



## Objawy neurologiczne i psychiczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy ze współistnieniem i bez zespołu antyfosfolipidowego

*Neurological and psychiatric manifestations  
in SLE patients with and without the antiphospholipid syndrome*

ANNA JĘDRYKA-GÓRAL<sup>1</sup>, ARLETTA KUCZYŃSKA-ZARDZEWIAŁY<sup>2</sup>,  
HENRYKA MAŁDYKOWA<sup>1</sup>, HANNA CHWALIŃSKA-SADOWSKA<sup>1</sup>,  
ANNA CZŁONKOWSKA<sup>2</sup>

Z: 1. Kliniki Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii w Warszawie  
2. Kliniki Chorób Naczyń Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Objawy neurologiczne i psychiatryczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (NP-t.r.u.) obejmują szerokie spektrum powikłań, które mogą prowadzić do inwalidztwa, a nawet śmierci chorego. Celem pracy była ocena częstości występowania objawów NP u chorych na t.r.u. ze współistnieniem zespołu antyfosfolipidowego (APS) i bez niego. Dodatkowo oceniano przydatność techniki tomografii komputerowej (CT) i magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) w diagnostyce zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Badaniem objęto 58 chorych na t.r.u. (54 kobiety, 4 mężczyzn, średni wiek:  $40,4 \pm 15,5$  lat). U 8 chorych rozpoznano współistnienie APS (t.r.u.+APS). Objawy NP stwierdzono u 28 chorych na t.r.u. (48%). Powikłania naczyniowe (TIA, udar dokonany, krwotok wewnątrzmoźgowy) stwierdzono u 12 chorych, bóle głowy – u 11 chorych, polineuropatię obwodową – u 7 chorych, zaburzenia psychiatryczne – u 6 chorych, zaburzenia emocjonalne – u 4 chorych, zaburzenia ruchowe – u 3 chorych. Inne objawy (padaczka, zespół otepienny, zaburzenia poznawcze, bezsenność) obserwowano u pojedynczych chorych. U 82% chorych objawy NP-t.r.u. występowały od początku trwania choroby. W grupie z objawami NP-t.r.u. średni wiek chorych był zbliżony do wieku pozostałych chorych (41,8 vs 39,2 lat), natomiast średni czas trwania choroby był w tej grupie znacznie dłuższy (95,9 vs 40,2 miesięcy). Wszyscy 4 chorzy mężczyźni należeli do grupy NP-t.r.u. W grupie 8 chorych na t.r.u.+APS objawy NP stwierdzono u 7 chorych (88%), tylko u 3 chorych (43%) objawy te występowały od po-

czątku trwania toczenia układowego. U 20 chorych wykonano badanie CT i MR głowy. Badanie CT uwidocznilo: u 2 chorych – liczne ogniska niedokrwienne, u 1 chorego – krwotok wewnątrzmoźgowy, u 7 chorych – umiarkowany zanik moźgu. Badanie MR wykazalo: u 10 chorych – zmiany ogniskowe (liczne ogniska niedokrwienne – u 7 chorych, pojedyncze ogniska niedokrwienne – u 2 chorych, liczne ogniska niedokrwienne + krwotok wewnątrzmoźgowy – u 1 chorego), a u 5 chorych – zaniki moźgu. U chorych na toczeń rumieniowaty układowy występuje szerokie spektrum objawów świadczących o zajęciu układu nerwowego. Współistnienie zespołu antyfosfolipidowego u chorych na t.r.u. znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia objawów NP. Badanie MR w porównaniu z CT jest bardziej przydatne w wykrywaniu zmian w układzie nerwowym u chorych na t.r.u., niezależnie od współistnienia lub nie zespołu antyfosfolipidowego.

**SUMMARY.** Neurological and psychiatric symptoms of SLE (NP-SLE) include a wide spectrum of the nervous system events that may lead to the patient's disability or even death. The aims of the study were: to determine the prevalence of NP manifestations in SLE patients with and without APS, and to analyse the usefulness of MR and CT techniques in the diagnosis of CNS lupus. 58 consecutive SLE patients were evaluated (54 F, 4 M, mean age:  $40.4 \pm 15.5$  years). In 50 patients the diagnosis of SLE and in 8 patients – SLE+APS was made. NP-SLE manifestations were diagnosed in 28 cases, i.e. 48% of patients. Cerebrovascular

events (TIA, complete stroke, intracerebral hemorrhage) were present in 12 patients, migraine – in 11, peripheral neuropathies – in 7, psychiatric disorders – in 6, emotional distress – in 4, and motor disorders – in 3 patients. Other manifestations (epilepsy, dementia, cognitive impairment, sleeplessness) were observed in single cases. In 82% of patients NP symptoms were present from the onset of SLE. In the NP-SLE group the mean age was similar to that of other patients, i.e. 41.8 vs. 39.2 years, whereas the mean duration of the disease was much longer, i.e. 95.9 vs. 40.2 months. All 4 male patients were in the NP-SLE group. In the SLE+APS group NP symptoms were found in 7 (88%) patients, but only

in 3 of them (43%) – from the beginning of SLE. In 20 patients MR and CT examinations were performed. In CT – 2 patients had multiple ischemic infarcts, 1 – intracerebral hemorrhage, 7 – slight or moderate cerebral atrophy. MR showed focal lesions in 10 patients (multiple ischemic changes – in 7 cases, single – in 2, multiple i.ch. with intracerebral hemorrhage – in 1 case, and atrophy in 5 patients). In this study a wide spectrum of NP manifestations was observed. The concurrent APS increased the risk of NP manifestations in SLE patients. MR turned out to be more useful than CT in diagnosing CNS lupus, regardless of the presence or absence of APS.

---

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy / zespół antyfosfolipidowy  
**Key words:** systemic lupus erythematosus / antiphospholipid syndrome

---

Toczeń rumieniowaty układowy (t.r.u.) jest, po reumatoidalnym zapaleniu stawów i zespole Sjögrena, najczęściej rozpoznawaną układową chorobą tkanki łącznej. Bogata symptomatologia kliniczna tej choroby znajduje swoje odbicie w liście kryteriów klasyfikacyjnych dla t.r.u., kryteriów podanych przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) w roku 1982 [20]. Spośród 11 kryteriów, 8 dotyczy objawów klinicznych choroby – objawów skórno-śluzówkowych, stawowych, ze strony błon surowiczych, nerek i wreszcie – układu nerwowego. Choć objawy ze strony układu nerwowego w przebiegu t.r.u. są bardzo różnorodne, kryteria ARA obejmują tylko dwa z nich – psychozy i napady drgawkowe. Do chwili obecnej brak jest idealnego podziału objawów neurologicznych i psychicznych w toczeniu układowym (NP-t.r.u.). Dość powszechnie przyjęty jest podział wg Bompasa z roku 1993 [2]. Podział ten obejmuje:

*polineuropatię obwodową*  
*zaburzenia ruchowe*

*inne – zespół rzekomomiastenny, rzekomy guz mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*

---

Często obserwowane w toczeniu bóle głowy o charakterze migrenopodobnym zaliczane są do objawów uogólnionych, bądź do grupy „innych”. W przedstawionym podziale brak jest również przemijających zaburzeń niedokrwiennych mózgu (TIA), jak i innych zaburzeń o podłożu naczyniowym. Podział i nomenklatura objawów NP-t.r.u. jest wciąż przedmiotem ogólnych dyskusji [15].

Patogeneza NP-t.r.u. pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniona, pomimo iż od czasu pierwszego opisu tych powikłań choroby podanych przez Kaposiego w roku 1872 minęło już 127 lat! [cyt. za 3]. Obecnie uważa się, że za wystąpienie objawów NP w toczeniu układowym odpowiedzialne są mechanizmy o podłożu autoimmunologicznym, związane z bezpośrednim oddziaływaniem autooprzeciwciał na mózg [6]. Do przeciwciał patogennych dla NP-t.r.u. należą przeciwciała antyneuronalne, limfocytotoksyczne, przeciwko rybosomalnemu białku P i przeciwciała antyfosfolipidowe – *antiphospholipid antibodies* (aPLs) [6, 9, 11, 17].

---

*objawy uogólnione* – psychozy, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia emocjonalne

*objawy ogniskowe* – napady drgawkowe, udary, zapalenie poprzeczne rdzenia, zajęcie nerwów czaszkowych

Obecności przeciwciał aPLs, a dokładnie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i/lub tzw. antykoagulantu toczeniowego (LAC) mogą towarzyszyć takie objawy kliniczne, jak: zakrzepica naczyń żylnych lub tętniczych, straty ciąży lub małopłytkowość. Wtedy rozpoznajemy zespół antyfosfolipidowy – *anti-phospholipid syndrome* (APS) – zgodnie z kryteriami Harrisa, podanymi w 1987 r. [10]. Zespół APS może występować samoistnie, jako zespół pierwotny lub jako zespół wtórny, najczęściej do t.r.u.

Objawy kliniczne zespołu antyfosfolipidowego w t.r.u. są bardzo różnorodne, nie wykluczając objawów ze strony układu nerwowego, zwłaszcza gdy zmiany zakrzepowe dotyczą naczyń tętniczych mózgu. Z obecnością przeciwciał aPLs wiąże się przede wszystkim występowanie objawów ogniskowych i migreny [6, 11].

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena występowania objawów NP u chorych na t.r.u. ze współistnieniem i bez zespołu antyfosfolipidowego. Dodatkowo oceniono przydatność technik obrazowych: tomografii komputerowej i magnetycznego rezonansu jądrowego w diagnostyce zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.

## BADANI I METODA

Badaniem objęto 58 chorych (54 kobiet i 4 mężczyzn, średni wiek chorych:  $40,4 \pm 15,5$  lat, średni czas trwania choroby: 67,1 miesięcy). U wszystkich chorych wykonano komplet badań analitycznych i serologicznych (przeciwciała przeciwjądrowe, przeciw nDNA i przeciw Sm oraz testy kiłowe) koniecznych do rozpoznania t.r.u. Wszyscy chorzy spełniali co najmniej 4 kryteria klasyfikacyjne ARA dla t.r.u. [20]. U każdego chorego wykonano badania na obecność przeciwciał antykardiolipinowych standardową metodą ELISA. U 8 chorych, zgodnie z kryteriami Harrisa [10], rozpoznano współistnienie zespołu antyfosfolipido-

wego. U 20 chorych wykonano badanie tomografii komputerowej (CT) oraz magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) głowy.

## WYNIKI

Objawy zajęcia układu nerwowego stwierdzono u 28 chorych na t.r.u. (48%). U 23 chorych występowały one już na początku choroby, a u 5 chorych – dopiero w dalszym jej przebiegu. W grupie chorych z objawami NP-t.r.u., średni wiek chorych był zbliżony do wieku pozostałych chorych (41,8 vs 39,2 lat), natomiast średni czas trwania choroby był w tej grupie znacznie dłuższy (95,9 vs 40,2 miesięcy). Wszyscy chorzy mężczyźni znaleźli się w grupie z zajęciem układu nerwowego. Częstość zajęcia układu nerwowego w badanej grupie chorych na t.r.u. przedstawiono w tabl. 1.

Tablica 1. Objawy neurologiczne i psychiczne u 28 chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Rozpoznanie	Pacjenci	
	n	%
Incydenty naczyniowe	12	43
– TIA tt. szyjnych	3	11
– TIA tt. kręgowo-podstawnych	4	14
– udar dokonany mózgu	5	18
– krwawienie wewnątrzmożgowe	1	4
Migrena	11	39
Neuropatia obwodowa	7	25
Depresja	5	18
Zespół zaburzeń podobnych do schizofrenii	1	4
Zaburzenia emocjonalne	4	14
Zaburzenia pozapiramidowe	3	11
Padaczka	1	4
Zespół ośpienny	1	4
Bezsensowność	1	4
Zaburzenia poznawcze	1	4

Najczęściej obserwowano powikłania naczyniowe – u 12 chorych (43%) i migrenopodobne bóle głowy – u 11 chorych (39%). U 8 chorych ze współistnieniem APS

Tablica 2. Objawy neurologiczne i psychiczne u 7 chorych na toczeń rumieniowaty układowy z zespołem antyfosfolipidowym

Rozpoznanie	Pacjenci	
	n	%
Incydenty naczyniowe	4	57
– TIA tt. szyjnych	2	29
– TIA tt. kręgowo-podstawnych	1	14
– udar dokonany mózgu	1	14
Migrena	3	43
Neuropatia obwodowa	1	14
Zaburzenia poznawcze	2	29

w przebiegu t.r.u. objawy zajęcia układu nerwowego obserwowano u 7, tj. 88% chorych. Wyniki przedstawiono w tab. 2.

W grupie 7 chorych z rozpoznaniem t.r.u. + APS objawy zajęcia układu nerwowego występowały od początku choroby tylko u 3 chorych, u pozostałych 4 chorych wystąpiły one w dalszym przebiegu t.r.u. Jak przedstawiono w tabl. 3, badanie CT uwidocznilo u 2 chorych liczne ogniska niedokrwienne, u 1 chorego – krwotok wewnątrzmożgowy, u 7 chorych – umiarkowany zanik mózgu.

Badanie MR (tabl. 3) wykazało: u 10 chorych – zmiany ogniskowe (liczne ogniska niedokrwienne – u 7 chorych, pojedyncze ogniska niedokrwienne – u 2 chorych, liczne

ogniska niedokrwienne i krwotok wewnątrzmożgowy – u 1 chorego), u 5 chorych – zanik mózgu. U pozostałych chorych (odpowiednio u 10 i 8 chorych) wyniki badań technikami obrazowymi były prawidłowe. Nie wykazano żadnej korelacji pomiędzy rozpoznaniem klinicznym objawów NP-t.r.u., wynikami CT i MR a współistnieniem lub nie zespołu antyfosfolipidowego.

## OMÓWIENIE

W piśmiennictwie częstość występowania objawów NP w toczeniu waha się od 13% do 75% [18]. Objawy te są przyczyną zgonu 7–15% chorych [19]. W badanej grupie 58 chorych na t.r.u. objawy świadczące o zajęciu układu nerwowego stwierdzono u 28 chorych, tj. u 48% (ogółem). Przy współistnieniu zespołu antyfosfolipidowego objawy NP występowały u 7 spośród 8 chorych na t.r.u., tj. u 88%, podczas gdy u chorych bez tego zespołu – u 21 spośród 50 chorych, tj. u 42%. Duża rozbieżność podawanych w literaturze wyników, mówiących o częstości zmian NP u chorych na t.r.u. jest powodowana wieloma czynnikami, spośród których należy przede wszystkim wymienić brak jednoznacznych kryteriów rozpoznawania tych objawów w toczeniu. Szczególnie dużo trudności sprawia różnicowanie objawów czynnościowych

Tablica 3. Wyniki badania CT i MR u 20 chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Wynik	Pacjenci	
	n	%
<b>Badanie CT</b>		
Prawidłowy	10	50
Liczne ogniska niedokrwienne	2	10
Krwawienie wewnątrzmożgowe	1	5
Zanik mózgu z poszerzeniem komór lub bez	7	35
<b>Badanie MR</b>		
Prawidłowy	8	40
Liczne uszkodzenia wysokiej intensywności (T2)	7	35
Pojedyncze małe uszkodzenie wysokiej intensywności (T2)	2	10
Krwawienie wewnątrzmożgowe + liczne małe uszkodzenie wysokiej intensywności	1	5
Zanik mózgu (wyłącznie)	2	10
w połączeniu z innym uszkodzeniem	3	15

i organicznych oraz objawów, które są bezpośrednim powikłaniem toczenia i objawów wtórnych do leczenia zaburzeń metabolicznych. Również metody diagnostyczne, zastosowanie technik obrazowych i pełnego badania psychologicznego, mogą decydować o tym, że zaburzenia NP w toczeniu wykrywane są coraz częściej. Problemy te stara się rozwiązać grupa specjalistów powołana w 1997 r. w Woods Hole Massachusetts [15].

Do najczęściej obserwowanych objawów NP-t.r.u. w badanej grupie chorych należały objawy naczyniowe i migrenopodobne bóle głowy. Zestawienie objawów NP, które występują w korelacji z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na t.r.u., podaje Gatenby [8]. Należą do nich kolejno: przemijające niedokrwienie mózgu, udar dokonany, zakrzepica żył mózgu, zamknięcie tętnicy ocznej, zespół rzekomomiasteniczny, zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego, płasawica, napady drgawkowe, migrenopodobne bóle głowy, uogólnione objawy NP-t.r.u. Fields i wsp. [7], podobnie jak Członkowska i wsp. [5], stwierdzili korelację aCl z udarem mózgu u chorych na t.r.u., Mokri i wsp. [16] – z objawami guza rzekomego mózgu, Herranz i wsp. [12] – z padaczką. Na częstsze występowanie migreny u chorych na t.r.u. z obecnością przeciwciał aCl zwrócili też uwagę Hughes i wsp. [14] i Cronin [4]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, migrena jest jednym z częstszych objawów t.r.u. i występuje u 10–37% chorych [18].

Częste występowanie powikłań NP u chorych z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, zgodnie z sugestią podaną przez Hessa [13] można tłumaczyć w następujący sposób: incydent zakrzepowy w mózgu najczęściej związany jest z wyraźnymi objawami klinicznymi uszkodzenia o.u.n. i szybciej, w porównaniu z innymi narządami, może być zaobserwowany. Poza tym łożysko naczyniowe mózgu charakteryzuje się pewną odmiennością. Wykazano bowiem, że łożysko to, w porównaniu z łożyskiem innych tkanek ustroju, reguluje inaczej procesy krzepnięcia krwi. W naczyniach mózgu nie

stwierdza się obecności trombomoduliny (głównego białka antykoagulacyjnego). Najprawdopodobniej naczynia mózgowe wykorzystują inne mechanizmy antykoagulacyjne, takie jak: proteaza neksyna I (inaktywująca trombinę) i proteaza neksyna II (inaktywująca czynnik krzepnięcia IXa i XIa). Poza tym, tkankowy czynnik krzepnięcia obecny w naczyniach obwodowych w przydanie naczyń, w naczyniach mózgu obecny jest w długiej wypustce astrocytów.

Spośród 20 chorych, u których wykonano badania CT mózgu, wynik był prawidłowy u 10 chorych (50%). Badanie wypadło prawidłowo, niezależnie od neurologicznych objawów klinicznych stwierdzonych u chorych. Podobnie badanie MR mózgu dało wynik prawidłowy u 8 chorych (40%) – niezależnie od objawów klinicznych ze strony układu nerwowego. U pozostałych 50% i 60% chorych wyniki badań CT i MR były nieprawidłowe, a obraz zmian nie korelował z rozpoznaniem neurologicznym. Sibbitt i wsp. [19] podają wyraźną przewagę techniki MR nad CT w diagnozowaniu ostrych incydentów NP w grupie 21 chorych na t.r.u. uzyskując odpowiednio 70% vs 10% wyników nieprawidłowych w badanej grupie. Z drugiej strony autorzy również nie zauważyli korelacji obrazu CT lub MR z poszczególnymi neurologicznymi rozpoznaniem klinicznymi. Bell i wsp. [1] podają inne spostrzeżenia. U chorych z ostrymi uogólnionymi NP objawami t.r.u. i obecnością licznych ognisk w obrazie MR – wykazano w surowicy obecność przeciwciał antyneuronalnych, natomiast u chorych z objawami ogniskowymi i obecnością pojedynczych ognisk w obrazie MR – w surowicy wykazano obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.

## WNIOSKI

W podsumowaniu należy stwierdzić, że u chorych na toczeń rumieniowaty układowy występuje szerokie spektrum objawów świadczących o zajęciu układu nerwowego. Współistnienie zespołu antyfosfolipidowego

u chorych na t.r.u. znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia objawów NP. Badanie MR w porównaniu z CT jest bardziej przydatne w wykrywaniu zmian w układzie nerwowym u chorych na t.r.u., niezależnie od współwystępowania lub niewspółwystępowania zespołu antyfosfolipidowego.

## PIŚMIENNICTWO

- Bell CL, Partington C, Robbins M., i wsp. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical remission and antineurofilament and anticardiolipin antibody titers. *Arthritis Rheum* 1991; 34:432.
- Boumpas DT, Scott DE, Balow JE. Neuropsychiatric lupus: a case for guarded optimism. *J Rheumatol* 1993; 20:1641.
- Bourke BE. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Are we any further forward? *Br J Rheumatol* 1993; 32:267.
- Cronin ME, Biswas RM, Straeton C, i wsp. IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus with anticardiolipin antibody associated clinical syndromes. *J Rheumatol* 1988; 15:795.
- Członkowska A, Meurer M., Palasik W, Wierzychowska E. Anticardiolipin antibodies: clinical characteristics of antibody-positive patients with recent cerebrovascular events. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2:301.
- Denburg JA, Carbotte R, Denburg S. Central nervous system lupus. *Rheumatol Rev* 1993; 2:123.
- Fields RA, Sibbitt WL, Toubbeh, Bankhurst AD. Neuropsychiatric lupus erythematosus, cerebral infarctions and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:114.
- Gatenby PA. Neurological and obstetric manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5:170.
- Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus. Clinical features. W: Klippel JH, Dieppe PA, red. *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book Europe Ltd; 1994:21.
- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the „antiphospholipid syndrome” (APS). *Br J Rheumatol* 1987; 26:19.
- Hay EM, Isenberg DA. Autoantibodies in central nervous system lupus. *Br J Rheumatol* 1993; 32:329.
- Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, i wsp. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37:568.
- Hess DC. Models for central nervous system complications of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3:253.
- Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13:486.
- Isenberg DA. CNS lupus – where do we go from here? *Lupus* 1999; 8:1.
- Mokri B, Jack CR, Petty GW. Pseudotumor syndrome associated with cerebral venous sinus occlusion and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993; 24:469.
- Osman C, Swaak AJG. Lymphocytotoxic antibodies in SLE: a review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994; 13:21.
- Schur PH. Clinical features of SLE. W: Kelly WN, Harris ED, red. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993:1017.
- Sibbitt WL, Sibbitt RR, Griffey RH, i wsp. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:1014.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, i wsp. Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271.

*Adres: Prof. Anna Jędryka-Góral, Zakład Ergonomii Centralnego Instytutu Ochrony Pracy,  
ul. Czerniakowska 16, 02-701 Warszawa*