



## Zaburzenia czynności układu nerwowego w przebiegu twardziny układowej

*The nervous system involvement in the course of systemic sclerosis*

BOGNA ŚLIWIŃSKA-KOTYLA, PRZEMYSŁAW J. KOTYLA,  
EUGENIUSZ J. KUCHARZ

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

**STRESZCZENIE.** *Cel.* Dokonano przeglądu najczęstszych zmian w badaniach neurofizjologicznych i neuroobrazowych u chorych na twardzinę oraz zwrócono uwagę na znaczenie wyników tych badań w przewidywaniu częstości zajęcia układu nerwowego **Poglądy.** Twardzina układowa jest układową zapalną chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się nadprodukcją i gromadzeniem kolagenu oraz innych białek macierzy pozakomórkowej. W przebiegu choroby dochodzi do masywnego zwłóknienia narządów wewnętrznych oraz zapalenia naczyń. Objawy neurologiczne występujące w chorobie spowodowane są chorobą jako taką, bądź zależą od uszkodzenia innych narządów. U niektórych chorych twardzina współwystępuje z innymi chorobami tkanki łącznej, w przebiegu których zajęcie układu nerwowego należy do typowego obrazu choroby. **Wnioski.** W przeciwieństwie do powszechnie panującej opinii, że w przebiegu twardziny nie dochodzi do zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, większość pacjentów wykazuje dyskretne, choć często niecharakterystyczne objawy neurologiczne. Wprowadzenie technik obrazowania mózgu oraz elektroencefalografii i elektromiografii pozwala wykryć te dyskretne zmiany u chorych na twardzinę.

**SUMMARY.** *Aim.* Typical changes in results of systemic sclerosis (SSc) patients' clinical and neuroimaging examinations and their role in predicting the nervous system involvement are reviewed in the paper. *Review.* SSc is a chronic inflammatory connective tissue disorder of unknown origin, characterised by an overproduction and accumulation of collagen and other extracellular matrix proteins. In the course of the disease not only massive fibrosis of internal organs, but also features of vasculitis can be seen. Neurological manifestations in SSc either result directly from the disease or are secondary to the involvement of other organs. In some patients SSc is associated with other disorders of the connective tissue, in the course of which implication of the nervous system is a part of the typical pattern of the disease. **Conclusions.** Contrary to the common opinion that both the central and peripheral nervous systems are spared in SSc patients, a majority of the affected individuals present subtle, and often nonspecific neurological symptoms. More and more widely used neuroimaging techniques as well as electroencephalography and electromyography contribute to our gaining a new insight into the brain function and its disturbances in this group of patients.

---

**Słowa kluczowe:** twardzina układowa / ośrodkowy układ nerwowy / obwodowy układ nerwowy  
**Key words:** systemic sclerosis / central nervous system / peripheral nervous system

---

Twardzina układowa jest układową, zapalną chorobą tkanki łącznej o nieznaną etiologię, charakteryzującą się nadmiernym gromadzeniem kolagenu oraz białek macie-

rzy pozakomórkowej w tkankach, któremu towarzyszą zaburzenia naczyniowe i autoimmunologiczne odpowiedzialne za przewlekły proces zapalny. Syntetyzowany w nadmiarze

kolagen jest gromadzony w obrębie skóry oraz narządów wewnętrznych, doprowadzając z czasem do ich uszkodzenia i niewydolności.

Twardzina jest zespołem chorobowym, obejmującym – twardzinę miejscową, w przebiegu której zmiany dotyczą wyłącznie niektórych obszarów skóry oraz twardzinę układową, która przebiega z zajęciem skóry i narządów wewnętrznych. Rozmieszczenie typowych zmian w obrębie skóry oraz zajęcie narządów wewnętrznych są kryteriami umożliwiającymi podział twardziny układowej na następujące typy:

- 
1. Twardzinę układową rozlaną
  2. Twardzinę układową ograniczoną (zwaną również zespołem CREST)
  3. Objaw Raynauda jako pierwszy objaw twardziny ograniczonej
  4. Twardzina układowa bez twardziny (*sclerosis systemica sine scleroderma*)
  5. Zespoły nakładania z obecnością twardziny [1].
- 

## ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Etiologia twardziny układowej pozostaje nieznana, podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej. Mimo ogłoszonych opisów kilku przypadków rodzinnego występowania tego schorzenia [2], jak również przeprowadzonych badań w grupie bliźniąt jednojajowych, nie ma podstaw do wysunięcia tezy o genetycznej predyspozycji do rozwoju choroby [3]. Również badania nad układem antygenów HLA, w grupie chorych na twardzinę, nie pozwalają na wysunięcie ostatecznych wniosków [4].

W przebiegu twardziny układowej dochodzi do wzmożonego gromadzenia kolagenu w obrębie skóry właściwej i narządów wewnętrznych. Białka kolagenowe gromadzące się w tych obszarach wykazują prawidłową strukturę. Nie zaobserwowano dysproporcji pomiędzy głównymi typami – I i III – ko-

lagenu skóry. Nie wykazano również upośledzenia degradacji białek kolagenowych u osób dotkniętych tą chorobą. Tak więc najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem opisywanych zjawisk jest wzmożona, niekontrolowana synteza białek kolagenowych *de novo*, a nie ich upośledzony rozpad i nadmierne gromadzenie [5]. Badania immunoenzymatyczne bioptatów skóry pacjentów we wczesnej fazie choroby ujawniają nadmierne gromadzenie limfocytów (zwłaszcza CD4+) i makrofagów. Zjawisku temu towarzyszy zwiększenie stężenia krążącego receptora dla interleukiny-2 oraz niektórych innych interleukin: interleukiny-1, 2, 4 oraz 6. Zwiększenie stężenia interleukiny-1 i interleukiny-4, które wykazują zdolność do pobudzania proliferacji fibroblastów i syntezy kolagenu, jak również korzystne efekty leczenia immunosupresyjnego potwierdzają udział mechanizmów autoimmunologicznych w rozwoju choroby [6].

## ZABURZENIA NEUROLOGICZNE W PRZEBIEGU TWARDZINY UKŁADOWEJ

Twardzina układowa jeszcze do niedawna uważana była za chorobę, w przebiegu której zmiany w układzie nerwowym występują rzadko (0,8–5,6% pacjentów) [7] i nie pozostają w bezpośrednim związku z chorobą. Uważano, że uszkodzenie układu nerwowego w tej chorobie cechuje duża przypadkowość, brak jednolitego obrazu klinicznego i korelacji ze stadium zaawansowania schorzenia. Występowanie powikłań neurologicznych wiązano bądź to z zajęciem innych narządów wewnętrznych (zmiany wtórne), bądź z ubocznymi skutkami prowadzonej terapii [8] lub przypadkowym współistnieniem. Zajęcie wielu narządów wewnętrznych, często prowadzące do krańcowej niewydolności nerek, układu oddechowego, układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń endokrynologicznych i upośledzenia motoryki przewodu pokarmowego, prowadzi

do wystąpienia zespołu wielonarządowej niewydolności. Powstałe w jej wyniku zmiany biochemiczne i hormonalne oddziałują silnie na układ nerwowy. W takiej sytuacji precyzyjne rozdzielanie w przebiegu twardziny zmian, które mogą być przypisane wyłącznie procesowi autoimmunologicznemu, od zmian zależnych od wielonarządowych zaburzeń jest trudne, a czasami wręcz niemożliwe. Dodatkowym utrudnieniem jest brak uznanych danych o częstości zajęcia układu nerwowego w twardzinie. Spowodowane jest to niedużą częstością występowania choroby oraz brakiem ujednoczonych kryteriów zajęcia układu nerwowego, nie tylko w przebiegu twardziny układowej, ale również w innych układowych chorobach tkanki łącznej [9]. Takim przykładem jest toczeń układowy rumieniowaty. Ujednoczone kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, uważane za „złoty standard” w rozpoznawaniu toczenia rumieniowatego układowego, wymieniają zaledwie dwa kryteria zajęcia układu nerwowego – drgawki i objawy neuropsychiatryczne, co z pewnością nie oddaje wszystkich aspektów zajęcia układu nerwowego [10]. W przypadku twardziny układowej brak jest nawet tak ogólnych wytycznych. Pewne nadzieje wiązać można z szerszym zastosowaniem kryteriów opracowanych przez Grupę Roboczą ds. Objawów Neuropsychiatrycznych w Toczeniu Układowym (*Ad hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group*) [11] oraz kryteriów zaproponowanych przez Kaella i wsp. [12]. Kryteria te obejmują listę 33 objawów, zespołów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych (tabl. 1).

Po zastosowaniu niewielkiej modyfikacji kryteria te z powodzeniem można zastosować w ocenie neurologicznych aspektów twardziny układowej, co z pewnością wpłynie na wzbogacenie danych epidemiologicznych i wierniej odda rzeczywistą skalę zajęcia układu nerwowego. Z kolei badania Kaella i wsp. (tabl.2) umożliwiły precyzyjniejsze rozdzielanie objawów uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu choroby tkanki łącznej od

Tablica 1. Klasyfikacja uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu toczenia układowego wg *Ad hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group*

Jednostka chorobowa
1. Drgawki – pierwotnie uogólnione
2. Psychozy
3. Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
4. Demencja
5. Drgawki ogniskowe
6. Drgawki częściowo złożone
7. Udar mózgu
8. Mononeuropatia
9. Ograniczone upośledzenie funkcji poznawczych
10. Stan padaczkowy
11. Neuropatia nerwu wzrokowego
12. Aseptyczne zapalenie opon mózgowych
13. Uszkodzenie układu ruchu
14. Polineuropatia
15. Stany deliryczne
16. Nieprawidłowości zapisu EEG
17. Nieprawidłowości w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego
18. Objawy schizofrenopodobne
19. Zmiany naczyniowe mózgu
20. Zmiany w badaniach obrazowych mózgu
21. Zaburzenia afektywne
22. Napady typu absence
23. Epizody przejściowego niedokrwienia mózgu
24. Bóle głowy o podłożu naczyniowym
25. Inne bóle głowy
26. Schizofrenia
27. Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
28. Miastenia
29. Rozlane upośledzenie funkcji poznawczych
30. Inne zespoły psychiatryczne
31. Zespoły lękowe
32. Miopatia
33. Napięciowe bóle głowy

objawów neurologicznych spowodowanych uszkodzeniem innych układów organizmu.

Wprowadzone dla toczenia rumieniowatego układowego przez tych autorów pojęcie pierwotnego i wtórnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego można również z powodzeniem zastosować w ocenie częstości zajęcia układu nerwowego u chorych na twardzinę układową (tabl. 3). Umożliwi to

Tablica 2. Analiza objawów zajęcia układu nerwowego w przebiegu tocznia układowego wg Kaell i wsp.

Jednostka chorobowa
Zmiany w układzie naczyniowym
Drgawki
Organiczne uszkodzenie mózgu
Zaburzenia psychoafektywne
Śpiączka
Inne
– Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
– Parapareza
– Guz rzekomy mózgu
– Płasawica
– Zespół Guillain-Barre

bardziej precyzyjne rozpoznawanie przypadków, w których zajęcie układu nerwowego wynika z aktywności procesu chorobowego, a nie uszkodzenia innych narządów. Należy równocześnie wziąć pod uwagę możliwość współwystępowania u jednego chorego obja-

wów kilku chorób tkanki łącznej, zespołów nakładania, czy wzajemnego przechodzenia jednej choroby w drugą. Sytuacja ta nakłada obowiązek wnikliwego rozpoznania wszystkich współwystępujących jednostek klinicznych, zwłaszcza tocznia układowego, układowych zapaleń naczyń, zespołu antyfosfolipidowego.

Zmiany w układzie nerwowym można podzielić zatem na trzy kategorie [13]:

1. uszkodzenie układu nerwowego wynikające z pierwotnego procesu chorobowego, lub wynikające z uszkodzenia innych narządów i układów organizmu,
2. skutki jatrogenne prowadzonego leczenia, np. miopatia posteroidea, neuropatia po kolchicynie, myasthenia gravis indukowana penicylamina,
3. zmiany przypadkowe, np. padaczka porażowa.

Tablica 3. Analiza zajęcia układu nerwowego w przebiegu powikłań tocznia układowego wg Kaell i wsp.

Zespół neurologiczny	Możliwa przyczyna
Śpiączka	kortykosteroidoterapia masywna trombocytopenia znaczne nadciśnienie niewydolność wątroby
Organiczne uszkodzenie mózgu	niewydolność nerek w przebiegu nadciśnienia niewydolność oddechowa alkoholizm encefalopatia w przebiegu dializoterapii
Zespoły psychiatryczne	kortykosteroidoterapia schizofrenia zatrucie ergotamina
Zmiany naczyniowe	miażdżycza nadciśnienie trombocytopenia
Drgawki	znaczne nadciśnienie mocznica sepsa śpiączka hiperosmotyczna nieketonowa
Inne	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

## OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

### Zaburzenia przepływu mózgowego

W przebiegu twardziny układowej zajęcie ośrodkowego układu nerwowego występuje stosunkowo rzadko. Spowodowane jest to brakiem struktur łącznotkankowych zawierających kolagen w obrębie mózgu, wliczając w to również przydanek naczyń oraz błonę środkową. Jedynymi miejscami występowania kolagenu w obrębie mózgu są: błona podstawna ścian naczyń oraz opony mózgowia [13]. Innym wytłumaczeniem tych zjawisk jest szczególnie szczelność bariery krew–mózg, która nie dopuszcza do przenikania w głąb tkanki mózgowej krążących we krwi czynników cytotoksycznych, a także wyjątkowa sprawność mechanizmów autoregulacyjnych mózgu zapewniających przepływ krwi do krytycznych obszarów ośrodkowego układu nerwowego [14]. Większość występujących zaburzeń funkcjonowania mózgu próbuje się zatem tłumaczyć zajęciami innych, poza układem nerwowym, narządów [15]. Przypadki, w których wykluczono wpływ innych zaburzeń, powszechnie tłumaczone są jako objawy wynikające z patologii naczyniopochodnej. W ostatnich latach zgromadzono również dowody na udział patologii naczyń większego kalibru w rozwoju objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Miejscowe upośledzenie przepływu tłumaczy się uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego lub występowaniem tzw. niezapalnej waskulopatii [16]. Według pierwszej z hipotez uszkodzenie naczyń spowodowane jest zniszczeniem komórek śródbłonna, chociaż precyzyjny mechanizm tego zjawiska nie został dokładnie określony. Hipotezą niezapalnej mikroangiopatii tłumaczy się występowanie zmian w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, polegających na rozroście w obrębie błony podstawnej naczyń struktur łącznotkankowych zbudowanych z kolagenu typu I i III [17]. Jest to przyczyną występowania zmian strukturalnych w obrębie ściany naczynia, co upośledza przepływ krwi w obszarze zaopatrywanym przez to na-

czynnie. Dane dotyczące zwiększenia stężenia krążącej endoteliny we krwi chorych na twardzinę układową wskazują na zaburzenie równowagi między substancjami naczyniozweżającymi a czynnikami naczyniorozkurczowymi. Przewaga endotelin, uważanych za jedne z najsilniej działających czynników naczyniozweżających, powoduje zwiększenie napięcia ścian naczyń i utrudnienie przepływu krwi [18]. W badaniach Nobiliego i wsp. wykazano ilościowe upośledzenie przepływu naczyniowego mózgu u 52% chorych z twardziną współwystępujące z nieprawidłowościami sygnału MRI w obrębie substancji białej mózgu [19]. Dane te dowodzą istnienia mikroangiopatii, zwłaszcza w obrębie końcowych odcinków naczyń, niedostatecznie wspomaganych przez krążenie oboczne. Bierze się także pod uwagę zapalenie naczyń o.u.n. towarzyszące twardzinie. Hipoteza ta jest przedmiotem dyskusji, jako że dobrze udokumentowane, gwałtownie przebiegające przypadki zapalenia naczyń centralnego układu nerwowego w twardzinie układowej opisywane są niezmiernie rzadko [20]. Wydaje się jednak, że histopatologiczne cechy zapalenia naczyń mogą występować u dużej części chorych, u których brak jest klinicznych objawów zapalnej patologii naczyń [19]. Obserwacje te mogą tłumaczyć występowanie subtelných, często niecharakterystycznych objawów zajęcia o.u.n. przy braku klinicznych cech uogólnienia się procesu zapalnego. Tak więc subkliniczne zapalenie naczyń częściej odpowiadać może za wystąpienie objawów neurologicznych niż to uprzednio sądzono. W przebiegu zapaleń naczyń o.u.n. występowanie zmian naczyniowych może słabo korelować z objawami ogniskowymi – dlatego też w przypadkach podejrzenia tej jednostki chorobowej zaleca się wykonanie angiografii wszystkich tętnic ośrodkowego układu nerwowego [20]. Wykazana patologia w badaniu naczyniowym powinna być potwierdzona biopsją opony miękkiej [21].

Jednym z ważniejszych kryteriów rozpoznawczych twardziny układowej jest

występowanie objawu Raynauda. Istnieją dowody na to, że podobne zjawisko napadowego kurczu naczyń może występować w obrębie tętnic mózgowia. Zjawisko to może być wytłumaczeniem objawów przejściowej, całkowitej amnezji obserwowanej niekiedy w grupie chorych z twardziną [22]. Zjawisko Raynaud-podobne potwierdzone zostało również doświadczalnie w badaniach Ferraccioli i wsp. [23], którzy wykazali u pacjentów z objawem Raynauda, zmniejszenie przepływu naczyniowego w obrębie mózgu po zadziaaniu zimnym bodźcem w obrębie rąk. Autorzy ci wysunęli tezę, że współwystępowanie antykoagulantu toczeniowego, lub przeciwciał antykardiopipinowych, może współodpowiadać za występowanie zaburzeń przepływu. Dzieje się to głównie za sprawą uszkodzenia śródbłonna oraz zwiększenia wrażliwości ścian naczyniowych na bodziec.

Udział ośrodkowego układu nerwowego wydaje się większy niż uprzednio sądzono. Wykładnikami zajęcia tego układu jest obecność zmian strukturalnych w obrębie naczyń krwionośnych. Zmiany te polegają na zgrubieniu przydanki oraz gromadzeniu złogów mineralnych [24], uważanych za wykładnik procesu zapalnego, ale niestety występujących również u części zdrowych osób, co uznawane jest za wykładnik procesu starzenia się organizmu. Często występowanie niecharakterystycznych objawów neurologicznych może być zatem, przynajmniej częściowo, wytłumaczone rozlanym skurczem naczyń, odpowiedzialnego za wystąpienie migreny, niemigrenowych bólów głowy, przejściowych ataków niedokrwiennych [13], czy przejściowej całkowitej amnezji [22]. Chorzy na twardzinę częściej wykazują obecność zwapnień w obrębie tkanki mózgowia. Z obserwacji tej zrodziła się hipoteza, że występowanie tych zwapnień może być znacznikiem uszkodzenia łożyska naczyniowego, rozwijającego się powoli wraz z progresją choroby podstawowej. Przypuszcza się, że obecność zwapnień w mózgu może być skutkiem obumierania pojedynczych komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej [25].

### Zaburzenia funkcji bioelektrycznej mózgu

Nie ma danych sugerujących zwiększenie częstości występowania zaburzeń czynności bioelektrycznej mózgu u chorych na twardzinę. Opisywane przypadki występowania padaczki u tych chorych mają charakter przypadkowy. W dużym retrospektywnym badaniu Tuffanelliego i Winkelmana [26], wykazano zaledwie dwa przypadki drgawek typu *grand-mal* i cztery przypadki innych epizodów drgawkowych. W przeważającej części zarówno epizody drgawkowe, jak i zmiany w zapisie EEG, tłumaczone są jako zjawisko wtórne do występującej encefalopatii nadciśnieniowej lub mocznicy. Badania EEG wykazują wprawdzie patologiczne zmiany, takie jak czynność theta i theta/delta oraz rozłana czynność wolna [9], ale nie pozwalają na wyróżnienie charakterystycznego dla twardziny (a także dla innych układowych chorób tkanki łącznej) wzorca zapisu EEG. Znaczenie EEG polegać może na identyfikacji niecharakterystycznych zmian w zapisie EEG, co powinno skierować uwagę na możliwość pierwotnego lub wtórnego zajęcia o.u.n.

### Zmiany immunologiczne

W przebiegu twardziny układowej dochodzi do wytwarzania autoprzeciwciał w stosunku do takich antygenów jak topoizomeraza I (Scl-70), polimerazy RNA czy centromerów. W badaniach Hietariny i wsp. w grupie pacjentów z twardziną wykazano związek pomiędzy wystąpieniem objawów neurologicznych ze strony układu mięśniowego i obwodowego układu nerwowego, a zwiększonym mianem przeciwciał przeciw U1RNP i prawdopodobnie przeciwciał Scl-70 [27]. Grupa omawianych pacjentów charakteryzowała się również częstszym występowaniem antygenów HLA B8 i HLA DR3. Ten ostatni związany jest z wytwarzaniem przeciwciał przeciw Pm-Scl, które występują w przypadkach twardziny współistniejącej z zapaleniem wielomięśniowym (*scleromyositis*) [28].

### Nerwy czaszkowe

Czuciowa neuropatia nerwu trójdzielnego jest jednym z najczęściej opisywanych powikłań twardziny układowej w obrębie układu nerwowego. Najczęściej występuje symetrycznie. Przyjmuje się, że za wystąpienie tego powikłania odpowiedzialne są zaburzenia ukrwienia zwoju Gassera. Opisano również pojedyncze przypadki uszkodzenia nerwów VI, VII i VIII [29].

### Obwodowy układ nerwowy

Częstość występowania uszkodzenia nerwów obwodowych uzależniona jest od przyjętych kryteriów. W części dostępnych pozycji piśmiennictwa posługiwano się wyłącznie klinicznymi objawami uszkodzenia nerwu [26], podczas gdy w innych zastosowano kryteria elektromiograficzne [30]. W znaczącej części przypadków obwodowa polineuropatia jest dominującym objawem uszkodzenia układu nerwowego. Najczęstszym opisywanym typem jest mieszana czuciowo-ruchowa neuropatia dotycząca z reguły kończyn dolnych. Często współistnieją bolesne dyssestezje w obrębie zajętego nerwu. W przebiegu choroby występować mogą również inne formy zajęcia układu nerwowego, jak rozlana polineuropatia oraz *mononeuritis multiplex*, chociaż powikłania te opisywane są jako niezmiernie rzadkość [31]. Zastosowanie elektromiografii pozwala na wykazanie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w znacznie większej liczbie przypadków [32]. W części przypadków uszkodzenie obwodowego układu nerwowego spowodowane jest bezpośrednim uciskiem zwłókniałych struktur otaczających nerw [33].

Nieco więcej informacji dotyczącej podłoża tych neuropatii dostarczają badania histopatologiczne. Wyniki badań histologicznych pozwalają na wyróżnienie dwóch typów zmian: nadmiernej syntezy włókien kolagenowych w obrębie *endo-* i *perineurium* [16] oraz zmian zależnych od obwodowej mikroangiopatii [34]. W badaniach przeprowadzonych w grupie chorych z ograniczoną

układową twardziną (zespół CREST) objawy neuropatii występowały średnio po ok. 12,5 latach trwania choroby i przyjmowały formę neuropatii obwodowej, nieco częściej czuciowej niż ruchowej i najpewniej wielogniskowej. Takie rozmieszczenie zmian sugeruje, że u podłoża tych zmian leży martwicze zapalenie naczyń [35]. Zaznaczyć należy, że podobnie do neuropatii nerwu trójdzielnego, wystąpienie obwodowej polineuropatii może wyprzedzać rozwój sklerodermii i wystąpienia objawu Raynauda [36]. Przeprowadzone w roku 1993 badania w Finlandii wykazały, że polineuropatia występująca u chorych na twardzinę spowodowana jest zwyrodnieniem aksonalnym [32], podobnie jak ma to miejsce w innych zapalnych chorobach tkanki łącznej.

Opisy przypadków i próby kliniczne mogą przemawiać za wystąpieniem polineuropatii jako następstwa procesów zapalnych w obrębie *vasa nervorum*, włóknienia otoczek nerwowych lub bezpośredniego ucisku. Chorzy na twardzinę układową wykazują zwiększoną odpowiedź immunologiczną wobec niektórych antygenów kolagenowych i lamininy. Substancje te są składnikami ściany naczyniowej oraz błon podstawnych. Odpowiedź immunologiczna skierowana przeciwko antygenom kolagenu typu I i IV oraz lamininie może być odpowiedzialna za uszkodzenie naczyń, w tym również naczyń zaopatrujących nerwy [37]. Uszkodzenie zaopatrującego nerw naczynia powoduje ogniskową, a zarazem rozsianą polineuropatię, ujawnianą w omawianych badaniach.

Leczenie polineuropatii w przebiegu twardziny układowej zależne jest od wywołującej ją przyczyny. Poza nielicznymi przypadkami, w których zwłóknienie w obrębie kanału nerwu odpowiedzialne jest za wystąpienie objawów i które z reguły dobrze reagują na chirurgiczne odbarczenie, pozostałe przypadki próbuje się leczyć podawanymi ogólnie steroidami. Cyklosporyna A znajduje z kolei zastosowanie w przypadkach, w których wystąpienie objawów spowodowane jest zapalną mikroangiopatią [38]. Zachęcająco wyglądają również próby

stosowania amitryptyliny w łagodzeniu dolegliwości związanych z neuropatią [39].

## PODSUMOWANIE

Z chwilą opublikowania badań Hietaharju i wsp. [9] nasze spojrzenie na twardzinę układową, jako chorobę w przebiegu której zajęcie układu nerwowego występuje sporadycznie, powinno ulec zmianie. Wiele przypadków uszkodzenia układu nerwowego u chorych na twardzinę znika z pola widzenia badaczy z powodu niedużego nasilenia zmian. Występujące częściej, niż się to dawniej przypuszczano, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego w znacznej części przypadków odpowiedzialne jest za występujące objawy neurologiczne. Niedoceniane z uwagi na brak ścisłego powiązania etiologicznego objawy, jak bóle głowy, epizody przejściowego niedokrwienia mózgu mogą być obecnie wytłumaczone jako zjawiska zależne od napadowego kurczu tętnic o.u.n.

Jeszcze większą uwagę należy poświęcić obwodowemu układowi nerwowemu. Objawy uszkodzenia tego układu mogą na wiele lat wcześniej zapowiadać wystąpienie twardziny i objawu Raynauda. Objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego cofają się po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego oraz po wykonaniu postępowania odbarczającego.

Istnieje pilna potrzeba wprowadzenia powszechnie zaakceptowanej klasyfikacji zajęcia układu nerwowego w przebiegu twardziny układowej. Pozwoli to na wczesne rozpoznawanie przypadków zajęcia układu nerwowego i zastosowanie leczenia immunosupresyjnego, z drugiej zaś strony wpłynie na poznanie rzeczywistych rozmiarów uszkodzenia układu nerwowego w tej chorobie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jabłońska S, Maddison PJ, Błaszczak M. Scleroderma. W: Kater L, Baart de la Faille H. Multi-

- system Auto-immune Diseases: An Integrated Approach. Amsterdam: Elsevier; 1995: 207–26.
2. Stephens C, Briggs DC, Whyte J. Familial scleroderma: Evidence for environmental versus genetic trigger. *Br J Rheumatol* 1995; 33: 1131–5.
3. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 557–61.
4. Silman A, Newman J. Epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 585–9.
5. Carwile Roy E. Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). W: Koopman WJ. *Arthritis and allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997: 1481–90.
6. Report of a meeting of physicians and scientists systemic sclerosis: Current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453–8.
7. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestation in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1984; 11: 480–3.
8. Gordon RM, Silverstein A. Neurological manifestations in progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1970; 22: 126–34.
9. Hietaharju A, Jantti V, Koperla M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 299–308.
10. Tan EM, Cohen MG, Li EK. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–7.
11. Singer J, Denburg JA, and Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. *J Rheumatol* 1990; 17: 1397–402.
12. Kaell AT, Shetty M, Lee BCP, Locshin MD. The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1986; 43: 273–6.
13. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1292–5.
14. McHugh NJ. Systemic sclerosis: HLA antigens, autoantibodies and the brain. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 305–8.



15. Jabłońska S. The nervous system in scleroderma. Scleroderma and pseudoscleroderma. Warsaw: Polish Med Publications; 1975.
16. Corbo M, Nemmi R, Iannaccone S. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Clin Neuropathol* 1993; 12: 63–77.
17. Rutka JT, Apodaca G, Stern R, Roseblum M. The extracellular matrix of central and peripheral nervous system: structure and function. *J Neurosurg* 1988; 69: 155–70.
18. Kahaleh BM. Endothelin and endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 978.
19. Nobili F, Cutolo F, Sulli A, Castaldi A, i wsp. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. *J Neurol Sci* 1997; 152: 63–71.
20. Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke* 1991; 22: 410–3.
21. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol* 1983; 14: 155–67.
22. Nishida A, Kaiya H, Uematsu M, Maeda M, Mori S. Transient global amnesia and Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 550–2.
23. Ferraccioli G, Di Poi E, Di Gregorio F, Giacomuzzi F, Guerra U. Changes in regional cerebral blood flow after a cold hand test in systemic lupus erythematosus patients with Raynaud's syndrome. *Lancet* 1999; 354: 2135–6.
24. Heron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fessinger JN. Brain involvement in scleroderma: Two autopsy cases. *Stroke* 1998; 29: 719–21.
25. Heron E, Hernigu A, Chattelier G, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Fessinger JN. Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke* 1999; 30: 2183–5.
26. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic Scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359–71.
27. Hietarina M, Lassila O, Hietarina A. Association of anti-U1RNP and anti-Scl-70 antibodies with neurological manifestation in systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 64–7.
28. Marguerie C, Bunn CC, Copier J. The clinical and immunogenic features of patients with autoantibodies to three nuclear antigen PM-Scl. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 327–36.
29. Beighton P, Gumpel JM, Cornes NG. Prodromal trigeminal sensory neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996; 27: 367–9.
30. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kozmińska A. Electromyographic findings in scleroderma. *Arch Neurol* 1960; 4: 281–7.
31. Schady W, Sheard A, Hassel A, Holt L, Jayson M, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *Q J Med* 1991; 80: 661–75.
32. Hietaharju A, Jaaskelainen S, Kalimo H, Hietarina M. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Muscle Nerve* 1993; 19: 1204–12.
33. Dyck PJ, Karnes J, O'Brien P, Nukada H, Lais A, Low P. Spatial pattern of nerve fiber abnormality indicative of pathologic mechanisms. *Am J Pathol* 1984; 117: 225–38.
34. Di Trapani G, Tulli A, La Cara Laurienzo P, Mazza S, David P. Peripheral neuropathy in course of progressive systemic sclerosis. Light and ultrastructural study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 72: 103–10.
35. Dyck PJB, Hunder GG, Dyck PJ. A case-control nerve biopsy study of CREST multiple non-neuropathy. *Neurology* 1997; 49: 1641–5.
36. Knupp-Oliveira S, Matucci Cerinic M. Polyneuropathy as initial manifestation of systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 260–1.
37. LeRoy EC, Blak C, Fleischmajer R, Jabłońska S. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–5.
38. Ischida K, Kamata T, Tanizaki Y, Tsukagoshi K. Progressive systemic sclerosis with CNS vasculitis and cyclosporin a therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 720.
39. Bondavalli P, Parodi A, Rebora A. Peripheral neuropathy in scleroderma successfully treated with amitriptyline. *Int J Dermatol* 1997; 36: 234–5.

*Adres: Dr Bogna Śliwińska-Kotyła, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Reumatologii Śląskiej Akademii Medycznej,  
ul. Ziołowa 45/46, 40-635 Katowice, e-mail: kotyla@polbox.com*