

## Diagnostyka powikłań neuropsychiatrycznych w chorobach naczyniowych mózgu w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej

*Diagnostics of neuropsychiatric complications in vascular diseases in the course of systemic connective tissue diseases*

Irena Fiedorowicz-Fabrycy, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

**Słowa kluczowe:** choroba naczyniowa mózgu, diagnostyka, układowe choroby tkanki łącznej, powikłania neuropsychiatryczne.

**Key words:** vascular cerebral disease, diagnostics, systemic connective tissue diseases, neuropsychiatric complications.

### Streszczenie

Powikłania neuropsychiatryczne w układowych chorobach tkanki łącznej są w centrum zainteresowania neurologów i reumatologów. Opisywane są coraz częściej, wraz z rozszerzeniem diagnostyki neurologicznej o badania neuroobrazowe i o profil immunologiczny w badaniach serologicznych i płynu mózgowo-rdzeniowego.

Powikłania neuropsychiatryczne występują z różną częstością, od 30 do 80%, wynikają z zajęcia mózgu, pnia mózgu, mózdzku, rdzenia kręgowego oraz obwodowego układu nerwowego. Powikłania neuropsychiatryczne można podzielić na pierwotne, wynikające z podstawowej choroby, i wtórne, które są objawami niepożądanymi stosowanego leczenia, zaburzeń metabolicznych i nakładających się infekcji. Objawy pochodzące z ośrodkowego układu nerwowego mogą być wynikiem rozlanego lub ogniskowego uszkodzenia tkanki nerwowej lub występują jako zaburzenia psychiczne. Diagnostyka neuroobrazowa obejmuje klasyczną tomografię komputerową, tomografię rezonansu magnetycznego oraz badania izotopowe: tomografię emisyjną pojedynczego fotonu, pozytronową emisyjną tomografię komputerową.

Godne polecenia są badania ultrasonograficzne, całkowicie nieinwazyjne, łatwe do wielokrotnego powtarzania.

Powikłania neuropsychiatryczne w układowych chorobach tkanki łącznej są w centrum zainteresowania neurologów i reumatologów. Opisywane są coraz częściej, wraz z rozszerzeniem diagnostyki neurologicz-

### Summary

Neuropsychiatric complications of systemic connective tissue diseases are currently the subject of interest of neurologists and rheumatologists. Since the time that the new neuroimaging techniques and serological and cerebrospinal fluid immunological testing have been introduced into neurological diagnostics such complications are described more commonly.

Neuropsychiatric complications occur in 30-80% of patients with systemic connective tissue diseases. They result from the involvement of cerebrum, cerebellum, spinal cord and peripheral nervous system. Neuropsychiatric complications can be divided into primary and secondary ones that are the side effects of the treatment, metabolic disturbances and superimposing infections. Central nervous system complications may reflect the diffuse or focal damage to the nervous tissue or they may present as psychiatric symptoms.

The neuroimaging diagnostics involves computed tomography, magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography and positron emission tomography.

Ultrasonographic examinations could be also recommended as they are non-invasive, easy to repeat and accessible for severely ill people.

nej o badania neuroobrazowe oraz profil immunologiczny w badaniach serologicznych i płynu mózgowo-rdzeniowego. Poza tym notuje się dłuższe przeżycie chorych, wynikające z wcześniejszego rozpoznawania

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Fiedorowicz-Fabrycy, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

i leczenia immunosupresyjnego. Nie bez znaczenia jest większa świadomość lekarzy dotycząca częstego występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych w układowych chorobach tkanki łącznej.

Powikłania neuropsychiatryczne występują z różną częstością, od 30 do 80%, wynikają z zajęcia mózgu, pnia mózgu, mózdzku, rdzenia kręgowego oraz obwodowego układu nerwowego [1–3]. Najczęściej są opisywane w toczeniu rumieniowatym układowym (TRU), a szczególnie w TRU z koincydencją z zespołem antyfosfolipidowym (APS). W TRU są włączone do kryteriów diagnostycznych. Ta znaczna rozbieżność uwarunkowana była brakiem do 1999 r. jednolitej nomenklatury [4].

Powikłania neuropsychiatryczne można podzielić na pierwotne, wynikające z podstawowej choroby, i wtórne, które są objawami niepożądanymi stosowanego leczenia (np. glikokortykosteroidami, cytostatykami, lekami biologicznymi i innymi), zaburzeń metabolicznych i nakładających się infekcji. Mogą być również następstwem infekcji bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych. Powikłania neuropsychiatryczne są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, skracają czas przeżycia chorych lub doprowadzają do ciężkiego inwalidztwa i obniżają komfort życia. Powikłania te nierzadko występują w postaci rzutów, mogą być indukowane, np. infekcją lub ciążą i z reguły są wyrazem zaostrzenia aktywności choroby.

Objawy pochodzące z ośrodkowego układu nerwowego (OUN) mogą być wynikiem rozlanego lub ogniskowego uszkodzenia tkanki nerwowej lub występują

**Tabela I.** Badania diagnostyczne w powikłaniach neuropsychiatrycznych u chorych na choroby układowe tkanki łącznej

**Table I.** Diagnostic examinations in neuropsychiatric complications in patients with systemic connective tissue diseases

1) badanie rutynowe internistyczne i neurologiczne
2) diagnostyka neuroobrazowa
3) badania immunologiczne i serologiczne oraz wybrane testy z układu krzepnięcia
4) badanie encefalograficzne (EEG)
5) badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP)
6) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego
7) biopsja kory mózgowej z otaczającymi oponami miękkimi
8) biopsja nerwu obwodowego
9) testy neuropsychiatryczne

jako zaburzenia psychiczne [2]. Mało jest wiadomości o łagodnych zmianach, takich jak zmienność nastroju, stany wzmożonego napięcia psychicznego, trudności w koncentracji, płynność wystawiania się czy przyswajanie informacji.

Objawy neuropsychiatryczne wywołane są zmianami zapalno-zakrzepowymi w naczyniach albo powstają z ucisku na nerwy obwodowe lub na korzenie nerwowe [5]. Powikłanie naczyniowe (choroba naczyniowa mózgu) – udar niedokrwienny mózgu jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Występuje u 20–30% chorych na choroby tkanki łącznej [6].

Diagnostyka powikłań neuropsychiatrycznych jest trudna i złożona. Dają one bardzo różny obraz kliniczny, który może się zmieniać, przechodząc w inny zespół objawów. Trudności diagnostyczne występują zwłaszcza w tych przypadkach, w których objawy ze strony układu nerwowego są pierwszymi objawami choroby. Próbuje się ustalić algorytm diagnostyczny. Jak dotąd nie ma *złotego środka* – testu patognomicznego, dzięki któremu można by było jednoznacznie ustalić rozpoznanie (tab. I).

Największy postęp w diagnostyce naczyniowej chorób mózgu notuje się w badaniach obrazowych. Nadal jednak nie są to badania specyficzne dla powikłań neuropsychiatrycznych. Diagnostyka neuroobrazowa obejmuje klasyczną tomografię komputerową (KT), tomografię rezonansu magnetycznego (MRI) oraz badania izotopowe: tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT), pozytronową emisyjną tomografię komputerową (PET) [7–9].

Klasyczna KT jest metodą szeroko stosowaną, ponieważ jest badaniem dostępnym. Jednakże jest badaniem mało wartościowym (w diagnostyce powikłań neuropsychiatrycznych można zrezygnować z tego badania), gdyż niedokrwienie mózgu można wykryć stosunkowo późno, ok. 6 godz. po wystąpieniu klinicznych objawów neurologicznych [9, 10].

Badania perfuzyjne KT i MRI oraz dyfuzyjne MRI wykazują znacznie większą czułość i pozwalają wykryć ostre stany niedokrwienia w najwcześniejszym okresie, wykazując obszar *prenumbry* – półcienia [9, 11, 12].

Badanie izotopowe, scyntygrafia perfuzyjna mózgu (SPM) metodą SPECT jest badaniem czynnościowym i służy do oceny przepływu mózgowego. Polega na zobrazowaniu rozkładu radiofarmaceutyku Tc99 HMPAO lub Tc99 ECD, który gromadzi się głównie w substancji szarej mózgu, proporcjonalnie do jej ukrwienia [7, 11]. Pozytronowa tomografia emisyjna jest jak dotąd badaniem najczulszym (jednakże bardzo drogim), wykazuje nie tylko zmiany w naczyniach, lecz również zaburzony metabolizm tkanki nerwowej już w bardzo małych ogniskach [11].

Nadal stosowaną metodą jest angiografia mózgowia. Jednak jest to metoda inwazyjna. Ponadto proces chorobowy może toczyć się poza zasięgiem jej rozdzielczości [11].

Godne polecenia są badania ultrasonograficzne (USG), całkowicie nieinwazyjne, łatwe do wielokrotnego powtarzania [13]. Stosując metodę *doppler duplex*, uzyskuje się sygnał dopplerowski pochodzący ze ściśle wyznaczonego odcinka naczynia – umożliwia to obrazowanie ściany naczynia krwionośnego i rejestrowanie prędkości płynącej krwi. Rozwinięciem tej metody jest doppler kodowany kolorem. Jednakże metoda ta również nie jest pozbawiona wad, zależy od doświadczenia badającego (subiektywizm), badanie powinno być powtarzane przez tę samą osobę i przy podobnej wydolności układu sercowo-naczyniowego. Poza tym u 10–30% badanych występuje nieprzenikalność tkanki kostnej na fale ultradźwiękowe.

Badania serologiczne o profilu immunologicznym są pomocne w diagnostyce powikłań neuropsychiatrycznych. Własne badania [1, 5] dotyczące TRU i APS wykazały, że powikłania neurologiczne występowały przede wszystkim u chorych z obecnością przeciwciał przeciw  $\beta$ 2-GPI w klasie IgG, przeciwciał aPL, przeciw dsDNA, protrombinie w klasie IgG, przeciw rybosomalnemu białku P oraz przeciwciał SM i przeciwhistonowych. Obecność ww. przeciwciał lub ich pojawienie się w przebiegu choroby, a także narastanie miana można uznać za czynnik ryzyka wystąpienia objawów neuropsychiatrycznych. Obecność przeciwciał przeciwn neuronalnych wielu autorów wiąże z tymi powikłaniami neuropsychiatrycznymi [14].

Zaburzenia hemostazy *in vivo* związane są z obecnością przeciwciał aPL, które – paradoksalnie – zwiększają zagrożenie zakrzepowe, dotyczące zarówno żył, jak i tętnic. Zakrzepica tętnicza dotyczy głównie naczyń mózgowych. Należy również oznaczać antykoagulant toczeniowy, który zwiększa ryzyko nawrotu zakrzepicy 2–9-krotnie.

Nieprawidłowe zapisy EEG nie wykazują korelacji z objawami klinicznymi, zatem stanowią małą wartość diagnostyczną. Natomiast to badanie jest istotne w diagnozowaniu padaczki.

Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) znalazło zastosowanie w rozpoznawaniu uszkodzeń drogi wzrokowej, ślepoty korowej i psychogennej w migrenie, padaczce i innych objawach w obrębie układu nerwowego. Badania własne przeprowadzone wspólnie z Kliniką Neurologii wykazały, że u chorych na TRU badanie VEP jest pomocne w diagnostyce uszkodzeń układu nerwowego [1, 15].

W płynie mózgowo-rdzeniowym obserwowane są zmiany o charakterze zapalnym. Obserwuje się wzrost pleocytozy – liczby granulocytów obojętnochłonnych

w chorobie Behçeta, zwiększoną liczbę granulocytów kwasochłonnych w zespole Churga i Strauss. Ponadto stwierdza się syntezę śródtekalną przeciwciał przeciwdrożdżowych, przeciwn neuronalnych i przeciwfosfolipidowych oraz cytokin prozapalnych. Jednakże zajęcie OUN w określonych chorobach układowych tkanki łącznej nie daje typowych zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym. Również prawidłowy wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego nie wyklucza rozpoznania powikłań neuropsychiatrycznych w przebiegu chorób tkanki łącznej.

Biopsja kory mózgowej z otaczającymi oponami miękkimi i badanie histopatologiczne umożliwiają rozpoznanie charakteru zmian w naczyniach (*vasculitis* czy zmiany zakrzepowe).

Brak zmian w badaniu histopatologicznym z biopsji nerwu obwodowego nie wyklucza rozpoznania neuropatii. Badanie opiera się głównie na badaniu klinicznym i elektrofizjologicznym.

Wprowadzenie testów opartych na kwestionariuszach umożliwiło wczesną diagnostykę zaburzeń psychicznych. Dzięki tym testom można rozpoznać szeroki zakres funkcji poznawczych, poziomu inteligencji, zdolności przestrzennej widzenia i koncentracji [3].

#### Piśmiennictwo

1. Ostanek L, Honczarenko K, Fiedorowicz-Fabrycy I. Objawy neurologiczne u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Post Psychiat i Neurol* 2001; 10: 129-35.
2. Chin RL, Latov N. Central nervous system manifestation of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 91-9.
3. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
4. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
5. Honczarenko K, Ostanek L. Patogeneza zespołów neurologicznych w układowych chorobach tkanki łącznej. *Post Psychiat Neurol* 2001; 10: 125-8.
6. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, et al. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1215-21.
7. Lass P. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu jako metoda oceny zmian mózgowego przepływu krwi w wybranych układowych chorobach tkanki łącznej (rozprawa habilitacyjna). *Via Medica*, Gdańsk 1998.
8. Poniatowska R, Palasik W, Kuczyńska A i wsp. Zmiany w mózgowiu w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. *Pol J Radiol* 2002; 67: 30-3.
9. Rosenberger R, Wojtek P, Konopka M i wsp. Kliniczne zastosowanie obrazowania perfuzyjnego metodą tomografii komputerowej oraz obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego metodą rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w udarze niedokrwiennym mózgu. *Udar Mózgu* 2004; 6: 71-8.

10. Fiedorowicz-Fabrycy I, Brzosko M, Turkowska M. Powikłanie mózgowe – udar niedokrwienny mózgu u chorej z ziarniniakiem Wegenera. *Reumatologia* 1995; 33: 456-60.
11. Govoni M, Castellino G, Padovan M, et al. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 149-58.
12. Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, et al. Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radio-logy* 1999; 213: 794-9.
13. Wawrzyńczyk M, Pierzchała K. Zastosowanie ultrasonografii w chorobach naczyniowych mózgu. *Wiad Lek* 2004; 57: 505-11.
14. Tishler M, Alosachie I, Chapman Y, et al. Anti-neuronal antibodies in antiphospholipid syndrome with central nervous system involvement: the difference from systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 145-7.
15. Honczarenko K, Ostanek L, Grzelec H i wsp. Powikłania neurologiczne u chorych z pierwotnym i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35: 395-404.