

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NEUROPSIHIJATRIJSKA OČITOVANJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Nada Čikeš

Sažetak

Neurološki i psihijatrijski poremećaji opisuju se u gotovo 70% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE). Novi klasifikacijski kriteriji za neuropsihijatrijski SLE obuhvaćaju definicije za 19 sindroma s karakterističkim kliničkim, laboratorijskim i slikovnim prikazima. Bolje dijagnostičke mogućnosti, posebno sli-

kovne metode, pružaju nove podatke o nekim stanjima: demijelinizacijskim promjenama u sklopu SLE, neuropsihijatrijskim oštećenjima povezanim s antifosfolipidnim sindromom. Temeljem neuropsihologijskog testiranja sve se češće postavlja dijagnoza kognitivnog deficita, kao najčešćeg psihijatrijskog poremećaja.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, neuropsihijatrijski poremećaj, demijelinizacijske bolesti, kognitivni poremećaj

Summary

Neurologic and psychiatric disorder is reported in up to 70% of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). New classification criteria for neuropsychiatric SLE define 19 syndromes with characteristic clinical features, laboratory findings and imaging. Better diagnostic possibilities, particularly imaging methods reveal

new data on some conditions: demyelinating disorders in patients with SLE, neuropsychiatric disorders associated with antiphospholipid syndrome. Based on neuropsychological examination the diagnosis of cognitive dysfunction, most common psychiatric impairment, is more often established.

Keywords

systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric disorder, demyelinating disease, cognitive dysfunction

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) multisistemska je autoimuna bolest u čijoj su se kliničkoj slici davno prepoznala neuropsihijatrijska očitovanja bolesti te su neurološke i psihijatrijske lezije uvrštene u kriterije za klasifikaciju SLE (1). Razvojem spoznaja o naravi oštećenja, različitosti kliničke slike te dijagnostičkih, posebno slikovnih, mogućnosti, stvorila se potreba za novim klasifikacijskim kriterijima koji su objavljeni 1992. godine pod naslovom *The American College of Rheumatology (ACR) nomenclature and classification criteria for neuropsychiatric SLE*. U dokumentu su sadržane definicije za neuropsihijatrijske sindrome u SLE, s popisom 19 tipičnih kliničkih slika, laboratorijskim nalazima te slikovnim dijagnostičkim prikazima (tablica) (2).

Neurološka i psihijatrijska oštećenja pojavljuju se u gotovo 70% bolesnika sa SLE, bilo kada tijekom bolesti, mogu zahvatiti središnji i periferni živčani sustav. Neurološka očitovanja koja se opisuju su epileptički na-

padaji (grand mal, petit mal, fokalni, temporalni), moždani udar, glavobolja, transverzalni mijelitis, kranijalna i periferna neuropatija. Glavobolja je česta manifestacija bolesti, a opisuje se u 40% bolesnika. Kranijalna ili periferna neuropatija nalaze se u 10 do 15% bolesnika sa SLE. Kranijalna neuropatija može se očitovati ptozom, oftalmoplegijom, senzornim deficitom facijalnog živca. Periferne neuropatije su najčešće senzorne, katkada sa slikom multiplog mononeuritisa (3-6).

U bolesnika sa SLE angiopatija malih krvnih žila predominantni je krvožilni poremećaj u živčanom sustavu. Obilježena je proliferacijom stanica intime, fibrozom, mukoidnom hiperplazijom i hijalinizacijom, trombozom, manjim infarktima, krvarenjima, nekrozom bijele tvari i perivaskularnim upalnim infiltratima. Opisuju se i promjene na velikim krvnim žilama, koje mogu dovesti do okluzije žile uslijed ubrzane ateroskleroze, koagulopatije u sklopu antifosfolipidnog sindroma, ali i

embolija. Cerebralna embolija može biti posljedica mitralnog oštećenja u sklopu Libman-Sacksova endokarditisa, a opisuje se u 46% bolesnika sa SLE i infarktom. Intracerebralna hemoragija nalazi se u 0,4% do 7% bolesnika sa SLE, ali je odgovorna za približno 15% svih moždanih udara (1-4,7-9).

Dvadesetak protutijela otkriveno je u serumu ili cerebrospinalnoj tekućini bolesnika sa SLE, koja se klasificiraju u dvije skupine. Autoantitijela prema komponentama mozga predstavljaju: antineuronska protutijela, tzv. protutijela reaktivna s mozgom (brain reactive autoantibodies, BRAA), protutijela protiv anti-N-metil-D-aspartat-receptora (antiNMDA), antineurofilamentna protutijela itd. Sistemska autoantitijela su: antifosfolipidna/antikardiolipinska protutijela, lupusni antikoagulant, anti-beta2-glikoprotein 1, antiribosomalna P protutijela (anti-P), anti Ro-protutijela, anti Sm-protutijela, protutijela protiv endotelinih stanica (AECA), protutijela protiv serinske proteinaze 3 (anti-PR3/C-ANCA), anti-NEDD5 protutijela, autoantitijelo Burden. Postoji povezanost pojedinih protutijela s lupusnim entitetima: npr. BRAA su povezana s psihozom i epilepsijom, antiNMDA s kognitivnom disfunkcijom i depresijom. Diamond i suradnici su pokazali da anti ds-DNA-protutijela bolesnika sa SLE križno reagiraju s neuronskim glutamatnim receptorima (NR2) u mozgu te ta protutijela posreduju apoptotičku smrt neurona *in vitro* i *in vivo*, a posreduju i neke nonvaskulitičke poremećaje središnjeg živčanog sustava (10-13).

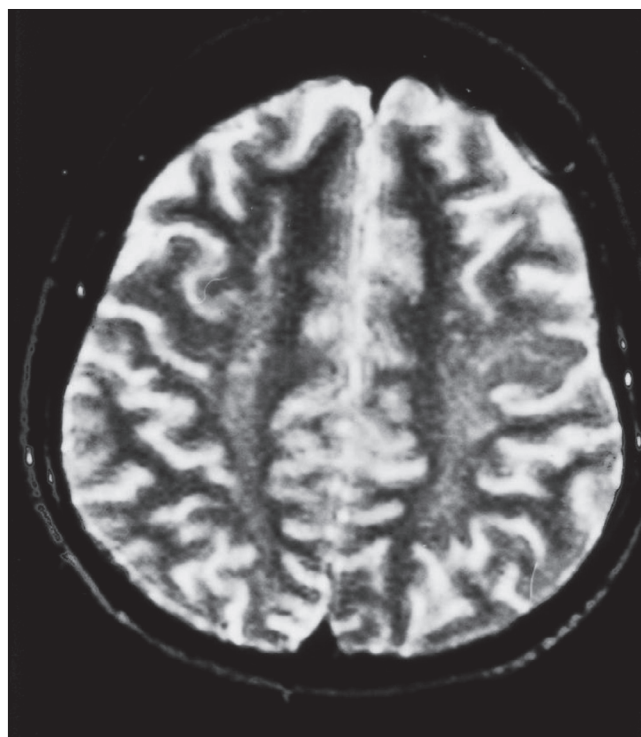
Dijagnostički postupak u bolesnika sa SLE i sumnjom na oštećenja živčanog sustava često obuhvaća različite laboratorijske i slikovne metode. Premda je za SLE posebno karakterističan nalaz velikog broja autoantitijela, a neka se od njih i povezuju s neurološkim oštećenjem, niti jedno autoantitijelo u serumu ili cerebrospinalnom likvoru ne smatra se dijagnostičkim testom. Najmoćnija dijagnostička metoda u diferencijalnoj dijagnozi SLE s neurološkom ili psihijatrijskom kliničkom slikom jest magnetska rezonancija. Tipovi lezije bijele tvari su: 1. male točkaste lezije prikazane magnetskom rezonancijom dominantno u periventrikularnoj i subkortikalnoj bijeloj tvari; 2. demijelinizirajući plakovi u mozgu i moždanom deblu; 3. lezije optičkih živaca i spinalne moždine ako se proteže kroz dva kralješka ili više, kao u Devicovu sindromu; 4. ekstenzivne lezije bijele tvari prikazane magnetskom rezonancijom ili kompjutoriziranim tomografijom, u mozgu ili moždanom deblu, reverzibilne u nekim slučajevima, uslijed edema ili malih konfluirajućih lezija. Magnetska rezonancija pokazala se korisnom i u evaluaciji bolesnika sa SLE koji nemaju jasne neurološke i psihijatrijske simptome. U funkcijskom neurološkom oslikavanju, uspoređivane su tehnike magnetske rezonancije, SPECT i MR-FLAIR koji se pokazao vrlo osjetljivim. SPECT je osjetljiva me-

Tablica. Definicije slučajeva neuropsihijatrijskih sindroma u SLE (2)
Table. Definitions of neuropsychiatric syndrome cases in SLE (2)

Neuropsihijatrijski sindromi
Akutno stanje konfuzije
Akutna upalna demijelinizirajuća
Poliradikuloneuropatija (sindrom Guillain-Barre)
Anksiozni poremećaj
Aseptički meningitis
Autonomni poremećaj
Cerebrovaskularna bolest
Kognitivni poremećaj
Sindrom demijelinizacije
Glavobolja
Mononeuropatija (jednog živca/multipla)
Afektivni poremećaj
Poremećaj kretanja (koreja)
Mijastenija gravis
Mijelopatija
Kranijalna neuropatija
Pleksopatija
Polineuropatija
Psihoza
Epilepsija i epileptički poremećaji

Slika. T2-aksijalna snimka magnetske rezonancije, koja prikazuje multiple bilateralne promjene bijele tvari u bolesnice sa sistemskim eritemskim lupusom i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom

Figure. T2-axial MR image, showing multiple bilateral changes of white matter in female patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome



toda za otkrivanje moždanih područja s poremećenom perfuzijom (6,9-11,14-15).

Postoje mnogi prikazi demijelinizacijskih lezija u bolesnika sa SLE, koje mogu predstavljati poteškoće u diferencijalnoj dijagnozi prema multiploj sklerozi, posebno u bolesnika koji imaju antifosfolipidna protutijela. Premda se temeljem nalaza magnetske rezonancije stanja katkada ne mogu razlikovati, potrebno je poduzeti sve mogućnosti u postavljanju dijagnoze radi što ranije terapijske odluke. U sklopu definicija neuropsihijatrijskih sindroma u SLE Američkog koledža za reumatologiju (ACR), prikazuju se 2 entiteta s demijelinizacijom: sindrom demijelinizacije i mijelopatija (2,8).

Sindrom demijelinizacije definiran je kao akutni ili remitirajući demijelinizirajući encefalomijelitis s dokazima diskretnih neuroloških lezija koje se opažaju na različitim mjestima, u tijeku bolesti. Dijagnostički kriteriji za to stanje uključuju: 1. multiple diskretne areje oštećenja bijele tvari unutar središnjeg živčanog sustava uzrokujući slabost i gubitak osjeta u jednom ili više udova; 2. transverznu mijelopatiju; 3. optičku neuropatiju;

4. diplopiju uslijed izoliranih živčanih paraliza ili internuklearne oftalmoplegije; 5. bolest moždanog debla s vrtoglavicom, povraćanjem, ataksijom, dizatrijom ili disfagijom; 6. druge kranijalne živčane paralize. Dijagnoza se može postaviti ako se ispune dva ili više od spomenutih kriterija, a svaki se pojavljuje u različitim razdobljima ili se jedan kriterij pojavljuje u najmanje dvije zgrade (2).

Mijelopatija se definira kao poremećaj spinalne moždine a obilježena je paraparezom koja brzo napreduje i/ili senzornim gubitkom s dokazanom visinom motorne ili senzorne moždine (može biti transverzalna) i/ili zahvaćanjem sfinktera. Stanje obično brzo napreduje (sati ili dani) uz jedan ili više sljedećih dijagnostičkih kriterija: 1. bilateralna slabost nogu uključujući i ruke ili bez njih (paraplegija/kvadruplegija), što može biti asimetrično; 2. senzorni poremećaj s visinom lezije moždine sličnom onoj koja odgovara motornoj slabosti s disfunkcijom crijeva i mjehura, ili bez nje (2,8-9).

Kognitivni poremećaj

Psihijatrijski poremećaj, osobito psihoza i depresija davno su prepoznata očitovanja SLE, a navodi se njihova povezanost s antiribosomnim protutijelima P u serumu bolesnika (16). Kognitivni poremećaj opisuje se u visokom postotku bolesnika sa SLE. U poznatoj studiji neurokognitivne funkcije u SLE, značajan kognitivni poremećaj ustanovljen je u više od 80% bolesnika sa SLE s aktivnim ili inaktivnim neuropsihijatrijskim očitovanjima, ali i u 42% bolesnika koji nikada nisu imali neuropsihijatrijske manifestacije. Nasuprot tome kognitivni poremećaj utvrđen je u 17% bolesnika s reumatoidnim artritisom i 14% kontrolnih bolesnika (17).

Antifosfolipidna protutijela smatraju se faktorom rizika za razvoj kognitivnog poremećaja, a prisutnost antikardiolipinskih protutijela u cerebrospinalnoj tekućini može utjecati na neurološko oštećenje. U bolesni-

ka sa SLE koji su imali trajno povišenu razinu IgG-kardiolipinskih protutijela, dokazana je slabija kognitivna funkcija. Također je prikazano da anti-DNA protutijela križno reagiraju s NMDA-receptorima te posreduju oštećenje koje utječe na kognitivni gubitak (6,17-18).

Budući da je propisno neuropsihologijsko testiranje važna metoda u evaluaciji kognitivne disfunkcije, Američki koledž za reumatologiju preporuča jednosatno testiranje kojim se zajedno s dodatnim testovima dokazuje kognitivni deficit u bolesnika sa SLE (2).

Buća i suradnici opisuju promjene snimljene magnetskom rezonancijom u svih 10 bolesnika s kliničkim i laboratorijskim značajkama neuropsihijatrijskog SLE (najčešća bila je kortikalna atrofija u 8 bolesnika), dok je kognitivna disfunkcija dokazana u 9 bolesnika temeljem neuropsihologijskog ispitivanja (19).

Novija istraživanja

Noviji podaci pokazuju da se najraniji znakovi oštećenja središnjeg živčanog sustava u bolesnika sa SLE povezuju s poremećajem mirisa, pa bi ispitivanje olfaktorne funkcije moglo pomoći u ranom postavljanju

nju dijagnoze neurološkog oštećenja u bolesnika sa SLE. Osjećaj mirisa smanjen je u bolesnika sa SLE, a stupanj deficita korelira s aktivnošću bolesti i zahvaćanjem živčanog sustava (20-21).

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (APS) je poremećaj koji se očituje recidivima arterijske i/ili venske tromboze, poremećajima trudnoće povezanim s pozitivnim nalazom lupusnog antikoagulansa i drugih antifosfolipidnih protutijela. Vegetacije srčanih valvula, livedo retikularis, glavobolje s karakteristikama migrene, Coombs-pozitivna hemolitička anemija mogu se vidjeti u nekih bolesnika. Zahvaćanje središnjeg živčanog sustava vrlo je

karakteristično kliničko očitovanje APS, a uključuje arterijske i venske tromboze, psihijatrijske poremećaje i različite netrombotičke neurološke sindrome. Bolesnici koji uz APS imaju kliničku sliku SLE ili druge autoimune bolesti ispunjavaju uvjete koji definiraju stanje kao sekundarni APS (primarni APS nema pridružene sistemske autoimune bolesti). Neurološka očitovanja koja se opisuju u APS su cerebralni ishemički događaji, epi-

lepsijsa, demencija, kognitivni poremećaji, glavobolje, psihijatrijski poremećaji, koreja, stanja nalik multiploj sklerozi, transverzalni mijelitis, oštećenja oka. Karakteristični laboratorijski poremećaj u APS uključuje trajno povišene vrijednosti protutijela protiv anionskih fosfolipida (antikardiolipinska protutijela, antifosfatidilserin) ili proteina u plazmi kao beta-2 glikoprotein te dokaz cirkulirajućeg antikoagulansa (LAC). Hiperkoagulabilno stanje u APS tumači se ulogom protutijela usmjerenih prema koagulacijskim faktorima, aktivacijom trombocita i vaskularnog endotela, reakcijom protutijela protiv lipoproteina niske gustoće, što predstavlja predispoziciju za aterosklerozu i miokardni infarkt (9,22-23).

U boljoj procjeni rizika kod bolesnika potrebno je odrediti cjelokupni profil antifosfolipidnih protutijela. Pri-

druženi laboratorijski poremećaji koji se mogu utvrditi su produženo parcijalno tromboplastinsko stanje, lažno-pozitivni VDRL-test i trombocitopenija. Dokaz antifosfolipidnih protutijela je važan, jer bolesnici, zbog recidiva tromboza, zahtijevaju dugotrajno antikoagulantno liječenje. Rizik za recidivirajuću trombozu u mladih bolesnika s antifosfolipidnim protutijelima osam je puta veći nego u bolesnika bez protutijela (23-26). Premda su multipla skleroza, APS i SLE definirani entiteti, među tim stanjima može postojati poteškoća u diferencijalnoj dijagnozi. Zato se u bolesnika mora brižljivo ispitati povijest bolesti, a u bolesnika sa slikom multiple skleroze odrediti antinuklearna i antifosfolipidna protutijela; u slučaju pozitivnih antifosfolipidnih protutijela, može se pokušati i s primjenom antikoagulantnih lijekova (8,26).

Literatura

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
2. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1992;42:599-608.
3. Feinglass E, Arnett F, Dorsch C. et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* (Baltimore) 1976;55:323-39.
4. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:605-18.
5. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2006;73:639-45.
6. Čikeš N. Central nervous system involvement in systemic connective tissue diseases. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:311-7.
7. Hinchey J, Sila C. Cerebrovascular complications of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:293-316.
8. Ferreira S, D'Cruz D, Hughes G. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where we stand? *Rheumatology* 2005;44:434-42.
9. Čikeš N, Bosnić D, Sentić M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:905-12.
10. Senecal J, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search of a disease. *J Rheumatol* 2004;31:2093-8.
11. Jennekans FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms in clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:619-30.
12. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:297-325.
13. Diamond B, Volpe Bruce T. Antibodies and brain disease: A convergence of immunology and physiology. *Plos Med* 2006;December;3(12):E 498.
14. Padovan M, Locaputo A, Rizzo N. et al. Il neuroimaging funzionale nella valutazione del coinvolgimento neurologico in corso di lupus eritematoso sistemico. Risultati preliminari. *Reumatismo* 2004;56:24-30.
15. Bosma G, Steens S, Petropoulos H. et al. Multisequence magnetic resonance imaging study of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3195-202.
16. Yoshio T, Hirata D, Onda K. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:34-9.
17. Denburg S, Denburg J, Carbotte R. et al. Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:815-31.
18. Kowal C, DeGiorgio L, Nakaoka T. et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity* 2004;21:179-88.
19. Buća A, Perković D, Martinović-Kaliterna D, Vlastelica M, Titlić M. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Diagnostic and Clinical Features According to Revised ACR Criteria. *Coll Antropol* 2009;33:221-8.
20. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Jul 12. (Epub ahead of print).
21. Shoenfeld N, Agmon-Levin N, Flitman-Katzman I. The sense of smell in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:1484-1487.

22. Harris E. Syndrome of the Black Swan. *Br J Rheumatol* 1987;26:324-6.
23. Sanna G, Bertolaccini M, Cuadrado M. et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* (Oxford) 2003;42:200-13.
24. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C. et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147-52.
25. Brey R, Hart R, Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;41:1190-6.
26. Cuadrado M, Wakefield K, Sanna G. Multiple sclerosis and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: a common differential diagnosis? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:652-3.