

Невролупус

Смиљана Бундовска¹, Дафина Кузмановска²

¹Универзитетска клиника за радиологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија; ²Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Бундовска С, Кузмановска Д. Невролупус. Макед Мед Електр С. 2015 Јул 16; 2015; 50013:8. <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50013>

Клучни зборови: Системски лупус еритематозус (СЛЕ); невролупус; хипертензивна болест на ЦНС.

Кореспонденција: Д-р Смиљана Бундовска. Универзитетска клиника за радиологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија. E-mail: s.bundovska@gmail.com

Примено: 07-Мај-2015; **Ревидирано** 10-Јун-2015; **Прифатено:** 16-Јун-2015; **Објавено:** 16-Јул-2015

Печатарски права: © 2015 Смиљана Бундовска, Дафина Кузмановска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца (CC BY 3.0), која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Системски лупус еритематозус (СЛЕ) не е невообичаена состојба. Повеќето невролози се свесни дека таа може да предизвика широк спектар на невролошки компликации, и СЛЕ речиси секогаш се појавува на листа на "диференцијална дијагноза" во случаи на клиничка несигурност. Сепак, точната природа на манифестациите на СЛЕ во централниот и периферниот нервен систем е можеби помалку разбрана, и заблудите за феноменот и третманот се чести. Ке бидат разгледани некои од главните примарни невролошки компликации на СЛЕ - 'невролупус' - земјки во обзир дека второстепените проблеми во врска со други последици од СЛЕ (на пример, хипертензивна болест на ЦНС појава како резултат на бубрежен лупус) не се ниту помалку сериозни ниту пак може полесно да се лекуваат.

NeuroLupus

Smiljana Bundovska^{1*}, Dafina Kuzmanovska²

¹University Clinic of Radiology, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia; ²University Clinic of Children Diseases, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Bundovska S, Kuzmanovska D. [NeuroLupus]. Maced Med Electr J. 2015 Jul 16; 2015;50013:8. [Macedonian] <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50013>

Key words: Systemic lupus erythematosus (SLE); neuroLupus; hypertension of CNS.

***Correspondence:** Dr. Smiljana Bundovska, University Clinic of Radiology, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: s.bundovska@gmail.com

Received: 07-May-2015; **Revised:** 10-Jun-2015; **Accepted:** 16-Jun-2015; **Published:** 16-Jul-2015

Copyright: © 2015 Smiljana Bundovska, Dafina Kuzmanovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is not an unusual condition. Most neurologists are showing understanding that it can cause a broad range of neurological complications, and SLE almost always appears on 'differential diagnosis' lists in cases of clinical uncertainty. However, the precise nature of the manifestations of SLE in the central and peripheral nervous systems is perhaps less understood, and misperceptions about phenomenology and treatment are common. Here will be review some of the main primary neurological complications of SLE—'neuroLupus'— taking into consideration that secondary problems relating to other consequences of SLE (eg, hypertensive CNS disease, secondary to renal lupus) are neither less serious nor less treatable.

Вовед

Системски лупус еритематозус (СЛЕ) е автоимуна болест со различни клинички манифестации кои се движат од тривијални до тешки и опасни по живот. Системски лупус еритематозус (СЛЕ) е болест која често се манифестира со невропсихијатриски нарушувања, кои се јавуваат кај 75% од пациентите, во зависност од видот на манифестации. Примарната присутност може да варира од суптилни знаци, како што се главоболка и нарушено расположение, до тешки, опасни по живот состојби, како што се мозочен удар, миелопатија, и акутна конфузна состојба. Секој дел од периферниот или централниот нервен систем (CNS) може да биде под влијание на болеста. Невролупусот може да го нападне нервниот систем преку антитела кои се врзуваат на нервните клетки или на крвните садови кои ги хранат, или со прекинување на протокот на крв кон нервите.

Подобрените терапевтски опции во последниве години ги имаат подобро стапките на преживување од аспект на зголемувањето на инцидентата во текот на изминатите четири децении (последните најверојатно делумно се должи на подобро препознавање). Сегашната процена на распространетост на СЛЕ се движи 6-150 заболени на 100 000 жители, и зависи од полот и расата - постои 5-10 пати поголем ризик кај жените, и кај Афро-Карибијците и Азијците [1].

Дијагнозата обично се базира на критериумите на Американскиот колеџ за ревматологија (ACR) (табела 1), кои бараат исполнување најмалку четири од наведените 11 карактеристики во текот на болеста [2].

Табела 1: Дијагноза на системски лупус еритематозус врз основа критериумите на Американскиот колеџ за ревматологија. Потребно е да бидат присутни четири од 11 појави

1. Кокошкин осип
2. Дискоиден осип
3. Фотосензитивност (види слика 1)
4. Орални улцерации
5. Артритис
6. Серозитис (плеврит или перикардитис)
7. Бубрежна болест (протеинурија > 0.5g/24 часа)
8. Невролошко нарушување
9. Хематолошки нарушувања (хемолитична анемија, леукопенија или лимфопенија на два или повеќе наврати, или тромбоцитопенија)
10. Имунолошко нарушување
11. Антинуклеарни антитела

Вклучување на нервниот систем - когнитивен и психијатриски, централните и периферните нерви, сите инклузивно назначени како невролупус во овој краток преглед, претставува многу тешка и честа компликација [3]. Публикуваните студии даваат податоци кои се движат од 14% до над 90% од пациентите СЛЕ развиваат невролошки или психијатриски симптоми во некој период од болеста. Големiot

опсег на проценти се должи пред се на разликите во дефинирањето и критериумите што се користат [4-6]. Многу стручњаци, укажуваат дека бројката од 50% може да биде реална.

И покрај нејзината сериозност и тежина, сепак, СЛЕ е потенцијално излечива, што е многу значајно за невролозите да бидат свесни за спектарот на невролупусот и можноста со нејзино справување.

Патологија и патогенеза

Со цел да се разбере невролупусот и да се рационализираат испитувањата и третманот, корисно е да се има основно познавање за механизмите на болеста [7].

Основните невропатолошки промени се оние на инфаркт на малите крвни садови, особено во церебралниот кортекс и мозочното стебло (табела 2).

Табела 2: Невропатологија на системски лупус еритематозус: резиме на четири објавени документи

	Johnson и Richardson(1968) [8]	Ellis и Verity(1979) [9]	Devinsky (1988) [10]	Hanly (1992) [11]
Број на случаи	24	57	50	10
Васкулопатија (%)	83	65	НД	НД
Васкулитис (%)	13	7	0	10
Бруто инфаркти (%)	25	12	22	10
Микроинфаркти (%)	71	35	НД	40
Големи крварења (%)	21	42	6	0
Микро крварења (%)	25	29	НД	30
Инфекција (%)	0	28	16	10

Васкулитис (воспалителен инфилтрат и деструктивна промена на сидот на крвниот сад) е ретка појава кај невролупусот. Макроскопски инфаркт или хеморагија се јавува поретко, поради емболија од Libman-Sacks ендокардитис или поради последиците на антифосфолипидни антитела (АФА).

Често мислење е дека фокусните манифестации, вклучувајќи мозочен удар, се претежно предизвикани од васкуларна оклузија, додека дифузните манифестации, како што се психијатриска слика, може да резултираат од патогени антиневронтски анти-тела. Белег на СЛЕ е автопродукција на анти-тела (табела 3).

Табела 3: Заеднички и дијагностички корисни антитела во невролупус

- Антинуклеарни антитела (АНА);
- Анти-ДНК антитела;
- Анти-ribonuclear P (анти-Р) антитела;
- Анти-sn рибонуклеопротеин (sn-RNP) антитела;
- Анти-См антитела;
- Анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) антитела;
- Анти-histone антитела;
- Антифосфолипидни антитела

Во принцип, кај невролупус, антителата може да посредуваат кај невролошки повреди со

реакција против невронските, астроглиалните или ендотелијалните ќелии [7]. Промени исто така, може да бидат предизвикана од церебрална крвни садови, било преку депозиција на имуниот комплекс или ефекти на системот за коагулација што доведува до инфаркт. Покрај тоа, добро познатите абнормалности на цитокините, компоненти на комплементот, имунолошки поврзани гени и хормони, може сите да придонесат во процеси поврзани со лупус.

Клинички манифестации на невролупус

Американскиот колеџ за ревматологија (ACR) има предложено конкретни критериуми за дијагноза на невролупус (табела 4) [14].

Табела 4: Невропсихијатриски манифестации на системски лупус еритематозус

Централен нервен систем(ЦНС)	<ul style="list-style-type: none"> • Менингитис • Цереброваскуларни болести • Демиелинизирачки синдром • Главоболка (вклучувајќи мигрена и идиопатската интракранијална хипертензија) • Моторни нарушувања (хореа) • Миелопатија • Акутна конфузна состојба • Анксиозно растројство • Когнитивна дисфункција • Растројство на расположението • Психоза
Периферниот нервен систем	<ul style="list-style-type: none"> • Акутна демиелинизирачка полирадикулопатија (Guillain-Barre синдром) • Автономни нарушувања • Мононевропатија, единечна или мултиплекс • Миастенија гравис • Кранијална невропатија • Глексопатија • Полиневропатија

Главоболките се чести појави, но хронично-тензионен тип на главоболки не се почести отколку кај општата популација. Инциденцата на мигрена се укажува дека е повисока. Сепак, една неодамнешна мета-анализа е исклучително корисна во истражувањето на односот помеѓу главоболка и СЛЕ, заклучувајќи дека "распространетоста на сите видови главоболки, вклучувајќи мигрена, се недоволно докази ... за концептот на" лупус главоболка " [15].

Интракранијална хипертензија во невролупусот понекогаш е опишана како почетна карактеристика, со типичен наод на билатералните едем на папилата и покачен интрацеребрален притисок без фокални невролошки знаци.

Нападите се препознатлива компликација [16], кои се случуваат кај 14-25% од пациентите со СЛЕ во споредба со 0.5-1% во општата популација. Тие обично се генерализирани, но

делумни епизоди, исто така се можни. Иако придружни системски и други карактеристики на ЦНС обично се присутни, нападите може да бидат еден од најраните манифестации на невропсихијатриски вклучувања, понекогаш се случуваат неколку години пред да се генерализира СЛЕ, се разбира што доведува до погрешна дијагноза на изолирана епилепсија. Вообичаен наод на церебрална атрофија кај СЛЕ исто така може да бидат предиспозиција за напади.

Мозочни удари и повторливи транзиторни исхемични напади се случуваат 5-20% кај пациентите со СЛЕ, на просечна возраст од 37 години (опсег 26-50 години) според студијата [17], со веројатност да доведе до мултипли-инфарктна деменција во некои случаи. Интракранијална венска тромбоза е уште една компликација. Постојат докази за поддршка на антифосфолипидни антитела (АФА) и лупус антикоагулант предизвикана коагулопатија, но алтернативните можности на емболија од Libman-Sacks ендокардитис или хипертензија од нефритис не смее да се занемари.

Синдром на антифосфолипидни антитела се дефинира како спој на АФА со артериска или венска тромбоза, повторлива фетусна загуба, тромбоцитопенија или невролошки нарушувања (мозочен удар, транзиторни исхемични атаки, трансверзална миелопатија, напади и мигренозни главоболки) [18, 19]. Тоа беше прв пат опишано кај пациенти со секундарен антифосфолипиден синдром, но тоа исто така може да се случи во отсуство на кое било друго пореметување (примарен антифосфолипиден синдром). Тешки малигни форми со мултиорганско вклучување, вклучувајќи го и ЦНС, и антифосфолипиден синдром, се препознатливи форми [20].

Психијатриски и когнитивните нарушувања [21, 22], се случуваат 30-75% кај пациентите со СЛЕ, со широк спектар на разлики во дијагностички критериуми за таквите нарушувања. Не постои единствена карактеристична клиничка слика, иако барем три прилично различни синдроми се признаваат.

- "чиста" во однесувањето или психијатриска болест без заматување на свеста.
- субакутна енцефалопатија/енцефалитис.
- деменција.

Во првата категорија, афективни нарушувања како што се депресија и анксиозност се особено чести, и додека постои доказ дека тие би можеле да бидат директна манифестација на СЛЕ, тие исто така може да бидат секундарен одговор на организмот на хронична болест. Илузии, визуелни и аудитивни халуцинации, кататонија и конверзија се сите препознатливи нарушувања. Когнитивни оштетувања [24] (особено меморијата, абнормалности и дефицити

во центарот на вниманието) се чести. Интересно е што оштетување на невро-когнитивните функции може да се забележи кај пациенти, дури и кога нивната болест е очигледно неактивна. Во повеќе случаи на *невролупус* кај постарите луѓе нагласени се субакутна конфузна состојба, деменција и депресија, што сугерира дека невролупус може да биде почеста кај оваа возрастна група отколку што претходно се претпоставувало [17]. Основните механизми како што се привремени ефекти на антитела или индиректните ефекти од депресија значи дека когнитивна дисфункција кај СЛЕ е потенцијално реверзибилна, иако ова не се однесува на мулти-инфарктна деменција.

Асептичен менингитис - акутен, хроничен или рекурентен е редок, иако патолошките студии покажуваат воспаление на менингите во речиси една петтина од случаите. Тоа е ретко почетна карактеристика на СЛЕ, но има тенденција да се појави во почетокот на текот на болеста и може да го наговести понатамошни проблеми на ЦНС како миелит и мозочни удари. Затоа СЛЕ треба да бидат вклучени во диференцијалната дијагноза на рекурентен асептичен менингитис. Асептичен менингитис во СЛЕ исто така, може да биде поврзан со не-стероидни анти-инфламаторни лекови. За среќа, со прекин на употреба на овие лекови и стероидната терапија секогаш доведува до закрепнување.

Моторни нарушувања како што се хореа, често се смета како класична невролошка компликација на СЛЕ, но всушност присутна е кај помалку од 4% од пациентите со СЛЕ. Тие се со поголема веројатност да се појават за време на акутна фаза на болеста, особено кај жените на возраст под 30 години, кои имаат тенденција да развијат хемихореа. Ова е обично е суптилно и минливо, но може да биде продолжена, повторлива или трајна во некои случаи. Хореа на СЛЕ е важна диференцијална дијагноза на ревматска треска кај децата. Атаксија, миоклонус, тортиколис и блефароспазам, се документирани појави. Тремор е препознатлив кај СЛЕ, но паркинсонизам е редок.

Миелопатија е една од најтешките компликации на СЛЕ, но за среќа е невообичаена [25, 26] со преваленца од 1-5% кај пациентите со СЛЕ. И покрај оваа ретка појава, таа има тенденција за рано вклучување: во 39% од случаите на невролупус со миелопатија, зафаќање на рбетниот мозок се јавува како почетна презентација на СЛЕ, а во 42% рбетното нарушување се јавува во првите 5 години на СЛЕ дијагноза. Лупус миелопатијата е обично акутна или субакутна, со подигнати протеини и лимфоцити во ЦСТ (ретко цереброспиналната течност е нормална). Снимките на МР со контраст покажуваат промени во погодениот регион на мозокот.

Кранијална невропатија е релативно ретка

и често минлива. Автоимунa оптичка невропатија е добро опишано. Тригеминалната сензорна невропатија или типична тригеминална невралгија може да се појави како изолирана невролошка манифестација кај СЛЕ или како дел од мононевритис мултиплекс.

Демиелинизација кај СЛЕ

На соодносот помеѓу демиелинизирачките болести и невролупусот, се поголемо внимание му се посветува во текот на изминатите неколку децении. Во 1972 година, Fulford го презентираше терминот "лупоид склероза" за да се опише клинички сличности, и можна врска меѓу СЛЕ и демиелинизирачки синдроми [28]. Оптички невритис, церебеларни синдроми, субакутна миелопатија и други минливи невролошки дефицити во контекст на СЛЕ сите може да имитираат мултиплекс склероза, како клинички така и радиолошки. Сепак, патолошките студии за лица со лупус на ЦНС потврдија дека ова е посебна нарушување, без доказ за примарна демиелинизација [9]; консензус е дека фенотипски сличности не ги одразуваат заедничките механизми [7].

Други окуларни структури кои најчесто се вклучени во СЛЕ, бараат внимателна офталмолошка евалуација. Понатаму, лекарот треба да процени дали состојбата на окото е предизвикана директно од страна на СЛЕ, како компликација на СЛЕ, или со токсичноста на терапијата.

Инволвираност на периферниот нервен систем [29]

Иако поретко е involviран од ЦНС, периферни невролошки компликации се јавуваат кај СЛЕ како:

- мононевритис мултиплекс.
- Акутна полиневропатија (Guillain-Barre синдром).
- Хронична полиневропатија [30].
- Постои можност за поврзаност со мијастенија гравис [31] (кој особено треба да се смета како диференцијална дијагноза на некои од можните окуларни манифестации опишани погоре).

Второстепени фактори

Невро-психијатриски компликации кои произлегуваат од други фактори од процесот на примарната болест не треба да се занемарат во пракса.

- Интеркурентните инфекции и

имуносупресија од терапијата со лекови може да бидат големи причини за морбидитет и морталитет [32].

- Други несакани ефекти на лекови се честа појава; стероидна терапија особено може да предизвика психоза и хипертензија.

- Хронична бубрежна инсуфициенција може да го зголеми крвниот притисок и да доведе до метаболички нарушувања со дополнителни потенцијал за негативни невропсихијатриски ефекти.

Ризик фактори за инволвираност на ЦНС

Се чини дека постојат неколку фактори на ризик за вклучување на ЦНС и лоши прогнози [33]. Лица со претходни невропсихијатриски проблеми се изложени на поголем ризик од другите пациенти со СЛЕ за развој на невролошки компликации. Исто така, постои зголемен ризик со антифосфолипиден синдром, како и неговите карактеристики (особено, артериска тромбоза и кожни васкуларни лезии), и тромбоцитопенија. Кај пациентите со овој профил потребно е поблиско набљудување и се потенцијални кандидати за изучување на превентивни интервенции.

Поставувањето на дијагноза на невролупус

На многу клинички манифестации на СЛЕ може тешко да се направи дијагноза, постојат 120 различни комбинации на "четири од 11 карактеристики" на дијагностичките критериуми според ACR (види табела 1 и слика 1).



Слика 1: Една од карактеристиките на лупус (види табела 1)

Исто така, овие се дозволени во некое време во текот на болеста и затоа не треба да се

исклучи можноста за СЛЕ, дури иако критериумите не се задоволени од самиот почеток. Следната фаза вклучува потврдување присуство на било кои од невропсихијатриски карактеристики, како што е наведено во листата на ACR (табела 4). Таквите карактеристики може да бидат првична појава на СЛЕ, претставувајќи значаен дијагностички предизвик [17]. Препорачани испитувања за невролупус се наведени во табела 5.

Табела 5: Препорачани испитувања за невролупус

- Комплетна крвна слика
- Уреа, електролити, креатинин, гликоза
- Тест за функцијата на црниот дроб
- Анализа на урината
- АНА, анти-ДНК, анти-ЕНА антители
- Антифосфолипидни антители, лупус антикоагулант, тромбофилија скрин, криоглобулини
- CSF: клетки, белковини, гликоза, олигоклонални ленти, култура
- МР на мозокот и / или 'рбетот со контраст
- ЕЕГ
- Други тестови кога е наведено: КТ на мозокот, ехокардиограм, МР ангиографија, ангиографија, SPECT

Кратенки: * АНА (анти-нуклеарни антители); ЕНА (екстрахиран нуклеарни антители); PET, (позитрон емисиона томографија); SPECT (единичен фотон емисија на компјутеризирана томографија).

Анализи на крвта и серологија

Не постои специфичен дијагностички тест на крвта за невролупус, но во врска со релевантни клинички карактеристики на самата болест, различни тестови на крвта сепак се корисни.

- Рутински биохемија може да открие поврзано бубрежно оштетување или електролитни нарушувања, поради СЛЕ .

- Комплетна крвна слика може да се покаже присуство на анемија, леукопенија и тромбоцитопенија.

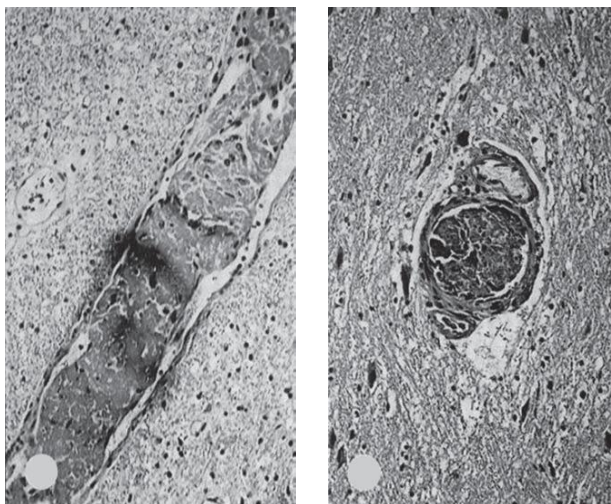
- Стапката на седиментација на еритроцитите е чувствителен, но не и специфичен индикатор на активноста на СЛЕ болеста. Класично (но не и сигурно) кај активна СЛЕ, седиментацијата е покачена и CRP фактор е на ниско ниво. Затоа, кај многу е висок CRP може да се направи разлика помеѓу бактериска инфекција и активна СЛЕ.

Попрефинет дијагностички пристап е анализа на авто-антитела (види табела 3). Овие се обично поликлонални и често се насочени против повеќе цели.

Понатаму со специфични тестови за присуство на анти-ДНК антители и нуклеарни антители, даваат можност за дефинирање на СЛЕ. Анти-ДНК антители е специфичен дијагностички тест, но позитивен во само околу 70% од пациентите со СЛЕ, зошто може да биде негативен во почетокот на болеста, по третман, или во клиничка ремисија, а, исто така понекогаш да се најде кај Сјогреновиот синдром и кај оние со ревматоиден артритис (види, табела 3).

Испитување на спиналната течност

Присутни се благи и не-специфични абнормалности во 30-90% кај пациентите со *невролупус*; скромно зголемен број на бели крвни зрнца (претежно мононуклеарни) и протеини. Гликозата во цереброспиналната течност обично е нормална, но понекогаш може да биде депресирана, особено кај СЛЕ поврзана со миелопатија. Олигоклонални ленти се забележани во 15-80% од случаите; овие појави може да бидат промовирани преку специфични цитокини во цереброспиналната течност како што се интерлеукините 6, 8 и 10, кои се зголемени за речиси 10 пати во цереброспиналната течност кај оние со *невролупус* во споредба со ЦНС без *невролупус*.



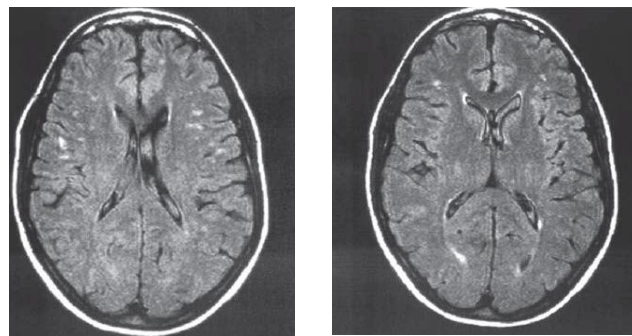
Слика 2: Церебрална микроваскуларна тромбоза во антифосфолипиден синдром, клинички и ангиографски имитирајќи васкулитис на ЦНС

Снимања на мозочниот паренхим

Иако КТ снимањето на мозокот не е најчувствителниот маркер за *невролупус*, тоа лесно ќе детектира и разликува инфаркти и хеморагии, со генерално добра корелација со промени слични на мозочен удар. Еден конзистентен наод во хронични случаи е кортикална атрофија, која може да биде директен резултат на локалните процеси на болеста.

Магнетната резонанца (МР) е далеку подобра техника на снимање во откривањето на мали инфаркти, фокален церебрален едема и се разбира миелитис. Несомнено, моделот на клинички манифестации се рефлектира во можностите на МР: локализирани невролошки знаци и напади се поврзани со фокални абнормалности на МР почесто од колку дифузни промени. Сепак, не постои стандардизиран МР модел, кој е дијагностички специфичен за *невролупус* [36, 37]. Сепак, некои карактеристични промени се земаат во разгледување како: кај

акутните лезии немање на дискретни граници, има среден интензитет на T2 снимки, имаат елипсоидна форма и се наоѓаат на границата меѓу кортексот и белата маса, или во белата маса. Овие промени при контрастно испитување го појачуваат својот сигнал, па се препорачуваат снимање со контраст во рок од 24 часа од појава на невролошка манифестација. Овие лезии со висок интензитет може потенцијално да се третираат со стероиди. Покрај тоа, со МР (FLAIR) пулссеквенци и дифузија се подобрува сензитивноста и специфичноста на дијагнозата, (слика 3).



Слика 3: МР на системски лупус еритематозус. (FLAIR) слики покажуваат повеќе мали лезии со висок интензитет на сигнал во белата маса. Не се следат атрофични промени

Клиничко-радиолошка корелација не е секогаш очигледна. Лезиите прикажани на МР може да претставуваат претходна најава за напад на *невролупус* или може да се подобри состојбата целосно паралелно со клиничкото подобрување. За да се комплицира ситуацијата уште повеќе, значителен дел од пациентите со СЛЕ, ниту со акутен ниту пак претходно дијагностициран *невролупус* имаат абнормалности на МР, кои се зголемуваат со возраста и со присуство на васкуларни фактори на ризик. Овие хронични лезии имаат тенденција да бидат мали, точкасти, со фокални промени во белата маса.

Електроенцефалографија

ЕЕГ се смета за многу сензитивно иако е неспецифично испитување за *невролупус*, со абнормалности и на најсуптилните невролошки манифестации.

Хистопатологија

Важни патолошки карактеристики беа опишани погоре. Карактерот на церебралниот удел во СЛЕ и перцепираните ризици од биопсија во овие околности, сепак често значи дека дијагноза на ткиво се прави само на обдукција; во пракса, се поголемата улога на биопсија е веројатна за исклучување на други нарушувања.

Биопсија на периферните нерви е полесно и побезбедно, и така може да имаат корисна улога во истражувањето на невропатија кај СЛЕ.

Третирање на невролупус

Иако невролупус е често сериозна и понекогаш фатална болест, таа потенцијално е излечива. За жал, постои недостатокот на големи рандомизирани испитувања и така да со ретроспективни студии и набљудувања се обезбедуваат главниот докази. Без оглед на спектар на невролошки нарушувања кај СЛЕ и нивната мултифакторна етиологија, терапевтски напори во голема мера се групирани во три категории – превенција од мозочен удар, имunosупресија и симптоматска терапија.

Превенција од мозочен удар

Постојат докази дека APAs, β 2GP1 и лупус антикоагулантот се значајни независни фактори на ризик за мозочен инсулт, и повеќето автори не се сомневаат во употребата на антиромботична терапија кај пациенти со овие антитела и тромбоемболија. Сепак базата на докажани терапии не е совршена. Најчесто се препорачува варфарин како по супериорен во однос на аспирирот, и тоа во високи дози како подобро решение, но скорешните тестирања и систематски проучувања кажуваат нешто поинакво, всушност варфаринот не покажува супериорност во однос на аспирирот во спречувањето на артериски тромбоемболиски компликации кај пациенти со прв исхемичен мозочен удар и APAs [41-43]. Треба да се нагласи дека овој доказ во голема мера доаѓа од истражувањата со примарен антифосфолипиден синдром. Уште помалку консензус постои за примарна превенција иако аспирирот најчесто се препорачува.

Кортикостероиди и имunosупресиви

Постои само една рандомизирана студија за процена на стероидите и/или имunosупресијата кај заболени од невролупус, во која студија биле вклучени само 32 пациенти [44, 45]. Тоа сугерира дека за сериозни невролошки компликации, вклучувајќи напади, оптички невритис, невропатија, кома, болест на мозочното стебло или трансверзален миелитис- примена само на стероидите е инфериорна во однос на стероиди плус циклофосфамид. Има, меѓутоа, многу студии за лупус нефритис кои дошле до ист заклучок, а во отсуство на подобра докази, заедничка препорака е да се започне со високи дози на интравенозен метилпреднизолон, 1 g на ден во тек на 3 дена,

проследено со орален преднизолон 60 mg/ден, со намалување од 10 mg во неделни интервали до 10 mg/ден, придружени со орален или интравенозен циклофосфамид. Орална примена на терапијата е полесна - 2.5 mg/kg/ден (пониска доза од 2 mg/kg кај постарите луѓе или ренална инсуфициенција) за можеби 9-12 недели.

Одредени извештаи укажуваат да интравенски нанесен имуноглобулини може да биде од корист. Исто така и талидомид, се чини дека им помогна на некои пациенти.

Биолошки агенси, главно моноклонални антитела дизајнирани да се мешаат со Т клетки се под обсервација за нивната улога во процесот.

Клинички анализи

- Во праксата, сериозен невролошки лупус не е честа појава.

- Вклученоста на периферниот нервен систем е значително помала од лупус на ЦНС.

- Целни истраги, правилно толкувани, често се дијагностички, додека снимањето е генерално повеќе важно во исклучување на алтернативните дијагнози него потврда за присуство на невролупус.

- Двата термина "лупоид склерозис" и "лупус васкулитис" се (најчесто) погрешни термини.

- Постојат многу малку докази врз кои препораки да се базаира третманот; но во случај на тромботична болест, претходните совети со кои варфаринот беше супериорен во однос на аспирирот, и дека високите дози на варфарин се подобри од ниските, сега сериозно се доведени во прашање. Циклофосфамид и стероиди веројатно треба да бидат употребени во инфламаторно заболување.

Литература

1. Jimenez S, Cervera R, Font J, et al. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;25:3–12.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725.
3. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. Rheumatol. 2004;31:2156–62.
4. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32:1459–6.
5. Hanly JG, Su L, Farewell V, et al. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;36:1449–59.
6. Ainala H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus.

- Neurology. 2001;57:496–500.
7. Scolding NJ, Joseph FG. The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28:173–89.
 8. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47:337–69.
 9. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8:212–21.
 10. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol*. 1988;23:380–4.
 11. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19:732–41.
 12. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:312–24.
 13. Asherson RA, Cervera R, Merrill JT, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:256–66.
 14. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608.
 15. Mitsikostas DD, Sfrikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004;127:1200–9.
 16. Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus*. 2006;15:191–7.
 17. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology*. 2007;69:644–54.
 18. Devreese K, Hoylaerts MF. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur J Haematol*. 2009;83:1–16.
 19. Wong RC, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:295–304.
 20. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol*. 2007;34:346–52.
 21. Scolding NJ, ed. Systemic inflammatory diseases and the nervous system. In: *Contemporary treatments in neurology*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2001:187–215.
 22. Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, et al. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2007;6:421–6.
 23. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1498–502.
 24. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognition and mood in systemic lupus erythematosus. Evaluation and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;823:44–59.
 25. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:120–4.
 26. Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S, Ramo-Tello C, Capellades J, Olivé A, Cervera R. 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(4):246–56.
 27. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008;65:78–83.
 28. Fulford KW, Catterall RD, Delhanty JJ, et al. A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain*. 1972;95:373–86.
 29. Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve*. 2001;24:154–69.
 30. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:175–84.
 31. Bhinder S, Majithia V, Harisdangkul V. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: truly associated or coincidental—two case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25:555–6.
 32. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:75–93.
 33. Karassa FB, Ioannidis JP, Touloumi G, et al. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2000;93:169–74.
 34. Creamer P, Kirwan J. Seronegative systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1992;31:619–22.
 35. Craig WY, Ledue TB, Johnson AM, et al. The distribution of antinuclear antibody titers in “normal” children and adults. *J Rheumatol*. 1999;26:914–19.
 36. Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:361–6.
 37. Graham JW, Jan W. MRI and the brain in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:891–6.
 38. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:727–39.
 39. Castellino G, Govoni M, Giacuzzo S, et al. Optimizing clinical monitoring of central nervous system involvement in SLE. *Autoimmun Rev*. 2008;7:297–304.
 40. Guttman M, Lang AE, Garnett ES, et al. Regional cerebral glucose metabolism in SLE chorea: further evidence that striatal hypometabolism is not a correlate of chorea. *Mov Disord*. 1987;2:201–10.
 41. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133–8.
 42. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of highintensity warfarin vs. Conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3:848–53.
 43. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;295:1050–7.
 44. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD002265.
 45. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgunn-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620–5.