

Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego – trzy różne obrazy chorobowe

Central nervous system lupus – three different manifestations of the disease

Arkadiusz Koszarny, Jolanta Parada-Turska, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, ośrodkowy układ nerwowy, autooprzeciwiata.

Key words: systemic lupus erythematosus, central nervous system, autoantibodies.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunizacyjną o zróżnicowanym obrazie klinicznym, w przebiegu której mogą wystąpić objawy neurologiczne i/lub psychiatryczne. Celem opracowania jest przedstawienie różnorodnego przebiegu TRU z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, analiza profilu serologicznego chorych oraz dyskusja nad problemami terapeutycznymi.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą zapalną chorobą autoimmunizacyjną, której objawy kliniczne zależą od zajęcia wielu tkanek i narządów. Zajęcie układu nerwowego opisano w ósmym klinicznym kryterium klasyfikacyjnym TRU wg *American College of Rheumatology* (ACR) z 1982 r. (modyfikacja w 1997 r.) [1, 2] oraz wg klasyfikacji ACR z 2012 r. [3]. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występuje z częstością 14–95% przypadków [4, 5]. Różnicowanie pomiędzy TRU z zajęciem OUN a wtórnymi objawami neuropsychiatrycznymi związanymi z przebiegiem TRU jest na etapie tworzenia standardów [5], pomimo zdefiniowania przez ACR 19 typów tocznia neuropsychiatrycznego, z czego 12 dotyczy OUN [6].

Na obraz chorobowy składa się m.in. obecność różnego typu autooprzeciwiąt, w tym charakterystycznych dla zespołu antyfosfolipidowego, uszkodzenie bariery krew-mózg oraz odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami (GKS). Najczęściej występujące objawy ze strony układu nerwowego w przebiegu TRU to: zaburzenia czynności poznawczych, drgawki, stany depresyjno-maniakalne, objawy psychotyczne, płasawica, bóle głowy, zespoły

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a autoimmune disease which is characterized by a varied clinical picture including neurological and/or psychiatric symptoms. The purpose of this paper is to present the different courses of central nervous system lupus, patients' serological profiles and a discussion of therapeutic issues.

organicznego uszkodzenia mózgu, miastenia, mielopatie oraz neuropatie obwodowe. U chorego należy przeprowadzić badanie neurologiczne, psychiatryczne i psychologiczne, rozważyć diagnostykę obrazową – wykonanie tomografii komputerowej (TK) i/lub rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging – MRI*) głowy, MRI kręgosłupa, ponadto badanie elektroencefalograficzne (EEG) oraz elektromiograficzne (EMG) [7].

Celem pracy jest przedstawienie różnorodnego przebiegu TRU z zajęciem OUN na przykładzie 3 przypadków klinicznych, analiza profilu serologicznego chorych oraz dyskusja nad problemami terapeutycznymi występującymi w tej grupie chorych na TRU.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Chora, obecnie w wieku 33 lat, z rozpoznaniem TRU w 16. roku życia. Pierwsze objawy choroby wystąpiły w 2004 r. (zmiany skórne, leukopenia, trombocytopenia). Toczeń rumieniowaty układowy rozpoznano w listopadzie 2005 r. (nadwrażliwość na UV, nadżerki w jamie ustnej,

Adres do korespondencji:

lek. Arkadiusz Koszarny, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, e-mail: arekkoszarny@wp.pl

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych i schemat leczenia pierwszej chorej**Table I.** Laboratory results and scheme of treatment in a patient 1

Badane parametry	11/2005 rozpoznanie	12/2010 drgawki – napady	3/2011 drgawki – raz	6/2012 drgawki (–)
WBC [tys./ μ l]	4	6,7	7,02	2,79
HGB [g/dl]	11	9,1	13,7	14,1
PLT [tys./ μ l]	146	57	237	163
OB [mm/h]	90	48	6	4
CRP [mg/l]	15,1	7,2	0,01	0,17
C3 i C4		↓↓	↓	N
leczenie	GKS, AZA	GKS <i>i.v.</i> , CYC	GKS <i>i.v.</i> , IG, CQ, CYC	GKS, CQ, MMF

rumień na twarzy, leukopenia, trombocytopenia, obecne ANA, obecne anty-dsDNA). Istotne wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I. Badania immunologiczne: ANA 1 : 320 – 1 : 2560, ENA: SS-A, SS-B, Sm oraz ACL, LAC, β_2 GPI, ANCA nieobecne. Rozpoczęto leczenie pulsami GKS – metyloprednizolonem (MP), łącznie 3 g dożylnie (*i.v.*), następnie doustnie prednizonem od dawki 60 mg/dobę oraz azatiopryną (AZA) 100 mg/dobę. W lutym 2010 r. wraz z objawami zaostrzenia choroby (*lupus nephritis*) wystąpiły napadowe bóle głowy i objawy polineuropatii: drętwienie kończyn z epizodami zaburzeń czucia. W badaniu neurologicznym odnotowano odruchy głębokie wybitnie wygórowane, zapis EEG był nieprawidłowy, MRI głowy bez zmian. Ponownie zastosowano MP w dawce 1 g, zwiększono doustną dawkę GKS i AZA. W grudniu 2010 r. obserwowano ponowne zaostrzenie choroby, objawy ogólnoustrojowe (utrata masy ciała, osłabienie, wypadanie włosów), cechy *vasculitis* na skórze rąk i stóp. Podano 4 g MP. W czasie hospitalizacji na oddziale gastrologii z powodu ostrego zapalenia trzustki wystąpiły dwa napady padaczkowe uogólnione, następnie kilka napadów gromadnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono spowolnienie psychoruchowe, dyzartrię, oczopląs grubofalisty, niedowład wiotki czterokończynowy, obniżoną ostrość wzroku. W MRI głowy zaobserwowano liczne zlewające się zmiany, głównie w korze mózgu i istocie białej, obejmujące obie półkule, w angio-MRI głowy nie odnotowano zmian, w EMG stwierdzono zaawansowaną polineuropatię ruchową, głównie typu aksonalnego. Rozpoczęto leczenie kwasem walproinowym (VPA). W styczniu 2011 r. z powodu zaostrzenia TRU z zajęciem OUN (napady padaczkowe, zmiany skórne, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, białkomocz, zmniejszone stężenie składników C3, C4 dopetniacza, hipoproteinemia, płyn w lewej jamie opłucnowej) rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem

(CYC) w pulsach w dawce od 600 mg, podano także 3 g MP, zastosowano 8 zabiegów plazmaferezy. Uzyskano regresję zmian w OUN (MRI głowy w lutym 2011 r.) oraz ustąpienie napadów padaczkowych.

W chwili przyjęcia do Kliniki Reumatologii po raz pierwszy, w marcu 2011 r., chora nie miała zaostrzenia choroby podstawowej. Utrzymano MP w dawce 32 mg/dobę, dołączono chlorochinę (CQ) w dawce 500 mg/dobę, w leczeniu przeciwdrgawkowym zastosowano klobazam 2 \times 5 mg. W czasie hospitalizacji w kwietniu 2011 r. dodatkowo wystąpił napad padaczkowy częściowo złożony. Chora była leczona immunoglobulinami (IG) łącznie 40 g, MP 855 mg, powrócono do leczenia CYC (od dawki 200 mg), biorąc pod uwagę, oprócz wskaźników aktywności choroby, wystąpienie napadu padaczkowego w ciągu miesiąca od intensyfikacji leczenia przeciwdrgawkowego. Leczenie CYC prowadzono do kwietnia 2012 r. w odstępach miesięcznych (łączna dawka 7,2 g). Ponieważ nie wystąpiły napady padaczkowe zaprzestano stosowania VPA we wrześniu 2011 r. Chora jest pod stałą kontrolą neurologa, który z powodu wystąpienia objawów zwiastunowych padaczki zalecił w profilaktyce przeciwdrgawkowej dołączenie lewetyracetamu w dawce 2 \times 1500 mg do przyjmowanego klobazamu. W czasie hospitalizacji w czerwcu 2012 r. rozpoczęto leczenie podtrzymujące remisję TRU mykofenolanem mofetylu (MMF) w dawce 750 mg/dobę. Obecnie chora bez cech klinicznej aktywności TRU, przyjmuje dwa leki przeciwdrgawkowe.

Przypadek 2.

Chora, obecnie 28 lat, została po raz pierwszy przyjęta do Kliniki Reumatologii w lipcu 2007 r. z podejrzeniem TRU. Od kwietnia 2007 r. obserwowano stany podgorączkowe, osłabienie, bóle głowy, zapalenie stawów, płyn w jamie osierdzia, rumień twarzy, obecne były przeciwciała

Tabela II. Wyniki badań laboratoryjnych i schemat leczenia drugiej chorej
Table II. Laboratory results and scheme of treatment in a patient 2

Badane parametry	7/2007 rozpoznanie	9/2010 depresja mania	7/2012 częściowa remisja
WBC [tys./ μ l]	5,63	4,11	2,84
HGB [g/dl]	14,7	12,2	13,9
PLT [tys./ μ l]	305	253	227
OB [mm/h]	11	16	4
CRP [mg/l]	1,98	6,3	0,03
C3 i C4	N	↓	↓
leczenie	GKS	GKS <i>i.v.</i> , AZA, CQ	GKS, AZA, CQ

ANA – rozpoczęto leczenie MP od dawki 16 mg/dobę. W Klinice Reumatologii potwierdzono TRU (wyniki badań przedstawiono w tabeli II, w badaniach immunologicznych: ANA 1 : 320 – 1 : 1280; ENA: SS-A, SS-B, Ro-52, nukleosomy, histony oraz ACL, LAC, β_2 GPI, ANCA nieobecne), kontynuowano podawanie GKS. W dalszej obserwacji, wobec braku cech aktywnej choroby, pacjentkę skierowano na leczenie ambulatoryjne. Objawy ze strony OUN w postaci zaburzeń lękowych i depresyjnych pojawiły się w 2009 r., z tego powodu psychiatra zalecił leczenie sertralina i VPA. Ponownie chorą przyjęto do Kliniki we wrześniu 2010 r. z wyraźnymi nasilonymi objawami depresji. Chora przyjmowała różne leki przeciwdepresyjne. Psychiatra zdiagnozował u chorej epizod maniackalny vs agitacja w przebiegu choroby afektywnej. W wykonanym badaniu MRI głowy stwierdzono: „w płacie czołowym lewym – zmiana naczyniopochodna niedokrwienna? demielinizacyjna?”, angio-MRI głowy: bez zmian. Rozpoznając zaostrzenie TRU, podano 2 g MP, kontynuowano leczenie MP w dawce 32 mg/dobę, AZA 75 mg/dobę, CQ 500 mg/dobę, powrócono do stosowania VPA w dawce 300 mg/dobę. Podczas kolejnej hospitalizacji w październiku 2010 r. wystąpił epizod hipodepresji, chora przyznała się, że leki przyjmowała nieregularnie. Kontynuowano leczenie GKS, AZA, CQ, VPA, zwiększono dawkę sertraliny do 100 mg/dobę. W dalszej obserwacji widoczna była stopniowa poprawa stanu ogólnego, normalizacja wyników badań dodatkowych, brak objawów ze strony OUN. W lipcu 2012 r. nie stwierdzono cech zaostrzenia TRU, chora kontynuuje leczenie.

Przypadek 3.

Chora, obecnie w wieku 24 lat, po raz pierwszy została przyjęta do Kliniki Reumatologii w lutym 2010 r. w celu poszerzenia diagnostyki i ustalenia leczenia. W 2009 r. pacjentka zgłosiła się do poradni reumatologicznej z objawami zapalenia stawów i suchości jamy ustnej, w bada-

niach dodatkowych stwierdzono leukopenię z limfopenią, zmniejszone stężenie składowej C3 dopełniacza, obecne przeciwciała ANA. W czasie pierwszej hospitalizacji występowały: silny ból głowy, nudności, wymioty, gorączka. W MRI głowy odnotowano dwa drobne punktowate ogniska w obrębie lewego płata czołowego – do różnicowania pomiędzy zmianami niedokrwiennymi a demielinizacyjnymi. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli III, w badaniach immunologicznych: ANA 1 : 1280; ENA: SS-A, SS-B, Ro-52, Sm oraz ACL, LAC, β_2 GPI, ANCA nieobecne. Po konsultacji psychiatrycznej rozpoczęto leczenie przeciwdepresyjne (VPA, citalopram) i antypsychotyczne (chlorprotyksen). Rozpoznano TRU (zapalenie stawów, białkomocz, zaburzenia hematologiczne, zajęcie OUN, obecne ANA) z wtórnym zespołem Sjögrena oraz zaburzenia depresyjno-lękowe. Rozpoczęto leczenie pulsami MP w dawce 1,5 g, następnie MP 16 mg/dobę, CQ 500 mg/dobę, następnie AZA 75 mg/dobę. W maju 2010 r. ponownie pojawiły się bóle i zawroty głowy, osłabienie, okresowo nudności i wymioty, w kontrolnym badaniu MRI głowy nie stwierdzono zmian. Konsultujący chorą psychiatra zalecił terapię VPA, sertralina i perfenazyna. Chora nie podporządkowała się rygorowi leczenia. W styczniu 2011 r. stwierdzono nasilenie zaburzeń psychicznych, wobec czego zmieniono leczenie: zalecono MP w dawce 12 mg/dobę, ponownie podano CQ w dawce 500 mg/dobę, w leczeniu psychiatrycznym: VPA, lewomepromazyna, sertralina oraz kwetiapina. W maju i czerwcu 2011 r. chora była hospitalizowana na oddziale psychiatrii – rozpoznano organiczne zaburzenia nastroju dwubiegunowe, zmodyfikowano leczenie: utrzymano podawanie GKS, zrezygnowano z CQ. W sierpniu 2011 r. stwierdzono utrzymujące się objawy neurologiczne: bóle i zawroty głowy, ponadto gorączkę, wysypkę ze świądem całego ciała, bez objawów zaostrzenia TRU, w badaniu MRI głowy nie odnotowano istotnych zmian. Rozpoczęto leczenie CYC w pulsach co miesiąc,

Tabela III. Wyniki badań laboratoryjnych i schemat leczenia trzeciej chorej**Table III.** Laboratory results and scheme of treatment in a patient no. 3

Badane parametry	2/2010 zaburzenia depresyjno-lękowe	8/2011 organiczne zaburzenia nastroju dwubiegunowe	8/2012 częściowa remisja
WBC [tys./ μ l]	4,91	5,17	3,07
HGB [g/dl]	13	13,7	13
PLT [tys./ μ l]	39	182	244
OB [mm/h]	21	11	14
CRP [mg/l]	21	13,5	2,6
C3 i C4	N	N	N
leczenie	GKS, CQ	GKS <i>i.v.</i> , CYC	GKS, MMF

w początkowej dawce 1×600 mg *i.v.*, zmieniono leki psychiatryczne na chlorprotyksen, łącznie z wenlafaksyną i olanzapiną (opisywane objawy mogły mieć związek z zaleconą ambulatoryjnie oksykabazepiną, którą ostatecznie odstawiono). W 2012 r. wystąpiło przejściowe zaostrzenie TRU, zalecono prednizon w dawce 10 mg/dobę. Od sierpnia 2011 r. do maja 2012 r. podano łącznie 5,2 g CYC. Od lipca 2012 r. chora przyjmuje MMF 2×500 mg/dobę. Podczas ostatniej hospitalizacji w sierpniu 2012 r. – z powodu okresowo występującego niepokoju i zaburzeń snu – chora była konsultowana psychiatrycznie. Utrzymano leczenie karbamazepiną w dawce 600 mg/dobę, chlorprotyksenem 50 mg/dobę, wenlafaksyną 75 mg/dobę i perfenazyną 100 mg co 2 tygodnie *i.m.* W leczeniu przejściowo zwiększono dawkę GKS i zalecono MMF 2×1 g/dobę. Od marca 2012 r. nie stwierdzono objawów klinicznych świadczących o aktywności TRU, w tym zajęcia OUN.

Omówienie

Spektrum objawów klinicznych w omawianych 3 przypadkach TRU z zajęciem OUN jest szerokie. Bóle głowy występowały u wszystkich chorych niezależnie od tego, kiedy rozpoznano TRU i jaki był czas jego trwania, natomiast wielokrotne napady drgawkowe stwierdzono tylko u jednej chorej. Zmiany w OUN uwidocznione za pomocą badań obrazowych pozwoliły na sprecyzowanie rozpoznania i ustalenie strategii leczenia. W większości przypadków ostrego toczenia neurop psychiatrycznego wyniki badania MRI nie wykazują jednak odchyłań od normy [8]. Stosowanie GKS może być obciążone dodatkowym ryzykiem wystąpienia objawów neurologicznych. Wykazano, że w populacji osób stosujących przewlekłe GKS zachowania samobójcze są częstsze, niezależnie od choroby psychicznej, zwiększone jest także ryzyko pojawie-

nia się zaburzeń neurop psychiatrycznych, szczególnie u osób starszych [9].

W 2010 r. ogłoszono rekomendacje EULAR na temat postępowania w toczeniu neurop psychiatrycznym [10]. Jedną z rekomendacji związanych z leczeniem dotyczy wskazania do terapii GKS i lekami immunosupresyjnymi w przypadku występowania objawów neurop psychiatrycznych związanych z procesem zapalnym po wykluczeniu czynników niezwiązanych z TRU. Leczenie antykoagulacyjne i/lub przeciwplatekcyjne jest wskazane, gdy objawy kliniczne są związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, szczególnie przy wystąpieniu zakrzepicy. Taka sytuacja nie dotyczyła omawianych chorych na TRU, ponieważ ww. przeciwciała nie były u nich obecne. Pojedyncze napady drgawek u chorych na TRU związane z aktywnością choroby są uważane za dość powszechne, a ryzyko ich nawrotu jest porównywalne z populacją ogólną (2B, 8,4 w klasyfikacji wg kategorii EBM), natomiast wystąpienie nasilonej depresji lub psychozy związanej z samym TRU jest stosunkowo rzadkie (2B, 9,1 w klasyfikacji wg kategorii EBM). Psychoza indukowana GKS występuje bardzo rzadko.

U pierwszej chorej wystąpienie objawów ze strony OUN powiązane było z wysoką aktywnością TRU. Wprowadzenie intensywnej immunosupresji (GKS, CYC) i leków przeciwdrgawkowych pozwoliło na poprawę stanu zdrowia chorej. U drugiej pacjentki po wystąpieniu objawów psychozy również stwierdzono wysoką aktywność TRU i zintensyfikowano leczenie. U trzeciej chorej objawy neurop psychiatryczne wyprzedziły rozpoznanie TRU i były nadrzędne w podjęciu decyzji o rozpoczęciu leczenia CYC. U chorych, u których wystąpiły objawy psychiatryczne w powiązaniu z uogólnioną aktywnością TRU, należy się spodziewać dobrej odpowiedzi na leczenie skojarzone megadawkami GKS i CYC (z kontynuacją podawania AZA), ale należy się liczyć z ryzykiem nawrotu choroby.

Podsumowanie

1. W TRU objawy neuropsychiatryczne mogą się pojawić przed klinicznym rozpoznaniem choroby lub w jej przebiegu.
2. Etiologia zajęcia OUN w przebiegu TRU jest często trudna do ustalenia, a objawy kliniczne mogą przybierać formy różnych chorób neuropsychiatrycznych.
3. Decyzja o intensyfikacji leczenia może być podjęta w przypadku wystąpienia objawów neuropsychiatrycznych, przy braku zajęcia innych narządów czy wysokiej aktywności choroby.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
4. Sriakulam S, Askanese A. Focal neurological deficits due to a contrast enhancing lesion in a patient with systemic lupus erythematosus – case report and review of literature. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012; 70: 115-119.
5. Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 799-821.
6. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
7. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103-110.
8. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 722-732.
9. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 491-497.
10. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-2082.