

## **Rheumatische Erkrankungen und transverse Myelitis**

**Julius Birnbaum, MD**

Johns Hopkins Clinic for Neurological Rheumatic Disease

### **1) Einleitung: Die Bedeutung einer breit angelegten Überwachung des Vorhandenseins von rheumatischen Krankheiten bei allen TM-Patienten**

Mein Hintergrund sowohl als Rheumatologe als auch Neurologe hat die Bedeutung der unnachgiebigen Suche nach den zahllosen Ursachen der transversen Myelitis noch weiter verstärkt. In den meisten Fällen ist eine transverse Myelitis „idiopathisch“, was bedeutet, dass keine identifizierende Ursache bekannt ist. Eine Untergruppe von Patienten mit transverser Myelitis hat jedoch eine rheumatologische Erkrankung im Hintergrund, die eine spezielle Behandlungsstrategie erfordert.

Systemische rheumatische Erkrankungen sind klinische Syndrome, in denen das Immunsystem des Körpers nicht wie vorgesehen reagiert. Normalerweise hat das Immunsystem die Aufgabe, Organe vor Infektionen und Krebs zu schützen – hier wird es zum „Überläufer“, der sich gegen die eigenen Organe richtet.

Wenn die Erkrankung wirklich *systemisch* ist und offensichtliche klinische Symptome, wie Fieber, Gewichtsverlust, Ausschlag, Gelenkschmerzen und -schwellungen oder Nierenversagen verursacht, dann wird das Vorhandensein dieser rheumatischen Erkrankungen prompt in Betracht gezogen, wobei Behandlung und Therapie von der weiteren diagnostischen Einschätzung abhängen.

Am Johns Hopkins Myelitis Center habe ich eine Abteilung eingerichtet, die sich mit der Pflege und Einschätzung von Patienten mit neurologischen Komplikationen befasst, die im Rahmen systemischer rheumatischer Erkrankungen auftauchen. In den vergangenen zwei Jahren habe ich mich um Patienten gekümmert, deren transverse Myelitis sich im Kontext einer großen Bandbreite rheumatischer Syndrome entwickelt hat. In manchen Fällen ist die zugrunde liegende Autoimmunkrankheit offensichtlich, so kann z.B. Lupusein Entzündungssyndrom verursachen, zu dem Ausschlag, Gelenkschmerzen und Nierenschäden gehören. Wenn Patienten mit dieser Konstellation von Symptomen und Anzeichen an transverser Myelitis erkranken, dann wird der Arzt bereits eine zugrunde liegende rheumatische Erkrankung vermuten. In anderen Fällen jedoch sind die Symptome, die auf eine rheumatische Erkrankung hinweisen, subtiler und weniger offensichtlich.

Viele rheumatische Erkrankungen stehen in Zusammenhang mit der anormalen Produktion von „Auto-Antikörpern“ genannten Proteinen. Antikörper stellen die *normale* und elegante Fähigkeit unseres Körpers dar, Proteine herzustellen, die in der Lage sind, ein breites Spektrum an Infektionen zu neutralisieren. Bei einer rheumatischen Erkrankung sind Auto-Antikörper *anormal* und maladaptiv und greifen wesentliche Proteine in den Zellen und im genetischen Material des Körpers an.

In diesem Beitrag befasse ich mich mit unseren wachsenden Kenntnissen über eine wichtige Klasse von Auto-Antikörpern, die bei Patienten mit transverser Myelitis auftreten, namens „Antiphospholipid-Antikörper“ (im Folgenden als aPL-Antikörper bezeichnet). Im weiteren Verlauf stelle ich die spezifischen klinischen Zusammenhänge dar, in denen aPL-Antikörper zur transversen Myelitis beitragen können.

Ich betone das Spektrum der Behandlungsoptionen, die bei Patienten mit aPL-Antikörpern in Betracht gezogen werden sollten. Schließlich teile ich der Transverse-Myelitis-Gemeinschaft die Untersuchungen mit, die wir gegenwärtig planen, zu denen verfeinerte Neuroimaging-Untersuchungen gehören und die dazu beitragen werden, die Ursachen der transversen Myelitis bei Patienten mit aPL-Antikörpern zu identifizieren.

## **2.) Was sind Antiphospholipid-Antikörper und was ist ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom?**

Wie schon angesprochen, sind Antikörper Ausdruck der ausgeprägten Fähigkeit unseres biochemischen Apparates, Schäden durch Infektionen und Krebs zu neutralisieren. Bei einer systemischen rheumatischen Erkrankung läuft die abgestimmte und kontrollierte Produktion von Antikörpern schief, es findet eine starke Vermehrung dieser Auto-Antikörper gegen unsere eigenen Zellen statt. Die Antiphospholipid-Antikörper (aPL-Antikörper) nehmen die Zellschichten ins Visier, die für die Flüssigkeit und die Gerinnung von Blut zuständig sind. Diese Zellschichten werden „Phospholipide“ genannt. Anormale Antikörper, die gegen diese Phospholipide wirken, erhöhen die Klebrigkeit und damit die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Blutgerinnseln; aPL-Antikörper greifen „Phospholipide“ an der Oberfläche von Arterien und Venen an. Außerdem können aPL-Antikörper auch Proteine im Rückenmark oder im Gehirn angreifen, die im MRT Symptome verursachen, die leicht mit MS oder „idiopathischer“ TM verwechselt werden können.

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom ist eine Erkrankung, die sich durch anormale Blutgerinnung und/oder Geburts-/ Schwangerschaftskomplikationen äußert, von denen man annimmt, dass sie von den aPL-Antikörpern verursacht werden.

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom kann als „primäre“ Autoimmunerkrankung auftreten. In anderen Fällen kann es auch ein „sekundäres“ Syndrom darstellen, in welchem die Antiphospholipid-Antikörper als Teil einer „primären“ Autoimmunerkrankung, – etwa Lupus oder Sjögren-Syndrom – generiert werden. Da auch transverse Myelitis ein Beispiel einer derartigen „primären“ Autoimmunerkrankung sein kann, ist es zwingend erforderlich, dass Rheumatologen und Neurologen alle TM-Patienten auf das Vorhandensein dieser Antiphospholipid-Antikörper untersuchen.

### **3.) Wann sollte die Diagnose eines aPL-Syndroms angenommen werden. Beispiele für „rote Fähnchen“:**

Für Patienten mit transverser Myelitis sind im Folgenden Szenarien oder „rote Fähnchen“ beschrieben, bei denen die Diagnose eines aPL-Syndroms besonders in Betracht gezogen werden sollte.

#### **(A) Komplikationen während Schwangerschaft oder Geburt in Krankheitsgeschichte, Blutgerinnsel/Thrombosen in Venen oder Arterien in Krankheitsgeschichte**

aPL-Antikörper verursachen Blutgerinnsel in größeren Arterien und Venen und treten in Zusammenhang mit Komplikationen während der Schwangerschaft auf. Beispiele dieser Komplikationen sind wiederholte Episoden spontan erfolgter Schwangerschaftsabbrüche, Episoden von Präeklampsie (hoher Blutdruck, manchmal mit Krampfanfällen, tritt meist spät im letzten Trimenon auf). Obwohl Blutgerinnsel in den Beinen bei TM-Patienten wegen Bewegungsunfähigkeit häufiger auftreten, sollte bei einer Krankheitsgeschichte mit wiederholten oder multiplen Blutgerinnseln (für die eine „ohne spezielle Ursache“ vorliegt), Bluttests auf aPL-Antikörper veranlasst werden.

Mit zunehmendem Alter der Patienten können Herzinfarkte und Schlaganfälle auftreten, besonders wenn Risikofaktoren für Arteriosklerose vorliegen. Wenn jedoch unerwartete Herzinfarkte oder Schlaganfälle bei MS-Patienten auftreten, besonders wenn keine oder lediglich minimale Risikofaktoren für arteriosklerotische Erkrankungen vorliegen (Nichtraucher, kein Diabetes, kein Bluthochdruck, kein hohes Cholesterin oder keine Herzinfarkte/Schlaganfälle in der Familie), dann sollte das aPL-Syndrom in Betracht gezogen werden.

## **(B) Hautausschlag**

In Zusammenhang mit aPL-Antikörpern können verschiedene Formen von Hautausschlag auftreten. Eine Form wird „Livedo reticularis“ genannt. Ich schlage dem Leser vor, sich ins Internet einzuwählen, mit Google<sup>®</sup> zu verbinden, dort nach „Bildern“ zu suchen und „Livedo reticularis“ als Suchbegriff einzugeben. Der „Livedo reticularis“-Ausschlag erscheint in Form von marmorierten, geröteten, netzartigen Streifen, die häufiger an den Beinen denn an den Armen vorkommen. In schweren Fällen kann Livedo reticularis auch am Rumpf auftreten. Der Ausschlag der Livedo reticularis kann sehr unscheinbar sein und bei der Untersuchung gute Lichtverhältnisse erfordern. Im vergangenen Jahr sind uns mehr als ein Dutzend Patienten mit dieser Art von Ausschlag begegnet, denen die leichte Marmorierung auf ihren Armen gar nicht aufgefallen war! Um die Nägel herum kann es zu einer starken Vermehrung der kleinsten Blutgefäße (Kapillaren) kommen, was die Bildung eines „Flaschenöffner“-Musters bewirkt. Unter den Nägeln können kleine Rötungen erscheinen, die wie Splitter aussehen.

All diese Formen von Ausschlag sind nicht spezifisch, das heißt, sie können in verschiedenen medizinischen Kontexten auftauchen. Bei normalen Patienten ohne jede neurologische Krankheit kann ebenfalls Livedo reticularis auftreten.

Das Vorhandensein dieser Ausschläge ist daher kein diagnostisches Merkmal eines aPL-Syndroms, sollte einen erfahrenen Neurologen aber dazu bewegen, einen Test auf aPL-Antikörper durchzuführen.

### **(C) Vorhandensein von „primären“ Autoimmunsyndromen im Zusammenhang mit aPL-Antikörpern**

aPL-Antikörper können „primär“ sein, also in Abwesenheit einer verursachenden systemischen Erkrankung auftreten. Sie können aber auch als „sekundäres“ Autoimmunsyndrom im Kontext einer systemischen Erkrankung auftreten. Abgesehen von den rheumatischen Erkrankungen (SLE, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis oder Vaskulitis) treten aPL-Antikörper auch im Zusammenhang mit entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Hashimoto-Thyreoiditis auf. Ein Test auf aPL-Antikörper sollte daher bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine neue Diagnose auf transverse Myelitis gestellt wurde und bei denen in der Vergangenheit andere Autoimmunerkrankungen aufgetreten sind.

### **4.) Wie stellen Ärzte fest, ob aPL-Antikörper die Ursache meiner Symptome sind?**

Das ist eine bekanntlich schwierige Frage, die weitere Forschungen erfordert. Die Mechanismen, derer sich aPL-Antikörper bedienen, um neurologische Funktionsstörungen zu verursachen, wurden noch nicht durchschaut. Ein Problem bei Patienten, deren Blutttests das Vorhandensein von aPL-Antikörpern bestätigt haben, liegt darin, dass aPL-Antikörper oft *nicht* in Zusammenhang mit bestimmten Symptomen oder Krankheiten auftreten. Sie sind beispielsweise bei bis zu 5 - 10 % normaler, gesunder Menschen vorhanden.

Hinzu kommt, wie schon in 3(C) oben angesprochen, dass aPL-Antikörper in Zusammenhang mit Autoimmunkrankheiten auftreten. In manchen Fällen reflektieren die aPL-Antikörper den Zustand der globalen Störung des Immunsystems. In diesen Fällen sind Auto-Antikörper ein *Hinweis* auf eine gesteigerte Immunreaktion, ohne diese notwendigerweise zu *verursachen*. In anderen Szenarien tragen die aPL-Antikörper zu den entstehenden Schädigungen bei, wie etwa bei der transversen Myelitis, wenngleich sie sie nicht verursachen. In letzterem Fall, wenn aPL-Antikörper direkt Symptome verursachen, werden sie als *pathogen* angesehen.

Das beschriebene Paradoxon führt zu Fragen, die häufig von TM-Patienten, aber auch von einweisenden Neurologen gestellt werden: „Wie kann ich feststellen, ob die aPL-Antikörper „harmlos“ (ein harmloser Hinweis auf eine Autoimmunkrankheit wie transverse Myelitis) oder „pathogen“ (krankheitsverursachend) sind?

Dieses Dilemma ist Gegenstand geplanter weiterführender Untersuchungen. Wir sollten annehmen, dass die aPL-Antikörper pathogen sind, wenn:

- (a) eines der in Abschnitt 3 (A) bis (C) aufgelisteten „roten Fähnchen“ vorliegt;
  
- (b) eine suboptimale Reaktion auf die Medikamente vorliegt, die verwendet werden, um die TM zu behandeln.



## **5.) Behandlung eines aPL-Antikörper-Syndroms**

Bedingt durch unser unvollständiges Verständnis des aPL-Antikörper-Syndroms besteht kein eindeutiger Konsens über die Behandlung in allen Situationen. Bei Patienten mit aPL-Antikörpern und wiederholten Blutgerinnseln oder Komplikationen während der Schwangerschaft besteht kein Zweifel, dass zur Behandlung auch „Antikoagulantien“ oder Blutverdünner gehören müssen. Zu einer derartigen Behandlung können Cumarin (in Tablettenform) oder eine injizierbare Form von Heparin gehören.

Nicht über die Behandlung einig sind sich die Experten wo Blutttests auf das Vorhandensein von aPL-Antikörpern hinweisen, aber keine Episoden von Blutgerinnseln oder Komplikationen während der Schwangerschaft vorliegen. An der Johns Hopkins Transverse Myelitis Clinic berücksichtigen wir neuere Untersuchungen, die nahelegen, dass aPL-Antikörper die Blutgerinnung nicht nur in größeren Blutgefäßen sondern auch bis in die kleinsten Kapillaren beeinflussen. Zu den Behandlungen gegen Verschlammung und „Klebrigkeit“ der Zellen in diesen kleinsten Kapillargefäßen gehört Plaquenil<sup>®</sup> (Wirkstoff Hydroxychloroquinsulfat), ein Medikament, das Lupus-Patienten verabreicht wird, sowie „Anti-Blutplättchen“-Wirkstoffe wie Aspirin<sup>®</sup> (Wirkstoff Acetylsalicylsäure/ASS) oder Plavix<sup>®</sup> (Wirkstoff Clopidogrel).

Bei Patienten mit multiplen Episoden von transverser Myelitis und aPL-Antikörpern kann ein „Antikoagulations“-Versuch sinnvoll sein. In solchen Fällen ist die Zusammenarbeit zwischen Neurologen und Rheumatologen von zentraler Bedeutung.



## 6.) Aktuelle Forschungsprojekte

Wie obige Erörterung zeigt, sind bessere Diagnosekriterien, Bluttests und bildgebende Verfahren erforderlich, um den Prozess der Verursachung neurologischer/rheumatischer Syndrome durch aPL-Antikörper nachvollziehen zu können, nicht nur bei transverser Myelitis sondern auch bei Multipler Sklerose und entzündlichen Gehirnerkrankungen bei Lupus. Wir ziehen die Anwendung von Magnetresonanztomographie in Betracht um zu erkennen, ob aPL-Antikörper „pathogen“ sind. Das MRT liefert uns eine biochemische und quantitative Analyse der verschiedenen Moleküle im Gehirn, die verschieden auf MS und das aPL-Syndrom reagieren.

Wir hoffen, dass das Verständnis dieser „biochemischen Signaturen“ die Mechanismen eines aPL-Syndroms aufklären wird. Wir sind auch an der klinischen Bewertung von Patienten interessiert, bei denen nicht übereinstimmende und unterschiedliche Diagnosen darüber gestellt wurden, ob die transverse Myelitis von aPL-Antikörpern verursacht wurde oder nicht; ebenso von rheumatischen Erkrankungen vs. MS. Zusätzlich zu den unmittelbaren klinischen und therapeutischen Vorteilen kann unsere Bewertung dieser Patienten den Weg für bessere Diagnosekriterien frei machen.

Mitglieder der TM-Gemeinschaft, bei denen ein aPL-Syndrom bekannt ist oder angenommen wird, oder mit bekannten oder angenommenen koexistierenden rheumatischen Krankheiten, aber auch solche, die weitere Fragen an mich haben, sind eingeladen mir an die Adresse [jbirnba2@jhmi.edu](mailto:jbirnba2@jhmi.edu) zu schreiben.