

Kontrowersje dotyczące istnienia łagodnej formy choroby Devica – opis przypadku

Controversy concerning the existence of a benign form of neuromyelitis optica – case report

Urszula Ławik¹, Maciej Juryńczyk¹, Krzysztof Selmaj¹

¹ Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, PL

Streszczenie

Wstęp: Choroba Devica (neuromyelitis optica, NMO) jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego uszkadzającą głównie rdzeń kręgowy i nerwy wzrokowe. Dawniej uznawana za odmianę stwardnienia rozsianego, obecnie NMO jest klasyfikowana jako odrębna jednostka chorobowa o swoistej patogenezie związanej z reaktywnością przeciwko akwaporynie 4.

Opis przypadku: Prezentujemy przypadek 50-letniej kobiety, u której w wieku 27 lat wystąpił ostry niedowład prawej kończyny dolnej i oczopląs. Objawy ustąpiły samoistnie i pacjentka pozostała zupełnie bezobjawowa przez 14 lat. W wieku 41 lat u chorej rozwinęło się łagodne pozagałkowe zapalenie prawego nerwu wzrokowego z nieznacznym spadkiem ostrości wzroku, które ustąpiło całkowicie po dożylnym podaniu steroidów. Sześć lat później u chorej wystąpił spastyczny niedowład kończyn dolnych. W wieku 48 lat objawy nasiliły się do pełnego porażenia kończyn dolnych (EDSS 8.0). Pacjentka od tej pory porusza się przy pomocy wózka inwalidzkiego.

Wnioski: Nasz przypadek wskazuje, że kolejny rzut NMO prowadzący do znacznej niesprawności, może wystąpić po wielu latach trwania choroby o dotychczas łagodnym przebiegu. Przebieg naszego przypadku nie ułatwia zdefiniowania łagodnej postaci choroby Devica.

Słowa kluczowe: zespół Devica, zapalenie pozagałkowe nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego

Abstract

Background: Neuromyelitis optica (NMO) is a chronic demyelinating disease of the CNS affecting predominantly the spinal cord and optic nerves. Formerly considered as a variant of multiple sclerosis, NMO is now classified as a separate clinical entity with a distinct pathogenesis involving reactivity against aquaporin-4.

Case Report: We present a 50-year old female patient who at the age of 27 presented with paresis of the right lower limb and nystagmus. The symptoms resolved spontaneously and the patient was symptom-free for 14 years. At the age of 41 the patient developed right optic neuritis with a mild decrease of visual acuity improving completely after intravenous steroids. Six years later the patient presented with an acute onset of spastic paraparesis. At the age of 48 the patient developed spastic paraplegia and became restricted to bed or a wheelchair with an EDSS of 8.0.

Conclusions: Our case demonstrates that a severely disabling attack of NMO may occur in a symptom-free patient even after 20 years from the disease presentation. This report indicates that a benign form of NMO cannot be defined.

Key words: Devic disease, optic neuritis, myelitis

Otrzymano: 17-06-2013 → Zaakceptowano: 18-03-2014 → Opublikowano: 18-08-2014

✉ Urszula Ławik, ul. Matejki 8a, 25-111 Kielce, e-mail: urszulalawik@gmail.com, tel. 798386917

Wstęp

Choroba Devica (neuromyelitis optica - NMO) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN) atakującą głównie rdzeń kręgowy i nerwy wzrokowe [1]. NMO objawia się zmniejszeniem ostrości widzenia, ograniczeniem pola widzenia, zaburzeniem percepcji barw (zwłaszcza zielonej i czerwonej), a nawet ślepotą (w przebiegu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego) oraz parestezjami, osłabieniem siły mięśniowej, niekiedy porażeniem kończyn - w przebiegu zapalenia rdzenia.

Dawniej choroba Devica ze względu na zmiany o charakterze zapalnym oraz demielinizacyjnym uznawana była za rzadką i nietypową odmianę stwardnienia rozsianego (sclerosis multiplex, SM). Obecnie jest klasyfikowana jako odrębna klinicznie jednostka chorobowa. Przełomowe znaczenie w diagnostyce tego schorzenia stanowiło odkrycie u chorych z NMO przeciwciał – NMO-IgG w 2004 roku, których brak stwierdzono w surowicy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [2]. Przeciwciała skierowane są przeciwko akwaporynie 4 zlokalizowanej w OUN głównie na powierzchni astrocytów [3]. Jest to integralne białko błonowe tworzące kanały wodne. W początkowym okresie rozwoju choroby przeciwciała wiążą się z akwaporyną 4 aktywując układ dopełniacza oraz kompleks atakujący błony. Kaskada reakcji zapalnej doprowadza do śmierci astrocytów przez co wtórnie dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów i demielinizacji [4]. Przeciwciała anti-AQP4 wykrywa się u 60–90% pacjentów którzy spełniają kryteria kliniczne i radiologiczne NMO. Ich swoistość zmienia się między 90 a 100% [5, 6]. Są bardzo specyficznym markerem dla choroby Devica. Istnieje również niewielka część pacjentów seronegatywnych [7].

Aby rozpoznać chorobę Devica należy stwierdzić pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie rdzenia kręgowego oraz przynajmniej dwa z trzech dodatkowych kryteriów:

1. W obrazie rezonansowym kanału kręgowego zmianę rozprzestrzeniającą się na ≥ 3 segmenty,
2. Obraz rezonansowy mózgu nie spełniający kryteriów dla stwardnienia rozsianego,
3. Obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 [7].

Choroba Devica charakteryzuje się gwałtownym postępem i szybkim rozwojem ciężkich objawów neurologicznych. Rokowanie jest zazwyczaj niepomyślne – NMO może doprowadzić do niepełnosprawności i ślepoty [8].

Prezentowany przypadek wieloletniego okresu bezobjawowego w przypadku tego schorzenia należy do rzadkości. Obecnie istnienie łagodnej formy choroby Devica pozostaje kontrowersyjne.

Opis przypadku

50-letnia kobieta w wieku 27 lat trafiła do szpitala, z powodu niedowładu prawej kończyny dolnej i oczopląsu. Objawy te ustąpiły samoistnie i pacjentka pozostała bezobjawowa przez 14 lat. W 41 roku życia u chorej wystąpiło pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego prawego z łagodnym spadkiem ostrości

wzroku, które ustąpiło całkowicie po dożylnym podaniu glikokortykosteroidów. W przeciągu czterech kolejnych lat pacjentka przeszła trzy kolejne epizody pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono:

- Białko - 32 mg/dl,
- Pleocytoza - 3/3 μ l,
- Glukoza - 51 mg/dL.

W płynie mózgowo rdzeniowym nie wykazano obecności prązków oligoklonalnych.

Rezonans magnetyczny (MRI) mózgu i rdzenia kręgowego nie wykazało odchyień od normy. W wieku 46 lat pacjentka była hospitalizowana z powodu spastycznego niedowładu kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego. U chorej występował objaw Lhermitte'a oraz osłabienie czucia powierzchownego poniżej Th5.

W rozszerzonej skali niesprawności ruchowej (EDSS) chora została oceniona na 6,5 punktu. Po terapii Solu-Medrolem (5 g) nie uzyskano poprawy. Rozpoczęto terapię *Interferonem* β . Leczenie nie przyniosło efektu i lek odstawiono, włączając do terapii *Cyklofosfamid*. Badanie MRI kręgosłupa wykazało rozległe, aktywne zmiany o podwyższonej intensywności sygnału, układające się pasmowato. Zmiany te występują w przejściu szyjno-piersiowym, jak i na wysokości trzonu Th4–Th6 (rys 1).



Rysunek 1: Zmiany w przejściu szyjno-piersiowym oraz na wysokości trzonu Th4–Th6

Pacjentka przeszła trzy cykle plazmaferezy, po których jej stan uległ nieznacznej poprawie. W lipcu 2011 roku oznaczono w surowicy przeciwciała przeciwko akwaporynie 4. U pacjentki rozpoznano chorobę Devica i rozpoczęto leczenie *Azatiopryną*. W wieku 48 lat objawy nasiliły się do pełnego porażenia kończyn dolnych i zaburzenia funkcji zwieraczy (EDSS 8.0). Chora od tej pory porusza się przy pomocy wózka inwalidzkiego.

Diagnostyka różnicowa

Ze względu na występowanie podobnych objawów w NMO i SM niezwykle ważna jest diagnostyka różnicowa, ponieważ prognoza jak i leczenie obu tych schorzeń zasadniczo różnią się od siebie.

Płyn mózgowo-rdzeniowy w chorobie Devica cechuje się parametrami zapalnymi, często występuje przewaga granulocytów obojętnochłonnych oraz pleocytoza. W przypadku stwardnienia rozsianego w płynie mózgowo rdzeniowym zazwyczaj (w 85%) obecne są prążki oligoklonalne, których obecność w NMO stwierdza się tylko w przypadku 15%. W badaniu MRI mózgu w SM obserwujemy hiperintensywne rozsiane ogniska w chorobie Devica obraz MRI mózgu często nie wykazuje odchyłań od normy. W MRI kanału kręgowego uwidocznią rozległą, aktywną zmianę obejmującą ≥ 3 segmenty typową dla choroby Devica.

Leczenie

Glikokortykosteroidy są lekami z wyboru w leczeniu rzutu choroby Devica (metyloprednizon dożylnie 1 g przez 3–5 dni). W przypadku braku poprawy stanu neurologicznego pacjenta, można rozważyć plazmaferezę. Należy pamiętać o tym, iż leki immunomodulujące stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego (*Interferon β*) są szkodliwe w przypadku leczenia NMO – zwiększają częstość rzutów choroby [9]. W celu zapobiegania atakom tego schorzenia stosuje się leki immunosupresyjne np. azatioprynę.

Dyskusja

W literaturze opisano niewiele przypadków łagodnej formy choroby Devica. Zazwyczaj jej przebieg jest postępujący i gwałtowny. Nawrotowe epizody objawów neurologicznych występują w przeciągu 1 roku u 60% pacjentów a w przeciągu 3 lat u 90% pacjentów [1]. Zaburzenia widzenia wiążą się z gorszym rokowaniem niż w przebiegu zapalenia nerwów wzrokowych z innej przyczyny - w przeciągu 5 lat od rozpoznania choroby u więcej niż 50% pacjentów występuje ślepotą [9]. W piśmiennictwie znajdują się pojedyncze przypadki wieloletniego bezobjawowego przebiegu NMO często w przebiegu innych schorzeń autoimmunologicznych [10].

W stwardnieniu rozsianym charakteryzującym się występowaniem rzutów klinicznych oraz zmian zapalno-demielinizacyjnych w OUN zdefiniowano łagodną formę, w której nie obserwuje się poważnych zaburzeń funkcji neurologicznych w ciągu 10 lat od początku trwania choroby [11]. W dalszym ciągu trwa dyskusja czy NMO również może przebiegać łagodnie. W badaniu francuskim obserwowano przez wiele lat, 11 pacjentów z początkowo łagodnym przebiegiem NMO.

Ciężki rzut NMO występował po kilkunastu latach od rozpoznania choroby, znacznie pogarszając rokowanie chorych [12]. W naszym przypadku znaczna niesprawność związana z porażeniem kończyn dolnych wystąpiła u chorej po niespełna 20 latach od pierwszej manifestacji choroby. Nie można wykluczyć, że obserwowany początkowo „łagodny” proces chorobowy nie ulegnie zaostrzeniu i spowoduje niepełnoprawność. Obserwacja nasza nie potwierdza istnienia łagodnej formy NMO co odróżnia tę chorobę od stwardnienia rozsianego.

Wnioski

Istnienie łagodnej postaci choroby Devica pozostaje w dalszym ciągu kontrowersyjne. Nasienie objawów NMO powodujący znaczną niesprawność może wystąpić u chorego po wielu latach trwania choroby o dotychczas łagodnym przebiegu. Pewne zdefiniowanie łagodnej formy NMO jest aktualnie niemożliwe.

Bibliografia

1. Wingerchuk D. et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 53(5):1107–14, 1999.
2. Lennon V.A., Wingerchuck D.M., Kryzer T.J. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 364:2106–12, 2004.
3. Lennon V.A., Kryzer T.J., Pittock S.J. et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 202:473–7, 2005.
4. Papadopoulos M., Verkman A.S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurology*, 11:535–44, 2012.
5. Waters P., Jarius S., Littleton E. et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*, 65:913–9, 2008.
6. Jarius S., Franciotta D., Bergamaschi R. et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*, 68:1076–7, 2007.
7. Wingerchuck D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 6:805–15, 2007.
8. Ghezzi A., Bergamaschi R., Martinelli V. et al. Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol*, 251(1):47–52, 2004.
9. Palace J., Leite M.I., Nairne A. et al. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch. Neurol*, 67:1016–7, 2010.
10. Bergamaschi R., Jarius S., Robotti M. et al. Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol*, 256(12):2097–99, 2009.
11. Pittock S., Mayr W., McClelland R. et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in population-based prevalence cohort. *Neurology*, 62:601–6, 2004.
12. Collongues N., Cabre P. et al. A benign form of neuromyelitis optica. Does it exist? *Arch Neurol*, 68(7):918–24, 2011.

Wkład autorów/authors' contribution: Urszula Ławik – analiza przypadku, redakcja artykułu, zebranie bibliografii;

Maciej Juryńczyk – analiza przypadku, redakcja artykułu, zebranie materiału; Krzysztof Selmaj – korekta artykułu, nadzór merytoryczny