

Poprzeczne zapalenie rdzenia u chorej na toczeń rumieniowaty układowy – opis przypadku

Transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus – case report

Małgorzata Łukjanowicz, Agnieszka Dąbrowska-Zimoń, Lidia Ostanek, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

Słowa kluczowe: poprzeczne zapalenie rdzenia, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie trzustki.

Key words: transverse myelitis, aseptic meningitis, systemic lupus erythematosus, pancreatitis.

Streszczenie

Opisano przypadek 20-letniej chorej, u której w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (TRU) wystąpiły objawy zajęcia układu nerwowego w postaci poprzecznego zapalenia rdzenia, poprzedzone aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Leczenie glikokortykosteroidami było powikłane ostrym zapaleniem trzustki. Rok po pierwszym epizodzie obserwowano zaostrzenie aktywności TRU i nawrót poprzecznego zapalenia rdzenia. Przedstawiono wyniki badań płynu mózgowo-rdzeniowego pobieranego w czasie zaostrzeń choroby, porównano występowanie autoprzeciwciał w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Summary

We report a case of a 20-year-old women diagnosed as systemic lupus erythematosus (SLE) with central nervous system involvement. She suffered from aseptic meningitis followed by transverse myelitis. The treatment with corticosteroids was complicated with acute pancreatitis. One year after the first episode of myelitis, exacerbation of SLE resulted in relapse of transverse myelitis. In this report we present a review of results of cerebrospinal fluid analysis and comparison of autoantibody titers in serum and cerebrospinal fluid.

Wstęp

Zajęcie układu nerwowego należy do stosunkowo częstych objawów u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), ale aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz mielopatia są zaliczane do rzadko występujących powikłań TRU [1, 2]. Mielopatia występuje u 1–3% chorych na TRU [3, 4]. Najczęściej przebiega w postaci poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego [5]. W ostatnich latach opisano również pojedyncze przypadki podłużnego zapalenia rdzenia kręgowego, w którym zmiany zapalne są obecne na dłuższym odcinku i obejmują kilkanaście segmentów rdzenia [6, 7]. Na skutek zmian zapalnych w rdzeniu dochodzi

do uszkodzenia wszystkich części układu nerwowego: ruchowej, czuciowej i autonomicznej, co powoduje porażenie mięśni, cięte zaburzenia czucia i zaburzenie funkcji zwieraczy.

Opis przypadku

Chora, lat 20, była wiosną 2004 r. 2-krotnie hospitalizowana na oddziałach chorób zakaźnych z powodu gorączki, obrzęku stawów, bólu głowy, sztywności karku, zaburzeń widzenia i nadwrażliwości na światło. Po początkowo, opierając się na wyniku badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego oraz dodatniego wyniku odczynu lateksowego, rozpoznano meningokokowe za-

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Łukjanowicz, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, PAM, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 41, faks +48 91 424 33 44, e-mail: mlukja@sci.pam.szczecin.pl

palenie opon mózgowo-rdzeniowych (tab. I). Podczas drugiej hospitalizacji u chorej rozpoznano TRU. W 3. dobie leczenia pulsami z metylprednizolonu obserwowano kliniczne i laboratoryjne objawy ostrego zapalenia trzustki. Po wykluczeniu innych przyczyn przyjęto, że prawdopodobną przyczyną tego zapalenia była terapia glikokortykosteroidami (GKS), które odstawiono.

Pacjentka podczas wywiadu w dniu przyjęcia do Kliniki Reumatologii zgłaszała skargi na osłabienie, gorączkę, ból i obrzęk stawów, sztywność poranną, zaburzenia ostrości widzenia w oku prawym. W badaniu przedmiotowym z odchył od stanu prawidłowego stwierdzono gorączkę oraz obrzęki drobnych stawów rąk. Badaniem neurologicznym nie stwierdzono odchył od stanu prawidłowego. W badaniach laboratoryjnych obserwowano: leukopenię, niedokrwistość typu choroby zapalnej, przyspieszony OB, nieznacznie zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, obniżenie stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza. W wykonanych badaniach obrazowych z odchył od normy stwierdzono jedynie w badaniu echokardiograficznym rozwarstwienie blaszek osierdzia. Wyniki badań serologicznych z surowicy przedstawiono w tab. II.

W trakcie hospitalizacji podejmowano próby leczenia małymi dawkami GKS (prednizon doustnie, hydrokortyzon dożylnie), co każdorazowo powodowało nawrót objawów ostrego zapalenia trzustki.

Podczas pobytu w klinice nastąpiło nagłe pogorszenie kontaktu, logicznego myślenia, pojawiły się sztywność karku, szczykościsk, oczopląs poziomy, wiotkie porażenie czterokończynowe oraz cięte zaburzenia czucia od C3 w dół. Kolejny raz wykonano punkcję lędźwiową, stwierdzając w płynie mózgowo-rdzeniowym zmiany, które mogły odpowiadać neuroinfekcji (pleocytoza z przewagą granulocytów obojętnochłonnych, niskie stężenie glukozy, wysokie stężenie białka) (tab. I). W nierozcieńczonym płynie mózgowo-rdzeniowym wykonano badania serologiczne w kierunku TRU (tab. II). W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) kręgosłupa stwierdzono zmiany w rdzeniu kręgowym odpowiadające rozpoznaniu poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego (ryc. 1.).

W leczeniu stosowano: skojarzoną antybiotykoterapię, plazmaferezę oraz immunoglobuliny dożylnie (łącznie 45 g). W 3. dobie leczenia obserwowano dalsze pogorszenie stanu ogólnego oraz cechy niewydolności oddechowej, co było przyczyną zastosowania wentylacji

Tabela I. Zestawienie wyników badań płynu mózgowo-rdzeniowego

Table I. Review of cerebrospinal fluid results

Badane parametry	Wyniki badań płynu mózgowo-rdzeniowego wykonane w czasie hospitalizacji na Oddziale Chorób Zakaźnych			Wyniki badań płynu mózgowo-rdzeniowego wykonane w czasie hospitalizacji w Klinice Reumatologii
	1. doba	15. doba	25. doba	
barwa	wodojasna	wodojasna	wodojasna	mleczna, mętny
białko (n:<90 mg/dl)	54	73	68	388
glukoza (n: 55-80 mg/dl)	39	43	55	12
odczyn Nonne-Appelta	(-)	(-)	(-)	(+++)
odczyn Pande'go	(+)	(+)	(+)	(++++)
cytoza (n: <5 komórek w µl)	300	200	35	771
limfocyty	34%	52%	x	3%
monocyty	1%	3%	x	0
granulocyty	65%	45%	x	97%
preparat bezpośredni	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny
odczyn lateksowy (Meningitide-Kit)	ujemny	dodatni	x	x
posiew płynu mózgowo-rdzeniowego	ujemny	ujemny	ujemny	ujemny

(-) – wynik negatywny

(+) – wynik pozytywny

x – nie oznaczano

mechanicznej. Po uzyskaniu ujemnych wyników badań mikrobiologicznych ostatecznie wykluczono neuroinfekcję i do leczenia dołączono deksametazon dożylnie oraz azatioprynę doustnie. Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego chorej, powrót oddechu własnego i funkcji kończyn górnych. Nie uzyskano poprawy czynności kończyn dolnych oraz funkcji zwieraczy. W czasie leczenia deksametazonem obserwowano jedynie niewielkie zwiększenie stężenia amylaz. Po wypisie kontynuowano rehabilitację oraz doustne leczenie metylprednizolonem, początkowo w skojarzeniu z azatiopryną, a następnie z hydroksychlorochiną.

Rok później wystąpił nawrót aktywności TRU w postaci jałowego zapalenia płuca prawego z obecnością wysięku w prawej jamie opłucnowej, z towarzyszącą gorączką, bólem głowy, zaburzeniami widzenia. W tym czasie, mimo starannej pielęgnacji, powstała głęboka odleżyna penetrująca do kości krzyżowej. Wykonane MRI odcinka szyjnego kręgosłupa uwidoczniło obecność hiperintensywnej zmiany w tym samym co poprzednio odcinku rdzenia kręgowego. Rozpoczęto intensywne leczenie metylprednizolonem i immunoglo-

bulinami dożylnie oraz małą dawką heparyny małączeczkowej w skojarzeniu z antybiotykoterapią. Obserwowano poprawę stanu chorej oraz regresję zmian zapalnych w obrębie rdzenia (ryc. 2.).

Głęboka odleżyna okolicy krzyżowej pogarszała stan ogólny pacjentki i uniemożliwiła rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Podjęto więc decyzję o operacyjnym zamknięciu odleżyny, połączonym z zabiegiem przesunięcia płata skórno-mięśniowego. Chora zabieg operacyjny przeżyła pomyślnie. Po wygojeniu odleżyny rozpoczęto cykliczne dożylnie leczenie metylprednizolonem oraz cyklofosfamidem.

Obecnie pacjentka porusza się na wózku inwalidzkim, funkcja kończyn górnych jest prawidłowa. Z uwagi na utrzymującą się spastyczność kończyn dolnych oraz uszkodzenie zwieraczy pęcherza, chora przyjmuje doustnie lek miorelaksacyjny, została także zakwalifikowana do zabiegu implantacji pompy baklofenowej, podającej lek bezpośrednio do kanału kręgowego. Nadal kontynuowane jest cykliczne dożylnie leczenie metylprednizolonem i cyklofosfamidem, obecnie w odstępach 3-miesięcznych.

Tabela II. Wyniki wykonanych badań przeciwciał w surowicy i nierozcieńczonym płynie mózgowo-rdzeniowym
Table II. Antibody results in serum and undiluted cerebrospinal fluid

Badane parametry	Surowica	PMR
ANA	1:640 homogeny typ świecenia	1:80 homogeny typ świecenia
SS-A/Ro	(+)	(+)
SS-B/La	(-)	(+)
ds-DNA	(+)	(+)
p/Sm	(-)	(+)
przeciwhistonowe	(+)	(+)
p/NuA	(+)	(+)
ANCA	pANCA 1:640	świecenie wskazujące na obecność ANA
p/β 2GPI	(-)	(+)
aCl IgM	miano łagodnie podwyższone	wysokie miano
aCl IgG	wysokie miano	wysokie miano
CIC C1q	(-)	x
CIC C3d	(-)	x

(-) – wynik negatywny

(+) – wynik pozytywny

x – nie oznaczano

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe

p/β2GPI – przeciwciała przeciw beta2-glikoproteinie I

SS-A/Ro – przeciwciała przeciw rybonukleoproteinie (52 kDa i 60 kDa)

SS-B/La – przeciwciała przeciw fosfoproteinie (48 kDa)

ds-DNA – przeciwciała przeciw natywnemu DNA

p/Sm – przeciwciała przeciw antygenowi Sm

p/NuA – przeciwciała przeciw nukleosomom

ANCA – przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych

aCl IgM – przeciwciała przeciwkardiolipinowe w klasie IgM

aCl IgG – przeciwciała przeciwkardiolipinowe w klasie IgG

CIC C1q – krążące kompleksy immunologiczne C1q

CIC C3d – krążące kompleksy immunologiczne C3d



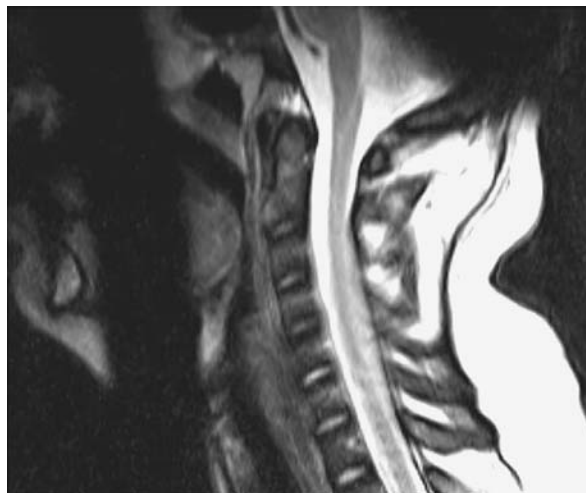
Ryc. 1. Rezonans magnetyczny szyjnego odcinka kręgosłupa w przekroju strzałkowym w projekcji T2-zależnej. Widoczna zmiana wysokosygnałowa w rdzeniu przedłużonym oraz obrzęk rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym.

Fig. 1. T2-weighted magnetic resonance imaging of cervical spine in sagittal view reveals hyperintensity area in the medulla oblongata and cervical spine oedema.

Dyskusja

U opisaney pacjentki rozpoznanie poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego w przebiegu TRU ustalono po wykluczeniu neuroinfekcji na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne: tetrapareza, z ciętymi zaburzeniami czucia odpowiadającymi poziomowi uszkodzenia nerwów ruchowych, dysfunkcja zwieraczy pęcherza moczowego i odbytu, hiperintensywna zmiana zapalna w rdzeniu widoczna w badaniu MRI oraz nieprawidłowy wynik badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego [2].

Mielopatia jest zwykle jednym z pierwszych objawów TRU bądź występuje w ciągu pierwszych 5 lat trwania choroby [8]. W pojedynczych przypadkach zapalenie rdzenia bywa poprzedzone aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [1, 6]. U 21% pacjentów z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego w przebiegu TRU obserwuje się nawroty zmian zapalnych w rdzeniu [7]. Taki przebieg choroby wystąpił u opisaney chorej.



Ryc. 2. Rezonans magnetyczny szyjnego odcinka kręgosłupa w przekroju strzałkowym w projekcji T2-zależnej wykonany po leczeniu immunosupresyjnym. Widoczna częściowa regresja zmiany wysokosygnałowej w rdzeniu przedłużonym oraz wycofanie się obrzęku rdzenia.

Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance imaging of cervical spine in sagittal view after immunosuppressive treatment. It shows partial regression of hyperintensity area in the medulla oblongata and withdrawal spine oedema.

Podczas pierwszej hospitalizacji, kierując się obrazem klinicznym oraz wynikami badań płynu mózgowo-rdzeniowego (tab. I), rozpoznano meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Po obserwacji dalszego przebiegu choroby autorzy obecnie uważają, że badanie serologiczne w kierunku zakażenia meningokokami było fałszywie dodatnie. W płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z mielopatią lub aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu TRU mogą wystąpić zmiany sugerujące rozpoznanie ropnego zapalenia opon (małe stężenie glukozy, duże stężenie białka, pleocytoza z przewagą granulocytów) [1, 9]. Podstawą do rozpoznania aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych na TRU jest uzyskanie ujemnych wyników badań mikrobiologicznych przy charakterystycznym obrazie klinicznym wskazującym na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [1, 2].

W surowicy krwi i w nierozcieńczonym płynie mózgowo-rdzeniowym pobranym w aktywnej fazie choroby oznaczono przeciwciała i immunokompleksy, które są uznawane za markery diagnostyczne i prognostyczne dla chorych na TRU. Zgodnie z naszą wiedzą nie opublikowano dotychczas podobnych wyników badań płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych na poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, natomiast ukazały się pojedyncze prace,

w których badano obecność przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu TRU [10, 11]. Istnieją wątpliwości co do metodyki i celowości wykonywania takich oznaczeń. Na uwagę zasługuje fakt, że w płynie mózgowo-rdzeniowym opisanej pacjentki stwierdzono obecność przeciwciał przeciw β 2-GP1, przeciw SS-A oraz przeciw Sm, których nie wykazano w surowicy krwi chorej, co może wskazywać na ich intratekalne tworzenie. Taką możliwość sugerują również inni autorzy [10, 11]. Miano przeciwciał przeciwdądrowych było natomiast istotnie niższe w płynie mózgowo-rdzeniowym niż w surowicy. Mimo wysokiego miana pANCA w surowicy nie stwierdzono ich obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Leczenie aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz mielopatii w przebiegu TRU jest podobne do leczenia innych postaci TRU z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Wczesne rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego i GKS poprawia odległe rokowanie pacjentów z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego [4, 8, 9, 12]. Ponadto u takich chorych niektórzy autorzy postulują również potrzebę stosowania leczenia przeciwzakrzepowego [12]. Powołują się oni na hipotezę, która głosi, że zmiany zapalne w rdzeniu wynikają z powstawania zakrzepów w naczyniach rdzenia.

U opisanej chorej nie zastosowano od początku typowego leczenia z powodu ostrego zapalenia trzustki, które wiązano z podanymi GKS. Ostre zapalenie trzustki może być zarówno sporadycznie występującym działaniem niepożądanym GKS, jak również jedną z postaci TRU, którą powinno się leczyć GKS [13]. W czasie pierwszej hospitalizacji w Klinice Reumatologii podejmowano próby leczenia różnymi preparatami GKS. Każdorazowo obserwowano nawrót objawów ostrego zapalenia trzustki. W dalszym przebiegu choroby pacjentka była leczona deksametazonem dożylnie. Obserwowano wówczas jedynie niewielkie zwiększenie stężenia amylaz w moczu. Nie wiemy, dlaczego nie doszło wówczas do nawrotu ostrego zapalenia trzustki. Niewykluczone, że było to związane ze zmianą preparatu GKS. Bardziej prawdopodobne wydaje się, że wpływ na to miała wykonana plazmafereza i podane immunoglobuliny, które spowodowały wygaszenie odczynu zapalnego w trzustce. Obecnie chora otrzymuje metylprednizolon w dużych dawkach dożylnie i lek toleruje dobrze. Również inni autorzy [14] obserwowali u chorej z TRU zwiększenie stężenia amylaz w pierwszych dniach leczenia GKS. Pomimo nasilenia objawów ostrego zapalenia trzustki kontynuowano glikokortykosteroidoterapię, uzyskując w ciągu kilku dni wyciszenie aktywności ostrego zapalenia trzustki.

W prowadzeniu chorych z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego, poza leczeniem podstawowym ważne jest również postępowanie objawowe, mające na celu m.in. zapobieganie powstawaniu odleżyń,

uszkodzeniu pęcherza moczowego w aktywnej fazie choroby, a także leczenie pęcherza neurogennego. U chorych z porażeniem rdzenia wyjątkowo łatwo powstają odleżyny z uwagi na brak ruchu, zaburzenia czucia i uszkodzenie układu autonomicznego, w tym również zwieraczy [15]. Niestety, również u naszej pacjentki przy nawrocie poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego doszło do rozwoju tego powikłania, mimo intensywnie prowadzonej profilaktyki przeciwoleżynowej oraz edukacji chorej w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Sands ML, Ryczak M, Brown RB. Recurrent aseptic meningitis followed by transverse myelitis as a presentation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 862-4.
2. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
3. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 985-92.
4. Mok CC, Lau CS, Chan EY, et al. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25: 467-73.
5. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120-4.
6. Deodhar AA, Hochenedel T, Bennett RM. Longitudinal involvement of the spinal cord in a patient with lupus related transverse myelitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 446-9.
7. Lehnhardt FG, Scheid C, Holtik U, et al. Autologous blood stem cell transplantation in refractory systemic lupus erythematosus with recurrent longitudinal myelitis and cerebral infarction. *Lupus* 2006; 15: 240-3.
8. Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y, et al. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies – the importance of early diagnosis and treatment. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 207-10.
9. Propper DJ, Bucknall RC. Acute transverse myelopathy complicating systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 512-5.
10. Baraczka K, Lakos G, Sipka S. Immunoserological changes in the cerebro-spinal fluid and serum in systemic lupus erythematosus patients with demyelinating syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 378-83.
11. Mevorach D, Raz E, Steiner I. Evidence for intrathecal synthesis of autoantibodies in systemic lupus erythematosus with neurological involvement. *Lupus* 1994; 3: 117-21.
12. Harisdangkul V, Doorenbos D, Subramony SH. Lupus transverse myelopathy: better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. *J Neurol* 1995; 242: 326-31.
13. Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. *J Rheumatol* 1998; 25: 801-6.
14. Kula Z, Lubowiecki J. Ostre zapalenie trzustki w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 397-9.
15. Chan KF, Boey ML. Transverse myelopathy in SLE: clinical features and functional outcomes. *Lupus* 1996; 5: 294-9.