

DOI:10.12923/2353-8627/2024-0007

Czasopismo indeksowane  
na liście MNiSW - 70 pkt.

## Patients with a rheumatological diagnosis in a psychiatrist's office - neuropsychiatric lupus

Pacjenci z rozpoznaniem reumatologicznym w gabinecie psychiatrii – toczeń neuropsychiatryczny

Julita Szarpak<sup>1</sup> ABDEF, <https://orcid.org/0000-0002-5091-0235>,Justyna Tomasik<sup>2</sup> BCE, <https://orcid.org/0000-0001-6114-6992>,Paweł Stanicki<sup>1</sup> BCEF, <https://orcid.org/0000-0002-4942-9030>,Karol Kasprzak<sup>1</sup> BCEF, <https://orcid.org/0000-0003-2698-184X>,Justyna Moryłowska - Topolska<sup>3</sup> ABC, <https://orcid.org/0000-0002-2966-1983>,<sup>1</sup>Stefan Wyszyński Regional Specialist Hospital, Lublin, Poland<sup>2</sup>Student Research Group at the I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical  
University of Lublin, Poland<sup>3</sup>Department of Clinical Neuropsychiatry, Medical University of Lublin, Poland

---

### Abstract

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease affecting up to 210 per 100,000 people in Europe, more often among women. The inflammatory process in lupus causes changes in various organs. However, somatic changes are not the only effects of lupus. The neuropsychiatric manifestations of this disease have been given a separate name – neuropsychiatric lupus.

**Material and methods:** A review of the literature available on the PubMed platform in the period of 1987-2023 was performed using the key words: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, mental disorders, mood disorders, sleep disorders, systemic lupus erythematosus. Original studies, review works, meta-analyses and Internet sources were analyzed.

**Results:** Psychotic disorders in lupus occur with a frequency of up to 3%. Risk factors include young age, male gender and glucocorticoids treatment. Mood disorders occur in several to several dozen percent of lupus patients, including depression affecting up to 1/3 of patients. Belimumab, psychotherapy and improving the quality of sleep, the disturbance of which is observed in most patients with lupus, have potential in treatment. Anxiety disorders are seen primarily in the teenage age group, where social phobia predominates – the fear of rejection due to the disease – and they worsen and are exacerbated by rheumatic disease. Cognitive dysfunctions occur in up to 80% of lupus patients. They are probably related to enzymes of metabolic pathways, dyslipidemia and thyroid dysfunction.

**Conclusions:** Mental disorders develop more often in patients with lupus than in the general population and they predispose to autoimmune diseases. Comprehensive diagnosis and psychiatric care of patients with lupus are necessary.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, sleep disorders, mood disorders, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, mental disorders

### Streszczenie

**Wstęp:** Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, występującą zdecydowanie częściej wśród kobiet. Jego rozpowszechnienie w Europie sięga nawet do 210 na 100 000 osób. Proces zapalny w przebiegu toczenia może powodować zmiany w wielu tkankach i narządach. Jednakże zmiany somatyczne nie są jedynymi skutkami toczenia. Neuropsychiatryczne manifestacje tej choroby otrzymały osobne miano - toczeń neuropsychiatryczny.

**Materiał i metody:** Dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego na platformie PubMed z lat 1987-2023 używając słów kluczy: toczeń neuropsychiatryczny, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, toczeń rumieniowaty układowy. Analizie poddano badania oryginalne, prace przeglądowe, metaanalizy oraz źródła internetowe.

**Dyskusja:** Zaburzenia psychotyczne w toczeniu występują z częstością do 3%. Czynnikiem ryzyka są młody wiek, płeć męska i leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Zaburzenia nastroju występują u od kilku do nawet kilkudziesięciu procent chorych z toczeniem, w tym depresja występuje nawet u 1/3 chorych. Potencjał w leczeniu mają belimumab, psychoterapia i poprawa jakości snu, którego zaburzenia są obserwowane u ponad połowy pacjentów z toczeniem. Zaburzenia lękowe u osób z toczeniem są widoczne przede wszystkim w nastoletniej grupie wiekowej, gdzie dominuje fobia społeczna - strach przed odrzuceniem z powodu choroby - i podobnie jak w depresji nasilają one i są nasilane przez chorobę reumatyczną. Dysfunkcje poznawcze mogą występować u nawet 80% pacjentów z toczeniem. Prawdopodobnie mają one związek z enzymami szlaków metabolicznych, dyslipidemią oraz nieprawidłową pracą tarczycy.

**Wnioski:** Zaburzenia psychiczne rozwijają się częściej u pacjentów z toczeniem niż w populacji ogólnej oraz same predysponują do zachorowania na choroby z autoagresji. Konieczne jest kompleksowe diagnozowanie i opieka psychiatryczna nad pacjentami z toczeniem.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia psychiczne, toczeń rumieniowaty układowy, zaburzenia snu, zaburzenia nastroju, toczeń neuropsychiatryczny

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease. During its course, it can lead to pathological changes in many regions of the body, leading to a various symptoms, ranging from mild skin manifestations to organ failure. Possible clinical manifestations included in the SLE classification criteria are presented in Table 1 [1]. The occurrence rate of SLE ranges from 29.3 to 210 per 100,000 people in Europe, while in North America it ranges from 48 to 366.6 per 100,000 people [2]. It is estimated that 9 out of 10 people with SLE in Europe are women [3–5]. Differences depending on gender are also observed in the peak incidence of SLE, which in women falls on the reproductive period, and in men – at the age of 50-70 years [4,6]. A meta-analysis by Lee et al. [7], including over 26,000 patients with SLE, showed that their standardized mortality ratio (SMR) was 2.6 times higher than the general population. The death causes significantly associated with increased SMR included kidney diseases, cardiovascular diseases and infections, with no significant relationship between cancer and increased SMR [7].

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) is a term covering neuropsychiatric manifestations associated with SLE. These syndromes and symptoms may occur as primary, secondary or consequences of the treatment. The causes of NPSLE are considered to be processes leading to abnormalities mainly in two areas: inflammatory and ischemic [8]. The causes of these disorders are not fully specified, but it is believed that genetic and environmental factors, e.g. exposure to ultraviolet radiation, stress and endogenous retroviruses, play an important role [9].

In 1999, the research committee of The American

*Table 1. Clinical symptoms included in the classification criteria of systemic lupus erythematosus according to the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2019 [1].*

Clinical domain	Criteria
constitutional	fever
hematological	leukopenia
	thrombocytopenia
	autoimmune hemolysis
neuropsychiatric	delirium
	psychosis
	seizure
mucocutaneous	non-scarring alopecia
	oral ulcers
	subacute cutaneous or discoid lupus
	acute cutaneous lupus
serosal	pleural or pericardial effusion
	acute pericarditis
musculoskeletal	joint involvement
renal	proteinuria >0.5 g/24 h
	renal biopsy lupus nephritis

College of Rheumatology distinguished 19 possible manifestations of NPSLE, including: acute confusional state, psychosis, mood disorders, anxiety disorders and cognitive disorders (Table 2) [10]. Of the 19 identified, the most common are cognitive disorders, headache, and mood disorders [11]. Table 3. presents the prevalence of the mental manifestations of SLE discussed in this work [11–19].

Table 2. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus manifestations recognized by the American College of Rheumatology [9]

Central nervous system manifestations	Peripheral nervous system manifestations
1. Aseptic meningitis	1. Guillain-Barré syndrome
2. Cerebrovascular disease	2. Autonomic disorder
3. Demyelinating syndrome	3. Mononeuropathy
4. Headache	4. Myasthenia gravis
5. Movement disorder	5. Cranial neuropathy
6. Myelopathy	6. Plexopathy
7. Seizures	7. Polyneuropathy
8. Acute confusion state	
9. Anxiety disorder	
10. Cognitive dysfunction	
11. Mood disorder	
12. Psychosis	

Table 3. The prevalence of selected mental disorders occurring in people with SLE [11-19].

Mental disorder	The prevalence of mental disorder
Psychosis	1.18% <sup>[12]</sup> -2.54% <sup>[13]</sup>
Mood disorders	2%-60% <sup>[14]</sup>
Anxiety disorders	2.9%-84.9% <sup>[15]</sup>
Cognitive dysfunction	3% <sup>[16]</sup> -79% <sup>[17]</sup>
Disorder of consciousness	0.9% <sup>[11]</sup> -7% <sup>[18]</sup>
Sleep disorders	55%-85% <sup>[19]</sup>

The listed symptoms of NPSLE are not specific to SLE, and some of them may occur in the course of other diseases or independently, as separate conditions. The heterogeneity of the forms of NPSLE and the differences in time in relation to the onset of SLE symptoms make it difficult to make a correct diagnosis. Additionally, specific biochemical markers or changes in imaging tests of the nervous system that could direct the diagnostic process towards NPSLE have not yet been identified. The link between SLE and neuropsychiatric symptoms is therefore established by excluding other causes. This is problematic in clinical practice, especially among patients whose neuropsychiatric manifestations precede the diagnosis of SLE [8].

### Aim and methods

The aim of the study was to review the literature and present the characteristics of mental disorders occurring in the course of SLE. The selection of the discussed units was guided by the division of NPSLE manifestations distinguished in 1999 by the American College of Rheumatology research committee. The focus

was on psychosis, mood disorders, anxiety disorders and cognitive disorders associated with SLE. In addition, due to particularly frequent occurrence, the review included studies on sleep disorders in patients with SLE. The literature available on the PubMed platform in the period of 1987-2023 was reviewed using the following keywords: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, mental disorders, mood disorders, sleep disorders, systemic lupus erythematosus.

### Psychosis

Psychoses in SLE are among the rarest mental disorders occurring in SLE patients (Table 3) [12,13,20,21]. In most patients, the disorder occurred only once and had a good prognosis. They appeared shortly after the diagnosis of SLE – usually within 1-3 years of diagnosis [20,21]. A case report of a 22-year-old patient indicates that psychosis may also be one of the first symptoms of SLE [22]. Psychotic disorders in the course of SLE are mainly manifested by hallucinations (visual and auditory) and delusions (grandiose and persecutory) [23].

To make a diagnosis, it is necessary to exclude another cause of psychotic disorders, and a temporal relationship between SLE and psychotic disorders is also necessary [24]. The literature describes rare cases of SLE patients whose psychotic disorders were caused by mental disorders (e.g. bipolar disorder, BD) preceding SLE [25].

The causes of psychosis in SLE patients are not fully understood. There are few clinical studies on this topic. They may be caused by the impact of a systemic disease on the brain [25]. A multicenter cohort study involving 1 826 SLE patients reports the following factors as increasing the risk of psychotic disorders in SLE patients: patient age (the risk is higher among younger people), African origin (especially from outside the USA), male sex, and probably also the use of corticosteroids (here the most important factor was the dose, the higher, the greater the risk) [20]. Psychotic disorders may be associated, although inconsistently, with anti-ribosome P antibodies [13,20,26–28]. The prognosis for patients was good [20]. The average remission time was 120 months [21].

Treatment options include: prednisone, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate and mycophenolate mofetil, and also antipsychotic drugs – most often chlorpromazine and haloperidol. Some patients required plasmapheresis [20,21]. Research suggests that patients with the most severe psychotic symptoms achieved complete remission by treatment with intravenous methylprednisolone [21]. Tokunaga et al., in a study on 10 patients, observed significant improvement in SLE-induced psychosis after administration of rituximab [29].

There is low-quality evidence that cyclophosphamide

is more effective than methylprednisolone in reducing neuropsychiatric symptoms - including psychotic symptoms in NPSLE [30].

### Mood disorders

Depression is one of the most common and most widely known mental disorders [31]. It co-occurs with many somatic disorders, such as diabetes [32], chronic pain [33], cardiovascular diseases [34] and SLE [35]. According to various studies, the percentage of people with SLE who suffer from depressive disorders is 24%-35% [14,15,35,36]. This percentage is several times higher than in the general population. However, not all the people with SLE present symptoms of depression, and their occurrence is correlated with factors such as low physical activity [37] or poor socioeconomic status [38]. The more frequent occurrence of depressive symptoms is also associated with a greater severity of skin lesions [39]. Patients over 60 years of age, married people and those who have visited a primary care physician in the last year and were satisfied with the visit are at lower risk [40]. In SLE patients with comorbid depression, the risk of other somatic diseases also increases. One study showed that women with SLE and depression have an increased risk of developing subclinical atherosclerosis - they experience greater carotid intima-medial thickness (CIMT) [41]. Additionally, it has been shown that depressive and sleep disorders mediate the occurrence of pain and cognitive dysfunctions in SLE [42]. The situation is similar with fatigue, which in SLE patients is more often associated with co-occurring depression than with the severity of inflammation [43]. Describing a simple cause and effect relationship is difficult in this case because depressed mood also intensifies the inflammatory reaction in SLE [44]. It is proven that in the case of depression in people with SLE, the production of various pro-inflammatory interleukins (IL-6, IL-17) and 16 $\alpha$ -OHE1-A is increased [44].

Research is being conducted to determine the clinical and therapeutic significance of the co-occurrence of depression and SLE in patients. The results of meta-analyses and clinical trials conducted by Xie et al. and Zhang et al. indicate that belimumab is a drug that does not increase the risk of: developing depression, other mental disorders and suicide when used in patients with SLE [45,46]. Research indicates the effectiveness of psychotherapy in reducing symptoms of anxiety and depression in comorbid SLE [47]. The lack of such an effect was demonstrated for physical exercises [48,49], although they improved physical performance, which is reduced in the course of SLE [50].

Bipolar disorder (BD) is characterized by alternating symptoms of mania (or hypomania) and depression,

separated (or not) by symptom-free periods. It is estimated that it occurs in 4% of people in the general population [51]. However, BD is more prevalent in the SLE population. It is estimated that BD occurs in approximately 6% of SLE patients [52]. There are also case reports in the literature indicating the possibility of lupus disguised as bipolar disorder [53,54]. Treatment of bipolar disorder in SLE is difficult because the substances used to control the autoimmune process often affect patients' mood. Studies indicate good effectiveness of gabapentin - it is well tolerated and effective in controlling depressive symptoms and reducing pain [55].

In the course of SLE, the incidence of manic episodes is approximately 3.3% [56]. The cause of mania may be SLE or the treatment used in its course - steroid therapy [57]. Case reports indicate that manic symptoms may be the first symptom of SLE [54,58,59], or appear even 10 years after its diagnosis [58]. Patients most often improve their clinical condition after treatment with, among others, corticosteroids or chlorpromazine [54,58].

### Anxiety disorders

Anxiety disorders are one of the most common (Table 3), but also the most difficult to define and study, psychiatric disorders in SLE. The etiology of these disorders is not yet known [60-62]. There is a view that anxiety and mood disorders in SLE may result from psychosocial stress associated with living with a chronic, disabling, poorly understood and socially isolating condition with an unpredictable course [9,63]. Patients with anxiety, like those with depression, have a more negative perception of the disease, which correlates with pain, functional impairment, inability to work, poor sleep quality, and non-use of medications, regardless of disease severity [60,64]. Studies have shown that patients with SLE have a higher level of sensitivity to stress than people without SLE [65], as well as a greater risk of experiencing life-threatening situations, including: as receiving a diagnosis of a chronic disease or hospitalization [66]. The activity of SLE disease is the primary cause of anxiety disorders and is directly proportional to them. Effective treatment can alleviate the severity of mood disorders [67,68].

SLE can be particularly severe in childhood. Neuropsychiatric tendencies in this disease, as well as medications taken, may lead to the occurrence of anxiety disorders, often related to the chronic disease process in pediatric patients [69,70]. Children and adolescents are particularly susceptible to these problems due to chronic disease and often lack of acceptance of this condition by peers. These burdens may lead to chronic anxiety [70-72]. Taken medications, including glucocorticosteroids, have many side effects. They may lead to low mood, which



increases the risk of depression and anxiety disorders, which may also present as NPSLE [70,73]. Another cause of anxiety disorders in this group of patients is chronic pain, which reduces the quality of life [70,74]. The occurrence of SLE in childhood is also associated with numerous hospitalizations, which intensify the symptoms of anxiety [70,75].

A study by Quilter et al. from The Hospital for Sick Children in Toronto showed that the prevalence of anxiety disorders in children with SLE was 16.1%. A cohort of 56 patients with SLE, with an average age of 15.4, was subjected to psychiatric examination by completing special questionnaires. The most common anxiety disorder was social phobia (7.1%), followed by generalized anxiety disorder (5.3%) [70]. These results are slightly higher than in children in the healthy population. It is likely that patients, out of fear of stigmatization by doctors or caregivers, provide incorrect data in surveys so that the test result suggests minor disorders [76,77]. There is a clear need for further research on anxiety and mood disorders in NPSLE [60]. There is a lack of research in the literature on anxiety disorders themselves, as they very often coexist with depression [70,78]. These symptoms negatively affect the therapeutic process and compliance with recommendations. Paper by Daphne Lew et al. from the Washington University in St. Louis School of Medicine show that there is still a lack of research on the effectiveness of pharmacological and behavioral therapies in patients with SLE [67].

### Cognitive disorders

Patients with SLE often report problems with cognitive functioning [79]. They significantly affect the quality of life and are one of the most common neuropsychiatric disorders observed in SLE [80–82]. Cognitive deficits and “brain fog” are routinely reported [83]. The literature states that the incidence of cognitive impairment in SLE ranges from several to several dozen percent (Table 3). Such a range of data is probably caused by different study cohorts and differences in the way cognitive disorders are classified [11]. It is difficult to determine the cause of cognitive impairment in SLE, as it is a diffuse syndrome characterized by difficulties in measuring and determining the direct cause [82]. Factors, such as mood disorders, medications, pain, fatigue, and sleep disorders are non-SLE-specific factors that affect cognitive functions [84–86]. Specific processes involved in SLE, such as inflammation and disease activity, have been investigated to be associated with the development of cognitive impairment [84,86]. It has been established that pro-inflammatory mediators, cytokines and metabolic factors are involved in the pathogenesis of the development of cognitive disorders in SLE. Autoantibodies, activation

of the complement system and microglia mediate neurotoxicity, which results from disruption of the integrity of the blood-brain barrier [87]. Autoantibodies and cytokines can have local or widespread effects on the central nervous system [88,89]. Alternative theory says that Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) is the main factor in the pathogenesis of SLE. Its mechanism of action is the induction of the enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase in the kynurenine/tryptophan (KYN/TRP) pathway. This process creates a neurotoxic imbalance of increased levels of quinolinic acid (QA) relative to kynurenic acid (KA). An increased ratio of these acids is a potential cause of the development of cognitive dysfunctions in SLE [90].

The study by Li Lu et al. confirmed that dyslipidemia and reduced thyroid hormone levels are the main risk factors for cognitive disorders in SLE. F-T3 and F-T4 levels have been shown to positively correlate with most cognitive functions. Patients with low cognitive ability had significantly lower F-T3 and F-T4 levels than patients with high cognitive ability. Moreover, lipid metabolism was significantly altered in SLE patients. The relationship between these factors results from the fact that thyroid hormones influence lipid metabolism. Scientists demonstrate the involvement of apolipoproteins in the development of neuroinflammation. The results of a Chinese study present a new perspective on thyroid hormones. It has been shown that F-T3 and F-T4 can be used as biomarkers of cognitive dysfunction in SLE patients, but this requires further research [91].

Cognitive symptoms are particularly common in patients with fibromyalgia and SLE and may include a subjective sense of memory loss, language problems, and disruptions in attention and/or executive functions. The study by Raghunath et al. shows that older age, low premorbid IQ and a history of cerebrovascular disease are significantly associated with cognitive dysfunction in univariate analysis [92].

It has been shown that cognitive symptoms reported by SLE patients correlate more with mood disorders than with objective cognitive deficits [93,94].

Research shows that the presence of cognitive dysfunctions in SLE may adversely affect daily functioning and professional work [93,94]. For many SLE patients, cognitive symptoms are the most bothersome manifestation of their disease [81,95]. In assessing cognitive disorders and their severity, an interview with the patient is extremely important. Particular attention should be paid to risk factors for vascular disease (such as hypertension and diabetes) and previous episodes of neurological disorders. The medications used are particularly important, as some of them reduce cognitive functions. The greatest influence is exerted by hypnotics and anti-anxiety drugs (mainly benzodiazepines),

painkillers containing codeine, and anticholinergic drugs [87,96].

Cognitive dysfunction in SLE, despite its high incidence and clinical significance, is poorly understood and requires further research [97].

### Disorders of consciousness

Acute confusional state is a diffuse neurological syndrome occurring in NPSLE with a frequency of 0.9–7% [18,98]. It is characterized by a reduced level of awareness and attention [99].

The pathogenesis of consciousness disorders in lupus is not fully explained. It is probably based on two main and complementary pathogenetic pathways. Typically, an autoimmune neuroinflammatory pathway is associated with acute confusional state. Complement activation, increased blood-brain barrier (BBB) permeability, intrathecal migration of neuronal autoantibodies, local production of immune complexes and pro-inflammatory cytokines and other inflammatory mediators are the main processes occurring in this pathway [18,100].

In clinical diagnosis, the same tests should be performed as in patients without SLE to exclude other causes of consciousness disorders. A full neurological evaluation should be performed, focusing on additional symptoms, including headache, seizures, and motor and sensory deficits [11,98]. The differential diagnosis should include at least: infections, metabolic imbalances, poisoning or withdrawal from drugs or psychoactive substances, or drug side effects [18]. Imaging, laboratory and cerebrospinal fluid tests should be performed to exclude malignant tumors and other neurological diseases [11,98].

Research is being conducted to search for reliable laboratory and neuroimaging biomarkers in the diagnosis of NPSLE. It was noted that an increased level of IL-6 in the cerebrospinal fluid showed a positive correlation with acute confusional state [11,101,102].

In their research, E. Trysberg et al. used the measurement of IL-6 levels to support the diagnosis of acute confusional states and monitor the response to treatment. The study included 34 SLE patients, 17 of whom were diagnosed with NPSLE. In five of the patients successfully treated for CNS lupus, a profound reduction in the intrathecal level of IL-6 was observed compared to the state before therapy [103].

A study by T. Asano et al. showed that in NPSLE with acute confusional state, the level of IL-6 in the cerebrospinal fluid was increased compared to NPSLE not associated with acute confusional state. These results suggest that this is not the result of intrathecal IL-6 synthesis, but the result of damage to the blood-brain barrier and the associated flow of these substances [104].

Similar results were obtained by S. Hirohata's team. Serum IL-6 and CSF IL-6 levels were compared between NPSLE patients and non-SLE controls. Among the examined subjects, it was significantly increased in patients with NPSLE in acute confusional state [105].

Acute confusion associated with active inflammation requires intravenous administration of corticosteroids in the form of pulses. In the treatment of acute confusional state, antipsychotic drugs are used, including low doses of haloperidol (<3.0 mg daily) and atypical antipsychotic drugs such as risperidone, risperidone, olanzapine, quetiapine. The next-line drugs are a combination of corticosteroids and classic immunosuppressive drugs, and in cases resistant to treatment, cyclophosphamide, rituximab, and immunoglobulins. Plasmapheresis can also be used, synchronized with intravenous cyclophosphamide administration [62,99,106].

Evidence for the effectiveness of biological therapies in NPSLE is based on few case reports and uncontrolled studies. Javier Narváez et al.'s review of rituximab in refractory NPSLE yielded positive results. The study included 35 cases and of them, 85% of patients achieved a complete or partial therapeutic response after 1 treatment cycle, while relapse occurred in 45% of patients [107].

### Sleep disorders

Sleep disorders are a broad group that includes abnormalities in the quantity and quality of sleep [108]. Various types of sleep disorders occur in many diseases, primarily in neurological (Parkinson's disease, Alzheimer's disease) [109,110], psychiatric (schizophrenia, depression) [111,112] and endocrine [113]. These are not the only diseases in which there is an increased percentage of patients with sleep disorders. Research shows that SLE is also a disease in which sleep disorders occur more often than in the general population – from 55% to 85% of lupus patients struggle with them [19]. Sleep quality is reduced in SLE patients. In addition, it depends on, among other things, the breed and the duration of the disease. Sleep disorders are not observed in patients with newly diagnosed SLE, just as there are no differences in prolactin and melatonin concentrations [114,115]. Research shows that poorer sleep quality in SLE patients is also correlated with higher pain intensity and more severe depressive symptoms [116]. Additionally, the presence of comorbidities and drug side effects have been indicated as factors influencing the sleep quality of SLE patients [117]. A study conducted by Young et al. shows that sleep disorders may also be one of the causes of SLE, and not only a result of the disease. People who slept less than 7 hours a day were more likely to be diagnosed with lupus within approximately 6 years than other subjects [118].

There are limited data on the treatment of insomnia in SLE. An important recommendation for patients is regular physical activity and weight reduction to BMI <25 kg/m<sup>2</sup> [119,120]. Additionally, it has been shown that doctors assess the condition of SLE patients too optimistically (compared to the assessment of the patients themselves) when they ignore, among other things, the aspect of insomnia [121]. This indicates an important role of the treatment of sleep disorders in improving the quality of life of SLE patients.

### Summary

Among the discussed manifestations of NPSLE, the most common include mood disorders (above all, depressive disorders), cognitive disorders, and anxiety disorders. Psychotic disorders are reported much less frequently and may be a complication of steroid therapy for SLE, while similarly rare disorders of consciousness are most likely caused by the passage of inflammatory proteins into the cerebrospinal fluid. Studies show that there is a correlation between the occurrence of specific psychiatric disorders in the course of SLE and the age of patients. Older age predisposes to the development of cognitive disorders, while psychotic disorders appear more often in young SLE patients. The coexistence of anxiety, depression and sleep disorders with SLE affects the patient's negative perception of the course of the disease. In addition to unfavorable subjective self-assessment, depressive and anxiety disorders are associated with more severe forms of skin lesions in the course of SLE. In addition, patients with SLE report a higher perceived intensity of pain if they co-exist with depression, anxiety and sleep disorders. Moreover, depression contributes to the development of further somatic changes in SLE patients, such as CIMT.

The diagnosis of psychiatric manifestations of SLE is made by excluding other potential causes. Due to the suspected neuroinflammatory pathogenesis of NPSLE, in order to improve the diagnosis, research focuses on inflammatory markers such as cytokines, IFN- $\alpha$  or components of the complement system. Endocrine factors

are also taken into account, such as thyroid hormones in the case of cognitive disorders. However, due to the insufficient number of tests performed, there are no laboratory indicators that can lead to the diagnosis of NPSLE.

In the treatment of psychiatric disorders such as NPSLE, research indicates the effectiveness of psychotherapeutic and pharmacological interventions. The effectiveness of psychotherapy has been confirmed in the presence of depressive and anxiety disorders. Moreover, regular physical activity improves the condition of patients. However, it is suggested that the benefit in the case of mood disorders may come mainly from the improvement of physical performance, which is reduced in the course of SLE. Therapeutics used to treat SLE may lead to the development of neuropsychiatric symptoms. For example, side effects of glucocorticosteroids used systemically include depression, mood changes and insomnia. The latest research suggests that monoclonal antibodies, such as belimumab or rituximab, are a treatment for SLE that does not worsen the mental condition or even improves it. It should be noted, however, that the number of studies focusing on the safety of treatment in terms of neuropsychiatric symptoms is still small. NPSLE symptoms, such as anxiety, mood disorders and cognitive disorders, have a negative impact on the therapeutic process and compliance with medical recommendations.

Despite estimates that neuropsychiatric manifestations occur in more than half of SLE patients, this issue is not thoroughly understood. Due to the systemic nature of SLE and the lack of specific markers, making a correct diagnosis is difficult, especially if psychiatric symptoms precede the diagnosis of SLE by rheumatologists. Despite its relatively frequent occurrence, a small amount of research is devoted to this issue, also in Poland, where these are mainly clinical case studies [122,123]. This indicates the need to conduct further work in this field. The need to provide psychiatric care to a patient with an apparently rheumatological diagnosis is important.

---

### Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) to układowa choroba o podłożu autoimmunologicznym. W swoim przebiegu może prowadzić do patologicznych zmian w wielu układach organizmu prowadząc do wystąpienia szerokiej gamy objawów, począwszy od łagodnej postaci skórnej aż po niewydolność narządową. Możliwe kliniczne manifestacje

ujęte w kryteriach klasyfikacyjnych SLE przedstawiono w Tabeli nr 1 (Tab. 1) [1]. Częstość występowania SLE mieści się między 29.3 a 210 na 100 000 osób w Europie, natomiast w Ameryce Północnej od 48 do 366.6 na 100 000 osób [2]. Szacuje się, że w Europie nawet 9 na 10 osób z SLE to kobiety [3-5]. Różnicę w zależności od płci obserwuje się również w szczytowym okresie zapadalności na SLE, który u kobiet przypada na okres

Tabela 1. Objawy kliniczne ujęte w kryteriach klasyfikacyjnych tocznia rumieniowatego układuowego wg European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2019 [1].

Domena kliniczna	Objaw
konstytucjonalna	gorączka
hematologiczna	leukopenia
	małopłytkowość
	hemoliza autoimmunologiczna
neurologiczna	majaczenie
	psychoza
	drgawki
skórno-śluzówkowa	łysienie bez blizn
	owrzodzenia w jamie ustnej
	toczeń skórny podostry lub krążkowy
	ostry toczeń skórny
błony surowicze	wysięk w jamie opłucnej lub jamie osierdzia
	ostre zapalenie osierdzia
stawowo-mięśniowa	zapalenie stawów
nerkowa	białkomocz >0,5 g/24 h
	toczniowe zapalenie nerek w biopsji nerek

reprodukcyjny, natomiast u mężczyzn na wiek 50-70 lat [4,6]. Metaanaliza Lee i wsp. [7] uwzględniająca ponad 26 000 pacjentek z SLE wykazała, że standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. standardized mortality ratio, SMR) był u nich 2.6 krotnie większy w porównaniu do populacji ogólnej. Wśród przyczyn istotnie związanych ze zwiększonym SMR u tych chorych znalazły się choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowe oraz infekcje, przy czym nie wykazano istotnego związku między chorobami nowotworowymi a zwiększonym SMR [7].

Toczeń neuropsychiatryczny (ang. neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE) to termin obejmujący manifestacje neuropsychiatryczne związane w swoim przebiegu z SLE. Zespoły oraz symptomy te mogą występować jako pierwotne, wtórne lub jako konsekwencje zastosowanego leczenia przeciwtoczeniowego. Za podłoże NPSLE uważa się procesy prowadzące do nieprawidłowości głównie w dwóch komponentach: zapalnej oraz niedokrwiennej [8]. Przyczyny tych zaburzeń nie są do końca sprecyzowane, natomiast uważa się, że istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz środowiskowe, np. ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, stres i endogenne retrowirusy [9].

W 1999 roku komitet badawczy The American

College of Rheumatology wyróżnił 19 możliwych manifestacji NPSLE, wśród których znalazły się m.in.: stan ostrego splątania, psychoza, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia funkcji poznawczych (Tab. 2) [10]. Spośród wyróżnionych 19 najczęściej występujące to zaburzenia poznawcze, ból głowy, oraz zaburzenia nastroju [11]. W Tabeli nr 3 (Tab. 3) przedstawiono częstość występowania omawianych w pracy psychicznych manifestacji SLE [11-19].

Tabela 2. Postacie NPSLE wyróżnione przez The American College of Rheumatology [9]

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego	Objawy ze strony obwodowego układu nerwowego
1. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych 2. Zaburzenia krążenia mózgowego 3. Choroby demielinizacyjne 4. Ból głowy 5. Zaburzenia ruchowe 6. Mielopatia 7. Napady padaczkowe 8. Ostry stan splątania 9. Zaburzenia lękowe 10. Zaburzenia poznawcze 11. Zaburzenia nastroju 12. Psychoza	1. Zespół Guillain-Barré 2. Neuropatia autonomiczna 3. Mononeuropatia 4. Myasthenia gravis 5. Neuropatia czaszkowa 6. Uszkodzenie splotów nerwowych 7. Polineuropatia

Tabela 3. Częstość występowania wybranych zaburzeń psychicznych występujących u osób z SLE [11-19].

Zaburzenie psychiczne	Częstość występowania
Psychozy	1.18% <sup>[12]</sup> -2.54% <sup>[13]</sup>
Zaburzenia nastroju	2%-60% <sup>[14]</sup>
Zaburzenia lękowe	2.9%-84.9% <sup>[15]</sup>
Zaburzenia poznawcze	3% <sup>[16]</sup> -79% <sup>[17]</sup>
Zaburzenia świadomości	0.9% <sup>[11]</sup> -7% <sup>[18]</sup>
Zaburzenia snu	55%-85% <sup>[19]</sup>

Wyszczególnione objawy NPSLE nie są swoiste dla SLE, a część z nich może występować w przebiegu innych schorzeń lub samodzielnie, jako odrębne jednostki chorobowe. Heterogeniczność postaci NPSLE oraz zróżnicowanie czasowe w stosunku do wystąpienia objawów SLE utrudnia postawienie poprawnego rozpoznania. Dodatkowo wciąż nie zostały określone specyficzne markery biochemiczne czy zmiany w badaniach obrazowych układu nerwowego, które mogłyby kierować proces diagnostyczny ku NPSLE. Powiązanie między SLE a objawami neuropsychiatrycznymi stawiane jest więc poprzez wykluczanie innych przyczyn. Jest to



problematyczne w praktyce klinicznej szczególnie wśród pacjentów, u których manifestacje neuropsychiatryczne wyprzedzają rozpoznanie SLE [8].

### Cel i metody

Celem pracy był przegląd literatury oraz przedstawienie charakterystyki zaburzeń psychicznych występujących w przebiegu SLE. W doborze omawianych jednostek kierowano się podziałem manifestacji NPSLE wyróżnionych w 1999 roku przez komitet badawczy The American College of Rheumatology. Skupiono się na zaburzeniach psychotycznych, zaburzeniach nastroju, zaburzeniach lękowych, zaburzeniach świadomości oraz zaburzeniach poznawczych towarzyszących SLE. Dodatkowo, ze względu na szczególnie częste występowanie, w przeglądzie uwzględniono prace traktujące o zaburzeniach snu u pacjentów z SLE. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego na platformie PubMed z lat 1987-2023 używając słów kluczy: toczeń neuropsychiatryczny, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, toczeń rumieniowaty układowy.

### Psychoza

Psychozy w SLE należą do najrzadszych zaburzeń psychicznych występujących u pacjentów z SLE (Tab. 3) [12,13,20,21]. U większości badanych zaburzenia o charakterze psychoz pojawiły się tylko raz i miały dobre rokowanie. Pojawiały się krótko po postawieniu diagnozy SLE - zwykle w przeciągu 1-3 lat od rozpoznania [20,21]. Opis przypadku 22 letniej pacjentki wskazuje, iż psychoza może być również jednym z pierwszych objawów SLE [22]. Zaburzenia psychotyczne w przebiegu SLE objawiają się głównie halucynacjami (wzrokowymi i słuchowymi) i urojeniami (wielkościowymi i prześladowczymi) [23].

Do postawienia diagnozy konieczne jest wykluczenie innej przyczyny zaburzeń psychotycznych, niezbędny jest też związek czasowy SLE i zaburzeń psychotycznych [24]. Literatura opisuje rzadkie przypadki pacjentów z SLE u których podłożem zaburzeń psychotycznych były zaburzenia psychiczne (np. choroba afektywna dwubiegunowa, ChAD) poprzedzające SLE [25].

Przyczyny tych zaburzeń u pacjentów z SLE nie są do końca poznane. Niewiele jest badań klinicznych zajmujących się tą tematyką. Mogą być wywoływane przez oddziaływanie choroby układowej na mózg [25]. Wieloośrodkowe badanie kohortowe, w którym udział wzięło 1 826 pacjentów z SLE podaje jako czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zaburzeń psychotycznych u pacjentów z SLE: wiek pacjentów (u osób młodszych ryzyko jest większe), afrykańskie pochodzenie (w szczególności z poza USA), płeć męską, a także prawdopodobnie stosowanie kortykosteroidów

(tutaj najważniejszym czynnikiem była dawka, im większa tym większe ryzyko) [20]. Zaburzenia psychotyczne mogą być związane, choć niekonsekwentnie z przeciwciałami przeciwko rybosomom P [13,20,26-28]. Rokowanie dla pacjentów było dobre [20]. Średni czas remisji wynosił 120 miesięcy [21].

W leczeniu stosować można między innymi: prednizon, cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat i mykofenolat mofetylu. a także przeciwpsychotyczne leki - najczęściej chlorpromazynę i haloperidol. niektórzy pacjenci wymagali zastosowania plazmaferezy [20,21]. Wynik badań sugerują, że pacjenci z najcięższymi objawami osiągają całkowitą remisję przez leczenie metyloprednizolonem podawanym dożylnie [21]. Tokunaga i wsp. w badaniu na 10 pacjentach zaobserwowali znaczną poprawę w psychozie wywołanej SLE po podaniu rytuksymabu [29].

Obecne są niskiej jakości dowody, na lepszą skuteczność cyklofosfamidu niż metyloprednizolonu w redukcji objawów neuropsychiatrycznych - w tym objawów psychotycznych w NPSLE [30].

### Zaburzenia nastroju

Depresja jest jednym z najczęściej występujących i najpowszechniej znanych zaburzeń psychicznych [31]. Współwystępuje ona z wieloma zaburzeniami somatycznymi takimi jak cukrzyca [32], przewlekły ból [33], choroby sercowo-naczyniowe [34] czy SLE [35]. Według różnych badań odsetek osób chorych na SLE, których dotyczą zaburzenia depresyjne to 24%-35% [14,15,35,36]. Jest to kilkukrotnie większy odsetek niż w populacji ogólnej. Niemniej nie wszystkie osoby z SLE prezentują objawy depresji, a ich wystąpienie jest skorelowane z wystąpieniem takich czynników jak: mała aktywność fizyczna [37] czy zły status socjoekonomiczny [38]. Z częstszym występowaniem objawów depresji związane jest też duże nasilenie zmian skórnych [39]. Mniejszym ryzykiem obarczeni są pacjenci po 60. roku życia, w związku małżeńskim i ci, którzy w ostatnim roku byli na wizycie u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz byli z niej zadowoleni [40]. U chorych na SLE z współwystępującą depresją rośnie również ryzyko innych schorzeń somatycznych. Jedno z badań wykazało, iż kobiety z SLE i depresją mają zwiększone ryzyko rozwoju subklinicznej miażdżycy naczyń - dochodzi u nich do większego pogrubienia w obrębie tętnicy szyjnej (ang. carotid intima-medial thickness, CIMT) [41]. Dodatkowo wykazano, iż zaburzenia depresyjne i snu pośredniczą w występowaniu bólu i dysfunkcji kognitywnych w SLE [42]. Podobnie jest ze zmęczeniem, które u chorych na SLE jest częściej związane z współwystępującą depresją, niż z nasileniem stanu zapalnego [43]. Opisanie prostego związku przyczynowo-skutkowego jest w tym przypadku

utrudnione, ponieważ obniżony nastrój nasila również odczyn zapalny w SLE. Udowodnione jest, że w przypadku depresji u osób z SLE zwiększona jest produkcja interleukin prozapalnych (IL-6, IL-17) oraz 16 $\alpha$ -OHE1-A [44].

Prowadzone są badania mające na celu ustalić znaczenie kliniczne i terapeutyczne współwystępowania depresji i SLE u pacjentów. Wyniki metaanaliz i badań klinicznych przeprowadzonych przez Xie i wsp. oraz Zhang i wsp. wskazują, iż belimumab jest lekiem, który nie zwiększa ryzyka rozwinięcia się depresji, innych zaburzeń psychicznych oraz próby samobójczej jeśli jest stosowany u pacjentów z SLE [45,46]. Badania wskazują na skuteczność psychoterapii w redukowaniu objawów lęku i depresji przy współwystępującym SLE [47]. Brak takiego działania wykazano dla ćwiczeń fizycznych [48,49] mimo, iż poprawiały one wydolność fizyczną, która jest obniżona w przebiegu SLE [50].

Choroba afektywna dwubiegunowa charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem objawów manii (lub hipomanii) oraz depresji, rozdzielonymi (lub nie) okresami bez objawów. Szacuje się, że choruje na nią 4% osób w populacji ogólnej [51]. ChAD jest jednak bardziej rozpowszechniona w populacji osób z SLE. Szacuje się, że ChAD występuje u około 6% pacjentów z SLE [52]. W literaturze obecne są również opisy przypadków wskazujących na możliwość występowania toczenia pod maską choroby afektywnej dwubiegunowej [53,54]. Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej w przebiegu SLE jest utrudnione, ponieważ substancje stosowane do kontroli procesu autoimmunologicznego często wpływają na nastrój pacjentów. Badania wskazują na dobrą skuteczność gabapentyny - jest dobrze tolerowana i skuteczna w kontrolowaniu objawów depresyjnych oraz redukcji bólu [55].

W przebiegu SLE częstość występowania epizodów maniakalnych wynosi około 3.3% [56]. Przyczyną manii może być SLE, lub stosowane w jego przebiegu leczenie - steroidoterapia [57]. Opisy przypadków wskazują, że objawy maniakalne mogą być pierwszym objawem SLE [54,58,59], lub pojawić się nawet po 10 latach od jego rozpoznania [58]. Pacjenci najczęściej uzyskują poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu leczenia, między innymi korynkosteroidów czy chlorpromazyny [54,58].

### Zaburzenia lękowe

Zaburzenia lękowe są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych (Tab. 3), ale także najtrudniejszymi do zdefiniowania i zbadania, zaburzeniami psychicznymi w SLE. Etiologia tych zaburzeń jeszcze nie została poznana [60-62]. Istnieje pogląd, że zaburzenia lękowe i nastroju w SLE mogą wynikać ze stresu psychospołecznego związanego z życiem z przewlekłym, upośledzającym, słabo poznany i izolującym społecznie stanem o

nieprzewidywalnym przebiegu choroby [9,63]. Pacjenci z lękiem, podobnie jak ci z depresją, mają bardziej negatywną percepcję choroby, co koreluje z bólem, upośledzeniem funkcjonalnym, niezdolnością do pracy, słabą jakością snu i niestosowaniem leków, niezależnie od ciężkości choroby [60,64]. Badania wykazały, iż pacjenci z SLE mają wyższy poziom wrażliwości na stres niż osoby bez SLE [65], a także większe ryzyko na doświadczenie sytuacji zagrażających życiu, rozumianych m.in. jako otrzymanie diagnozy choroby przewlekłej czy hospitalizację [66]. Aktywność choroby SLE jest pierwotną przyczyną zaburzeń lękowych i pozostaje z nimi w zależności wprost proporcjonalnej. Skuteczne leczenie może złagodzić nasilenie zaburzeń nastroju [67,68].

Szczególne nasilenie SLE można zaobserwować w wieku dziecięcym. Skłonności neuropsychiatryczne w tej chorobie, a także przyjmowane leki mogą doprowadzić do wystąpienia zaburzeń lękowych, często związanych z przewlekłym procesem chorobowym pacjentów pediatrycznych [69,70]. Dzieci i młodzież są szczególnie podatne na wystąpienie tych problemów z powodu przewlekłej choroby i często braku akceptacji tego stanu ze strony rówieśników. Obciążenia te mogą prowadzić do przewlekłego lęku [70-72]. Przyjmowane leki, w tym glikokortykosteroidy mają wiele skutków ubocznych. Mogą prowadzić do obniżenia nastroju, co zwiększa ryzyko wystąpienia depresji i zaburzeń lękowych, które mogą również prezentować się jako NPSLE [70,73]. Kolejną przyczyną występowania zaburzeń lękowych u tej grupy pacjentów jest przewlekły ból, obniżający jakość życia [70,74]. Wystąpienie SLE w wieku dziecięcym wiąże się również z licznymi hospitalizacjami, które nasilają objawy lęku [70,75].

Badanie Quilter i wsp. z The Hospital for Sick Children w Toronto pokazało, że częstość występowania zaburzeń lękowych u dzieci ze SLE wynosi 16,1%. Badaniu psychiatrycznemu, poprzez wypełnienie specjalnych kwestionariuszy, została poddana kohorta składająca się z 56 pacjentów z SLE, ze średnią wieku 15,4. Najczęstszym zaburzeniem lękowym była fobia społeczna (7,1%), a następnie zaburzenia lękowe uogólnione (5,3%) [70]. Wyniki te są niewiele wyższe niż u dzieci w zdrowej populacji. Prawdopodobne jest, że pacjenci z lęku przed stygmatyzacją przez lekarzy czy opiekunów podają w ankietach nieprawidłowe dane, tak aby wynik badania sugerował mniejsze zaburzenia [76,77]. Istnieje wyraźna potrzeba dalszych badań nad lękiem i zaburzeniami nastroju w SLE [60]. W literaturze brakuje badań poświęconych samym zaburzeniom lękowym, gdyż bardzo często współistnieją one z depresją [70,78]. Objawy te wpływają negatywnie na proces terapeutyczny i przestrzeganie zaleceń. Praca Daphne Lew i wsp. z

Washington University w St. Louis School of Medicine pokazuje, że wciąż brakuje badań na temat skuteczności leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnych u pacjentów z SLE [67].

### Zaburzenia poznawcze

Pacjenci chorzy na SLE często zgłaszają problemy z funkcjonowaniem poznawczym [79]. Znacząco wpływają one na jakość życia i są jednym z najczęstszych schorzeń neuropsychiatrycznych obserwowanych w SLE [80–82]. Rutynowo zgłaszane są deficyty poznawcze i uczucie „mgły mózgowej” [83]. Literatura mówi, że częstość występowania zaburzeń poznawczych w SLE wynosi od kilku do kilkudziesięciu procent (Tab. 3). Taka rozpiętość danych spowodowana jest prawdopodobnie różnymi badanymi kohortami a także różnicami w sposobie klasyfikowania zaburzeń poznawczych [11]. Trudno jest ustalić przyczynę zaburzeń poznawczych w SLE, gdyż jest to zespół rozlany charakteryzujący się trudnościami w zmierzeniu i ustaleniu bezpośredniej przyczyny [82]. Czynniki takie jak zaburzenia nastroju, leki, ból, zmęczenie i zaburzenia snu, to czynniki niespecyficzne dla SLE, wpływające na funkcje poznawcze [84–86]. Zbadano, że specyficzne procesy zaangażowane w SLE, takie jak zapalenie i aktywność choroby, są związane z rozwojem zaburzeń poznawczych [84,86]. Ustalono, iż mediatory prozapalne, cytokiny i czynniki metaboliczne biorą udział w patogenezie rozwoju zaburzeń poznawczych w SLE. Autoprzeciwiactwa, aktywacja układu dopełniacza i mikrogleju pośredniczą w neurotoksyczności, która wynika z zaburzenia integralności bariery krew – mózg [87]. Autoprzeciwiactwa i cytokiny mogą mieć miejscowy lub rozległy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy [88,89]. Odmierna teoria mówi o tym, że Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) to główny czynnik w patogenezie SLE. Mechanizm jego działania polega na indukcji enzymu 2,3-dioxygenazy indoloaminowej w szlaku kinurenina/tryptofan (KYN/TRP). Proces ten jest przyczyną powstania neurotoksycznego braku równowagi podwyższonego poziomu kwasu chinolinowego (QA) w stosunku do kwasu kinureninowego (KA). Podwyższony stosunek tych kwasów jest potencjalną przyczyną rozwoju dysfunkcji poznawczych w SLE [90].

Badanie Li Lu i wsp. potwierdziło, że dyslipidemia i obniżony poziom hormonów tarczycy są głównymi czynnikami ryzyka zaburzeń poznawczych w SLE. Wykazano, że poziomy F-T3 i F-T4 dodatnio korelują z większością funkcji poznawczych. Pacjenci z niskimi zdolnościami poznawczymi mieli znacznie niższe poziomy F-T3 i F-T4 niż pacjenci z wysokimi zdolnościami poznawczymi. Co więcej, metabolizm lipidów był znacząco zmieniony u pacjentów ze SLE. Związek tych czynników wynika z tego, że hormony tarczycy wpływają

na metabolizm lipidów. Naukowcy wykazują udział apolipoprotein w powstawaniu zapalenia nerwów. Wyniki chińskiego badania ukazują nowe spojrzenie na hormony tarczycy. Wykazano, że F-T3 i F-T4 można stosować jako biomarkery dysfunkcji poznawczych u pacjentów z SLE, ale to wymaga dalszych badań [91].

Objawy poznawcze są szczególnie częste u pacjentów z fibromialgią oraz SLE i mogą obejmować subiektywne poczucie utraty pamięci, problemy językowe, zakłócenia uwagi i/lub funkcji wykonawczych. Badanie Raghunath i wsp. pokazuje, że starszy wiek, niskie IQ przedchorobowe i choroba naczyń mózgowych w wywiadzie są istotnie związane z dysfunkcją poznawczą w analizie jednoczynnikowej [92].

Wykazano, że zgłaszane przez pacjentów z SLE objawy poznawcze korelują bardziej z zaburzeniami nastroju niż z obiektywnymi deficytami poznawczymi [93,94].

Badania pokazują, że obecność dysfunkcji poznawczych w SLE może niekorzystnie wpływać na codzienne funkcjonowanie i wykonywanie pracy zawodowej [93,94]. Dla wielu pacjentów z SLE objawy poznawcze są najbardziej uciążliwym przejawem ich choroby [81,95]. W ocenie zaburzeń poznawczych i ich nasilenia niezwykle ważny jest wywiad z pacjentem. Należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki ryzyka chorób naczyniowych (takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) i wcześniejszych epizodów zaburzeń neurologicznych. Szczególnie ważne są stosowane leki, gdyż niektóre z nich wpływają na obniżenie funkcji poznawczych. Największy wpływ mają środki nasenne i leki przeciwlękowe (głównie benzodiazepiny) leki przeciwbólowe zawierające kodeinę, leki przeciwcholinergiczne [87,96].

Dysfunkcja poznawcza w SLE, pomimo dużej częstości występowania i klinicznego znaczenia, jest słabo poznana i wymaga dalszych badań [97].

### Zaburzenia świadomości

Ostry stan splątania to rozsiany zespół neurologiczny występujący w NPSLE z częstością 0,9–7 % [18,98]. Charakteryzuje się zmniejszonym poziomem świadomości i uwagi [99].

Patogeneza zaburzeń świadomości w toczeniu nie jest do końca wyjaśniona. Prawdopodobnie u jej podstaw leżą dwa główne i uzupełniające się szlaki patogenetyczne. Typowo z ostrym stanem splątania jest związany szlak neurozapalny o podłożu autoimmunologicznym. Aktywacja dopełniacza, zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg (ang. blood-brain barrier, BBB), wewnątrzoponowa migracja autoprzeciwiactw neuronalnych, miejscowa produkcja kompleksów immunologicznych oraz cytokin prozapalnych i innych



mediatorów stanu zapalnego to główne procesy zachodzące w tym szlaku [18,100].

W diagnostyce klinicznej należy przeprowadzić takie same badania jak u pacjentów bez SLE, aby wykluczyć inne przyczyny zaburzeń świadomości. Należy wykonać pełną ocenę neurologiczną koncentrującą się na dodatkowych objawach, w tym bólu głowy, drgawkach czy deficytach motorycznych i sensorycznych [11,98]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić min. infekcje, zaburzenia równowagi metabolicznej, zatrucie lub odstawienie leków lub substancji psychoaktywnych, czy skutek uboczny leku [18]. Należy wykonać badania obrazowe, laboratoryjne oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu wykluczenia nowotworów złośliwych i innych chorób neurologicznych [11,98].

Prowadzone są badania w poszukiwaniu wiarygodnych biomarkerów laboratoryjnych i neuroobrazowych w diagnostyce NPSLE. Zauważono, że dodatnią korelację z ostrym stanem splątania wykazał podwyższony poziom IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym [11,101,102].

E. Trysberg i wsp. w swoich badaniach zastosowali oznaczanie poziomu IL-6 do wspomaganego diagnozowania ostrych stanów splątania i monitorowania odpowiedzi na leczenie. W badaniu wzięto pod uwagę 34 pacjentów ze SLE, wśród których u 17 zdiagnozowano NPSLE. U pięciu z pacjentów skutecznie leczonych z powodu toczenia OUN zauważono głębokie zmniejszenie wewnątrzoponowego poziomu IL-6 w porównaniu do stanu sprzed terapii [103].

Badanie T. Asano i wsp. wykazało, że w przypadku NPSLE z ostrym stanem splątania, poziom IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym był podwyższony w porównaniu z NPSLE niezwiązanym z ostrym stanem splątania. Wyniki te sugerują, że nie jest to wynik syntezy wewnątrzoponowej IL-6, ale skutek uszkodzenia bariery krew mózg i związany z tym przepływ tych substancji [104]. Podobne wyniki otrzymał zespół S. Hirohata. Porównano poziomy IL-6 w surowicy i IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z NPSLE w kontraście z grupą kontrolną bez SLE. Wśród badanych był on istotnie podwyższony u pacjentów z NPSLE w ostrym stanie splątania [105].

Ostry stan splątania związany z aktywnym zapaleniem wymaga dożylnego podawania kortykosteroidów w formie pulsów. W leczeniu ostrego stanu splątania stosuje się leki przeciwpsychotyczne, między innymi małe dawki haloperidolu (<3,0 mg na dobę) i atypowe leki przeciwpsychotyczne takie jak rysperydon, risperidon, olanzapina, kwetiapina. Lekami kolejnego rzutu jest połączenie kortykosteroidów i klasycznych leków immunosupresyjnych, a w przypadkach opornych na leczenie cyklofosfamid, rytuksymab, immunoglobuliny. Można także zastosować plazmaferezę, zsynchronizowaną

z dożylnym podawaniem cyklofosfamidu [62,99,106].

Dowody na skuteczność terapii biologicznych w NPSLE oparte są na kilku opisach przypadków i badaniach niekontrolowanych. Analiza Javiera Narváeza i innych, dotycząca stosowania rytuksymabu w opornym na leczenie NPSLE, przyniosła pozytywne wyniki. W badaniu wzięto pod uwagę 35 przypadków i spośród nich 85% pacjentów uzyskało całkowitą lub częściową odpowiedź terapeutyczną po 1 cyklu leczenia, natomiast nawrót nastąpił u 45% pacjentów [107].

### Zaburzenia snu

Zaburzenia snu są obszerną grupą obejmującą nieprawidłowości w ilości i jakości snu [108]. Z różnego rodzaju zaburzeniami snu mamy do czynienia w wielu schorzeniach, przede wszystkim w schorzeniach neurologicznych (choroba Parkinsona, choroba Alzheimer'a) [109,110], psychiatrycznych (schizofrenia, depresja) [111,112] oraz endokrynologicznych [113]. Nie są to jedyne choroby, w których występuje zwiększony odsetek pacjentów z zaburzeniami snu. Badania pokazują, iż SLE również jest schorzeniem, w którym zaburzenia snu występują częściej niż w populacji ogólnej - zmagają się z nimi od 55% do 85% pacjentów z toczeniem (Tab. 3) [19]. U pacjentów z SLE obniżeniu ulega jakość snu. Ponadto zależy ona między innymi od rasy czy długości trwania choroby. Zaburzenia snu nie są obserwowane u pacjentów z nowo zdiagnozowanym SLE, podobnie jak nie obserwuje się u nich różnic w stężeniach prolaktyny i melatoniny [114,115]. Badania pokazują, iż gorsza jakość snu u chorych na SLE jest skorelowana również z wyższą intensywnością odczuwanego bólu oraz bardziej nasilonymi objawami depresyjnymi [116]. Dodatkowo jako czynniki wpływające na jakość snu pacjentów z SLE zostały wskazane: obecność chorób towarzyszących oraz efekty uboczne leków [117]. Badanie przeprowadzone przez Young i wsp. pokazuje, że zaburzenia snu mogą być też jedną z przyczyn wystąpienia SLE, a nie tylko skutkiem choroby. U osób, które spały mniej niż 7 godzin na dobę częściej diagnozowano toczeń w przebiegu około 6 lat niż u pozostałych badanych [118].

Istnieją ograniczone dane na temat leczenia bezsenności w przebiegu SLE. Istotnym zaleceniem dla pacjentów jest regularna aktywność fizyczna oraz redukcja masy ciała do BMI <25 kg/m<sup>2</sup> [119,120]. Dodatkowo wykazano, iż lekarze zbyt optymistycznie oceniają stan pacjentów z SLE (w porównaniu do oceny samych pacjentów), gdy pomijają między innymi aspekt bezsenności [121]. Wskazuje to na istotną rolę leczenia zaburzeń snu w poprawie jakości życia pacjentów z SLE.

### Podsumowanie

Spośród omawianych manifestacji NPSLE do



najczęściej występujących należą zaburzenia nastroju (w tym przede wszystkim zaburzenia depresyjne), zaburzenia poznawcze, oraz zaburzenia lękowe. Zaburzenia psychotyczne odnotowywane są zdecydowanie rzadziej i mogą być powikłaniem steroidoterapii SLE, zaś podobnie rzadkie zaburzenia świadomości najprawdopodobniej są powodowane przechodzeniem białek zapalnych do płynu mózgowo-rdzeniowego. Badania pokazują, że istnieje zależność występowania konkretnych zaburzeń psychicznych w przebiegu SLE od wieku pacjentów. Starszy wiek predysponuje do rozwinięcia zaburzeń poznawczych, z kolei zaburzenia psychotyczne pojawiają się częściej u osób młodych chorych na SLE. Współwystępowanie zaburzeń lękowych, depresyjnych oraz zaburzeń snu z SLE wpływa na negatywną percepcję przebiegu choroby przez pacjenta. Oprócz niekorzystnej subiektywnej oceny własnego stanu, zaburzenia depresyjne i lękowe łączą się z cięższymi postaciami zmian skórnych w przebiegu SLE. Dodatkowo, pacjenci z SLE podają wyższą odczuwalną intensywność bólu jeżeli jednocześnie występują u nich zaburzenia depresyjne, lękowe oraz zaburzenia snu. Ponadto depresja przyczynia się do rozwoju kolejnych zmian somatycznych u pacjentów z SLE, takich jak np. CIMT.

Rozpoznanie psychiatrycznych manifestacji SLE stawiane jest poprzez wykluczenie innych potencjalnych przyczyn. Ze względu na podejrzaną neurozapalną patogenezę NPSLE w celu poprawy rozpoznawalności badania kierują swoją uwagę na markery stanu zapalnego takie jak cytokiny, IFN-alfa czy składowe układu dopełniacza. Pod uwagę brane są również wykładniki endokrynologiczne, takie jak np. hormony tarczycy w przypadku zaburzeń poznawczych. Jednakże ze względu na niedostateczną ilość przeprowadzonych badań nie ma wyróżnionych wskaźników laboratoryjnych, mogących prowadzić do rozpoznania NPSLE.

W leczeniu zaburzeń psychiatrycznych z kręgu NPSLE badania wskazują na skuteczność interwencji psychoterapeutycznych i farmakologicznych. Skuteczność psychoterapii została potwierdzona w przypadku występowania zaburzeń depresyjnych oraz lękowych. Ponadto regularna aktywność fizyczna wpływa na poprawę stanu pacjentów. Jednakże sugeruje się, że korzyść w przypadku zaburzeń nastroju może płynąć głównie z poprawy wydolności fizycznej, która w przebiegu SLE ulega obniżeniu. Terapeutyki stosowane w leczeniu SLE mogą prowadzić do rozwinięcia objawów neuropsychiatrycznych. Przykładowo, działaniami niepożądanymi glikokortykosteroidów stosowanych układowo są depresja, mania czy bezsenność. Najnowsze badania sugerują, że leczeniem SLE, które nie pogarsza stanu psychicznego lub nawet powoduje jego poprawę są przeciwciała monoklonalne takie jak np. belimumab

czy rytuksymab. Należy jednak zaznaczyć, że ilość badań ukierunkowanych na bezpieczeństwo leczenia w aspekcie objawów neuropsychiatrycznych wciąż jest niewielka. Objawy NPSLE takie jak zaburzenia lękowe, nastroju oraz poznawcze mają negatywny wpływ na przebieg procesu terapeutycznego oraz przestrzeganie zaleceń lekarskich, określanych jako tzw. compliance.

Mimo szacunków, że manifestacje neuropsychiatryczne występują u ponad połowy pacjentów z SLE, zagadnienie to nie jest dogłębnie poznane. Ze względu na ogólnoustrojowy charakter SLE oraz brak swoistych wykładników, postawienie poprawnej diagnozy jest utrudnione, szczególnie jeżeli objawy psychiatryczne wyprzedzają rozpoznanie SLE przez reumatologów. Mimo stosunkowo częstego występowania, zagadnieniu temu poświęca się niewielką ilość badań, również na terenie Polski, gdzie są to głównie analizy przypadków klinicznych [122,123]. Wskazuje to na konieczność prowadzenia dalszych prac na tym polu. Istotna jest konieczność otoczenia opieką psychiatryczną pacjenta z rozpoznaniem pozornie jedynie reumatologicznym.

#### Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

#### References

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400.
2. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* 2021 17:9. 2021;17(9):515–32.
3. Hermansen MLE, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurshou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol.* 2016;43(7):1335–9.
4. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):136–41.
5. Simard JF, Sjöwall C, Rönnblom L, Jönsen A, Svenungsson E. Systemic lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: what do national registers say? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1710–7.
6. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1082–9.
7. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;25(7):727–34.
8. Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgrad Med.* 2018;130(6):536–47.
9. Meszaros ZS, Perl A, Faraone S V. Psychiatric Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):993.

10. Gordon C, Alarcón GS, Straaton K V, Esdaile JM, Pack Arthritis Center M, Columbia B, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599–608.
11. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus.* 2021;13(9).
12. Fernandez H, Cevallos A, Jimbo Sotomayor R, Naranjo-Saltos F, Mera Orces D, Basantes E. Mental disorders in systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1689–95.
13. Abrol E, Coutinho E, Chou M, Hart M, Vincent A, Howard R, et al. Psychosis in systemic lupus erythematosus (SLE): 40-year experience of a specialist centre. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):5620–9.
14. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, Signorini V, Lenzi B, Zucchi D, et al. Self-Reported Anxiety and Depression in a Monocentric Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of Prevalence, Main Determinants, and Impact on Quality of Life. *Front Med (Lausanne).* 2022;9.
15. Moustafa AT, Moazzami M, Engel L, Bangert E, Hassanein M, Marzouk S, et al. Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):84–94.
16. Perera S, Cook R, Lee KA, Katz P, Touma Z. Intraindividual Change in Cognitive Function Among Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Markov Analysis Over 7 Years. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(3):124.
17. Rayes H Al, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):240–55.
18. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 5):v52.
19. Palagini L, Tani C, Mauri M, Carli L, Vagnani S, Bombardieri S, et al. Sleep disorders and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(2):115–23.
20. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Psychosis in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):281–9.
21. Pego-reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology.* 2008;47(10):1498–502.
22. Kumar P, Kumar A, Thakur V, Sharma CB, Thomas A, Chatterjee S. Acute psychosis as the presenting manifestation of lupus. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(2):1050.
23. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. Ropner AH, editor. *N Engl J Med.* 2018;379(3):270–80.
24. Bogaczewicz A, Sobów T, Bogaczewicz J, Ząbek J, Bieńkowski P, Kowalski J, et al. Zaburzenia psychiczne w toczniu rumieniowatym układowym. *Aktualności Neurologiczne - Current Neurology.* 2013;13(3):168–78.
25. Stelmach E, Masiak J. Case Report: Psychopathological Syndromes in the Course of Lupus Erythematosus and the Co-occurrence of Lupus Erythematosus With Mental Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12.
26. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med.* 1987;317(5):265–71.
27. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria 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(1):312–24.
28. Viana VT, Durcan L, Bonfa E, Elkou KB. Ribosomal P antibody: 30 years on the road. *Lupus.* 2017;26(5):453–62.
29. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):470.
30. Fernandes Moça Trevisani V, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah ÁN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;2013(2).
31. Chand SP, Arif H. Depression. *StatPearls.* 2022;
32. N S. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1).
33. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging.* 2017;12:709–20.
34. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365–72.
35. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):1–14.
36. Abd-Alrasool ZA, Gorial FI, Hashim MT. Prevalence and severity of depression among Iraqi patients with systemic lupus erythematosus: A descriptive study. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(3):142–6.
37. Patterson SL, Trupin L, Yazdany J, Dall’Era M, Lanata C, Dequattro K, et al. Physical Inactivity and Incident Depression in a Multiracial, Multiethnic Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(7):1098–104.
38. McCormick N, Trupin L, Yelin EH, Katz PP. Socioeconomic Predictors of Incident Depression in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(1):104–13.
39. Eldeiry D, Zandy M, Tayer-Shifman OE, Kwan A, Marzouk S, Su J, et al. Association between depression and anxiety with skin and musculoskeletal clinical phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3211–20.
40. Hong J, Aspey L, Bao G, Haynes T, Lim SS, Drenkard C. Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus: Depression Burden and Associated Factors. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):465–75.
41. Jorge A, Lertratanakul A, Lee J, Pearce W, McPherson D, Thompson T, et al. Depression and Progression of Subclinical Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(1):5.
42. Lillis TA, Tirone V, Gandhi N, Weinberg S, Nika A, Sequeira W, et al. Sleep Disturbance and Depression Symptoms Mediate Relationship Between Pain and Cognitive Dysfunction in Lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(3):406–12.
43. Monahan RC, Beart-van de Voorde LJJ, Eikenboom J, Fronczek R, Kloppenburg M, Middelkoop HAM, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric symptoms is associated with anxiety and depression rather than inflammatory disease activity. *Lupus.* 2021;30(7):1124–32.
44. Khan WA, Zaman GS, Alouffi S, Khan MWA. Depression and its related parameters increased the production of autoantibodies

- against 16 $\alpha$ -hydroxyestrone-albumin complex in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2019;71:215–23.
45. Zhang F, Zheng J, Li Y, Wang G, Wang M, Su Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years. *RMD Open.* 2022;8(1).
  46. Xie W, Huang H, Zhan S, Zhang Z. Risk of psychiatric disorders and all-cause mortality with belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1).
  47. Conceição CTM, Meinão IM, Bombana JA, Sato EI. Psychoanalytic psychotherapy improves quality of life, depression, anxiety and coping in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled randomized clinical trial. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):4.
  48. Gavilán-Carrera B, Vargas-Hitos JA, Morillas-de-Laguno P, Rosales-Castillo A, Sola-Rodríguez S, Callejas-Rubio JL, et al. Effects of 12-week aerobic exercise on patient-reported outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *Disabil Rehabil.* 2022;44(10):1863–71.
  49. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. Physical Activity Program Is Helpful for Improving Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(3):193–9.
  50. Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D’Cruz D. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29(3).
  51. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med.* 2004;351(5):476–86.
  52. Tiosano S, Nir Z, Gendelman O, Comaneshter D, Amital H, Cohen AD, et al. The association between systemic lupus erythematosus and bipolar disorder – a big data analysis. *European Psychiatry.* 2017;43:116–9.
  53. Manorej S, Shaik R. Chronic psychiatric illness masquerading as bipolar disorder in a family secondary to familial systemic lupus erythematosus with limbic encephalitis. *Indian J Psychiatry.* 2021;63(5):517–9.
  54. Alao AO, Chlebowski S, Chung C. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus presenting as bipolar I disorder with catatonic features. *Psychosomatics.* 2009;50(5):543–7.
  55. Carta M, Hardoy M, Ducci F, Catena M, Dell’Osso L, Carpinello B. Gabapentin in the treatment of bipolar depression in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(3):266.
  56. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002;58(8):1214–20.
  57. Nayak RB, Bhogale GS, Patil NM, Chate SS. Psychosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Indian J Psychol Med.* 2012;34(1):90.
  58. Khan S, Haddad P, Montague L, Summerton C. Systemic lupus erythematosus presenting as mania. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(5):406–8.
  59. Vaseel M, Uvais NA, Moideen S, Sukesh E. Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Mania. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2023;25(3).
  60. Tisseverasinghe A, Peschken C, Hitchon C. Anxiety and Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Current Insights and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(12):1–11.
  61. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: A mosaic of clinical presentations. *BMC Med.* 2015;13(1):1–11.
  62. Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, Silvagni E, Borrelli M, Donelli F, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:41–72.
  63. Shortall E, Isenberg D, Newman SP. Factors associated with mood and mood disorders in SLE. *Lupus.* 1995;4(4):272–9.
  64. Nowicka-Sauer K, Hajduk A, Kujawska-Danecka H, Banaszekiewicz D, Smoleńska, Czuszyńska Z, et al. Illness perception is significantly determined by depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(3):454–60.
  65. Peralta-Ramírez MI, Pérez-Mármol JM, Castañeda-Cabestany M, Santos-Ruiz AM, Montero-López E, Callejas-Rubio JL, et al. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(3):0434–41.
  66. Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, Wamboldt FS, Patterson TL. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2094oa>. 2005;14(5):363–72.
  67. Lew D, Huang X, Kellahan SR, Xian H, Eisen S, Kim AHJ. Anxiety Symptoms Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus Persist Over Time and Are Independent of SLE Disease Activity. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(5):432.
  68. Watson P, Storbeck J, Mattis P, Mackay M. Cognitive and emotional abnormalities in systemic lupus erythematosus: evidence for amygdala dysfunction. *Neuropsychol Rev.* 2012;22(3):252–70.
  69. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(37).
  70. Quilter M, Hiraki L, Knight AM, Couture J, Levy D, Silverman ED, et al. Evaluation of self-report screening measures in the detection of depressive and anxiety disorders among children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30(8):1327–37.
  71. Davis AM, Graham TB, Zhu Y, McPheeters ML. Depression and medication nonadherence in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(9):1532–41.
  72. Knight A, Weiss P, Morales K, Gerdes M, Gutstein A, Vickery M, et al. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12(1).
  73. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):1923–32.
  74. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HI. Pain, Fatigue, and Psychological Impact on Health-Related Quality of Life in Childhood-Onset Lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(1):73–80.
  75. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus.* 2011;20(13):1345–55.
  76. Roseman M, Kloda LA, Saadat N, Riehm KE, Ickowicz A, Baltzer F, et al. Accuracy of Depression Screening Tools to Detect Major Depression in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Can J Psychiatry.* 2016;61(12):746–57.
  77. Simmons M, Wilkinson P, Dubicka B. Measurement Issues: Depression measures in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health.* 2015;20(4):230–41.
  78. Quilter MC, Hiraki LT, Korczak DJ. Depressive and anxiety

- symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*. 2019;28(7):878–87.
79. Langensee L, Mårtensson J, Jönsen A, Zervides K, Bengtsson A, Nystedt J, et al. Cognitive performance in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional and longitudinal study. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):1–11.
  80. Barraclough M, McKie S, Parker B, Elliott R, Bruce IN. The effects of disease activity, inflammation, depression and cognitive fatigue on resting state fMRI in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2022;61(SI):SI39–47.
  81. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):194–194.
  82. Hanly G J, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. | *The Journal of Rheumatology*. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2156–62.
  83. Mackay M. Lupus brain fog: a biologic perspective on cognitive impairment, depression, and fatigue in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 2015;63(1–3):26–37.
  84. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, Birnbaum J. Review: Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):33–42.
  85. Sweet JJ, Doninger NA, Zee PC, Wagner LI. Factors influencing cognitive function, sleep, and quality of life in individuals with systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Clin Neuropsychol*. 2004;18(1):132–47.
  86. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus*. 2018;27(1\_suppl):18–20.
  87. Seet D, Allameen NA, Tay SH, Cho J, Mak A. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Immunopathology, Clinical Manifestations, Neuroimaging and Management. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):651.
  88. Khan MI, Qureshi H, Akhtar S, Bae SJ, Hassan F. Prevalence of neuropsychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus in Pakistan: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1098734.
  89. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75.
  90. Anderson EW, Fishbein J, Hong J, Roeser J, Furie RA, Aranow C, et al. Original research: Quinolinic acid, a kynurenine/tryptophan pathway metabolite, associates with impaired cognitive test performance in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):559.
  91. Lu L, Kong W, Zhou K, Chen J, Hou Y, Dou H, et al. Association of lipoproteins and thyroid hormones with cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Rheumatol*. 2021;5(1).
  92. Raghunath S, Guymer EK, Glikmann-Johnston Y, Golder V, Kandane Rathnayake R, Morand EF, et al. Fibromyalgia, mood disorders, cognitive test results, cognitive symptoms and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2022;62(1):190–9.
  93. Panopalis P, Julian L, Yazdany J, Gillis JZ, Trupin L, Hersh A, et al. Impact of memory impairment on employment status in persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1453–60.
  94. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL. Cognitive impairment and employment status in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):680–7.
  95. Arntsen KA, Raymond SC, Farber KM. Lupus: Patient Voices Report on Externally-led Patient-Focused Drug Development Meeting A Message of Gratitude.
  96. Ho RC, Husain SF, Ho CS. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: The challenge in diagnosis and management. <https://doi.org/10.1177/2059902118792434>. 2018;3:2059902118792434.
  97. Raghunath S, Glikmann-Johnston Y, Hanly JG, Morand EF, Stout JC, Hoi A. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: how do we advance our understanding? *Lancet Rheumatol*. 2022;4(4):e293–302.
  98. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76(4):459.
  99. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vélchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102780.
  100. Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE). *Mol Cell Pediatr*. 2023;10(1).
  101. Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, Huizinga TW, van Buchem MA, Ronen I. Laboratory and Neuroimaging Biomarkers in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Where Do We Stand, Where To Go? *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:340.
  102. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ITC82–96.
  103. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*. 2000;9(7):498–503.
  104. Asano T, Ito H, Kariya Y, Hoshi K, Yoshihara A, Ugawa Y, et al. Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2017;12(10).
  105. Hirohata S, Kikuchi H. Role of Serum IL-6 in Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(1):42–9.
  106. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(2):152.
  107. Narváez J, Ríos-Rodríguez V, de la Fuente D, Estrada P, López-Vives L, Gómez-Vaquero C, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):364–72.
  108. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*. 2010;131(2):126–40.
  109. Louter M, Aarden WCCA, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259(10):2031–40.
  110. Kuang H, Zhu YG, Zhou ZF, Yang MW, Hong FF, Yang SL. Sleep disorders in Alzheimer's disease: the predictive roles and potential mechanisms. *Neural Regen Res*. 2021;16(10):1965–72.
  111. Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:227–39.
  112. Nutt DJ, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):329–36.
  113. Green ME, Bernet V, Cheung J. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12.
  114. Wu L, Shi PL, Tao SS, Tao JH, Wu GC. Decreased sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(3):913–22.
  115. Sahebari M, Ravanshad S, Ravanshad Y, Rezaeitalab F, Bayegi HRP, Asadpour H, et al. A Survey on Sleep Disorders and Related



- Hormones in Patients with Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *Mediterr J Rheumatol*. 2021;32(2):148–57.
116. Cervilla O, Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Sabio JM, Prados G. Sleep quality and clinical and psychological manifestations in women with mild systemic lupus erythematosus activity compared to women with fibromyalgia: A preliminary study. *Mod Rheumatol*. 2020;30(6):1016–24.
117. Özer S, Kankaya H, Gün R, Yeler N, Marangoz Ö, Bozça H. Factors affecting sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(1):39–44.
118. Young KA, Munroe ME, Harley JB, Guthridge JM, Kamen DL, Gilkensen GS, et al. Less than 7 hours of sleep per night is associated with transitioning to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(9):1524–31.
119. Wu ML, Tsai JC, Yu KH, Chen JJ. Effects of physical activity counselling in women with systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract*. 2019;25(5).
120. Davies RJ, Lomer M, Yeo SI, Avloniti K, Sangle SR, D’Cruz DP. Weight loss and improvements in fatigue in systemic lupus erythematosus: a controlled trial of a low glycaemic index diet versus a calorie restricted diet in patients treated with corticosteroids. *Lupus*. 2012;21(6):649–55.
121. Castrejón I, Yazici Y, Samuels J, Luta G, Pincus T. Discordance of global estimates by patients and their physicians in usual care of many rheumatic diseases: association with 5 scores on a Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) that are not found on the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):934–42.
122. Malec-Litwinowicz MH, Rudzińska M, Dudek D, Siwek M, Wnuk M, Szczudlik A. Psychotic disorder in the course of Systemic Lupus Erythematosus with subcortical calcifications- case report. *Psychiatr Pol*. 2014;48(2):299–306.
123. Kuczyńska-Zardzewiały A, Palasik W, Jedryka-Góral A, Członkowska A. Zaburzenia neurologiczne i psychiczne u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym. *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35(5):781–92.

### Corresponding author

Julita Szarpak

e-mail: julita.szarpak@gmail.com

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Polska

Otrzymano: 11.01.2024

Zrecenzowano: 03.03.2024, 03.04.2024

Przyjęto do publikacji: 28.05.2024