

Udary mózgu w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego i zespołu antyfosfolipidowego

Brain strokes in the course of systemic lupus erythematosus and of antiphospholipid syndrome

ARLETA KUCZYŃSKA-ZARDZEWAŁY

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: *Toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zapalna choroba tkanki łącznej może obejmować także układ nerwowy (15 - 80% przypadków). W przebiegu SLE obserwuje się udary mózgu, otępienie wielozawałowe, zaburzenia widzenia, uszkodzenia nerwów czaszkowych, napady padaczkowe, objawy pozapiramidowe, polineuropatie i zaburzenia psychiczne. Do podstawowych patomechanizmów zaburzeń układu nerwowego w SLE należy uszkodzenie naczyń zapoczątkowane przez odkładanie się w ich ścianie kompleksów immunologicznych. U chorych z SLE stwierdza się często obecność przeciwciał przeciwfosfolipidowych, które sprzyjają tworzeniu się zakrzepów tętniczych i żylnych. Rozpoznanie SLE jako przyczyny zaburzeń neurologicznych ma znaczenie rokownicze, gdyż leczenie powoduje w większości przypadków poprawę stanu klinicznego chorych i przedłużenie ich życia.*

SUMMARY: *Systemic lupus erythematosus (SLE), an inflammatory disease of connective tissue, may affect also the nervous system (15-80% of cases). In the course of SLE a number of conditions are noted, including brain stroke, multi-infarct dementia, defects of cranial nerves, epileptic fits, extrapyramidal symptoms, polyneuropathies, and mental disorders. Among basic pathomechanisms of the nervous system impairment in SLE there are vascular defects originating from immunological complexes accumulation in blood vessel walls. In SLE patients anti-phospholipid antibodies are often found, contributing to arterial and venous thrombosis. The diagnosis of SLE as the cause of neurological disorders is of some prognostic value, since in the majority of cases an appropriate treatment results in the patients' clinical status amelioration and prolongation of their life expectancy.*

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty / zespół antyfosfolipidowy

Key words: lupus erythematosus / antiphospholipid syndrome

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE) jest zapalną chorobą tkanki łącznej obejmującą wiele narządów i układów. Patogenetycznym podłożem choroby są zaburzenia mechanizmów immunologicznych z tworzeniem licznych autoprzeciwciał przeciwko różnym antygenom komórkowym i tkankowym, zwłaszcza przeciwciał przeciwdrdowych, z których w SLE najważniejszą rolę odgrywają przeciwciała przeciw natywnemu, tj. dwuniciowemu DNA (ds-DNA). Do chwili obecnej nie zostało wyjaśnione, czy pierwotne zaburzenie w SLE do-

tyczy limfocytów B, czy defektu limfocytów T supresorowych lub ich prekursorów (20). Powstające przeciwciała mogą tworzyć z antygenami kompleksy immunologiczne, które odkładają się w ścianach naczyń i różnych tkankach uszkadzając je. Procesowi odkładania się złogów immunologicznych towarzyszy proces zapalny. Najlepiej zjawisko to prześledzono w kłębuszkach nerkowych, gdzie kompleksy widoczne są wzdłuż błony podstawnej w postaci ziarnistych złogów. Złogi kompleksów immunologicznych są też częstym znaleziskiem w splocie naczyniówkowym komór

mózgu, zarówno u chorych z objawami neurologicznymi, jak i bez nich (1, 3, 17). Budowa kapilarów spłotów naczyńiówkowych i naczyń kłębków nerkowych jest zbliżona. Posiadają one otworki (*open fenestration*), przez które kompleksy immunologiczne dostają się do tkanki śródmiaższowej spłotu, osadzają się w nim i uszkadzają go. Uszkodzony spłot jest prawdopodobnie miejscem przenikania krążących w surowicy przeciwciał do ośrodkowego układu nerwowego (3, 17).

Przyczyna SLE nie jest znana. Spośród czynników etiologicznych choroby wymienia się genetyczne, hormonalne, zakażenie wirusami oraz czynniki środowiskowe, np. naświetlanie promieniami nadfioletowymi i działanie pewnych leków (20).

Najczęściej, dziewięciokrotnie częściej od mężczyzn, na SLE chorują kobiety, w wieku od 20 do 50 lat.

Do ogólnych objawów choroby należą: uczucie zmęczenia, spadek masy ciała, wypadanie włosów, gorączka, bóle mięśni stawów, zmiany skórne. Często u chorych z SLE dochodzi do zapalenia nerek, opłucnej, osierdzia i zmian morfologicznych krwi: leukopenii, limfopenii, trombocytopenii i anemii, obserwuje się również przyspieszone opadanie krwinek czerwonych. Objawy zajęcia układu nerwowego występują u 15-80% chorych z SLE (średnio u 45%), w tym udary mózgu u 3-20% (1, 8). Zajęcie układu nerwowego jest przyczyną zgonów 10-20% chorych z SLE (10).

PATOMECHANIZM ZABURZEŃ NEUROLOGICZNYCH W SLE

Do czynników patogenetycznych uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu SLE należą:

1. zapalenie naczyń (*vasculitis*) i waskulopatie,
2. choroby serca (szczególnie zespół Libman-Sachsa),
3. przeciwciała przeciwneuronalne,
4. przeciwciała przeciwfosfolipidowe,

5. nadciśnienie tętnicze,
6. inne.

Ad 1. Najbardziej charakterystyczną zmianą dotyczącą naczyń w przebiegu SLE jest *zapalenie małych i średnich tętnic z martwicą błony środkowej*. Opisywane są także przypadki uszkodzenia większych tętnic, takich jak tętnica środkowa mózgu. Procesem zapoczątkującym zapalenie naczyń jest odkładanie się w ich ścianie krążących kompleksów immunologicznych. Prawdziwe zapalenie naczyń, które jest tak charakterystyczne dla tętnic narządowych, w OUN spotyka się rzadko. Występuje ono tylko w około 7% przypadków (5, 9, 10). Częściej natomiast obserwuje się zmiany o mniejszym stopniu uszkodzenia naczyń, tzw. *waskulopatie*. Należą do nich: hialinizacja naczyń (średnio 50% przypadków), nacieki limfocytarne wokół naczyń (średnio 28%) i proliferacja śródbłonna (średnio 21%) (8, 10).

Ad 2. W 1994 r. Libman-Sachs pierwszy udokumentował specyficzny, niebakteryjny typ zapalenia wsierdzia występujący u chorych z SLE, nazwany od jego nazwiska *nietypowym zapaleniem wsierdzia Libman-Sachsa*. W przebiegu choroby na obu stronach płatów zastawek serca dochodzi do tworzenia brodawkowatych wyrosli, które mogą być miejscem tworzenia się zakrzepów przyściennych będących ewentualnym źródłem zatorów, także do OUN. W badaniach autopsyjnych u około 25-50% pacjentów z SLE stwierdzono tego rodzaju zmiany w sercu (3, 11).

Ad 3. Rola *przeciwciał przeciwneuronalnych* jako przyczyny objawów z układu nerwowego nie jest do końca wyjaśniona. Część autorów zaobserwowała, że objawy z OUN mogą być skutkiem krzyżowej reakcji przeciwciał przeciwlifocytarnych z tkanką nerwową. Przeważająca część przeciwciał przeciwlifocytarnych obserwowanych w surowicy chorych z SLE reaguje z antygenowymi determinantami obecnymi w homogenizacie ludzkiego mózgu (1).

Tablica 1. Kryteria diagnostyczne dla "zespołu antyfosfolipidowego" (Harris, Hughes)

Kryteria kliniczne	Kryteria serologiczne
1. Zakrzepica żył	1. Obecność przeciwciał przeciwkardiolipinowych w klasie IgG (20 GLP U)
2. Zakrzepica tętnic	2. Obecność przeciwciał przeciwkardiolipinowych w klasie IgM (20 MPL U)
3. Nawracające poronienia	3. Dodatni test na obecność antykoagulantu toczniowego (LAC)
4. Małopłytkowość	

Chorzy z zespołem antyfosfolipidowym powinni spełniać co najmniej jedno kryterium kliniczne i jedno serologiczne. Przeciwciała przeciwfosfolipidowe powinny być stwierdzone w co najmniej dwóch badaniach wykonanych w odstępie minimum trzymiesięcznym.

Inni autorzy opisują nielimfotoksyczne przeciwciała reagujące z tkanką nerwową (1, 13).

Ad 4. Przeciwciała przeciwfosfolipidowe (ang. *antiphospholipid antibodies* - aPL): antykoagulant toczniowy (ang. *lupus anticoagulant* - LA) i przeciwciała antykardiolipinowe klasy IgG i IgM (ang. *anticardiolipin antibodies* - aCL) obecne są u około 15-50% chorych z SLE (7, 11, 14). Przeciwciała te są skierowane przeciwko ujemnie naładowanym fosfolipidom zawartym głównie w błonach komórkowych śródbłonna, płytek krwi i w czynnikach krzepnięcia krwi. Skutkiem ich działania jest nadmierna tendencja do tworzenia zakrzepów tętnicznych i żylnych prawdopodobnie na drodze następujących mechanizmów: (1) obniżenia syntezy prostacykliny, (2) osłabienia procesu fibrylizacji, (3) obniżenia aktywności białka C i S, (4) obniżenia aktywności antytrombiny III, (5) wzrostu aktywności i agregacji płytek krwi (3, 16).

Badaniem laboratoryjnym, sugerującym możliwość istnienia przeciwciał przeciwfosfolipidowych jest wydłużenie czasu kaolino-kefalinowego i fałszywie dodatni odczyn VDRL.

Objawami klinicznymi towarzyszącymi obecności aPL są zakrzepy żyłne (najczęściej nawracające zakrzepy żył głębokich kończyn dolnych), zakrzepy tętnicze (w tym także naczyń mózgowych), nawracające poronienia i trombocytopenia. Obecność aPL we krwi cho-

rego i wystąpienie co najmniej jednego objawu klinicznego zostało określone przez Harrisa i Hughesa jako zespół antyfosfolipidowy (ang. *antiphospholipid syndrome* - APS) (tabl. 1) (14). W 1989 r. Alarcon-Segovia wyróżnił pierwotny zespół antyfosfolipidowy (ang. *primary APS* - PAPS), a więc zespół antyfosfolipidowy, w którym spełnione są kryteria kliniczne i laboratoryjne, ale nie towarzyszy im choroba tkanki łącznej (2).

Ad 5. Nadciśnienie tętnicze często obserwowane u chorych z SLE, przeważnie jako wynik zajęcia przez chorobę nerek, może być przyczyną pewnych neurologicznych objawów, takich jak bóle i zawroty głowy lub poważniejszych powikłań, jak krwotok mózgowy (1, 8).

Ad 6. Innymi czynnikami mogącymi być przyczyną uszkodzenia OUN chorych z SLE może być trombocytopenia, mocznica czy leczenie sterydami (1, 8).

OBJAWY NEUROLOGICZNE W SLE

Opisywane w literaturze na podstawie badań anatomopatologicznych zmiany naczyniopochodne OUN występowały z następującą częstością:

• małe ognisko niedokrwienne	26-41%
• duże ognisko niedokrwienne	9-15%

• mikrokrwotoki	18-22%,
• krwotok mózgowy	9-12%,
• krwotok podpajęczynówkowy	26-32%.

Objawami klinicznymi obserwowanymi w SLE były: TIA z rejonu tętnicy szyjnej wewnętrznej i kręgowo-podstawnego, udary dokonane, ośpienie wielozawałowe, bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, uszkodzenia nerwów czaszkowych, objawy pozapiramidowe (w tym ruchy płasawicze), napady padaczkowe (najczęściej *grand mal*, ale i inne postaci), polineuropatie, poprzeczne uszkodzenie rdzenia i - bardzo często - zaburzenia psychiczne, które mogą czasami wyprzedzać inne objawy SLE (1, 3, 4, 8, 11, 19).

Objawy neurologiczne obserwuje się głównie w okresach zaostrzeń choroby i w stanie preterminalnym (1). Zajęcie układu nerwowego, podobnie jak zajęcie nerek, świadczy o ciężkim przebiegu SLE i jest poważnym objawem rokowniczym.

BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE

W badaniu CT głowy u chorych z SLE najczęściej obserwuje się zanik mózgu małego lub średniego stopnia, polegający na poszerzeniu bruzd z towarzyszącym poszerzeniem komór bocznych lub bez niego. W literaturze toczy się dyskusja, czy zanik mózgu jest skutkiem SLE (efekt mikrozawałów) czy przewlekłej korytkoterapii (3, 6, 12). Rzadziej w przebiegu SLE obserwuje się w CT mózgu ognisko niedokrwienne lub krwotoczne, 10-25% przypadków (1, 8).

Badaniem niewątpliwie bardziej czułym w wykrywaniu zmian organicznych w SLE jest MRI. Oprócz zaniku mózgu, obrzęku mózgu oraz dużych ognisk naczyniopochodnych zmianą często obserwowaną w badaniu MRI, a nie uwidaczniającą się w CT, są drobne, najczęściej mnogie ogniska o zwiększonej intensywności sygnałów w czasie T2, położone w istocie białej (nierazko przykomorowo), jak i w korze mózgu o prawdopodobnej etio-

logii naczyniopochodnej (zapalenie naczyń, waskulopatie) (19).

W płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z SLE niewielką pleocytozę lub nieznacznie podwyższony poziom białka obserwowano u 25-60% chorych. Miejscową syntezę białka oligoklonalnego obserwowano u 20 do 80% chorych z SLE (8, 19). Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym nie korelowały z obrazem objawów klinicznych.

ROZPOZNANIE

Bogata symptomatologia kliniczna SLE stwarza czasami problemy diagnostyczne. W 1982 r. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) opracowało kryteria klasyfikacyjne dla rozpoznania SLE, które mogą być przydatne lekarzowi w postawieniu diagnozy. *Tablica 2. Kryteria klasyfikacyjne ARA dla SLE zmodyfikowane w 1982 roku*

1. Rumień twarzy
2. Rumień krążkowy
3. Nadwrażliwość na światło
4. Owrzodzenia jamy ustnej
5. Zapalenie stawów
6. Zapalenie błon surowiczych
 - (a) zapalenie opłucnej lub
 - (b) zapalenie osierdzia
7. Zmiany w nerkach (proteinuria powyżej 0,5 g na dobę lub wałeczki w moczu)
8. Zaburzenia neuropsychiatryczne
9. Zaburzenia hematologiczne
 - (a) anemia hemolityczna z retykulocytozą lub
 - (b) limfopenia 1500 w 1 mm³ lub
 - (c) leukopenia 4000 w 1 mm³ lub
 - (d) trombocytopenia 100000 w 1 mm³
10. Zaburzenia immunologiczne
 - (a) dodatni test na obecność komórek LE lub
 - (b) przeciwciała przeciw natywnemu DNA lub
 - (c) obecność przeciwciał przeciw Sm lub
 - (d) fałszywie dodatnie testy serologiczne kiłowe przez 6 miesięcy oraz ujemny test na immobilizację krętków
11. Przeciwciała przeciwjądrowe

nozy tej choroby (tabl. 2) (18). SLE możemy rozpoznać, jeśli spośród 11 opisanych kryteriów występują u chorego co najmniej 4 równocześnie lub w różnych okresach obserwacji.

LECZENIE

Zajęcie przez SLE OUN jest jedną z najcięższych postaci choroby i wymaga przeważnie dużych dawek kortykosteroidów. Należy stosować najmniejszą ze skutecznych, a przy tym najmniej toksyczną dawkę leku. U chorych z poważnymi objawami neurologicznymi leczenie najczęściej rozpoczyna się od podania prednisonu (*Encorton*) w dawce 1 mg/kg/dobę (średnio 60-100 mg/dobę) w jednorazowej dawce rannej przez okres około 6 tygodni (11). Następnie dawkę należy stopniowo zmniejszać, w miarę ustępowania objawów, do dawki podtrzymującej, tj. ok. 10-20 mg/dobę. Ostatnio z dobrym skutkiem klinicznym w ciężkich przypadkach SLE stosuje się metylprednisolon metodą pulsacyjną, tj. 1 g/dobę przez 3 kolejne dni we wlewie kroplowym. Potem stosuje się przeważnie prednison przez 30 dni w dawce 0,6 mg/kg/dobę. W razie utrzymywania się zmian chorobowych o dużym nasileniu leczenie pulsacyjne można powtarzać w odstępach 1 do 3 miesięcy (20).

Przy braku poprawy po leczeniu dużymi dawkami sterydów u chorych z ciężkim przebiegiem choroby stosuje się leczenie immunosupresyjne. Najskuteczniejszym lekiem jest cyklofosfamid. Obecnie uważa się, że stosowanie go w SLE drogą doustną (1-2 mg/kg/dobę) nie jest wskazane, gdyż często powoduje objawy niepożądane, kumulujące się (4, 20). Mniejszą toksyczność leku uzyskuje się przy podawaniu go drogą dożylną. Część autorów poleca podawanie cyklofosfamidu metodą pulsacyjną (4). Drugim lekiem immunosupresyjnym stosowanym w SLE jest azatopiryna (11, 20).

U chorych z zespołem antyfosfolipidowym stosuje się leki antyagregacyjne (kwas acetylosalicylowy), a w przypadkach z poważnymi

powikłaniami zakrzepowymi należy zawsze rozważyć długoterminowe leczenie antykoagulacyjne (15).

PIŚMIENNICTWO

1. Adelman D., Saltiel E., Klinenberg J.: The Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. *Semin. Arthritis Rheum.* 1986, 15, 3, 185.
2. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J.: Primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheum.* 1989, 16, 482.
3. Asherson R. i wsp.: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am. J. Med.* 1989, 86, 391.
4. Boumpas D.T. i wsp.: Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q. J. Med.* 1991, 81, 296, 975.
5. Bryant G., Weinblatt M., Rumbaugh C., Coblyn J.: Cerebral vasculopathy: an analysis of sixteen cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1986, 15, 4, 297.
6. Carette S. i wsp.: Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. *J. Rheum.* 1982, 9, 6, 855.
7. Cervera R. i wsp.: Systemic lupus erythematosus, clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993, 72, 2, 113.
8. Dam A.P.: Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol. Int.* 1991, 11, 1.
9. Devinsky O., Petit C., Alonso P.: Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenia purpura. *Ann. Neurol.* 1988, 23, 380.
10. Ellis S., Verity M.A.: Central system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathological findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin. Arthritis Rheum.* 1979, 8, 3, 212.
11. Eustace S., Hutchinson M., Bresnihan B.: Acute cerebrovascular episodes in systemic lupus erythematosus. *Q. J. Med.* 1991, 81, 293, 739.
12. Gonzales-Scamo E. i wsp.: Cranial computed tomography in diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann. Neurol.* 1979, 5, 158.
13. How A., Dent P., Liao S-K., Denburg J.: Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1985, 28, 7, 789.
14. Hughes G., Asherson R., Khamashta M.: Antiphospholipid antibodies: their clinical significance. *Topical Reviews* 1990, 16.
15. Hughes G.: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993, 342, 7, 341.
16. Khamashta M., Asherson R., Hughes G.: Possible mechanisms of action of the antiphospholipid binding antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1989, 7, 85.
17. Lampert P., Oldstone M.: Host immunoglobulin G and complement deposits in the choroid plexus dur-

- ing spontaneous immune complex disease. *Science* 1979, 180, 408.
18. Tan E.M. i wsp.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982, 11, 1271.
19. Tola M.R. i wsp.: Systemic lupus erythematosus presenting with neurological disorders. *J. Neurol.* 1992, 239, 61.
20. Zimmermann-Górska I.: *Choroby reumatyczne.* PZWL, Warszawa 1993.

*Adres: Dr Arleta Kuczyńska-Zardzewiały, Klinika Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*