

OPIS PRZYPADKU

Łusawica jako pierwszy, rzadko występujący objaw tocznia rumieniowatego układowego u osób w podeszłym wieku

Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

SŁOWA KLUCZOWE

łusawica, toczень rumieniowaty w podeszłym wieku

STRESZCZENIE

Pogląd, że toczень rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą ludzi młodych, sprawia, że rzadko diagnozowany jest w 6. i późniejszych dekadach życia. Zróżnicowany obraz zaburzeń neuropsychiatrycznych, które mogą być pierwszymi objawami tej choroby, wskazuje na potrzebę ich wnikliwej diagnostyki i leczenia. Jednym z rzadziej stwierdzanych zaburzeń neuropsychiatrycznych w przebiegu SLE jest łusawica. Występuje zwykle we wczesnym okresie choroby i należy do najczęstszych zaburzeń ruchowych obserwowanych w przebiegu tocznia. Omawiany przypadek, w którym rozpoznanie SLE ustalono u chorego w 79. roku życia, dowodzi konieczności indywidualnej i wnikliwej oceny obrazu klinicznego, niezależnie od płci i wieku. Przebieg kliniczny choroby w tym przypadku zaprzecza niektórym ogólnie przyjętym poglądom dotyczącym obrazu i przebiegu SLE u osób w podeszłym wieku.

WPROWADZENIE Postępujące starzenie się populacji powoduje, że współczesna reumatologia obejmuje swoim zasięgiem coraz więcej chorych w podeszłym wieku. Liczba ludności po 55. roku życia stale się zwiększa. W Polsce w 2006 roku osoby po 55. roku życia stanowiły 24,4% społeczeństwa.¹

Pogląd, że toczень rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą ludzi młodych, sprawia, że choroba ta jest rzadko rozpoznawana w 6. i późniejszych dekadach życia. Ustalenie rozpoznania jest często opóźnione w stosunku do wystąpienia pierwszych objawów, a niekiedy wręcz zostaje zaniechane. Może to wynikać nie tylko z podobieństwa objawów klinicznych, dość często przypisywanych innym chorobom typowym dla podeszłego wieku, ale i występowania autoprzeciwciał, których częstość występowania zwiększa się z wiekiem. Według danych z literatury tylko nieco ponad 10% przypadków SLE rozpoznaje się u osób po 55. roku życia.²

Bogaty i różnorodny obraz zaburzeń neuropsychiatrycznych, które mogą być pierwszymi objawami SLE, wskazuje na potrzebę ich wnikliwej klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia.

Wieloczynnikowa etiologia zajęcia układu nerwowego w przebiegu SLE obejmuje zapalną i niezapalną mikroangiopatię, pośrednie i bezpośrednie działanie autoprzeciwciał oraz ogólne i intratekalne wytwarzanie cytokin prozapalnych.³ Nie bez wpływu na rozwój zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) pozostają klasyczne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowych (w tym aterosogenezy), do których należą: nadciśnienie tętnicze, otyłość i zaburzenia metaboliczne.

Jednym z rzadziej występujących zaburzeń neuropsychiatrycznych w SLE jest łusawica; częstość jej występowania określa się na około 2%.^{4,5} Jest ona, zwłaszcza u dzieci chorych na SLE, najczęściej stwierdzanym zespołem zaburzeń ruchowych.⁶ Przyczyną łusawicy są zmiany zwyrodnieniowe bądź naciekowo-zapalne w strukturach zwojów podstawnych, głównie jądra ogoniaste i grzbietowej części skorupy, a także w innych okolicach mózgu: w korze mózgowej, wzgórzu, jądrach pnia mózgu i mózdzku.⁷ Jedną z chorób autoimmunologicznych, w przebiegu których stosunkowo często może dojść do zajęcia zwojów podstawnych, jest zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS).⁸

Adres do korespondencji:
lek. Danuta Bobrowska-Snarska,
Klinika Reumatologii, Pomorska
Akademia Medyczna,
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252
Szczecin, tel.: 091-424-33-41,
fax: 091-425-33-44, e-mail:
danutabs@sci.pam.szczecin.pl
Pol Arch Med. Wewn. 2008;
118 (Suppl): 75-79
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008

OPIS PRZYPADKU 79-letni chory został przyjęty do Kliniki Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w stanie ogólnym ciężkim z powodu nagłego wystąpienia mimowolnych ruchów płaszczykowych, zaburzeń zachowania i nastroju z dominującym uczuciem niepokoju, drażliwością, apatią i zaburzeniami snu. Objawy te rozwinęły się u chorego w ciągu kilku godzin i miały tendencję do zmiennego nasilenia w cyklu dobowym. Chory skarżył się również na duszność, osłabienie i zmęczenie.

Pół roku wcześniej na oddziale chorób wewnętrznych rozpoznano u chorego SLE na podstawie następujących kryteriów: zapalenia błon surowiczych pod postacią zapalenia opłucnej i osierdzia, leukopenii, limfopenii, nefropatii manifestującej się białkomoczem, krwinkomoczem i wąteczkomoczem, którym towarzyszyła obecność przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA).

W chwili przyjęcia w badaniu przedmiotowym stwierdzono: zmniejszenie masy ciała, zupełnie niemierną, przyspieszoną do 110/min częstotliwość rytmu serca, deficyt tętna, stłumienie odgłosu opukowego i osłabienie szmeru płucnego w okolicy podłopatkowej prawej, wdecho-we ustawienie klatki piersiowej, powiększenie wątroby oraz obrzęki podudzi. Podczas kontaktu reakcje chorego były logiczne, ale spowolnione, był on niespokojny, drażliwy, obserwowano ruchy mimowolne kończyn górnych i dolnych.

Poza tym badaniem neurologicznym stwierdzono odruchy fizjologiczne średnio żywe, równe. Odruchów patologicznych nie stwierdzono.

Badania dodatkowe wykazały: zmniejszone stężenie hemoglobiny 9,8 g/dl, w rozmazie krwi obwodowej – granulocytopenię obojętnochłonną (745 G/l) i limfopenię (63/ μ l), przyspieszone opadanie krwinek czerwonych (OB – 130 mm/h), duże stężenie białka C-reaktywnego – 337 mg/dl i czas kaolinowo-kefalinowy wydłużony do 63,4 s. Tróstopniową metodą Tripleta potwierdzono obecność antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LAC). Stężenie frakcji C3 dopełniacza było zmniejszone. Wykazano również odchylenia w proteinogramie pod postacią zmniejszenia stężenia białka całkowitego i frakcji albumin, zwiększenia α_1 - i α_2 -globulin. W powtarzanym kilkakrotnie badaniu ogólnym moczu stwierdzano krwinkomocz i białkomocz, dobową utratę białka z moczem wynosiła >1 g/d. Wskaźniki wydolności nerek były prawidłowe. Badania parametrów gospodarki lipidowej, węglowodanowej, stężenia homocysteiny i kwasu moczowego nie wykazały odchylenia od stanu prawidłowego. Wynik badania cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego był prawidłowy.

W surowicy stwierdzono ANA w mianie 1:5120, o homogenym typie świecenia. Przeciwciała przeciwkardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – ACA) w klasie immunoglobulin M występowały w mianie średnim, wykryto przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I, przeciwko antygenowi Sm (anty-Sm) i przeciwko nukleosomom. Nie

stwierdzono przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA i przeciwko ziarnistościom granulocytów obojętnochłonnym.

W surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdzono krążących kompleksów immunologicznych C1c C3d i C1c C1q, natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto przeciwciała ANA, anty-Sm i β_2 GPI.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej uwi-doczniło płyn w prawej jamie opłucnowej, a badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej – wolny płyn w zagłębieniu pęcherzowo-odbytniczym i powiększoną wątrobę. W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym wykazano nieistotną hemodynamicznie niedomykalność zastawki mitralnej i aortalnej, płatkki obu zastawek zmieni-one zwyrodnieniowo, hipokinezę części przegrody międzykomorowej i rozwarstwienie blaszek osierdzia. Frakcja wyrzutowa wynosiła 50%, a ciśnienie w tętnicy płucnej 35 mm Hg. W wykonanym badaniu scyntygraficznym mózgu obserwowano prawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku w obrębie istoty szarej mózgu. Ze względu na zaburzenia ruchowe zrezygnowano z wykonania rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance* – MR) mózgowia. Stan ogólny chorego i stosowane leczenie były przyczyną odstąpienia od biopsji nerki. Aktywność choroby w skali SLEDAI oceniono na 19 punktów.

W leczeniu zastosowano metyloprednizolon dożylnie w dawce 500 mg przez 3 kolejne dni i cyklofosfamid 800 mg dożylnie (następnie powtarzano to leczenie 5-krotnie w odstępach 4-tygodniowych), drobnocząsteczkowe pochodne heparyny (sól sodowa enoksaparyny w dawce 40 mg/d podskórną), metyloprednizolon w leczeniu podtrzymującym w dawce początkowej 32 mg/d, którą stopniowo redukowano, halo-perydol, pochodne spironolaktonu, digoksynę oraz profilaktykę osteoporozy i powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Kilka dni po drugim planowym cyklu leczenia metyloprednizolonem i cyklofosfamidem u chorego wystąpiło zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych lewego podudzia. Do leczenia dołączono kwas acetylosalicylowy, a po ustąpieniu objawów klinicznych zapalenia żył drobnocząsteczkowe pochodne heparyny zastąpiono syntetyczną pochodną hydroksykumaryny pod kontrolą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalized ratio* – INR) (2,5–3,5).

Stan kliniczny chorego ulegał stopniowej poprawie, nie stwierdzono nawrotu wysięku w jamach opłucnowych, uzyskano normalizację parametrów hematologicznych i ostrej fazy. Dobowa utrata białka z moczem wynosiła około 0,7 g, krwinkomocz nie przekraczał 10 krwinek czerwonych w polu widzenia. Utrzymywała się limfopenia oraz zmniejszenie frakcji C3 dopełniacza. Obserwowano również powolną systematyczną poprawę nastroju pacjenta, zwiększenie zainteresowania i udział w normalnych czynnościach dnia codziennego, ustąpienie niepokoju, drażliwości, poprawę koncentracji i funkcji poznawczych oraz

ustąpienie zaburzeń lękowych. Natężenie ruchów mimowolnych – początkowo znaczne – stopniowo zmniejszało się i nie upośledzało w istotny sposób sprawności ruchowej.

Chory pozostawał pod stałą kontrolą poradni reumatologicznej. Systematycznie stosował leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarolem pod kontrolą INR, kwasem acetylosalicylowym, cyklofosfamidem, metyloprednizolonem (którego dawki modyfikowano), haloperydołem, pochodnymi spironolaktonu i digoksyną oraz profilaktykę osteoporozy i powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Po 15 miesiącach leczenia został ponownie przyjęty do Kliniki Reumatologii z powodu rytmicznego drżenia spoczynkowego w obrębie prawej kończyny górnej i lewej stopy oraz wzmożonego napięcia mięśniowego typu plastycznego w kończynach dolnych. Obraz odpowiadał zespołowi pozapiramidowemu z objawami drżenia spoczynkowego. Wykonano badanie elektroencefalograficzne, którego zapis mieścił się w granicach normy dla wieku. Tomografia MR głowy wykonana sekwencjami FSE w obrazach T₁- i T₂-zależnych oraz FLAIR wykazała uogólnione zaniki korowo-podkorowe, szczególnie nasilone w płatach ciemieniowych. Nie stwierdzano zmian ogniskowych w istocie białej i szarej mózgowia. Utrzymywały się objawy nefropatii toczniowej bez cech progresji w stosunku do wcześniejszych badań. Aktywność choroby w skali SLEDAI oceniono na 14 punktów.

OMÓWIENIE Zajęcie OUN w przebiegu SLE ocenia się na 50–70% przypadków, z czego płasawicę opisywano u niespełna 2% pacjentów.⁹ Zwykle występuje we wczesnym okresie choroby, może jednak wyprzedzać wystąpienie SLE o 8–9 lat.¹⁰ Płasawica należy do najczęstszych zaburzeń ruchowych obserwowanych w przebiegu SLE, podczas gdy występowanie choroby Parkinsona (zwłaszcza pod postacią hemibalizmu) opisuje się zdecydowanie rzadziej.^{11–13} Liczne doniesienia podkreślają związek płasawicy z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (APA lub LAC), dlatego płasawicę często stwierdza się u chorych z APS, nawet bez rozpoznania SLE. W opisywanych przypadkach płasawicy często towarzyszyły powikłania zakrzepowo-zatorowe.^{9,10}

W badaniach histologicznych wykazywano zmiany w zwojach podstawnych, którym towarzyszyły zakrzepy w świetle naczyń kory mózgowej. Zamknięcie światła drobnych naczyń stwierdzono również w naczyniach kory mózgowej; współistniało ono z mikrozawałami, wybroczynami krwotocznymi, krwotokami podpajęczynówkowymi, degeneracją włóknikową ścian naczyń tętniczych i naciekami okołonaczyniowymi.^{14,15}

W badaniach tomografii komputerowej stwierdzano zawały mózgu lub tylko zaniki korowo-podkorowe.¹⁰

W opisywanym przypadku płasawica wystąpiła w stosunkowo wczesnym okresie choroby, choć nie należała do pierwszych manifestacji SLE. Podobnie jak w większości publikowanych

przypadków, towarzyszyły jej inne objawy zajęcia układu nerwowego – zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju i zachowania. U pacjenta stwierdzono przeciwciała antyfosfolipidowe (LAC, anty-β₂-GPI, ACA). Podczas obserwacji u chorego wystąpiły objawy zakrzepicy żył powierzchownych lewego podudzia, według najnowszych ustaleń (Sydney 2004) nie zalicza się ich jednak do kryteriów APS.¹⁶

Podobnie jak w podawano innych publikacjach, w badaniu MR u chorego stwierdzono uogólnione zaniki korowe, szczególnie nasilone w płatach ciemieniowych.¹⁰

W wyniku zastosowanego leczenia przeciwzakrzepowego i immunosupresyjnego uzyskano wyraźną poprawę kliniczną. O korzystnym efekcie leczenia płasawicy glikokortykosteroidami i lekami przeciwzakrzepowymi pisali również Cervera i wsp., Ferreira i wsp., Levine i wsp. oraz Leger i wsp.^{10,15,17,18}

Interesująca jest stwierdzona u chorego rzadko opisywana transformacja objawów w kierunku zespołu pozapiramidowego.¹⁹

Wykrycie autoprzeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorego może potwierdzać hipotezę o patogenetycznym znaczeniu tych przeciwciał w rozwoju obserwowanych powikłań neurologicznych.^{10,14,20,21}

Przebieg SLE u chorego miał burzliwy charakter i wiązał się z istotnym pogorszeniem stanu ogólnego. Konieczne było zastosowanie intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Nie należy to do typowych objawów SLE u ludzi starszych, u których według doniesień wystarcza zwykle łagodne leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i małymi dawkami glikokortykosteroidów.

W przebiegu SLE u osób w podeszłym wieku dość rzadko stwierdza się zajęcie OUN, nefropatię i liczne odchylenia w badaniach immunologicznych. W opisywanym przypadku, inaczej niż w innych doniesieniach, stwierdzano małe stężenie frakcji C3 dopełniacza, przeciwciała anty-Sm, aNuA, przeciwciała antyfosfolipidowe i duże miana ANA. Do typowych objawów SLE u osób w podeszłym wieku należały natomiast: zapalenie opłucnej, osierdza, odczyn otrzewnowy, zmniejszenie masy ciała i osłabienie.²²

Przedstawiony przypadek potwierdza konieczność wnikliwej i indywidualnej oceny obrazu klinicznego każdego chorego, niezależnie od płci i wieku. Zaprzecza niektórym ogólnie przyjętym poglądom dotyczącym obrazu oraz przebiegu SLE u osób w starszym wieku.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Oleński J. Rocznik demograficzny. Warszawa, ZWS, 2007: 136-137.
- 2 Baker SB, Rovira JR, Campion EW, et al. Late onset systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1979; 66: 727-732.
- 3 Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. Curr Rheumatol Rep. 2001; 3: 205-212.
- 4 Kiechl-Kohlendorfer U, Ellemunter H, Kiechl S. Chorea as the presenting clinical feature of primary antiphospholipid syndrome in childhood. Neuro-pediatrics. 1999; 30: 96-98.
- 5 Masala C, Morino S, Zangari P, et al. Chorea in primary antiphospholipid syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 1996; 98: 247-248.

- 6 Koseda-Dragan M, Hebanowski M, Badzio-Jagiełło H, et al. New diagnostic criteria for the neuropsychiatric form of systemic lupus erythematosus. *Psychiatr Pol.* 2000; 34: 993-1005.
- 7 Jakimowicz W. *Neurologia kliniczna w zarysie.* Warszawa, PZWL, 1981: 335-337.
- 8 Kur-Zalewska J, Tlustochowicz W, Rzeski M. The management of central nervous system involvement in the antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 471-476.
- 9 Khamashta MA, Gil A, Anciones B, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47: 681-683.
- 10 Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore).* 1997; 76: 203-212.
- 11 Tan EK, Chan LL, Auchus AP. Reversible parkinsonism in systemic lupus erythematosus. *J Neurol Sci.* 2001; 15: 53-57.
- 12 Fabiani G, Teive HA, Germiniani FM, et al. Reversible parkinsonian syndrome in systemic and brain vasculitis. *Mov Disord.* 2002; 17: 601-604.
- 13 Yücesan C, Tuncel D, Akbostanci MC, et al. Hemidystonia secondary to cervical demyelinating lesions. *Eur J Neurol.* 2000; 7: 563-566.
- 14 Asherson RA, Derksen RH, Harris EN, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and „lupus-like“ disease: Association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 1987; 4: 253-259.
- 15 Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology.* 2005; 44: 434-443.
- 16 Zimmerman-Górska I. Czy ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego jest możliwe? *Reumatologia.* 2006; 2: 87-94.
- 17 Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 752-763.
- 18 Léger GC, Johnson N, Horowitz SW, et al. Dementia-like presentation of striatal hypermetabolic state with antistriatal antibodies responsive to steroids. *Arch Neurol.* 2004; 61: 754-757.
- 19 Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus.* 2003; 12: 935-942.
- 20 Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003; 12: 903-907.
- 21 Watanabe T, Onda H. Hemichorea with antiphospholipid antibodies in a patient with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 451-453.
- 22 Boddaert J, Huang DL, Amoura Z, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004; 6: 348-359.

CASE REPORT

Chorea as a rare symptom of systemic lupus erythematosus in the elderly

Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek, Marek Brzosko

Department of Rheumatology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

KEY WORDS

chorea, lupus erythematus in the elderly

ABSTRACT

The opinion that systemic lupus erythematosus (SLE) is a young people disease translates into its rare diagnosing in subjects in their 6th decade of life and older. The variability of neuropsychiatric disorders that may be the first symptoms of the disease suggest the need for their in-depth diagnostics and treatment.

Chorea is one of the rarest neuropsychiatric symptoms of SLE. It may be present in an early stage of the disease and it is one of the most common motor disorders in SLE. The presented case of diagnosing SLE in a 79-year old male shows the importance of individual and thorough assessment of the clinical picture of every patient regardless of his/her age and gender. In the discussed case the clinical course of the disease denies common opinions about the picture of SLE in the elderly.

Correspondence to:

Danuta Bobrowska-Snarska, MD,
Klinika Reumatologii,
Pomorska Akademia
Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1,
71-252 Szczecin, Poland,
phone: +48-91-424-33-41,
fax: +48-91-425-33-44, e-mail:
danutabs@sci.pam.szczecin.pl
Pol Arch Med. Wewn. 2008;
118 (Suppl): 75-79
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008