



Objawy neurologiczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Neurological symptoms in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

LIDIA OSTANEK¹, KRYSZYNA HONCZARENKO²,
IRENA FIEDOROWICZ-FABRYCY¹, CEZARY FRYZE²

Z: 1. Kliniki Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
2. Katedry i Kliniki Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE. Częstość występowania powikłań neurologicznych u chorych z SLE jest różnie oceniana przez różnych autorów, bo od kilkunastu do 80%, najczęściej ok. 50%. Te różnice spowodowane są brakiem ogólnie akceptowanej klasyfikacji objawów neurologicznych typowych dla SLE. Istnieją również trudności w różnicowaniu objawów organicznych z czynnościowymi w tej grupie chorych, jak również z powikłaniami stosowanego leczenia. Celem pracy były: ocena częstości i charakteru zaburzeń neurologicznych występujących u chorych z toczeniem układowym oraz korelacja objawów neurologicznych z wybranymi parametrami immunologicznymi (przeciwciała przeciwwądrowe, przeciwkardiolipinowe, przeciw cytoplazmie granulocytów, frakcje C3 i C4 dopełniacza). Zbadano 63 chorych z SLE (58 kobiet i 5 mężczyzn) w wieku 17–63 lat (średnio 40,1 lat). U wszystkich przeprowadzono pełne badanie reumatologiczne i neurologiczne uzupełnione badaniami immunologicznymi i elektrofizjologicznymi (EEG, EMG, badanie wzrokowych i słuchowych potencjałów wywołanych). W wybranych przypadkach wykonywano tomografię komputerową i/lub jądrowy rezonans magnetyczny. Objawy neurologiczne w zbadanej grupie chorych z SLE występowały u 71,4% pacjentów. Częstość występowania objawów neurologicznych korelowała z wysokim mianem przeciwciał przeciwkardiolipinowych. Nie obserwowaliśmy korelacji pomiędzy częstością występowania objawów neurologicznych a mianem przeciwciał przeciwwądrowych, obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów, czy poziomem frakcji C3 i C4 dopełniacza.

SUMMARY. Prevalence rates of neurological complications in SLE patients as estimated by various authors range from under 20 up to 80%, most frequently reaching about 50%. These discrepancies result not only from the lack of a generally accepted classification of neurological symptoms typical of SLE, but also from difficulties in the differential diagnosis of organic and functional symptoms in this group of patients. Moreover, complications due to side effects of SLE treatment should be differentiated. The aim of the study was firstly, to estimate the frequency and character of neurological symptoms SLE patients, and secondly, to check if the presence of neurological symptoms is correlated with selected immunological parameters (aCL, p-ANCA, ANA, C3 and C4 fractions of complement). Participants in the study were 63 patients with SLE (58 women and 5 man), aged 17–63 (mean age 40,1 years). All the patients underwent a full rheumatological and neurological examination, supplemented with immunological assays and electrophysiological tests (EEG, EMG, BAEP, VEP). If necessary, in some cases CT and MR scans were performed. Neurological symptoms noted in 71,4% of the SLE patients turned out to be significantly more frequent in those with a high titre of anticardiolipin antibodies. No correlation was found between neurological symptoms frequency and a high titre of antinuclear antibodies, the presence of anticytoplasmatic antibodies of the perinuclear type, or the level of C3 and C4 fractions of complement.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy / zaburzenia neurologiczne / przeciwciała przeciwkardiolipinowe / przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów / przeciwciała przeciwwądrowe
Key words: systemic lupus erythematosus / neurological disorders / anticardiolipin antibody / anti-neutrophil cytoplasmic antibody / antinuclear antibody

Toczeń układowy (SLE, *systemic lupus erythematoses*) należy do najczęściej występujących chorób układowych tkanki łącznej. Dotyczy głównie ludzi młodych, 9-krotnie częściej kobiet niż mężczyzn [5, 6, 7]. Objawy neurologiczne należą do bardzo istotnych powikłań występujących u tych chorych. Częstość ich oceniana jest na 15–86% przypadków, a liczba powikłań śmiertelnych związanych z układem nerwowym (u.n.) oceniana jest na 10–20% [8, 10]. Duża rozbieżność doniesień dotyczących częstości występowania tych zaburzeń wynika z kilku istotnych przyczyn. Z jednej strony brak jest jednolitej, ogólnie akceptowanej klasyfikacji kryteriów diagnostycznych dla zajęcia u.n. u chorych z SLE. Z drugiej istnieją duże trudności związane z obiektywizacją niektórych objawów neurologicznych, np. bólów głowy. Szereg objawów neurologicznych może wynikać nie tyle z samej choroby, co z powikłań związanych ze stosowanym leczeniem, bądź może być efektem zaburzeń metabolicznych występujących w przebiegu uszkodzenia narządów mięszo- wych w SLE, np. wątroby lub nerek [1, 11].

Za przyczynę zaburzeń neurologicznych w SLE odpowiedzialne są: *powikłania zakrzepowo-zatorowe* związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (głównie antykardiolipinowych i krążącego antykoagulantu toczniowego) występujących u chorych z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym; *zapalenie naczyń* – reakcja autoimmunologiczna związana z obecnością przeciwciał skierowanych przeciw tkance nerwowej (np. przeciwciała przeciwneuronalne, przeciwfosfolipidowe, przeciwiglikolipidowe, przeciw białku rybosomalnemu P); *immunomodulujące i prozapalne działanie cytokin* uwalnianych w przebiegu reakcji immunologicznych [1, 9, 10, 11, 17, 18].

Nie ma specyficznych testów dla toczniowego zajęcia układu nerwowego. Podnosi się znaczenie wysokiego miana przeciwciał przeciwkardiolipinowych (aCL, *anticardiolipin antibody*), obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) oraz wyso-

kiego miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibody*) jako markerów aktywności choroby [2, 4, 8, 11].

CEL

Celem pracy była ocena częstości i charakteru zaburzeń neurologicznych występujących u chorych z SLE i korelacja objawów neurologicznych z wybranymi parametrami immunologicznymi: ANA, aCL, ANCA, frakcje C3 i C4 dopełniacza.

MATERIAŁ I METODA

Zbadano 63 chorych (58 kobiet i 5 mężczyzn) w wieku 17–63 lat. Średni wiek badanych wynosił 40,1 lat. Czas trwania choroby wynosił średnio 8,3 lat. Rozpoznanie SLE ustalono zgodnie z kryteriami ARA [16].

U wszystkich chorych przeprowadzono pełne badanie internistyczne i kilkakrotne badanie neurologiczne. Ponadto w przypadkach podejrzenia uszkodzenia u.n. wykonano badania: elektroencefalograficzne (EEG), elektromiograficzne (EMG), wywołanych potencjałów wzrokowych (VEP), wywołanych pniowych potencjałów słuchowych (BAEP), tomografię komputerową (CT) i/lub rezonans magnetyczny (MR). U 63 chorych oznaczono aCL i badanie układu krzepnięcia z testem na obecność krążącego antykoagulantu (LA, *lupus anticoagulant*), u 46 ANA, u 55 p-ANCA, u 42 poziom frakcji C3 i C4 dopełniacza. aCL oznaczano metodą ELISA. Za wysokie miano uznawano wartości wyższe od średniej plus 4 odchylenia standardowe. Rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego (APS, *antiphospholipid syndrome*) ustalono zgodnie z kryteriami londyńskimi [3]. ANA i ANCA oznaczano metodą immunofluorescencji pośredniej; ANA z użyciem linii komórkowej Hep-2. Miano ANA oceniano jako wysokie, jeśli było równe lub wyższe od 1:1280, jako niskie, jeśli miano było niższe od 1:1280.

Z badanej grupy chorych wykluczono tych pacjentów, u których nadciśnienie tętnicze

czy niewydolność nerek mogły być przyczyną stwierdzanych odchyłań neuropsychiatrycznych.

WYNIKI

Wśród 63 chorych z SLE odchylenia w badaniu neurologicznym stwierdzono u 45 (71,5%). Wśród 17 pacjentów, u których występowały objawy ogniskowego uszkodzenia u.n., u siedmiu były to niedowłady połowicze w przebiegu udarów niedokrwienych mózgu, u dwóch stwierdzono padaczkę, zespół uszkodzenia pnia mózgu, niedowład spastyczny kończyn dolnych i niedowład spastyczny czterech kończyn, u jednego chorego dwojenie przy patrzeniu do boku i wygórowanie odruchów fizjologicznych. Neuropatie występowały u 11 chorych. Najczęściej (u 7 chorych) była to neuropatia ruchowa kończyn dolnych, u dwóch neuropatia czuciowa, u jednego *mononeuropathia multiplex* i zespół cieśni nadgarstka. Bóle głowy bez innych zaburzeń neurologicznych występowały u 17 chorych (tabl. 1).

Tablica 1. Objawy neurologiczne u chorych z układowym toczeniem rumieniowatym (n = 63)

Objawy	n	%
Objawy ogniskowego uszkodzenia o.u.n.	17	27
Neuropatie obwodowe	11	17,5
Bóle głowy	17	27
Razem	45	71,5

W kolejnym etapie pracy porównano częstość występowania objawów neurologicznych u chorych z SLE z i bez współistnienia APS. U 32 chorych (50,8%) występowały wysokie miana aCL, ale tylko 24 chorych (31,7%) spełniało kryteria APS. Zaburzenia neurologiczne, w tym objawy ogniskowego uszkodzenia u.n., częściej występowały w grupie chorych z APS, ale nie były to różnice istotne statystycznie (tabl. 2). Podkreślenia wymaga fakt, że obie pacjentki z padaczką należały do grupy z wtórnym APS. Następnie porównano częstość występowania objawów neurologicznych w grupie chorych z obecnością wysokiego miana aCL (niezależnie od tego czy spełniali kryteria APS) z częstością tych objawów w grupie chorych z niskim mianem aCL. Wśród 32 chorych z wysokim mianem aCL, u 25 występowały objawy neurologiczne (78,13%). Natomiast w grupie 31 chorych z niskim mianem aCL objawy neurologiczne występowały tylko u 15 (48,4%), co przy $p < 0,05$ stanowiło różnicę istotną statystycznie.

W kolejnym etapie pracy porównano częstość występowania objawów neurologicznych w zależności od wysokości miana ANA. U 21 (45,6%) chorych z SLE miano ANA oceniono jako wysokie, a u 25 (54,3%) jako miana niskie.

Objawy neurologiczne występowały częściej w grupie chorych z wysokim mianem ANA (71,4% i 68%), ale nie były to różnice istotne statystycznie. Różnice te były natomiast istotne, jeśli porównano częstość występowania innych przejawów narządowych (toczniowe

Tablica 2. Objawy neurologiczne u chorych z układowym toczeniem rumieniowatym (SLE) ze współistnieniem zespołu antyfosfolipidowego (APS) i bez

Objawy	SLE + APS (n = 24)		SLE (n = 39)	
	n	%	n	%
Objawy ogniskowego uszkodzenia o.u.n.	8	33,3	9	23,1
Neuropatie obwodowe	4	16,7	7	17,9
Bóle głowy	7	29,2	10	25,6
Razem	19	79,2	26	66,6

Tablica 3. Miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) a objawy neurologiczne u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (n=46)

Objawy	ANA $\geq 1:1280$ (n=21)		ANA $< 1:1280$ (n=25)	
	n	%	n	%
Objawy ogniskowego uszkodzenia o.u.n.	3	14,3	4	6
Neuropatie obwodowe	3	14,3	5	20
Bóle głowy	9	42,9	8	32
Razem	15	71,4	17	68
Inne przejawy narządowe	15	71,4 *	7	28

* p=0,0053

Tablica 4. Objawy neurologiczne u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym a obecność przeciwciał p-ANCA (n=55)

Objawy	p-ANCA (+) (n=21)		p-ANCA (-) (n=34)	
	n	%	n	%
Objawy ogniskowego uszkodzenia o.u.n.	3	14,3	7	20,6
Neuropatie obwodowe	3	14,3	6	17,6
Bóle głowy	7	33,3	8	23,5
Razem	13	62	21	62
Inne przejawy narządowe	17	80,95*	10	29,4

*p=0,0005

zajęcie nerek, manifestacje kardiologiczne, zapalenie naczyń) występujących w obu analizowanych grupach chorych (tabl. 3).

Porównywano również częstość występowania objawów neurologicznych w grupie chorych, u których występowały p-ANCA w stosunku do grupy chorych, gdzie tych przeciwciał nie wykazano. Spośród 55 chorych, u których wykonano badanie poziomu p-ANCA, u 21 (38,1%) stwierdzono występowanie przeciwciał typu p-ANCA.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy częstością występowania objawów neurologicznych a obecnością przeciwciał p-ANCA. Zależność taka natomiast występowała, jeśli porównano częstość występowania innych niż neurologiczne manifestacji narządowych (p=0,0005) (tabl. 4).

Uwzględniając związek niektórych parametrów immunologicznych z aktywnością procesu chorobowego, jak również nieswoistość bólów głowy jako objawu neurologicznego, przeanalizowano częstość występowania innych niż bóle głowy objawów neurologicznych w odniesieniu do: wysokiego miana ANA, zmian w poziomie frakcji C3 i C4 dopełniacza, obecności wysokiego miana aCL i obecności przeciwciał p-ANCA.

Objawy neurologiczne inne niż bóle głowy znamienne częściej występowały jedynie w grupie chorych z wysokim mianem aCL (p=0,0159). Częstsze występowanie innych niż bóle głowy objawów neurologicznych w grupie chorych z odchyleniami w poziomie składowych dopełniacza nie było istotne statystycznie (tabl. 5).

Tablica 5. Objawy neurologiczne u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym a wybrane parametry immunologiczne

Objawy	Chorzy z objawami innymi niż izolowane bóle głowy			Chorzy bez objawów neurologicznych lub tylko z izolowanymi bólami głowy		
	Grupa badanych	n	%	Grupa badanych	n	%
Odchylenie w poziomie C3 i C4	12	8	66,7	27	13	48,1
ANA $\geq 1:1280$	20	8	40	30	12	40
aCL – wysokie miano	28	9	67,9*	31	11	33,3
p-ANCA (+)	25	9	36	31	12	38,7

*p=0,0159

C3, C4 – dopełniacz; ANA przeciwciała przeciwjądrowe, aCL przeciwciała przeciwkardiolipinowe, p-ANCA przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów

OMÓWIENIE

Objawy neurologiczne u chorych z SLE uważane są zawsze za marker złego rokowania i wg ogólnie stosowanych kryteriów za jeden z ważniejszych objawów aktywności procesu chorobowego.

W naszych badaniach zaburzenia neurologiczne występowały u 71,5% chorych, z czego 27% stanowiły bóle głowy. Zdania badaczy co do prognostycznego i diagnostycznego znaczenia bólów głowy w SLE są podzielone. Oprócz doniesień, w których podkreśla się związek bólów głowy z aktywnością choroby i obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych [5, 6, 7, 10] są również doniesienia wykazujące, że bóle głowy występują z równą częstością w grupie chorych i zdrowych, a ich charakter również istotnie się nie różnił [13].

Symptomatologia zaburzeń neurologicznych w SLE bardzo zmieniała się w ciągu ostatnich lat. Oprócz objawów, takich jak: udar mózgu, padaczka, uszkodzenia nerwów czaszkowych, objawy pozapiramidowe, polineuropatie i poprzeczne uszkodzenie rdzenia, w diagnostyce uwzględnia się również zaburzenia funkcji poznawczych, upośledzenie pamięci, zaburzenia osobowości i psychozy, które mogą nawet wyprzedzać inne objawy SLE [4, 5, 6, 7, 8, 19, 22].

Istnieje szereg przyczyn prowadzących do zaburzeń funkcji u.n. u chorych z SLE. Zapalenie naczyń związane z odkładaniem kompleksów immunologicznych uznawane jest aktualnie za jedną z rzadszych przyczyn powikłań neurologicznych w SLE (nie więcej niż 7%) [1, 19, 21]. Stąd miano ANA czy poziom dopełniacza nie mogą być uznawane za markery powikłań neurologicznych w SLE. Znalazło to potwierdzenie w wynikach naszych badań. Częstość występowania zapalenia naczyń w SLE ocenia się na 36% [1]. Objawy *vasculitis* częściej występują u młodych mężczyzn i korelują z takimi objawami, jak: zapalenie mięśnia sercowego, psychozy, zespół Raynauda, leukopenia, *mononeuritis multiplex* i inne neuropatie obwodowe [12].

Zdecydowanie większe znaczenie patogenetyczne przypisuje się aktualnie mechanizmom niezapalnym, takim jak: koagulopatia wynikająca np. z obecności aCL i/lub LA, powikłania zatorowe związane z obecnością zmian we wsierdziu i na zastawkach u chorych z SLE [2], małopłytkowość i nadciśnienie tętnicze sprzyjające powikłaniom krwotocznym oraz powikłania infekcyjne będące wynikiem upośledzenia odporności [17].

Patogenetyczne znaczenie aCL i LA było wielokrotnie podkreślane przez wielu autorów [2, 4, 5, 6, 7, 8, 18]. Nasze obserwacje

potwierdzają związek zaburzeń neurologicznych, w tym objawów ogniskowego uszkodzenia u.n. z obecnością wysokiego miana aCL. Wg doniesień Herranz i wsp. [4] LA występuje u 43,8% chorych z SLE i objawami padaczki, podczas gdy w grupie chorych z SLE bez objawów neurologicznych tylko u 20%. Również wysokie miana aCL w klasie IgG znamienne częściej występowały u chorych z SLE i objawami padaczki.

Innymi przeciwciałami, którym przypisuje się znaczenie patogenetyczne w rozwoju zmian w u.n. u chorych z SLE są p-ANCA i przeciwciała przeciwn neuronalne.

Przeciwciała p-ANCA skierowane przeciw proteinazie-3 są markerem martwiczych zapaleń naczyń i występują przede wszystkim w ziarniniaku Wegenera, ale opisywano je również w SLE [17]. Natomiast p-ANCA skierowane głównie przeciw myeloperoksydazie mogą być markerem uszkodzenia naczyń w różnych chorobach układowych tkanki łącznej, w tym również w SLE [9]. Doniesienia na temat znaczenia p-ANCA w SLE są rozbieżne. Częstość występowania ANCA w SLE ocenia się na ok. 25–42% [11], co jest zgodne z naszymi obserwacjami. Najczęściej opisywany jest związek obecności ANCA z aktywną postacią choroby. Schnable i wsp. [13] podkreślają częstsze przejawy narządowe u chorych z SLE i obecnością ANCA. Jest to również zgodne z wynikami naszych badań. Korelacji tej nie obserwował Nishiya i wsp. [11].

Obecność przeciwciał przeciwn neuronalnych przez wielu autorów wiązana jest z powikłaniami neurologicznymi w SLE [17]. Watanabe i wsp. [20] stwierdzili obecność wysokiego miana przeciwciał przeciwn neuronalnych u chorych z SLE i psychozą.

Należy stwierdzić, że jak dotąd ciągle nie ma pewnego markera dla uszkodzenia u.n. w SLE. Ani badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, ani nowoczesne metody obrazowania, czy badania elektrofizjologiczne nie są w stanie jednoznacznie potwierdzić bądź wykluczyć toczniowego uszkodzenia u.n. Utrudnia to wybór właściwego leczenia,

a to z kolei może mieć decydujące znaczenie dla dalszych losów chorego.

WNIOSKI

1. Objawy neurologiczne u chorych z SLE występowały u 71,4% pacjentów.
2. Częstość objawów neurologicznych korelowała z wysokim mianem przeciwciał przeciwkardiolipinowych.
3. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy częstością występowania objawów neurologicznych a mianem przeciwciał przeciwjądrowych, obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów i poziomem frakcji C3 i C4 dopełniacza.

PIŚMIENNICTWO

1. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, i wsp. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6:235.
2. Gatenby PA. Neurological and obstetric manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5:170.
3. Harris EN. A reassessment of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17:733.
4. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, i wsp. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37, 4:568.
5. Jędryka-Góral A. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu tocznia rumieniowatego układuowego. *Reumatologia* 1998; 36, 4:370.
6. Kulczyńska-Zardzewiały A. Udary mózgu w przebiegu tocznia rumieniowatego układuowego. *Post Psychiatr Neurol* 1995; 4:47.
7. Lass P, Hebanowski M, Koseda M, Łyczak P, i wsp. Powikłania neurologiczne i psychiatryczne tocznia rumieniowatego układuowego. *Reumatologia* 1999; 37, 1:15.
8. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40:1181.
9. Nash MC, Dillon. Antineutrophil cytoplasm antibodies and vasculitis. *Arch Dis Child* 1997; 77:261.

10. McNicholl JM, Glynn D, Mongey AB, Hutchinson M, i wsp. A prospective study of neurologic and immunologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21, 6:1061.
11. Nishiya K, Chikazawa H, Nishimura S, Hisakawa N, i wsp. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus is unrelated to clinical features. *Clin Rheumatol* 1997; 16, 1:70.
12. Said G. Vasculitis and peripheral neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1996; 9(5):327.
13. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, Mrowka C, i wsp. Antineutrophil cytoplasmic antibodies In systemic lupus erythematosus. Prevalence, specoficities, and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1995; 38:633.
14. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, i wsp. Headache in systemic lupus erythematosus a controlled study. *Br J Rheumatol* 1998; 37:300.
15. Smith PS, Swaak T. Neuropsychiatric lupus? *Ann Rheum Dis* 1998; 57:9.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, i wsp. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271.
17. Tishler M, Alosachie I, Chapman Y, Korcyn A, i wsp. Anti-neuronal antibodies in antiphospholipid syndrome with central nervous system involvement: the difference from systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:145.
18. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV, i wsp. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus *Am J Med* 1995; 99:397.
19. Ware AE, Mongey A-B. Grand rounds from international lupus centres-edithed by R Lahita: Lupus and cerebrovascular accidents. *Lupus* 1997; 6:420.
20. Watanabe T, Sato T, Uchiumi T, Arakawa M. Neuropsychiatric manifestation in patients with systemic lupus erythematosus Diagnostic and predictive value of longitudinal examination of anti-ribosomal P antibody. *Lupus* 1996; 5:178.
21. Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR. Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. *Arthritis Rheum* 1992; 35, 9:1038.
22. Wyckoff PM, Miller MC, Tucker LB, Schaller JG. Neuropsychological assessment of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:217.

*Adres: Dr Lidia Ostanek, Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej,
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-344 Szczecin*