

## Problemy diagnostyczne na podstawie obserwowanego przypadku chorej z nużliwością mięśni prążkowanych, współwystępowaniem zespołu toczniopodobnego i rozpoznaną boreliozą

*Diagnostic problems based on observations of a female patient suffering from myasthenia gravis coexisting with lupus-like syndrome and diagnosed borreliosis*

Antoni Hrycek<sup>1</sup>, Ryszard Braczkowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra Zdrowia Publicznego Wydziału Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

**Słowa kluczowe:** nużliwość mięśni prążkowanych, toczeń rumieniowaty układowy, zespół toczniopodobny, borelioza, współwystępowanie.

**Key words:** myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, lupus-like syndrome, borreliosis, coexistence.

### Streszczenie

Współistnienie u tego samego chorego dwóch lub więcej chorób z autoagresji nie jest zjawiskiem rzadkim. Najczęściej z innymi chorobami współwystępuje toczeń rumieniowaty układowy (TRU). Nużliwość mięśni prążkowanych jest chorobą, której współistnienie z TRU nie jest zbyt częste, lecz sporadycznie pojawiały się już opisy takich przypadków.

W niniejszej pracy przedstawiono opis chorej z rozpoznaną nużliwością mięśni prążkowanych, u której wykonano tymektomię i po kilkunastu latach od tego momentu rozpoznano zespół toczniopodobny. Dołączenie się boreliozy jeszcze bardziej skomplikowało obraz kliniczny choroby. W pracy przedstawiono trudności diagnostyczne, jakie wystąpiły w obserwowanym przypadku.

Współistnienie u tego samego chorego dwóch lub więcej chorób z autoagresji nie jest zjawiskiem rzadkim i wynika z natury tych schorzeń [1]. Chorobą, która dość często, bo w ok. 30%, występuje równocześnie z innymi schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym, jest toczeń rumieniowaty układowy (TRU) [2]. Najczęściej stwierdza się współistnienie toczenia z zespołem Sjögrena, reumatoidalnym zapaleniem stawów i trombocytopenią. Opisywano także współwystępowanie tej choro-

### Summary

Coexistence of one or more autoimmune diseases seems not to be so rare. Systemic lupus erythematosus (SLE) is the disease most often coexisting with other autoimmune disorders. Myasthenia gravis less often coexists with SLE, but there have already appeared descriptions of such occasional cases.

The case of a female patient with diagnosed myasthenia gravis followed by thymectomy and with lupus-like syndrome diagnosed several years later is presented in this study. Addition of *Borrelia burgdorferi* infection complicated the clinical picture. Diagnostic difficulties encountered in the observed case are presented in this study.

by z nużliwością mięśni prążkowanych (*miastenia gravis* – MG). Chorobą zbliżoną do TRU, lecz niespełniającą wszystkich parametrów niezbędnych do pełnego rozpoznania, jest zespół toczniopodobny.

Badania epidemiologiczne wykazują, że MG występuje z częstością od 70 przypadków na 1 000 000 ludności w Grecji [3] do 200 przypadków na 1 000 000 w stanie Virginia w Stanach Zjednoczonych [4]. Pojawia się ona w dwóch grupach wiekowych, tj. w przedziale 20–30 lat,

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Antoni Hrycek, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice-Ligota, SP Centralny Szpital Kliniczny SUM, e-mail: interna2@sum.edu.pl

**Praca wpłynęła:** 17.05.2010 r.

i tutaj występuje częściej u kobiet oraz u osób między 50. a 60. rokiem życia. W tej drugiej grupie pojawia się częściej u mężczyzn [5]. Objawami sugerującymi tę chorobę są przede wszystkim opadanie powiek i podwójne widzenie.

U chorych na MG w ok. 15–25% występuje guz grasicy (grasiczak), a w ok. 70% stwierdzane są nieprawidłowości w budowie ośrodków rozrodczych tego gruczołu. Przyjmuje się, że usunięcie grasicy (tymektomia) jest jednym ze sposobów leczenia w przypadku współistnienia grasiczaka, ale także w pozostałych przypadkach jest ono zalecane jako zabieg, który daje duże szanse subiektywnej poprawy, a nawet całkowitego wyleczenia [6], chociaż uzyskiwana skuteczność tej terapii nie jest w pełni zrozumiała [7].

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą, na którą zapadalność w ostatnich latach się zwiększa. Pojawiać może się w każdym wieku, lecz najczęściej ujawnia się między 20. a 30. rokiem życia. Dotyczy głównie młodych kobiet [8]. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Przypuszcza się, że jej rozwój jest uwarunkowany w głównej mierze przez czynniki genetyczne i środowiskowe. Niekiedy bezpieczniej jest wstępnie rozpoznać zespół toczniopodobny, gdyż w miarę upływu czasu pojawiać się mogą objawy wynikające z objęcia procesem chorobowym kolejnych narządów.

W pracy przedstawiono przypadek i trudności diagnostyczne, jakie autorzy napotkali u obserwowanej przez kilka lat chorej na MG po dokonanej tymektomii z cechami zespołu toczniopodobnego oraz zakażeniem *Borrelia burgdorferi*.

## Opis przypadku

Pięćdziesięciosiedmioletnia chora (H.S.) została po raz pierwszy przyjęta do Kliniki w maju 2005 r. Przyczyną hospitalizacji była narastająca niedokrwistość. Chora skarżyła się na bóle stawów, sztywność mięśni nasilającą się po wysiłku, podwyższoną temperaturę ciała. Dolegliwości pojawiły się na trzy miesiące przed przyjęciem. Wcześniej u pacjentki w wieku 30 lat rozpoznano oponiaka. Chora została poddana zabiegowi neurochirurgicznego usunięcia tego guza, który histopatologicznie został określony jako *meningioma partim epithelioides*. Po zabiegu pacjentka była leczona karbamazepiną. Lek ten stosowany był do chwili ostatniego przyjęcia do szpitala. W 1988 r. pojawiła się nużliwość mięśni. Na podstawie stanu klinicznego i przeprowadzonych prób miastenicznych u chorej rozpoznano MG i leczniczo zastosowano Mestinon. Kilka miesięcy później wykonano tymektomię (wynik badania histopatologicznego: grasicza – waga 20,5 g, dużo tkanki tłuszczowej, 2 małe ogniska rozmnażania i liczne ciała Hassala).

W badaniu fizykalnym w dniu przyjęcia do Kliniki w 2005 r. stwierdzono bladeść powłok skórnych, ponadto na skórze ramion i klatki piersiowej zmiany plamisto-grudkowe, a nad mostkiem blizny po przebytej tymektomii. Nie obserwowano innych nieprawidłowości. Ciśnienie rozkurczowe wynosiło 110/70 mm Hg.

Wyniki badań dodatkowych: Hb 8 g/dl, liczba erytrocytów 1 230 000/ml, Hct 14,8%, MCV 114 fl, MCH 38,3 pg, udział retikulocytów wynosił 16 promili, liczba leukocytów 4790/ml, płytek krwi 380 000/ml, OB 46 mm/h, stężenie żelaza 148 µg/dl, ferrytyny 75,7 ng/ml. Opis rozmazu szpiku kostnego był następujący: szpik średniobogatomórkowy, w zakresie układu czerwonekrwinkowego odnowa dwutorowa z przewagą normoblastycznej, zahamowanie dojrzewania na szczeblu erytroblastu zasadochłonnego, szereg granulocytarny reprezentowany przez wszystkie formy komórkowe, morfologicznie bez zmian, megakariocyty obecne i płytkotwórcze, stosunek układu czerwonekrwinkowego do granulocytarnego 1 : 4. Stężenie witaminy B<sub>12</sub> było zmniejszone i wynosiło 164 pg/ml, wyniki badania kału na obecność krwi utajonej i pasożytów były ujemne. Wyniki podstawowych badań biochemicznych krwi i badania moczu były prawidłowe, w surowicy nieobecny antygen HBs i przeciwciała anti-HCV. Stężenie TSH wynosiło 0,93 mJ/l. W elektrokardiogramie stwierdzono: normogram, rytm zatokowy miarowy o częstości 57/min, spłaszczenie załamek T w odprowadzeniach kończynowych oraz V6, ujemne załamki T w V2–V5. W rentgenogramie rąk obserwowano: osteoporozę przynasadową, odczyny okostnowe paliczek bliższych obu rąk, zmiany zwyrodnieniowe na krawędziach powierzchni stawowych stawów międzypaliczkowych dalszych i torbielkę dalszego końca paliczka środkowego palca III prawej ręki.

Na podstawie obrazu klinicznego choroby, obrazu morfotycznego krwi, rozmazu szpiku kostnego, dużego MCV oraz zmniejszonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> u chorej rozpoznano niedokrwistość megaloblastyczną. Leczniczo podano witaminę B<sub>12</sub> w dawce 1000 µg domięśniowo raz w miesiącu i kwas foliowy raz dziennie 15 mg, co doprowadziło do normalizacji w zakresie morfologii krwi. Wystąpienie niedokrwistości i zmian skórnych nasunęło podejrzenie choroby układowej i skłoniło do oznaczenia różnych przeciwciał. Stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1/100 i anty-nDNA (jakościowo bez oznaczenia klasy). Wynik testu na przeciwciała AMA, APCA, ASMA i LKM był ujemny. Podobnie ujemne były wyniki oznaczania przeciwciał antykardiolipinowych. Stężenie składowej C3 dopełniacza było zmniejszone i wynosiło 71,7 ng/dl. Wykazano obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu w stężeniu 13,6 nmol/l. Na podstawie obrazu klinicznego choroby oraz obecności autoprzeciwciał u chorej rozpo-

znano zespół toczniopodobny. Chora pozostawała pod obserwacją, nie stosowano dodatkowego leczenia. W 2006 r. u pacjentki stwierdzono zwiększone stężenie prolaktyny w surowicy (29,3 ng/ml). Jako leczenie wspomagające zastosowano Norprolac w dawce raz dziennie 12,5 µg. W wyniku stosowanego leczenia nastąpiła poprawa subiektywna oraz obiektywna.

Na kilka tygodni przed kolejnym przyjęciem do szpitala (czerwiec 2009 r.) u chorej pojawiły się jednak bóle stawów o znacznym nasileniu. Wykonano testy serologiczne w kierunku boreliozy, które wykazały obecność przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM w mianie 31,2 RU/ml. Wynik potwierdzającego testu western blot był dodatni. W leczeniu zastosowano antybiotyki zgodnie ze schematem leczenia boreliozy. Test na obecność przeciwciał anty-nDNA okazał się ujemny.

## Dyskusja

Współistnienie MG i TRU lub zespołu toczniopodobnego stwierdza się rzadko [9–13]. Według nielicznych danych z piśmiennictwa przypadki te przedstawiają sytuacje, w których MG rozpoznano zarówno przed zdiagnozowaniem TRU, jak i po uprzednim jego rozpoznaniu.

W opisywanym przypadku cechy nasuwające podejrzenie TRU lub zespołu toczniopodobnego pojawiły się 17 lat po rozpoznaniu MG. W obu schorzeniach można się dopatrzeć wielu podobieństw, np. częstsze ujawnianie się choroby w młodym wieku, przewaga chorych kobiet, naprzemienne okresy nasilania się i remisji choroby, powiązanie zachorowania z występowaniem antygenów zgodności tkankowej HLA-B8 i HLA-DR3, skuteczność leczenia immunosupresyjnego, a także występowanie hiperprolaktynemii i prawdopodobieństwo redukcji objawów chorobowych po zastosowaniu leków hamujących sekrecję prolaktyny [14–18].

Przypadek chorej H.S. to kolejny przykład możliwego współistnienia MG i objawów toczniopodobnych, w okresie po dokonanej tymektomii. Jak wynika z danych literaturowych [7, 10], taka kolejność zdarzeń jest stosunkowo często obserwowana. U chorej H.S. od 2005 r. stwierdzono obecność przeciwciał ANA, które – jak wiadomo – mogą występować zarówno w MG, jak i w TRU. Rok później stwierdzono zwiększone stężenie prolaktyny w surowicy. Jak przedstawiono to powyżej, hiperprolaktynemia może występować zarówno w TRU, jak i w MG. W TRU stwierdzana jest w ok. 20% [18]. Zastosowano Norprolac, lek działający agonistycznie wobec receptora dopaminowego, zaakceptowany także w leczeniu TRU i zespołu toczniopodobnego. Nie prowadzono innego leczenia tej choroby. Stwierdzona uprzednio obecność przeciwciał anty-nDNA uległa zanikowi w toku obserwacji i leczenia, co może świadczyć o remi-

sji w zakresie autoagresji. U chorej dodatkowo rozpoznano niedokrwistość megaloblastyczną. Wobec przedstawionego powyżej opisu rozmazu szpiku kostnego, rozpoznanie to może budzić pewne wątpliwości. O takim rozpoznaniu zdecydowały znacznie podwyższona wartość MCV i zmniejszone stężenie witaminy B<sub>12</sub>, a poprawa po zastosowaniu pozajelitowego podawania tej witaminy świadczy o prawidłowości postawionej diagnozy. Pojawienie się niedokrwistości megaloblastycznej o takim przebiegu może być prawdopodobnie kolejnym przejawem procesu autoimmunologicznego, wchodzącego w zakres pojęcia „kalejdoskopu autoimmunologicznego” [19].

Dodatkowo jednak należy zwrócić uwagę na fakt współistnienia boreliozy, którą u chorej rozpoznano stosunkowo niedawno, a która jest uznawana za „wielkiego imitatora”, gdyż w swoim przebiegu klinicznym może przypominać np. TRU [20]. I ten fakt zatem należy wziąć pod uwagę w opisywanym przypadku. Stwierdzenie u chorej H.S. przeciwciał przeciw boreliozie w klasie IgM świadczy o tym, że do zakażenia doszło stosunkowo niedawno. Przedstawiany opis nawiązuje do problematyki współwystępowania schorzeń o podłożu autoimmunologicznym i jednocześnie przedstawia trudności diagnostyczne, jakie napotkali autorzy.

## Piśmiennictwo

1. Mackay IR. Clustering and commonalities among autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 2009; 33: 170-177.
2. McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in population of patients with lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 230-232.
3. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 71: 352-356.
4. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42: 1883-1893.
5. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B. et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; 72: 1548-1554.
6. Gedliczka O, Drózd W, Otto T, Hausmanowa-Petrusewicz I. Wpływ usunięcia grasicy na przebieg myasthenia gravis. *Pol Przegl Chir* 1994; 66: 317-328.
7. Hrycek A. A sequence of pathologic events in a patient after thymectomy for myasthenia gravis. *Rheumatol Int*, dostępny online.
8. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 229.
9. Wolf SM, Barrows H. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1966; 14: 254-258.
10. Boonen A, Rennenberg R, van der Linden S. Thymoma associated systemic lupus erythematosus, exacerbation after thymectomy. A case reports and review of the literature. *Rheumatology* 2000; 3: 1044-1046.

11. Louzir B, Ben Abdelhafidh N, Bahri M. Association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. A new case report. *Tunis Med* 2003; 81, 953-966.
13. Park MJ, Kim JA, Lee SS, et al. Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case reports. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 134-136.
14. Hrycek A. Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 582-585.
15. Hrycek A. The role of prolactin in immunological processes. *Wiad Lek* 1998; 51: 226-233.
16. Tsizerling N, Pirskanen R, Matel G et al. Raised prolactin levels in myasthenia gravis: two case reports and a study of two patient populations. *Acta Neurol Scand* 2006; 14: 346-349.
17. Yang M, Huang L, Liu et al. Prolactin may be a promising therapeutic target for myasthenia gravis: hypothesis and importance. *Med Hypothesis* 2008; 70: 1017-1020.
18. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 385-400.
19. Hrycek A, Cieřlik P, Tustanowski J, et al. Selected serum cytokines in systemic erythematosus treated with quinolone. *Lupus* 2001; 10: 424-440.
20. Hrycek A. Borelioza – „wielki imitator” trudności w diagnostyce i różnicowaniu choroby. *Wiad Lek* 2001; 54: 64-72.