

Zaburzenia psychiczne w chorobach autoimmunologicznych – problemy diagnostyczno-terapeutyczne

Psychiatric manifestations of autoimmune diseases – diagnostic and therapeutic problems

Magdalena Celińska-Löwenhoff, Jacek Musiał

Klinika Alergii i Immunologii II Katedry Chorób Wewnętrznych UJ CM
Kierownik: prof. dr hab. J. Musiał

Summary

In autoimmune diseases, also called connective tissue diseases, many systems and organs are involved, including the central, peripheral and autonomic nervous system. The frequency of neurological and neuropsychiatric manifestations varies in certain autoimmune diseases. One of the most common causes of these symptoms are vascular pathologies, including inflammatory and thrombotic, immunologic and atherosclerotic changes. Neuropsychiatric complications may present as a single symptom or might form a syndrome. In a particular patient, a syndrome might change its form in time, presenting itself as a different syndrome. Quite a lot of these symptoms are not a result of a disease itself but its treatment, metabolic abnormalities, arterial hypertension or infection. Steroids play a particular role in the induction of these complications. The role of increasingly used biological agents is uncertain. The most frequent psychiatric manifestations of the connective tissue diseases are: benign behavioural changes, emotional instability and sleep impairment. Neuropsychiatric symptoms are most frequently seen in systemic lupus erythematosus (up to 80% of these patients), particularly with the co-existent antiphospholipidsyndrome. Psychoses with or without seizures are included in the diagnostic criteria of the disease. A separate clinical problem is an induction of a synthesis of autoantibodies by some drugs, including psychiatric drugs. These antibodies induce clinical symptoms of an autoimmune disease only in some patients, most frequently the symptoms of lupus erythematosus, co called: drug induced lupus, including arthralgia, myalgia, fever, skin lesions and serositis. The diagnosis and treatment of psychiatric complications of autoimmune diseases is quite complicated. It is extremely important to distinguish whether a particular symptom is primary to the disease itself or secondary to its treatment. The most important recommendations are treatment of the underlying disease, its exacerbations and chronic phase, and prevention and treatment of vascular problems.

Słowa kluczowe: objawy neuropsychiatryczne, choroby autoimmunologiczne

Key words: neuropsychiatric symptoms, autoimmune disease

Wstęp

W chorobach autoimmunologicznych, nazywanych również układowymi chorobami tkanki łącznej, występują objawy praktycznie ze strony wszystkich układów i narządów. Objawy neuropsychiatryczne występują z różną częstością i zależą od zajęcia ośrodkowego, obwodowego i autonomicznego układu nerwowego. Do najczęstszych objawów psychopatologicznych należą postępujące zaburzenia funkcji poznawczych, chwiejność emocjonalna, zaburzenia nastroju i snu, a także zaburzenia pamięci, zaburzenia psychosensoryczne, depersonalizacja, derealizacja, obniżenie nastroju, stany lękowe, omamy, urojenia prześladowcze. Jedną z przyczyn tych objawów są zaburzenia naczyniowe, których etiopatogeneza jest wieloczynnikowa, głównie zapalno-zakrzepowa lub immunologiczno-zapalna. Do immunologicznych czynników patogenetycznych w zajęciu naczyń zalicza się autoprzeciwciała oraz cytokiny prozapalne [1]. Należy również pamiętać o przyspieszonym rozwoju zmian miażdżycowych w związku z przewlekłym stanem zapalnym i obecnością autoprzeciwciał u pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej. Obecność subklinicznych zmian miażdżycowych stwierdza się u około 30–40% pacjentów z układowym toczeniem trzewnym (systemic lupus erythematosus, SLE). Mogą one prowadzić do poważnych powikłań naczyniowych w obrębie krążenia wieńcowego i mózgowego [2]. Najgroźniejszym powikłaniem jest udar mózgu, który występuje u 20–30% pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Rozróżnia się udary niedokrwienne, rzadziej występujące – krwotoczne oraz tzw. nieme udary, czyli bezobjawowe. W okresie niemego udaru dolegliwości zgłaszane przez pacjentów są mało swoiste, ale już mogą występować zaburzenia psychiczne, takie jak np. postępujące upośledzenie funkcji poznawczych [1]. Objawy neuropsychiatryczne występują w większości chorób autoimmunologicznych. W niektórych chorobach, takich jak SLE, zostały one włączone do kryteriów diagnostycznych i niejednokrotnie wysuwają się na pierwszy plan obrazu klinicznego. W innych, jak np. reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis, RA) – wynikają raczej ze świadomości choroby przewlekłej, nieuchronnie prowadzącej do inwalidzтва. W niektórych chorobach autoimmunologicznych (np. twardzinie układowej, martwiczym zapaleniu naczyń) częściej spotyka się manifestacje neurologiczne dotyczące obwodowego układu nerwowego.

W poniższym opracowaniu omówiono zaburzenia neuropsychiatryczne występujące w poszczególnych chorobach autoimmunologicznych, wpływ leczenia immunosupresyjnego na występowanie objawów psychopatologicznych, a także rolę leków psychotropowych w indukcji autoimmunizacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest najczęstszą autoimmunologiczną zapalną chorobą stawów. Dotyka 0,5%–1% populacji ogólnej na świecie. Kobiety chorują 2–3 razy częściej, a najwyższa zachorowalność przypada na 4 i 5 dekadę życia [3]. RA jest przede wszystkim chorobą stawów prowadzącą do ich trwałych deformacji i w konsekwencji do niepełnosprawności, postępującego kalectwa oraz przedwczesnego zgonu. Chorzy mają również wiele różnorodnych manifestacji pozastawowych i powikłań układowych [4].

Zmiany neurologiczne w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dotyczą głównie obwodowego układu nerwowego i związane są z uciskiem lub zapaleniem oraz porażeniem nerwów obwodowych. Do głównych czynników, które mają negatywny wpływ na adaptację do przewlekłej choroby reumatologicznej, należą współwystępujące zespoły depresyjne i zaburzenia lękowe, narażenie na stres oraz zaburzenia snu. Częstość ich występowania szacuje się na 14–42% [5, 6]. W grupie kobiet z RA, które popełniły samobójstwo, u 90% rozpoznano depresję [7]. Częstość zaburzeń psychicznych w RA jest istotnie większa niż w populacji ogólnej [8–10]. Pacjenci z RA, u których rozpoznano depresję, zgłaszają większe natężenie bólu, większą liczbę bolesnych stawów oraz gorszą sprawność ruchową [11, 12]. Współistnienie klinicznie istotnej depresji wiąże się ze znamienne większą śmiertelnością [13]. Przewlekła choroba reumatologiczna jest źródłem wielu czynników stresowych, obejmujących ograniczenie aktywności i wypełniania ról społecznych w domu i pracy, trudności finansowe związane z ograniczeniem dochodów i wysokimi kosztami opieki medycznej, zmiany w wyglądzie zewnętrznym oraz zaburzone relacje międzyludzkie [14]. Liang i wsp. wykazali, że prawie połowa chorych z RA zgłaszała problemy z wypełnianiem ról społecznych, trudności w kontaktach z otoczeniem oraz zaburzenia emocjonalne [15]. Zaobserwowano, że zwiększony krytycyzm ze strony współmałżonków wiąże się z gorszym psychospołecznym przystosowaniem chorych z RA, podczas gdy wsparcie małżeńskie korzystnie wpływa na zależność pomiędzy stresem a zwiększeniem aktywności choroby [16]. Nasilenie wpływu codziennych czynników stresowych prowadziło do zwiększonego odczuwania bólu oraz zaburzonej odpowiedzi układu immunologicznego [16–18]. Zaburzona czynność osi podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowej wpływa na zależność pomiędzy stresem a aktywnością choroby u pacjentów z RA [19]. Narażenie na czynniki stresogenne może prowadzić do zaburzeń poznawczych związanych ze słabą adaptacją do choroby reumatologicznej, takich jak „wyuczona bezradność” polegająca na brakach w sferze emocjonalnego, motywacyjnego i poznawczego radzenia sobie z sytuacjami stresowymi w związku z przekonaniem o braku możliwości eliminacji bądź zmniejszenia źródła stresu [20]. Duży wyjściowy stopień bezradności wiąże się z większym nasileniem zaostrzeń RA [21]. W RA wdraża się różne strategie radzenia sobie z chorobą, polegające na edukacji chorych, nauce umiejętności radzenia sobie z chorobą oraz zapobieganiu nawrotowi [22].

W ciągu ostatnich 20 lat dokonał się przełom w leczeniu RA związany z wdrożeniem leków biologicznych oraz odpowiednich strategii terapeutycznych polegających na łączeniu ze sobą leków. Takie postępowanie wiąże się ze zwiększeniem skuteczności leczenia choroby, a co za tym idzie – poprawą jakości życia chorych i zmniejszeniem ich problemów psychospołecznych. Niestety, nowe terapie biologiczne są wciąż bardzo kosztowne i niewiele państw jest w stanie zapewnić je wszystkim pacjentom [23].

Układowy toczeń trzewny

Układowy toczeń trzewny jest modelową ogólnoustrojową chorobą autoimmunologiczną z szerokim spektrum objawów klinicznych. W Stanach Zjednoczonych SLE występuje z częstością 51 na 100 tys. mieszkańców. Kobiety chorują 9 razy częściej niż

mężczyźni. SLE ma łagodniejszy przebieg w starszym wieku, rzadziej występuje rumień w kształcie motyla na twarzy, nadwrażliwość na światło słoneczne, łysienie plackowate, objaw Raynauda, zajęcie nerek i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Częściej natomiast dochodzi do zajęcia błon surowiczych i płuc, a także częściej występuje zespół suchości oraz objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego [24]. W ciągu ostatnich 40 lat wydłużył się znacznie czas życia chorych z SLE – około 90% chorych żyje ponad 5 lat. We wczesnym okresie choroby najczęstszą przyczyną śmierci są powikłania infekcyjne i aktywność samej choroby, natomiast przy wieloletnim przebiegu – powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, indukowane wczesną miażdżycą [2].

W SLE dochodzi do zajęcia zarówno ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, co jest przyczyną zwiększenia śmiertelności. American College of Rheumatology (ACR) opisał i podał definicje 19 zespołów obejmujących ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, nazywanych łącznie toczniem neuropsychiatrycznym. Do objawów ze strony OUN należą aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół mózgowo-naczyniowy, zespół demielinizacyjny, bóle głowy (w tym migrena i łagodne zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego), płasawica, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, drgawki, jakościowe zaburzenia świadomości (np. zespół splątaniowy), zaburzenia lękowe, zaburzenia poznawcze, zaburzenia nastroju oraz objawy psychotyczne. Rozpoznanie zaburzenia psychicznego w przebiegu tocznia neuropsychiatrycznego jest rozpoznaniem z wykluczenia. W związku z tym zaleca się wykluczenie zakażenia, zaburzeń elektrolitowych, niewydolności nerek (mocznicy), wpływu leków, guza mózgu, zatoru tętniczego oraz pierwotnej choroby psychicznej (takiej jak choroba afektywna dwubiegunowa) [25]. Ważną wskazówką diagnostyczną może być fakt, że do większości ostrych powikłań psychiatrycznych dochodzi w ciągu pierwszych dwóch lat od rozpoznania tocznia [26].

Termin toczniowe zapalenie mózgu (lupus cerebritis) odnosi się do neuropsychiatrycznych objawów tocznia mających przyczynę organiczną. Niektórzy autorzy podkreślają silny związek pomiędzy występowaniem objawów neuropsychiatrycznych w SLE a obecnością pewnych autoprzeciwciał, w tym przeciwciał przeciwneuronalnych [27, 28]. W niektórych badaniach wykazano związek przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P z objawami psychotycznymi i zespołem depresyjnym w toczniu [29]. Inni autorzy nie potwierdzili jednak tej zależności [28, 30]. Sugerowano związek zaburzeń poznawczych z obecnością określonych autoprzeciwciał [31–33]. Inni badacze nie potwierdzili tych obserwacji [28, 34]. Nie wykazano związku przeciwciał przeciwko składowej dopełniacza C1q, których rolę podkreśla się w zaostrzeniach nerkowych tocznia, z manifestacjami neuropsychiatrycznymi [35].

Proces czynnościowy (psychologiczny) podejrzewa się u chorego z zaburzeniami poznawczymi, u którego nie stwierdza się żadnych z wymienionych powyżej przeciwciał, a badania rezonansu magnetycznego mózgowia, elektroencefalografii (EEG) oraz testy psychometryczne „wykluczają” przyczynę organiczną.

Wśród objawów neuropsychiatrycznych najczęściej występują zaburzenia poznawcze, następnie bóle głowy, zaburzenia nastroju, zespół naczyniowo-mózgowy, drgawki, polineuropatia, zaburzenia lękowe, a najrzadziej – objawy psychotyczne [36].

Organiczne zaburzenia psychotyczne występuje u 3,5–5% chorych z SLE, najczęściej w pierwszym roku od rozpoznania. Dla psychozy toczniowej charakterystyczne

są zaburzenia formy i treści myślenia, urojenia i omamy. Niektórzy chorzy prezentują okresowo objawy majaczenia lub „przymglenia świadomości”, szczególnie nocą. Wśród pozostałych objawów wymienia się ograniczenie uwagi, łatwe rozpraszenie się, zaburzenia spostrzegania, pobudzenie lub zachowania agresywne. Objawy te mogą być wywołane przez leczenie glikokortykosteroidami lub – częściej – przez toceń OUN. Zaobserwowano, że omamy słuchowe zazwyczaj wiążą się z leczeniem steroidami, natomiast optyczne i dotykowe najczęściej wynikają z samej choroby. Organiczne zaburzenia psychotyczne zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie steroidami. Jeżeli nie ma istotnej poprawy po 2–3 tygodniach leczenia, zaleca się włączenie terapii immunosupresyjnej (np. pulsami cykofosfamidu) [37]. W leczeniu podtrzymującym zalecana jest azatiopryna [38]. Podczas oczekiwania na efekt terapeutyczny steroidów lub leków cytostatycznych objawowo najlepiej zastosować typowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak haloperidol. Ważne jest również zapewnienie chorym aktywnego wsparcia ze strony personelu medycznego i członków rodziny. Preferencyjną drogą podania leków przeciwpsychotycznych jest droga doustna i domięśniowa, ponieważ przy podawaniu dożylnym istnieje większe ryzyko wydłużenia odstępu QT.

Zaburzenia funkcji poznawczych charakteryzują się dowolną kombinacją następujących objawów: problemy z pamięcią krótko- i długotrwałą, zaburzony osąd i myślenie abstrakcyjne, afazja, apraksja, agnozja [39]. Występowanie zaburzeń poznawczych w toczeniu szacuje się na 21–80% [31, 40]. Nie ma zgodności co do związku występowania pewnych rodzajów autoprzeciwciał, charakterystycznych dla innych objawów neuropsychiatrycznych SLE, a zaburzeniami poznawczymi w toczeniu. Nie potwierdzono związku przeciwciał przeciwko rybosomalnemu białku P z występowaniem zaburzeń poznawczych w SLE [30]. Częściej rozpoznaje się je u chorych z aktywną chorobą, leczonych steroidami [31]. Rozróżniamy 2 typy zaburzeń pamięci. Pogorszenie pamięci trwałej wiąże się z zajęciem OUN w przeszłości, sugerując obecność przetrwałego deficytu neurologicznego, podczas gdy zaburzenie pamięci świeżej i koncentracji oznacza raczej zaostrenie choroby i może być przemijające [41]. Schorzenia i stany współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze czy wieloogniskowe mikroudary mózgu, mogą również prowadzić lub nasilać zaburzenia pamięci.

Rodzaj zastosowanego leczenia zależy od etiologii zaburzeń poznawczych w SLE. Jeżeli ich źródłem jest leczenie (np. steroidami), należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. W przypadku współistnienia zespołu antyfosfolipidowego (antiphospholipid syndrome, APS) należy wdrożyć leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwneuralnych dobre efekty przynosi krótkotrwałe (kilkutygodniowe) leczenie steroidami w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. U chorych z utrzymującymi się, przewlekłymi objawami zaleca się wdrożenie treningu strategii czynnościowych oraz wsparcie psychospołeczne [42]. Regularne stosowanie aspiryny może zapobiegać pogłębianiu się upośledzenia funkcji poznawczych, szczególnie u osób starszych, i jest zalecane w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych [43].

Otępienie jest zespołem objawów charakteryzujących się zaburzeniem funkcji poznawczych jak upośledzenie pamięci, myślenia abstrakcyjnego, zdolności uczenia się, co prowadzi do utraty możliwości wykonywania prostych codziennych czynności. Chory może mieć również problemy z podejmowaniem decyzji i trzymaniem

afektu. Zespół tych objawów u pacjentów z toczeniem jest zwykle wynikiem wieloog-niskowych udarów niedokrwiennych spowodowanych obecnością przeciwciał anty-fosfolipidowych. Efekt ochronny może mieć dołączenie leków przeciwmalarycznych, zwłaszcza hydroksychlorochiny. Otepienie może być również wynikiem zmian naczyniopochodnych na skutek przedwczesnego rozwoju miażdżycy u pacjentów z SLE [2]. Wtórne objawy psychiatryczne – jak depresja, zaburzenia lękowe i objawy maniakalne w SLE – są najczęściej wynikiem zaburzeń czynnościowych. Charakterystyczne zaburzenia neuropsychiatryczne u chorych z SLE obejmują zespoły depresyjne, zaburzenia lękowe (jak agorafobia z lub bez napadów paniki, fobia społeczna), zespół maniakalny, parestezje, wahania nastroju, nadużywanie alkoholu, zaburzenia poznawcze, takie jak problemy z koncentracją, pamięcią, trudności w dobieraniu słów i orientacją przestrzenną [31]. Relacje pomiędzy pacjentem a lekarzem czasem mogą negatywnie wpływać na przebieg zaburzeń neuropsychiatrycznych. Z jednej strony chory jest zazwyczaj sfrustrowany długim procesem diagnostycznym, natomiast lekarz może mieć trudności z radzeniem sobie z pacjentem z problemami psychicznymi [32]. Najczęściej u chorych rozpoznaje się objawy depresyjne, których początek może być ostry i stanowić reakcję na chorobę przewlekłą i związane z nią konsekwencje, takie jak problemy z utrzymaniem ciąży, przewlekłe zmęczenie, konieczność ograniczenia ekspozycji słonecznej, przewlekłe przyjmowanie leków mających wiele działań niepożądanych oraz ograniczone wsparcie otoczenia [44]. Dość często po rozpoznaniu SLE lub po zaostrzeniu u chorych stwierdza się objawy lęku, które mogą towarzyszyć depresji. Lęk wiąże się z różnymi możliwymi konsekwencjami choroby, takimi jak oszpeccenie, niesprawność, zależność od osób trzecich, utrata pracy, izolacja społeczna, a także śmierć. Może manifestować się objawami somatycznymi. Niekiedy pojawiają się zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, fobie, hipochondria, zaburzenia snu, pacjenci ograniczają swoje kontakty z otoczeniem.

Stosunkowo rzadko u pacjentów z SLE spotyka się zespoły maniakalne i organiczne zaburzenia osobowości. Objawy manii wiążą się zazwyczaj z leczeniem dużymi dawkami steroidów. Chorzy prezentują wówczas labilność emocjonalną, odhamowanie seksualne, gadatliwość, nadmierną religijność i/lub agresywność [39].

Zespół antyfosfolipidowy

Występująca w zespole antyfosfolipidowym (APS) różnorodna symptomatologia neuropsychiatryczna jest podobna do obserwowanej w SLE, ponieważ do 50% chorych z SLE ma również przeciwciała antyfosfolipidowe. Natomiast tzw. pierwotny APS, najczęstsza nabyta trombofilia, charakteryzuje się epizodami zakrzepicy żyłnej i tętniczej (dotyczącej w szczególności łożyska mózgowego) oraz nawykowymi poronieniami i innymi powikłaniami położniczymi przy obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (w tym antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i/lub przeciwciał przeciwko beta2 glikoproteinie I). Objawami ze strony OUN są, oprócz udarów mózgu, płasawica, poprzeczne zapalenie rdzenia i postępujące otepienie [1, 45]. Najczęściej występującymi objawami psychopatologicznymi w APS są zaburzenia poznawcze. Mogą być bardzo dyskretne aż do utrwalonych głębokich ubytków (uogólniona amnezja). Zaburzenia poznawcze w APS często wiążą się z obecnością zmian w istocie białej.

Współistnieją one z charakterystycznymi zmianami skórnymi, tzw. sinością siatkowatą („livedo reticularis”). Zmiany w istocie białej w APS, będące pochodzenia naczyniowego, są często trudne do odróżnienia w obrazie rezonansu magnetycznego od zmian demielinizacyjnych w stwardnieniu rozsianym. Ponadto u części chorych ze stwardnieniem rozsianym stwierdza się obecność przeciwciał antyfosfolipidowych [1].

Inne układowe choroby tkanki łącznej

W innych ogólnoustrojowych chorobach autoimmunologicznych objawy neuropsychiatryczne występują znacznie rzadziej niż w SLE i APS.

W zespole Sjögrena, czyli zespole suchości, objawy ze strony OUN mogą przypominać stwardnienie rozsiane. W tych powikłaniach stwierdza się najczęściej obecność przeciwciał SS-A (anty-Ro). Do najczęstszych zaburzeń stanu psychicznego należą zespoły lękowe, stwierdzane nawet u 48% chorych, oraz depresja – rozpoznawana u około 32% pacjentów z zespołem suchości [1].

Twardzina układowa jest rzadką chorobą, w której dochodzi do włóknienia skóry, tkanki podskórnej oraz narządów wewnętrznych (płuc, nerek, serca i przewodu pokarmowego), prowadząc stopniowo do ich niewydolności. Chorobę tę charakteryzują również zaburzenia morfologii i funkcji naczyń krwionośnych, objawiające się zespołem Raynauda i pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym, oraz nieprawidłowości ze strony układu immunologicznego [46]. Objawy neuropsychiatryczne występują rzadko i dotyczą najczęściej obwodowego układu nerwowego. Najczęstszym powikłaniem psychiatrycznym jest depresja związana z chorobą przewlekłą [1].

Układowe zapalenia naczyń

Układowe zapalenia naczyń stanowią heterogenną grupę rzadkich schorzeń, które mogą występować jako samodzielna jednostka chorobowa (np. ziarniniakowatość Wegenera) lub wtórnie do innej układowej choroby tkanki łącznej. Symptomatologia układowych zapaleń naczyń jest bardzo różnorodna i zależy od kalibru objętych procesem zapalnym naczyń. Objawy ze strony układu nerwowego spowodowane są zaburzonym ukrwieniem tkanki nerwowej.

Chorobą, w której dość często występują objawy psychiczne, jest choroba Behçeta, charakteryzująca się zapaleniem naczyń tętniczych i żylnych małego, średniego i dużego kalibru [1]. U około 20% chorych dochodzi do zajęcia układu nerwowego, najczęściej pod postacią aseptycznego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia tętnic oraz zakrzepicy zatok żylnych mózgu. Może dochodzić do postępującej zmiany osobowości, otępienia, depresji i stanów splątania [47].

W guzkowym zapaleniu tętnic aż u 70% chorych dochodzi do zajęcia układu nerwowego, głównie pod postacią neuropatii obwodowej. Objawy ze strony OUN mogą być wynikiem nadciśnienia tętniczego, które występuje u większości chorych. Dostyc często występują zaburzenia psychiczne pod postacią objawów psychotycznych, głównie u ludzi młodych, co może być powodem skierowania chorych na oddział psychiatryczny [1].

Podobnie w zespole Churga i Strauss, martwiczym ziarniniakowym zapaleniu naczyń przebiegającym z astmą oskrzelową i eozynofilią krwi obwodowej, dochodzi do zajęcia głównie obwodowego układu nerwowego. Rzadziej występują zaburzenia psychiczne pod postacią psychoz i zaburzeń orientacji [1].

Powikłania psychiatryczne leczenia chorób autoimmunologicznych

Grupą leków stosowanych praktycznie we wszystkich chorobach autoimmunologicznych są glikokortykosteroidy systemowe. Niestety, przy długotrwałym stosowaniu, zwłaszcza dużych dawek, pojawia się wiele działań niepożądanych, w tym również ze strony OUN. Większość objawów psychopatologicznych jest łagodna i ustępuje po wycofaniu lub zmniejszeniu dawki steroidów. Do najczęściej występujących zaburzeń stanu psychicznego należą labilność emocjonalna, hipomania, mania, depresja, psychoza, delirium, splątanie lub zaburzenia orientacji (częściej u ludzi starszych) oraz zaburzenia poznawcze, w tym zaburzenia pamięci [48]. Chorzy zgłaszają również zaburzenia snu, zwłaszcza przy zastosowaniu dawek podzielonych, które mogą zaburzać dzienny rytm syntezy kortyzolu. Częstym efektem ubocznym terapii glikokortykosteroidami jest akatyzyja, czyli niepokój ruchowy. Starsi chorzy są bardziej narażeni na wystąpienie depresji, manii, stanów majaczenia, splątania i zaburzeń orientacji [49]. We wczesnym etapie terapii steroidami częściej występują stany pobudzenia, wzmożonego nastroju euforii, a nawet hipomanii, zazwyczaj zanim jeszcze nastąpi remisja choroby. Symptomy depresyjne występują raczej w późniejszym okresie, przy długotrwałej terapii [48, 49]. Chorzy z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku depresji i nadużywania alkoholu są bardziej narażeni na rozwój choroby afektywnej. Nasilone objawy psychopatologiczne mogą wystąpić bardzo szybko, w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia przy zastosowaniu dużych dawek steroidów. Objawy psychotyczne występują najczęściej po zastosowaniu dawek większych niż 20 mg prednizonu. Około 10% tych chorych wymaga, oprócz zmniejszenia dawki steroidów, leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Odpowiedź na leczenie jest zazwyczaj pełna i stosunkowo szybka (po około 2 tygodniach). U pacjentów z SLE i hipoalbuminemią stwierdza się zwiększone ryzyko psychozy posterydowej. U chorych z SLE leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów problem stanowi różnicowanie pomiędzy psychozą posterydową a toczniem neuropsychiatrycznym [49]. Pacjenci leczeni małymi i średnimi dawkami steroidów są narażeni na częściową utratę pamięci. U starszych chorych ryzyko to jest większe [49]. Jedynie u około 1% pacjentów może dojść do wystąpienia cięższych zaburzeń poznawczych, które utrzymują się nawet po zaprzestaniu leczenia steroidami. Stwierdzono również 5 do 7-krotnie zwiększone ryzyko samobójstw i prób samobójczych, zwłaszcza u młodych chorych leczonych glikokortykosteroidami. Do bardzo rzadkich powikłań posterydowych należą rzekomy guz mózgu oraz napady paniki [50].

Pozostałe leki immunosupresyjne stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych bardzo rzadko wywołują objawy psychopatologiczne. Problematyczne bywa również wykazanie związku tych objawów z danym lekiem, ponieważ większość pacjentów dodatkowo przyjmuje glikokortykosteroidy. Trudno zatem stwierdzić, czy lek wywołał objawy psychiatryczne, powikłania psychopatologiczne, czy być może tylko spotęgował niekorzystne działanie steroidów.

Warto wspomnieć o objawach wywoływanych przez leki przeciwmalaryczne (chlorochinę i hydroksychlorochinę), które są dosyć często stosowane w leczeniu łagodniejszych postaci SLE i RA, rzadziej w zespole Sjögrena. W Polsce dostępna jest tylko chlorochina, w innych krajach znacznie częściej stosuje się hydroksychlorochinę [51]. W SLE leki te stosowane są łącznie z glikokortykosteroidami, natomiast w RA – z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami modyfikującymi przebieg choroby, jak metotreksat czy sulfasalazyna. Objawy neuropsychiatryczne występujące po lekach przeciwmalarycznych mają zwykle łagodny i przemijający charakter. Najczęściej występują bóle i zawroty głowy, rzadziej zaburzenia emocjonalne, pobudzenie, bezsenność, koszmary nocne, niepokój, męczliwość, majaczenie, depresja, omamy i inne objawy psychotyczne.

Powikłania autoimmunologiczne po zastosowaniu niektórych leków psychotropowych

Wiele leków ma zdolność indukcji syntezy autoprzeciwciał, jednak w większości przypadków ich obecność nie prowadzi do wystąpienia objawów choroby autoimmunologicznej, najczęściej toczenia polekowego. Toczeń polekowy podejrzewamy u chorego, u którego dotychczas nie rozpoznawano SLE, natomiast pojawiają się autoprzeciwciała i przynajmniej jeden objaw kliniczny toczenia. Musi wystąpić związek czasowy z terapią danym lekiem, a jej przerwanie – przynieść ustąpienie objawów. Do najczęstszych objawów klinicznych toczenia polekowego należą: gorączka, bóle mięśniowe, zmiany skórne, zapalenie stawów i błon surowicznych. Zaburzenia hematologiczne, zajęcie nerek i centralnego systemu nerwowego występują rzadko. W 95% przypadków stwierdza się obecność przeciwciał przeciwhistonowych. Przeciwciała przeciwko podwójnej nici DNA (anty-dsDNA) oraz hipokomplementemia występują rzadko. Jedną z grup leków odpowiedzialnych za wywołanie toczenia polekowego są leki przeciwpsychotyczne. Jednak ryzyko wystąpienia tego powikłania podczas ich stosowania jest małe. Najczęściej toczeń polekowy rozwija się po leczeniu chlorpromazyną, rzadziej po perfenazynie, preparatach fenelzyny (nie są zarejestrowane w Polsce) lub węglanie litu [24]. Postępowanie w przypadku toczenia polekowego polega przede wszystkim na zaprzestaniu terapii lekiem, który go wywołał. W pewnych przypadkach konieczne jest zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwmalarycznych, rzadziej – glikokortykosteroidów [24].

Podsumowanie

Powikłania neuropsychiatryczne występują ze zmienną częstością w zależności od choroby autoimmunologicznej. Mogą być reakcją na ciężką przewlekłą chorobę lub stanowić kryteria diagnostyczne tej choroby i mieć bogatą symptomatologię, jak w SLE. Zawsze stanowią duży problem diagnostyczny. W SLE są jedną z głównych przyczyn umieralności.

Zawsze należy starać się różnicować zaburzenia czynnościowe od organicznych, pierwotne od wtórnych, będących działaniem niepożądanym leku, a także te o etiologii naczyniowej od immunologicznych. Ma to istotne następstwa terapeutyczne, ponieważ od właściwie przeprowadzonej diagnostyki różnicowej zależy intensywność leczenia przeciwzapalnego i immunosupresyjnego oraz decyzja o zastosowaniu leczenia prze-

ciwzакrzepowego czy prewencji przedwczesnej miażdżycy. Najczęstszym objawem psychopatologicznym w chorobach autoimmunologicznych są dyskretne zaburzenia poznawcze, których sam chory często sobie nie uświadamia, a lekarz nie jest ich w stanie obiektywnie ocenić. Dlatego bardzo ważną kwestią jest kontakt z osobami z najbliższego otoczenia chorego, które mogą pomóc w procesie diagnostycznym i terapeutycznym.

W sytuacji, gdy u chorego pierwotnie leczonego psychiatrycznie pojawiają się autoprzeciwciała i objawy autoimmunizacji, należy wziąć pod uwagę rozwój tocznia polekowego i zastanowić się nad zmianą leku, który mógł te objawy wywołać. Wskazana jest ścisła współpraca internisty, immunologa lub reumatologa z psychiatrą w prowadzeniu chorych z chorobami autoimmunologicznymi, u których wystąpiły objawy zaburzeń psychicznych.

Психические нарушения при аутоиммунологических болезнях – диагнозо-терапевтические проблемы

Содержание

При аутоиммунологических болезнях, названных также системными болезнями соединительной ткани, появляются изменения в различных системах и органах, в том числе и в центральной, периферической и автономного нервного комплекса. Неврологические и нейропсихиатрические проявления, появляющиеся с различной частотой при этих болезнях, нередко вызваны сосудистыми изменениями, этиология которых воспалительно-эмболическая, иммунологическая, а также склеротическая. Нейропсихиатрические симптомы могут появляться одиночно, или же синдромами. У того самого больного форма нейропсихиатрического синдрома может изменяться – один синдром переходит в иной. Часть нейропсихиатрических проявлений при аутоиммунологических заболеваниях является вторичной при лечении, особенно глюкокортикостероидами и биологическими препаратами, метаболических нарушений и сосуществующих болезней, например артериальной гипертензии или инфекции. К наиболее частым психическим симптомам в системных болезнях соединительной ткани принадлежат: незначительные нарушения познавательных функций, эмоциональная неустойчивость и нарушения сна. Нейропсихиатрические симптомы чаще появляются в системном-брюшной волчанки (даже около 80% больных). Психоз с или без конвульсий причисляется к его диагностическим критериям. Эти симптомы наблюдаются у больных с сосуществованием аутофосфолипидным синдромом. Отдельной клинической проблемой остается индукция синтеза аутоантител под влиянием некоторых лекарств, м.и. психиатрических.

Эти противотела вызывают клинические симптомы аутоиммунологической болезни, только у небольшого процента больных и чаще всего это симптомы брюшной волчанки, т.н. постлекарственной волчанки, охватывающие боли мышц и суставов, повышенной температуры, кожные изменения и воспаление слизистых оболочек. Диагностика и лечение психиатрических осложнений в течение аутоиммунологических болезней остается трудным. Необыкновенно существенным является дифференциация симптомов, т.е. имеет ли место первичный болезненный симптом или же вторичный для лечения. В лечебном процессе важным остается лечение основной болезни, ее обострений хронической фазы, а также предупреждение и лечение сосудистых изменений.

Слова-ключи: нейропсихиатрические симптомы, аутоиммунологические болезни

Psychische Störungen bei autoimmunologischen Krankheiten – diagnostisch – therapeutische Probleme

Zusammenfassung

In den autoimmunologischen Krankheiten, die auch Systemkrankheiten des Bindegewebes genannt werden, kommt zur Besetzung unterschiedlicher Systeme und Organe, unter anderem

auch des zentralen, peripheren und autoimmunologischen Systems. Die neurologischen und neuropsychiatrischen Manifestationen treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf und sind oft durch vasale Veränderungen verursacht, deren Ätiologie entzündlich – thrombotisch, immunologisch und atheromatös kann sein. Die neuropsychiatrischen Symptome können einzeln oder im Syndrom erscheinen. Bei demselben Kranken kann die Form des neuropsychiatrischen Syndroms variieren, ein Syndrom übergeht in ein anderes. Ein Teil der neuropsychiatrischen Manifestationen in den autoimmunologischen Krankheiten ist sekundär zur Behandlung, insbesondere die Behandlung mit Glykocortikosteroiden und biologischen Medikamenten von metabolischen Störungen und komorbiden Krankheiten, zB. Blutdruck oder Infektionen. Zu den häufigsten psychischen Symptomen in den Systemkrankheiten des Bindegewebes gehören: Störungen der kognitiven Funktionen, emotionale Schwankung und Schlafstörungen.

Die neuropsychiatrischen Symptome treten am häufigsten im systemischen Lupus erythematodes (SLE) auf (sogar bei 80% der Kranken). Die Psychose mit Krämpfen oder ohne Krämpfe gehört zu seinen diagnostischen Kriterien. Sie werden am häufigsten bei Kranken mit komorbidem antifosfolipidem Syndrom diagnostiziert. Ein getrenntes klinisches Problem ist die Induktion der Antimmunkörper – Synthese unter dem Einfluss mancher Medikamente, unter anderem psychiatrischer Medikamente. Die Antimmunkörper rufen klinische Symptome der autoimmunologischen Krankheit nur bei einem geringen Prozent der Kranken hervor, und es sind am häufigsten die Symptome des SLE, des sogenannten medikamenteninduzierten SLE, die Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Hautveränderungen und die Entzündung der Serosa umfassen. Die Diagnosestellung und die Behandlung der psychiatrischen Komplikationen im Verlauf der autoimmunologischen Krankheiten ist schwer. Besonders wichtig ist die Unterscheidung, ob das gewisse Symptom ein Primärsymptom der Grundkrankheit ist oder Sekundärsymptom zur Behandlung. Im Verfahren ist die Behandlung der Grundkrankheit, ihrer Verschärfungen, chronischer Phase am wichtigsten und auch die Prophylaxe und Behandlung der vasalen Veränderungen.

Schlüsselwörter: neuropsychiatrische Symptome, autoimmunologische Krankheiten

Les manifestations psychiatriques des maladies immunologiques – problèmes diagnostiques et thérapeutiques

Résumé

Dans les maladies immunologiques appelées autrement les connectivites (collagénoses) plusieurs systèmes et plusieurs organes sont troublés, y compris le système nerveux – central, périphérique et autonome. La fréquence des manifestations neurologiques et neuropsychiatriques varie, elle est souvent causée par les pathologies vasculaires dont l'étiologie peut être diverse – inflammatoire, thrombotique, immunologique ou artériosclérotique. Les manifestations neuropsychiatriques peuvent se présenter comme un seul symptôme ou comme un syndrome. Chez le même patient un syndrome peut changer en un autre syndrome. Certaines de manifestations neuropsychiatriques ne résultent de la maladie mais elles sont l'effet secondaire de la thérapie des stéroïdes, elles résultent des anormalités métaboliques, des inflammations ou de l'hypertension. Les troubles peu graves des fonctions cognitives, l'instabilité émotionnelle et l'insomnie – voici les symptômes les plus fréquents. Les symptômes neuropsychiatriques sont les plus fréquents dans le lupus érythémateux systémique (chez presque 80 % de patients) surtout avec le syndrome des antiphospholipides coexistant. La psychose, sans les convulsion ou avec, est traitée comme critère diagnostique. L'induction de la synthèse des anticorps, résultant de certains médicaments, y compris les médicaments psychiatriques constitue un autre problème clinique. Ces anticorps induisent les symptômes cliniques de la maladie autoimmunologique seulement chez le petit nombre de malades. Ce sont le plus souvent les symptômes du lupus érythémateux, lupus appelé induit et les voilà : arthralgie, myalgie, fièvre, lésions cutanées, sérosités. Le diagnostic et la thérapie des complications psychiatriques pendant les maladies autoimmunologiques restent difficiles. Il est très important de savoir si un symptôme donné est un symptôme primaire ou secondaire de la maladie donnée, résultant de son traitement. Dans

la thérapie on recommande de traiter avant tout la maladie de base et ensuite ses exacerbations, ses phases chroniques et ensuite il faut s'occuper de la prévention des problèmes vasculaires.

Mots-clés : symptômes neuropsychiatriques, maladies autoimmunologiques

Písmiennictwo

1. Fabrycy-Fiedorowicz I, Brzosko M. *Objawy ze strony układu nerwowego w przebiegu chorób reumatycznych*. W: Zimmermann-Górska I. red. *Reumatologia kliniczna*, wyd. 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008. s. 1103–1113.
2. Fischer K, Brzosko M. *Diagnosis of early atherosclerotic lesions, and selected atherosclerotic risk factors, in patients with systemic lupus erythematosus*. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 736–742.
3. Firestein GS. *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*. W: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. red. *Kelly's textbook of rheumatology*, eighth edition, volume II. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. s. 1035–1086.
4. Targońska-Stępiak B, Majdan M. *Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis*. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 122–128.
5. Frank RG, Beck NC, Parker JC, Kashani JH, Elliott TR, Haut AE, Smith E, Atwood C, Brownlee-Duffeck M, Kay DR. *Depression in rheumatoid arthritis*. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 920–925.
6. Groarke A, Curtis R, Coughlan R, Gsel A. *The role of perceived and actual disease status in adjustment to rheumatoid arthritis*. *Rheumatology*. 2004; 43: 1142–1149.
7. Timonen M, Viilo K, Hakko H, Särkioja T, Ylikulju M, Meyer-Rochow VB, Väisänen E, Räsänen P. *Suicides in persons suffering from rheumatoid arthritis*. *Rheumatology* 2003; 42: 287–291.
8. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. *Science* 2003; 301: 386–389.
9. Charney DS. *Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress*. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 195–216.
10. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. *Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala*. *Science* 2002; 297: 400–403.
11. Katz PP, Yelin EH. *Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis*. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 790–796.
12. Clemmey PA, Nicassio PM. *Illness self-schemas in depressed and nondepressed rheumatoid arthritis patients*. *J. Behav. Med.* 1997; 20: 273–290.
13. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. *Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis*. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1013–1019.
14. Berkanovic E, Hurwicz ML. *Physician visits by rheumatoid arthritis patients: a prospective analysis*. *Arthritis Care Res.* 1995; 8: 73–79.
15. Liang MH, Rogers M, Larson M, Eaton HM, Murawski BJ, Taylor JE, Swafford J, Schur PH. *The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 13–19.
16. Zautra AJ, Hoffman JM, Matt KS, Yocum D, Potter PT, Castro WL, Roth S. *An examination of individual differences in the relationship between interpersonal stress and disease activity among women with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Care Res.* 1998; 11: 271–279.
17. Harrington L, Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Zautra A, Hoffman S. *Temporal covariation of soluble interleukin-2 receptor levels, daily stress, and disease activity in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 199–203.

18. Zautra AJ, Hoffman J, Potter P, Matt KS, Yocum D, Castro L. *Examination of changes in interpersonal stress as a factor in disease exacerbations among women with rheumatoid arthritis*. Ann. Behav. Med. 1997; 19: 279–286.
19. Huyser B, Parker JC. *Stress and rheumatoid arthritis: an integrative review*. Arthritis Care Res. 1998; 11: 135–145.
20. Smith TW, Peck JR, Ward JR. *Helplessness and depression in rheumatoid arthritis*. Health Psychol. 1990; 9: 377–389.
21. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Culbertson AL, Lewis C, Clemmey P. *The role of helplessness in the response to disease modifying drugs in rheumatoid arthritis*. J. Rheumatol. 1993; 20: 1114–1120.
22. Carson JW, Keefe FJ, Affleck G, Rumble ME, Caldwell DS, Beaupre PM, Kashikar-Zuck S, Sandstrom M, Weisberg JN. *A comparison of conventional pain coping skills training and pain coping skills with a maintenance training component a daily diary analysis of short- and long-term treatment effects*. J. Pain 2006; 7: 615–625.
23. Bijlsma JWJ. *Optimal treatment of rheumatoid arthritis: EULAR recommendations for clinical practice*. Pol. Arch. Med. Wewn. 2010; 120: 347–353.
24. Bertias G, Carvera R, Boumpas TD. *Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features*. W: Bijlsma JWJ . red. *EULAR Textbook of rheumatic diseases*, first edition. London: BMJ Group; 2012. s. 476–505.
25. Miguel EC, Pereira RM, Pereira CA, Baer L, Gomes RE, de Sá LC, Hirsch R, de Barros NG, de Navarro JM, Gentil V. *Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients*. Medicine (Baltimore) 1994; 73: 224–232.
26. Ward MM, Studenski S. *The time course of acute psychiatric episodes in systemic lupus erythematosus*. J. Rheumatol. 1991; 18: 535–539.
27. Hanly JG, Fisk JD, Eastwood B. *Brain reactive autoantibodies and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus*. Lupus 1994; 3: 193–199.
28. Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, Valesini G. *Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies*. Arthritis Res. Ther. 2004; 6: R366–372.
29. Isshi K, Hirohata S. *Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 1996; 39: 1483–1490.
30. Olesińska M, Chwalińska-Sadowska H, Więsik-Szewczyk E, Mielnik P, Ząbek J. *Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in patients with antiribosomal P protein antibodies*. Pol. Arch. Med. Wewn. 2010; 120: 76–81.
31. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. *Cognitive deficit associated with rheumatic diseases: neuropsychological perspectives*. Arthritis Rheum. 1995; 38: 1363–1374.
32. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. *A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 1999; 42: 728–734.
33. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. *Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors*. Eur. J. Neurol. 2005; 12: 392–398.
34. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, Bleiberg J, Rosenstein D, Pao M, Patronas N, Steele S, Manzano M, van der Veen JW, Lipsky PE, Marengo S, Wesley R, Volpe B, Diamond B, Illei GG. *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2505–2515.
35. Smykał-Jankowiak K, Niemir ZI, Polcyn-Adamczak M. *Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis?* Pol. Arch. Med. Wewn. 2011; 121: 287–295.

36. Hanly JG. *ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables*. *Lupus* 2004; 13: 861–864.
37. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. *Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus*. *Q. J. Med.* 1991; 81: 975–984.
38. Mok CC, Lau CS, Wong RW. *Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: an open-label study*. *Am. J. Med.* 2003; 115: 59–62.
39. Rogers MP. *Psychiatric Aspects*. W: Schur, PH. red. *The clinical management of systemic lupus erythematosus*, second edition. Philadelphia: Lippincott; 1996. s.160–162.
40. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. *Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present, and future*. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3286–3298.
41. Fisk JD, Eastwood B, Sherwood G, Hanly JG. *Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus*. *Br. J. Rheumatol.* 1993; 32: 458–462.
42. Harrison MJ, Morris KA, Horton R, Toglia J, Barsky J, Chait S, Ravdin L, Robbins L. *Results of intervention for lupus patients with self-perceived cognitive difficulties*. *Neurology* 2005; 65: 1325–1327.
43. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. *Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus*. *Neurology* 2005; 64: 297–303.
44. Kozora E, Ellison MC, West S. *Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery*. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 628–635.
45. Furmańczyk A, Komuda-Leszek E, Gadomska W, Windyga J, Durlik M. *Catastrophic antiphospholipid syndrome*. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 427–430.
46. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. *Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis*. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 132–136.
47. Fresco I, Stuebiger N, Tascilar K. *Behçet's Syndrome, Polychondritis and Eye Symptoms in rheumatic diseases*. W: Bijlsma JWJ. red. *EULAR Textbook of rheumatic diseases*, first edition. London: BMJ Group; 2012. s. 689–715.
48. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. *Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1179: 19–40.
49. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. *Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales*. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 500–505.
50. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. *Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care*. *Am. J. Psychiatry* 2012; 169: 491–497.
51. Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. *New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE*. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 17;8 (9): 522–533.

Adres: Magdalena Celińska-Löwenhoff
Klinika Alergii i Immunologii
II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM
31-066 Kraków, ul. Skawińska 8

Otrzymano: 30.09.2012
Zrecenzowano: 15.10.2012
Otrzymano po poprawie: 19.10.2012
Przyjęto do druku: 8.11.2012
Adiustacja: A. K.