



Patogeneza zespołów neurologicznych w układowych chorobach tkanki łącznej

Pathogenesis of neurological syndromes in systemic connective tissue diseases

KRYSTYNA HONCZARENKO¹, LIDIA OSTANEK²

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

STRESZCZENIE. Zaburzenia neurologiczne w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej występują najczęściej w toczniu układowym rumieniowatym i guzkowym zapaleniu tętnic. Dotyczą one zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Przyczyną tych zaburzeń są różne procesy autoimmunologiczne: miejscowe zapalenie naczyń jako reakcja na kompleksy antygen/przeciwciała, rozsiane uszkodzenie neuronów wraz z występowaniem tych specyficznych przeciwciał.

SUMMARY. Neurological disorders in systemic connective tissue diseases occur most frequently in the course of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. Both the peripheral as well as central nervous system is affected. The disorders in question are caused by various autoimmunological processes, e.g. local vasculitis may be a reaction to deposits of antigen/antibody complexes, while disseminated neuronal lesions may be associated with the presence of these specific antibodies.

Słowa kluczowe: choroby układowe tkanki łącznej / układ nerwowy / układowe zapalenie naczyń / patogeneza

Key words: systemic connective tissue diseases / nervous system / systemic vasculitis / pathogenesis

Zaburzenia neurologiczne w chorobach układowych tkanki łącznej (ch.u.t.ł.) są jednym z najczęstszych obok zmian w płucach, sercu i w nerkach [19, 20, 21, 22]. Duże rozbieżności co do częstości tych zaburzeń są związane z brakiem, jak dotychczas, formalnych kryteriów zajęcia układu nerwowego. Wśród kryteriów diagnostycznych rozpoznawania ch.u.t.ł. wg Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego zaburzenia neuropsychiatryczne są włączone jedynie do rozpoznania tocznia rumieniowatego układowego (t.r.u.), a mono- lub polineuropatie są jednym z kryteriów rozpoznania guzkowego zapalenia tętnic (g.z.t.) [2, 22].

Ch.u.t.ł. są heterogenną grupą zaburzeń określaną także jako choroby tkankowo-naczyniowe. Są wywołane przez mechanizmy autoimmunologiczne, mają wielona-

rządowe powikłania, patologię naczyniową oraz wykrywalne autoprzeciwciała.

Zmiany w naczyniach wywołane przez mechanizmy autoimmunologiczne są głównym elementem w patogenezie ch.u.t.ł. [18, 25]. Do zapalenia naczyń wywołanego przez kompleksy immunologiczne. dochodzi w krieglobulinemii, płamicy Henocha-Schönleina, w t.r.u., w reumatoidalnym zapaleniu stawów (r.z.s.), w wysiękowym, surowicznym zapaleniu naczyń. Przykładem ch.u.t.ł., w których zapalenie naczyń jest wyzwalane przez bezpośrednie działanie przeciwciał jest: zespół Goodpastura (działanie przeciwciał przeciw błonie komórkowej) i choroba Kawasaki (działanie przeciwciał przeciw śródbłonkom naczyń). W ziarniniaku Wegenera, g.z.t., zespole Churga-Straussa uszkodzenie ściany naczyniowej jest indukowane przez przeciwciała przeciw

cytoplazmie granulocytów (ANCA). Natomiast zmiany w naczyniach w chorobie Takayasu, olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, izolowanym zapaleniu naczyń są wywołane przez antygeny komórkowe [5].

Zapalenia naczyń w ch.u.t.ł. może wystąpić bezpośrednio na skutek infekcji bakteryjnych, grzybiczych, krętkowych, grzybiczych (aspergilloza), wirusowych (*herpes zoster*), jak również w wyniku infekcji wirusowych *hepatitis A* i *B*, i bakteryjnych z grupy *streptococcus*, gdzie zapalenie indukowane jest przez kompleksy immunologiczne [10, 11].

W r.z.s. zmiany w układzie nerwowym dotyczą głównie obwodowego układu nerwowego. Są to zapalenia nerwów obwodowych przede wszystkim pojedynczych, na ogół kończyn dolnych. R.z.s jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w patomechanizmie której zasadniczą rolę odgrywają procesy autoimmunologiczne. W pierwszym etapie procesu dochodzi do aktywacji komórki przez retrowirus, a następnie do rozpoznania antygeny. Proces zapoczątkowany w ten sposób powoduje uruchomienie wewnątrzkomórkowych proonkogenów, a następnie produkcję enzymów proteolitycznych i cytokin. Efektem tych zaburzeń jest niszczenie komórek i tkanek. Do objawów ze strony obwodowego układu nerwowego dochodzi w następstwie zmian w naczyniach odżywiających nerwy *vasa-vasorum*. Zmiany w śródbłonkach naczyń, proliferacja komórek prowadzą do zakrzepów wewnątrznaczyniowych i niedokrwienia nerwów obwodowych [9].

Pośród ch.u.t.ł. zaburzenia neurologiczne najczęściej występują w t.r.u. Można je podzielić na pierwotne – spowodowane bezpośrednio działaniem czynników immunologicznych na układ nerwowy oraz wtórne – w wyniku zmian narządowych (mocznicza, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia elektrolitowe) oraz indukowanych przez leki, głównie glikokortykoidy [3].

Zaburzenia neurologiczne w t.r.u. dotyczą częściej ośrodkowego układu nerwowego. Mogą wyprzedzać ujawnienie się choroby podstawowej lub pojawić się już w przebiegu

schorzenia. Są to najczęściej udary mózgowe, napady drgawkowe, depresje, ostre psychozy, bóle głowy [1, 3, 4, 16]. Wg Carbotte i wsp. [4] 80% chorych z t.r.u. ma zaburzenia neuropsychiatryczne i aktywny lub nieaktywny proces chorobowy. U 42% chorych z t.r.u. bez objawów ze strony układu nerwowego stwierdzono nieprawidłowe testy neuropsychologiczne. Zaburzenia mogą dotyczyć obwodowego układu nerwowego, choć rzadziej niż ośrodkowego. Są to mononeuropatie (ok. 10%) lub neuropatie obwodowe [2].

Patomechanizm objawów neurologicznych w t.r.u. jest złożony. Przyczyną zaburzeń może być: miejscowe zapalenie naczyń jako reakcja na odkładanie się kompleksów antygen – przeciwciało, zmiany zakrzepowe spowodowane obecnością przeciwciał anty-kardiolipinowych, rozsiane zaburzenia neuronalne wywołane reakcją ze swoistymi dla nich przeciwciałami, jak również autoimmunologiczne działanie cytokin [12, 25].

Jedną z najważniejszych przyczyn powodujących zaburzenia neurologiczne w t.r.u. jest uszkodzenie naczyń. Nie ma wątpliwości, że głównym elementem w patogenezie naczyniowej t.r.u. jest aktywacja śródbłonek naczyń i ich uszkodzenie. Przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonna stwierdza się w surowicy chorych na t.r.u. Antygeny determinujące te przeciwciała znajdują się na powierzchni komórek śródbłonna [3, 24]. Spośród przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonna zwraca się uwagę na rolę przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA). Poziom tych przeciwciał waha się w zależności od aktywności procesu chorobowego. Wielu autorów uważa, że ich wahania mogą monitorować aktywność choroby i być wykładnikiem skuteczności leczenia [22]. W przeciwieństwie do uszkodzenia nerek w t.r.u., nie ma dowodów na występowanie prawdziwego zapalenia naczyń.

Współistnienie zmian w małych naczyniach i mikrozawały w t.r.u. sugerują, że zakrzepy drobnych naczyń, obok zapalenia, są równie ważną przyczyną uszkodzenia układu nerwowego [26].

Inną, nie mniej ważną przyczyną w patogenezie zaburzeń neurologicznych w ch.u.t.ł. są zmiany zakrzepowe naczyń występujące w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego [7]. Obecności przeciwciał przeciwfosfolipidowych w surowicy krwi towarzyszą charakterystyczne objawy kliniczne związane z tworzeniem zakrzepów w głębokich i powierzchownych żyłach oraz tętnicach kończyn dolnych, nerek, ośrodkowego układu nerwowego, naczyń wieńcowych. Objawami zajęcia układu nerwowego są psychozy, zaburzenia widzenia, udary mózgowe, napady padaczkowe. Mechanizm zakrzepicy związany jest z reakcją przeciwciał przeciwfosfolipidowych z śródbłonkiem naczyń. Powoduje to blokowanie uwalniania kwasu arachidowego i hamowanie produkcji prostacyklin, których obniżony poziom nasila agregację płytek i zakrzepicę naczyń. Wtórny zespół antyfosfolipidowy towarzyszy najczęściej t.r.u., rzadziej r.z.s., zespołowi Sjögrena, twardzinie układowej [13, 17, 18, 24].

Inną, nie mniej ważną jak poprzednie, przyczyną powodującą zaburzenia neurologiczne w t.r.u. jest reakcja przeciwciał z tkanką nerwową; bezpośrednio z komórkami nerwowymi lub pośrednio poprzez proces waskulopatii lub zakrzepów [26]. Do najważniejszych przeciwciał biorących udział w patomechanizmie objawów neuropsychiatrycznych w t.r.u. należą przeciwciała neuronalne, limfocytarne, przeciwko rybosomalnemu białku P, glikoproteinowe i fosfolipidowe. Oprócz tych przeciwciał dużą rolę przypisuje się cytokinom, które mają rolę immunomodulującą i prozapalną. Uwalniane cytokiny prozapalne doprowadzają bezpośrednio do uszkodzenia mózgu ($IFN\alpha$) lub do przewlekłej stymulacji immunologicznej (IL-1, IL-2, $TNF\alpha$) [14, 21]. Wśród ch.u.t.ł. należy wymienić grupę heterogennych zaburzeń, w których objawy są spowodowane uszkodzeniem ściany naczyń o charakterze zapalenia lub martwicy (*vasculitis*).

Vasculitis jest klasyfikowane w zależności od wielkości zajętych naczyń i współistnienia z przeciwciałami przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA). ANCA współistnieją z ziarniniakiem Wegenera, zespołem

Churga-Straussa, *polyangitis* [21, 22]. Objawy neurologiczne *vasculitis* zależą od kalibru zajętych naczyń i rodzaju zmian morfologicznych. Mogą to być zmiany pierwotne, jak to się dzieje w g.z.t., lub wtórne, towarzyszące innym jednostkom chorobowym, jak w r.z.s. lub t.r.u. [23].

Przyczyna *vasculitis* nie jest do końca poznana. Podłożem patogenetycznym są zaburzone mechanizmy immunologiczne. W wyniku nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację antygenową dochodzi do powstania krążących kompleksów immunologicznych i ich odkładania w ścianie naczyń. Następnym etapem procesu jest aktywacja dopełniacza, uwalnianie mediatorów zapalenia, takich jak: histamina, serotonina i kininy. W następstwie uwalniania enzymów lizosomalnych dochodzi do uszkodzenia śródbłonek naczyń, powstania zakrzepów i martwicy. Jest to typowy obraz zapalenia naczyń. Wskutek dużej przepuszczalności naczyń tworzą się nacieki komórkowe złożone z granulocytów, limfocytów i monocytów, oraz powstają ziarniniaki przy dużym udziale makrofagów [25, 26].

Obraz kliniczny *vasculitis* może dotyczyć ośrodkowego układu nerwowego i charakteryzować się bólami głowy, zapaleniem opon, encefalopatią, zaburzeniami psychiatrycznymi, otępieniem, uszkodzeniem nerwów czaszkowych, napadami padaczkowymi, udarami [9, 21]. Zmiany dotyczące obwodowego układu nerwowego mają charakter mono- lub polineuropatii. Najczęściej występują w g.z.t. [23]. Charakter zmian w naczyniach oraz ich kaliber w poszczególnych chorobach pozwala na ukierunkowanie rozważań różnicowo-diagnostycznych oraz wybór właściwego postępowania terapeutycznego. W g.z.t. i chorobie Kawasaki zmiany dotyczą dużych, średnich, rzadziej małych tętnic i tętniczek, w ziarniniaku Wegenera i zespole Churga-Straussa średnich i małych tętnic i żył, często tętniczek, naczyń włosowatych, drobnych żył i żyłek. W plamicy Schönleina-Henocha, zapaleniu naczyń z nadwrażliwości zmiany dotyczą zwykle małych tętnic i żył oraz naczyń włosowatych. Przyczyną olbrzymiokomórkowego

zapalenia tętnic są zmiany w dużych tętnicach, głównie skroniowej, a zmiany w chorobie Takayashu występują w aorcie i naczyniach łuku aorty [6, 14, 15]. Zaburzenia neurologiczne wywołane zmianami w ośrodkowym lub obwodowym układzie nerwowym w ch.u.t.ł. stanowią wyzwanie dla neurologów. Diagnostyka zaburzeń neurologicznych w ch.u.t.ł. w ostatnich latach dzięki badaniom: MR, CT, angiografia mózgową, USG naczyń met. Dopplera, SPECT, PET, EEG, EMG, potencjały wywołane wzrokowe, słuchowe, somatosensoryczne, została bardzo unowocześniona. Współistnienie objawów neurologicznych ze zmianami w badaniach serologicznych i neuroradiologicznych jest coraz częściej oceniane jako zaostrzenie choroby podstawowej. Ma to duże znaczenie w terapii chorób tkanki łącznej oraz znaczenie prognostyczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Athreya BH. Vasculitis in children. W: Miller ML. The Pediatric Clinic of North America. Pediatric Rheumatology 1995; 42: 1239.
2. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996; 39: 9.
3. Bruyn GAW. Controversies in lupus: nervous system involvement (Review). Ann Rheum Dis 1998; 54: 159.
4. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. J Nerv Ment Dis 1986; 174: 357.
5. Cid MC, Font C, Coll-Vinent B, Grau JM. Large vessel vasculitides. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 18.
6. Cuttica RJ. Vasculitis, Kawasaki disease, and pseudovasculitis. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 448.
7. Członkowska A. Przeciwciała antyfosfolipidowe – znaczenie w chorobach neurologicznych. Neur Neurochir Pol 1992; 26: 217.
8. D'Cruz D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Lupus 1998; 7: 270.
9. Danning CL, Illei GI, Boumpas DT. Vasculitis associated with primary rheumatologic disease. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 58.
10. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. J Neurol 1998; 245: 766.
11. Giang DW. Central nervous system vasculitis secondary to infections, toxin, and neoplasms. Seminars in Neurology 1994; 14: 313.
12. Hess D. Models for central nervous system complications of antiphospholipid syndrome. Lupus 1994; 3: 253.
13. Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA. Spectrum of vascular pathology affecting patients with antiphospholipid syndrome. Human Pathology 1995; 26: 716.
14. Jennette JCh, Falk RJ, Milling DM. Pathogenesis of Vasculitis. Seminars in Neurology 1994; 14: 291.
15. Jennette JCh, Falk RJ. Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997; 20: 1512.
16. Kallenberg CGM, Heeringa P. Pathogenesis of vasculitis. Lupus 1998; 7: 280.
17. Lockshin MD. Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome. Lupus 1996; 5: 404.
18. Levine SR. Antiphospholipid syndromes and the nervous system. Clinical features, mechanisms, and treatment. Seminars in Neurology 1994; 14: 168.
19. Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. Arch Neurol 1987; 44: 876.
20. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarthritides nodosa, microscopic polyangitis and Churg-Strauss syndrome. Lupus 1998; 7: 238.
21. Moore PM. Vasculitis of the central nervous system. Seminars in Neurology 1994; 14: 3307.
22. Moore PM, Calabrese LH. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Seminars in Neurology 1994; 14: 300.
23. Olney RK. Neuropathies associated with connective tissue disease. Seminars in Neurology 1998; 18: 63.
24. Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a „mission impossible”. Lupus 1996; 5: 354.
25. Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. Advances Rheumatol 1997; 81: 221.
26. Weyand CM, Goronzy JJ. Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 3.