

A szisztémás lupus erythematosus és az antifoszfolipid-szindróma neurológiai és pszichiátriai szövődményei

Aszalós Zsuzsa dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Szisztémás lupus erythematosusban az esetek körülbelül 60%-ában észlelhetők idegrendszeri tünetek. Direkt károsodáshoz vezetnek az antitestek, a vasculitis, thrombosis, vérzés és a citokinek közvetítette ártalom. Az indirekt okok közé tartoznak a más szerv károsodásának vagy a kezelések idegrendszeri szövődményei. A patogenezis komplex, autoantitestek közvetítette neuralis diszfunkció, vasculopathia és coagulopathia áll az előtérben. Ez idáig több mint 20 olyan antitestet ismertek fel, amely az idegrendszeri károsodással összefüggésbe hozható. Ezek irányulhatnak a neuron és az astrocyta ellen, illetve elősegíthetik a thrombusképzést az agyi erekben. Patogén tényező az endothelsejtek aktivációja és a vér-agy gát zavara is. Leggyakoribb pszichiátriai szövődmény az organikus pszichoszindróma, különösen a kognitív hanyatlás, valamint a depresszió, a neurológiai manifesztációk közül az epilepszia és az ischaemiás stroke fordul elő elsősorban. Az antifoszfolipid-szindróma patogenezisében a β_2 -glikoprotein I-nek van kitüntetett szerepe, az ehhez kötődött antitesttel képzett komplex sejtekkel és hemosztatikus reakciókkal lép interakcióba. Leggyakoribb idegrendszeri manifesztáció a fejfájás és az ischaemiás stroke. Orv. Hetil., 2011, 152, 597–605.

Kulcsszavak: szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, antifoszfolipid-szindróma, pszichiátriai szövődmény, neurológiai szövődmény

Neurological and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Neurological or psychiatric symptoms are present in 60% of the cases with systemic lupus erythematosus. Direct lesions of nervous system are associated with the presence of antibodies, vasculitis, thrombosis and impairments mediated by cytokines. Damages caused by injuries of other organs or those due to therapy are known as indirect causes. In the complex pathogenesis the primary cause is neuronal dysfunction mediated by autoantibodies, vasculopathia and coagulopathia. Until now, more than 20 antibodies have been identified in association with damages of the nervous system. These antibodies may impair neurons or astrocytes and may promote thrombotic processes in vessels of the brain. Activation of endothelial cells and disturbance of blood-brain barrier are also pathogenic factors. In patients with systemic lupus erythematosus the most frequent psychiatric manifestations are organic psychosyndrome, particularly deterioration of cognitive functions, and depression, while the most common neurological syndromes are epilepsy and ischemic stroke. In the pathogenesis of antiphospholipid syndrome β_2 -glycoprotein I. plays the most important role; binding to its antibody the complex may interact with cells and modify haemostatic actions. The most frequent neurological manifestations of antiphospholipid syndrome are headache and ischemic stroke.

Orv. Hetil., 2011, 152, 597–605.

Keywords: systemic lupus erythematosus, vasculitis, antiphospholipid syndrome, psychiatric manifestation, neurological manifestation

(Beérkezett: 2011. február 18.; elfogadva: 2011. március 2.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

α -GDI = guanozin-difoszfát-disszociáció inhibitor- α ; β_2 -GPI = β_2 -glikoprotein I; aCL = antikardiolipin-antitest; AECA = antiendothelialis-sejt-antitest; AGA = antigangliozid antitest; aGFAP = antigliális fibrilláris acid protein antitest; anti-P = antiriboszomális P-antitest; anti-PR 3/C-ANCA = antiszerin-proteináz-3-antitest; aPL = antifoszfolipid-antitest; APS = antifoszfolipid-szindróma; BRAA = brain reactive antitest; CAPS = antifoszfolipidkatasztrófa-szindróma; GFAP = glia fibrilláris acid protein; IFN = interferon; IL = interleukin; iv. Ig = intravénás immunglobulin; LAC = lupus-antikoaguláns; MAP-2 = antimikrotubulushoz-kötött protein-2-antitest; NFL = neurofilamentum-triplet-protein; NMDA = N-metil-D-aszpartát; NPSLE = neuropszichiátriai SLE; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PRDX4 = peroxiredoxin-4; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SM = sclerosis multiplex; TGA = tranziens globális amnézia; TNF = tumornekrózis-faktor; tPA = (tissue plasminogen activator) szöveti plazminogénaktivátor; TPI = trióz-foszfát-izomeráz; UCH-L1 = ubiquitin C-terminális hidroláz L1; uPA = (urokinase plasminogen activator) urokináz plazminogénaktivátor

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) ma Magyarországon a becslések szerint 7–9000 embert érinthet. Tipikus multiszisztémás kórkép, a klinikai tünetek széles skálájával. Leggyakoribb a krónikus progresszió exacerbációkkal és remissziókkal. A megbetegedők között a férfi:nő arány 1:9, a betegség kezdete általában a 30-as évekre esik. Idegrendszeri tüneteket körülbelül az esetek 60%-ában ad, az irodalom variábilis, 25–70%-os érintettségről számol be [1]. A cerebrális lupus tünetei gyakrabban lépnek fel a betegség későbbi szakaszában, a relapsusok idején, amikor a szisztémás tünetek már egyértelműek, de megjelenhetnek korai szervi manifestációként is, akár már az SLE első évében [2]. Ha az idegrendszeri szimptomák megelőzik a szisztémás tüneteket, komoly differenciáldiagnosztikai problémát okozhatnak. A központi idegrendszer érintettsége az életkilátásokat jelentősen rontja, a veseelégtelenség után a második leggyakoribb halálokot jelenti [3]. Különösen ritka a fulmináns kezdetű, gyors progressziót mutató neuropszichiátriai SLE (NPSLE) a betegség első manifestációjaként. Ez esetben esetleg csak az agybiopszia vezet diagnózishoz. *Rizos és mtsai* egy, az előzőekben egészséges 55 éves nő esetét közölték, akinek betegsége élete első epilepsziás rohamával indult, órakon belül tarkókötöttség alakult ki, és a 4. napon eszméletlenné vált. A biopszia nem infekciózus vasculitist mutatott intravasalis és transmuralis immunkomplex-depozitumokkal, monoklonális-sejt-infiltrációval, az érfalak fibrotikus megvastagodásával és mikroinfarktussal. Erőteljes immunosuppresszív kezeléssel a tünetek inkomplett visszafejlődését sikerült elérniük [4].

Az SLE neuropszichiátriai szövődményeinek patogenezise és patomechanizmusa

Az SLE-ben előforduló neurológiai és pszichiátriai eltéréseket elsőként a magyar *Kaposi Mór* írta le 1872-ben

[5]. Annak ellenére, hogy több mint 100 év telt el az első közlés óta, az NPSLE igen sok vonatkozásban tisztázatlan. A kiváltó tényezők lehetnek funkcionálisak (pszichoszociális nehézségek a krónikus betegséggel kapcsolatban) és organikusak. Az organikus károsodás hátterében álló legfőbb neuropatológiai eltérések ischaemia, haemorrhagia és fehérállományi laesio következményei. Az organikus faktorok direkt és indirekt tényezők lehetnek. Direkt károsodást okoznak az antitestek, a vasculitis, thrombosis, vérzés és a citokin közvetítette ártalom. Az indirekt okok közé tartoznak a más szerv károsodása következtében létrejövő eltérések (például uraemia), a kezelés komplikációi (például szteroid), de előfordulhatnak felülfertőződéses szövődmények is.

Az NPSLE patogenezise komplex, amelyben autoantitest közvetítette neuralis működészavar, vasculopathia és coagulopathia vesz részt. Mind a természetes, mind pedig az adaptív immunrendszer sejt és szolubilis elemei érintettek, így az antigén-prezentáló sejtek, T- és B-sejtek, reguláló T-sejtek és más szabályozó mechanizmusok, proinflammatoros citokinek, kemokinek, komplementfehérjék, a sejttermelés eltakarításában szerepet játszó sejtek és receptoraik. A kóros folyamatok középpontjában a patogén autoantitestek képződése áll, amelyek azután immunkomplex közvetítette és antitestfüggő sejtmediált, valamint gyulladásozó citokinek termelését elősegítő mechanizmusokat indítanak be [6]. A liquorban erősen emelkedettek a neuronális és astrocytadegradációs termékek, például a neurofilamentum-triplet-protein (NFL) és a glia fibrilláris acid protein (GFAP), vagyis mind a neuronok, mind az astrocyták károsodnak. Autoantitestek képződnek cerebrális struktúrák ellen, a központi idegrendszerben immunkomplexek depozitumai mutathatók ki. Intrathecalisan proinflammatoros citokinek [például interleukin (IL)-6, IL-8] szabadulnak fel, amelyek az idegszövetet közvetlenül károsítják.

Az immunfolyamatok mellett a haemostasis kóros eltérései is szerepet játszanak a patogenezisben, erre utal az egyik tipikus szövettani eltérés, a multifokális mikroinfarktussok jelenléte, főleg a cerebrális cortexben és az agytörzsben.

Szisztémás gyulladás esetén a homeosztázis egyensúlya a koaguláció irányába tolódik el a szöveti faktor szintézise, az antikoagulációs út gátlása és a fibrinolízis károsodása miatt. Ebben a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) játszik szerepet, amely a legfőbb gátlója a szöveti plazminogénaktivátornak (tPA) és az urokináz plazminogénaktivátornak (uPA). Ilyen egyensúlyzavar azonban nemcsak szisztémásan, hanem lokálisan a központi idegrendszerben is kialakulhat.

Kwieciński és mtsai vizsgálata szerint NPSLE-ben a PAI-1 mennyisége szignifikánsan magasabb, mint az idegrendszeri tüneteket nem mutató SLE-ben vagy az egészséges kontrollok liquorában. Ez a fibrinolízis károsodását igazolja, ami a neuronok, valamint az astrocyták

1. táblázat | NPSLE-ben patogén szerepet játszó antitestek

Antitest	Összefüggésbe hozható klinikum
I. Cerebrális komponensek elleni autoantitestek	
Anti-brain-reactive antitest (BRAA)	Pszichózis, epilepszia
Antigangliozid antitest (AGA)	Migrén, dementia, polyneuropathia, depresszió
Antineurofilamentum-antitest	
Antimikrotubulushoz kötött protein-2 antitest (MAP-2)	Pszichózis, neuropathia, cerebritis, epilepszia
Antigliális fibrillaris acid protein antitest (aGFAP)	
NMDA-receptorral keresztreaktív anti-DNS-antitest	Kognitív diszfunkció, depresszió
Antisynaptosomal antitest	
Anti-Rab guanozin-difoszfát-disszociáció inhibitor- α (α -GDI)-antitest	Pszichózis
Antiubiquitin C-terminális hidroláz L1- (UCH-L1) antitest	
II. Endothelsejt-ellenes antitestek (AECA)	
Anti-Nedd-5-antitest	
III. Szisztémás autoantitestek (ubiquitaer celluláris komponensek ellen irányulnak)	
Anti-trióz-foszfát-izomeráz (TPI) -antitest	
Anti-SSA/Ro antitest	
Anti-Smith-antitest	
Anti-B2-glikoprotein-1-antitest	
Antiszerin-proteináz-3-antitest (anti-PR 3/C-ANCA)	
Antihiszton-antitest (AHA)	Pszichózis, súlyos depresszió
Antifoszfolipid-antitest (aPL)	Vascularis inzultus, epilepszia, fejfájás
a) Antikardiolipin-antitest (aCL)	Agyi erekben thrombusképzés
b) Lupus-antikoaguláns antitest (LAC)	Kognitív károsodás
c) Antifoszfátidil-etanolamin-antitest	
Antiperoxiredoxin-4- (PRDX4) antitest	

szerűléséhez vezet. Az intrathecalis PAI-1-emelkedést a proinflammatoros citokinek (IL-6, IL-8, IL-1 β) felszabadulása szabályozza. Szignifikáns korrelációt igazoltak a PAI-1 és az NFL, illetve a glia fibrillaris acid protein GFAP-szintek között, azaz az intrathecalis PAI-1-felszabadulásnak potenciális szerepe van a neuronok és astrocyták pusztulásában. Ez viszont azt jelenti, hogy az NPSLE terápiájában az aktív antikoagulációs kezelés akkor is megfontolandó, ha nincs is antifoszfolipid-szindróma egyidejűleg jelen [7].

SLE-ben ischaemiához számos tényező vezethet, így az antitestek, az akcelerált atherosclerosis, különösen az arteria carotis atheroscleroticus plakkjai, a kortikoszteroidterápia, a szisztémás gyulladás, a humorális immunmediátorok, esetleges billentyűérintettség, artériás és vénás thrombosis, cerebrális embólia, dissectio, érspasmus és domináns eltérésként kísér-angiopathia. Ez utóbbit az intimasejt-proliferáció, fibrosis, mucoid hyperplasia és hyalinisatio, thrombosis, körülötte microgliacsomók, kis infarktuskok, vérzések, fehérállományi nekrosis és perivascularis gyulladásos infiltráció jellemzi [8].

Az NPSLE patogenezisére jellemző, hogy az intracelluláris autoantigén-ellenes antitestek az extracellulárisan expresszált autoantigénekhez kötődve vagy az

epitoppal keresztreakciót adva váltanak ki patogén hatást. Egy autoantitest specificitása nem korlátozódik szükségszerűen egy bizonyos patogén mechanizmusra. Nem egyetlen autoantitest felelős a károsodások minden formájáért. A vér-agy gát károsodása lehetővé teszi az aktivált B- és T-lymphocyták, monocyták, macrophagok és patogén szérum-autoantitestek bejutását a központi idegrendszerbe, és a B-sejtek a központi idegrendszeren belül in situ képesek de novo autoantitesteket szintetizálni [8].

Jelenleg több mint 20 olyan autoantitestet ismernek föl a szérumban és a liquorban, amelyek az idegrendszeri károsodással összefüggésbe hozhatók. A patogén szerep egyértelműen bizonyított NPSLE-ben az *N-metil-D-aszpartát* (NMDA) neurotranszmitter receptorspecifikus autoantitest esetében, amely excitotoxikus mechanizmuson keresztül vezet a neuron pusztulásához, valamint az *antiriboszomális P-antitest* esetén, amikor a neuron sejtfelületi fehérjéje indukálja az apoptózist.

Az autoantitestek vagy cerebrális komponens ellen irányulnak, vagy szisztémásak (1. táblázat). Cerebrális komponenseket támadnak meg az *antineuronális antitestek*, amelyek számos szerző szerint elsősorban NPSLE-ben fordulnak elő, és hiányukban nincs ideg-

rendszeri manifesztáció. Hatásukat többnyire a neuron membránjához kötődve fejtik ki. A gangliozidok a sejt plazmamembránjának részét képezik és a sejtszignál transzdukcióját modulálják.

Az *antigangliozid-antitest* (AGA) nem specifikus NPSLE-re, mert más polyneuropathiában is előfordul, mégis prediktív értéke van. Mivel sok betegnél a liquorban akkor is kimutatták, amikor a szérumban nem volt jelen, feltételezhető az intrathecalis antitestképződés. Nagyszámú SLE-ben szenvedő beteg vizsgálata során kapcsolatot találtak az AGA-IgG és a migrén, demencia és perifériás neuropathia között, valamint az AGA-IgM és a depresszió között.

Az astrocytáknak képződő gliális fibrilláris acid protein (GFAP) a sejtstruktúrában, sejtek közti kommunikációban és a vér-agy gát működésében játszik szerepet. Az *anti-GFAP-antitestnek* szintén erős prediktív értéke van NPSLE-re. Szintjét ezen betegek liquorában magasabbnak találták, ami azután sikeres cyclophosphamidkezelést követően szignifikánsan csökkent.

Az *anti-DNS-antitestek* számos SLE-manifesztációt közvetítenek, vesekárosodást idéznek elő és korrelálnak a betegség aktivitásával. Ezen antitestek egy csoportja keresztreakciót ad az N-metil-D-aszpartát (NMDA) -receptorokkal és ezáltal egy excitotoxikus mechanizmuson keresztül neuronális apoptózishoz vezet [9].

Lupuspszichózisban az *anti-Rab guanozin-difoszfát-disszociációs inhibitor- α* (α GDI) -antitestet szignifikánsan többnek találták, mint nem pszichotikus NPSLE-ben, idegrendszeri tüneteket nem mutató SLE-ben, sclerosis multiplexben, infektív meningoencephalitisben, egyéb eredetű pszichózisban vagy egészséges kontrolloknál. Az α GDI agyspecifikus antigén, amely nagy mennyiségben található a neuronokban (de eltérően az előbbiektől, nem a membrán felszínén), és a szinaptikus vesicula exocytosisát szabályozza. Az anti- α GDI-antitest penetrálni képes az élő sejtbe és ott lép interakcióba az α GDI-vel. Kimura és mtsai 5 lupuspszichotikus betegük közül 4-nél igazolták az anti- α GDI-antitestet, és a pszichotikus tünetek jól reagáltak immunszuppresszív terápiára, sőt, kortikoszteroid adására sem volt relapsus [10].

Az *antiubiquitin C-terminális hidroláz L1* (UCH-L1) antitest neuronális károsodáshoz vezet, ugyanis a neuronok az UCH-L1-et nagy mennyiségben termelik, és ez a neuron differenciálódásában, szinaptikus funkcióiban és a kontextuális memóriában játszik szerepet [11].

Az *endothelsejt-ellenes antitestek* (AECA) az autoantitestek heterogén csoportját képezik. A vér-agy gát endothelsejtjeivel reagálnak, ezt követi az apoptózis-indukció és az adhézions molekulák expressziója, amelyek következtében a barrier integritása sérül. A Nedd5 emlősökönél megtalálható szeptin, amely az aktinalapú struktúrákhoz kapcsolódik. C-terminális régiója endothelialis autoantigén, amely kapcsolatos az NPSLE-betegek idegrendszeri manifesztációival.

A szisztémás, azaz ubiquitaer autoantitestek közül erősen specifikus NPSLE-re az *anti-trióz-foszfát-izomeráz* (TPI) -antitest. A TPI a glikolízisben és energiaképzésben részt vevő enzim. Jellemző módon az anti-TPI-IgG-index a szérumban magasabb NPSLE-ben, mint más autoimmun betegségekben. A liquorban az anti-TPI-IgG immunkomplexeket képez és a komplementrendszer aktiválása útján vezet károsodáshoz.

Az SSA/Ro antigének nukleáris és citoplazmatikus polipeptidek, amelyek SLE-ben és Sjögren-szindrómában autoantigénként szolgálnak. Az *anti-SSA/Ro* antitestek jelenléte az egyértelmű neuropszichiátriai károsodás független prediktorának bizonyult.

A hisztonok a kromatin fő fehérjekomponensei. A hiszton H1- és H3-ellenes antitestek az SLE-nek nagymértékben specifikus markerei, az *antihiszton-antitestek* prevalenciája az NPSLE-betegeknél körülbelül 50% [9]. Gyógyszer indukálta SLE-re >95%-ban specifikus [12]. Iizuka és mtsai az *anti-H2A1-antitestet* találták szignifikánsan többnek NPSLE-betegeknél, mint idegrendszeri tünetet nem mutató SLE-betegeknél [11].

A riboszomális proteinek a fehérjetranszláció celluláris folyamatában vesznek részt. Az *antiriboszomális P-antitestek* NPSLE-re erősen specifikusak, de több szerző szerint nem szenzitívek. SLE-s betegeknél a betegség aktivitását közvetlenül megelőzően, majd az aktivitás alatt találtak magasabb titert. Ezek az antitestek olyan klinikai manifesztációkkal kapcsolatosak, mint a lupus nephritis, hepatitis, valamint az NPSLE következtében kialakult pszichózis és súlyos depresszió. A betegek liquorában megjelenő IgG antiriboszomális P-antitest NPSLE-t igazol. Neuropatogén szerepét bizonyítja az, hogy agysejtkultúrában apoptotikus sejthalált okoz [8]. Az antiriboszomális P-antitest-szérum az AGA-M1-antistettel együtt az NPSLE-t 100%-os pontossággal igazolja [3].

Az *antifoszfolipid-antitest* (aPL) előfordulása az átlagpopulációban 2–5% [13]. Az NPSLE-hez kapcsolódó cerebrovascularis inzultusok, epilepszia és fejfájás előfordulása független kockázati faktorának bizonyult, szerepére vonatkozóan mind SLE-ben, mind pedig antifoszfolipid-szindrómában több lehetséges mechanizmus elképzelhető: 1. Az anionos foszfolipid-proteinkomplex-ellenes antitestek és a thrombocytákon lévő, az endothelsejteken lévő és a koagulációs kaskád komponenseinek antigéncélpontjai között van interakció. 2. Az is lehetséges, hogy az aPL olyan agyi lipidekkel lép reakcióba, mint a cephalin vagy a sphingomyelin. 3. Az aPL azáltal is vezethet neurológiai károsodáshoz, hogy a β_2 -glikoprotein I (β_2 -GPI) -interakción keresztül reagál cerebrális sejtekkel [8]. Állatkísérletes modellek alapján úgy tűnik, hogy a neuronokhoz és gliasejtekhez kötődve azok funkcióját közvetlenül károsítja, az astrocytaproliferációt pedig gátolja, thromboticus esemény nélkül is. Ugyanakkor az aPL egészségeseknél is előfordulhat, így például prevalen-

2. táblázat | Neuropszichiátriai szindrómák SLE-ben – ACR Ad Hoc Committee (1999) szerint

Központi idegrendszer	Perifériás idegrendszer
Aszeptikus meningitis	Akut gyulladással demyelinisációs polyradiculoneuropathia (Guillain-Barré-szindróma)
Cerebrovascularis kórképek	Autonóm kórkép
Demyelinisációs szindróma	Mononeuropathia, Mononeuropathia multiplex
Fejfájás (beleértve migrén és benignus intracranialis hipertensio)	Myasthenia gravis
Mozgászavar (chorea)	Agyideglaesio
Myelopathia	Plexopathia
Epilepsziás rohamok	Polyneuropathia
Akut konfúzió	
Szorongásos zavar	
Kognitív diszfunkció	
Hangulatzavar	
Pszichózis	

ciája egészséges gyermekeknél 11–28%, és az időseknél a korrallal emelkedik. Immunizáció, vírusos és bakteriális fertőzések, valamint bizonyos gyógyszerek (például chlorpromazin) emelik a szintjét. Az utóbbi esetben tipikusan nem az IgG-, hanem az IgM-izotípus mutatható ki, és ez nem kapcsolódik a thromboticus eseményekhez [13].

Igen szoros korrelációt találtak az *antikardiolipin-antitest* (aCL) és az idegrendszeri manifesztációk között. A betegek egy részénél bizonyított a vér-agy gát sérülése, s ezáltal a cirkuláló aCL-antitestek bejuthatnak a központi idegrendszerbe, ugyanakkor viszont a betegek másik részénél bizonyított az intrathecalis szintézis. Az aCL-antitestek két mechanizmus útján is NPSLE kialakulásához vezetnek; egyrészt az agy sejtjeire gátlóhatásúak, másrészt elősegítik a thrombus képződését az agyi erekben.

A *lupus-antikoaguláns antitest* (LAC) pozitív SLE-betegeknél a kognitív hanyatlás 2–3-szor gyakoribb, mint a LAC-negatívoknál. A deficitet a subcorticalis fehérállomány károsodására vezetnek vissza, amely feltehetően microthromboemboliás események és a vasculopathia következménye. A LAC gátolja az astrocyta proliferációját, és a synaptosomák nem specifikus permeabilitását és depolarizációját.

Kimutatták az *antifoszfatidil-etanolamin-antitest* prevalenciáját is NPSLE-betegeknél [9]. A peroxiredoxin-4 (PRDX4) a cytosolban és a Golgi-apparátusban található, de a sejtek szekretálják is. A peroxiredoxinok az élő sejtet védik az oxidatív károsodástól, és szerepük van a sejt proliferációjában és differenciálódásában is. Az ellenük képződő antitestek az oxidatív stressz fokozódását váltják ki, ezáltal vezetnek a neuron apoptózisához. NPSLE-ben 57%-ban, non-NPSLE-ben 23%-ban igazolták [11].

Neurometabolit-eltérések

Brooks és mtsai mágnesesrezonancia-spektroszkópiás vizsgálattal NPSLE-ben különböző agyi neurometabolitok koncentrációját határozták meg, majd a post mortem szövettani eltérésekkel vetették össze. Egészségesekhez viszonyítva az N-acetil-aszpartát- (NAA), a kreatin- és a laktátszinteket szignifikánsan alacsonyabbnak, a kolinszintet szignifikánsan magasabbnak találták. A neurometabolit-eltérések és a szövettani eltérések kapcsolata igen szoros volt, a csökkent NAA- és kreatinszintek neuronkárosodást vagy -pusztulást, a fokozott kolinszint gliosiszt és membránkárosodást jelezett. Az NAA csaknem teljes egészében a neuronokban található, az ép kognitív működéshez elengedhetetlen. Alacsonyabb szintje és az IgG-aPL jelenléte közt szoros kapcsolat van, ami arra utal, hogy a csökkenés szokványos oka a thromboticus mikroinfarktus. A nagyobb laktátmennyiség ischaemiára, anaerob metabolizmusra és gyulladásra utalt, és olyan súlyos hisztopatológiai eltérésekkel volt kapcsolatos, mint a szöveti nekrozis, microhaemorrhagiák és a cerebrális oedema [14].

Endothelsejtek aktivációja

Az NPSLE egyik patogén tényezője az endothelsejtek aktivációja. Ez általában az IL-1- és TNF- α -expozíciót követően jelenik meg és fokozódhat az IL-1 β és IL-6 lokális felszabadulása következtében. A cirkuláló gyulladással sejtekből a szisztémás aktivitás alatt szabadul fel a TNF- α és IFN- γ . Ezek stimulálják mind az astrocytákat, mind pedig az endothelsejteket, és a NO-képződés potens vasodilatatorként cerebrális vasogen oedemához vezet. Sok esetben tehát az endothelialis diszfunkció hozzáadódik az egyéb hemodinamikai faktorokhoz (pél-

dául akut hypertensio, folyadékretenció) és szekunder módon parenchymás vérzéshez vezet [15].

Vér-agy gát zavara

Az NPSLE patogenezisében nem elhanyagolható szerepet játszik a vér-agy gát zavara is, amelyet valószínűleg alábecsülnek, részben átmeneti jellege, részben a diagnosztikai lehetőségek alacsony érzékenysége miatt. Ez hozzájárul az NPSLE klinikai tüneteinekhez, de azok azután tartósabbak, mint a barrier zavara. A vizsgálatok szerint a diffúz tüneteket mutató NPSLE-ben a károsodás kifejezettebb, mint fokális tünetek esetén. A barrier károsodását részben a cerebrális erek ischaemiát okozó microthrombusai váltják ki, részben az immunmediált attack és az endothel előzőekben ismertetett aktiválódása a következményes lokális citokineképzéssel [16].

Szöveti elváltozások

NPSLE-ben a szövettani eltérések széles skáláját írták le. Gyakori amikroinfarktus, apró vérzés, mérsékelt angiopathia thrombocyt- és fibrinthrombusokkal. A neuronok és axonok száma csökken, a rostok körül vakuola, illetve nagyobb spácium van. Csökken az oligodendroglia száma, neuronális nekrosis, reaktív microglia- és astrocytafelfaporodás, lipiddel telt macrophagok, ciszta képződés látható [14].

Az NPSLE klinikuma

NPSLE-re a klinikai tünetek széles spektruma jellemző az enyhe fejfájástól, szubklinikus kognitív zavaroktól a súlyos, életveszélyes myelitis transversáig vagy stroke-ig. Az *American College of Rheumatology* 1999-ben az NPSLE 19 különböző szindrómáját klasszifikálta (2. táblázat) [17]. A leggyakoribb pszichiátriai manifesztáció az *organikus pszichoszindróma*, amely a betegek körülbelül 30%-ában alakul ki. Ezen belül gyakori a delírium (akut konfúzió) és a krónikus, akár dementiaig progresszív kórkép. Egyes tanulmányok szerint valamilyen szintű kognitív zavar az SLE-betegek 80%-ában igazolható [18]. A kognitív hanyatlás mintázatát vizsgálva, a késleltetett felismerő memória zavara residualis deficitre, a memóriában való tárolás romlása temporalis vagy limbicus patológiára utal. Az azonnali memória- és koncentrációdeterioráció a tranziens vagy diffúz központi idegrendszeri károsodás lehetőségét veti fel [19]. Más szerzők ugyanakkor a memória kitüntetett szerepét vitatják ugyanúgy, mint a tisztán organikus háttér valószínűségét, mivel a cerebrális hypoperfusio és más betegségmarkerek gyengén kapcsolódnak a kognitív teljesítményhez. Ezek alapján a betegségre adott pszichológiai reakció vagy más pszichoszociális faktorok dominanciáját tételezik fel [20]. Az utóbbiak azonban ellentmond az a vizsgálati eredmény, amely szerint 2–3

éves hosszmetzeti követés során azoknál a betegeknél, akiknél perzisztensen magasabbnak találták az IgG-aCL antitest szintjét, szignifikánsan rosszabb kognitív teljesítményt mértek, mint azoknál, akiknél soha nem volt vagy csak esetenként volt magasabb ugyanez [18].

A másik leggyakoribb pszichiátriai kórkép a *depresszió*, amely lehet organikus eredetű, társulhat a krónikus betegség okozta stresszhez vagy a szteroidterápiához. Leggyakoribb az ötvözött etiológia, amelyben a kiváltó tényezők aránya nehezen dönthető el. A major depresszió pontprevalenciáját 10,8–39,6% közt adják meg, az aktív SLE miatt hospitalizáltak 44%-ában írják le, azaz az SLE-aktivitás potenciális kockázati faktort jelent a depresszió kialakulására és súlyosbodására [21]. Mivel az életminőséget a depresszió és a vele együtt vagy a nélkül fellépő szorongás jelentősen rontja, ezek megfelelő gyógyszeres és pszichoterápiás kezelése szintén elsőrendű feladat. A gyógyszerválasztásnál a szokásos kezelési stratégiák a választandóak, azaz elsősorban a depresszió domináló tünete az irányadóak.

Ritkábban találkozunk *pszichózással*, amely lehet schizofreniform vagy elvétve maniform is. *Haddad és mtsai* olyan esetről számolnak be, amikor egy fiatal nőnél egyidejűleg jelentek meg az SLE jellegzetes tüneteinek és bontakozott ki típusos mánia, grandiózus téveszmékkel, alvásképtelenséggel, gondolatrohanással és a betegségelátás hiányával [1]. Ezen állapotok kezelésénél általában az alapbetegség gyógyszerelése a döntő, többnyire kevesebb antipszichotikumra van szükség, mint a hasonló tünettannú endogén kórképeknél. Depressziót, illetve pszichózist az SLE kezelésében alapvető szteroid is indukálhat.

A neurológiai manifesztációk közül leggyakoribbak az *epilepsziás rohamok* (grand mal és petit mal; fokális, temporalis egyaránt) és az *ischaemiás stroke*, amelynek tünettannát és prognózisát a laesio helye, kiterjedése határozza meg.

Különös figyelmet érdemel az úgynevezett *demyelinisációs szindróma*, mivel – különösen, ha első manifesztáció és az SLE szisztémás tüneteinek még nem alakultak ki – komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet a sclerosis multiplex, különösen pedig az úgynevezett lupoid sclerosis irányában. Definíció szerűen: akut vagy relapsust mutató encephalomyelitis, amelyben egyértelműek a térben és időben eloszló diszkrét neurológiai laesiók. A diagnosztikai kritériumok közül 2 vagy több találkozási különböző időpontokban vagy 1 kritérium 2 különböző alkalommal megerősíti a diagnózist.

Diagnosztikai kritériumok:

- a központi idegrendszer fehérállományában multiplex, diszkrét károsodott területek, amelyek egy vagy több végtag gyengeségét és érzékszavarát okozzák;
- myelopathia transversa;
- neuropathia optica;
- kettős látás, amelynek háttérében szemidegbénulás vagy internukleáris ophthalmoplegia áll;

- agytörzsi kórkép, szédüléssel, hányással, ataxiával, dysarthriával vagy dysphagiával;
- egyéb agyidegtünetek.

A sokszor drámai tünetek ellenére a képkotók gyakran minimális vagy aspecifikus eltéréseket mutatnak. Az MRI-vel igazolható laesiók morfológiája differenciáldiagnosztikai szempontból fontos.

Általában, ha a laesio nem multifokális, az későbbi sclerosis multiplexre (SM) nem prediktív.

Kis multifokális laesiók nemcsak SM-re, hanem NPSLE-re, antifoszfolipid-szindrómára (APS) is jellemzőek, sőt, klinikailag néma apró stroke-ok is okozhatják.

NPSLE-ben és APS-ben a subcorticalis laesiók dominálnak, SM-ben a periventricularis és főleg a corpus callosumban elhelyezkedőek szokványosak.

Az elongált, ovoid alakú laesiók és az úgynevezett „fekete lyukak” SM-re utalnak.

Az egyéb vizsgálatok közül a vizuális kiváltott válasz negatív lelete SM-ben nem valószínű. Magas ANA-titer erősen NPSLE vagy más szisztémás autoimmun kórkép mellett szól.

Myelopathia

Rapidan (órák vagy 1–2 nap alatt) kifejlődő paraparesis, illetve szenzoros zavar jellemzi. Érintettek lehetnek a felső végtagok is bilaterálisan, akár quadriplegia is kialakulhat bél-, illetve hólyagdiszfunkcióval vagy a nélkül. Az érzészavar a motoros tünetekhez hasonlóan meghatározott gerincvelői magassági laesióra utal. A *myelitis transversa* igen ritka, az SLE-betegeknél mindössze 1–2%-át érinti, azonban igen súlyos, sürgősségi beavatkozást igénylő kórkép. Minden olyan betegnél, akinél myelitis transversa alakul ki és aPL a vérben kimutatható, az SLE-t és az APS-t fel kell vetni. Az MR-képre jellemző, hogy a myelopathia kiterjedése hosszabb, mint SM-ben és hasonló a Devic-szindrómában észlelthez [8]. Leggyakoribb a rostrocaudalis terjedés, 4 csigolyaszegmentumot érintve. Ennél több szegmentumra való terjedés ritka, de nagyon súlyos komplikáció, a betegek 80%-a különböző fokban rokkant marad. Patogenezise tisztázatlan, alapvető folyamatnak a thrombosit és vasculitist tartják, ami a gerincvelő károsodásához vezet. Legfontosabb a korai és agresszív kezelés, amelynek sarkköve a cyclophosphamid és immun-suppresszió. Mivel az ischaemia és vasculitis aránya nem könnyen határozható meg, aPL jelenléte esetén antiaggregáció vagy antikoaguláció szükséges. Plazmacsere hatékonyságára nincs kontrollált, prospektív tanulmány, általában súlyos esetekben adjuváns terápiaként javasolják. Az irodalom szerint a rituximab önállóan vagy kombinációban hatékony lehet. Az intravénás immunoglobulin (iv. Ig) -terápiát is adjuváns kezelésként ajánlják [22].

Szintén ritka (az SLE-betegek körülbelül 1%-át érintő) szindróma a *neuropathia optica*. Gyakran egy-

oldali, a kórismezésben a látótérvizsgálat és a vizuális kiváltott válasz nyújt segítséget.

Az *American College of Rheumatology* 19 NPSLE-szindrómája között nem szerepel, de az SLE-nek fontos központi idegrendszeri szövődménye lehet a *posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)*, amelyet 1996-ban *Hinchei és mtsai* írtak le. Bár előfordulása igen ritka, felismerése fontos, mivel megfelelő kezelés esetén potenciálisan reverzibilis, míg egyébként nagy mortalitású kórkép a szekunder komplikációk miatt (status epilepticus, intracranialis vérzés, nagy kiterjedésű ischaemiás stroke). Klinikailag fejfájás, a tudati vigilitás csökkenése, epilepsziás rohamok és corticalis típusú látásvesztés jellemzi. Elsősorban az SLE nagy szisztémás aktivitásával, akut hipertensióval és veseelégtelenséggel hozható összefüggésbe. A fő patogén mechanizmus a vér-agy gát károsodása és a következményes plazmabeszívárgás az agyi parenchymába. A PRES kialakulásának legelfogadottabb teóriája szerint az autoreguláció hypertonia okozta károsodása (akár megszünte) következtében a vascularis permeabilitás fokozódik, emiatt jut be a plazma és az erythrocyták az agy-parenchymába, vasogen oedema és petechiás vérzések alakulnak ki. Ez a kórkép leggyakrabban immunterápia, eritropoetinterápia, transzplantáció, kemoterápia, Guillain-Barré-szindróma szövődményeként jön létre [15]. Egyéb oki tényezők a hirtelen vérnyomás-emelkedés, praeclampsia és eclampsia, veseelégtelenség, szepszis [23]. Az SLE-betegek azért különösen veszélyeztetettek PRES-re, mert az endotheljük károsodott, hipertóniásak, a veseelégtelenség miatt folyadékretenció alakulhat ki náluk és citotoxikus kezelésben részesülnek. A dominálón posterior oedema oka a posterior keringés viszonylag szegényesebb szimpatikus innervációja, emiatt ezek az erek érzékenyebbek a kilépő intravasalis komponensekre. *Baizabal-Carvalho és mtsai* vizsgálata szerint ezeknél a betegeknél kimutatható a frontális lebeny érintettsége is, azaz a folyamat diffúz természetű, posterior-anterior gradienssel. Az epilepsziás rohamokat a corticalis érintettség magyarázza, a basalis ganglionok oedemájának ritkasága viszont arra utal, hogy az arteria lenticulostriata viszonylag rezisztens az endothelialis átszivárgással szemben. Kezelésében az antihypertenzív terápia mellett az agresszív szisztémás kortikoszteroidadás és a dialízis lehet hatékony [15]. *Fugate és mtsai* vizsgálatában az autoimmun betegségekben előforduló PRES-ben szignifikánsan gyakrabban fordul elő a cerebellum károsodása, mint az egyéb etiológiájú PRES-ben [23].

Ugyancsak nem szerepel az *American College of Rheumatology* 19 NPSLE-szindrómája között a teljes mértékben *reverzibilis fokális neurológiai deficit szindróma*, amelyet *Kimura és mtsai* írtak le, és az irodalomban még 11 esetet találtak a saját 2 esetük mellett. Mindkét esetükben a súlyos neurológiai tünetek párhuzamosak voltak az MRI-n észlelt elváltozásokkal, a liquorban markáns IL-6-emelkedést regisztráltak, és mindezen

eltérések teljes mértékben reverzibilisnek bizonyultak nagy dózisu metilprednizolonterápiára. Ebben az esetben a legvalószínűbbnek a vasculitises etiológiát tartják, és a szindrómát elkülönítik mind a cerebrovascularis, mind a demyelinisations szindrómáktól [24].

Az *agyideglaesiók* közül leggyakrabban ptosis, ophthalmoplegia és a n. VII. gyengesége vagy érzészavar fordul elő [18].

A *perifériás idegrendszer* az SLE-betegek 5–27%-ában érintett. Leggyakoribb a hosszúságfüggő szenzomotoros axonopathia, polyneuropathia, ritkább a mononeuropathia multiplex, a Guillain-Barré-szindróma vagy a plexopathia [18, 25].

Antifoszfolipid-szindróma (APS) vagy Hughes-szindróma

Eredetileg 1983-ban SLE-betegek olyan alcsoportjánál írták le, akiknél rekurrens thromboticus eseményeket észleltek. Később azonban kiderült, hogy SLE nélkül is létező önálló kórkép, de a kettő között igen sok a hasonlóság, illetve az átfedés. Patogenezisében valószínűleg a nagy affinitású β_2 -glikoprotein I-nek (β_2 -GPI) van kitüntetett szerepe, amely erősen kötődik a negatív töltésű foszfolipidekhez (például kardiolipin, foszfátidilszerin), és ezáltal szabaddá teszi az epitopot, amihez azután az anti- β_2 -GPI-antitest kötődik. A β_2 -GPI-anti- β_2 -GPI-foszfolipid komplex interakcióba lép különböző sejtekkel és hemosztatikus reakciókkal. Az interakciók következménye az endothelsejtek, monocyták és thrombocyták aktiválódása, komplementaktiválás, a koagulációval és fibrinolízissel való interferencia, valamint proatheroscleroticus hatás. APS-ben perzisztensen pozitív aPL-t, aCL-t, LA-t és β_2 -GPI-t igazolnak [26].

APS-betegek leggyakoribb neurológiai tünete a *fejfájás*, akár krónikus formában, akár migrén jelleggel.

A cerebrális érintettség igen gyakori, ezen belül az *ischaemiás események*, azaz *stroke* (19,8%), *TIA* (11,1%) és *amaurosis fugax* (5,4%) kialakulása a legvalószínűbb. A TIA érintheti a posterior keringést is, így tranziens globális amnézia (TGA) előfordulását is leírták. A betegek általában fiatalabbak és többségükben nők, szemben a nem APS-eredetű cerebrovascularis történések esetén.

A kevésbé szokványos *Sneddon-szindrómában* livedo reticularis és cerebrális ischaemia ötvöződik. Nőknél gyakoribb, főleg a 4.–5. dekádban jelenik meg, familiáris halmozódás nem ritka. Szövettanilag fokális és szegmentális intimahyperplasia és thrombusrecanalisation jellemző.

Még ritkább APS-hez kapcsolódó cerebrovascularis kórkép az *akut ischaemiás encephalopathia* (akut konfúzió, dezorientáció, hyperreflexia, aszimmetrikus quadriparezis, bilaterális extensorválasz jellemzi, epilepsziás roham is kísérelheti) és a *moya-moya betegség* (progresszív vascularis stenosis, amelyet aPL-lel kapcsolatban csak

gyermekeknél írtak le). Az akut ischaemiás encephalopathiában szenvedőknél találtak a legmagasabb aCL-szintet. Az MR-vizsgálat kis corticalis hipodenzitásokat mutat, kezelésében az immunszuppresszió és plazmacserének van elsődleges szerepe.

Az *Euro-Phospholipid Project Group* szerint *epilepsziás manifesztáció* az APS-betegek 7%-ában fordul elő. Leggyakoribb ischaemiás idegrendszeri károsodás esetén, de háttérben az agyszövetrel való immunreakció is feltételezik. Ezeknél a betegeknek az anti-aCL, anti- β_2 -GPI és antitrombin-antitestek szintjét magasnak találták. Az aPL neurotransmitterhez kötődve interferálhat a neuralis funkcióval, illetve gátolhatja a GABA-receptor-ioncsatorna komplexet és ezáltal növeli a neuralis excitabilitást.

A *chorea* ritka manifesztáció, szorosan kapcsolódik az aPL-hez. Antedatálhatja az egyéb manifesztációkat, vagy a körlefolys során később jelenik meg. Tünettanilag nem különbözik a reumás láz (Sydenham-szindróma) okozta choreától és az örökletes Huntington-choreától. A közölt esetek szereplői valamennyien meggyógyultak. Több szerző szerint inkább hormonálisan befolyásolt reverzibilis immunmediált válasz áll a háttérben, semmint vascularis eredet, ugyanis minden betegnél precipitáló tényező volt az ösztrogéntartalmú antikoncepciens szedése, a graviditás vagy a korai post partum periódus. Feltételezik, hogy az autoantitestek a striatum interneuronjaihoz kötődve hipermetabolikus diszfunkciót okoznak, ugyanis a striatumban hipermetabolizmust tudtak kimutatni [27].

A *kognitív funkciók hanyatlásának* a multiinfarktus dementia formáját észlelik leggyakrabban. Domináló tünetek a memória, koncentrációképesség, tartós figyelem gyengülése.

Igen ritka, de nagyon súlyos megjelenési forma az úgynevezett *antifoszfolipidkatasztrófa-szindróma (CAPS)*, amely az APS-betegek 1%-át érinti, kiterjedt kisér-occlusióval és magas aPL-antitest-titerrel jár. A CAPS-betegek felénél ez az APS megjelenésének első jele. Nemcsak primer APS-ben, hanem SLE-ben, illetve más immunbetegségekben is leírták. Kiváltó tényező lehet infekció, sebészeti beavatkozás, orális antikoncepciens megvonása, számos gyógyszer, szülészeti események és neoplasia. Igen súlyos szisztémás gyulladásoos kórkép, rapidan kialakuló sokszervi elégtelenséggel, mortalitása 44% körüli. Az idegrendszer részéről akut encephalopathia, sokszor epilepsziás rohamok, fejfájás, néma agyi infarktus, sinusthrombosis alakulhat ki [26].

Az idegrendszeri APS kezelése

Az APS cerebrális manifesztációi esetén a bázisterápiát az antikoaguláció vagy antiaggregáció jelenti, individuális döntés alapján bizonyos esetekben immunszuppresszióval, illetve immunmodulációval kombinálva. Enyhe vagy aszimptomás esetekben a szoros observáció és acetilszalicilsav adása indokolt, különösen, ha

egyéb kockázati faktor (például hipertónia) is fennáll. SLE és szekunder APS együttes fennállása esetén kis dózisu glükokortikoid és hydroxychloroquin, chloroquin, statin adása megfontolandó. Súlyos fokális thromboticus központi idegrendszeri manifesztációban tartós warfarinterápia szükséges. Súlyos esetekben nagy dózisu glükokortikoid orális vagy parenteralis lökés, cyclophosphamid, plazmacsere és iv. Ig adható [26].

Irodalom

- [1] Haddad, K. S., Montague, L., Summerton, C.: Systemic lupus erythematosus presenting as mania. *Acta Psychiatr. Scand*, 2000, 101, 406–408.
- [2] Pozsonyi T., Baraczká K., Jakab L. és mtsai: A központi idegrendszer részvétele szisztémás lupus erythematosusban. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 1081–1088.
- [3] Mostafa, G. A., Ibrahim, D. H., Shehab, A. A. és mtsai: The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J. Neuroimmunol.*, 2010, 227, 195–201.
- [4] Rızos, T., Siegelin, M., Hähnel, S. és mtsai: Fulminant onset of cerebral immunocomplex vasculitis as first manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*, 2009, 18, 361–363.
- [5] Kaposi, M.: Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus Erythematosus. *Arch. Dermatol. Syph.*, 1872, 4, 36–79.
- [6] Bazsó A., Poór Gy., Gergel P. és mtsai: Új terápiás célpontok szisztémás lupus erythematosusban a patogenezis tükrében. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 735–740.
- [7] Kwiciński, J., Kłak, M., Trysberg, E. és mtsai: Relationship between elevated cerebrospinal fluid levels of plasminogen activator inhibitor 1 and neuronal destruction in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 2094–2101.
- [8] Cikes, N., Bosnic, D., Sentic, M.: Non-MS autoimmune demyelination. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2008, 110, 905–912.
- [9] Colasanti, T., Delunardo, F., Margutti, P. és mtsai: Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *J. Neuroimmunol.*, 2009, 212, 3–9.
- [10] Kimura, A., Kanoh, Y., Sakurai T. és mtsai: Antibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 2010, 74, 1372–1379.
- [11] Iizuka, N., Okamoto, K., Matsushita, R. és mtsai: Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*, 2010, 19, 717–726.
- [12] Kalabay L., Jakab L.: Immunológiai betegségek kórisméjének alapjai. *Magyar Belorvosi Archívum*, 2008, 2, 44–48.
- [13] Raza, H., Epstein, S. A., Pao, M. és mtsai: Mania: psychiatric manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Psychosomatics*, 2008, 49, 438–441.
- [14] Brooks, W. M., Sibbitt, W. L. Jr., Kornfeld, M. és mtsai: The histopathologic associates of neurometabolite abnormalities in fatal neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62, 2055–2063.
- [15] Baizabal-Carvalho, J. F., Barragán-Campos, H. M., Padilla-Aranda, H. J. és mtsai: Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2009, 111, 359–363.
- [16] Abbott, N. J., Mendonça, L. L. F., Dolman, D. E. M.: The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003, 12, 908–915.
- [17] ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature: The American College of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 599–608.
- [18] Cikes, N.: Central nervous system involvement in systemic connective tissue diseases. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2006, 108, 311–317.
- [19] Fisk, J. D., Eastwood, B., Sherwood, G. és mtsai: Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 458–462.
- [20] Olazarán, J., López-Longo, J., Cruz, I. és mtsai: Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence and correlates. *Eur. Neurol.*, 2009, 62, 49–55.
- [21] Nery, F. G., Borba, E. F., Hatch, J. P. és mtsai: Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr. Psychiatry*, 2007, 48, 14–19.
- [22] Espinosa, G., Mendizábal, A., Mínguez, S. és mtsai: Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2010, 39, 246–256.
- [23] Fugate, J. E., Claassen, D. O., Cloft, H. J. és mtsai: Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin. Proc.*, 2010, 85, 427–432.
- [24] Kimura, M., Aramaki, K., Wada T. és mtsai: Reversible focal neurological deficits in systemic lupus erythematosus: report of 2 cases and review of the literature. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 272, 71–76.
- [25] Omdal, R., Løseth, S., Torbergsen, T. és mtsai: Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus – a longitudinal study. *Acta Neurol. Scand.*, 2001, 103, 386–391.
- [26] Mayer, M., Cervec, M., Radoš, M. és mtsai: Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2010, 112, 602–608.
- [27] Asherson, R. A., Cervera, R.: Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2003, 25, 61–78.

(Aszalós Zsuzsa dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: aszalos@bel.sote.hu)