

Kognitivní dysfunkce u pacientů se systémovým lupus erythematoses a antifosfolipidovými protilátkami

L. Cibičková¹, T. Soukup¹, E. Čermáková², P. Bradna¹, Z. Hrnčíř¹

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty UK Hradec Králové, přednosta doc. Ing. Josef Hanuš, CSc.

Souhrn: Úvod: Poškození kognitivních funkcí je jedním z neuropsychiatrických projevů systémového lupus erythematoses (SLE), podle literárních dat bývá asociováno se sekundárním antifosfolipidovým syndromem. Etiologie není zcela známa. *Pacienti a metody:* Pomocí dotazníku „mini-mental state examination“ (MMSE) jsme porovnali kognitivní status pacientů se SLE starších 45 let, u kterých jsme zjišťovali přítomnost antifosfolipidových protilátek. *Výsledky:* Pacienti s antifosfolipidovými protilátkami v porovnání s pacienty bez těchto protilátek vykazovali statisticky významně nižší bodové skóre v testu MMSE. Zároveň však nebyl rozdíl mezi skupinou pacientů, kteří splnili kritéria pro sekundární antifosfolipidový syndrom (APS), a těmi, u kterých byly detekovatelné pouze antifosfolipidové protilátky. *Diskuse a závěr:* Na možnost zhoršování kognitivních funkcí u pacientů se SLE a antifosfolipidovými protilátkami (nejen s APS) by mělo být pamatováno a cíleně po něm pátráno pomocí MMSE, které je schopno snížení kognitivních funkcí zachytit.

Klíčová slova: systémový lupus erythematoses – antifosfolipidové protilátky – kognitivní funkce – mini-mental state examination

Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies

Summary: *Introduction:* Impairment of cognitive functions is one of the neuropsychiatric symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE), the association of which with secondary antiphospholipid syndrome is often mentioned in the literature on the subject. Etiology has not yet been fully clarified. *Patients and methods:* The aim of the study was to compare the „mini-mental state examination“ (MMSE) outcomes in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies (APA). *Results:* Probands producing APA presented with significantly worse results in MMSE when compared to patients without these antibodies. There was no difference between patients with antiphospholipid syndrome and those with APA only. *Discussion and conclusion:* Our study supports the notion that association of SLE with APA (not only with antiphospholipid syndrome) aggravates the deterioration of cognitive functions. MMSE test should not be omitted in the follow-up of SLE patients.

Key words: systemic lupus erythematosus – antiphospholipid antibodies – cognitive functions – mini-mental state examination

Úvod

Poškození kognitivních funkcí patří mezi neuropsychiatrické projevy systémového lupus erythematoses (SLE). Jedním z 11 diagnostických kritérií SLE je pozitivita antifosfolipidových protilátek (lupus antikoagulans či antikardiolipinových protilátek) [1]. Pokud pacient zároveň splní klinické kritérium (trombóza či spontánní potraty), lze na úrovni definitivní diagnózy stanovit sekundární antifosfolipidový syndrom (APS) při SLE [2].

V roce 1987 Asherson et al poprvé upozornili na možné zvýšené riziko poškození kognitivních funkcí u pacientů

se SLE a sekundárním APS. Publikovali 3 případy pacientů se SLE a sekundárním APS, u kterých došlo k rozvoji multiinfarktové demence [3]. V roce 1999 byl sekundární antifosfolipidový syndrom American College of Rheumatology zařazen mezi faktory se zvýšenou asociací s neuropsychiatrickými projevy SLE [4]. Asherson i další autoři upozornili také na postižení nervového systému u SLE při samostatné přítomnosti antifosfolipidových protilátek [5]. Cílem naší práce bylo zjistit frekvenci postižení kognitivních funkcí u pacientů se SLE a vzájemně porovnat soubory pacientů bez

antifosfolipidových protilátek a s antifosfolipidovými protilátkami.

Pacienti a metody

Do souboru bylo zařazeno celkem 29 pacientů starších 45 let z východočeského regionu sledovaných v revmatologické poradně. Tito pacienti splnili diagnostická kritéria pro SLE dle American College of Rheumatology z roku 1982 [6], revidované v roce 1997 [1]. Z dokumentace a anamnézy jsme získali data týkající se přítomnosti neuropsychiatrických příznaků SLE (cerebrovaskulární příhody, psychóza, epilepsie, bolesti hlavy)

Tab. 1. Porovnání souborů pacientů se SLE a přítomností či nepřítomností antifosfolipidových protilátek.

	SLE bez antifosfolipidových protilátek (skupina 1)	SLE s antifosfolipidovými protilátkami (skupina 2)
Počet pacientů (n)	18	11 (z toho 7 s APS)
Věk (průměr ± SD, min-max)	58 ± 6 let, 47–69	63 ± 12 let, 45–78
Pohlaví	2 muži, 16 žen	1 muž, 10 žen

SD – směrodatná odchylka

a trombotických příhod. Pouze malá část pacientů měla pomocí zobrazovacích metod vyšetřen mozek, proto nelze blíže analyzovat souvislost se zachycenými organickými změnami. Všichni pacienti byli na dlouhodobé terapii glukokortikoidy, 7 z nich bylo léčeno také cyklofosfamidem. Byly vyšetřeny antifosfolipidové protilátky (lupus antikoagulant a antikardiolipinové protilátky β_2 -glykoprotein dependentní). Lupus antikoagulant byl stanoven pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového testu citlivého k lupus antikoagulant s normálním rozmezím indexu 0,9–1,2. V případě positivity byly použity konfirmační testy s jedním Russelovy zmijs, ředěným protrombinem 1 : 500, ředěným aktivovaným parciálním tromboplastinovým testem 1 : 8 a destičkovým neutralizačním testem. Stanovení antikardiolipinových protilátek β_2 -glykoprotein dependentních ve stříde IgG a IgM bylo provedeno technikou ELISA pomocí setů Anti-Cardiolipin IgG/IgM (Organtec, Německo). Laboratoř uvádí fyziologické rozmezí: 0–10 GPL-U/ml ve třídě IgG a 0–7 MPL-U/ml ve třídě IgM. Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin na základě přítomnosti či nepřítomnosti antifosfolipidových protilátek (lupus antikoagulant a antikardiolipinové protilátky přítomné samostatně, nebo obojí současně). Charakteristika obou skupin je uvedena v tab. 1. Z uvedených 11 pacientů s antifosfolipidovými protilátkami byl u 2 zachycen pouze lupus antikoagulant, u 7 antikardiolipinové protilátky a u 2 obojí. Neprokázali jsme rozdíl ve věkovém složení obou sku-

pin, přitom pomocí t-testu nebyla zamítnuta nulová hypotéza shody ($p = 0,247$). Zároveň jsme pomocí Fischera testu neprokázali rozdíl v rozložení mužů a žen v obou skupinách.

Kognitivní status jsme testovali pomocí dotazníku „mini-mental state examination“ (MMSE). MMSE je standardizovaným testem ke zjištění přítomnosti a stupně demence [7]. Při detekci demence u hospitalizovaných zjistil Anthony et al jeho senzitivitu 87% a specifitu 82% [8]. Podle údajů jak z domácí [9], tak i zahraniční literatury [10] je používán k vyšetření kognitivních funkcí u pacientů se SLE. American College of Rheumatology (ACR) jej doporučuje jako screeningový a také ke sledování kognitivního stavu u pacientů se SLE [4]. ACR navrhla celou baterii testů k posouzení neuropsychiatrického postižení u ACR, nicméně takto by vyšetření bylo podstatně časově náročnější [4]. Výhodou MMSE je tedy jeho časová nenáročnost, jednoduchost a rozšířenost. Na druhou stranu je nutno počítat s možností, že lehčí formy demence mohou uniknout pozornosti. Tento výkonový test hodnotí kognitivní funkce celkem 30 otázkami, přitom se správná odpověď skóruje jedním bodem a špatná odpověď nula body. Odpovědi v pásnu 30–27 bodů značí normální kognitivní funkce, odpovědi v pásnu 26–25 bodů signalizují hraniční nález, v pásnu 24–18 bodů signalizují lehkou demenci, v pásnu 17–6 bodů středně těžkou demenci a v pásnu 6 bodů a méně bodů demenci těžkou [11].

Výsledky

Z 29 vyšetřených pacientů se SLE bylo 18 bez přítomnosti antifosfolipidových protilátek a 11 pacientů s antifosfolipidovými protilátkami, z nichž u 7 byla v anamnéze trombotická příhoda, a splnili tak kritéria ke stanovení diagnózy sekundárního APS [2]. Pouze u 1 pacientky z první skupiny byly v anamnéze příznaky neuropsychiatrického lupusu (poruchy nálady, ischemická ložiska při zobrazení mozku magnetickou rezonancí). Výsledky neparametrického Kolmogorova-Smirnovova testu prokázaly statisticky významný rozdíl v skóre testu MMSE mezi první (SLE bez antifosfolipidových protilátek) a druhou (SLE s antifosfolipidovými protilátkami) skupinou, přičemž pacienti z druhé skupiny vykazovali statisticky významně nižší bodové skóre ($p = 0,0021$), tab. 2. Při bližší analýze jednotlivých částí MMSE jsme zjistili, že nejhorší výsledky vykazovali pacienti při „sedmičkovém testu“ (opakované odečítání čísla 7 od 100) (32 %) a testu vybavnosti zapamatovaných 3 slov (48 %). Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ jsme neshledali statisticky významný rozdíl mezi pacienty se SLE a pouze antifosfolipidovými protilátkami a pacienty se SLE a sekundárním APS (tab. 3). Nikdo z našich pacientů neměl dle MMSE méně než 25 bodů, tj. nebyl pod hranicí demence.

Diskuse

Etiologie postižení centrálního nervového systému u pacientů s APS je jistě multifaktoriální, důležitou roli hraje akceleroaná aterogeneze u SLE

Tab. 2. Porovnání MMSE u pacientů se SLE bez a s antifosfolipidovými protilátkami.

	SLE bez antifosfolipidových protilátek* (počet bodů) (medián, min–max)	SLE s antifosfolipidovými protilátkami* (počet bodů) (medián, min–max)
MMSE	30, 27–30	28, 25–29
p = 0,0021 (Kolmogorovův-Smirnovův test)		

Data představují medián, min. a max. hodnotu,

* lupus antikoagulant a antikardiolipinové protilátky/lupus antikoagulant nebo antikardiolipinové protilátky

Tab. 3. Porovnání MMSE u pacientů se SLE s antifosfolipidovými protilátkami a pacientů se SLE a APS.

	SLE pouze s antifosfolipidovými protilátkami* (počet bodů) (medián, min–max)	SLE s antifosfolipidovým syndromem (počet bodů) (medián, min–max)
MMSE	29, 25–29	29, 25–29
p = 0,97 (t-test)		

Data představují medián, min. a max. hodnotu

a uzávěry mozkových cév při embolizaci či trombóze, což podporuje **vasculární etiologii** demence u APS [12]. Ve shodě s touto teorií byly u pacientů se SLE a antifosfolipidovými protilátkami popsány uzávěry cév mozku způsobující mozkové infarkty [3,5,13], snížený průtok krve kůrou [14] a možné embolizace do mozkových cév při Libmanově-Sacksově endokarditidě [15]. Při porovnání pacientů se sekundárním APS při SLE s pacienty s primárním APS byly trombózy mozkového řečiště častější u skupiny se sekundárním APS při SLE [16]. Zároveň je však nutné zvažovat i jinou možnou etiologii demence u pacientů s APS, a sice **přímé poškození mozku antifosfolipidovými protilátkami**. Například studie Carontiho et al ukázala na možnost patogene tické role autoproti látek namířených proti β_2 -glykoproteinu (plazmatická bílkovina, kofaktor antifosfolipidových protilátek) při poškození CNS u APS jak sekundárního při SLE, tak primárního. Autoři prokázali na mikroskopické úrovni vazbu těchto protilátek na astrocyty, neurony a endotelie mozku [17]. Také Chapman et al uvažují o přímé etiopatogenetické roli

antifosfolipidových protilátek, které jsou schopny poškozovat funkci neuronů [18]. V klinické studii u pacientů s APS tito autoři zjistili, že pacienti s pozitivním lupus antikoagulant (LA) trpí signifikantně častěji demencí. Vzhledem k tomu, že téměř polovina pacientů s pozitivním LA neměla žádné známky vaskulárního poškození mozku (hodnoceného dle počítačové tomografie mozku a klinických projevů), uvažují autoři o možné roli LA v etiopatogenezi demence u pacientů s APS [19]. Fukui et al popsali případ rozvoje demence u pacienta se sekundárním APS při SLE, u nějž nebyla demence vaskulární etiologie [20]. Dle našich výsledků samotná přítomnost antifosfolipidových protilátek (nejen APS) je spojena s úpadkem kognitivních funkcí, který svědčí pro klinický projev APS (vaskulární etiologie) nebo výsledek vlivu antifosfolipidových protilátek na neurony. Vzhledem k malému počtu pacientů jsme blíže neanalyzovali skupiny se zvýšenými antikardiolipinovými protilátkami podle izotopů ve třídě IgG a IgM.

Prevalence kognitivního poškození u pacientů se SLE byla již studována opakovaně. Např. Brey et al studovali

67 pacientů, u nichž 53 (79 %) mělo kognitivní poruchu [21], a v jiné kohortě 50 pacientů se SLE bylo takto postiženo 50 % [22]. Prevalence a incidence kognitivního poškození u pacientů se sekundárním APS při SLE však není zatím přesněji známa. Erkan et al sledovali 10 let 39 pacientů s primárním APS a u 3 z nich došlo k rozvoji demence, přičemž všichni byli mladší 30 let [23]. Na druhé straně Mosek et al popsali u pacientů s klinicky diagnostikovanou Alzheimerovou demencí častější výskyt antifosfolipidových protilátek (u 5 z 87 demenčních pacientů ve srovnání s 0 z 69 zdravých kontrol) [24].

Dotazník MMSE tak pomáhá identifikovat pacienty, kteří by měli být pro podezření na poškození kognitivních funkcí v rámci neuropsychiatrického lupusu blíže vyšetřeni [4]. V námi vyšetřeném souboru pacientů neměl nikdo nižší bodové skóre MMSE než 25 bodů, tzn. nikdo nepřekročil hranici pro lehkou demenci. Nicméně 7 z 11 pacientů z druhé skupiny bylo zařaditelných do pásma hraničního nálezu (tj. 25–26 bodů), a měli by proto být z hlediska kognitivních funkcí dále sledováni. Při hodnocení

výsledků je nutno také přihlédnout ke skutečnosti, že při použití MMSE mohou uniknout lehčí kognitivní poruchy, které by bylo možno zachytit podrobnějšími a pro počáteční stadia demence vhodnějšími testy (např. Montrealský kognitivní test). Tyto testy jsou však časově náročnější a nejsou zatím u nás tak rozšířeny. Jejich použití by však bylo vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje demence u pacientů se SLE žádoucí, aby bylo možno včas léčit kognitivní dysfunkci. Jako léky volby se k terapii demence v současnosti používají inhibitory acetylcholinesterázy, jimiž nutno začít léčbu již ve stadiu lehké demence. V posledních letech přibývá epidemiologických studií poukazujících na preventivní efekt statinů (léků užívaných k terapii hyperlipoproteinémie) před vznikem demence [25,26]. Jejich užití by se proto mělo zvážit u pacientů s antifosfolipidovými protilátkami při SLE po vyšetření spektra lipidů. Dle jedné kazuistiky, kterou publikoval Lee et al, došlo ke zlepšení kognitivních funkcí po imunosupresivní terapii [10].

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Poděkování

Tato práce by nevznikla bez spolupráce se zdravotní sestrou naší revmatologické poradny, Janou Šenkovou.

Literatura

- Hochberg M Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725–1734.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–1311.
- Asherson RA, Mercey D, Philips G et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 605–611.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599–608.
- Asherson RA, Khamashta MA, Gil A et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 391–399.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 11: 1271–1277.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR „Mini-Mental State“: a practical Method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
- Anthony JC, LeResche L, Niaz U et al. Limits of the „Mini-Mental State“ as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982; 12: 397–408.
- Peterová V, Faber J, Dostál C et al. EEG nálezy u nemocných se systémovým lupus erythematosus. *Sborník lékařský* 1999; 4: 309–313.
- Lee SI, Jeon HS, Yoo WH. Reversible dementia in systemic lupus erythematosus without antiphospholipid antibodies or cerebral infarction. *Rheumatol Int* 2004; 24: 305–308.
- Jiráček R, Koukolník F. Demence – Neurobiologie, klinický obraz, terapie. 1. ed. Praha: Galén 2004: 85.
- Sastre-Garriga J, Montalban Y. APS and the brain. *Lupus* 2003; 12: 877–882.
- Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA et al. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 47–51.
- Maeshima E, Yamada Y, Yukawa S et al. Higher cortical dysfunction, antiphospholipid antibodies and neuroradiological examinations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1992; 31: 1169–1174.
- Asherson RA, Lubbe WF. Cerebral and valve lesions in SLE: association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; 15: 539–543.
- Soltész P, Veres K, Lakos G et al. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003; 12: 302–307.
- Caronti B, Calderaro C, Alessandri C et al. Serum anti- β 2-glycoprotein I antibodies from patients with antiphospholipid antibody syndrome bind central nervous system cells. *J Autoimmun* 1998; 11: 425–429.
- Chapman J, Cohen-Armon M, Schoenfeld Y et al. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosome. *Lupus* 1999; 8: 127–133.
- Chapman J, Abu-Katash M, Inzelbarg R et al. Prevalence and clinical features of dementia associated with the antifosfolipid syndrome and circulating anticoagulants. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 81–84.
- Fukui T, Kawamura M, Hasegawa Y et al. Multiple cognitive impairments associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome: a form of progressive vascular dementia? *European Neurology* 2000; 43: 115–116.
- Brey RL, Holliday RL, Sakland AR et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214–1220.
- Glanz BI, Schur PH, Lew RA et al. Lateralized cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 896–902.
- Erkan D, Yazici Y, Sobel R et al. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 2817–2821.
- Mosek A, Yust I, Treves TA et al. Dementia and antiphospholipid antibodies. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2000; 11: 36–38.
- Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 94–98.
- Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223–227.

MUDr. Ľubica Cibičková
www.fnhk.cz
e-mail: cibickova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 23. 10. 2006
Přijato po recenzi: 2. 1. 2007