



## Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu toczenia układowego

*CNS involvement in the course of systemic lupus erythematosus*

KAZIMIERZ TOMCZYKIEWICZ<sup>1</sup>, JOANNA CYPERLING-KAMIŃSKA<sup>1</sup>,  
ANDRZEJ TUTAJ<sup>1</sup>, WITOLD TŁUSTOCHOWICZ<sup>2</sup>

- Z: 1. Kliniki Neurologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego  
Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie  
2. Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego  
Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Autorzy przedstawiają trzy przypadki udaru mózgowego, który wystąpił w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego w toczniu rumieniowatym układowym. U wszystkich chorych rozpoznano toczeń dopiero po dokonaniu się udaru, pomimo że objawy wskazujące na chorobę układową pojawiały się znacznie wcześniej. U pierwszej chorej było to kłębkowe zapalenie nerek oraz zawał mięśnia sercowego, u drugiej trombocytopenia, w wyniku której dokonano usunięcia śledziony oraz zawał mięśnia sercowego. U trzeciej chorej wystąpiła wcześniej zakrzepica tętnic, samoistne poronienia, nawracające zapalenia płuc, leukopenia. U każdej chorej liczone się z możliwością istnienia choroby układowej ze względu na młody wiek oraz obciążający wywiad chorobowy. Potwierdzały to wykonane badania dodatkowe, szczególnie podwyższone poziomy przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwdrdrowych. U wszystkich osób przebieg choroby był ciężki, jednak pod wpływem leczenia (antybiotyki, piracetam, prednison, cyclofosfamid) w dwóch przypadkach objawy deficytu neurologicznego zmniejszyły się, w jednym przypadku choroba zakończyła się śmiercią. Przypadki te wskazują na potrzebę wnikliwej analizy każdego chorego z udarem mózgu, szczególnie u ludzi młodych, w kierunku chorób stwarzających ryzyko udaru mózgowego.

**SUMMARY.** Three cases of cerebral stroke in the course of the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus (SLE) are presented. In all the three female patients SLE was diagnosed after the stroke, even though signs suggestive of a systemic disease had been present much earlier. In the first case the symptoms included glomerulonephritis and myocardial infarction, in the second one – thrombocytopenia (due to which splenectomy was performed) and myocardial infarction, while in the third case – arterial thrombosis of lower limbs, spontaneous abortions, recurring pneumonia, and leucopenia. A possibility of a systemic disease had been taken into account in all the three cases, due to the patients' young age and past history. This was confirmed by laboratory tests results, especially by elevated anticardiolipin and antinuclear antibodies levels. In all the cases the course of SLE was severe. However, in two cases the administered treatment (with antibiotics, piracetam, prednison, cyclophosphamide) resulted in an amelioration of symptoms of neurological deficit, while in one case the disease was fatal. Our cases evidence that all stroke patients (especially young ones) should be thoroughly analysed for systemic diseases involving the risk of cerebral stroke.

**Słowa kluczowe:** toczeń układowy / zespół antyfosfolipidowy / udar mózgu

**Key words:** systemic lupus erythematosus / antiphospholipid syndrome / stroke

Udary mózgu przed 45 rokiem życia stanowią 4–6% wszystkich udarów [10]. Znane są liczne czynniki ryzyka ich wystąpienia. Za-

liczamy do nich m.in.: kardiomiopatie, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, obniżenie poziomu białek przeciwkrzepliwych,

stany nadkrzepliwości, zespół przeciwciał antyfosfolipidowych, choroby kolagenowe, dysplazję włóknisto-mięśniową, migrenę, toczkę układową, mitochondrialną encefalopatię z kwasicą mleczanową i epizodami udarowymi, kokainizm, urazy karku i AIDS. W niektórych przypadkach wczesne rozpoznanie choroby zasadniczej oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec wystąpieniu udaru mózgowego albo złagodzić jego przebieg i przyspieszyć zdrowienie.

Autorzy przedstawiają 3 przypadki młodych chorych, u których rozpoznanie toczenia układowego zostało ustalone dopiero po kilkunastu latach trwania choroby, co uniemożliwiło leczenie przyczynowe oraz pogorszyło rokowanie i wynik leczenia.

## OPIS PRZYPADKÓW

### Przypadek 1

Chora lat 44, przyjęta do Kliniki Neurologicznej z powodu niewielkiego niedowładu prawostronnego z towarzyszącą afazją motoryczną. Przed 5 laty przebyła kłębkowe zapalenie nerek (mezangialno-rozplamowe), które stało się przyczyną przewlekłej niewydolności nerek oraz nadciśnienia tętniczego. W tym samym roku przebyła zawał mięśnia sercowego. Od kilkadziesiąt lat paliła 20 papierosów dziennie.

Wstępnie rozpoznano udar mózgu niedokrwienny i rozpoczęto leczenie naczyniowe, ale biorąc pod uwagę młody wiek chorej i wywiad chorobowy w rozpoznaniu różnicowym wzięto także pod uwagę możliwość choroby układowej.

W badaniach dodatkowych z odchyłen od normy stwierdzono: OB – 84 mm/godz., CRP – 33,2 mg/dl, płytki krwi –  $130 \times 10^9/\text{mm}^3$ , index APTT – 2,65, który nie wyrównywał się w teście korekcyjnym. W tomografii komputerowej mózgu stwierdzono dwa ogniska naczyniopochodne o charakterze niedokrwiennym w lewej półkuli mózgu. W pozostałych badaniach: mocz – białko 170 mg/100 ml, w badaniu echokardiograficznym obszar hipokinetyczny obejmujący ścianę dolną.

W trzecim dniu leczenia stan ogólny i neurologiczny chorej uległ znacznemu pogorszeniu. Wystąpiło zapalenie płuc z wysiękiem w jamie opłucnowej, nasiliła się niewydolność nerek (poziom kreatyniny wynosił 2,7 mg/dl). Pomimo intensywnego leczenia stan chorej nie uległ poprawie.

W kolejnych badaniach w kierunku choroby układowej stwierdzono w surowicy krwi dodatni czynnik LE, obecność przeciwciał przeciwdądrowych (typ świecenia homogeny), obecność przeciwciał przeciwkardiolipinowych: w klasie IgG – 36,1 GPL U/ml, w klasie IgA – 18,3 U/ml, w klasie IgM – 10,6 MPL U/ml.

Ustalono ostateczne rozpoznanie: udar mózgu w przebiegu toczenia układowego, a z powodu utrzymywania się wysięku w płucach zastosowano prednison w dawce początkowej 60 mg/dobę, później dołączono cyklofosfamid w dawce 50 mg/dobę.

Stopniowo stan chorej zaczął ulegać poprawie. Chora w stanie ogólnym dobrym z niewielkim niedowładem prawostronnym i śladową afazją ruchową, została wypisana do domu. Po roku od udaru u chorej pojawiły się napady padaczkowe, które wymagały leczenia farmakologicznego.

### Przypadek 2

Chora lat 52, przyjęta do Kliniki Neurologicznej z powodu porażenia połowiczego prawostronnego z afazją całkowitą. Nie kontrolowała zwieraczy. Początkowo przebywała w Klinice Chirurgii, gdzie oczekiwała na wykonanie kolejnego zabiegu pomostowania aortalno-udowego. Od 14 lat leczona z powodu zarostowego zapalenia naczyń. W dzieciństwie przebyła płasawicę, wielokrotnie miała zapalenie płuc. Kilkakrotnie hospitalizowana z powodu leukopenii i nadciśnienia tętniczego. Czterokrotnie roniła samoistnie. Papierosy paliła od kilkadziesiąt lat.

Wstępnie rozpoznano niedokrwienny udar mózgu i rozpoczęto typowe leczenie naczyniowe, ale jak w poprzednim przypadku, wykonano badania diagnostyczne w kierunku

choroby układowej. W wykonanych badaniach dodatkowych z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono: OB – 77 mm/godz., leukopenię –  $3,6 \times 10^3/\text{mm}^6$ . W badaniu CT mózgu: świeże oraz stare ognisko niedokrwienne w lewej półkuli mózgu, w badaniu USG tętnic szyjnych – całkowitą niedrożność lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz znaczne zwężenie prawej tętnicy szyjnej zewnętrznej (ok. 80%).

Stan chorej nie ulegał poprawie pomimo zastosowanego leczenia. Po kilku dniach dołączyły się objawy zapalenia płuc z wysiękiem w jamie opłucnowej, które nie cofało się pomimo intensywnego leczenia.

W dalszych badaniach dodatkowych stwierdzono: w surowicy dodatni czynnik LE, przeciwciała przeciwjądrowe (typ świecenia homogeny), obecność przeciwciał przeciwkardiolipinowych w klasie IgG – 25,5 GPL U/ml (norma do 20,0), w klasie IgA – 6,7 U/ml (norma do 10,0), w klasie IgM – 9,8 MPL U/ml (norma do 7,0).

Ostatecznie ustalono rozpoznanie: niedokrwienne udar mózgu w przebiegu toczenia układowego. Ponieważ dotychczasowe leczenie nie przynosiło poprawy zdecydowano się na kortykosteroidy (prednison 60 mg dziennie). Stan internistyczny poprawił się, natomiast stan neurologiczny nie uległ poprawie. Chora wypisana została do domu.

### Przypadek 3

Chora lat 45, przyjęta z powodu porażenia połowiczego prawostronnego i afazji mieszanej. Początkowo leczona w Klinice Hematologicznej z powodu niedokrwistości o nieustalonej etiologii. Chora w 28 roku życia przeżyła zawał mięśnia sercowego. W 35 roku życia wykonano splenektomię z powodu wieloletniej małopłytkowości, jak określono, samoistnej. Wielokrotnie przeżyła zapalenie płuc. Od kilkunastu lat leczona z powodu choroby wrzodowej żołądka. Przed trzema laty przeszła operację kręgosłupa szyjnego z powodu niedowładu prawej ręki (podejrzewano dyskopatię szyjną), jednak po zabiegu stan neurologiczny nie uległ poprawie.

Ustalono wstępne rozpoznanie: niedokrwienne udar mózgu i rozpoczęto typowe leczenie naczyniowe. Badanie CT głowy wykazało niewielkie ognisko naczyniopochodne w lewej półkuli mózgu. W innych badaniach dodatkowych stwierdzono OB – 78 mm/godz., niedokrwistość: krwinki czerwone –  $3,07 \times 10^6/\text{mm}^3$ , hemoglobina – 10,6 g/dl., hematokryt – 32,2%. W surowicy stwierdzono przeciwciała anty-HCV, a metodą PCR wykazano replikację wirusa C. Biopsja szpiku wykazała wybiórczą aplazję układu czerwonokrwinkowego.

Stan neurologiczny chorej nie ulegał poprawie. Dodatkowo na skórze pojawiła się wysypka rumieniowo-grudkowa, utrzymywała się znaczna niedokrwistość pomimo podawania preparatów krwi. W dalszych badaniach dodatkowych stwierdzono: w surowicy krwi dodatni czynnik LE, przeciwciała przeciwjądrowe (typ świecenia homogeny), przeciwciała przeciwkardiolipinowe w klasie IgG – 33,0 GPL U/ml, w klasie IgA – 6,0 U/ml, w klasie IgM – 10,7 MPL U/ml.

Badanie EMG wykazało uszkodzenie korzeni C5-C6 po stronie prawej. W badaniu EEG zapis był nieprawidłowy ze zwolnieniem czynności podstawowej.

Ostatecznie ustalono rozpoznanie: udar mózgu niedokrwienne w przebiegu toczenia układowego. Po długich wahaniach i wątpliwościach, biorąc pod uwagę brak poprawy w stanie neurologicznym oraz stale pogarszającą się morfologię krwi, zdecydowano się na rozpoczęcie kuracji kortykosteroidami. Rozpoczęto leczenie prednisonem w dawce 60 mg/dobę.

Jednak w trzecim dniu wystąpiło gwałtowne krwawienie z przewodu pokarmowego. Stan chorej uległ gwałtownemu pogorszeniu, wystąpiły napady drgawkowe. Krwawienie nie ustępowało i zdecydowano się na zabieg operacyjny, w czasie którego stwierdzono perforację żołądka. Pomimo intensywnego leczenia stan chorej systematycznie pogarszał się i chora zmarła wśród objawów wstrząsu.

## OMÓWIENIE

Toczeń układowy jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą o przebiegu zwalniająco-zaostrażającym, w której dochodzi do zajęcia wielu organów wewnętrznych. Różnorodność objawów może prowadzić do sugestii, że toczeń jest grupą chorób. Częściej chorują kobiety. Jednym z układów, który zostaje uszkodzony w przebiegu tocznia jest układ nerwowy. Do uszkodzenia układu nerwowego dochodzi w ok. 35–60% przypadków. Można wyróżnić objawy rozlanego i ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. Rozlane uszkodzenie układu nerwowego powoduje: psychozy, zaburzenia nastroju, lęk, zaburzenia poznawcze, otępienie, napady drgawkowe i zaburzenia przytomności. Rozlane uszkodzenie układu nerwowego zdarza się często pomimo prawidłowego wyniku badania neurologicznego i prawidłowego badania MR. Objawami ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego są: udary mózgu, neuropatia czaszkowa, poprzeczne uszkodzenie rdzenia kręgowego, ataksja oraz zaburzenia ruchowe. Najczęściej objawy ogniskowe są pochodzenia naczyniowego i towarzyszą im zmiany w badaniu MR. Objawami uszkodzenia obwodowego układu nerwowego są: polineuropatia, mono-neuropatia wieloogniskowa, zespół Guillain-Barre, neuropatia autonomiczna, miastenia.

Wszystkie nasze chore spełniały kryteria rozpoznania tocznia trzewnego układowego (wg *American College of Rheumatology*). W czasie hospitalizacji lub w okresie poprzedzającym (nie stosowano leków wywołujących toczeń) doszło u chorych do:

- 
- zmian skórnych – przypadek 3,
  - zapalenia błon surowiczych (*pleuritis i pericarditis*) – przypadek 1, 2, 3
  - zaburzeń nerkowych (przetrwwały białkomocz, zapalenie nerek, niewydolność nerek) – przypadek 1
  - zaburzeń neurologicznych (udary mózgu, napady padaczkowe, płasawica) – przypadek 1, 2, 3

zaburzeń hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia) – przypadek 1, 2, 3

nieprawidłowych wyników badań immunologicznych – dodatnie komórki LE, obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwkardiolipinowych – przypadek 1, 2, 3

---

Postawienie rozpoznania udaru nie nastęczało trudności. Za wystąpienie udaru niedokrwienego w toczniu układowym odpowiedzialnych jest kilka czynników, a mianowicie:

- *stany nadkrzepliwości*, których wykładnikiem są spontaniczne poronienia, zapalenia żył. (występowanie ich związane jest z przeciwciałami antyfosfolipidowymi i antykoagulantem toczniowym, dochodzi wówczas również do uszkodzenia funkcji płytek krwi [11], zaburzeń w poziomie antytrombiny III i zaburzeń czynności aktywatora plazminogenu [1]),
- *zapalenie wsierdzia i zmiany na zastawkach*, w wyniku których może dochodzić do migotania przedsionków, zaburzeń kurczliwości, zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego oraz zmian martwiczych ściany mięśnia sercowego spowodowanych zapaleniem naczyń [3, 6],
- *zapalenia lub waskulopatie* dużych naczyń przedczaszkowych i śródmózgowych [4, 9, 12].

Ryzyko ponownego udaru jest bardzo wysokie i wynosi ok. 50% [8] i jest niezależne od obecności przeciwciał antyfosfolipidowych i antykoagulanta toczniowego [6].

Rzadziej przejawem tocznia jest płasawica [2]. Płasawica Sydenhama, która zdarza się u chorych z gorączką reumatyczną jest podobna klinicznie do płasawicy w toczniu i może być wywołana przez przeciwciała przeciwko jądrom podstawy [5].

U wszystkich naszych chorych wystąpiły objawy zespołu antyfosfolipidowego, co zdarza się u ok. 40–60% chorych z toczniem. Uważa się, że przeciwciała te rozpoznają lipoproteinę H towarzyszącą kardioli-

pinie i licznym fosfolipidom. Dodatkowo przeciwciała antyfosfolipidowe znajdowane są także w zdrowej populacji u poniżej 2% ludzi. Przeciwciała te mogą wywoływać napady padaczkowe bezpośrednio lub pośrednio, przez powodowanie zawału mózgu [7].

W leczeniu, głównie z powodów internistycznych, zastosowaliśmy kortykosteroidy i cyklofosfamid. Ogólnie wynik leczenia trzeba ocenić jako niekorzystny. Na pewno na wynikach leczenia zaważyło zbyt późne rozpoznanie toczenia układowego i późne rozpoczęcie leczenia przyczynowego.

## PIŚMIENNICTWO

- Angles-Cano E, Sultan Y, Clauvel JP. Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus and thrombosis. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 312-23.
- Asherson R, i wsp. Chorea in systemic lupus erythematosus and „lupus-like” disease: association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 253-9.
- Bonfiglio TA, Botti RE, Hagstrom JW. Coronary arteritis, occlusion and myocardial infarction due to lupus erythematosus. *Am Heart J* 1972; 83: 153-8.
- Devinsky O, Petit 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: 380-4.
- Futrell N, i wsp. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 1649-57.
- Futrell N, Millikan C. Frequency, aetiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989; 20: 583-91.
- Futrell N, Schulz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 1649-57.
- Futrell N. Inflammatory vascular disorders: diagnosis and treatment in ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 55-61.
- Lie JT. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consort? *J Rheumatol* 1994; 21: 397-8.
- Moccia F, i wsp. The application of a new diagnostic protocol for stroke in the young. *Clin Terapeutica* 1996; 147 (4): 155-60.
- Regan MG, Lackner H, Karparkin S. Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1974; 81: 462-8.
- Stone JH, i wsp. Sensitivities of non-invasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277-82.

*Adres: Dr Kazimierz Tomczykiewicz,  
Klinika Neurologiczna Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej,  
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa*