.*, 2010; Nardone *et al.*, 2015). W przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym ATM należy ustalić etiologię schorzenia – duże znaczenie mają tutaj badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i markery immunologiczne. Pleocytoza powyżej 50 komórek



Ryc. 4. Obraz MR piersiowego odcinka kręgosłupa: sekwencja TSE, obraz T2-zależny z saturacją sygnału z tkanki tłuszczowej (fat-sat) – badanie kontrolne po zakończeniu leczenia, wskazujące na całkowite ustąpienie zmian w obrębie rdzenia kręgowego

w 1 μ l sugeruje tło zakaźne (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002). Obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 wskazuje na schorzenia z kręgu choroby Devica (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) oraz ma wartość predylekcyjną w przewidywaniu nawrotów poprzecznego zapalenia rdzenia (Bhat *et al.*, 2010; Nardone *et al.*, 2015). Około 80% pacjentów z toczeniem prezentuje jednofazowy przebieg zapalenia rdzenia (Lu *et al.*, 2008). Dane z literatury, często rozbieżne, wskazują na stosunkowo częste nawroty – od 20 do 55%. Najczęściej do nawrotu dochodzi w ciągu kilku, kilkunastu miesięcy od pierwszego epizodu mielopatii (Łukjanowicz i Brzosko, 2009; Nardone *et al.*, 2015). Ryzyko nawrotu jest większe u pacjentów z podłużnym zapaleniem rdzenia, wysokim mianem przeciwciał ANA, obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi i przeciwciałami anty-Ro (Lu *et al.*, 2008; Scott *et al.*, 2011; Tomietto *et al.*, 2007). Płeć męska i rasa kaukaska sprzyjają łagodnemu i jednofazowemu przebiegowi choroby. U opisywanego chorego nie stwierdzono przeciwciał zwiększających prawdopodobieństwo nawrotu.

Strategie leczenia ATM w przebiegu chorób układowych są nadal przedmiotem dyskusji. Z uwagi na rzadkość tego schorzenia nie ma wytycznych dotyczących terapii. Agresywne leczenie podjęte w pierwszych dwóch tygodniach poprawia rokowanie (Lu *et al.*, 2008). U prezentowanego pacjenta – ze względu na relatywnie łagodne objawy kliniczne – zastosowano glikokortykosteroidy w pulsach dożylnych z kontynuacją doustną. W surowicy nie stwierdzono przeciwciał zwiększających ryzyko nawrotu zapalenia rdzenia, dlatego nie włączono agresywnego leczenia immunosupresyjnego. W literaturze zaleca się stosowanie w cięższych przypadkach metyloprednizolonu i cyklofosfamidu dożylnie. Opisywane są także pozytywne efekty leczenia za pomocą wymiany osocza (plazmafereza) i dożylnego podawania mieszanych immunoglobulin ludzkich (Espinosa *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2013; Scott *et al.*, 2011). U osób z poprzecznym zapaleniem rdzenia i przeciwciałami NMO-IgG należy rozważyć zastosowanie rituximabu w celu zmniejszenia liczby nawrotów (Scott *et al.*, 2011). Rokowanie jest niesatysfakcjonujące: tylko 14% chorych z podłużnym zapaleniem rdzenia całkowicie powraca do zdrowia (Espinosa *et al.*, 2010).

WNIOSKI

Zapalenie rdzenia współistniejące z chorobami autoimmunologicznymi występuje rzadko. W większości przypadków ma niekorzystne rokowanie – jedynie niewielka część chorych w pełni odzyskuje zdrowie. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta ze względnie łagodnym przebiegiem choroby i dobrą reakcją na zastosowane leczenie. Istotne są wczesne ustalenie rozpoznania, zdefiniowanie przyczyny zapalenia rdzenia i określenie ryzyka nawrotu choroby – wpływa to na wybór relewantnej terapii. Leczenie powinno się rozpocząć możliwie szybko, co istotnie poprawia odległe rokowanie. Istnieje potrzeba prowadzenia randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby opracować wytyczne co do postępowania w przypadku pacjentów z ostrym zapaleniem rdzenia kręgowego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bhat A, Naguwa S, Cheema G *et al.*: The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A395–A399.
- Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S *et al.*: Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 246–256.
- Fischer U: Ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2006; 2: 32–36.
- Huang LK, Chung CC, Chen BZ *et al.*: Systemic lupus erythematosus presented as extensive longitudinal myelitis. *Acta Neurol Taiwan* 2013; 22: 67–71.
- Kotyła P: Co neurolog powinien wiedzieć o toczniu rumieniowatym układowym? *Neurologia po Dyplomie* 2015; 10: 26–33.
- Lu X, Gu Y, Wang Y *et al.*: Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus* 2008; 17: 323–328.
- Łukjanowicz M, Brzosko M: Zapalenie rdzenia kręgowego w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. *Przegląd literatury. Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 67–73.
- Menor Almagro R, Ruiz Tudela Mdel M, Girón Úbeda J *et al.*: Myelitis transverse in Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: presentation of 3 cases. *Reumatol Clin* 2015; 11: 41–44.
- Nardone R, Fitzgerald RT, Bailey A *et al.*: Longitudinally extensive transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 129: 57–61.
- Scott TF, Frohman EM, De Seze J *et al.*: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology: Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77: 2128–2134.
- Tomietto P, Annese V, D'agostini S *et al.*: General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1461–1472.
- Transverse Myelitis Consortium Working Group: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59: 499–505.