

Zespół antyfosfolipidowy jako przyczyna udaru niedokrwiennego mózgu u 20-letniej kobiety z towarzyszącymi wtórnymi zaburzeniami nastroju, osobowości oraz cechami jadłowstrętu psychicznego – opis przypadku

Antiphospholipid syndrome as a cause of ischemic brain stroke in a 20-year-old woman with secondary mood, personality disorders and anorexia nervosa traits – case report

Joanna Jakubowska, Paweł Wójciak, Anna Lewandowska, Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2019; 14, 3–4: 92–99

Adres do korespondencji:

Joanna Jakubowska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
e-mail: joannajak224@gmail.com

Streszczenie

W artykule opisano przypadek 20-letniej kobiety po przebytych w 14. roku życia udarze niedokrwiennym mózgu w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego z następczymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego oraz konsekwencjami w ogólnym funkcjonowaniu. U chorej obserwowano występowanie zaburzeń nastroju, zaburzeń osobowości oraz cech jadłowstrętu psychicznego, prowadzących do znacznych problemów w funkcjonowaniu społecznym i rodzinnym. Po ustaleniu rozpoznania oraz zastosowaniu leczenia zgodnego z doniesieniami literatury uzyskano zdecydowaną poprawę stanu psychicznego.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, zaburzenia nastroju, zaburzenia osobowości.

Abstract

The article presents a case report of a 20-year-old woman after an ischemic stroke in the fourteenth year of life in the course of the antiphospholipid syndrome with subsequent damage to the central nervous system and the consequences in the general functioning of the patient. In the patient mood disorders, personality disorders and traits of anorexia nervosa were observed, leading to significant problems in social and family functioning. Once the final diagnosis was established and treatment consistent with reports from the literature was introduced, it resulted in significant improvements of the psychiatric status.

Key words: antiphospholipid syndrome, mood disorders, personality disorders.

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS, zespół Hugesa) jest niezapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Jego istotą jest tworzenie autoprzeciwciał (*antiphospholipid autoantibodies* – APL) przeciw ujemnie naładowanym fosfolipidom błon komórkowych, co prowadzi do zaburzeń hemostazy o charakterze prozakrzepowym (Lorenc i wsp. 2011; Franchini 2006; De Groot i Derksen 2006).

Zespół antyfosfolipidowy charakteryzuje się występowaniem zakrzepicy żylniej i tętniczej o różnej lokalizacji oraz powikłań położniczych.

Wyróżnia się pierwotny APS występujący samistnie oraz wtórny APS pojawiający się w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, najczęściej toczenia rumieniowatego układowego. Choroba częściej dotyka kobiet niż mężczyzn (3,5 : 1). Do najczęstszych objawów zespołu antyfosfolipidowego należą objawy neurologiczne. Obserwowane są zarówno objawy ze strony ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Są to: udar mózgu oraz przemijające niedokrwienie (*transient ischaemic attack* – TIA), padaczka, płasawica, bóle głowy, poprzeczne zapalenie rdzenia oraz obwodowa polineuropatia. Diagnoza APS wymaga współwystępowania co najmniej jednego kryterium klinicznego oraz

laboratoryjnego, z wykazaniem jego obecności przez co najmniej 12 tygodni w celu wykluczenia fałszywie dodatnich wyników, możliwych w przypadku współwystępującej infekcji bakteryjnej, wirusowej lub pasożytniczej (Miyakis i wsp. 2006; Dlott i Roubey 2012; Abreu i wsp. 2015).

Mechanizmy indukujące zmiany zakrzepowe w naczyniach obejmują aktywację płytek krwi i komórek śródbłonka przez wiązanie się przeciwciał antyfosfolipidowych z fosfolipidami błony komórkowej oraz białkami osocza (β 2-glikoproteiną I, protrombiną, aneksyną 5, białkiem C). W wyniku wymienionych reakcji dochodzi do ekspresji czynnika tkankowego w komórkach śródbłonka naczyń oraz w monocytach, agregacji płytek krwi oraz zmniejszenia poziomu białka C i S. Procesy te prowadzą do rozwoju zakrzepicy, która występuje u 59% chorych w naczyniach żylnych, u 28% w naczyniach tętniczych, u 13% chorych zarówno w naczyniach żylnych, jak i tętniczych. Objawy zakrzepicy żyłnej w APS najczęściej dotyczą żył głębokich kończyn dolnych, rzadziej żył głębokich kończyn górnych, żył śródczaszkowych, żył głównych, wątrobowych, nerkowych, siatkówki czy żyły wrotnej. U połowy pacjentów z zakrzepicą żył głębokich dochodzi do zatorowości płucnej. Zakrzepica tętnicza może występować w aorcie i/lub tętnicach odchodzących od łuku aorty, tętnicach biodrowych, udowych, nerkowych, kręzkowych, mózgowych oraz wieńcowych. Najczęstszym objawem klinicznym zakrzepicy tętniczej jest udar mózgu występujący u 13% chorych z APS, u 7% stwierdza się objawy przejściowego niedokrwienia mózgu, a u ok. 3% pacjentów zawał serca. Powikłania w postaci zajęcia tętniczych naczyń wewnątrzczaszkowych u chorych z APS w 20% przypadków dotyczą ludzi młodych, a u nieleczonych pacjentów mają tendencję do nawrotów. Wśród najczęstszych objawów neurologicznych wymienia się zaburzenia pamięci, migreny, objawy przypominające stwardnienie rozsiane, płasawicę (Marszałek 2015; Rodrigues i wsp. 2010; Yelnik i wsp. 2016; Gris i wsp. 2015).

W przebiegu APS mogą się pojawiać także zaburzenia psychiczne. Ich etiologia nie jest jasna. Przyjmuje się, że mogą one być wtórne do niedokrwienia tkanki mózgowej w procesie zakrzepowym towarzyszącym tworzeniu APL i/lub są następstwem bezpośredniej interakcji obecnych w krążeniu przeciwciał antyfosfolipidowych z tkanką nerwową. Najczęściej obserwuje się podkorowe zaburzenia funkcji poznawczych charakteryzujące się pogorszeniem uwagi, kon-

centracji i szybkości analizy informacji, zaburzenia depresyjne, zespoły psychotyczne oraz zespoły demencyjne (Majdan i Majdan 2014).

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki po udarze niedokrwiennym mózgu w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, który doprowadził do zmian w strukturze osobowości i zachowania z towarzyszącymi cechami jądłowstrętu psychicznego. Szczególną uwagę zwrócono na implikacje diagnostyczne oraz terapeutyczne tej współchorobowości.

Opis przypadku

W pracy opisano przypadek 20-letniej pacjentki, stanu wolnego, uczennicy III klasy liceum ogólnokształcącego. Matka, lat 44, wykształcenie wyższe, w przeszłości leczyła się psychiatrycznie z powodu zaburzeń depresyjnych (najprawdopodobniej adaptacyjnych) w powodu rozwodu z ojcem pacjentki. Ojciec, lat 46, wykształcenie zawodowe, nie był leczony psychiatrycznie. Siostra, lat 15, uczennica II klasy gimnazjum, w wywiadzie próba samobójcza przez nadużycie leków, hospitalizowana na oddziale psychiatrii dzieci i młodzieży.

Wywiad okołoporodowy i rozwój wczesnodziecięcy niezaburzony. Pacjentka ukończyła liceum ogólnokształcące, postępy w nauce i funkcjonowanie społeczne były dobre. Nie chorowała poważnie. Znaczącym wydarzeniem w 14. roku życia pacjentki i rodziny był rozwód rodziców.

Pacjentka w wieku 14 lat przeżyła udar niedokrwienny mózgu. Obudził ją silny ból głowy, wystąpiła plegia prawych kończyn. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowidzenie kwadrantowe w oku prawym, niewielkie spłylenie prawego fałdu nosowo-wargowego, niedowład połowiczy prawostronny średniego stopnia z przewagą kończyny górnej (ręka wzgórzowa), wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach prawych, odruchy ścięgniste w kończynach górnych były symetryczne, w dolnych – skokowe symetryczne, kolanowy po prawej słabszy, bez objawów brzusznych i podeszwowych obustronnie, bez objawów patologicznych, ruchy mimowolne w obrębie prawej kończyny górnej (dystonia), w prawej połowie ciała występowały zaburzenia czucia powierzchniowego o charakterze przeczulicy oraz zaburzenia czucia głębokiego.

W badaniu rezonansem magnetycznym (MR) w lewej półkuli mózgu, w głębokich przednio-przystrzałkowych partiach płata potylicznego lewego, w okolicy głębokiego pogranicza potyliczno-skroniowego oraz w tylnopryśro-

kowych głębokich partiach płata skroniowego lewego uwidoczono rozległy, świeży obszar udarowy o maksymalnych wymiarach: długość do 74 mm, szerokość do 23 mm i wysokość 30–32 mm. Obszar zmian miał wysoką intensywność sygnału w sekwencjach DWI przy wszystkich wartościach B, bez cech wtórnego ukrwotoczenia. Zmiany udarowe były widoczne również w głębokich tylnych i bocznych partiach wzgórza lewego – łącznie o wymiarach a-p 21 mm i szerokości do 18 mm. Nie stwierdzono starych zmian niedokrwiennych, pozapalnych ognisk demielinizacyjnych ani procesu rozrostowego. W sekwencji MR angio uwidoczono brak przepływu krwi w obwodowym odcinku tętnicy tylnej mózgu lewej półkuli od poziomu granicy P1/P2.

W trakcie hospitalizacji diagnostykę poszerzono o USG Doppler tętnic szyjnych i kręgowych, badanie echokardiograficzne serca oraz EKG spoczynkowe, nie stwierdzono istotnych patologii. W 24-godzinym badaniu EKG metodą Holtera nie zarejestrowano istotnych zaburzeń rytmu serca. Obserwowano stopniową poprawę stanu neurologicznego, w tym poprawę siły mięśniowej w obrębie prawych kończyn. Pacjentkę skierowano na dalszą diagnostykę na oddział kardiologiczny, gdzie wykluczono kardiologiczne podłoże wystąpienia udaru. Przeprowadzono również konsultację psychologiczną, w której opisano zaburzenia adaptacyjne związane z wystąpieniem gwałtownego załamania stanu somatycznego. Chora zgłaszała m.in. trudności ze snem i obniżony apetyt. Zalecono naukę technik relaksacyjnych – trening autogeny Schultza.

U pacjentki wykonano zestaw testów psychologicznych. Stwierdzono obniżenie funkcjonowania poznawczego w związku z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Deficyty dotyczyły szczególnie pamięci słuchowej bezpośredniej, a po zadziałaniu dystraktora – długotrwałej. Pacjentka łatwiej rozpoznawała materiał, aniżeli przypominała go sobie. Poziom pamięci wzrokowej wydawał się zadowalający, nie budził zastrzeżeń. Tempo realizacji zadań oraz procesy uwagi były w normie. Funkcje wykonawcze bez zastrzeżeń. Stwierdzono dyskretne trudności w organizowaniu i planowaniu. W sferze emocjonalnej odnotowano poczucie żalu, niepowodzenia, podatność na frustrację, skłonność do rezygnowania pod wpływem emocji przy braku efektu, obniżony próg wytrwałości. Pacjentka w zadowalającym stopniu radziła sobie w aktywnościach poprzez angażowanie sprawnej części ciała, choć wymagało to wysiłku, widoczne mniej precyzyjne pismo i posługiwanie się lewą

ręką w wolniejszym tempie. Ujawnione deficyty mogły wpływać na jakość uczenia się szkolnego.

Pacjentkę skierowano na terapię na oddział rehabilitacyjny. W trakcie turnusu wykonano konsultację psychiatryczną z powodu obniżonego nastroju, niechęci do przyjmowania posiłków oraz izolowania się i braku zaangażowania w zajęcia grupowe. Włączono wówczas sertralinę w dawce 50 mg/dobę, którą chora zdecydowała się odstawić z uwagi na subiektywnie ocenianą nieskuteczność. W ocenie matki powodem zaprzestania farmakoterapii był niepożądany przez chorą przyrost masy ciała. Jej waga wynosiła wówczas 58,6 kg przy wzroście 178 cm (BMI 18,5 – niedowaga).

Dalsza diagnostyka przeprowadzona na oddziale reumatologii wykazała obecność we krwi przeciwciał antykardiolipinowych (*anticardiolipin antibody* – ACA) w mianie średnim do wysokiego w odstępie 12 tygodni, co potwierdziło rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego. Po raz kolejny chora wymagała konsultacji psychiatrycznej, ponieważ odmawiała spożywania posiłków szpitalnych. Zdiagnozowano zaburzenia adaptacyjne oraz zalecono dalsze leczenie w poradni zdrowia psychicznego dla dzieci i młodzieży.

Odbyła się konsultacja psychologiczna z powodu odmowy przyjmowania posiłków i nieuczestniczenia w ćwiczeniach rehabilitacyjnych. Pacjentka tłumaczyła swoje zachowanie brakiem uczucia głodu oraz motywacji do rehabilitacji. Skarżyła się na poczucie niezrozumienia. Obserwowano obniżony nastrój i skłonność do płaczu.

W kolejnych dwóch latach po wystąpieniu udaru pacjentka była kilkakrotnie konsultowana na SOR z powodu powtarzających się omdleń, drętwienia kończyn górnych i dolnych, bólów głowy i śladowego krwawienia z nosa. Pomimo zaleceń lekarzy nie wykazywała chęci współpracy z psychologiem. W wieku 16 lat uzyskała orzeczenie o umiarkowanym stopniu niepełnosprawności.

Podczas kolejnych konsultacji w izbie przyjęć psychiatrii rozpoznano jądłowstręt psychiczny. Nie stwierdzono wskazań do leczenia wbrew woli. Zalecono hospitalizację psychiatryczną w trybie planowym.

Z uwagi na brak współpracy ze strony pacjentki w kolejnym miesiącu przeprowadzono opinię sądowo-psychiatryczną w celu stwierdzenia potrzeby hospitalizacji bez zgody. Odnotowano epizod depresyjny z towarzyszącymi objawami jądłowstrętu psychicznego oraz zaburzenia relacji w podstawowej grupie wsparcia. Nie stwierdzono podstaw do hospitalizacji pacjentki na podstawie art. 23 UoOZP. Uznano zasadność hospitalizacji

w trybie art. 29 pkt 1 UoZP (rodzina nie dostarczyła karty informacyjnej z tego pobytu, matka i córka nie potrafią podać bliższych szczegółów hospitalizacji).

W 18. roku życia powtórzono MR głowy, nie zaobserwowano istotnych zmian w obrazie mózgowia.

W 20. roku życia pacjentkę przyjęto na oddział psychiatryczny bez zgody, na podstawie art. 23 UoOZP. Matka zaniepokojona długotrwałym odmawianiem przyjmowania posiłków i płynów przez córkę po kolejnym omdleniu wezwała pogotowie.

Przy przyjęciu pacjentka była zorientowana prawidłowo, kontakt formalny, niechętnie i zdawkowo udzielała odpowiedzi na zadawane pytania. Miała obniżony nastrój, afekt dostosowany. Napęd był w normie. Bez ostrych doznań psychotycznych. Występowały zaburzenia postrzegania schematu własnego ciała. Pacjentka deklarowała myśli rezygnacyjne, przeczyła myślom i zamiarom suicydalnym. Widoczne były problemy z regulacją zachowań emocjonalnych, niespójny obraz siebie oraz swoich relacji społecznych. Waga przy przyjęciu wynosiła 61 kg przy wzroście 178 cm (BMI 19,3). Od 4 lat nie miesiączkowała (pierwsza miesiączka w 15. roku życia – miesiączkowała nieregularnie). Sporadycznie sięgała po marihuanę, negowała nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. Przewlekłe przyjmowała żelazo i witaminę B₁₂ z powodu niedokrwistości oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę. Negowała uczulenie na leki i substancje chemiczne.

Pacjentka deklarowała wgląd w swoje problemy z odżywianiem, jednocześnie nie dostrzegała jednak zasadności leczenia. W trzecim dniu hospitalizacji wyraziła zgodę na pobyt i dalsze leczenie. Mimo to nie zgodziła się na warunki kontraktu terapeutycznego. Podczas hospitalizacji wykazywała dziwaczne zachowania związane z przyjmowaniem posiłków. Spożywała je w ukryciu, odmawiała posiłków szpitalnych. Deklarowała brak uczucia głodu oraz dyskomfort z powodu uczucia pełności po posiłku. Spożywała głównie soki oraz gotowe posiłki przeznaczone dla dzieci. Przez przeważającą część hospitalizacji pacjentka odmawiała jedzenia posiłków szpitalnych. Spożywała jedynie posiłki i napoje dostarczane przez rodzinę, głównie płatki, jogurty i jabłka. Kilkakrotnie wystąpiły zasłabnięcia, krwawienia z nosa. Na początku hospitalizacji wymagała stosowania nawadniania dożylnego (płyn wieloelektrolitowy) oraz dojelitowych preparatów żywieniowych (Nutrison). Nie obserwo-

wano znaczących wahań masy ciała. Dokonywała płytkich samouszkodzeń na przedramionach, nie potrafiła wyjaśnić przyczyny takiego zachowania. W ostatnim tygodniu hospitalizacji podporządkowała się zasadom leczenia, zaczęła spożywać dania szpitalne. Kilka razy prowokowała wymioty po posiłkach. Włączono sertralinę w dawce do 50 mg, którą z uwagi na brak efektu terapeutycznego zamieniono na mirtazapinę w dawce do 30 mg. Uzyskano poprawę w zakresie nastroju i snu oraz stabilizację emocji. Prowadzono psychoedukację i psychoterapię. Uzyskano przyrost masy ciała do 64 kg (BMI 20,3). W celu pogłębienia diagnostyki wtórnego braku miesiączki pacjentka dwukrotnie była konsultowana w poradni endokrynologiczno-ginekologicznej. Pomimo wdrożonego leczenia (dydrogesteron 2 × 10 mg od 16. do 25. dnia cyklu) miesiączka nie wystąpiła, zgodnie z zaleceniem konsultanta ginekologa lek odstawiono.

Pacjentka była konsultowana neurologicznie. W badaniu podmiotowym śladowe resztkowe zaburzenia czucia prawej kończyny górnej i stopy prawej dosiebnie. W badaniu przedmiotowym niedowidzenie kwadrantowe dolne jednoimienne prawostronne, poza tym bez innych ubytków. Stan zejściowy udaru niedokrwiennego.

W badaniu elektroencefalograficznym czynność podstawowa była zachowana. W odprowadzeniach ciemieniowo-potylicznych składała się z rytmu alfa 11,4–12,1 c/s o amplitudzie do 70 µV i niskonapięciowego rytmu beta. Reakcja zatrzymania obecna. Hw i Fs nie aktywują zapisu EEG. Zapis w granicach normy.

Wyniki badania psychologicznego

W badaniu psychologicznym zastosowano następujące metody diagnostyczne: obserwacja, rozmowa, WAIS-R(PL), BVRT, CVLT, Test Figury Złożonej Reya, TMT, Test Przysłowie – Metafora, eksperymenty kliniczne (piktogram, przysłowia, klasyfikacja), MMPI-2, SCID-2, RISB.

Podczas badania kontakt z pacjentką był dobry, chętnie wykonywała proponowane zadania testowe.

Funkcjonowanie poznawcze

Aktualne funkcjonowanie intelektualne pacjentki, badane testem WAIS-R(PL), znajdowało się na poziomie wysokim. Analiza wyników czynnikowych wskazywała, że funkcje rozumienia werbalnego, organizacji percepcyjnej i odporności na dystraktory znajdują się na zbliżonym poziomie. Mocne strony pacjentki to zakres pojęć

oraz zdolność rozumienia sytuacji społecznych. Na poziomie wysokim znajdowały się również pamięć bezpośrednia słuchowa, zdolność wykonywania operacji arytmetycznych, myślenie abstrakcyjne, myślenie przyczynowo-skutkowe, rozpoznawanie wzrokowe, zdolność uczenia się wzrokowo-ruchowego. Na poziomie przeciętnym znajdował się zakres wiedzy ogólnej oraz zdolność organizacji przestrzennej.

Wyniki testu BVRT ujawniły dyskretne obniżenie spostrzegawczości wzrokowej i pamięci wzrokowej bezpośredniej. Zdolność uczenia się językowego była prawidłowa. Wyniki testu CVLT świadczyły o prawidłowym zakresie pamięci bezpośredniej, prawidłowej efektywności uczenia się, prawidłowej pamięci trwałej nowo wyuczonego materiału.

Wykonanie Testu Figury Złożonej Reya wskazywało na prawidłową zdolność planowania oraz organizacji przestrzennej materiału.

Wyniki TMT potwierdziły prawidłową sprawność funkcji uwagi i pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej.

Wykonanie Testu Przysłowie – Metafora oraz eksperymentów klinicznych wskazywało na prawidłowy przebieg myślenia abstrakcyjnego, bez cech zaburzeń formalnych myślenia.

Funkcjonowanie emocjonalne

W badaniu z zastosowaniem MMPI-2 pacjentka odpowiedziała na wszystkie pytania testowe. Wyniki skal kontrolnych świadczyły o tym, że prawidłowo rozumiała treść pytań. Jednocześnie wynik skal kontrolnych TRIN oraz skali K wskazywały na tendencję do zaprzeczania, przez co profil uznano za nietrafny i nie można go interpretować. Odpowiedzi udzielone przez pacjentkę w kwestionariuszu SCID-2 wskazywały na występowanie cech osobowości depresyjnej. W RISB pacjentka opuściła 14 pozycji, większość pozostałych zdań kończyła bardzo krótkimi odpowiedziami o neutralnym charakterze. Takie wypełnienie testu może wskazywać na trudności z wypowiedaniem się na konkretne tematy, z nazywaniem aktualnie przeżywanych emocji lub też brak gotowości do rozmowy czy ujawniania własnych trudności.

Podczas ostatniej hospitalizacji uzyskano wyrównanie nastroju i napędu oraz poprawę wglądu chorobowego. Nie obserwowano doznań psychoicznych ani tendencji samobójczych. Masa ciała wzrosła do 64 kg (BMI 20,3) i utrzymywała się przez ostatni tydzień hospitalizacji. Pacjentka została wypisana do domu pod opieką matki. Zalecono kontynuację farmakoterapii mirtazapi-

ną w dawce 30 mg, kwasem acetylosalicylowym 75 mg (wtórna profilaktyka APS), żelazem (*ferrosi sulfas* 2×105 mg) w celu uzupełnienia niedoboru będącego przyczyną niedokrwistości oraz cyklonaminą 3×500 mg. Pacjentkę skierowano do poradni zdrowia psychicznego, poradni hematologicznej, ginekologicznej, neurologicznej oraz psychologicznej. Zalecono podjęcie intensywnej psychoterapii. Kobieta zgodziła się na zasugerowane przez psychologa klinicznego spotkanie z rodzicami. Na spotkaniu zjawiała się jednak tylko z ojcem. Pozostaje w trudnych relacjach z matką.

Omówienie

Choroby układowe tkanki łącznej, do których należy także zespół antyfosfolipidowy, oprócz specyficznego dla każdego z tych schorzeń obrazu klinicznego prowadzą także do licznych zaburzeń związanych z funkcją OUN. Do najczęściej obserwowanych patologii należą neuropatie obwodowe, choroby naczyń mózgowych, padaczka oraz objawy neuropsychiatryczne. Za pierwotną przyczynę tych nieprawidłowości uważa się procesy zapalne, ich mechanizm nie został jednak do końca poznany (Voss i Stangel 2012). Najczęściej zwraca się uwagę na zaburzenie dynamicznej równowagi między cytokinami prozapalnymi (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) a cytokinami przeciwzapalnymi (IL-4, IL-10, TGF) (Taraz i wsp. 2012). Równie istotną rolę w wyzwalaniu objawów odgrywają różne typy autoprzeciwciał, ale ich związek z procesami zapalnymi w układzie nerwowym jest niejasny lub niejednoznaczny (Mierau i wsp. 2011).

W najlepiej dotychczas poznanej chorobie układowej tkanki łącznej, czyli w toczeniu układowym, niektórzy autorzy opisują występowanie aż 19 różnych możliwych zespołów neuropsychiatrycznych. Część z nich ma charakter pierwotny, część powstaje w mechanizmie psychologicznym (niektóre objawy depresyjne oraz lękowe), część ma charakter objawów ubocznych stosowanego leczenia (ból głowy, zaburzenia funkcji poznawczych). Zespoły te występują u ok. 40% chorych na toczeń, najczęściej obserwuje się napady padaczkowe, zespoły psychotyczne i zaburzenia nastroju (zespoły depresyjne lub maniakalne) (Hanly i wsp. 2010). Zespoły depresyjne są opisywane u 70% chorych (Maneeton i wsp. 2013), przy czym część ma charakter pierwotny, część zaś jest indukowana stosowanym leczeniem, zwykle sterydami (Sirosis 2003). Za główny mechanizm tych zaburzeń uważa się nieprawidłowości naczyniowe prowadzące do stanów

niedokrwienia lub zakrzepów oraz procesy demielinizacyjne w istocie białej (Voss i Stangel 2012), bezpośrednimi czynnikami sprawczymi wydają się przeciwciała antyfosfolipidowe (Sanna i wsp. 2003) oraz IL-1, IL-6, interferon (IFN) i czynnik martwicy nowotworów (Kasama i wsp. 2012).

W zespole Sjögrena obserwuje się zazwyczaj neuropatię obwodową i procesy demielinizacyjne, rzadziej napady drgawkowe, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zaburzenia funkcji poznawczych, opisywane jest także występowanie depresji, stanów lękowych i łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (Voss i Stangel 2012; Kasama i wsp. 2016). Jednym z podstawowych mechanizmów patologicznych w tym zespole jest krioglobulinemia (Ramos-Casals i wsp. 1998).

W reumatoidalnym zapaleniu stawów obserwuje się zwykle neuropatię obwodową, głównie o charakterze czuciowym (Voss i Stangel 2012), objawy depresyjne dotyczą ok. 17% chorych (Matcham i wsp. 2013).

W twardzinie układowej w przebiegu waskulopatii dochodzi do zaników istoty białej, opisywane są też neuropatie o typie uciskowym (Mohammed i wsp. 2011). Najczęstszym zaburzeniem psychicznym jest zespół depresyjny, występujący u 36–74% chorych (Faezi i wsp. 2017).

W chorobie Behçeta dominują łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, niekiedy demencja, ataksja, objawy oponowe i bóle głowy. Procesy naczyniowe i zapalne uszkadzają głównie pień mózgu, jądra podstawy oraz istotę białą mózgu (Noel i wsp. 2014).

Opisany przypadek 20-letniej pacjentki spełnia kryteria diagnostyczne rozpoznania APS wg Sapporo, opracowane w latach 1998–1999 i zmodyfikowane w Sydney w 2004 r. Zgodnie z wytycznymi zespół rozpoznaje się przy obecności jednego kryterium klinicznego i jednego laboratoryjnego, odpowiednio w opisywanym przypadku są to przebyty udar niedokrwienno mózgu (będący wyrazem zakrzepicy naczyń) oraz stwierdzenie 2-krotnie w odstępie 12 tygodni obecności w surowicy krwi ACA (Rajewski i wsp. 2006).

Objawy neurologiczne APS obejmują przejściowe niedokrwienia OUN, udary mózgu, napady drgawkowe oraz encefalopatię. Zaburzenia te są konsekwencją różnych procesów patologicznych, wśród których do najważniejszych zalicza się zaburzenia mikrokrążenia mózgowego, wpływ przeciwciał antyfosfolipidowych

oraz przewagą cytokin prozapalnych (Grygiel-Górniak i wsp. 2019).

Literatura dotycząca konsekwencji psychiatrycznych jest znacznie bardziej skąpa. Wśród najczęściej wymienianych objawów pojawiają się zmienność nastroju, stany lękowe, zaburzenia koncentracji i pamięci, zespół depresyjny, zespoły psychotyczne oraz demencja (Rajewski i wsp. 2006; Grygiel-Górniak i wsp. 2019). Sugeruje się, że udział przeciwciał antyfosfolipidowych w patogenezie objawów depresyjnych wiąże się głównie z uszkodzaniem drobnych naczyń w strukturach podkorowych, co prowadzi do przewlekłego niedokrwienia (Li i wsp. 2013). Obserwowane u chorych z APS podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, głównie IL-6 i TNF- α (Forasterio i wsp. 2005), również sprzyja rozwojowi objawów depresyjnych, proponowany mechanizm wiąże się z ich uszkadzającym wpływem na endotelium naczyń i zwiększonym ryzykiem procesów zakrzepowych (Soltesz i wsp. 2008).

W dużym przeglądowym badaniu oceniającym współwystępowanie APS z innymi schorzeniami, obejmującym analizę 1000 przypadków z 13 europejskich krajów, wśród zidentyfikowanych 102 klinicznych zespołów towarzyszących APS nie stwierdzono ani jednego z wiodącymi objawami psychiatrycznymi (Cervera i wsp. 2002). Inni autorzy opisują pojedyncze przypadki zaburzeń psychicznych u chorych z APS. Mackworth-Young i wsp. (1989) przeanalizowali historię 20 chorych z APS, u jednego w następstwie przebytego udaru prawostronnego w obrębie płata ciemieniowego obserwowano przewlekłe zaburzenia zachowania z towarzyszącymi omamami i urojeniami, u jednej chorej rozpoznano jądrowstręt psychiczny. Regina i wsp. (2017) opisali pięć przypadków współwystępowania APS ze schizofrenią. Sokol i wsp. (2007) oszacowali częstość występowania objawów psychotycznych u chorych z APS na 4 przypadki na 100 pacjentów, co jest zbliżone do danych dla całej populacji. W innym badaniu (Etemadifar i wsp. 2013) u 102 pacjentów z APS badacze stwierdzili 11 przypadków zespołu depresyjnego.

Z podobnymi problemami diagnostycznymi autorzy zetknęli się w opisywanym przypadku. Obserwowane objawy zaburzeń nastroju, zaburzeń jedzenia oraz nieprawidłowości osobowościowe miały charakter falujący i nie spełniały w pełni kryteriów ICD-10 dla poszczególnych kategorii diagnostycznych. Prezentowane zaburzenia nastroju miały charakter przemijający (nie spełniały kryterium 2 tygodni występowania) (Pużyński 2000), bardziej zbliżały się etiolo-

gicznie oraz w zakresie obrazu klinicznego do organicznych zaburzeń nastroju (afektywnych) ze zmianami nastroju i afektu, z towarzyszącymi zmianami w poziomie ogólnej aktywności, z możliwym wnioskowaniem o chorobie mózgu jako bezpośredniej przyczynie (Pużyński 2000). Obserwowane chwiejność emocjonalna, drażliwość, wybuchy agresji, niespójny obraz siebie oraz swoich relacji społecznych, nasilone po przebytym udarze mózgu, mogą stanowić ekwiwalenty kształtujących się zaburzeń zachowania i osobowości spowodowanych uszkodzeniem mózgu (Pużyński 2000).

Podobnie w zakresie obserwowanych zaburzeń odżywiania, mimo nieprawidłowej samooceny, dziwacznych nawyków żywieniowych z okresowym ograniczeniem rodzaju i ilości przyjmowanych posiłków chora utrzymywała wagę w granicach BMI 20.

Z uwagi na niespójny obraz kliniczny prezentowanych dolegliwości również terapia wymagała daleko posuniętej ostrożności. Za priorytetowe należy uznać leczenie choroby podstawowej, potencjalnie stanowiącej bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia chorej. Pacjentka przyjmowała kwas acetylosalicylowy, co jest zgodne z aktualnie obowiązującymi schematami terapeutycznymi (Rajewski i wsp. 2006). Zaproponowane leczenie psychiatryczne obejmowało terapię mirtazapiną i psychoterapię ze szczególnym uwzględnieniem terapii rodzinnej.

Piśmiennictwo

1. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG i wsp. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 401-414.
2. Cervera R, Piette J, Font J i wsp. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
3. De Groot P, Derksen R. The importance of measuring anticardiolipin antibodies. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 41-43.
4. Dlott JS, Roubey RA. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 71-78.
5. Etmadifar M, Dehghani L, Tahani S i wsp. Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Iran J Neurol* 2013; 12: 172-175.
6. Faezi ST, Paragomi P, Shahali A i wsp. Prevalence and severity of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis: An epidemiologic survey and investigation of clinical correlates. *J Clin Rheumatol* 2017; 23: 80-86.
7. Forasterio RR, Martinuzzo ME, de Larranaga GF. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2005; 14: 129-136.
8. Franchini M. The antiphospholipid syndrome: an update. *Clin Lab* 2006; 52: 11-17.
9. Gris JC, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2015; 135: 56-59.
10. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Puszczewicz M. Cytokine secretion and the risk of depression development in patients with connective tissue diseases. *Psychiatr Clin Neurosci* 2019; 73: 302-316.
11. Hanly JG, Urowitz MB, Su L i wsp. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 529-535.
12. Kasama T, Maeoka A, Oguro N. Clinical features of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord* 2016; 9: 1-8.
13. Kasama T, Umemura M, Isojima S i wsp. Clinical significance of cytokines and chemokines in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rev* 2012; 8: 296-306.
14. Li CH, Chou MC, Liu CK i wsp. Antiphospholipid syndrome presenting as progressive neuropsychiatric disorders: Two case report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 739-742.
15. Lorenc A, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K i wsp. A case of antiphospholipid syndrome in course of pregnancy and puerperium with lupus-like disease suspicion. *Ginek Pol* 2011; 82: 297-303.
16. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport M. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 362-367.
17. Majdan M, Majdan A. Układowe choroby tkanki łącznej przebiegające z zaburzeniami psychicznymi. *Psychiatria po Dyplomie* 2014; 11: 20-24.
18. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 799-804.
19. Marszałek A. Zespół antyfosfolipidowy – współczesne kryteria rozpoznawania. *Diagn Lab* 2015; 51: 63-66.
20. Matcham F, Rayner L, Steer S i wsp. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2013; 52: 2136-2148.
21. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G i wsp. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic sclerosis: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R172.
22. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T i wsp. International consensus statement on an up-date of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
23. Mohammed RH, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 667-671.
24. Noel N, Bernard R, Wechsler B i wsp. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 1306-1314.
25. Pużyński S, Wciórka J (red.). Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, Kraków-Warszawa 2000; 64-67, 108-110.

26. Rajewski P, Rajewski P, Waleśkiewicz K. Etiologia, diagnostyka i leczenie zespołu antyfosfolipidowego jako rzadkiej przyczyny udaru mózgu. *Udar Mózgu* 2006; 8: 76-80.
27. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J i wsp. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 200-205.
28. Regina P, Phina R, Natur A i wsp. Anti-phospholipid syndrome associated with schizophrenia description of five patients and review of the literature. *Immunol Res* 2017; 65: 438-446.
29. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 350-359.
30. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ i wsp. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 985-992.
31. Sirois F. Steroids psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 27-33.
32. Sokol DK, O'Brien RS, Wagenknecht DR i wsp. Antiphospholipid antibodies in blood and cerebrospinal fluids of patients with psychosis. *J Neuroimmunol* 2007; 190: 151-156.
33. Soltesz P, Der H, Veres K i wsp. Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction. *Rheumatology* 2008; 47: 1628-1634.
34. Taraz M, Khatami MR, Gharekhani A i wsp. Relationship between a pro- and anti-inflammatory cytokine imbalance and depression in haemodialysis patients. *Eur Cytokine Netw* 2012; 23: 179-186.
35. Voss WV, Stangel M. Nervous system involvement of connective tissue disease: mechanism and diagnostic approach. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 306-315.
36. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke central neurologic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 11.