



## Wczesne objawy neurologiczne u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym

*Early symptoms of the nervous system involvement in patients  
with systemic lupus erythematosus (SLE)*

ZYTA BANECKA-MAJKUTEWICZ<sup>1</sup>, LEOKADIA DOBRZYŃSKA<sup>2</sup>,  
MAŁGORZATA KRZEŚNIAK-BOHDAN<sup>2</sup>, MIROŚŁAWA KOSEDA<sup>2</sup>

Z: 1. Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku  
2. Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku

**STRESZCZENIE.** *Celem pracy jest analiza uszkodzenia układu nerwowego u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (t.r.u.) oraz ustalenie wczesnych objawów, które umożliwiłyby wczesną diagnostykę oraz szybkie wdrożenie leczenia, zanim nie wystąpią nieodwracalne zmiany. Badaniami objęto grupę 44 osób z rozpoznaniem t.r.u. U 28 osób stwierdzono objawy uszkodzenia układu nerwowego. Wiek chorych wynosił w czasie badania od 22 do 68 lat, średnio  $43,8 \pm 11,5$  lat, a średni okres rozwoju t.r.u.  $11,8 \pm 9$  lat (rozpiętość: 1–30). Objawy uszkodzenia układu nerwowego u 9 osób poprzedziły wystąpienie innych objawów t.r.u., u 7 osób wystąpiły w pierwszym roku po rozpoznaniu choroby, u 12 osób w jej późniejszym okresie. Najczęstszymi objawami neurologicznymi, które poprzedzają inne objawy t.r.u., bądź występują w pierwszym roku po rozpoznaniu, są: bóle i zawroty głowy (7 i 4 chorych), organiczne uszkodzenie o.u.n. (4 chorych), napady padaczkowe (3 chorych), ogniskowe uszkodzenie o.u.n. (3 chorych). Celem oceny wpływu różnorodnych czynników na uszkodzenie układu nerwowego w przebiegu t.r.u. porównywano obecność objawów klinicznych, czynników ryzyka oraz leczenie. Uszkodzenie nerek stwierdzono u 62,5% chorych, u których objawy neurologiczne wystąpiły we wczesnej fazie choroby, nadciśnienie tętnicze u 40% chorych, choroby serca u 33,3%, zaburzenia hematologiczne u 27,7% tej grupy chorych. Wnioski: (1) Objawy uszkodzenia układu nerwowego mogą poprzedzać wystąpienie innych objawów t.r.u., dlatego u chorych, zwłaszcza młodych, u których bez uchwytnej przyczyny wystąpiły objawy neurologiczne, należy wykonać badania w kierunku t.r.u. (2) Objawy neurologiczne występujące we wczesnym okresie choroby są najczęściej*

*ulotne i mało charakterystyczne: bóle głowy, zawroty głowy, organiczne uszkodzenie o.u.n. (3) Specjalną opieką powinni zostać objęci chorzy z t.r.u., u których występują choroby nerek i nadciśnienie, ponieważ te dwa czynniki predysponują do uszkodzenia układu nerwowego.*

**SUMMARY.** *The aim of the study was to analyse early manifestations of the nervous system involvement so that cerebral SLE can be early diagnosed and successfully treated before the onset of irreversible changes. Special attention was paid to the presence of risk factors (such as hypertension, diabetes mellitus, heart and renal failure, dyslipidemia, and large doses of steroid therapy), that may contribute to the nervous system lesions. 44 patients with SLE were reviewed retrospectively. Their mean age was  $43,8 \pm 11,5$  years (range 22–68), while the mean duration of SLE evolution was  $11,8 \pm 9,0$  years (range 1–30). In 28 cases clinical evidence of the nervous system involvement was found. In 9 patients neurological abnormalities heralded other SLE signs and symptoms, in other 7 cases neurological symptoms occurred in the first year following the diagnosis of SLE, while in 12 patients – later in the course of the disease. Neurological disorders that appear either prior to other manifestations of SLE or in the first year after the diagnosis, included: headache and vertigo (in 7 and 4 cases, respectively), organic brain syndrome (4 cases), seizures (3 cases), focal CNS lesions (3 cases). Renal diseases were found in 62,5% patients with early neurological disorders, hypertension in 40%, heart diseases in 33,3%*

of the patients, and haematological disorders in 27,7% of cases. Conclusions: (1) Symptoms of CNS lesions in SLE may precede other SLE manifestations, so in young patients with neurological disorders of unknown origin a diagnostic examination for SLE should be performed. (2) Early

neurological disorders are usually transient and un-specific: headache, vertigo, organic brain syndrome. (3) Special care should be provided to SLE patients suffering from hypertension and renal diseases, since these two factors predispose to the development of neurological disorders.

---

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy / toczeń mózgowy / układ nerwowy  
**Key words:** systemic lupus erythematosus / CNS-lupus / nervous system

---

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (t.r.u.) jest częste i charakteryzuje się dużą różnorodnością objawów neurologicznych i psychiatrycznych. Jednak kontakt neurologów z chorymi na t.r.u. nadal jest sporadyczny, być może dlatego, że trafiają oni do neurologa w zaawansowanym stanie choroby. Wielu badaczy uważa, że objawy neurologiczne najczęściej występują właśnie w późnym okresie choroby [8, 10]. A przecież ukazują się doniesienia, które przedstawiają objawy neurologiczne występujące w pierwszych latach choroby, a nawet poprzedzające jej rozpoznanie [6, 7, 12, 14]. Ustalenie objawów wczesnych jest o tyle ważne, że jeżeli w chwili wystąpienia objawów szybko ustali się prawidłowe rozpoznanie i wdroży leczenie, można uzyskać remisję i nie dopuścić do powstania poważnych zmian narządowych.

Celem pracy jest analiza uszkodzenia układu nerwowego u chorych z t.r.u. oraz ustalenie objawów, które umożliwiłyby wczesną diagnostykę oraz szybkie wdrożenie leczenia.

## BADANI I METODA

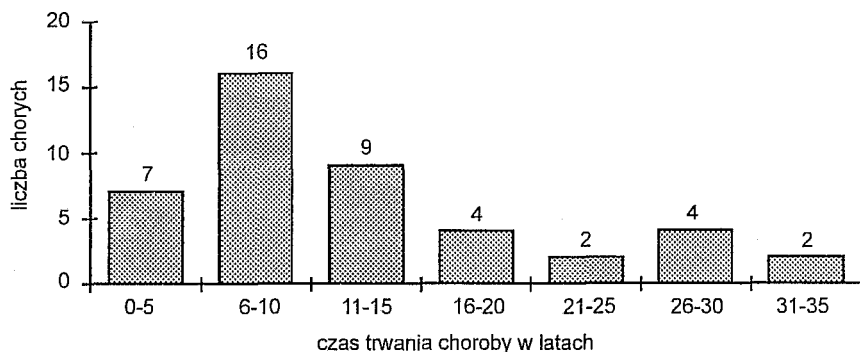
Badaniami objęto grupę 44 osób z rozpoznaniem t.r.u., obserwowanych w latach 1962–1994 w Poradni Konsultacyjnej Chorób Wewnętrznych Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku (prof. dr hab. M. Hebanowski). Rozpoznanie t.r.u. ustalono w toku wieloletniej obserwacji ambulatoryjnej i oparto na kryteriach

Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ARA) z 1971 r., zmodyfikowanych w 1982 r. Przebieg choroby badano retrospektywnie, opierając się na danych zamieszczonych w dokumentacji lekarskiej. W badanej grupie 42 osoby (95,5%) spełniały co najmniej 4 kryteria ARA, 2–3 kryteria, w tym przeciwciała przeciwko natywnemu DNA, których wysoka swoistość (99%) pozwala podtrzymać rozpoznanie [4]. Wiek chorych w czasie badania wahał się od 22 do 68 lat, średnio wynosił  $43,8 \pm 11,5$  lat. Pierwsze objawy kliniczne choroby wystąpiły średnio w 29 roku życia, najwcześniej w 14 a najpóźniej w 64 roku życia. Czas trwania choroby wynosił od 1 do 30 lat, średnio  $11,8 \pm 9,0$  (rys. 1).

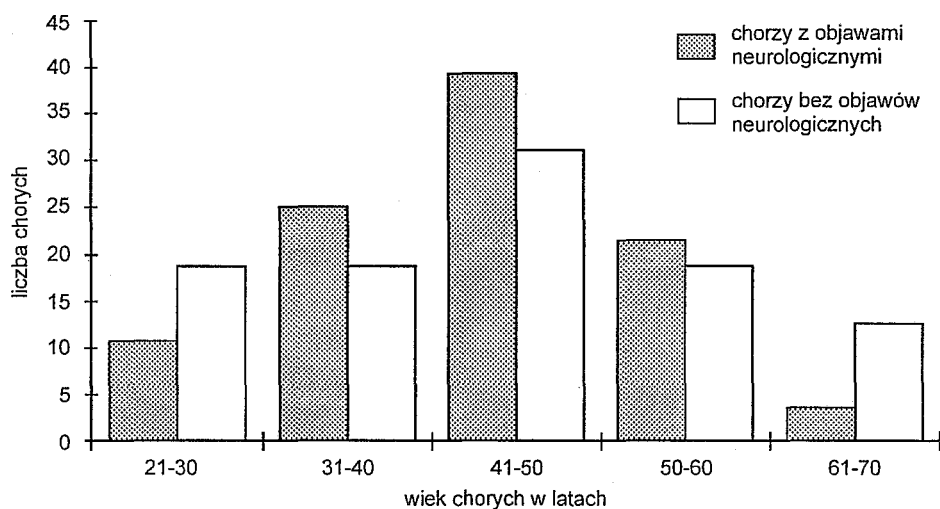
U chorych z potwierdzonym rozpoznaniem t.r.u. wykonano badanie kliniczne, obejmujące wywiad i badanie neurologiczne, a także przeprowadzono analizę badań laboratoryjnych i immunologicznych. W analizie statystycznej wykorzystano test t-Studenta i  $\chi^2$  (pakiet *Statistica*).

## WYNIKI

Objawy uszkodzenia układu nerwowego stwierdzono u 28 osób w różnym okresie trwania choroby. Stanowią one 63,6% badanych chorych, wśród nich znajduje się 27 kobiet i 1 mężczyzna. Wiek chorych, u których stwierdzono objawy uszkodzenia układu nerwowego wynosił w czasie badania od 23 do 66 lat, średnio 43,9 lat. Czas trwania choroby w grupie chorych z objawami neurologicznymi wahał się od 2 do



Rysunek 1. Czas trwania choroby



Rysunek 2. Wiek chorych z objawami uszkodzenia układu nerwowego oraz w grupie bez objawów neurologicznych

32 lat, średnio wynosił 13,7 lat. Pierwsze objawy choroby, czy to neurologiczne, czy też ze strony innych narządów, wystąpiły w wieku od 14 do 55 lat, średnio 30,9 lat. Wiek pacjentów w czasie badania w grupach chorych z i bez objawów uszkodzenia układu nerwowego przedstawiono na rys. 2.

Objawy neurologiczne, które stwierdzono w badanej grupie chorych z t.r.u. przedstawiono w tabl. 1. W badaniu neurologicznym 44 chorych z t.r.u. stwierdzono 75 epizodów uszkodzenia układu nerwowego u 28 osób, w tym: 1 objaw u 5 osób, 2 u 8 osób, 3 u 8 osób, 4 u 5 osób, 5 u 2 osób.

Najczęstszymi objawami ze strony układu nerwowego spotykanymi w badanej grupie chorych z t.r.u. były bóle głowy i organiczne uszkodzenie o.u.n. Najrzadziej występowało uszkodzenie obwodowego układu nerwowego.

Objawy neurologiczne w t.r.u. mogą wystąpić w dowolnym okresie trwania choroby lub poprzedzać jej wystąpienie. U 9 chorych objawy neurologiczne poprzedziły rozpoznanie t.r.u., u 7 osób wystąpiły w pierwszym roku po rozpoznaniu choroby, u 12 w jej późniejszym okresie.

Do objawów neurologicznych, których wystąpienie poprzedziło rozpoznanie t.r.u.

Tablica 1. Objawy neurologiczne u chorych z t.r.u.

Objaw	Pacjenci	
	n	%
Ogniskowe uszkodzenie o.u.n.	8	18,2
– zespół piramidowy	6	13,6
– zaburzenia pola widzenia	3	6,8
– afazja	2	4,5
– zespół mózdkowy	1	2,3
Napady padaczkowe	4	9,0
Bóle głowy	18	40,9
Zawroty głowy	12	27,3
Organiczne uszkodzenie o.u.n.	15	34,1
Objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego	5	11,3

należą: bóle głowy (4 przypadki), ogniskowe uszkodzenie o.u.n. (3 przypadki), napady padaczkowe (1 przypadek), organiczne uszkodzenie o.u.n. (2 przypadki).

W pierwszym roku po rozpoznaniu choroby stwierdzono występowanie następujących objawów neurologicznych: bóle głowy (3 przypadki), zawroty głowy (4 przypadki), organiczne uszkodzenie o.u.n. (2 przypadki), napady padaczkowe (2 przypadki), uszkodzenie nerwów czaszkowych (1 przypadek).

Z analizy powyższych danych wynika, że najczęstszymi objawami neurologicznymi, które poprzedzają rozpoznanie choroby, bądź występują w pierwszym roku po rozpoznaniu są: bóle i zawroty głowy (7 i 4 chorych), uogólnione organiczne uszkodzenie o.u.n. (4 chorych), napady padaczkowe (3 chorych), ogniskowe uszkodzenie o.u.n. (3 chorych). Ze względu na małą liczebność grup nie można mówić o zależnościach statystycznych.

Celem oceny wpływu różnorodnych czynników na uszkodzenie układu nerwowego w przebiegu t.r.u. zbadano występowanie poszczególnych czynników ryzyka w dwóch grupach chorych; w grupie z objawami neurologicznymi i w grupie bez tych objawów. W tych dwóch grupach chorych porównywano obecność objawów klinicznych, immunologicznych i hematologicznych charakterystycznych dla tocznia trzewnego oraz różnorodnych czynników ryzyka nie związanych bezpośrednio z tą chorobą. Wyniki

badań przedstawiono w tabl. 2. W obydwu grupach chorych średnia liczba objawów klinicznych jest prawie jednakowa (5,9 i 5,4).

W grupie chorych z objawami neurologicznymi stwierdzono znacznie częstsze zajęcia nerek oraz występowanie nadciśnienia tętniczego. Choroby nerek w grupie z objawami uszkodzenia układu nerwowego stwierdzono u 57,1% chorych, podczas gdy bez objawów neurologicznych u 25%. Na poziomie istotności 0,05 stwierdzono zależność pomiędzy współlistnieniem chorób nerek a występowaniem objawów neurologicznych ( $\chi^2=4,24$ ).

Stwierdzono również istotne różnice w występowaniu nadciśnienia w obydwu porównywanych grupach chorych. W grupie z objawami neurologicznymi nadciśnienie stwierdzono u 53,6% badanych, w grupie bez objawów neurologicznych u 18,7% badanych. Różnica jest duża i statystycznie wysoce znamienna ( $\chi^2=5,11$ ).

Stwierdzono również nieistotne statystycznie różnice dotyczące steroidoterapii i leczenia immunosupresyjnego między grupą chorych z objawami uszkodzenia układu nerwowego a grupą bez tych objawów (tabl. 2). Średnia dawka Encortonu w grupie chorych z objawami neurologicznymi wynosiła 17,6 mg/dobę, w grupie bez objawów neurologicznych 7,2 mg/dobę. W grupie chorych, u których nie stwierdzono objawów neurologicznych, małe dawki steroidów – do 10 mg/dobę stosowano znacznie częściej

Tablica 2. Wybrane czynniki ryzyka, objawy kliniczne oraz leczenie u chorych z t.r.u.

Objaw	Chorzy z objawami neurologicznymi		Chorzy bez objawów neurologicznych	
	n	%	n	%
Nadciśnienie	15	53,6	3	18,7
Cukrzyca	2	7,1	0	0,0
Zaburzenia lipidowe	12	42,8	6	37,5
Objaw Raynauda	4	14,3	2	12,5
Zapalenie śródmiąższowe płuc	10	35,7	3	18,7
Choroby serca	12	42,8	6	37,5
Leczenie:				
– Encorton	27	96,4	16	100,0
– Imuran	12	42,8	5	31,2
– leki przeciwdepresyjne	12	42,8	0	0,0
– leki uspokajające	12	42,8	0	0,0

– u 43,7% osób, podczas gdy w grupie z objawami neurologicznymi u 28,6% osób. Dawki Encortonu wyższe niż 10 mg/dobę przyjmowało 46,4% w grupie chorych z objawami neurologicznymi i 18,7% bez objawów neurologicznych.

## OMÓWIENIE

Objawy neurologiczne w przebiegu t.r.u. mogą wystąpić w dowolnym czasie trwania choroby, a nawet poprzedzać wystąpienie innych objawów. Toczeń układowy nigdy nie rozwija się bez okresu poprzedzającego. Każdy przypadek t.r.u. ma na ogół długi wywiad wskazujący, że choroba rozwijała się przez wiele miesięcy, a nawet lat. Wiele procesów chorobowych szczególnie często poprzedza rozpoznanie toczenia trzewnego, jak: autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, toczeń krążkowy, małopłytkowość samoistna lub nieswoiście dodatni odczyn Wassermana. Te choroby zalicza się do stanów przedtoczniowych [4, 10, 16]. Coraz częściej pisze się również o objawach neurologicznych poprzedzających wystąpienie innych objawów t.r.u. [6, 12, 14]. O'Connor opisuje objawy neurologiczne jako pierwsze przejawy t.r.u. u 3% badanych chorych (4 osoby), ale jednocześnie u 13% chorych (19 osób) objawy neurologiczne (napady padaczkowe) wystą-

piły w terminalnym okresie choroby [11]. Bardzo podobne wyniki uzyskali Johnson i Richardson. Nie obserwowali oni objawów neurologicznych poprzedzających, ale aż u 39% ogółu chorych (9 z 18 osób z objawami neurologicznymi) wystąpiły one na sześć tygodni przed śmiercią [8]. Wyniki te różnią się znacznie od doniesienia Feinglassa, który stwierdził objawy neurologiczne poprzedzające rozpoznanie t.r.u. u 15,4% chorych, a aż u dwóch trzecich grupy chorych z t.r.u. objawy neurologiczne bądź poprzedzały rozpoznanie, bądź wystąpiły w pierwszym roku trwania choroby. Do wczesnych objawów neurologicznych opisywanych przez Feinglassa należały: napady padaczkowe, niedowład połowiczny, płasawica, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [6].

U naszych chorych objawy neurologiczne jako pierwszy objaw choroby wystąpiły u 20,5% chorych (9 osób) oraz w pierwszym roku trwania choroby u 15,9% chorych (7 osób). Uzyskane przez nas dane są nieco wyższe niż u Feinglassa. Prawdopodobnie wynika to z doboru kryteriów diagnostycznych. W naszej pracy analizowano wszystkie objawy neurologiczne występujące u chorych, w tym również bóle i zawroty głowy, podczas gdy Feinglass nie brał ich pod uwagę.

Anzola i Vazquez analizując bóle głowy w toczeniu rumieniowatym układowym

stwierdzili, że poprzedzają one inne objawy choroby odpowiednio u 25% i 34% badanych grup chorych z t.r.u. [2, 16]. Futrell i Kitagawa analizując udar w przebiegu t.r.u. stwierdzili, że poprzedza on inne objawy choroby odpowiednio u 4 osób (28,6%) lub wcale, natomiast u pozostałych chorych występuje w ciągu pierwszych pięciu lat choroby [7, 9]. Wyniki te są nieco wyższe od uzyskanych przez nas, czy podawanych przez innych autorów [7, 8, 9]. Być może jest to związane z różną liczebnością badanych grup lub z tym, że wyżej wymienieni autorzy byli ukierunkowani na analizę tylko jednego czynnika uszkadzającego o.u.n. (udar), co mogło nie pozostać bez wpływu na uzyskane wyniki.

Feinglass stwierdził bezpośrednie zależności pomiędzy zapaleniem naczyń – *vasculitis* i trombocytopenią – a objawami neurologicznymi. W badanej przez niego grupie chorych, choroby nerek również były częściej spotykane u chorych z objawami uszkodzenia układu nerwowego, ale nie stwierdzono zależności statystycznych [6]. Natomiast Atkinson porównując w obydwu grupach chorych z t.r.u. obecność nadciśnienia, chorób nerek oraz steroidoterapię, stwierdził, że statystycznie znamienne jest tylko częstsze występowanie nadciśnienia w grupie chorych z objawami neurologicznymi [1]. U naszych chorych z t.r.u. stwierdzono częstsze występowanie nadciśnienia i chorób nerek w grupie chorych z objawami neurologicznymi. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi przez Czuperską [4]. W naszej pracy nie stwierdzono zależności pomiędzy zaburzeniami hematologicznymi, zwłaszcza trombocytopenią oraz chorobami serca a objawami uszkodzenia o.u.n., w przeciwieństwie do Devinskiego, Kitagawy, Younga [5, 9, 16]. Różnice prawdopodobnie spowodowane są niewielką liczbą udarów mózgowych u naszych chorych, podczas gdy wymienieni autorzy koncentrują się głównie na analizie i patomechanizmach udarów. Stwierdzili oni, że u chorych, u których w badaniu echokardiograficznym serca uwidoczono uszkodzenie zastawek, częstotliwość udarów mózgowych jest bardzo duża, ok.

87% [5, 9]. Jednakże, jak podaje Czuperska, toczeń rumieniowaty układowy rzadziej niż dawniej przypuszczano jest przyczyną wad zastawkowych [4]. Z drugiej strony badanie echokardiograficzne nie zawsze uwidacznia zapalenie wsierdza typu Libman-Sacksa, czasami zmiany zostają wykryte dopiero w badaniu autopsyjnym [9]. Stąd prawdopodobnie wynikają różnice w ocenie zależności pomiędzy chorobami serca a uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego; być może te zależności są większe niż dotychczas przypuszczano [7]. Innym czynnikiem uszkadzającym ośrodkowy układ nerwowy, mającym również wpływ na zmiany zastawkowe serca są przeciwciała antyfosfolipidowe. Zaliczane są do grupy przeciwciał skierowanych do fosfolipidów błon komórkowych i czynników krzepnięcia. Mogą one zaburzać układ hemostazy, a tym samym zwiększać skłonność do zakrzepów. Zakrzepy naczyniowe i trombocytopenia należą do charakterystycznych objawów zespołu fosfolipidowego [3, 5, 7, 15].

Trombocytopenię stwierdzono zaledwie u 4 osób (14,2%) z objawami neurologicznymi i u 1 osoby (6,3%) bez objawów neurologicznych. Wydaje się, że przeciwciała antyfosfolipidowe wykazują związek z ogniskowym uszkodzeniem o.u.n., podczas gdy za rozlane uszkodzenie, które występuje najczęściej pod postacią zaburzeń psychicznych i napadów padaczkowych odpowiedzialne są inne mechanizmy, np. przeciwciała antyneuronalne [5, 14, 15].

Z różnorodnych mechanizmów uszkodzenia o.u.n. wynikają proponowane różnorodne sposoby leczenia. W badanej przez nas grupie pacjentów z t.r.u. dawki steroidów w grupie chorych z objawami neurologicznymi były znacznie wyższe, niż w grupie chorych bez objawów neurologicznych. Podobne wyniki uzyskali Lee, Sergent, Kitagawa, Futrell [7, 9, 10]. Uważają oni, że duże dawki steroidów (czasami nawet ponad 100 mg na dobę), chociaż są skuteczne, to jednak nie powinny być stosowane zbyt długo ze względu na poważne powikłania. Futrell zaleca

nawet stosowanie aspiryny czy antykoagulantów u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgowego.

Niewątpliwie korzystny wpływ steroidów skłania nas nadal do rutynowego stosowania ich w leczeniu t.r.u. również z objawami uszkodzenia układu nerwowego. Wieloletnim leczeniem immunosupresyjnym można doprowadzić do stanu remisji klinicznej i wycofania się części zmian narządowych, ale w każdej chwili może zadziałać bodziec uruchamiający łańcuch reakcji immunologicznych prowadzących do zaostrzenia choroby. Zaostrzenie kliniczne jest poprzedzone z reguły zmianami w badaniach laboratoryjnych. Jedynie objawy zajęcia o.u.n. występują niekiedy w okresie zupełnej remisji klinicznej i serologicznej.

## WNIOSKI

1. Objawy uszkodzenia układu nerwowego mogą poprzedzać wystąpienie innych objawów t.r.u., dlatego chorzy, zwłaszcza młodzi, u których wystąpiły objawy neurologiczne i nie stwierdza się uchwytnej ich przyczyny, powinni mieć wykonane badania w kierunku t.r.u.
2. Objawy neurologiczne występujące we wczesnym okresie choroby są najczęściej ulotne i mało charakterystyczne: bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia psychiczne.
3. Specjalną opieką powinni zostać objęci chorzy z t.r.u., u których występują choroby nerek i nadciśnienie, ponieważ te dwa czynniki predysponują do uszkodzenia układu nerwowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Atkinson RA, Appenzeller O. Headache in small vessel disease of the brain: a study of patients with systemic lupus erythematosus. *Headache* 1975; 15:198.

2. Bresnihan B, Hohmeister R, Cutting J, Travers RL, i wsp. The neuropsychiatric disorder in systemic lupus erythematosus: evidence for both vascular and immune mechanisms. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 311.
3. Członkowska A. Przeciwciała antyfosfolipidowe – znaczenie w chorobach neurologicznych. *Neurol Neurochir Pol* 1992; 26, 2:217.
4. Czuperska K. Serce w układowym toczeniu rumieniowatym. *Przegląd piśmiennictwa. Pol Tyg Lek* 1993; 14–15:335.
5. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: The role of vasculitis, heart emboli, and Thrombotic Thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988; 23, 4:380.
6. Feinglass EJ, Arnet FC, Dorsh CA, Zizic TM, i wsp. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976; 55, 4:323.
7. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42:1649.
8. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1968; 47 (4):337.
9. Kitagawa Y, Gotoch F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus *Stroke* 1990; 21 (11):1533.
10. Lee P, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases. *Quart J Med* 1977; 181:1.
11. O'Connor JF. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1966; 14:137.
12. Siekiert RG, Clark EC. Neurologic signs and symptoms as early manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1955; 5:84.
13. Swaak AJG, Nossent JC, Smeenk RJT. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1991; 11:127.
14. Tola MR, Granieri E, Caniatti L, Paolino E, i wsp. Systemic lupus erythematosus presenting with neurological disorders. *J Neurol* 1992; 239:61.
15. van-Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol Int* 1991; 11 (1):1.
16. Young SM, Fisjer M. Cardiogenic Brain Embolism and lupus anticoagulant. *Ann Neurol* 1989; 26:390.