



# Longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis u sistemskom eritemskom lupusu – prikaz bolesnice s pregledom literature

## Longitudinal extensive transverse myelitis in systemic lupus erythematosus – a case report and review of literature

Marija Šćepović-Ljucović<sup>1,2</sup>, Miroslav Mayer<sup>1</sup>, Ivan Padjen<sup>1</sup> , Branimir Anić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za sustavni eritemski lupus Ministarstva zdravstva RH, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za nefrologiju, Klinički centar Crne Gore, Podgorica

### Deskriptori

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije;  
LONGITUDINALNI EKSTENZIVNI TRANZVERZALNI MIJELITIS – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija;  
NEUROPSIHIJATRIJSKI SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija;  
IMUNOSUPRESIVI – terapijska uporaba;  
TETRAPLEGIJA – etiologija;  
RESPIRACIJSKA INSUFICIJENCIJA – etiologija;  
ANTIFOSFOLIPIDNA PROTUTIJELA

### Descriptors

LUPUS ERYTHEMATOUS, SYSTEMIC – complications, diagnosis, drug therapy;  
MYELITIS, TRANSVERSE – diagnosis, drug therapy, etiology; LUPUS VASCULITIS, CENTRAL NERVOUS SYSTEM – diagnosis, drug therapy, etiology;  
IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – therapeutic use;  
QUADRIPLEGIA – etiology;  
RESPIRATORY INSUFFICIENCY – etiology;  
ANTIBODIES, ANTIPHOSPHOLIPID

**SAŽETAK.** Longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM) je iznimno rijetka, životno ugrožavajuća komplikacija sistemskog eritemskog lupusa (SLE). Riječ je o upalnoj leziji leđne moždine koja zahvaća najmanje tri susjedna vertebralna segmenta. Klinički se prezentira paraparezom ili tetraparezom, senzornim deficitom i vegetativnom disfunkcijom, a u teškim slučajevima uzrokuje respiratornu insuficijenciju. Prikazana je bolesnica u dobi od 28 godina koja se posljednjih 11 godina prati zbog SLE-a, a kod koje se bolest komplicirala razvojem LETM-a sa zahvaćanjem cervikalne i torakalne medule. LETM je nastupio nakon razdoblja stabilne remisije bolesti, a bio je praćen kliničkom, a prethodno i serološkom aktivacijom SLE-a. U sklopu LETM-a bolesnica je razvila tetraparezu i visoku hipesteziju, a zbog pareze respiratorne muskulature i posljedične respiratorne insuficijencije bila je potrebna mehanička ventilacija. Budući da obradom nije dokazana intratekalna infekcija, provedena je kombinirana immunosupresivna terapija kojom je postignut postupni i djelomični neurološki oporavak i poboljšanje neuroradiološkog nalaza. LETM je rijetka, ali ozbiljna komplikacija SLE-a, koja često ostavlja teške neurološke sekvele ili pak dovodi do letalnog ishoda. Uz prikaz bolesnice u pregledu literature navedena su dosadašnja saznanja o patogenezi, dijagnozi i terapijskom pristupu LETM-u u kontekstu neuropsihijatrijskog lupusa.

**SUMMARY.** Longitudinal extensive transverse myelitis (LETM) is rather rare life threatening complication of systemic lupus erythematosus (SLE). It is defined as an inflammatory spinal cord lesion that extends over three or more adjacent vertebral segments. Clinical presentation can consist of paraparesis or tetraparesis, sensory disturbances and vegetative dysfunction, and respiratory failure may follow in severe cases. A female patient aged 28 years, diagnosed with SLE 11 years ago, has been herein presented, whose disease was complicated by LETM affecting cervical and thoracic spinal cord. LETM occurred after the period of stable remission, and was followed by clinical, as well as previously serologically active disease. In the context of LETM the patient developed tetraparesis and high hypoesthesia, while respiratory muscle paralysis and consecutive respiratory failure required mechanical ventilation. After the exclusion of underlying intracranial infection, combined immunosuppressive therapy has been used resulting in a gradual but partial neurological recovery, and an overall neuroradiological improvement. LETM is an uncommon but severe complication of SLE leading to serious neurological sequelae, and often resulting even in fatal outcome. Along with herein presented case report, current available findings on pathogenesis, diagnosis and therapeutic approach in the context of neuropsychiatric lupus have been depicted through the review of the literature.

Sistemski eritemski lupus je multisistemska, kronična, autoimunosna bolest koja može zahvatiti bilo koji organ, a najčešće su to koža, bubrezi, mišićno-koštani sustav te središnji živčani sustav (SŽS). S obzirom na navedeno, kliničke manifestacije su raznolike, a težina bolesti se kreće od blagih oblika (predominacija kožno-sluzničkih i mišićno-koštanih očitovanja) do najtežih očitovanja u koje se ubrajaju lupusni nefritis, zahvaćanje SŽS-a i teški oblici autoimunosne citopenije (prvenstveno hemolitičke anemije i trombocitopeni-

je). Iako je etiologija bolesti nepoznata, pretpostavlja se da genetski i okolišni utjecaji doprinose gubitku tolerancije na vlastite antigene. Glavni rizični čimbenik

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Padjen, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9249-9325>  
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti  
Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [ivan\\_padjen@yahoo.ca](mailto:ivan_padjen@yahoo.ca)

Primljeno 27. rujna 2021., prihvaćeno 7. ožujka 2022.

TABLICA 1. SINDROMI UKLJUČENI U SPEKTAR NPSLE-A (AMERIČKO DRUŠTVO ZA REUMATOLOGIJU, 1999.)  
 TABLE 1. NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES OBSERVED IN SLE (ACCORDING TO ACR, 1999)

Središnji živčani sustav / Central nervous system	Periferni živčani sustav / Peripheral nervous system
Aseptički meningitis / Aseptic meningitis	Polineuropatija / Polyneuropathy
Cerebrovaskularni inzult / Cerebrovascular disease	Poremećaj autonomnog živčanog sustava / Autonomic disorders
Demijelinizirajući sindrom / Demyelinating syndrome	Mononeuropatija – izolirana/multiplex / Mononeuropathy – single/multiplex
Glavobolja (uključivo s migrenom i benignom intrakranijskom hipertenzijom) / Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)	Akutna demijelinizirajuća inflamatorna poliradikuloneuropatija (sindrom Guillain-Barre) / Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – Guillain-Barre syndrome
Korea / Chorea	Neuropatija kranijskih živaca / Cranial neuropathy
Mijelopatija / Myelopathy	Miastenija gravis / Myasthenia gravis
Konvulzivne epizode / Seizure disorders	Pleksopatija / Plexopathy
Akutno smeteno stanje / Acute confusional state	
Anksiozni poremećaj / Anxiety disorder	
Kognitivna disfunkcija / Cognitive dysfunction	
Poremećaj raspoloženja / Mood disorder	
Psihoza / Psychosis	

za razvoj SLE-a je spol, a bolest se najčešće javlja u žena generativne dobi.<sup>1</sup>

Neuropsihijatrijski simptomi mogu se manifestirati u otprilike polovine bolesnika koji boluju od SLE-a, a mogu varirati od blagih do opasnih po život. Patogenetski mehanizmi i dalje su u najvećoj mjeri nepoznati, neurotoksičnost se pripisuje protutijelima i citokini-ma, a nije zanemariva ni vaskulopatija posredovana antifosfolipidnim protutijelima (APLA, skraćenica od engl. *antiphospholipid antibodies*) i drugim mehanizmima.<sup>2</sup> Prema Američkom društvu za reumatologiju (ACR, skraćenica od engl. *American College of Rheumatology*) nomenklatura i definicije slučaja sindroma neuropsihijatrijskog sistemskog eritemskog lupusa (NPSLE) prikazani su u tablici 1.<sup>3</sup>

Lupusni mijelitis (LM) rijetka je prezentacija SLE-a. Ranije se smatralo da je najčešći oblik LM-a akutni transverzalni mijelitis (TM), međutim sa sve većom dostupnošću magnetske rezonancije (MR) u rutinskoj uporabi dokazano je da se LM u oko 60–75% slučajeva prezentira kao longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM).<sup>4</sup> Riječ je o upalnoj leziji leđne moždine koja zahvaća minimalno tri susjedna vertebralna segmenta na MR-u. Klinički se prezentira paraparezom ili tetraparezom, senzornim deficitom i vegetativnom disfunkcijom, a u teškim slučajevima uzrokuje slabost dišne muskulature i posljedičnu respiratornu insuficijenciju.<sup>5</sup> LETM se uglavnom povezuje s optičkim neuromijelitisom (NMO) ili bolestima iz NMO-spektra (engl. *NMO spectrum disorder, NMOSD*), međutim etiologija LETM-a je značajno šira. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća autoimunosne (Sjögrenov

sindrom, SLE, sarkoidoza) i upalne bolesti SŽS-a (multipla skleroza, akutni diseminirani encefalomijelitis – ADEM), infektivne uzročnike, metaboličke (deficijencija vitamina B12 – funikularna mijeloza, deficit bakra), neoplastičke (astrocitom, ependimom, metastatski tumori kralježnične moždine), vaskularne etiološke čimbenike (cerebrovaskularni inzult – CVI, duralne fistule), kao i traumatu. Ponekad je posrijedi i paraneoplastički fenomen. U idiopatskom obliku LETM-a etiologija bolesti nakon ekstenzivne obrade ostane nedokazana.<sup>6</sup>

Liječenje LETM-a u sklopu SLE-a je kompleksno i obuhvaća u prvom redu kontrolu upale i simptomatske mjere te, iako uz određene dvojbe, antikoagulantnu i/ili antiagregacijsku terapiju. Potonje se odnosi na slučajeve u kojih je tromboembolija predmnijevani etiopatogenetski mehanizam.<sup>7</sup>

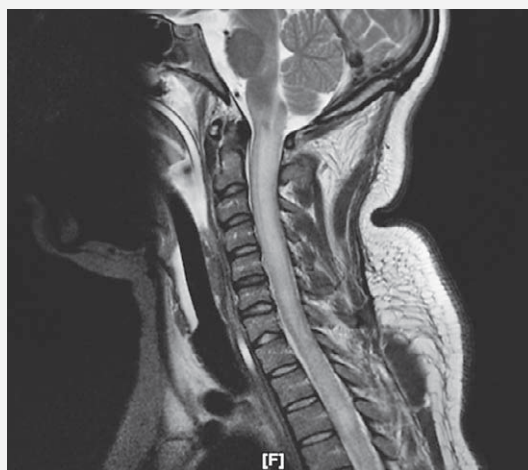
### Prikaz bolesnice

Ovim radom prikazana je bolesnica sa SLE-om, rođena 1993. godine. Od 2010. godine u kontrolama je reumatologa – najprije pedijatrijskog, a potom adultnog. Tijek bolesti komplicirao se LETM-om sa zahvaćanjem cervikalne i torakalne medule. Većina navedenih podataka preuzeta je iz bolničke medicinske dokumentacije Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb, gdje je bolesnica liječena i praćena od 2014. godine, a medicinska dokumentacija koja se odnosila na prethodno liječenje većinom nije bila dostupna.

Incijalne manifestacije bolesti u dobi od 17 godina bile su oteklina malih zglobova šaka i koljena, zbog

kojih je uslijedila hospitalizacija u vanjskoj ustanovi te potom premještanje u našu instituciju gdje je postavljena i definitivna dijagnoza SLE-a u kolovozu 2010. godine. Treba napomenuti da se u ranijoj medicinskoj dokumentaciji uz dijagnozu SLE-a spominjala i dijagnoza sekundarnog antifosfolipidnog sindroma, što je značajno utjecalo na dijagnostički i terapijski proces. Prilikom postavljanja definitivne dijagnoze, uz povišene upalne parametre, verificirani su subnephrotska proteinurija, pancitopenija, poliklonska hipergamaglobulinemija, utrošak komplementa uz visoke titrove protutijela na dvostruku zavojnici deoksiribonukleinske kiseline (dsDNA), histone te antigene SS-A i SS-B. Biopsijom bubrega dokazan je lupusni nefritis razreda III A/C prema klasifikaciji ISN/RPS (skraćeno od engl. *International Society of Nephrology i Renal Pathology Society*) iz 2003. godine. Osnovna bolest liječena je glukokortikoidima, mikofenolat mofetilom te antimalarikom (klorokinom), koji je nakon pet godina primjene isključen iz terapije zbog razvoja toksične makulopatije. Tijekom 2016. godine zbog izvrsnog odgovora na terapiju te kompletne remisije bolesti privremeno je obustavljena sva temeljna terapija. Do sredine 2017. godine bolesnica je bila klinički dobro uz monoterapiju metilprednizolonom u dozi od 8 mg, uz ipak prisutnu subkliničku serološku aktivnost bolesti (C3 0,76 g/l, C4 0,09 g/l, protutijela na dsDNA 576 IU/ml, na histone 228 AU/ml i na SS-A 352 AU/ml), a bez detektiranih APLA, iako se tijekom prethodnog liječenja i praćenja sporadično verificiralo odstupanje u smislu pozitivnog jednog od APLA, ali bez pridruženih kliničkih korelata za APS.

U kolovozu 2017. godine hospitalizirana je u vanjskoj ustanovi zbog pogoršanja osnovne bolesti uključujući febrilitet do 39°C, osip, poliartralgije uz progresivnu nemoć, otežan hod te bolove u abdomenu. Ultrazvučno je utvrđena retencija urina, a radiogram srca i pluća bio je neupadljiv. U laboratorijskim nalazima verificirana je bicitopenija (hemoglobin 100 g/l, leukociti  $6,5 \times 10^9/L$ , trombociti  $92 \times 10^9/L$ ) uz prisutne pokazatelje reakcije akutne faze (C-reaktivni protein 55,6 mg/l, prokalcitonin 1,11 ng/ml, hipoproteinemija 56,2 g/l, uz serumske albume 29,2 g/l). Imala je patološki nalaz sedimenta urina (5–10 eritrocita, 3–5 leukocita po vidnom polju) te kvalitativno prisutnu proteinuriju na test-traci urina. Idućih dana bolesnica razvija flakcidnu tetraparezu, visoku hipesteziiju, poremećaj stanja svijesti uz respiratornu insuficijenciju. Navedeno je iziskivalo intubaciju i mehaničku ventilaciju. Kompjuterizirani tomogram mozga bio je uredan te je empirijski započeta terapija parenteralnim antibioticima širokog spektra, aciklovirom, parenteralnim glukokortikoidima u dozama oko 1 mg/kg tjelesne težine uz ostalu simptomatsku i suportivnu terapiju. MR mozga i leđne moždine pokazao je izraziti edem infratentorijalno od dna četvrte moždane komore, preko



SLIKA 1. PRIKAZ DIFUZNOG EDEMA MEDULE, NAJIZRAŽENIJEG U PODRUČJU KRANIOCERVICALNOG PRIJELAZA I VRATNOG SEGMENTA NA INICIJALNOJ MR SNIMCI – SNIMKA U TRENTKU DIJAGNOZE LETM-A.

FIGURE 1. DIFFUSE SPINAL CORD EDEMA, THE MOST VISIBLE IN THE AREA OF CRANIOCERVICAL JUNCTION AND THE CERVICAL SEGMENT, AS IT COULD BE SEEN ON THE INICIAL MR – IMAGE AT THE MOMENT OF LETM DIAGNOSIS.



SLIKA 2. LETM JE U TRENTKU DIJAGNOZE ZAHVATIO SVE SEGMENTE KRALJEŽNIČNE MOŽDINE.

FIGURE 2. LETM AT THE MOMENT OF DIAGNOSIS EXTENDED OVER ALL VERTEBRAL SEGMENTS.

produžene moždine te kaudalno cijelom duljinom cervikalne medule, uz mrljaste zone hiperintenzivnog T2 signala vidljive sve do medularnog konusa (slika 1 i slika 2). Zbog sumnje na infektivnu etiologiju bolesnica je premještena u Kliniku za infektivne bolesti održane svijesti, tetraplegična i u anasarci. Obradom likvora nije dokazana infektivna etiologija upalnog zbijanja u SŽS-u. Lumbalnom punkcijom utvrđena je proteinorahija 6,54 g/l, pleocitoza 400 stanica/mm<sup>3</sup> (predominantno mononukleari), uz hematolikovsku



SLIKA 3. MR NAKON ŠEST CIKLUSA CIKLOFOSFAMIDA POKAZUJE DJELOMIČNU REGRESIJU PATOLOŠKIH PROMJENA U CERVICALNOJ MEDULI, KAO I DALJNJU DJELOMIČNU REGRESIJU OPSEŽNE ZONE TRANSVERZALNOG MIJELITISA KOJI ZAHVAĆA SEGMENTE Th1 DO Th10.

FIGURE 3. MR AFTER SIX CYCLOPHOSPHAMIDE CYCLES REVEALS PARTIAL REGRESSION OF PATHOLOGICAL CHANGES CONFINED TO CERVICAL SPINAL CORD, ALONG WITH FURTHER PARTIAL REGRESSION OF EXTENSIVE AREA OF TRANSVERSE MYELITIS AFFECTING FIRST TEN THORACIC VERTEBRAL SEGMENTS.

barijeru tipa 1. S obzirom na sumnju na LETM u kontekstu NPSLE-a eskalirana je imunosupresivna terapija – aplicirani su intravenjski pulsevi metilprednizolona, provedena su dva postupka plazmafereze, nakon čega su aplicirane i dvije doze rituksimaba (500 mg po dozi, s razmakom od dva tjedna). Nadalje, apliciran je ciklofosfamid u dozi od 1000 mg parenteralno te intravenjski imunoglobulini (IVIG) u imunomodulatornoj dozi od ukupno 100 g (raspoređeno tijekom nekoliko dana). U daljnjem tijeku uslijedio je oporavak osjeta u rukama i na trupu do visine mamilata te parcijalni oporavak motorike (disanje, gutanje, ruke). Bolesnica je postupno odvojena od respiratora nakon mjesec dana i dekanulirana. U tijeku boravka akvirirala je nozokomijalnu pneumoniju (*Acinetobacter baumannii*) koja je izliječena. Nakon premještaja u našu ustanovu postavljeno je liječenje i.v. ciklofosfamidom te primjenom IVIG-a, sada s obzirom na sekundarnu hipogamaglobulinemiju prvenstveno s ciljem supstitucije. U laboratorijskim nalazima u tom trenutku nije verificirana hipokomplementemija, nisu bila prisutna APLA niti protutijela na dsDNA. Treba napomenuti da su pretrage rađene nakon provedenih postupaka plazmafereze i opsežne imunosupresivne terapije. Nakon otpusta je provedena dugotrajna stacionarna fizikalna rehabilitacija, uz nastavak redovitih aplikacija ciklo-

fosfamida putem dnevne bolnice – prvih nekoliko aplikacija u mjesečnim, a potom u tromjesečnim razmacima (u dozi od 500 mg) tijekom iduće dvije i pol godine sve do kumulativne doze od 7,75 g (modifikacija tzv. protokola NIH, skraćeno od engl. *National Institute of Health*). Mjesečno je apliciran IVIG u dozi 30 g po primjeni (oko 400 mg/kg). Klinički tijek komplicirale su pojave opetovanih urinarnih infekcija, zbog kojih je povremeno i hospitalizirana. Nakon gotovo tri godine od početka neurološke bolesti odstranjen je urinarni kateter, što je proteklo uredno, bez retencije urina. Na kontrolnom MR-u iz travnja 2018. godine utvrđena je djelomična regresija patoloških promjena u cervikalnoj meduli te blaža daljnja regresija opsežne zone transverznog mijelitisa koji zahvaća segmente Th1 do Th10 (slika 3). Perzistirala je teška hipestezija od dermatoma Th1 prema distalno uz paraplegiju nogu i blažu parezu ruku. Bolesnica je bila visoko motivirana, redovito je vježbala u kućnim uvjetima, a u daljnjem tijeku suočila se s komplikacijama dugogodišnje nepokretnosti. MR-om je verificirana obostrana avaskularna nekroza kuka III. stupnja. Osnovna bolest je i dalje pokazivala blažu serološku aktivnost bez kliničkog korelata. Adekvatna kontrola bolesti postignuta je uz terapiju prednizonom u dozi od 5 do 10 mg. Unatoč dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji, nije razvila GIOP (skraćeno od engl. *glucocorticoid induced osteoporosis*). Ostala potporna terapija obuhvaćala je kalcij 1 g i vitamin D3 400 IU, pantoprazol u dozi od 40 mg, acetilsalicilnu kiselinu 100 mg i duloksetin dva puta dnevno po 30 mg uz analgetik i anksiolitik po potrebi.

### Rasprava i pregled literature

Neuropsihijatrijski SLE predstavlja vjerojatno najizazovnije očitovanje u sklopu SLE-a. NPSLE doprinosi značajno slabijoj kvaliteti života i uzrokuje deset puta veću stopu mortaliteta u usporedbi s općom populacijom.<sup>8,9</sup> Najveći izazov u kliničkoj procjeni jest utvrđivanje povezanosti neuropsihijatrijskih manifestacija i aktivnosti sistemskog lupusa. Kako je već navedeno, ACR prepoznaje 19 glavnih oblika NPSLE-a. Na SŽS se odnosi 12 od 19 definiranih oblika, uključujući psihijatrijske te fokalne i difuzne neurološke sindrome. Među njima najčešći su glavobolja, promjene raspoloženja i kognitivna disfunkcija, cerebrovaskularne komplikacije i konvulzije. Međutim, dokazano je da glavobolja nije češća u bolesnika sa SLE-om u odnosu na opću populaciju te da je depresija češće posljedica temeljne imunosupresivne terapije i bez korelacije s aktivnošću bolesti. S druge strane, generalizirane konvulzije, aseptički meningitis, ishemijski CVI, psihoza i mijelitis češće su povezani s aktivnim SLE-om. Promjene raspoloženja i kognitivna disfunkcija također nisu visokospecifični. Entitet koji nije naveden u nomenklaturi ACR-a, a sve češće se zamjećuje u bole-

snika sa SLE-om jest PRES (sindrom stražnje reverzibilne encefalopatije, od engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*) koji je karakteriziran naglim nastupom glavobolje, razvojem konvulzija, hipertenzijom i promjenom stanja svijesti.<sup>2</sup>

S obzirom na to da ne postoje specifični radiološki ili laboratorijski biomarkeri niti zlatni standard u dijagnostičkom pristupu, NPSLE ostaje dijagnoza *per exclusionem* i temelji se na mišljenju eksperta iz tog područja. Stoga je kod svih bolesnika nužno isključiti infekciju, preklapajuće bolesti, metaboličke poremećaje i nuspojave lijekova.<sup>8</sup>

Procijenjena zastupljenost LM-a prema dostupnim literaturnim podatcima jest oko 1–2% slučajeva u ukupnom broju bolesnika sa SLE-om.<sup>10,11</sup> Međutim, kada se isključe blaži nespecifični sindromi koji su ovisni o subjektivnoj procjeni ispitivača/kliničara (npr. blaža depresija i anksioznost) i sindromi od strane perifernoga živčanog sustava (PŽS), udio teških („major“) neuropsihijatrijskih događaja raste značajno u usporedbi s podatcima objavljenim do sada – tvrdnja se naročito odnosi na mijelopatiju čija bi prevalencija u tom slučaju iznosila čak 22%.<sup>12</sup>

LETM se najčešće javlja kao dio spektra NMO-a. Ponekad se ova manifestacija NPSLE-a javlja u sklopu aktivne bolesti, međutim LETM može figurirati i kao zasebni autoimunski fenomen iz NMOSD-a koji koegzistira uz SLE i ovom je slučaju potrebno napraviti distinkciju. Otkriće protutijela NMO-IgG postalo je korisnim serološkim biljegom koji govori u prilog NMOSD-a.<sup>13</sup> Navedena distinkcija između LETM-a u kontekstu NMOSD-a i LETM-a u kontekstu NPSLE-a može imati implikacije u smislu pravilnog odabira terapijskog pristupa. Naime, lijekovi usmjereni protiv akvaporina 4 i čimbenika rasta vaskularnog endotela koji su primjenjivani u NMOSD-u nisu se pokazali korisnima u bolesnika s LETM-om u kontekstu NPSLE-a. Kako navode Tavor i sur. u recentnom radu, objavljenom početkom 2021. godine, češća je koegzistencija dviju bolesti nego pojava LETM-a u kontekstu aktivnog SLE-a (odnosno NPSLE-a).<sup>14</sup>

Prvi slučaj LM-a s longitudinalnom propagacijom opisali su 1999. godine Deodhar i sur. koji su entitet nazvali longitudinalnim transverzalnim mijelitisom.<sup>15</sup> LETM se može javiti kao inicijalna manifestacija<sup>10,14,16,17</sup>, ali i kasnije tijekom bolesti, pa čak i kada je SLE u klinički mirnoj fazi<sup>16,18</sup> kao što je bio slučaj kod prikazane bolesnice. Oko 50–60% manifestacija javlja se na početku bolesti ili unutar godinu dana od njezinog početka, a u 40–50% slučajeva u prisutnosti generalizirane aktivnosti bolesti.<sup>19</sup> LM se najčešće javlja tijekom prvih pet godina trajanja bolesti.<sup>20</sup> Stoga, s obzirom na to da nerijetko može biti prva manifestacija SLE-a, svaka prva epizoda mijelitisa, osobito kod mlađe ženske osobe, treba biti obrađena i u smjeru sistemske upalne reumatske bolesti.

Patofiziološki procesi odgovorni za nastanak lupusne mijelopatije nisu do kraja poznati, iako su najčešće spominjani mehanizmi tromboza i vaskulitis, koji pak mogu dovesti do ishemijske ozljede leđne moždine.<sup>11,20,21</sup> Kontradiktorni su podatci o ulozi APLA u patogenezi mijelitisa u SLE-u. Od ranije je poznato da su bolesnici koji boluju od SLE-a s APS-om skloniji fokalnim neurološkim manifestacijama kao što su moždani udar ili TM. Više autora koji su se bavili problemom lupusne mijelopatije navode visoku prevalenciju APLA u tih pacijenata.<sup>17,20,22,23</sup> S druge strane, prema rezultatima velike multicentrične studije *Euro-Phospholipid Project Group*, prevalencija TM-a u bolesnika s APS-om je niska – svega oko 0,4%.<sup>24</sup> Takav zaključak u suglasnosti je s radovima drugih autora.<sup>25,26</sup> Postoje indicije da tromboza spinalnih arterija posljedno vaskulopatiji koju pokreću APLA može biti patogenetski mehanizam mijelopatije u dijela bolesnika sa SLE-om. Mijelitisom je u većini slučajeva zahvaćena torakalna medula, gdje je zbog manjeg promjera krvnih žila relativno smanjena krvna opskrba, što je i dalo povoda za pretpostavke da ishemijski uzrok ima centralnu patogenetsku ulogu.

Međutim, u slučajevima ekstenzivne zahvaćenosti više spinalnih segmenata teže je objasniti kako je trombotski proces zahvatio više razina spinalnih krvnih žila.<sup>21</sup> Interakcija između APLA i staničnih struktura SŽS-a čini se izglednijim mehanizmom u podlozi ovih manifestacija, vjerojatno uz prekid kontinuiteta krvno-moždane barijere. U prilog tomu ide i činjenica da je direktni utjecaj APLA na tkiva SŽS-a i krvno-moždanu barijeru dokazan na animalnim modelima.<sup>27</sup> S druge strane, pregledna studija koja je objavljena 2011. godine i obuhvatila 70 bolesnika s LM-om koji su testirani na APLA pokazala je veću učestalost torakalne zahvaćenosti mijelitisom u APLA-negativnih pacijenata<sup>28</sup>, a nije pokazala ni povezanost APLA u LM-u s nepovoljnijim kliničkim ishodom. Birnbaum i sur. opisali su 22 bolesnika s LM-om i došli do zaključka da su bolesnici s lošijim ishodom imali paraliznu kao inicijalnu prezentaciju, a bili su i negativni na APLA<sup>29</sup>, slično kao u slučaju prikazane bolesnice. Navedeni autori razdvojili su dva entiteta: mijelitis sive tvari i mijelitis bijele tvari, pri čemu je prvi entitet karakteriziran febrilitetom i urinarnom retencijom kao ekvivalentima prodroma ireverzibilne paraplegije, i javlja se u kontekstu aktivnog SLE-a. Mijelitis bijele tvari klinički se očituje hiperrefleksijom, spasticitetom i češćim relapsima. Također, češće je dio spektra NMOSD-a, a ima i bolju prognozu. Zamijećena je visoka učestalost protutijela na antigen Ro/SS-A u mijelitisu bijele tvari. Nađena je statistički značajna povezanost s lupusnim antikoagulansom (skr. LAC) kao i s trombotskim komplikacijama APS-a.

Prikaz prve mini-serije od šest bolesnika s ovom rijetkom manifestacijom SLE-a publicirao je Tellez-

-Zenteno sa suradnicima 2001. godine.<sup>30</sup> Četiri bolesnika imala su pozitivna antifosfolipidna protutijela, liječeni su glukokortikoidima parenteralno i ciklofosfamidom, a pojedini su dobivali antikoagulantnu ili antiagregacijsku terapiju. Ishod bolesti odnosno liječenja bio je uglavnom nepovoljan. Samo jedan bolesnik imao je održan (iako spor) neurološki oporavak, tri su imala relapse mijelopatije, a kod dvaju bolesnika nije bilo nikakvog učinka terapije. Veći broj bolesnika s LETM-om obradili su španjolski autori 2010. godine.<sup>21</sup> Pregledom literature izdvojili su 22 bolesnika sa SLE-om i zahvaćenošću više od četiri spinalna segmenta u razdoblju od 1966. do 2008. godine, pri čemu su se osvrnuli na imunološke, kliničke i radiološke značajke, kao i na ishod bolesti. Najčešća klinička prezentacija bila je disfunkcija sfinktera s ispadom senzibiliteta i varijabilnim stupnjem motoričkog deficita. U većini slučajeva, kod pacijenata je zabilježena serološka aktivnost bolesti (protutijela anti dsDNA u 65%, utrošak komplementa u 74%, a oboje u 60% slučajeva). I drugi autori zamijetili su da se LM češće javlja u aktivnom lupusu (otprilike u oko dvije trećine slučajeva).<sup>4,29,30,31</sup> Visoka serološka aktivnost bolesti prethodila je epizodi LETM-a i u slučaju prikazanom u ovom radu.

U literaturi je opisan i slučaj bolesnice koja je uz LETM istovremeno imala i cerebritis te cerebralni neutrofilni vaskulitis, kao i dobar odgovor na terapiju pulsnom dozama glukokortikoida, plazmaferezu, IVIG-e i ciklofosfamid.<sup>32</sup> Seyedali i sur. publicirali su prikaz bolesnice s LETM-om u SLE-u, koja je uz gore navedenu terapiju doživjela potpunu remisiju i u koje je uspješno nastavljena terapija održavanja mikofenolat mofetilom (MMF).<sup>33</sup>

Pristup liječenju NPSLE-a (a time i LETM-a) jest multimodalni. Diferentna terapija i dalje je mahom empirijska, zahvaljujući nedostatku randomiziranih kontroliranih studija. Prema preporukama radne skupine Europske lige protiv reumatizma (EULAR) iz 2010. godine potrebno je uključiti simptomatsku terapiju, korigirati pogoršavajuće čimbenike uz promptnu primjenu terapije usmjerene prema prirodi procesa koji je doveo do neurološkog incidenta (imunosupresija i/ili antikoagulacija/antiagregacija). U nekoliko sindroma NPSLE-a liječenje se započinje simptomatskom terapijom koja je često i dovoljna kod blažih manifestacija, ali ne i kod teških manifestacija kao što su konvulzije, psihoza i cerebritis/mijelitis. Simptomatska terapija uključuje primjerice antiepileptike u konvulzivnim epizodama, a antidepressive i anksiolitike u kontekstu anksioznog i/ili depresivnog sindroma. Imunosupresivna terapija je indicirana kada se pretpostavlja da je inflamatorni ili neurotoksični mehanizam dominantan (aseptički meningitis, optički neuritis, transverzalni mijelitis, refraktorne konvulzije, akutno smeteno stanje, periferne neuropatije, psihoza) ili u

slučajevima jasne sistemske aktivnosti lupusa.<sup>19</sup> Visoke doze glukokortikoida i intravenski primijenjen ciklofosfamid ostaju okosnica liječenja bolesnika s ozbiljnim simptomima za koje se smatra da su odraz upale odnosno autoimunskog procesa. Rituksimab, IVIG ili plazmafereza mogu biti korišteni kao dodatna (engl. *add on*) terapija ako odgovor na ciklofosfamid i glukokortikoide nije dostatan.<sup>7</sup> Gupta i sur. objavili su veliku desetogodišnju retrospektivnu studiju iz jednog tercijarnog centra, kojom su pokazali učinkovitost MMF-a u kombinaciji s glukokortikoidima u liječenju NPSLE-a. U tom uzorku koji je obuhvatio 88 bolesnika (4,54% je imalo mijelopatiju), 97,1% bolesnika postiglo je kompletnu kliničku remisiju, uz povoljan sigurnosni profil, a zabilježen je jedan smrtni ishod koji bi se mogao pripisati nuspojavama liječenja.<sup>34</sup> Dok je mjesto antikoagulantne/antiagregacijske terapije i dalje kamen spoticanja u kliničkoj i znanstvenoj javnosti, praktički nema uniformnog stava o točnim indikacijama za primjenu ovog oblika terapije u NPSLE-u. Ona se i dalje preporučuje za NPSLE povezan s APLA, osobito ishemijski CVI. U slučaju LM-a sve je više autoriteta koji zagovaraju tezu da ne postoji dovoljno dokaza koji bi potvrdili povezanost APLA s mogućim trombotskim procesom koji je u pozadini NPSLE-a i koji bi samim time opravdao antikoagulantnu/antiagregacijsku terapiju.

S praktičnog stanovišta važno je istaknuti da korist primjene antiagregacijske terapije acetilsalicilnom kiselinom premašuje potencijalne rizike u bolesnika s teškim oblicima NPSLE-a, osobito u bolesnika s pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima. Odluka o primjeni antikoagulantne terapije ovisi o težini i obliku manifestacije u sklopu spektra NPSLE-a.

Za široku stručnu medicinsku javnost potrebno je istaknuti da je u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom (a vjerojatno i u bolesnika s visokim titrovima antifosfolipidnih protutijela bez formalno zadovoljenih kriterija za antifosfolipidni sindrom) primjena direktnih oralnih antikoagulansa kontraindicirana (tzv. DOAC) te su antikoagulansi izbora varfarin ili niskomolekularni heparin (potonje u slučaju da primjena varfarina iz bilo kojeg razloga nije izvediva ili pogodna).<sup>35</sup>

## Zaključak

Neuropsihijatrijske manifestacije u pacijenata koji boluju od SLE-a i dalje su velik izazov za kliničare u smislu atribucije neuropsihijatrijskih simptoma/sindroma samom lupusu, a potom i pravovremenog i adekvatnog terapijskog pristupa. LETM je sve prepoznatljiviji entitet koji je u velikom postotku slučajeva odraz aktivne bolesti te čije posljedice mogu biti infastne. Teški neurološki deficit kao inicijalna manifestacija NPSLE-a prediktor je nepovoljnijeg ishoda. Stoga je u slučaju teške neurološke prezentacije, kao

što je slučaj u LETM-u (ali i u češćim entitetima kao što su generalizirane konvulzije i psihoza), imunosupresivna terapija neophodna nakon što se isključi intratekalni infekt. Za buduća istraživanja ostaje otvoreno pitanje koja je točna uloga antifosfolipidnih protutijela u patogenezi NPSLE-a i ciljano LM-a te koja je njihova korelacija s težinom kliničke slike i konačnim ishodom. Navedeno može imati implikacije i na pitanje antiagregacijske i antikoagulantne terapije u pojedinim oblicima NPSLE-a, a osobito u slučaju LETM-a.

### Skraćenice (navedene prema redosljedu pojavljivanja u tekstu)

LETM	– longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis
SLE	– sistemski eritemski lupus
SŽS	– središnji živčani sustav
APLA	– antifosfolipidna protutijela
ACR	– Američko društvo za reumatologiju
NPSLE	– neuropsihijatrijski sistemski eritemski lupus
LM	– lupusni mijelitis
TM	– transverzalni mijelitis
MR	– magnetna rezonancija
NMO	– optički neuromijelitis
NMOSD	– bolest iz spektra optičkog neuromijelitisa
ADEM	– akutni diseminirani encefalomijelitis
CVI	– cerebrovaskularni inzult
dsDNA	– dvostruka zavojnica deoksiribonukleinske kiseline
ISN/RPS	– Internacionalno društvo za nefrologiju / Društvo za renalnu patologiju
APS	– antifosfolipidni sindrom
IVIG	– intravenski imunoglobulini
NIH	– Nacionalni institut za zdravlje
GIOP	– glukokortikoidima izazvana osteoporoza
PRES	– sindrom stražnje reverzibilne encefalopatije
PŽS	– periferni živčani sustav
LAC	– lupusni antikoagulans
MMF	– mikofenolat mofetil
EULAR	– Europska liga za borbu protiv reumatizma
DOAC	– direktni oralni antikoagulans

### LITERATURA

- Aranow C, Diamond B, Mackay M. Systemic lupus erythematosus. U: Rich RR, ur. *Clinical Immunology Principles and Practice*. 4. izd. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2013, str. 603–19.
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015;13:43.
- Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C i sur. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
- JP Hryb, Chiganer E, Carnero Contentti E, Di Pace JL, Lessa C, Perassolo MB. Myelitis in systemic lupus erythematosus: clinical features, immunological profile and magnetic resonance imaging of five cases. *Spin Cord Seri Cas*. 2016;2:160–5.
- Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK i sur. Longitudinal transverse myelitis – it's not all neuro-myelitis optica. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(12):688–98.
- Carnero Contentti E, Hryb JP, Leguizamón F, Di Pace JL, Celso J, Knorre E i sur. Differential diagnosis and prognosis for longitudinally extensive myelitis in Buenos Aires, Argentina. *Neurologia*. 2017;32:99–105.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN i sur. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736–45.
- Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76:459–83.
- Padjen I, Cerovec M, Mayer M, Anić B. Uzroci smrti u bolesnika sa SLE-om. *Liječ Vjesn*. 2017;139:61–6.
- Benmoh Y, Elbekal A, Hamid S, Ajamat M, Khalidi M, Hjira N i sur. Longitudinally Extensive Myelitis Revealing Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Literature Review. *J Neurol Neurophysiol*. 2018;9:4.
- Zhang S, Wang Z, Zhao J, Wu D I, Li J, Wang Q i sur. Clinical features of transverse myelitis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29:389–97.
- Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC i sur. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *Plos One*. 2013;8(2):e55843.
- Nightingale H, Witherick J, Wilkins A. Diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *BMJ Case Reports*. 2011; 10:1136.
- Tavor Y, Herskovitz M, Ronen G, Balbir-Gurman A. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis in a Lupus-Neuromyelitis Optica Overlap. *Rambam Maimonides Med J*. 2021;12(1):e0006.
- 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.
- Zahid A S, Mubashir A, Mirza S A, Naqvi IH, Talib A. Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Longitudinally Extensive Transverse Myelitis and Nephritis: A Case Report. *Cureus*. 2018; 10(4):e2402.
- D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, Sanna G, Allanson J, Taylor J i sur. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2004;31:280–5.
- Talha M, Irsa M, Abduraimova M, Ramirez MA, Paghdal S, McFarlane IM. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis Associated With Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Literature Review. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(10):244–9.

19. *Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN i sur.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074–82.
20. *Kovacs B, Lafferty TL, Brent BH, DeHoratius RJ.* Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:120–4.
21. *Espinosa G, Mendizabal A, Minguez S, Ramo-Tello C, Capelades J, Olive A i sur.* 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(4):246–56.
22. *Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D.* Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1990;17:34–7.
23. *Smyth AE, Bruce IN, McMillan SA, Bell AL.* Transverse myelitis: a complication of systemic lupus erythematosus that is associated with the antiphospholipid syndrome. *Ulster Med J.* 1996;65:91–4.
24. *Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT i sur.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019–27.
25. *Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW.* Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol.* 1998;25:467–73.
26. *Lu X, Gu Y, Wang Y, Chen S, Ye S.* Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus.* 2008;17:323–8.
27. *Muscal E, Brey RL.* Neurologic Manifestations: Integrating Molecular and Clinical Lessons. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:67–73.
28. *Katsiari CG, Giavri I, Mitsikostas DD, Yiannopoulou KG, Sfikakis PP.* Acute transverse myelitis and antiphospholipid antibodies in lupus. No evidence for anticoagulation. *Eur J Neurol.* 2011;18:556–63.
29. *Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D.* Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3378–87.
30. *Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Dávila-Maldonado L.* Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: Clinical features and magnetic resonance imaging of six cases. *Lupus.* 2001;10(12):851–6.
31. *Li XY, Xiao P, Xiao HB, Zhang LJ, Pai B, Chu P i sur.* Myelitis in systemic lupus erythematosus frequently manifests as longitudinal and sometimes occurs at low disease activity. *Lupus.* 2014;23(11):1178–86.
32. *Modjinou D, Gurin L, Chhabra A, Mikolaenko I, Lydon E, Smiles Bull S.* A case of systemic lupus erythematosus associated with longitudinal extensive transverse myelitis, cerebral neutrophilic vasculitis, and cerebritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2014;72(4):294–300.
33. *Seyedali S, Alpert DR.* Longitudinal extensive transverse myelitis: a rare neurological complication of systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2019;12(4):e228950.
34. *Gupta N, Ganpati A, Mandal S, Mathew J, Goel R, Mathew AJ i sur.* Mycophenolate mofetil and deflazacort combination in neuropsychiatric lupus: a decade of experience from a tertiary care teaching hospital in southern India. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2273–9.
35. *Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Hoxha A, Ruffatti A i sur.* Rivaroxaban vs. warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365–71.

