



Wieloobjawowe zespoły neurologiczne u chorych z zespołem antyfosfolipidowym

Multisymptomatic neurological syndromes in patients with the antiphospholipid syndrome

HALINA BARTOSIK-PSUJEK, BARBARA ADACH,
ZBIGNIEW STELMASIAK

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

STRESZCZENIE. Przedstawiono 2 chorych z licznymi i intensywnie wyrażonymi objawami neurologicznymi, u których w oparciu o kryteria kliniczne i immunologiczne rozpoznano naczyniowe uszkodzenie mózgu współistniejące z zespołem antyfosfolipidowym. Chory pierwszy – mężczyzna lat 39. Przed rokiem leczony z powodu niedowładu połowiczego prawostronnego w wyniku zawału lewej półkuli mózgu, ponowna hospitalizacja z powodu głębokiego zespołu opuszkowo-rzekomooopuszkowego, z cechami uszkodzenia n. V i z obustronnym obwodowym uszkodzeniem n. VII. Chory drugi – mężczyzna lat 28 z niedowładem połowicznym prawostronnym, dysfazią mieszaną czuciowo-ruchową oraz zaburzeniami czucia powierzchniowego w obrębie prawej kończyny dolnej.

SUMMARY. Two patients with numerous pronounced neurological symptoms are presented in the article. By clinical and immunological criteria they were diagnosed with cerebrovascular lesions and a co-existing antiphospholipid syndrome. Case 1: 39-year-old man, treated a year before for the right-sided hemiplegia resulting from an infarct to the left cerebral hemisphere; readmitted due to a severe pseudobulbar syndrome, with signs suggestive of the fifth nerve impairment, and bilateral peripheral damage of the seventh cranial nerve. Case 2: 28-year-old man, with right hemiplegia, sensorimotor dysphasia, and sensory impairment of the right leg.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy / objawy neurologiczne / udar

Key words: antiphospholipid syndrome / neurological syndromes / stroke

Występowanie w surowicy przeciwciał przeciwfosfolipidowych (APA) oraz obecność w obrazie klinicznym zakrzepów żylnych i/lub tętnicznych, samoistnych wielokrotnych poronień i małopłytkowości jest podstawą do rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego (APS). Do grupy przeciwciał przeciwfosfolipidowych zalicza się krążący antykoagulant toczniowy (*lupus anticoagulant*, LA) oraz przeciwciała przeciwkardiolipinowe (ACLA). Przeciwciała te wiążą obojętne bądź ujemnie

naładowane cząsteczki fosfolipidów błon komórkowych śródbłonna, płytek i czynników układu krzepnięcia. Wpływają w ten sposób na hemostazę prowadząc do nadmiernego tworzenia zakrzepów tętnicznych i żylnych [9, 10]. Zespół antyfosfolipidowy może występować w wielu chorobach o podłożu immunologicznym. Najczęściej towarzyszy toczniowi rumieniowatemu układowemu (t.r.u.), ale stwierdzano go również w innych chorobach układowych, u chorych z nowotworami

(głównie płuc) czy w infekcjach (AIDS, kiła, infekcje wirusowe) [5, 6]. W 1989 r. Alarcon-Segovia [1] wyróżnił pierwotny zespół antyfosfolipidowy (PAPS), w którym spełnione są kryteria kliniczne i laboratoryjne APS, ale nie towarzyszy im choroba układowa tkanki łącznej ani inne znane przyczyny prowadzące do pojawienia się APA.

Objawy kliniczne APS zależą głównie od lokalizacji zakrzepów tętnicznych czy żylnych w naczyniach obwodowych. Obserwowano również zawał mięśnia sercowego, zakrzepy wewnątrzsercowe i kardiomiopatię mieszaną. Często dochodzi do uszkodzenia zastawek serca – brodawkowate zapalenie wsierdzia, co zwiększa ryzyko zatorów naczyń mózgowych. Na skórze stwierdza się zmiany o typie *livedo reticularis*, a w badaniach laboratoryjnych oprócz obecności LA i ACLA stwierdza się małopłytkowość, fałszywie dodatnie odczyny kiłowe VDRL i zaburzenia układu krzepnięcia głównie pod postacią wydłużenia czasu kaolinowo-kefalinowego [4]. Z chorób neurologicznych, APA najczęściej obserwowano w udarze mózgu [7, 8], chociaż były stwierdzane również w migrenie, padaczce, stwardnieniu rozsianym czy miastenii [3, 7, 8]. APS jest częstszy u młodych osób z udarem mózgu, a udary niedokrwienne u osób z APS są często mnogie [2, 3, 8]. Wystąpienie objawów neurologicznych u chorych z APS jest zawsze poważnym objawem rokowniczym.

W pracy przedstawiono dwóch chorych, u których pojawienie się naczyniowego uszkodzenia mózgu skłoniło do poszukiwania immunologicznych wykładników APS.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Pacjent K.M., l. 39, dwukrotnie hospitalizowany w Klinice Neurologii AM w Lublinie. W wywiadzie – przed 8 laty zakrzepowe zapalenie żył głębokich w prawej kończynie dolnej, przed 7 laty silne bóle mięśniowo-stawowe. Hospitalizowany wówczas w Klinice

Reumatologii AM w Lublinie (kierownik: prof. dr hab. L. Szczepański), gdzie na podstawie odczynów serologicznych rozpoznano t.r.u. (toczeń rumieniowaty układowy). Przed rokiem hospitalizowany po raz pierwszy w Klinice Neurologii z powodu niedowładu połowiczego prawostronnego z ośrodkowym uszkodzeniem n. VII po stronie prawej i dysfrazji mieszanej. W badaniach dodatkowych stwierdzono wówczas podwyższone OB (45/90), obniżoną liczbę płytek krwi (92 000) oraz wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (62 s, norma 20–39 s). Pozostałe parametry biochemiczne w normie. W surowicy krwi metodą IF na komórkach Hep-2 stwierdzono obecność przeciwciał przeciwiądrowych o typie świecenia przeciwko jąderkom w mianie 1:2560 i o typie świecenia dyfuzyjnego o mianie 1:320. W CT głowy: liczne ogniska niedokrwienne zlokalizowane w półkuli lewej i jedno przy rogu przednim komory bocznej prawej. Ze względu na wysokie wartości ciśnienia tętniczego wykonano aorto-nefrografię, która wypadła prawidłowo. W wyniku prowadzonego leczenia (Pentoxifylina, Vinpocetina, Piracetam) uzyskano zmniejszenie niedowładu. W chwili opuszczania Kliniki pacjent poruszał się na wózku inwalidzkim. Później był rehabilitowany ambulatoryjnie, ale nie stosował żadnego leczenia farmakologicznego i nie wykonał zaleczonej diagnostyki immunologicznej. Po roku ponownie przyjęty do Kliniki Neurologii z powodu nagłego wystąpienia zaburzeń mowy i połykania. Badaniem neurologicznym stwierdzono głębokie upośledzenie otwierania ust i ruchów szczęką, obustronne obwodowe uszkodzenie n. VII, brak odruchów podniebiennych i gardłowego, brak odruchu połykania z wyciekaniem śliny, zupełny brak ruchów języka. W obrębie kończyn – cechy „starego” niedowładu połowiczego prawostronnego z obustronnym objawem Babińskiego. Pacjent nie mówił, ale rozumiał polecenia. W badaniach dodatkowych stwierdzono: trombocytopenię (66 000) z prawidłowymi pozostałymi parametrami morfologii krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego

wego – 72 s (norma 28–36 s), przedłużony czas protrombinowy – 17 s (norma 12–16 s), mocznik – 56 mg%, kreatynina – 2,0 mg%, kw. moczowy – 8,2 mg%, śladowy białkomocz, cholesterol – 236 mg%, HDL – 27,4 mg%, TG – 271 mg%. Pozostałe parametry biochemiczne w normie. Ze względu na obustronne obwodowe uszkodzenie n. VII badano surowicę i płyn mózgowo-rdzeniowy w kierunku boreliozy. Uzyskano wynik ujemny. W USG jamy brzusznej nerki nieco powiększone o szerszej niejednorodnej korze z zatartą strukturą korowo-rdzeniową, powiększona śledziona. USG dopplerowskie tt. szyjnych i kręgowych wykazało prawidłowy przepływ. Badaniem echokardiograficznym serca stwierdzono niewielką niedomykalność zastawki mitralnej i aortalnej, a w CT mózgu nasilone zaniki korowo-podkorowe i drobne ogniska niedokrwienne w obu płatach skroniowych i ciemieniowych. W MR – dodatkowe ogniska niedokrwienne w moście, mózdzku i ciele modzelowatym. W badaniach immunologicznych – w surowicy krwi wykryto przeciwciała przeciwjądrowe ANA o typie świecenia homogennym i jąderkowym w mianie 1 : 320 (metoda IF na przełyku małpy, świnki morskiej i komórkach Hep-2). W metodzie immunodyfuzji wobec ekstraktów grasicy nie wykryto przeciwciał z grupy ENA (Sm, RNP, La, Ro, PM-Scl, Scl-70, JO1, rybosomalne). W immunofluorescencyjnym teście na komórkach *Critidium lucifae* wykryto przeciwciała ds DNA o mianie 20. Obecny krążący antykoagulant toczeniowy w mianie 1 : 2. Obecne przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgG – 52,7 GPL U/ml (norma do 10), w klasie IgM – 28,5 MPL U/ml (norma do 7 MPL U/ml) (badania wykonano w Pracowni Analiz Lekarskich Specjalistycznej Przychodni Lekarskiej „Nadzieja” w Warszawie). Po zdiagnozowaniu APS włączono w leczeniu Dexaven 8 mg/dobę, a następnie Sintrom 2 mg/dobę. Pacjent obecnie jest leczony w poradni neurologicznej i reumatologicznej. Po pół roku od drugiego epizodu mózgowego nadal utrzymują się zaburzenia mowy, ale uległy zmniejszeniu. Pacjent poly-

ka, je samodzielnie. Utrzymuje się niewielki niedowład prawostronny.

Przypadek 2

Pacjent K.K., l. 28, przyjęty do Kliniki Neurologii AM w Lublinie z powodu nagłego wystąpienia niedowładu połowiczego prawostronnego oraz afazji. W wywiadzie: w 20 roku życia – zapalenie osierdzia, 2 lata później – zapalenie opłucnej, następnie zapalenie płuc. Okresowo skarżył się na bóle stawów, stany podgorączkowe, a latem po nasłonecznieniu zauważył rumienie na skórze. W wyniku zaostrzenia bólów stawowych z towarzyszącymi obrzękami hospitalizowany w Klinice Reumatologii AM w Lublinie, gdzie rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy – t.r.u. Rozpoznanie było potwierdzone wykryciem komórek LE oraz wysokim mianem przeciwciał przeciwjądrowych.

W dniu przyjęcia do Kliniki Neurologii stan ogólny pacjenta był dobry. Nie gorączkował. Skarżył się na gorszą sprawność prawych kończyn oraz dolegliwości bólowe w prawym biodrze. Z odchyień od normy w badaniu internistycznym stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia krwi ok. 150/100. Badaniem neurologicznym stwierdzono cechy dyskretnego niedowładu połowiczego prawostronnego z dodatnim objawem Babińskiego, dysfazję czuciowo-ruchową oraz osłabienie czucia powierzchniowego, głównie w kończynie dolnej prawej. Objawy oponowe były ujemne. Nie stwierdzono zajęcia nerwów czaszkowych. Chodził z trudem, wyraźnie oszczędzając prawą kończynę dolną.

Badania biochemiczne krwi wypadły prawidłowo, poza obecnością komórek LE oraz podwyższonego poziomu cholesterolu – 224 mg%. Analiza moczu wykazała niewielki białkomocz. Odczyn Wasmanna był ujemny. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono powiększoną hiperechogeniczną wątrobę o cechach stłuszczenia, a zdjęcia radiologiczne stawów biodrowych wykazały zniekształcenie i spłaszczenie głów kości udowych z nasilonymi zmianami zwyrodnieniowymi.

Tomografia komputerowa głowy ujawniła obecność 2 obszarów hipodensyjnych o cechach niedokrwiennych w lewej półkuli mózgu oraz torbiel pączęznówki w okolicy zbiornika móżdżkowo-rdzeniowego. Po zastosowanym leczeniu naczynioaktywnym, sterydoterapii oraz leczeniu usprawniającym – niedowład w znacznym stopniu wycofał się. Dwa miesiące później wystąpił u pacjenta zawał przednioboczny mięśnia sercowego. Echokardiografia wykazała akinezę koniuszka i przegrody międzykorowej, hipokinezę przedniej ściany lewej komory. Stwierdzono skrzeplinę przyścienną o grubości ok. 1,8 cm w koniuszku serca oraz niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej. Po upływie następnego miesiąca pacjent ponownie hospitalizowany w Klinice Reumatologii AM w Lublinie, gdzie wykryto przeciwciała antykardiolipinowe oraz obecność krążącego antykoagulantu toczniowego w mianie 1 : 2, co pozwoliło na rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego. Obecnie pacjent jest obserwowany w poradni neurologicznej i reumatologicznej. Stan neurologiczny jest stacjonarny, ze śladowym niedowładem prawostronnym.

OMÓWIENIE

Wystąpienie udaru niedokrwiennego u młodej osoby wymaga szczegółowej diagnostyki z uwzględnieniem oceny układu sercowo-naczyniowego, układu krzepnięcia czy gospodarki lipidowej. Wprowadzenie nowych metod diagnostycznych umożliwia rozpoznanie również zaburzeń immunologicznych, a szczególnie APS. Jest to istotne wówczas, gdy objawy uszkodzenia układu nerwowego są pierwszymi lub jedynymi objawami patologicznymi.

U obu pacjentów rozpoznano APS ze względu na spełnienie kryteriów diagnostycznych (zakrzepy tętnicze, żyłne, małopłytkowość, obecność APA). Nie można jednoznacznie rozstrzygnąć czy jest to APS w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego czy PAPS (szczególnie w przypadku pierwszego pacjenta). Większość autorów

podkreśla, że postawienie właściwego rozpoznania (PAPS czy APS w przebiegu t.r.u.) wymaga dłuższego czasu obserwacji, najczęściej od 2 do 5 lat [4, 6].

U chorych z objawami neurologicznymi, stwierdzenie APS nie zwalnia od poszukiwania dodatkowych czynników ryzyka, ponieważ nie ma dotąd jednoznacznych danych na uznanie APS za izolowany czynnik ryzyka udaru mózgu [2, 3]. Levin i wsp. [8] wykazali, że osoby z APA obarczone dodatkowymi czynnikami ryzyka, mają większą skłonność do nawrotów niedokrwiennego uszkodzenia c.u.n. Zgodne jest to z obserwacjami pierwszego pacjenta, u którego wystąpiło dwukrotne niedokrwiennie uszkodzenie układu nerwowego, a oprócz APS stwierdzono nadciśnienie, zaburzenia gospodarki lipidowej i palenie dużej ilości papierosów. Również drugi pacjent był obciążony nadciśnieniem i palił nałogowo papierosy. U obu pacjentów wykonane ECHO serca wykazało zmiany w obrębie zastawek, a u drugiego chorego ponadto skrzeplinę przyścienną w obrębie koniuszka. Konieczność dokładnego badania serca, podkreśla się w wielu opracowaniach [3, 8], ponieważ zmiany w sercu mogą stać się przyczyną mózgowych powikłań zatorowych.

Potwierdza to wagę dokładnej diagnostyki chorych, ze względu na następstwa terapeutyczne czy profilaktyczne. Ograniczenie czy wyeliminowanie dodatkowych czynników ryzyka oraz wprowadzenie odpowiedniego leczenia może zmniejszyć ryzyko powtórnych udarów mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero C. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16:482.
2. Brey RL, i wsp. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40:1190.
3. Członkowska A. Przeciwciała antyfosfolipidowe – znaczenie w chorobach neurologicznych. *Neurol Neurochir Pol* 1992; 26, 2:217.

4. Devine DV, Brigden MI. Zespół antyfosfolipidowy. *Medycyna po Dyplomie* 1998; 7 (6):86.
5. Hrycaj P, Mackiewicz S. Przeciwciała antykardiolipinowe i ich rola w patologii klinicznej. *Post Nauk Med* 1993; 6:160.
6. Jędryka-Góral A. Zespół antyfosfolipidowy – problemy diagnostyki i leczenie. *Reumatologia* 1991; 29:40.
7. Kushner M. Lupus anticoagulans, anticardiolipin antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20:225.
8. Levine SR, i wsp. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases, *Neurology* 1990; 40:1181.
9. Pengo V, Biasiolo A, Fior MG. Autoimmune antiphospholipid antibodies are directed against a cryptic epitope expressed when beta 2-glycoprotein I is bound to a suitable surface. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1):29.
10. Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other antiphospholipid autoantibodies. *Blood* 1994; 84 (9):2854.

*Adres: Dr Halina Bartosik-Psujek, Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej,
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin*