

# Polyautoimunita ako významný diferenciálne diagnostický problém u pacientov so sclerosis multiplex

MUDr. Iveta Lisá, PhD.

II. neurologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika L. Déreera, Bratislava

Polyautoimunita je definovaná ako súčasný výskyt dvoch a viac autoimunitných ochorení u jedného pacienta. V prípade troch a viac ochorení hovoríme o mnohopočetných autoimunitných syndrómoch. Sclerosis multiplex je chronické, imunitne podmienené, zápalovo degeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému. Asociácia sclerosis multiplex s inými autoimunitnými ochoreniami u jedného pacienta ako prejav polyautoimunity nebýva častá, ale v prípade jej výskytu predstavuje závažný diferenciálne diagnostický problém a ovplyvňuje aj voľbu zvažovanej imunomodulačnej liečby. Na ilustráciu tejto problematiky uvádzame kazuistiky dvoch pacientov.

**Kľúčové slová:** sclerosis multiplex, reumatoidná artritída, antifosfolipidový syndróm, polyautoimunita, imunomodulačná liečba, autoimunitná tautológia

## *Polyautoimmunity as a problem of differential diagnosis in patients with multiple sclerosis*

Polyautoimmunity is defined as presence of two or more autoimmune diseases in one patient. In case of three or more syndromes we speak about multiple autoimmune syndromes. Multiple sclerosis is chronic autoimmune inflammatory degenerative disease of central nervous system. Association of multiple sclerosis with other autoimmune diseases in the same patient is not frequent, but if it occurs, it can represent a serious problem in differential diagnostic and determines substantially the choice of further immunomodulatory treatment. To illustrate this problem, we present two case reports of patients with multiple sclerosis and rheumatoid arthritis and multiple sclerosis and suspected antiphospholipid syndrome.

**Key words:** multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, antiphospholipid syndrome, polyautoimmunity, immunomodulatory treatment, autoimmune tautology

Via pract., 2017, 14(4): 193–196

## Úvod

Polyautoimunita je definovaná ako súčasný výskyt dvoch a viac autoimunitných ochorení (AIO) u jedného pacienta. V prípade výskytu troch a viac AIO hovoríme o mnohopočetnom autoimunitnom syndróme (MAS) (1). Fakt, že rôzne autoimunitné ochorenia zdieľajú viaceré genetické faktory a klinické prejavy (t. j. subfenotypy), označujeme ako autoimunitná tautológia a poukazuje aj nato, že rôzne autoimunitné ochorenia zdieľajú aj mnohé spoločné patogenetické mechanizmy (2). MAS predstavujú príklad polyautoimunity, pri ktorom sa jeden genotyp môže prejavovať odlišnými fenotypmi. Túto teóriu okrem polyautoimunity podporuje aj familiárna autoimunita, pri ktorej sa u rôznych najbližších príslušníkov jednej rodiny vyskytujú odlišné autoimunitné ochorenia (3). Sclerosis multiplex (SM) je chronické, imunitne podmienené, zápalovo degeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS). Asociácia sclerosis multiplex s inými autoimunitnými ochoreniami u jedného pacienta ako prejav polyautoimunity nebýva častá (4), ale v prípade jej výskytu predstavuje závažný diferenciálne diagnostický problém. V posledných rokoch vzhľadom na zavedenie nových liekov v liečbe sclerosis multiplex

do praxe sa jednak zvýšila účinnosť liečby tohto ochorenia, ale na druhej strane, nové lieky majú aj širšie spektrum nežiaducich účinkov, medzi ktoré patrí okrem oportúnnych infekcií aj zhoršenie už prítomných, so sclerosis multiplex asociovaných autoimunitných ochorení (5, 6), respektíve indukcia klinických prejavov sekundárnej autoimunity (7). Toto si vyžaduje pozornejšiu farmakovigilanciu u nimi liečených pacientov a zohľadnenie týchto poznatkov aj pri výbere zvažovanej terapie u pacientov so sclerosis multiplex a asociovanými autoimunitnými ochoreniami. Na ilustráciu uvedenej problematiky uvádzame nasledujúce kazuistiky.

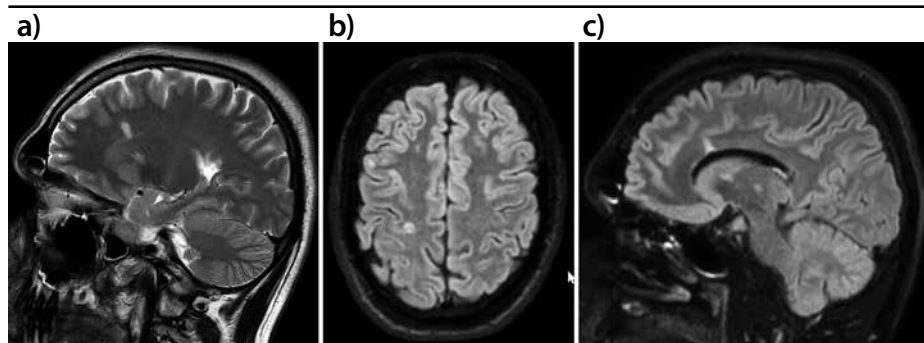
## Kazuistika 1

28-ročný muž, športovec, fajčí 8 cigariet denne, doteraz zdravý. Koncom augusta 2016 bez provokujúceho momentu vznikli parestézie stupaj s rozšírením až po brucho a gluteálnu oblasť, so spontánnou úpravou do 14 dní. Koncom septembra 2016 parestézie dlaní so šírením proximálne difúzne a pozitívny Lhermitov príznak. Vtedy pri neurologickom vyšetrení prítomná spastická kvadruparéza s pravostrannou prevahou a ľahký neocerebelárny syndróm s prevahou vľavo. Realizované pomocné vyšetrenia, krvný obraz,

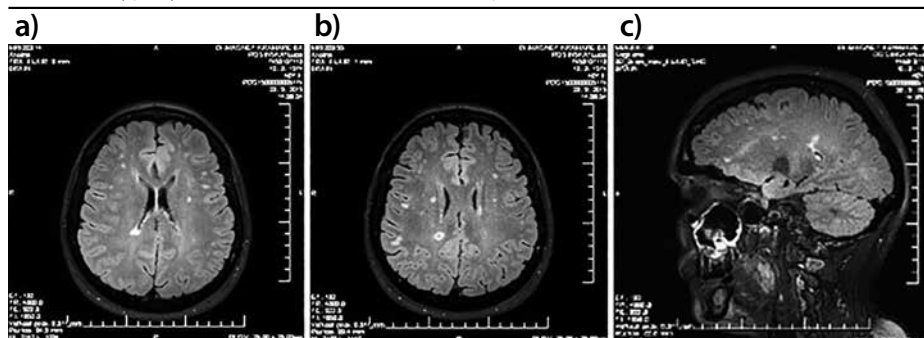
biochémia vrátane hladiny D vitamínu, vyšetrenie funkcie štítnej žľazy (fT4 a TSH), skrining systémových autoprotilátok (antinukleárne protilátky – ANA, protilátky proti hladkému svalu – ASMA, protilátky proti endotelovým bunkám – AVEA, protilátky proti parietálnym bunkám – APCA, antityreoidálne protilátky – ATA, protilátky proti retikulínu – ARA, protilátky proti priečne pruho vanému svalu – AMA), boli negatívne. Sérológia na herpetické vírusy a borélie bola negatívna. Antigliadínové protilátky – imunoglobulíny G (IgG) 83,1 U/ml/N do 15/tTG IgA aj IgG v norme. Realizované gastrofibroskopické vyšetrenie zamerané na suspektnú celiakiu bolo negatívne. Hemokoagulačné vyšetrenie kompletne negatívne až na pozitívny skrining lupus antikoagulans 1 (LA) 66,1 (norma do 44) pri negatívnych antikardiolipínových (ACLA) protilátkach opakovane.

Pre podozrenie na sclerosis multiplex na základe klinického priebehu (dva ataky ochorenia, t. j. diseminácia v čase) a objektívneho neurologického nálezu (viacložiskové postihnutie centrálneho nervového systému) sme doplnili vyšetrenia zrakových a somatosenzorických evokovaných potenciálov na vyšetrenie vodivosti vzruchu v príslušnom senzorickej systéme,

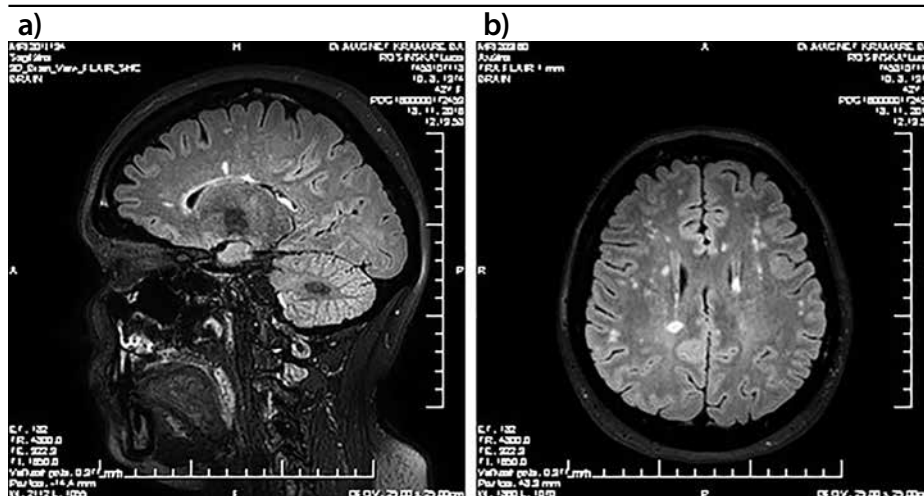
**Obrázok 1 a, b, c.** MRI mozgu – 12 lézií hypersignálnych v T2 a FLAIR periventrikulárne a paraventrikulárne supratentoriálne aj s nasadením na corpus callosum a infratentoriálne ložisko v pedunculi cerebeli vpravo a susp. i v medula oblongata vľavo



**Obrázok 3 a, b, c.** MRI mozgu (FLAIR) u pacientky po druhom ataku ochorenia, s mnohopočetnými ložiskami v typických lokalizáciách a disemináciou v priestore i čase



**Obrázok 4 a, b.** MRI mozgu november 2016



ktoré pri sclerosis multiplex obvyčajne patologickým nálezom potvrdzujú prítomnosť lézie, tieto vyšetrenia však boli nepreukazné. Pri vyšetrení cerebrospinálneho likvoru bol však nález typický pre sclerosis multiplex (neporušená hematoencefalická bariéra a prítomná intratekálna syntéza IgG, Reiberov index (RI) 1,33 IgG index 0,70 v oligoklonálnej skladbe gamaglobulínov v likvore (OCB) 6 pásov, gamaglobulíny na hornej hranici normy 11,4. Rovnako pre sclerosis multiplex bol typický aj nález na magnetickej rezonancii mozgu (obrázok 1 a, b, c) a krčnej miechy (obrázok 2).

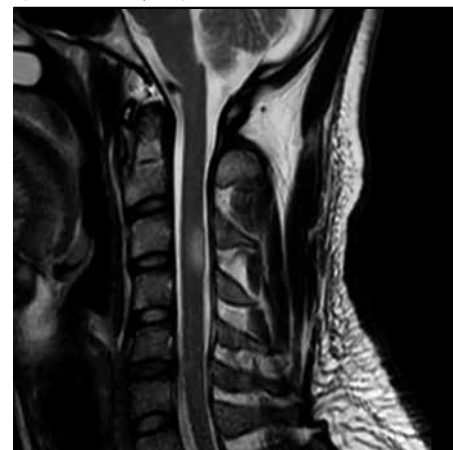
Diagnostickým záverom bola najmä na základe likvorologického nálezu a nálezu zobrazením magnetickej rezonanciou (MRI), ako

i klinického obrazu a priebehu sclerosis multiplex relaps-remitujúca forma a bola odporúčaná imunomodulačná liečba interferénom beta. Pre suspektný sekundárny antifosfolipidový syndróm (APS) konzultovaný hematológ odporučal antiagregačnú liečbu kyselinou acetylosalicylovou 100 mg denne a kontrolu LA a ACLA s odstupom času. Nálezy boli pri kontrolách vyhodnotené ako nezmenené. Pri tejto liečbe je stav pacienta stabilizovaný, bez prejavov aktivity ochorenia.

### Kazuistika 2

39-ročná žena, od 30. roku života liečená pre séropozitívnu reumatoidnú artritídu (RA) metotrexátom (MTX) 15 mg 1-krát týždenne,

**Obrázok 2.** MRI krčnej miechy: intramedulárne ložisko v C3 – 4 segmente bez enhancementu, susp. demyelinizačné a bulking disk C5/6 až protrúzia s parciálnou kompresiou C6 koreňa vpravo, bez myelopatie



metylprednizolónom 4 mg denne, v minulosti nasadený leflunomidom cca 2 mesiace, ktorý bol vysadený pre intoleranciu. Vo februári 2014 náhle rozmazané videnie, parestézie tváre a horných končatín (HK) vľavo so zhoršením reči – slovný šalát – v trvaní 5 hodín. Vyšetrenie mozgu počítačovou tomografiou (CT) bolo vtedy negatívne. V MRI boli viacpočetné hypersignálne lézie v T2 váženom obraze aj s enhancementom po kontrastnej látke a kompletne likvorologické vyšetrenie s pozitívnym OCB bolo typické pre supponovanú diagnózu sclerosis multiplex. V máji 2014 sa pridružilo neostré videnie s cefaleou, ktorá trvala do nasledujúceho dňa. Vtedy realizované kompletne vyšetrenie: krvný obraz, biochémia, hormóny štítnej žľazy (ŠŽ) v norme. Hemokoagulačné vyšetrenie v norme. Skrining systémových autoprotilátok (ANA, ASMA, AMA, APCA, ATA, ARA) negatívny, pozitívne len špecifické autoprotilátky pre reumatoidnú artritídu. Genetické vyšetrenie na trombofilné mutácie vykazovalo heterozygotný stav pre metyltetrahydrofolátreduktázu (MTHFR) A1298C a C6771, F. Leiden a FII negatívny. MRI mozgu spĺňalo diagnostické kritériá disemináciu v priestore a regresia sýtenia 2 ložísk, aktuálne bez enhancementu po kontrastnej látke. MRI cervikálnej miechy bolo negatívne. Pacientka na trvalej medikácii metotrexátom a nízkymi dávkami metylprednizolónu (pozri vyššie), sledovaná až do marca 2015, keď kontrolné MRI mozgu (obrázok 3 a, b, c) vykázalo zmnoženie ložísk bez enhancementu po kontrastnej látke. V objektívnom náleze bol pozitívny Lhermitov príznak, frustná kvadruparéza s prevahou vpravo a mierna ataxia v postoji a chôdzi. Vyčerpávajúce sú brušné reflexy. Po preliečení kúrou metylprednizolónu 5 x 500 mg sa stav zlepšil a bola

vzhľadom na suspektnú poliekovú hepatopatiu začatá imunomodulačná liečba glatiramer acetátom subkutánne.

Neskôr, v septembri 2015, absolvovala z reumatologickej indikácie kúru metylprednizolónom v dávke 1 x 250 a 1 x 125 mg pre edémy drobných kĺbov rúk, neurologicky stabilizovaná, MRI v norme do januára 2016, vtedy pribudlo na MRI malé neenhansujúce ložisko okcipitálne vlavo. Vo februári 2016 pre aktivitu reumatoidnej artritídy zvyšované dávky metotrexátu na 20 mg týždenne a metylprednizolónu na 6 mg denne. V marci 2016 elektrizácia do dx HK a intenzívny tremor v trvaní 2 dni, supponovaný novými atak ochorenia, objektívne s ľahkou kvadruparézou s pravostrannou prevahou, s pravostrannou hemihypestézou, preto preliečená metylprednizolónom 5 x 500 mg. Kontrolné MRI miechy stále bez zmien. V júni 2016 diagnostikované BPPV aj so zaľahnutím v ľavom uchu, s dobrým efektom betahistidínu. Objektívne pretrvávajúca ľahká kvadruparéza s prevahou vpravo, s pravostrannou hemihypestézou, nález nezmenený od ataku vo februári 2016. Kontrolné MRI mozgu v novembri 2016 ukázalo stacionárny nález bez nových ložísk, progresie a aktivity ochorenia, na MRI krčnej miechy normálny nález (obrázok 4 a, b).

## Diskusia

### Kazuistika 1

#### Diagnózu SM spochybňujúce nálezy:

Pozitivita skríningu LA1 opakovane pri negatívnom náleze ACLA protilátok a negatívne nálezy evokovaných potenciálov zrakových i somatosenzorických.

**Diagnózu SM podporujúce nálezy:** Nález MRI mozgu, C miechy a typický likvorologický nález.

**Diferenciálne diagnostický problém:** MRI nálezy pri SM sú nešpecifické a klinický obraz i priebeh môže byť pri SM a pri primárnom i sekundárnom APS nerozoznateľný. Výskyt antifosfolipidových protilátok a LA protilátok bol opísaný nielen pri primárnom (100 %) a sekundárnom (60 %) APS, ale i pri SM (2 – 44 %) (8).

### Kazuistika 2

#### Diferenciálne diagnostický problém:

Aktívna séropozitívna reumatoidná artritída kontinuálne liečená MTX a malými dávkami kortikoidov a prechodne, krátkodobo, i leflunomidom, pre ktorú bola u pacientky opakovane zvažovaná možnosť súvislosti MRI nálezu na mozgu s RA a jej liečbou (9). V MRI náleze pacientky v T1 váženom zobrazení prítomná tzv. „čierna diera“, ktorá poukazuje však skôr na sclerosis multiplex.

Atypický priebeh a trvanie klinických prejavov atakov ochorenia, ale s dobrým efektom kúry kortikoidov.

Negatívny nález pri vyšetrení zrakových a somatosenzorických evokovaných potenciálov napriek pozitívnym nálezom pri vyšetrení MRI a likvoru.

Negatívny nález na MRI cervikálnej miechy opakovane. MRI zmeny na mozgu, ako i pozitívita OCB v likvore bola opisovaná pri non-SM demyelinizácii CNS (9, 10).

Problém je aj s voľbou eventuálne ďalšej imunomodulačnej terapie (IMT) v budúcnosti v prípade progresie nielen MRI, ale aj klinického nálezu, ktorý je zatiaľ relatívne stabilizovaný.

## Záver

Obe kazuistiky dokumentujú, aká môže byť pri polyautoimunitu u pacienta so sclerosis multiplex diferenciálna diagnostika komplikovaná a ako treba zvažovať voľbu optimálnej imunomodulačnej liečby.

## Literatúra

1. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 147.
2. Anaya JM, R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gomez-Puerta J, Dias C, Mantilla RD, Gallo JE, Cervera R, Shoenfeld Y, Arcos-Burgos M. The Multiple Autoimmune Syndromes. A Clue for Autoimmune Tautology. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2012; 43: 256–264.
3. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. The multiple autoimmune syndromes. In: Shoenfeld Y, et al., eds. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases.* Totowa: Humana; 2008: 65–69.
4. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stu O, Sorensen PS, Cutter G, Reingold SC, Trojano M. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015; 21(3): 282–293.
5. Amschler K, Meyersburg D, Kitzke B, Schon MP, Mossner R. Onset of psoriasis upon interferon beta treatment in a multiple sclerosis patient. *EJD.* 2016; 26: 211–212.
6. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77: 290–295.
7. Ampapa R, Kopecký S. Bezpečnostní aspekty léčby relaps remitentní roztroušené sklerózy. *Neurologia pre prax.* 2016; 17(5): 263–266.
8. Ferreira S, D Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(4): 434–42.
9. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2008; 110: 905–912.
10. Chu AB, Sever JL, Madden DL, Iivanainen M, Leon M, Wallen W, Brooks BR, Lee YJ, Houff S. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases. *Ann Neurol.* 1983 Apr; 13(4): 434–9.

### MUDr. Iveta Lisá, PhD.

II. neurologická klinika LF UK a UNB  
Nemocnica akademika L. Déreya  
Limbová 5, 833 05 Bratislava  
iveta.lisa@gmail.com