

Zespoły neuropsychiatryczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus patients

Adam Hajduk¹, Żaneta Smoleńska¹, Katarzyna Nowicka-Sauer², Zbigniew Zdrojewski¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra Medycyny Rodzinnej, Zakład Medycyny Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń neuropsychiatryczny, ośrodkowy układ nerwowy.

Key words: systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, central nervous system.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą zapalną o podłożu autoimmunizacyjnym, która prowadzi do uszkodzenia wielu tkanek i narządów, w tym ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Ze względu na różnorodność objawów neurologicznych i psychiatrycznych związanych z toczeniem Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne w 1999 r. wyodrębniło 19 zespołów neuropsychiatrycznych, które mogą wystąpić w przebiegu TRU, i ustaliło dla nich szczegółowe kryteria rozpoznania (tab. I). Do zajęcia układu nerwowego dochodzi stosunkowo często, a zespoły neuropsychiatryczne korelują z cięższym przebiegiem choroby i przyczyniają się do niekorzystnego rokowania.

W pracy zaprezentowano objawy kliniczne TRU, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z uwzględnieniem zespołów neurologicznych zaproponowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne, oraz przedstawiono najnowsze rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wg Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR).

Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU, *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunizacyjną, która prowadzi do uszkodzenia wielu tkanek i narządów. Kobiety zapadają na TRU 5–10 razy częściej niż mężczyźni. Początek choroby zazwyczaj przypada między 20. a 30. rokiem życia [1]. Toczeń rumieniowaty układowy cechuje różnorodność obrazu i przebiegu klinicznego. Zmiany narządowe pojawiają się nawet po 5–10 latach od rozpoznania choroby. Do zajęcia układu nerwowego u chorych na TRU

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory disease, which leads to the damage of multiple tissues and organs, including the central and peripheral nervous system. Due to the variety of neurological and psychiatric symptoms of lupus in 1999 the American College of Rheumatology (ACR) distinguished 19 neuropsychiatric syndromes that may appear in SLE and set specific criteria to diagnose them (Table I). The involvement of the nervous system in SLE occurs relatively often and neuropsychiatric syndromes correlate with severe disease progression and contribute to worse prognosis. This article presents the central nervous system (CNS) syndromes met in SLE included in the 1999 ACR classification. The latest European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for diagnosis and management of neuropsychiatric lupus are also presented.

(NPTRU) dochodzi stosunkowo często, u 14–80% dorosłych i u 22–95% dzieci [2], chociaż Hanly i wsp. podają, że tylko 17,7–30,6% wszystkich objawów neuropsychiatrycznych jest bezpośrednio związanych z TRU [3]. U około połowy chorych objawy neuropsychiatryczne pojawiają się razem z pierwszymi objawami toczenia lub w czasie pierwszego roku od rozpoznania choroby [4]. Częściej zajęty jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Występowanie objawów neuropsychiatrycznych w TRU koreluje z większą aktywnością choroby, większym uszko-

Adres do korespondencji:

lek. Adam Hajduk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 28 31, faks +48 58 349 28 32, e-mail: adamhaj@wp.pl

Praca wpłynęła: 21.03.2012 r.

Tabela I. Objawy neuropsychiatryczne w toczniu rumieniowatym układowym [8]

Table I. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus [8]

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego	Zajęcie obwodowego układu nerwowego
jąłowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	zespół Guillaina-Barrégo
choroba naczyń mózgowych	zaburzenia autonomiczne
zespół demielinizacyjny	mononeuropatia
bóle głowy	miastenia
zaburzenia ruchowe	neuropatia nerwów czaszkowych
mielopatia	neuropatia splotów nerwowych
drgawki	polineuropatia
ostre stany dezorientacji	
zaburzenia lękowe	
zaburzenia funkcji poznawczych	
zaburzenia nastroju	
psychoza	

dzeniem narządów, a także z utratą zatrudnienia i obniżeniem jakości życia, w porównaniu z chorymi na TRU bez zajęcia OUN [5]. Wykazano, że objawom neuropsychiatrycznym najczęściej towarzyszą zaburzenia hematologiczne i zajęcie przewodu pokarmowego, a choroba naczyń mózgowych i mielopatia zwiększają śmiertelność [5, 6]. W kilkuletniej obserwacji nie wykazano jednak statystycznej korelacji zajęcia OUN i gorszego rokowania. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których objawy neuropsychiatryczne wystąpiły wcześniej (tj. do 1,5–2 lat) od rozpoznania TRU. W tym czasie leczenie immunosupresyjne i przeciwzapalne jest najbardziej skuteczne [3, 7]. Jönsen i wsp. wykazali, że współczynnik śmiertelności przy porównaniu pacjentów z NPTRU oraz z TRU bez zajęcia OUN wynosił 0,9 (95% CI: 0,3–2,6), a 5- i 10-letnie przeżycie chorych z NPTRU wynosiło odpowiednio 95% i 80% [7].

W 1999 r. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American College of Rheumatology* – ACR) w celu ujednolicenia nomenklatury wyodrębniło 19 zespołów neuropsychiatrycznych, które mogą wystąpić w przebiegu TRU, i ustaliło dla nich szczegółowe kryteria rozpoznania (tab. I) [8]. W klasyfikacji tej uwzględniono objawy neurologiczne ze strony ośrodkowego, obwodowego i autonomicznego układu nerwowego oraz zaburzenia psychiatryczne, któ-

re uznaje się za występujące w przebiegu TRU wówczas, gdy wykluczone zostaną inne przyczyny tych zaburzeń.

Patogeneza

Etiopatogeneza NPTRU jest złożona i nie do końca poznana. Wśród mechanizmów patogenetycznych wymienia się: uszkodzenie bariery krew–mózg, udział cytokin prozapalnych i autoprzeciwciał, zmiany naczyniowe prowadzące do zamknięcia naczyń oraz krwotoków naczyniowych, bezpośrednie uszkodzenie tkanki mózgowej przez stres oksydacyjny i zaburzenia układu neuroendokrynnego [9]. Uszkodzenie bariery krew–mózg może wynikać m.in. z nieprawidłowej funkcji komórek endotelium, odpowiedzialnych za integrację tej bariery, związanej ze zwiększonym stężeniem cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 [2].

Do zmniejszenia tolerancji na autoprzeciwciała, które wykazują bezpośredni efekt cytotoksyczny lub pośredni – poprzez odkładanie w tkankach kompleksy immunologiczne może doprowadzić wiele szlaków cytokinowych. Czynniki wzrostu dla limfocytów B: BAFF (*B-cell activating factor belonging to TNF family*) i APRIL (*a proliferation-inducing ligand*), podtrzymują przeżycie, aktywację i różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne, które wydzielają przeciwciała. Wykazano znacznie większe stężenia obu czynników w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z TRU w porównaniu z grupą osób zdrowych oraz wyższe intratekalne stężenia APRIL u pacjentów z NPTRU w porównaniu z chorymi na TRU bez zajęcia OUN. Stężenia tych czynników nie korelowały z poziomami w surowicy, co przemawia za ich wewnątrzoponową produkcją [10].

U pacjentów z NPTRU stwierdzono również zwiększone stężenie interleukiny 6 (IL-6) w płynie mózgowo-rdzeniowym, niezależnie i nieproporcjonalnie do stężeń APRIL i BAFF [10, 11]. Istotną rolę w etiopatogenezie TRU odgrywają interferony (IFN), zwłaszcza IFN- α , do którego indukcji dochodzi we wczesnym stadium choroby. Wykazano, że ekspresja genów zależnych od IFN- α oraz stężenie tej cytokiny zwiększają się wraz z aktywnością choroby, a zmniejszają pod wpływem leczenia glikokortykosteroidami.

Wśród autoprzeciwciał związanych z NPTRU wymienia się m.in.: przeciwciała antyfosfolipidowe, anty-NR2, przeciwko rybosomalnemu białku P, anty-MAP-2.

Na modelach zwierzęcych wykazano, że przeciwciała anty-NR2 przechodzą przez uszkodzoną barierę krew–mózg i aktywują apoptozę neuronów w hipokampie [2]. Występują one u ok. 1/3 chorych z TRU i mogą być związane z niektórymi objawami NPTRU (zaburzeniami poznawczymi), choć ich rola w patogenezie nie jest do końca poznana.

Ponadto u pacjentów z NPTRU, częściej niż u pacjentów z uszkodzeniem mózgu o innej etiologii, występują przeciwciała anty-MAP-2 (przeciw białku odpowiadającemu za integralność cytoszkieletu neuronów). U tych chorych stwier-

dza się także intratekalnie większe stężenia metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (MMP-9) oraz inhibitora aktywacji plazminogenu 1 (PAI-1). Poziomy MMP-9 i PAI-1 korelowały też z poziomem cytokin prozapalnych IL-6 i IL-8 oznaczanym w płynie mózgowo-rdzeniowym [12, 13].

Wiele kontrowersji budzi udział w patogenezie NPTRU przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P. Hanly i wsp. wykazali dodatnią korelację między ich występowaniem a rozwojem psychozy [14]. W pracy tej podkreślono również znaczący udział przeciwciał antyfosfolipidowych (*lupus anticoagulant*) w powstawaniu choroby naczyniowej mózgu w mechanizmie zakrzepicy.

Niedrożność naczyń jest wynikiem waskuloopatii, zmiany o typie zapalenia naczyń (*vasculitis*) występują rzadziej. W procesie powstawania waskuloopatii biorą udział przeciwciała antyfosfolipidowe, czynniki wzrostowe, cząsteczki adhezyjne i płytki krwi. Badania histopatologiczne tkanki mózgowej chorych na NPTRU wykazują wiele nieprawidłowości, do których należą: wieloogniskowe mikrozawaty, zaniki korowe, duże zawały, ogniska krwotoczne, a także ogniska niedokrwienne i zmiany plamiste przypominające plaki demielinizacyjne obserwowane w stwardnieniu rozsianym.

Biorąc pod uwagę rozległość procesów patologicznych oraz różny udział wymienionych wcześniej mechanizmów, wyróżnia się postacie ogniskowe (choroba naczyń mózgowych, drgawki, zaburzenia ruchowe, mielopatia) i uogólnione (jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół demielinizacyjny, bóle głowy oraz zespoły psychiatryczne) NPTRU z zajęciem OUN [8].

Objawy kliniczne toczenia rumieniowatego układowego z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego

Poniżej przedstawiono objawy kliniczne TRU z zajęciem OUN z uwzględnieniem zespołów zaproponowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ACR) i rekomendacji Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR) [4, 8].

Bóle głowy (*headaches*)

Chociaż bóle głowy są dolegliwością często zgłaszaną przez pacjentów z TRU, to na podstawie kilku badań i metaanaliz nie udowodniono u tych chorych zwiększonej częstości bólów głowy lub występowania specyficznego typu bólów głowy. Sugeruje się jednak, że częstsze są migrenowe bóle głowy w porównaniu z bólami występującymi w populacji ogólnej [15]. Bóle głowy związane z nadciśnieniem śródczaszkowym mogą być pierwszym objawem TRU i wówczas często są związane z obustronnym obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, podwyższonym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego, nie towarzyszą im jednak neurologiczne objawy ogniskowe [15].

Choroba naczyń mózgowych (*cerebrovascular disease – CVD*)

Choroba naczyń mózgowych może się przejawiać udarem niedokrwiennym lub przemijającym napadem niedokrwiennym (*transient ischemic attack – TIA*, > 80%), wieloogniskowym zajęciem mózgu (*multifocal disease*, 7–12%), krwawieniem śródczaszkowym (3–5%) lub zakrzepicą zatok żylnych (2%) [4]. Skumulowany wskaźnik zachorowalności wynosi 5–10% chorych na TRU. U pacjentów obciążonych TRU, nawet w wieku poniżej 45 lat, występuje wyraźnie zwiększone ryzyko rozwoju powikłań sercowo-mózgowych. Wynika to z samej choroby podstawowej, a nie tylko z obecności typowych czynników ryzyka (hiperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, obciążenia genetyczne) [16]. Incydenty mózgowie najczęściej stwierdza się w okresie wysokiej aktywności choroby i są one związane z występowaniem określonych zaburzeń immunologicznych (przeciwciała antyfosfolipidowe) oraz dodatkowych czynników pojawiających się w przebiegu choroby, takich jak leczenie glikokortykosteroidami (GKS), zajęcie nerek, uszkodzenie zastawek serca, hiperhomocysteinemia [4, 16, 17].

Incydenty naczyniowe dotyczą przeważnie małych naczyń i przebiegają w postaci mikroudarów. Udary mózgu wynikające z zamknięcia światła dużych naczyń tętniczych spotyka się rzadziej i najczęściej występują one w ciągu kilku pierwszych lat trwania choroby jako powikłania towarzyszące. W pracy Mitsiasa i wsp., oceniającej 30 przypadków udaru mózgu, średni czas od rozpoznania do wystąpienia epizodu niedokrwiennego wynosił 4,4 roku, a średni wiek chorych w chwili wystąpienia udaru – 35 lat. W nielicznych przypadkach udar poprzedzał rozpoznanie TRU [17].

W przypadku wystąpienia objawów ostrego niedokrwienia mózgu konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki obrazowej, aby ocenić rozległość i lokalizację zmian oraz wykluczyć inną etiologię, np. krwawienie śródczaszkowe. Zaleca się wykonywanie angiografii rezonansu magnetycznego, konwencjonalnej angiografii lub angiografii metodą tomografii komputerowej [4].

Postępowanie w udarze lub TIA w przebiegu TRU nie odbiega od zaleceń postępowania dla populacji ogólnej. W przypadku krwawienia śródczaszkowego należy rozważyć leczenie neurochirurgiczne, natomiast w udarze niedokrwiennym należy stosować kwas acetylosalicylowy oraz rozważyć leczenie trombolityczne (jeśli nie ma przeciwwskazań). Leczenie przeciwplatekcyjne powinno być wdrożone w ciągu 24–48 godzin, a w przypadku migotania przedsionków lub innych sercowych przyczyn udaru należy dodatkowo wprowadzić doustne leczenie antykoagulacyjne. Leczenie to jest również wskazane u każdego pacjenta z chorobą naczyń mózgowych w przebiegu TRU na tle zakrzepicy i ze stale utrzymującą się obecnością przeciw-

ciał antyfosfolipidowych [2]. W profilaktyce wtórnej udaru zaleca się ścisłą kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, terapię przeciwplatekowaną i endarterektomię tętnic szyjnych [4].

Z uwagi na to, że większość zdarzeń mózgowych występuje w okresie wysokiej aktywności TRU, zalecane jest leczenie GKS i lekami immunosupresyjnymi (azatiopryną, cyklofosfamidem).

Drgawki (seizure disorders)

Drgawki występują u 14–25% chorych z TRU [15]. Są one zwykle uogólnione toniczno-kloniczne, ale zdarzają się również napady częściowe. Przeważnie występują w postaci jednego epizodu, znacznie rzadziej są wielokrotne i przyjmują postać padaczki [4, 15]. Chociaż zwykle towarzyszą im inne objawy ogólne lub neurologiczne TRU, mogą one być pierwszym i jedynym objawem toczenia, czasem na wiele lat wyprzedzającym pozostałe objawy, i mylnie rozpoznawane jako izolowana postać padaczki [15]. W rozwoju drgawek bierze się pod uwagę wiele mechanizmów. Stwierdzana w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych pleocytoza zwiększa prawdopodobieństwo ich powstania na podłożu zmian o typie *encephalitis*, do ich wystąpienia mogą również predysponować zanikowe zmiany mózgu.

Według części autorów ważną rolę w ich powstawaniu odgrywiają przeciwciała antyfosfolipidowe, szczególnie u chorych z nawracającymi napadami padaczkowymi, choć dokładny mechanizm uszkodzenia przez nie tkanki mózgowej nie został poznany [18]. Zmiany w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) stwierdza się u 60–70% chorych z TRU, jednak tylko u 24–50% osób przyjmują one obraz padaczkopodobny. W badaniu rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI) mózgu można wykazać u tych pacjentów zaniki kory mózgu (40%) oraz zmiany w istocie białej (50–55%). W diagnostyce należy brać pod uwagę również inne stany predysponujące do napadów drgawkowych, takie jak infekcje lub niewydolność nerek [4].

Stosowanie leków przeciwdrgawkowych jest wskazane w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu drgawek, tj. u chorych z dwoma lub więcej nieprovokowanymi napadami drgawkowymi występującymi w odstępie dłuższym niż 24 godziny, u chorych z poważnym urazem mózgu, ze zmianami w MRI mózgu o potencjalnie drgawko twórczym charakterze, z ogniskowymi objawami neurologicznymi, z drgawkami częściowymi lub zmianami napadowymi widocznymi w EEG. W innych przypadkach (pojedynczy napad lub rzadkie napady) leczenie przeciwdrgawkowe nie jest wymagane [4]. Jeśli napady drgawkowe są związane z ogólnym zaostrzeniem TRU, wskazana jest monoterapia GKS lub dołączenie leków immunosupresyjnych [19].

Zaburzenia ruchowe (movement disorders)

Spośród zaburzeń ruchowych najczęściej występuje płasawica, natomiast zaburzenia o typie parkinsonowskim są znacznie rzadsze. Płasawica występuje u mniej niż 1% chorych i jest powiązana z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych lub zespołu antyfosfolipidowego (APS) [20]. W badaniach neuropatologicznych mózgu u części chorych z płasawicą stwierdzono zmiany patologiczne w zwojach podstawy mózgu, zakrzepy w świetle naczyń kory mózgu, mikrozawaty czy wybroczyny. W badaniach obrazowych stwierdzono natomiast zawały mózgu lub tylko zaniki korowo-podkorowe.

Ponad połowa pacjentów z płasawicą doświadcza jej jednorazowego epizodu, który ustępuje w ciągu kilku dni lub miesięcy [4]. Zwykle skuteczną jest terapia objawowa z zastosowaniem antagonistów dopaminy. Zalecane jest również stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) i azatiopryny lub cyklofosfamidu w celu uzyskania remisji TRU [21, 22]. Leki przeciwplatekowe i/lub antykoagulanty są wskazane u chorych z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych lub z APS [20].

Zaburzenia psychiatryczne (psychiatric disorders)

Do zespołów psychiatrycznych w przebiegu TRU należą: zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, psychoza i zaburzenia świadomości. Najczęściej występują zaburzenia nastroju (69–75%) oraz lękowe (7–70%), znacznie rzadziej zaburzenia świadomości (5–10%) i psychoza (5%).

Istotnym problemem w różnicowaniu zaburzeń psychiatrycznych w przebiegu TRU jest ich pojawienie się w czasie leczenia GKS (tzw. *corticosteroid-induced psychiatric disease*). Ocenia się jednak, że te zaburzenia dotyczą tylko ok. 10% pacjentów leczonych prednizonem w dawce co najmniej 1 mg/kg m.c. i objawiają się głównie zaburzeniami nastroju (93%), rzadziej psychozą [23]. Przyjmuje się, że jeśli psychoza wystąpiła jako pierwszy objaw toczenia i towarzyszy jej obecność przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P, to najprawdopodobniej wiąże się ona bezpośrednio z chorobą. Jeśli jednak pojawiła się w czasie leczenia GKS, a jej objawy eskalują wraz ze zwiększaniem dawek tych leków i nie ma podwyższenia poziomu wspomnianych przeciwciał, to jest ona objawem niepożądanym stosowanej farmakoterapii.

Badania MRI mózgu u chorych z zespołami psychiatrycznymi nie są istotne diagnostycznie z uwagi na niską czułość i specyficzność. U tych chorych nieprawidłowa perfuzja mózgu i zaburzenia jego metabolizmu mogą zostać uwidocznione za pomocą metod obrazowych funkcjonalnych, takich jak: metoda tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography* – SPECT), pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa

(*positron emission tomography* – PET) i spektroskopia MR (MRS). U chorych z ciężkim przebiegiem NPTRU w badaniu mózgu metodą SPECT zmiany perfuzji można wykazać w 80–100% przypadków. Obecność przetrwałych ognisk hipoperfuzji w czasie remisji może korelować z tendencją do nawrotów zaburzeń psychiatrycznych. Badanie PET z użyciem deoksyglukozy (FDG-PET) pozwala wykazać zaburzenia metabolizmu neuronów w istocie białej mózgu u 60–70% pacjentów z aktywnym NPTRU. Wiele nadziei wiąże się z MRS, metodą, którą oznacza się stężenie neurometabolitów. Stwierdzone zmniejszenie *N*-acetylo-aspartamu (NAA) wskazuje na całkowite zniszczenie neuronu, natomiast zwiększone stężenie choline związane jest z gliozą [2, 24].

Leczenie zaburzeń nastroju, zaburzeń lękowych oraz psychoz obejmuje stosowanie leków przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych. Metody behawioralne oraz psychoterapia poznawczo-behawioralna są także metodami o potwierdzonej skuteczności. U pacjentów z ogólnoustrojowymi objawami TRU terapia GKS i immunosupresja przynoszą wymierne korzyści (60–80% odpowiedzi), jednak u prawie połowy pacjentów należy się liczyć z nawrotem zaburzeń. Większość objawów psychiatrycznych ustępuje w ciągu 2–4 tygodni, jedynie u co piątego pacjenta z TRU zaburzenia psychiatryczne przyjmują charakter przewlekły.

Zaburzenia funkcji poznawczych (*cognitive dysfunction*)

U większości pacjentów z TRU można rozpoznać zaburzenia poznawcze o małym lub średnim nasileniu. Zaburzenia głębsze są rozpoznawane jedynie u 3–8% chorych [4, 25]. Najczęściej występują zaburzenia koncentracji uwagi, pamięci wzrokowej, werbalnej, funkcji wykonawczych i sprawności psychomotorycznej.

W celu przeprowadzenia diagnostyki zaburzeń poznawczych ACR zaleca wykonywanie 1-godzinne zestawu testów neuropsychologicznych (czułość 80%, specyficzność 81%) [8]. Opublikowane ostatnio badanie z ośrodka gdańskiego pozwoliło wyodrębnić zestaw testów dostępnych w języku polskim, szczególnie przydatnych w diagnostyce tego typu zaburzeń w TRU [25]. Badanie MRI mózgu u tych chorych rekomendowane jest m.in. u pacjentów powyżej 60. roku życia, w przypadkach szybkiej progresji zaburzeń funkcji poznawczych, przebytego urazu głowy lub pojawienia się nowych objawów neurologicznych [3]. Z ciężkością zaburzeń korelują zaniki tkanki mózgowej, liczba i wielkość zmian w istocie białej mózgu oraz ogniska zawałów mózgu [26]. Badania długoterminowe ujawniły, że u większości pacjentów z TRU nie obserwuje się znaczącego pogorszenia funkcjonowania poznawczego, a postępujące otępienie występuje rzadko. Zaburzenia kognitywne pozostają raczej stabilne, co oznacza, że u dużej części pacjentów utrzymują się one nawet przez wiele lat [27].

Postępowanie obejmuje leczenie przyczyn, które mogą nasilać zaburzenia, szczególnie lękowe i depresyjne, oraz ścisłą kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów z TRU i APS można uzyskać poprawę funkcjonowania poznawczego, stosując leki przeciwplątkowe. Nie ustalono jednoznacznie, czy stosowanie tych leków jest skuteczne u pacjentów z TRU bez APS [4]. Psychoedukacyjne zajęcia grupowe mogą poprawić samoocenę funkcji pamięci oraz zdolność radzenia sobie w życiu codziennym [28]. Podobnie jak w przypadku zaburzeń poznawczych innego pochodzenia, skuteczna jest rehabilitacja neuropsychologiczna.

Ostry stan splątaniowy (*acute confusional state*)

Ostry stan dezorientacji charakteryzuje się nagłym początkiem, zmiennym stanem świadomości z zaburzeniami uwagi i innych funkcji poznawczych. Pacjenci powinni być dokładnie diagnozowani w kierunku innych częstych powodów ostrego zaburzenia świadomości, szczególnie infekcji czy zaburzeń metabolicznych. U większości chorych z NPTRU (70%) skuteczna jest kombinacja GKS i leków immunosupresyjnych [19]. Jeżeli wykluczono wtórne przyczyny zaburzeń świadomości, a stosowane do tej pory leczenie nie przyniosło poprawy, można zastosować haloperydol lub atypowe neuroleptyki w celu opanowania pobudzenia. W przypadkach bardzo opornych na leczenie można zastosować plazmaferezę, łącznie z dożylnym podaniem cyklofosfamidu lub rytuksymabu [4].

Mielopatia (*myelopathy*)

Mielopatia toczniowa jest ciężką postacią NPTRU. Występuje rzadko, u 1–3% chorych na TRU, ale jednocześnie tysiąc razy częściej niż w populacji ogólnej [4, 29]. Objawia się głównie jako szybko postępujące poprzeczne zapalenie rdzenia, w wielu przypadkach dochodzi do zajęcia kilku lub wszystkich segmentów rdzenia kręgowego [30]. Najczęściej proces chorobowy dotyczy odcinka piersiowego rdzenia. Mielopatia najczęściej pojawia się we wczesnej fazie lub nawet jako pierwszy objaw TRU.

W patomechanizmie rozpatruje się zarówno zapalenie naczyń i powstawanie zakrzepicy tętniczej, jak i procesy autoimmunologiczne (w tym przeciwciała antyfosfolipidowe). W zależności od lokalizacji uszkodzenia rdzenia u chorych stwierdza się: niedowłady i porażenia mięśni, zaburzenia lub całkowite zniesienie wszystkich rodzajów czucia z wyraźną granicą zaburzeń oraz uszkodzenie mięśni gładkich, głównie zwieracza pęcherza moczowego [4, 31]. Zmiany patologiczne w istocie białej rdzenia mogą występować razem z zapaleniem nerwów wzrokowych (*neuronephritis optica*, zespół Devica). W tej postaci mielopatii toczniowej w surowicy można wykazać obecność

specyficznych przeciwciał NMO-IgG (przeciw akwaporynie) [4, 32]. Rzadziej objawom mielopatii towarzyszą inne objawy neurologiczne.

Zapalenie rdzenia w przebiegu TRU ma zazwyczaj przebieg ostry, zwykle bywa poprzedzone objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle karku lub pleców. Rozpoznanie mielopatii jest ustalane na podstawie objawów klinicznych, diagnostyki serologicznej, wyników badania płynu mózgowo-rdzeniowego i badań obrazowych. Odchylenia w wynikach badania płynu mózgowo-rdzeniowego są zwykle niespecyficzne i łagodne. Leczenie obejmuje agresywną farmakoterapię: dożylnie podanie metyloprednizolonu i cyklofosfamidu, w szczególnie ciężkich przypadkach zalecane są: plazmafereza, dożylnie podanie immunoglobulin czy zastosowanie rytuksymabu. Wykorzystuje się również leczenie przeciwzakrzepowe, zwłaszcza w przypadkach powikłanych APS [4].

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*aseptic meningitis*)

Jest to zespół objawów o ostrym, podoстрыm lub przewlekłym przebiegu, charakteryzujący się bólami głowy, gorączką, objawami wynikającymi z podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, a także zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym (pleocytoza 200–300 komórek/ μ l z dominacją limfocytów, nieznacznie zwiększone stężenie białka). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest jednym z rzadszych objawów NPTRU (ok. 1% chorych na TRU), w tym blisko połowa przypadków przypada na aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [4, 33, 34]. Najczęściej występuje wcześniej w przebiegu TRU, może nawet stanowić pierwszy objaw choroby. Część przypadków jest związana ze stosowaniem leków, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych [35].

W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć przede wszystkim inną etiologię zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, tj. infekcyjną (bakteryjną, w tym prątkiem gruźlicy, wirusową, grzybiczą), krwawienie podpajęczynówkowe, choroby rozrostowe czy ziarniniakowe oraz stosowane leki. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych przeważnie pojawia się po kilku latach trwania choroby jako powikłanie terapii. W leczeniu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z dobrym skutkiem stosuje się GKS. Przebieg zapalenia jest przeważnie łagodny, ale może mieć również charakter przewlekły i nawrotowy. Do przetrwałych zaburzeń neurologicznych dochodzi rzadko, rzadziej niż w przypadku zapaleń na tle infekcyjnym [34].

Zespół demielinizacyjny (*demyelinating syndrome*)

Wątpliwości budzi rozpoznanie zespołu demielinizacyjnego u chorych na TRU, zwłaszcza że występuje on rzad-

ko. Fulford i wsp. opisali objawy neurologiczne charakterystyczne dla choroby demielinizacyjnej mózgu u chorych z TRU, sugerując podobną etiopatogenezę, i nazwali ten objaw *lupoid sclerosis* [36]. Objawy, które mogą występować u tych chorych, przypominają objawy chorób demielinizacyjnych mózgu: zaburzenia funkcji poznawczych, osłabienie lub drętwienie kończyn, zaburzenia czucia głębokiego, zapalenie nerwu wzrokowego (*optic neuritis*), zespół mózdkowy i pnia mózgu, mielopatie. Badania histopatologiczne tkanki mózgowej chorych nie wykazały jednak histologicznych cech procesu demielinizacyjnego [37]. W badaniu MRI mózgu pacjentów z *lupoid sclerosis* stwierdza się małe i hiperintensywne ogniska w istocie białej przypominające stwardnienia (plaki) u chorych ze stwardnieniem rozsianym (*sclerosis multiplex* – SM). U chorych z TRU ogniska te zwykle lokalizują się podkorowo w istocie białej mózgu, w odróżnieniu od lokalizacji u chorych z SM, u których są one zwykle usytuowane okołokomorowo i w ciele modzelowatym.

W początkowym okresie SM postawienie właściwej diagnozy NPTRU na podstawie obrazowania mózgu następuje z dużymi trudnościami. Obecność przeciwciał przeciwjadrowych czy antyfosfolipidowych również u chorych na SM nie należy do rzadkości [38]. Z czasem stwierdzenie charakterystycznej cechy dla SM, np. wieloogniskowości i wieloczasowości zmian patologicznych w OUN, pomaga ustalić rozpoznanie. Zajęcie obwodowej części układu nerwowego u chorego z zespołem demielinizacyjnym przemawia natomiast za rozpoznaniem NPTRU, ponieważ w SM zmiany patologiczne obejmują tylko OUN [21].

Zapalenie nerwu wzrokowego, zespół mózdkowy i pnia mózgu oraz mielopatie występują rzadko u pacjentów z TRU. Zespoły te należą także do obrazu chorób demielinizacyjnych, takich jak SM i zespół Devica. Pomimo stwierdzenia podobnych objawów klinicznych (mielopatii z zapaleniem nerwu wzrokowego) i obecności przeciwciał NMO-IgG, większość badań wskazuje na odmienne procesy patogenetyczne prowadzące do powstania chorób demielinizacyjnych i TRU [21, 30]. W TRU główną rolę w rozwoju wspomnianych zespołów przypisuje się zmianom zakrzepowo-naczyniowym. Hipotezę co do odmienności etiopatogenezy tych chorób wydają się potwierdzać również badania populacyjne. Afrykanie i Azjaci rzadko chorują na SM, grupy te charakteryzuje zaś znacznie wyższy odsetek chorych na TRU w porównaniu z przedstawicielami rasy kaukaskiej [1].

Zaburzenia neuropsychiatryczne często towarzyszą TRU, będąc czasami pierwszym objawem tej choroby. Mają one dużą różnorodność i zmienne nasilenie, a także wpływają istotnie na jakość życia chorych i rokowanie.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-318.
2. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuroparmacol* 2011; 9: 449-457.
3. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 529-535.
4. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. 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: 2074-2082.
5. Wang M, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Long-term outcome of early neuropsychiatric events due to active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 833-837.
6. Chiewthanakul P, Sawanyawisuth K, Foocharoen C, Tiamkao S. Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 55-60.
7. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, et al. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology* 2002; 41: 1308-1312.
8. ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
9. Rhiannon JJ. Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 356-360.
10. George-Chandy A, Trysberg E, Eriksson K. Raised intrathecal levels of APRIL and BAFF in patients with systemic lupus erythematosus: relationship to neuropsychiatric symptoms. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R97.
11. Horai Y, Watanabe H, Miyamura T, et al. Clinical analysis of cerebrospinal fluid interleukin-6 in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2010; 101: 34-40.
12. Trysberg E, Blennow K, Zachrisson O, Tarkowski A. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R551-556.
13. Kwieciński J, Kłak M, Trysberg E, et al. Relationship between elevated cerebrospinal fluid levels of plasminogen activator inhibitor 1 and neuronal destruction in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2094-2101.
14. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1726-1732.
15. Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol* 2010; 10: 4-15.
16. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev* 2008; 4: 116-122.
17. Mitsias P, Levine SR. Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994; 44: 385-393.
18. Cimaz R, Guerrini R. Epilepsy in lupus. *Lupus* 2008; 17: 777-779.
19. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 620-625.
20. Orzechowski NM, Wolanskyj AP, Ahlskog JE, et al. Antiphospholipid antibody-associated chorea. *J Rheumatol* 2008; 35: 2165-2170.
21. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005; 44: 434-443.
22. Bobrowska-Snarska D, Ostanek L, Brzosko M. Płąsawica jako pierwszy, rzadko występujący objaw toczenia rumieniowatego układu nerwowego u osób w podeszłym wieku. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118; Suppl: 75-79.
23. Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2003; 61: 104-107.
24. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 625-34.
25. Nowicka-Sauer K, Czuszyńska Z, Smoleńska Ż, et al. Neuropsychological assessment in systemic lupus erythematosus patients: clinical usefulness of first-choice diagnostic tests in detecting cognitive impairment and preliminary diagnosis of neuropsychiatric lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 299-306.
26. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1461-1472.
27. Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: Results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1542-1543.
28. Harrison MJ, Morris KA, Horton R, et al. Results of intervention for lupus patients with self-perceived cognitive difficulties. *Neurology* 2005; 65: 1325-1327.
29. Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, et al. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist* 2005; 11: 2-18.
30. Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S, et al. 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: 246-256.
31. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3378-3387.
32. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78-83.
33. Kim JM, Kim KJ, Yoon HS, et al. Meningitis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: analysis of demographics, clinical features and outcomes; experience from affiliated hospitals of the Catholic University of Korea. *Lupus* 2011; 20: 531-536.
34. Baizabal-Carvallo JF, Delgado-Márquez G, Estañol B, García-Ramos G. Clinical characteristics and outcomes of the meningitides in systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 2009; 61: 143-148.
35. Horizon AA, Wallace DJ. Risk:benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 273-278.

36. Fulford KW, Catterall RD, Delhanty JJ, et al. A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain* 1972; 95: 373-386.
37. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 212-221.
38. Szmyrka-Kaczmarek M, Pokryszko-Dragan A, Pawlik B, et al. Antinuclear and antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. *Lupus* 2012; 21: 412-420.