

Anna Bogaczewicz<sup>1</sup>, Tomasz Sobów<sup>1</sup>,  
Jarosław Bogaczewicz<sup>2</sup>, Jakub Ząbek<sup>3</sup>,  
Przemysław Bieńkowski<sup>4</sup>, Jan Kowalski<sup>5</sup>, Ewa Robak<sup>2</sup>,  
Anna Sysa-Jędrzejowska<sup>2</sup>, Anna Woźniacka<sup>2</sup>

Received: 16.05.2013

Accepted: 17.09.2013

Published: 29.11.2013

## Zaburzenia psychiczne w toczeniu rumieniowatym układowym

Mental disorder in systemic lupus erythematosus

<sup>1</sup> Zakład Psychologii Lekarskiej UM w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi

<sup>3</sup> Zakład Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii w Warszawie

<sup>4</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii, Wydział Farmakologii UM w Warszawie

<sup>5</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej UM w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Bogaczewicz, Zakład Psychologii Lekarskiej Katedry Nauk Humanistycznych UM w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 630 15 73, 632 25 94, faks: 42 630 15 73, e-mail: anna.bogaczewicz@umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*, SLE) jest chorobą tkanki łącznej, rozwijającą się na podłożu autoimmunizacji. Objawy kliniczne SLE są związane z występowaniem nie tylko wykwitów skórnych, ale również dolegliwości ze strony narządów wewnętrznych, a także zaburzeń hematologicznych oraz o charakterze neuropsychiatrycznym. Patogeneza NPSLE (*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*) jest złożona, próbuje się ją wyjaśniać wytwarzaniem autoprzeciwciał oraz odkładaniem się kompleksów immunologicznych, czego następstwem jest cytotoksyczne uszkodzenie neuronów, jak również nieprawidłową ekspresją mediatorów zapalnych i napływem komórek zapalnych, zaburzeniami naczyniowymi i skłonnością do zakrzepów. Całkowita częstość występowania NPSLE jest szacowana na 56,3% pacjentów z SLE. Najczęściej występującymi zaburzeniami psychicznymi u chorych na toczeń rumieniowaty są zaburzenia nastroju, lękowe, poznawcze oraz świadomości. Istotnym aspektem są także polekowe zaburzenia psychiczne. W podejściu terapeutycznym wobec pacjentów z NPSLE o nieznacznej aktywności choroby i/lub nieznacznym stopniu zmian narządowych stosuje się glikokortykosteroidy w niskich dawkach oraz – w zależności od potrzeb – leki przeciwłękowe, przeciwdepresyjne, niekiedy kwas walproinowy, karbamazepinę, lamotryginę i preparaty przeciwpsychotyczne. W profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z grupy ryzyka stosuje się kwas acetylosalicylowy.

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy, toczeń neuropsychiatryczny, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nastroju, zaburzenia poznawcze

### Summary

The systemic lupus erythematosus (SLE) is a connective tissue disorder, being developed on the basis of the autoallergy. Clinical symptoms of SLE are connected not only with the occurrence of cutaneous exanthemata, but can also manifest itself with the row of symptoms on the part of internal organs, with haematologic distempers and symptoms about the neuropsychiatric character. The pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) is complicated and one tries to become clear her with the production of autoantibodies and with the postponement himself antigen–antibody complexes, what a succession is the cytotoxic damage of neurons, an irregular expression of inflammatory mediators and an influx of inflammatory cells, vascular distempers and an inclination to thrombuses.

The entire frequency of the occurrence NPSLE is estimated on 56.3% patients with SLE. Most often mental disorders in patients with lupus erythematosus are mood disorder, anxiety disorder, cognitive disorders and consciousness clouding. An essential aspect there are also drug-induced mental trouble. In the therapeutic approach in the therapy of NPSLE about the slight activity of the disease and/or the slight degree of organ changes complies glucocorticoids in low doses and depending on needs medicines counterphobic, antidepressant, sometimes the valproic acid, the carbamazepine, the lamotrigine and anti-psychotic preparations. In the antithrombotic prophylaxis at ill from the risk population the acetylsalicylic acid complies.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, mental disorders, mood disorders, cognitive disorders

**T**oczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*, SLE) jest chorobą tkanki łącznej, rozwijającą się na podłożu autoimmunizacji. W jej patomechanizmie ważną rolę odgrywają czynniki genetyczne<sup>(1,2)</sup>, utrata tolerancji wobec własnych antygenów i następcza produkcja autoprzeciwciał oraz upośledzenie usuwania kompleksów immunologicznych<sup>(3)</sup>.

Częstość występowania SLE wynosi 30–50/100 000 osób w populacji. Ocenia się, że w Europie występuje u 500 000 osób, zaś w Stanach Zjednoczonych u 250 000; większość pacjentów stanowią kobiety w wieku rozrodczym<sup>(4)</sup>.

W związku z bogatą i różnorodną symptomatologią kliniczną zostały wprowadzone kryteria klasyfikacyjne SLE<sup>(5)</sup> (tabela 1).

Objawy kliniczne toczenia rumieniowatego układowego są związane z występowaniem wykwitów skórnych (u 61% pacjentów)<sup>(6)</sup> w postaci wykwitów rumieniowych w kształcie motyla na twarzy (u 31,1% pacjentów)<sup>(7)</sup> i/lub ognisk rumieniowo-bliznowaciejących z rogowaceniem mieszkowym (7,8%)<sup>(7)</sup>, nadwrażliwości na światło słoneczne/ultrafioletowe (22,9–35%)<sup>(6,7)</sup> i nadżerek na błonach śluzowych jamy ustnej (12,5–25%), szczególnie podniebienia twardego. Toczeń może manifestować się szeregiem objawów ze strony narządów wewnętrznych<sup>(6)</sup>, w tym zapaleniem/bólami stawów (94%), zapaleniem błon surowiczych (43%), zajęciem nerek (31%), objawami neuropsychiatrycznymi (56%)<sup>(8)</sup> oraz zaburzeniami hematologicznymi, takimi jak anemia, trombocytopenia, leukopenia i limfopenia. Obecnie wskazuje się, że nie należy rozpoznawać SLE, jeżeli nie stwierdza się zaburzeń immunologicznych, tzn. nie jest spełnione kryterium 10. lub 11.

Przebieg SLE jest trudny do przewidzenia, jednak odpowiednia diagnostyka i właściwe leczenie wpłynęły na poprawę dawniej niekorzystnego rokowania<sup>(9)</sup>. Ryzyko zgonu w przebiegu SLE według Urowitza przyjmuje rozkład dwuszczytowy, w zależności od czasu trwania choroby, w którym wczesna śmiertelność, do roku od rozpoznania, warunkowana jest zmianami nerkowymi i współwystępującymi infekcjami, natomiast jej późniejszy wzrost, po roku trwania choroby, związany jest z zawałem serca na podłożu miażdżycy<sup>(10)</sup>.

W przypadku SLE rozpoznanie różnicowe obejmuje szereg jednostek chorobowych. Zmiany skórne na twarzy

różnicuje się m.in. z toczką zapaleniem skóry, trądzikiem różowatym i wielopostaciowymi osutkami świetlnymi. Szczególnie trudna jest diagnostyka przypadków pozbawionych zmian skórnych. Typowym przykładem może być młoda pacjentka z gorączką, złym samopoczuciem, bólami stawów i leukopenią. Inna możliwość to młoda pacjentka z zapaleniem opłucnej o nieustalonej etiologii i leukopenią (zazwyczaj rzędu wielkości 2000–4000/mm<sup>3</sup>) lub z kłębuszkowym zapaleniem nerek bez nadciśnienia tętniczego<sup>(9)</sup>. W podstawowej diagnostyce różnicowej SLE uwzględnia się inne autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie wsierdzia,

|  |
|--|
| 1. Rumień w kształcie motyla na twarzy   |
| 2. Toczeń krążkowy (DLE)   |
| 3. Nadwrażliwość na światło słoneczne  |
| 4. Nadżerki na błonach śluzowych jamy ustnej   |
| 5. Bóle/zapalenie stawów   |
| 6. Zapalenie opłucnej lub osierdzia  |
| 7. Zmiany nerkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymujący się białkomocz &gt;0,5 g/dobę lub &gt;3+</li> <li>• obecność komórkowych wałeczków w moczu</li> </ul>  |
| 8. Zmiany w układzie nerwowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• napady drgawkowe</li> <li>• zaburzenia psychiatryczne (po wykluczeniu przyczyn polekowych, metabolicznych)</li> </ul>  |
| 9. Zaburzenia hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą</li> <li>• leukopenia &lt;4000/μl, stwierdzana co najmniej dwukrotnie</li> <li>• limfopenia &lt;1500/μl, stwierdzana co najmniej dwukrotnie</li> <li>• małopłytkowość &lt;100 000/μl</li> </ul>  |
| 10. Zaburzenia immunologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała anti-dsDNA</li> <li>• przeciwciała anti-Sm</li> <li>• przeciwciała antyfosfolipidowe – na podstawie stwierdzenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– przeciwciała antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG i/lub</li> <li>– antykoagulantu toczniowego wykrytego standardową metodą i/lub</li> <li>– fałszywie dodatniego wyniku testu kitowego, utrzymującego się co najmniej 6 miesięcy</li> </ul> </li> </ul> |
| 11. Nieprawidłowe miana przeciwciał przeciwdądrowych   |

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne SLE

kłębuszkowe zapalenie nerek, chorobę posurowiczą oraz SLE indukowany lekami. We wczesnym etapie choroby kryteria ACR nie zawsze są spełnione i takie przypadki sprawiają największą trudność diagnostycznych. Powtarzanie badań serologicznych w kierunku anty-dsDNA i/lub anty-Sm oraz uważna obserwacja pacjenta pozwalają na właściwe różnicowanie. Z kolei objawy neuropsychiatryczne są szczególnie trudne do diagnostyki.

W związku z występującymi trudnościami rozpoznania objawów neuropsychiatrycznych ACR zaproponowało 19 objawów tocznia neuropsychiatrycznego (*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*, NPSLE), które zostały dokładnie zdefiniowane (tabela 2)<sup>(11)</sup>.

Szacuje się, że objawy neuropsychiatryczne występują u 50% pacjentów przed ustaleniem rozpoznania tocznia, lecz jeżeli izolowane zaburzenia psychiczne poprzedzają rozpoznanie tej choroby o dwa lata, to należy poszukiwać ich przyczyny niezależnie od SLE, obserwując chorego w kierunku rozpoznania pierwotnego zaburzenia psychicznego<sup>(13)</sup>. Pomimo że przedstawiane częstości występowania objawów neuropsychiatrycznych w pracach poszczególnych autorów są zróżnicowane, to w jednej z ostatnio przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że najczęstsze są zaburzenia nastroju i dotyczą 20,7% chorych na NPSLE; zaburzenia poznawcze występują u 19,7% pacjentów, zaburzenia lękowe – u 6,4%, zaburzenia psychotyczne – u 4,6%, a zaburzenia świadomości – u 3,4%<sup>(8)</sup>. Całkowita częstość występowania NPSLE jest szacowana na 56,3% chorych z SLE<sup>(8)</sup>. W badaniach prowadzonych u pacjentów z SLE leczonych w Klinice Dermatologii i Wenerologii w Łodzi zaburzenia depresyjne stwierdzono u 11,5%, zaburzenia poznawcze – u 9,2%, zaburzenia lękowe – u 7,6%, a zaburzenia psychotyczne – u 1,9% badanych<sup>(12)</sup>.

Podłoże patomorfologiczne NPSLE objawia się: wielogniskowymi mikrozawałami mózgu, zawałami, krwotokami, zanikiem kory mózgowej, demielinizacją

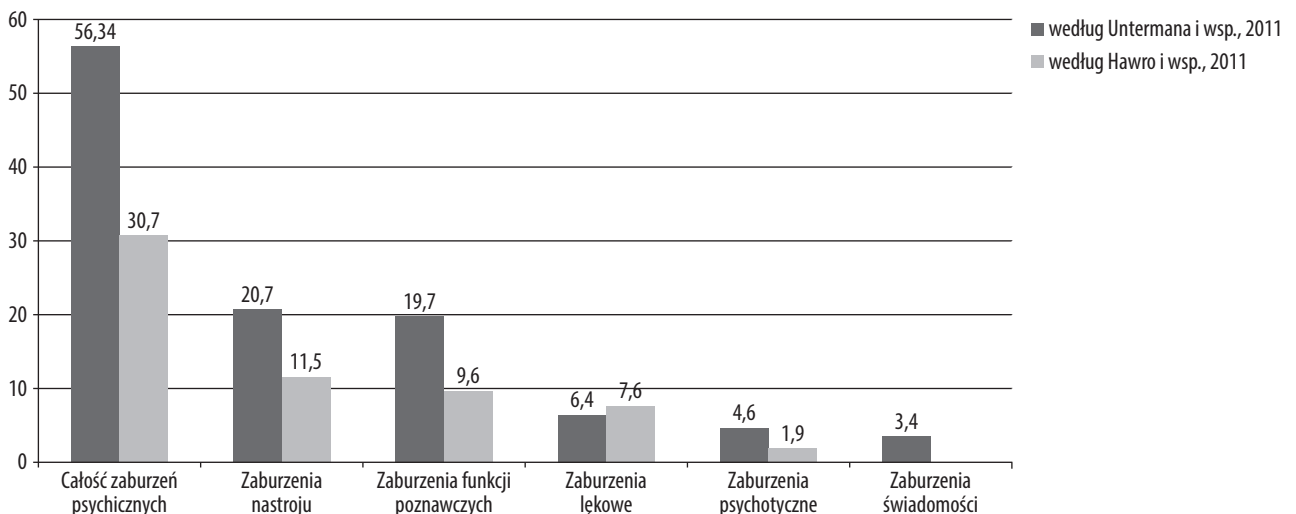
|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Objawy psychiatryczne</b> | <b>1. Zaburzenia nastroju</b><br><b>2. Zaburzenia funkcji poznawczych</b><br><b>3. Zaburzenia lękowe</b><br><b>4. Zaburzenia psychotyczne</b><br><b>5. Zaburzenia świadomości</b>  |
| <b>Objawy neurologiczne</b>  | 6. Zespół Guillaina-Barrégo<br>7. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych<br>8. Zespół mózgowo-naczyniowy<br>9. Zespół demielinizacyjny<br>10. Bóle głowy<br>11. Mononeuropatie<br>12. Poprzeczna mielopatia<br>13. Zaburzenia ruchowe<br>14. Miastenia<br>15. Neuropatie nerwów czaszkowych<br>16. Neuropatia autonomiczna<br>17. Pleksopatia<br>18. Uszkodzenie splotów nerwowych<br>19. Drgawki |

Tabela 2. Zaburzenia neuropsychiatryczne w SLE

niedokrwienną oraz obszarową demielinizacją podobną do stwardnienia rozsianego<sup>(14)</sup>.

Patogenezę NPSLE próbuje się wyjaśniać wytwarzaniem autooprzeciwciał oraz odkładaniem się kompleksów immunologicznych, czego następstwem jest cytotoksyczne uszkodzenie neuronów, nieprawidłową ekspresją mediatorów zapalnych i napływem komórek zapalnych, zaburzeniami naczyniowymi i skłonnością do zakrzepów<sup>(13,14)</sup>. Trudności sprawia określenie parametrów laboratoryjnych, które odzwierciedlałyby patogenezę choroby i spełniały funkcję markera rozpoznawczego NPSLE i/lub markera aktywności. Obecnie znane biomarkery NPSLE są niespecyficzne i wskazują jedynie na proces zapalny, aktywację mikrogleju, zmiany niedokrwienne, stres oksydacyjny, dysfunkcję mitochondrialną oraz przełamanie bariery krew-mózg<sup>(13,15)</sup>.

Spośród 116 zidentyfikowanych w SLE autooprzeciwciał<sup>(16)</sup> przynajmniej kilkanaście wykryto u chorych na NPSLE<sup>(17)</sup>.



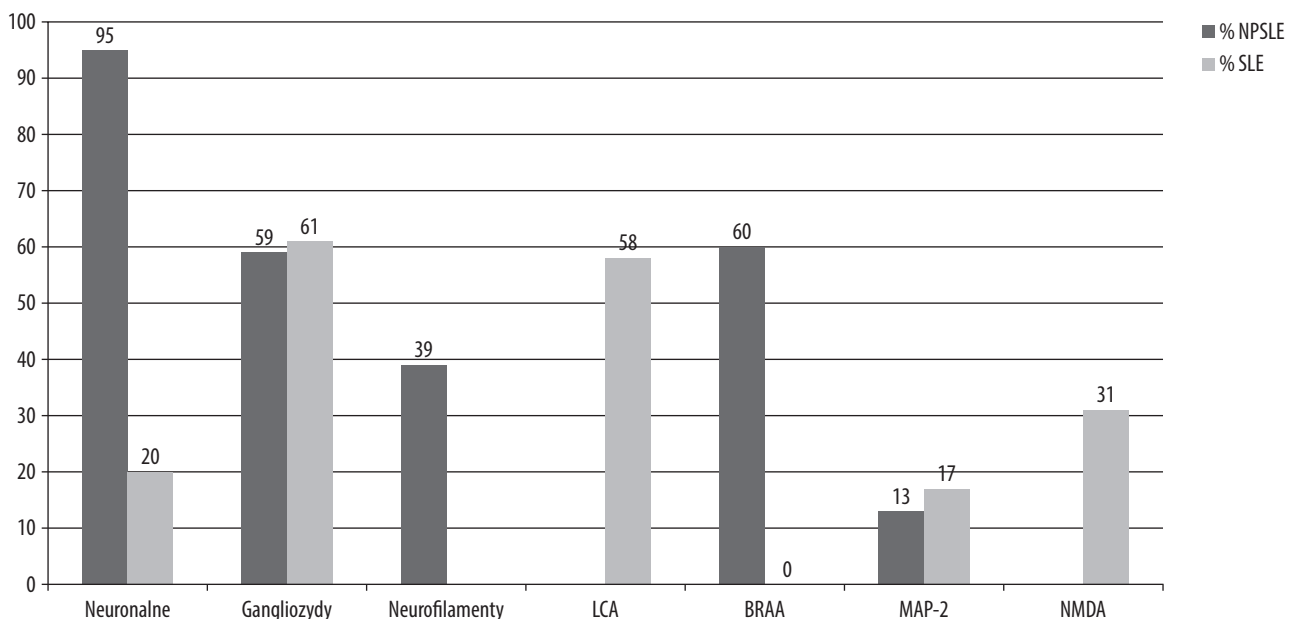
170 Rys. 1. Zestawienie częstości występowania poszczególnych zaburzeń psychicznych w NPSLE wyrażone w procentach [%]<sup>(8,12)</sup>

Szereg autoantygenów identyfikowanych w toczeniu neuropsychiatrycznym obejmuje zarówno grupę antygenów swoistych dla tkanki nerwowej, jak i występujących poza tkanką nerwową. Pośród antygenów tkanki nerwowej związanych z NPSLE wyróżnia się antygeny neuronalne<sup>(18)</sup>, gangliozydy<sup>(19)</sup>, neurofilamenty<sup>(20)</sup>, przeciwciała limfocytotoksyczne<sup>(21)</sup>, glejowe włóknkowe kwaśne białko<sup>(22)</sup>, BRAA (*brain-reactive abs*)<sup>(23)</sup>, MAP-2 (*microtubule-associated protein 2*)<sup>(24)</sup>, NMDA (*N-methyl-D-aspartate receptors abs*)<sup>(25)</sup>. W grupie antygenów związanych z NPSLE, ale nieswoistych dla tkanki nerwowej, zidentyfikowano LAC (*lupus anticoagulant*)<sup>(26)</sup>, Sm<sup>(27)</sup>,  $\beta$ 2-GPI ( $\beta$ 2-glycoprotein I), AECA (*anti-endothelial abs*)<sup>(28)</sup>, antygeny fosfolipidowe<sup>(29)</sup>, Ro<sup>(30)</sup>, rybosomalne białko P<sup>(31)</sup>, NEDD-5<sup>(32)</sup>. Należy zauważyć, że niezależnie od auto-przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom tkanek układu nerwowego autoprzeciwciała skierowane przeciwko komórkom śródbłonka mogą przyczyniać się do mikroangiopatii w obrębie centralnego układu nerwowego (CUN)<sup>(33)</sup>. Z kolei markerowe dla SLE anty-dsDNA mogą krzyżowo reagować z podjednostkami NR2A i NR2B receptora N-metylo-D-asparaginianowego i powodować apoptozę neuronów<sup>(34)</sup>. Obecnie mniejsze znaczenie w diagnostyce NPSLE jest przypisywane auto-przeciwciałom skierowanym przeciwko rybosomalnemu białku P, ponieważ w jednej z ostatnich metaanaliz wykazano, że choć występują one u 1/3 pacjentów z NPSLE, to jednak mogą być obecne u 15–25% chorych bez objawów neuropsychiatrycznych<sup>(15)</sup>. W związku z faktem, że nieuszkodzona bariera krew–mózg zapobiega biernemu przenikaniu cząstek z krwi do CUN, nie został w pełni wyjaśniony udział przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom tkanki nerwowej w rozwoju zmian chorobowych.

Bariera krew–mózg składa się z nieprzepuszczalnego śródbłonka i jego błony podstawnej naczyń krwionośnych oraz z błony granicznej glejowej, wytwarzanej przez wypustki astrocytów protoplazmatycznych. Między komórkami śródbłonka istnieją liczne nieprzepuszczalne połączenia typu obwódki zamykających (*tight junction*), biegnących wzdłuż obwodu komórek, uniemożliwiające przedostawanie się jonów i cząsteczek z krwi do mózgu. Związki takie mogą być transportowane przez cytoplazmę komórek śródbłonka w pęcherzykach transcytarnych, to znaczy wymiana substancji między jego górną i dolną powierzchnią może się odbywać tylko przez transcytozę. Astrocyty protoplazmatyczne, których wypustki przylegają do naczyń krwionośnych i opony miękkiej, wykazują właściwości transcytozy<sup>(35)</sup>.

Rola cytokin w patogenezie NPSLE wydaje się jeszcze mniej sprecyzowana niż znaczenie autoprzeciwciał. Wynika to z ich wielokierunkowego działania i faktu, że są wytwarzane przez różne rodzaje komórek. Badania Trysberga i wsp. wykazały, że u chorych na NPSLE w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) poziomy interleukiny 1 (IL-1) i 6 (IL-6) były podwyższone, natomiast po leczeniu śródoponowe stężenie IL-6 obniżyło się<sup>(36)</sup>. W płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z NPSLE stwierdzono również podwyższone stężenia IFN- $\gamma$  oraz IL-10<sup>(37)</sup>. Ponadto liczba jednojądrowych leukocytów krwi obwodowej charakteryzujących się ekspresją mRNA dla TNF- $\alpha$  oraz poziomy metabolitów tlenu azotu (NO) w PMR korelowały z nasileniem choroby<sup>(37)</sup>.

Kolejnym ogniwem w łańcuchu patogenetycznym w NPSLE jest uszkodzenie naczyń krwionośnych, które może rozwijać się na podłożu mechanizmu zapalnego, zakrzepowego i miażdżycowego. Do zapalenia naczyń



Rys. 2. Zestawienie maksymalnych częstości występowania autoprzeciwciał swoistych dla antygenów tkanki nerwowej w NPSLE i SLE

dochodzi w następstwie odkładania się kompleksów immunologicznych, które aktywują dopełniacz. Zużywanie składników dopełniacza C3 i C4 widoczne jest w przebiegu zaburzeń hematologicznych i tocznia nerkowego<sup>(38)</sup>. W SLE może również występować pobudzenie alternatywnej drogi układu dopełniacza<sup>(39)</sup>. Stwierdzono, że składowa C5a działa jako aktywator neutrofilii<sup>(40)</sup> i makrofagów<sup>(41)</sup>. Ponadto w obecności C5a i IL-6 komórki śródbłonna wytwarzają białko chemotaktyczne dla monocytów (MCP-1)<sup>(42)</sup>. Makrofagi uwalniają czynnik tkankowy<sup>(43)</sup> oraz IL-1 i TNF- $\alpha$ <sup>(44)</sup>, które na komórkach śródbłonna mogą pobudzać ekspresję VCAM-1, ICAM-1<sup>(45)</sup> oraz MCP-1<sup>(46)</sup>. Białko C-reaktywne (CRP) może również pobudzać komórki śródbłonna do ekspresji ICAM, VCAM i selektyny E<sup>(47)</sup>. Ekspresja cząstek przylegania ułatwia rekrutację kolejnych komórek zapalnych. Aktywacja komórek śródbłonna może prowadzić do rozwoju zmian zapalnych naczyń niezależnie od udziału dopełniacza. Proces ten nabiera szczególnego znaczenia przy próbie zrozumienia patogenezы SLE w tych łóżyskach naczyniowych, w których nie występuje fenestracja śródbłonna – tak jak w obrębie CUN, gdzie nieuszkodzona bariera krew–mózg zapobiega odkładaniu się krążących kompleksów immunologicznych.

Zmiany zakrzepowe, rozwijające się w następstwie produkcji przeciwciał fosfolipidowych, które oddziałują z ujemnie naładowanymi kompleksami białkowo-fosfolipidowymi oraz z płytkami krwi i komórkami śródbłonna, stanowią następną przyczynę uszkodzenia naczyń w SLE<sup>(48)</sup>. Dodatkowo czynnik von Willebranda, uwalniany z komórek śródbłonna pod wpływem przeciwciał anti-dsDNA w mechanizmie niezależnym od przeciwciał przeciwfosfolipidowych, może sprzyjać powstawaniu zaburzeń prozakrzepowych<sup>(49)</sup>.

Zmiany miażdżycowe, będące kolejną przyczyną dysfunkcji naczyń w przebiegu SLE, rozwijają się w następstwie uszkodzenia naczyń i hiperlipidemii. U chorych na SLE stwierdza się tzw. toczniowy wzór dyslipoproteinemii, który charakteryzuje się obniżonym stężeniem HDL i podwyższonym stężeniem triglicerydów, podczas gdy stężenie LDL pozostaje w granicach normy lub jest jedynie nieznacznie podwyższone<sup>(50)</sup>.

### MANIFESTACJA KLINICZNA ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH W NPSLE

Leżące u podłoża NPSLE nieprawidłowości prowadzą do rozwoju pięciu grup objawów psychiatrycznych, takich jak: zaburzenia nastroju, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychotyczne oraz zaburzenia świadomości. Należy pamiętać, że w przypadku izolowanego zaburzenia psychicznego, które poprzedzało diagnozę SLE o więcej niż 18 miesięcy, rozpoznanie NPSLE wydaje się wątpliwe, dlatego w diagnostyce różnicowej powinno się wziąć pod uwagę pierwotne zaburzenia psychiczne<sup>(13)</sup>. Podczas wstępnej diagnostyki

podejrzenia tocznia neuropsychiatrycznego można posługiwać się klasyfikacją i opisami ICD-10, z uwzględnieniem w następnym etapie wykluczających czynników/okoliczności i/lub współchorobowości (apendyks A i B).

### ZABURZENIA NASTROJU

Zaburzenia nastroju w NPSLE charakteryzują się albo obniżonym nastrojem oraz istotnie zmniejszonym zainteresowaniem i/lub odczuwaniem przyjemności z wykonywanych czynności (zaburzenia depresyjne), albo nadmiernie uniesionym nastrojem i zwiększonym napędem (zaburzenia maniakalne)<sup>(11)</sup>. Nie zostało w pełni wyjaśnione, czy zaburzenia depresyjne są objawem rozwijającym się w przebiegu tocznia, czy stanowią one reakcję na trudną sytuację, jaką jest choroba. Niewielu lekarzy podejmuje się leczenia depresji u pacjentów z przewlekłymi chorobami reumatycznymi, wychodząc z błędnego założenia, że skoro stan depresyjny jest zrozumiały (w kontekście przewlekłego bólu i postępującej niesprawności), to nie ma sensu jego leczenie, zwłaszcza farmakologiczne<sup>(51)</sup>. Jednak w patogenezы chorób reumatycznych podkreśla się znaczenie przeciwciał przeciwko rybosomalnemu białku P oraz rolę cytokin i osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej<sup>(52)</sup>. Ponadto jedno z badań przeprowadzonych wśród 52 pacjentów z SLE wykazało, że większość chorych charakteryzowała się wyższym poziomem stresu i stosowała mniej skuteczne sposoby radzenia sobie z nim, a także częściej wykazywała objawy depresji w porównaniu z grupą chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz grupą ludzi zdrowych<sup>(53)</sup>. Szacuje się, że objawy depresyjne w przebiegu SLE występują 4 razy częściej niż w populacji ogólnej i mogą dotyczyć 11–39% pacjentów<sup>(54)</sup>. Dokładne określenie częstości występowania depresji u pacjentów z SLE utrudnia stosowanie różnych metod oceny depresji (skale samoopisowe lub wywiady) oraz wykorzystywanie różnych kryteriów diagnostycznych (DSM-IV lub ICD-10)<sup>(13)</sup>. U chorych na SLE istotne jest różnicowanie postaci depresji stanowiącej reakcję na sytuację choroby oraz będącej zaburzeniem niezależnym od ogólnego stanu zdrowia. Rozwój objawów depresyjnych niesie ze sobą ryzyko myśli i/lub zachowań samobójczych. Jarpa i wsp. w swoim badaniu przeprowadzonym wśród 83 pacjentów z SLE u 9,5% chorych wykazali ryzyko samobójcze, co stanowi istotnie wyższy poziom niż w populacji ogólnej<sup>(55)</sup>.

Mania stwierdzana jest u około 3% pacjentów z SLE<sup>(56)</sup>. Zaburzenie może rozwijać się podczas zaostrzenia choroby lub być wynikiem stosowania kortykosteroidów<sup>(57)</sup>. Stan maniakalny może być jednym z pierwszych objawów SLE<sup>(58)</sup>. Epizod maniakalny charakteryzuje się podwyższonym nastrojem lub drażliwością, zdecydowanie nieprawidłowymi dla chorego, utrzymującymi się przez co najmniej 4 kolejne dni.

Część zaburzeń nastroju w NPSLE może być klasyfikowana w grupie organicznych zaburzeń nastroju

w sytuacji, kiedy stwierdza się bezpośredni związek pomiędzy chorobą somatyczną a zaburzeniem nastroju. Obecność choroby somatycznej powinna zostać wykazana niezależnie (tj. przy pomocy odpowiednich badań laboratoryjnych lub wywiadu). Wystąpienie zaburzenia afektywnego należy stwierdzić po zadziałaniu czynnika organicznego i nie może być ono wyrazem reakcji emocjonalnej pacjenta na informację o chorobie. Przed ustaleniem rozpoznania zaburzenia nastroju w przebiegu NPSLE wykluczyć trzeba pierwotne zaburzenia psychiczne (m.in. chorobę afektywną dwubiegunową) oraz zaburzenia nastroju wywołane substancjami psychoaktywnymi i/lub lekami (np. często stosowanymi w leczeniu SLE glikokortykosteroidami i/lub chlorochiną).

Jakkolwiek molekularne mechanizmy i zmiany aktywności szlaków neurotransmisji w patogenezie zaburzeń nastroju w NPSLE nie są wyjaśnione, przynajmniej część z nich można przypisywać procesom zapalnym. W depresji stwierdza się uwalnianie prozapalnych cytokin z pobudzonych makrofagów, białek ostrej fazy z wątroby, osłabienie aktywności komórek NK i limfocytów T, wzrost poziomu krążących cytokin, IL-1, IL-6 i TNF, a także wzrost aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej<sup>(59)</sup>. Stres, który może przyczyniać się do rozwoju depresji, również wpływa na cytokiny, IL-1, IL-6 i TNF<sup>(60)</sup>.

### POLEKOWE ZABURZENIA PSYCHICZNE

W przypadku diagnostyki podejrzenia zaburzeń nastroju indukowanych glikokortykosteroidami warto pamiętać, że zaburzenie określane mianem „psychozy steroidowej” może manifestować się depresją, manią, psychozą i majaczeniem<sup>(61)</sup>. Częstość występowania psychozy steroidowej jest szacowana na 0,9%. Wpływ na jej pojawienie się mogą również wywierać czynniki stresujące, takie jak trudności zawodowe i problemy małżeńskie. Pierwszy epizod zaburzenia rozwija się przeważnie w czasie 1–20 tygodni od rozpoczęcia glikokortykoterapii. Zaburzenia mają najczęściej postać nawracającej depresji i/lub manii, o przebiegu jedno- albo dwubiegunowym<sup>(61)</sup>. Przebieg nawracający zazwyczaj przyjmuje formę dwubiegunową. Mogą wystąpić w nim halucynacje słuchowe i urojenia prześladowcze, szczególnie u młodszych pacjentów<sup>(61)</sup>.

Pojawienie się psychiatrycznych objawów działań niepożądanych, obejmujących nasilenie wskaźników depresji oraz gniewu/wrogości, u pacjentów otrzymujących interferon  $\alpha$  z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wskazuje, że cytokiny poza wpływem na procesy odpornościowe mogą również działać jako neuromodulatory, oddziałując na zachowanie<sup>(62,63)</sup>. Glikokortykosteroidy mogą także indukować zaburzenia psychotyczne przypominające schizofrenię z urojeniami prześladowczymi, halucynacjami słuchowymi oraz zaburzeniami zachowania. Przebieg kliniczny ma charakter pojedynczego epizodu lub nawracający i rozwija się po 2–4 tygodniach od rozpoczęcia glikokortykosteroidoterapii.

Mogą mu towarzyszyć objawy atypowe, takie jak nastrój depresyjny, pobudzenie i postępujące zubożenie kontaktów<sup>(61)</sup>. W patomechanizmie psychozy steroidowej podkreśla się rolę wpływu kortyzolu na układy neuropeptydów i neuromediatorów, takich jak neuropeptyd Y, serotonina, noradrenalina, dopamina, acetylocholina, kortykoliberyna<sup>(59)</sup>.

Poza glikokortykosteroidami również leki przeciwmalaryczne mogą indukować zaburzenia psychiczne u chorych na SLE. Jakkolwiek farmakologiczne mechanizmy działania chlorochiny w rozwoju objawów neuropsychiatrycznych pozostają nie w pełni wyjaśnione, istnieje kilka sugestii ich wytłumaczenia opartych na badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych<sup>(63)</sup>. Wykazano, że chlorochina może bezpośrednio przyłączać się do receptorów dopaminowych i zapobiegać ich internalizacji<sup>(64,65)</sup>. Lek gromadzi się w dopaminergicznym neuronach i w mechanizmie neuroprotekcyjnym może wykazywać pośrednie działanie dopaminergiczne<sup>(66)</sup>.

Leki przeciwmalaryczne są lekami pierwszego rzutu w terapii SLE. Collins i McAllister donoszą o przypadku 15-letniej kobiety z SLE, z nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym, u której wskutek stosowania chlorochiny rozwinęła się psychoza przypominająca objawy po stosowaniu fencyklidyny, manifestująca się ostrym początkiem oraz zmianami osobowości z drażliwością, splątaniem i objawami paranoicznymi, z towarzyszącymi halucynacjami i urojeniami prowadzącymi do stanu katatonii<sup>(67)</sup>.

U szczurów chlorochina pobudza spontaniczną aktywność lokomotoryczną i odwraca katalepsję indukowaną haloperidolem, a u ludzi może prowokować przejściowe zaburzenia ruchowe oraz pozapiramidowe dyskinezy<sup>(68,69)</sup>. Dopaminergiczne właściwości chlorochiny mogą być dalej wzmacniane przez jej efekty antagonistyczne wobec muskarynowych receptorów dla acetylocholiny i pośrednio przez hamowanie szlaku glutaminergicznego<sup>(70)</sup>. Wydaje się więc, że zaburzenia psychiczne pod wpływem chlorochiny mają podłoże wieloprzebiegowe.

### ZABURZENIA POZNAWCZE

Zaburzenia poznawcze w NPSLE definiowane są jako znaczące deficyty dotyczące jednej lub wielu funkcji poznawczych, takich jak uwaga (prosta albo złożona), pamięć (uczenie się i przypominanie), rozumowanie logiczne, funkcje wykonawcze, umiejętności planowania, organizowania i podejmowania decyzji, organizacja przestrzenna, język (płynność słowna, zasób słownictwa) oraz tempo procesów poznawczych. Obniżenie funkcji poznawczych może prowadzić do trudności w funkcjonowaniu społecznym, edukacyjnym i zawodowym. W ramach diagnostyki różnicowej należy potwierdzić u pacjenta jasną świadomość oraz wykluczyć zaburzenia depresyjne, majaczenie, upośledzenie umysłowe i jatrogenne zaburzenia psychiczne spowodowane

przyjmowaniem niektórych leków. Aby ustalić właściwe rozpoznanie zaburzeń poznawczych w przebiegu NPSLE, należy przeprowadzić badanie neuropsychologiczne z wykorzystaniem testów proponowanych przez ACR: North American Adult Reading Test, Digit Symbol Substitution Test, Trail Making Test, Stroop Color and Word Test, California Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Wechsler Adult Intelligence Scale III, Letter-Number Sequencing, Controlled Oral Word Association Test, Animal Naming Finger Tapping (apendyks C). W ośrodku łódzkim autorzy posługują się *Testem rysowania zegara*, *Inwentarzem depresji Becka* oraz baterią wybranych testów komputerowych w ramach modułu CANTABeclipse, w której wykorzystywane są takie testy jak: test przesiewowy motoryki (MOT), test dużego/malego koła (BLC), test uczenia się (PAL), test przełączania uwagi (AST), test Cambridge (SOC), test czasu reakcji (CRT) oraz test nazywania (GNT).

Mechanizmy leżące u podłoża zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu NPSLE mogą być przypisywane nie tylko bezpośrednim efektom neurocytotoksycznym, waskulopatii i w niektórych przypadkach następstwom stanu prozakrzepowego, ale również przyspieszonym zmianom miażdżycowym, coraz częściej rozpoznawanym u chorych na SLE. Już ponad 50 lat temu w badaniach pośmiertnych wykazano, że niezależnie od przyczyny zgonu zmiany miażdżycowe stwierdza się u 50% pacjentów z toczeniem<sup>(71)</sup>. Dzięki badaniom obrazowym naczyń wieńcowych blaszki miażdżycowe zaobserwowano u 17–65% chorych<sup>(37,72)</sup>. Ryzyko względne udaru w SLE szacuje się na 7,9%, a zawału serca niepowikłanego zgonem – na 10,1%<sup>(73)</sup>. Częstość występowania hiperlipidemii, cukrzycy, palenia papierosów, otyłości i nadciśnienia, które są czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jest wyższa u pacjentów z toczeniem<sup>(74)</sup>. Ponadto u chorych na SLE obecność kompleksów immunologicznych, przeciwciał przeciwfosfolipidowych, ekspresja TNF- $\alpha$ , IL-6 i PDGF stanowi grupę immunologicznych czynników ryzyka, które mogą współistnieć z czynnikami ryzyka zależnymi od stosowanego leczenia, takimi jak glikokortykosteroidy<sup>(75)</sup>. Należy podkreślić, że leki przeciwmalaryczne chronią przed rozwojem zmian miażdżycowych<sup>(75)</sup>. Przyczyny miażdżycy u chorych na SLE można tłumaczyć akumulacją cholesterolu w naczyniach tętniczych, w macierzy zewnątrzkomórkowej i przestrzeni podśródbłonkowej, reakcjami wolnorodnikowymi prowadzącymi do powstawania prozapalnych oxLDL z LDL, jak również następstwami procesów immunologicznych<sup>(76,77)</sup>. Wykazano, że oxLDL pobudza komórki śródbłonka do uwalniania MCP-1, M-CSF, GRO, wskutek czego dochodzi do chemotaksji i transmigracji monocytów oraz ich następczego różnicowania do makrofagów w obrębie ścian tętnic. Makrofagi fagocytują oxLDL i przekształcają się w komórki piankowe<sup>(77)</sup>. Pobudzenie śródbłonka pod wpływem IL-1, TNF i oxLDL prowadzi do ekspresji VCAM-1, ICAM-1, selektyny E i MCP-1, następczej transmigracji komórek

zapalnych, fagocytozy oraz powstawania komórek piankowych<sup>(77)</sup>. Konsekwencją pobudzenia śródbłonka może być również uwalnianie inhibitora aktywatora plazminogenu, produkcja czynnika aktywującego płytki krwi i ekspresja tkankowego czynnika aktywującego, co prowadzi do gotowości prozakrzepowej<sup>(77)</sup>.

W celu przeciwdziałania rozwojowi zmian miażdżycowych i leczenia hipercholesterolemii zasadne jest stosowanie statyn. Interesujący jest fakt, że statyny poza właściwościami hipolipemizującymi charakteryzują się również aktywnością immunomodulacyjną. Wykazano, że simwastatyna hamuje w komórkach ludzkiego śródbłonka indukowaną pod wpływem IFN- $\gamma$  ekspresję białek MHC klasy II<sup>(78)</sup>. Ponadto statyny obniżały ekspresję CD40 w ludzkich komórkach śródbłonka, mięśni gładkich, w makrofagach i fibroblastach<sup>(78)</sup>. Stosowanie rozustatyny u chorych na SLE w dawce 10 mg/dobę w czasie 12 miesięcy powodowało obniżenie poziomu CRP<sup>(79)</sup>. W innym badaniu nie wykazano istotnego wpływu jednomiesięcznej terapii prawustatyną w dawce 10 mg/dobę na poziom CRP<sup>(80)</sup>. Interwencja atorwastatyną w dawce dobowej 20 mg po 8 tygodniach prowadziła do istotnego zmniejszenia poziomów chemokiny CXCL9<sup>(81)</sup>. Simwastatyna podawana chorym na SLE powodowała zmniejszenie poziomu TNF- $\alpha$  i proteinurii<sup>(82)</sup>. Część autorów wskazuje na korzystny wpływ statyn na leczenie zaburzeń funkcji poznawczych<sup>(83)</sup>, natomiast inni podkreślają ich niekorzystne działanie<sup>(84)</sup>. Niepokojący jest jednak fakt możliwości indukowania pod wpływem statyn rozwoju SLE, manifestującego się głównie bólem/zapaleniem stawów, leukopenią i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych<sup>(85)</sup>. Opisy takich przypadków dotyczyły simwastatyny<sup>(86,87,88,89)</sup>, prawustatyny<sup>(90)</sup>, fluwastatyny<sup>(91)</sup>, atorwastatyny<sup>(92,93)</sup> oraz lowastatyny<sup>(94)</sup>. Jeden przypadek powikłany był zgonem w przebiegu ostrego zespołu niewydolności oddechowej (ARDS)<sup>(91)</sup>. Rodzi się zatem potrzeba dalszych badań oceniających bezpieczeństwo i wpływ statyn na zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu NPSLE.

## ZABURZENIA LĘKOWE

Zaburzenia lękowe w NPSLE określane są jako antycypowanie niebezpieczeństwa lub nieszczęścia z towarzyszącymi obawami, dysforią bądź napięciem. Do grupy zaburzeń lękowych zalicza się lęk uogólniony, napady lęku panicznego oraz zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. Ainiala i wsp. wykazali, że zaburzenia lękowe występowały dwa razy częściej u chorych na SLE w porównaniu z grupą osób zdrowych<sup>(54)</sup>. U pacjentów z toczeniem lęk jest najczęściej reakcją na chorobę, która stanowi sytuację stresową, nie jest natomiast bezpośrednim objawem NPSLE. Podczas rozpoznawania zaburzeń lękowych należy wykluczyć zaburzenia przystosowawcze, zaburzenia lękowe wywołane przyjmowaniem substancji psychoaktywnych oraz stany lękowe pojawiające się podczas zaburzeń świadomości, zaburzenia nastroju oraz psychozy<sup>(11)</sup>.

## ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE

Zaburzenia psychotyczne w przebiegu NPSLE mogą manifestować się w postaci majaczenia niewywołanego alkoholem ani innymi substancjami psychoaktywnymi albo innych zaburzeń psychicznych, spowodowanych uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu i chorobą somatyczną. Rozpoznaje się je u 2–3% pacjentów z SLE, ale mogą wystąpić nawet u 31–39% chorych przyjmujących wysokie dawki kortykosteroidów<sup>(95)</sup>. W jednym z badań, obejmujących 520 pacjentów z SLE, wykazano, że u 28 osób wystąpiły objawy psychozy wywołane kortykosteroidami<sup>(96)</sup>. Zaburzenia psychotyczne mogą być związane z dysfunkcją mózgu będącą efektem choroby układowej, wtórnie oddziaływającej na mózg. Objawy kliniczne zaburzeń psychotycznych wśród chorych na toczeń rumieniowaty mogą być bezpośrednim rezultatem tej choroby. Aby zakwalifikować je do objawów NPSLE, musi istnieć związek czasowy pomiędzy SLE a zaburzeniami psychicznymi; należy także wykluczyć inną ich przyczynę.

## ZABURZENIA ŚWIADOMOŚCI

Początek tego zaburzenia jest zwykle szybki, przebieg zmienny w ciągu dnia, a czas trwania krótszy niż 6 miesięcy. Obraz kliniczny jest zazwyczaj bardzo charakterystyczny, jednak w przypadku wątpliwości diagnostycznych może zajść konieczność wykonania dodatkowych badań.

## POSTĘPOWANIE W NPSLE

Niezależnie od klinicznej lokalizacji zmian najważniejszą rolę w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego odgrywają leki immunosupresyjne. Jednakże w zależności od klinicznej manifestacji choroby wdrażane są inne preparaty, mające znaczenie objawowe, które w wielu przypadkach przyczyniają się do znacznego złagodzenia objawów klinicznych. Doniesienia na temat takiego postępowania w przypadku tocznia neuropsychiatrycznego są ograniczone. Przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić diagnostykę różnicową objawów NPSLE ze schorzeniami towarzyszącymi, takimi jak zaburzenia metaboliczne, zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, działania niepożądane leków i infekcje<sup>(97)</sup>. Dotychczas stosowane leczenie objawowe NPSLE oparte jest jedynie na wynikach badań klinicznych na małych grupach pacjentów i doświadczeniu kazuistycznym.

Wobec pacjentów, u których stwierdzono umiarkowane nasilenie objawów neuropsychiatrycznych, o charakterze zaburzeń lękowych i depresyjnych, można stosować jedynie leczenie objawowe. Niestety, zaburzenia psychiczne u chorych na SLE, szczególnie depresja, pozostają często nieleczone, ze względu na przyjęte założenie, że stan depresyjny jest następstwem nasilania się objawów choroby i postępującej niesprawności<sup>(51)</sup>. Jak najbardziej należy

leczyć zaburzenia psychiczne u chorych na NPSLE i nie przypisywać ich jedynie nieuchronnym następstwom schorzenia podstawowego.

W podejściu terapeutycznym uwzględnia się pacjentów z NPSLE o nieznacznej aktywności choroby i/lub nieznacznym stopniu zmian narządowych, które przebiegają bez zagrożenia życia<sup>(4)</sup>. W takich przypadkach mogą być stosowane glikokortykosteroidy w niskich dawkach oraz, w zależności od potrzeb, leki przeciwłękowe, przeciwdepresyjne (TPLPD, fluoksetyna), niekiedy kwas walproinowy, karbamazepina, lamotrygina i preparaty przeciwpsychotyczne (haloperidol, chlorpromazyna, risperidon)<sup>(97)</sup>. W profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z grupy ryzyka stosuje się kwas acetylosalicylowy<sup>(14)</sup>. Pośrednie działanie w ramach profilaktyki zmian naczyniowych przypisuje się lekom przeciwmalarycznym, w związku z ich korzystnym wpływem na profil lipidowy<sup>(98)</sup>. W miarę uzyskiwania poprawy należy zmniejszać dawkę GKS do ich całkowitego odstawienia, natomiast w przypadkach niewielkich zaostrzeń dawkę powinno się odpowiednio zwiększać. Zaleca się kontrolę pacjentów co 3 miesiące<sup>(4)</sup>. U chorych stosujących równoważnik 5 mg prednizolonu na dobę dłużej niż przez 3 miesiące należy rozpocząć profilaktykę osteoporozy i stosować 1000 j.m./dobę witaminy D<sup>(99)</sup>. Wykazano, że niedobór witaminy D może być związany z zakrzepicą, a w badaniach *in vitro* witamina D hamowała produkcję czynnika tkankowego i przeciwciał przeciwko  $\beta$ 2-glikoproteinie<sup>(100)</sup>.

W przypadku chorych z nasilonymi objawami NPSLE, którzy znajdują się w stanie zagrożenia życia, należy zastosować intensywne leczenie w warunkach szpitalnych<sup>(4)</sup>. Podaje się wysokie dawki glikokortykosteroidów w postaci doustnej (1–2 mg/kg) lub w postaci pulsów dożylnych (zazwyczaj 1 g przez 3 dni) z następczą kontynuacją *per os*<sup>(14)</sup>. Stosuje się również puls dożylny z cyklofosfamidem, które okazały się skuteczniejsze od metyloprednizolonu<sup>(13)</sup>, a także rytuksymab<sup>(102)</sup>. Do rozważenia pozostają wykonywanie dożylnych wlewów z immunoglobulin<sup>(103)</sup> oraz plazmafereza<sup>(14)</sup>. Choć azatiopryna, metotreksat i mykofenolan mofetylu są stosowane w SLE, wciąż nie ma wyników badań dotyczących ich użycia w NPSLE<sup>(14)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Deapen D., Escalante A., Weinrib L. i wsp.: A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 311–318.
2. Obermoser G., Pascual V.: The interferon- $\alpha$  signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1012–1019.
3. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y.: Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 34: 501–537.
4. Bertsias G.K., Ioannidis J.P., Boletis J. i wsp.: EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus



- erythematosus: literature based evidence for the selection of endpoints. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 477–483.
5. Hochberg M.C.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725–1734.
  6. Isenberg D.: Thirty years, five hundred patients: some lessons learned from running a lupus clinic. *Lupus* 2010; 19: 667–674.
  7. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. i wsp.: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299–308.
  8. Unterman A., Nolte J.E., Boaz M. i wsp.: Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 41: 1–11.
  9. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Diseases of connective tissue. W: Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. (red.): *Dermatology*. Springer, New York 2000: 751–833.
  10. Urowitz M.B., Bookman A.A., Koehler B.E. i wsp.: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1976; 60: 221–225.
  11. ACR Ad Hoc Committee of Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 599–608.
  12. Hawro T., Krupińska-Kun M., Rabe-Jabłońska J. i wsp.: Psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association of anxiety disorder with shorter disease duration. *Rheumatol. Int.* 2011; 31: 1387–1391.
  13. Meszaros Z.S., Perl A., Faraone S.V.: Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73: 993–1001.
  14. Popescu A., Kao A.H.: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr. Neuropharmacol.* 2011; 9: 449–457.
  15. Karassa F.B., Afeltra A., Ambrozic A. i wsp.: Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 312–324.
  16. Sherer Y., Shoenfeld Y.: Intravenous immunoglobulin for immunomodulation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2006; 5: 153–155.
  17. Kimura A., Kanoh Y., Sakurai T. i wsp.: Antibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2010; 74: 1372–1379.
  18. Denburg S.D., Carbotte R.M., Denburg J.A.: Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1987; 9: 323–339.
  19. Martinez X., Tintoré M., Montalbán J. i wsp.: Antibodies against gangliosides in patients with SLE and neurological manifestations. *Lupus* 1992; 1: 299–302.
  20. Kinnunen E., Järvinen P., Ketonen L., Sepponen R.: Co-twin control study on cerebral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol. Scand.* 1993; 88: 422–426.
  21. Denburg S.D., Behmann S.A., Carbotte R.M., Denburg J.A.: Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Relationship of lymphocyte antibody specificities to clinical disease. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 369–375.
  22. Sanna G., Piga M., Terryberry J.W. i wsp.: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000; 9: 573–583.
  23. Tin S.K., Xu Q., Thumboo J. i wsp.: Novel brain reactive autoantibodies: prevalence in systemic lupus erythematosus and association with psychoses and seizures. *J. Neuroimmunol.* 2005; 169: 153–160.
  24. Williams R.C. Jr, Sugiura K., Tan E.M.: Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1239–1247.
  25. Omdal R., Brokstad K., Waterloo K. i wsp.: Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12: 392–398.
  26. Denburg S.D., Carbotte R.M., Ginsberg J.S., Denburg J.A.: The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1997; 3: 377–386.
  27. Reiff A., Miller J., Shaham B. i wsp.: Childhood central nervous system lupus; longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 2461–2465.
  28. Song J., Park Y.B., Lee W.K. i wsp.: Clinical associations of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2000; 20: 1–7.
  29. Shimojima Y., Matsuda M., Gono T. i wsp.: Relationship between clinical factors and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24: 469–475.
  30. Mikdashi J., Handwerker B.: Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1555–1560.
  31. Eber T., Chapman J., Shoenfeld Y.: Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus* 2005; 14: 571–575.
  32. Margutti P., Sorice M., Conti F. i wsp.: Screening of an endothelial cDNA library identifies the C-terminal region of Nedd5 as a novel autoantigen in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: R896–R903.
  33. Domiciano D.S., Carvalho J.F., Shoenfeld Y.: Pathogenic role of anti-endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Lupus* 2009; 18: 1233–1238.
  34. Kotzin B.L., Kozora E.: Anti-DNA meets NMDA in neuropsychiatric lupus. *Nat. Med.* 2001; 7: 1175–1176.
  35. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M.: The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16: 1–13.
  36. Trysberg E., Blennow K., Zachrisson O., Tarkowski A.: Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: R551–R556.
  37. Svenungsson E., Andersson M., Brundin L. i wsp.: Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 372–379.
  38. Ho A., Barr S.G., Magder L.S., Petri M.: A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2350–2357.
  39. Abramson S.B., Buyon J.P.: Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia, and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 28: 183–187.
  40. Riedemann N.C., Guo R.F., Bernacki K.D. i wsp.: Regulation by C5a of neutrophil activation during sepsis. *Immunity* 2003; 19: 193–202.
  41. Kastl S.P., Speidl W.S., Kaun C. i wsp.: In human macrophages the complement component C5a induces the expression of oncostatin M via AP-1 activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 498–503.
  42. Laudes I.J., Chu J.C., Huber-Lang M. i wsp.: Expression and function of C5a receptor in mouse microvascular endothelial cells. *J. Immunol.* 2002; 169: 5962–5970.
  43. Kaikita K., Ogawa H., Yasue H. i wsp.: Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2232–2237.
  44. Clausen B.H., Lambertsen K.L., Babcock A.A. i wsp.: Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J. Neuroinflammation* 2008; 5: 46.

45. McHale J.F., Harari O.A., Marshall D., Haskard D.O.: TNF- $\alpha$  and IL-1 sequentially induce endothelial ICAM-1 and VCAM-1 expression in MRL/lpr lupus-prone mice. *J. Immunol.* 1999; 163: 3993–4000.
46. Rollins B.J., Yoshimura T., Leonard E.J., Pober J.S.: Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE. *Am. J. Pathol.* 1990; 136: 1229–1233.
47. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
48. Roubey R.A.: Mechanisms of autoantibody-mediated thrombosis. *Lupus* 1998; 7 suppl. 2: S114–S119.
49. Lai K.N., Leung J.C., Lai K.B. i wsp.: Increased release of von Willebrand factor antigen from endothelial cells by anti-DNA autoantibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55: 57–62.
50. Frostegård J.: SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 485–495.
51. Sobów T.: Zaburzenia psychiczne w przebiegu chorób somatycznych. Elementy psychogeriatry konsultacyjnej. W: Sobów T.: *Praktyczna psychogeriatrya*. Continuo, Wrocław 2010.
52. West S.G., Emlen W., Wener M.H., Kotzin B.L.: Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am. J. Med.* 1995; 99: 153–163.
53. Lëndal E., Thorlacius S., Steinsson K., Stefánsson J.G.: Psychiatric disorders among subjects with systemic lupus erythematosus in an unselected population. *Scand. J. Rheumatol.* 1995; 24: 346–351.
54. Ainiola H., Loukkola J., Peltola J. i wsp.: The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496–500.
55. Jarpa E., Babul M., Calderón J. i wsp.: Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus* 2011; 20: 58–66.
56. Brey R.L., Holliday S.L., Saklad A.R. i wsp.: Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214–1220.
57. Khan S., Haddad P., Montague L., Summerton C.: Systemic lupus erythematosus presenting as mania. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101: 406–408.
58. Alao A.O., Chlebowski S., Chung C.: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus presenting as bipolar I disorder with catatonic features. *Psychosomatics* 2009; 50: 543–547.
59. Wada K., Yamada N., Sato T. i wsp.: Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics* 2001; 42: 461–466.
60. Erickson K., Drevets W., Schulkin J.: Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003; 27: 233–246.
61. Pucak M.L., Kaplin A.I.: Unkind cytokines: current evidence for the potential role of cytokines in immune-mediated depression. *Int. Rev. Psychiatry* 2005; 17: 477–483.
62. Zalcman S.S., Siegel A.: The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines. *Brain Behav. Immun.* 2006; 20: 507–514.
63. Kraus M.R., Schäfer A., Faller H. i wsp.: Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 708–714.
64. Alisky J.M., Chertkova E.L., Iczkowski K.A.: Drug interactions and pharmacogenetic reactions are the basis for chloroquine and mefloquine-induced psychosis. *Med. Hypotheses* 2006; 67: 1090–1094.
65. Cronin M.J.: Some calcium and lysosome antagonists inhibit 3H-spiperone binding to the porcine anterior pituitary. *Life Sci.* 1982; 30: 1385–1389.
66. Chugani D.C., Ackermann R.F., Phelps M.E.: In vivo [<sup>3</sup>H] spiperone binding: evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1988; 8: 291–303.
67. D'Amato R.J., Alexander G.M., Schwartzman R.J. i wsp.: Evidence for neuromelanin involvement in MPTP-induced neurotoxicity. *Nature* 1987; 327: 324–326.
68. Collins G.B., McAllister M.S.J.: Chloroquine psychosis masquerading as PCP: a case report. *J. Psychoactive Drugs* 2008; 40: 211–214.
69. Osifo N.G.: Drug-related transient dyskinesias. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25: 767–771.
70. Amabeoku G.J.: Some behavioural effects of chloroquine in rats suggesting dopaminergic activation. *Indian J. Med. Res.* 1994; 99: 87–94.
71. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B.: *Textbook of Psychopharmacology*. The American Psychiatric Publishing, Washington 2009.
72. Bulkeley B.H., Roberts W.C.: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am. J. Med.* 1975; 58: 243–264.
73. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. i wsp.: Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 1071–1077.
74. Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T. i wsp.: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2331–2337.
75. Petri M., Perez-Gutthann S., Spence D., Hochberg M.C.: Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1992; 93: 513–519.
76. Zeller C.B., Appenzeller S.: Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4: 116–122.
77. Jagannathan S.N., Connor W.E., Baker W.H., Bhattacharyya A.K.: The turnover of cholesterol in human atherosclerotic arteries. *J. Clin. Invest.* 1974; 54: 366–377.
78. Hansson G.K., Hermansson A.: The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 2011; 12: 204–212.
79. Kwak B., Mulhaupt F., Veillard N. i wsp.: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN- $\gamma$  induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med. Wkly* 2001; 131: 41–46.
80. Mok C.C., Wong C.K., To C.H. i wsp.: Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2011; 63: 875–883.
81. Costenbader K.H., Liang M.H., Chibnik L.B. i wsp.: A pravastatin dose-escalation study in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2007; 27: 1071–1077.
82. Ferreira G.A., Teixeira A.L., Sato E.I.: Atorvastatin therapy reduces interferon-regulated chemokine CXCL9 plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 927–934.
83. Abud-Mendoza C., de la Fuente H., Cuevas-Orta E. i wsp.: Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003; 12: 607–611.
84. Tendolkar I., Enajat M., Zwiwers M.P. i wsp.: One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012; 27: 49–58.
85. Padala S., Thompson P.D.: Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222: 15–21.
86. Noël B.: Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21: 17–24.
87. Bannwarth B., Miremont G., Papapietro P.M.: Lupuslike syndrome associated with simvastatin. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1093.
88. Hanson J., Bossingham D.: Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Lancet* 1998; 352: 1070.

89. Khosla R., Butman A.N., Hammer D.F.: Simvastatin-induced lupus erythematosus. *South Med. J.* 1998; 91: 873–874.
90. Ahmad A., Fletcher M.T., Roy T.M.: Simvastatin-induced lupus-like syndrome. *Tenn. Med.* 2000; 93: 21–22.
91. Rudski L., Rabinovitch M.A., Danoff D.: Systemic immune reactions to HMG-CoA reductase inhibitors. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 378–383.
92. Sridhar M.K., Abdulla A.: Fatal lupus-like syndrome and ARDS induced by fluvastatin. *Lancet* 1998; 352: 114.
93. Jiménez-Alonso J., Jaimez L., Sabio J.M. i wsp.: Atorvastatin-induced reversible positive antinuclear antibodies. *Am. J. Med.* 2002; 112: 329–330.
94. Graziadei I.W., Obermoser G.E., Sepp N.T. i wsp.: Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409–412.
95. Ahmad S.: Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1667–1668.
96. Pego-Reigosa J.M., Isenberg D.A.: Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1498–1502.
97. Appenzeller S., Cendes F., Costallat L.T.: Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2008; 28: 237–243.
98. Sanna G., Piga M., Terryberry J.W. i wsp.: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000; 9: 573–583.
99. Borba E.F., Bonfá E.: Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 780–785.
100. Lorenc R.S., Głuszko P., Karczmarewicz E. i wsp.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 9–39.
101. Agmon-Levin N., Blank M., Zandman-Goddard G. i wsp.: Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 145–150.
102. Barile-Fabris L., Ariza-Andraca R., Olguin-Ortega L. i wsp.: Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 620–625.
103. Tokunaga M., Saito K., Kawabata D. i wsp.: Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 470–475.
104. Zandman-Goddard G., Krauthammer A., Levy Y. i wsp.: Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012; 42: 247–255.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: [redakcja@neurologia.com.pl](mailto:redakcja@neurologia.com.pl).
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.