

LESÃO ISQUÊMICA DO SNC EM DOENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

MARIA JOSÉ SANTOS, PAULO REIS, J.A. PEREIRA DA SILVA, M. VIANA DE QUEIROZ
Unidade de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Num grupo de 240 doentes com o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico detectaram-se 12 (5%) com lesão vascular isquémica do Sistema Nervoso Central. Esta lesão instalou-se em média aos 38 anos de idade e não teve relação com o tempo de evolução do lupus. As manifestações neurológicas encontradas com maior frequência foram a hemiparésia (67%), seguindo-se as perturbações da fala (25%) e a ataxia (25%). Em 1/3 dos doentes ocorreram simultaneamente manifestações de envolvimento difuso do SNC. A vasculite cutânea foi a manifestação clínica que de uma forma mais frequente (58% dos doentes) se associou ao quadro neurológico. De salientar, contudo, que em cinco casos (42%) não houve qualquer sinal clínico-laboratorial de actividade lúpica. É de realçar também que mais de metade dos doentes apresentava pelo menos um factor de risco para doença vascular aterosclerótica. Em conclusão: 1. O aparecimento de vasculite cutânea num doente com lupus deve alertar para a possibilidade de surgir lesão isquémica do SNC 2. A existência de factores de risco para doença cerebrovascular (corticoterapia prolongada, hipercolesterolemia e HTA) é frequente e susceptível de ser minorada.

SUMMARY

CNS Ischemic Lesion in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

In a review of 240 patients with Systemic Lupus Erythematosus we found 12 (5%) with cerebral infarctions. The average patient age was 38 years and no relation with the duration of lupus was found. The most common neurologic manifestations were hemiparesis (67%), language disturbances (25%) and ataxia (25%). Clinical signs of diffuse involvement of Central Nervous System (CNS) were also present in 1/3 of the patients. In 5 cases (42%) no signs of lupus activity were found. In the remaining 7 (58%), where other manifestations occurred, all presented cutaneous vasculitis. Known risk factors for atherosclerotic vascular disease were common and 58% of the patients had at least one risk factor. In conclusion: 1. Recent onset cutaneous vasculitis should alert the physician to the possibility of CNS ischemic lesion and 2. The presence of risk factors for cerebrovascular disease (steroid therapy, hypertension and hypercholesterolemia) is frequent and may be controlled.

INTRODUÇÃO

O atingimento do Sistema Nervoso Central (SNC) é uma complicação importante que pode surgir em cerca de metade dos doentes com Lupus Eritematoso Sistémico (LES)¹⁻³.

As manifestações clínicas são muito diversas, podendo traduzir quer lesões focais, quer perturbações difusas do SNC (alteração das funções cognitivas habitualmente designadas por Síndrome Orgânico Cerebral, psicose, convulsões ou mesmo coma).

Os meios de imagem, Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN), permitem nalguns casos de neurolupus iden-

tificar a existência de uma ou mais lesões isquémicas^{4,5}.

A prevalência dos déficits motores centrais na população de doentes lúpicos situa-se entre 4 e 12%^{3,6}. É controversa a causa ou causas das lesões, mas esta patologia reveste-se de grande importância se atendermos a que se trata de uma população jovem e que as sequelas neurológicas são dificilmente recuperáveis.

Neste trabalho os autores caracterizam, do ponto de vista clínico, laboratorial e prognóstico, um grupo de 12 doentes com LES e lesão isquémica do SNC. É feita a correlação com factores de risco para doença cerebrovascular, presença de anticorpos anti-fosfolípidos e actividade clínico-laboratorial do LES.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico de LES seguidos na consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria entre 1978 e 1992 e que preenchem 4 ou mais critérios da ARA (revisão de 1982) para este diagnóstico. Seleccionaram-se os que no decurso da doença tiveram lesões isquémicas do SNC documentados por TAC ou RMN. Foi feita a análise dos seus processos clínicos e caracterizado este subgrupo de doentes no que diz respeito aos dados demográficos (sexo, raça, idade, idade em que surgiram as primeiras manifestações atribuíveis ao LES e idade em que surgiu a lesão isquémica), manifestações clínicas neurológicas e sinais de actividade do LES na altura em que a lesão do SNC ocorreu (febre, rash malar de novo, alopecia, vasculite cutânea, Fenómeno de Raynaud de início recente, úlceras orais, serosite, artrite, miosite, envolvimento renal recente, hipocomplementémia, citopénias e elevação da VS).

Avaliou-se ainda a presença de anticorpos antifosfolípidos, antecedentes de fenómenos tromboembólicos, abortos de repetição ou doença valvular cardíaca. Pesquisaram-se factores de risco para doença cerebrovascular, no-

meadamente antecedentes de hipertensão arterial, tabagismo, dislipidémia, diabetes e corticoterapia prolongada. Avaliou-se a terapêutica instituída e a evolução clínica.

RESULTADOS

Dados demográficos e clínicos - Dos 240 doentes com o diagnóstico de LES, 12 (5%) tiveram isquémia do SNC documentada. Todos os doentes eram do sexo feminino, 11 de raça caucásica e 1 de raça negra. A idade média de início do LES foi de 31,7 anos (entre os 11 e os 58). As características demográficas deste subgrupo não diferiram significativamente das dos restantes doentes com LES. A lesão do SNC surgiu em média aos 38,3 anos (entre os 15 e os 58) e apenas 3 doentes tinham na altura mais de 50 anos. Ocorreu entre 0 e 30 anos após o início do LES (média 6,7 anos); em dois casos (17%) tratou-se da primeira manifestação da doença. A doente nº2 teve dois AVCs com um intervalo de 2 anos. As manifestações clínicas, meios de imagem utilizados, localização das lesões, antecedentes de abortos espontâneos, de flebotromboses e a evolução estão resumidos no Quadro 1.

QUADRO 1 - Lesões isquémicas cerebrais em 12 doentes com LES

N	IDADE	MANIFESTAÇÕES	LOCALIZAÇÃO TAC/RMN	OUTRAS MANIF	AB	FT	EVOLUÇÃO
1	21	Hemiparésia dta + convulsões + coma	TAC:Parietal esq	Vas Cut	N	N	Falecida
2	40 42	SOC + amaurose transit. ataxia	TAC:Múltiplas áreas TAC:Múltiplas áreas	Vas Cut	S	N	Melhorada
3	50	Hemiparésia + hemihipostesia esq+ disartria	TAC:Múltiplas áreas de isquémia	Vas Cut	N	N	Melhorada
4	17	SOC + hemiparésia dta	TAC: Parietal esq RMN:Múltiplas áreas	Vas Cut Rim, Febre	N	N	Melhorada
5	56	Hemiparésia dta + afasia	TAC: Parietal esq	Vas Cut Livedo,FR	S	N	Demência
6	56	Ataxia + hipoacúsia	RMN:Múltiplas áreas	-	N	S	Melhorada
7	31	Hemiparésia dta + coma	TAC:Extensa área de isquémia hemisf.esq	Vas Cut Isquémia Livedo,FR	S	N	Falecida
8	44	Psicose	TAC:Cerebelo RMN:Múltiplas áreas	-	N	N	Epilepsia
9	15	Hemiparésia dta	TAC:Núcleos basais esq + cápsula int.	Vas Cut	N	N	Melhorada
10	31	Hemiparésia dta	TAC: Cerebelo	-	N	N	Recuperação total
11	58	Ataxia	TAC: Cerebelo	-	N	N	Recuperação total
12	41	Hemiparésia dta + afasia+ psicose	TAC: Parietal esq	-	N	N	Falecida - HDA

Manifestações clínicas neurológicas, localização das lesões e meios de imagem utilizados, outras manifestações clínicas de actividade do LES, antecedentes de abortos espontâneos (Ab) e de flebotromboses (Ft) e evolução do quadro neurológico. SOC - Síndrome Orgânico Cerebral; Vas Cut - Vasculite Cutânea; FR - Fenómeno de Raynaud; Isquémia - Isquémia dos dedos; HDA - Hemorragia Digestiva Alta

A manifestação clínica neurológica mais frequente foi a hemiparésia em 8 doentes, seguindo-se perturbações da fala, quer sob a forma de afasia, quer de disartria em 3, perturbações do equilíbrio em 3, psicose em 2 e coma também em 2. Em três casos (doentes 2, 4 e 12) houve associação de sinais focais com manifestações de envolvimento difuso do SNC e na doente nº8, embora a TAC tivesse evidenciado a existência de uma lesão focal cerebelosa, esta não teve qualquer tradução clínica e o quadro foi dominado por uma psicose. Da avaliação clínica da actividade do LES é de salientar que sete doentes (58%) apresentavam vasculite cutânea de aparecimento ou exacerbação recentes, num caso com isquémia dos dedos dos pés (Fig.1). Uma destas doentes tinha concomitantemente fenómeno de Raynaud e livedo reticularis, também estes de aparecimento recente. Apenas na doente nº4 foram detectados outros sinais clínicos de actividade da doença: febre, astenia e envolvimento renal recente. As restantes cinco doentes (42%) não apresentavam manifestações clínicas ou laboratoriais de actividade lúpica no momento em que ocorreu o AVC.

Previamente ao acidente isquémico, o LES tinha-se caracterizado por envolvimento cutâneo (rash malar, fotossensibilidade, lupus discóide ou alopecia) em 83%, artrites em 67%, artralguas em 17%, febre e sintomas constitucionais em 58%, envolvimento renal em 58%, serosite em 50% e citopénias em 58% dos casos. Ainda que nos doentes sem lesões isquémicas do SNC a serosite

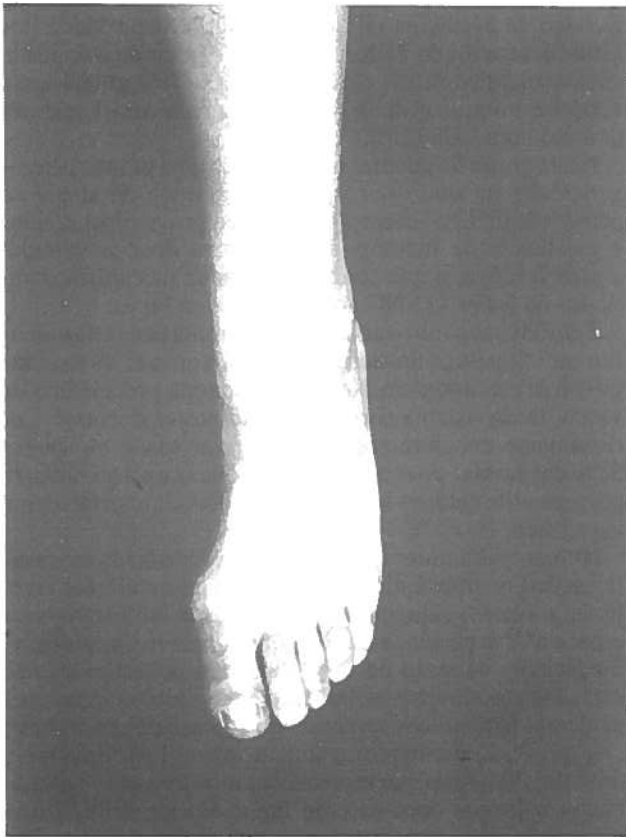


Fig. 1 - Lesão isquémica do pé em doente com vasculite cutânea que precedeu o envolvimento do SNC (doente nº7).

(32%) e o envolvimento renal (46%) tenham sido um pouco menos frequentes, não se registaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao envolvimento de qualquer órgão ou sistema.

Localização das lesões do SNC - A avaliação por TAC crâneo-encefálica realizada em 11 doentes permitiu documentar lesões isquémicas do hemisfério esquerdo em 6 (50%) (Fig.2), do cerebelo em 3 (25%) e de localização múltipla em 2 (17%). A RMN efectuada em 3 doentes evidenciou em todos eles múltiplas lesões isquémicas (Fig.3), elevando-se assim para 5 (42%) o número de doentes com esse tipo de lesões.

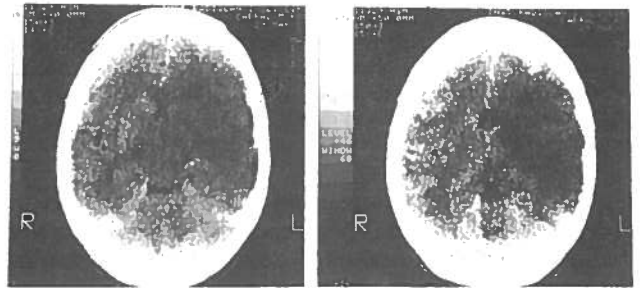


Fig. 2 - TAC crâneo-encefálica mostrando extensa área de isquémia do hemisfério esquerdo (doente nº7).

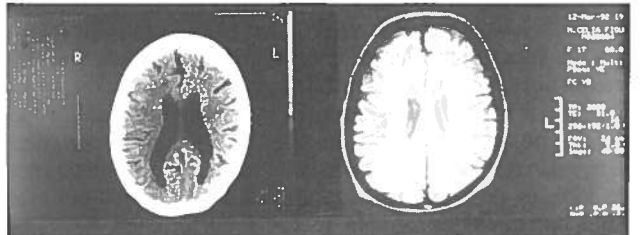


Fig. 3 - Para além da lesão isquémica parietal esquerda já patente na TAC (à esquerda), a RMN (à direita) revelou múltiplas lesões isquémicas da substância branca profunda (doente nº4).

Outros meios complementares de diagnóstico - O resultado da avaliação laboratorial é apresentado no Quadro 2. Nas doentes 11 e 12 o AVC foi a primeira manifestação da doença, o que levou a uma investigação clínico-laboratorial mais detalhada, chegando-se então ao diagnóstico de LES. Só posteriormente foram enviadas à nossa consulta, não nos tendo sido possível obter dados laboratoriais referentes ao período em que a lesão isquémica se instalou. Das 10 restantes há a salientar que 4 (40%) apresentavam VS elevada (>25 mm/1ª hora), nunca se tendo registado elevação da PCR, 3 tinham anemia (Hct<35%) e 1 trombocitopenia (70 000 plaquetas/mm³). O complemento hemolítico total e as fracções C3 e C4 foram determinados em seis doentes, havendo valores baixos em dois. Os anticorpos antifosfolípidos foram positivos em 4 das 11 doentes em que foram determinados, uma tinha um VDRL falsamente positivo, uma tinha anticorpos anticardiolipina e em duas foi detectado o anticoagulante lúpico. As doen-

QUADRO 2 - Lesões isquémicas cerebrais em 12 doentes com LES

N	VS	PCR	HG	Leu	Linf	Plaq	Compl	Col	Trig	AFL*
1	↑	-	↓	N	N	-	↓	N	N	+
2	↑	-	N	N	N	N	ND	N	N	-
3	↑	-	N	N	N	N	N	↑	N	+
4	↑	-	↓	N	N	↓	↓	↑	N	+
5	N	-	N	N	N	N	N	ND	ND	-
6	N	ND	N	N	N	N	ND	N	N	+
7	N	-	N	N	N	N	ND	N	N	-
8	N	-	N	N	N	N	N	↑	N	-
9	N	-	↓	N	↓	N	N	ND	ND	ND
10	N	ND	N	N	N	N	ND	ND	ND	-
11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-

Dados laboratoriais referentes ao período em que a lesão isquémica se instalou. VS - Velocidade de Sedimentação; PCR - Proteína C Reactiva; HG - Hemoglobina; Leu - Leucocitos; Linf - linfocitos; Plaq - Plaquetas; Compl - Complemento; Col - Colesterol Total; Trig - Triglicéridos; AFL - Anticorpos Anti-Fosfolípidos; N - Normal; B - Baixo E - Elevado; - - Negativo; + - Positivo; ND - Não determinado
* Considerou-se a existência de AFL quando houve pelo menos uma detecção no decurso da doença.

tes com mais de 45 anos realizaram Doppler das carótidas que foi em todas normal. Nos ecocardiogramas modo M e bidimensional efectuados em 9 doentes não se detectaram lesões valvulares nem massas intra-cardíacas.

Factores de risco - Em sete doentes (58%) foi detectado pelo menos um factor de risco para doença cerebrovascular. A corticoterapia, numa duração que variou entre 1 e 5 anos, foi o factor de risco com maior prevalência, estando presente nestas sete doentes. Cinco (42%) eram hipertensas. A hipertensão arterial estava documentada previamente em 4, no quinto caso foi detectada na altura do AVC. Embora a HTA tenha sido mais frequente neste subgrupo do que nos restantes doentes com LES (32,5%) esta diferença não atingiu significado estatístico. Foi possível obter os valores do colesterol total e dos triglicéridos em sete doentes, cinco das quais fazendo corticóides. O valor médio do colesterol sérico era de $196,8 \pm 63,1$ mg/dl e dos triglicéridos de $107,4 \pm 29,8$ mg/dl. Três doentes tinham valores de colesterol superiores a 200 mg/dl. Nenhuma doente era diabética ou tinha hábitos tabágicos.

Terapêutica instituída - As terapêuticas foram condicionadas pelo grau de actividade do LES. Em sete casos utilizaram-se corticosteróides em dose $>0,5$ mg/kg/dia, quatro dos quais receberam ainda imunossuppressores. Duas doentes fizeram prednisona em baixas doses, num caso em associação com azatioprina. A antiagregação plaquetária foi utilizada em cinco casos, sendo numa delas a única terapêutica. Duas doentes (nº 10 e 11) não fizeram terapêutica dado que na altura do acidente isquémico não recorreram a assistência médica.

Evolução - Duas doentes recuperaram integralmente. Em 7 houve uma recuperação parcial da função motora; uma destas doentes manteve uma epilepsia e uma outra evoluiu para demência multienfarte. Três doentes vieram a falecer. Em duas o óbito ocorreu antes do 10º dia e na sequência do coma pós AVC, no 3º caso, após recuperação inicial, a doente veio a falecer por hemorragia digestiva alta.

DISCUSSÃO

Neste trabalho documentámos lesão cerebral isquémica em 5% dos doentes com LES, o que está de acordo com a prevalência apontada noutras séries^{3,6}.

O lupus confere um risco aumentado para doença cerebrovascular isquémica, ocorrendo esta em idades muito mais jovens (média 38,3 anos) do que é habitual. A idade média das doentes com AVC isquémico internadas no Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria nos últimos anos foi de $71,5 \pm 11,2$ anos⁷. Apesar de uma idade substancialmente mais elevada, a mortalidade global nessa série foi inferior (18,9%)⁷ àquela por nós verificada nas doentes com LES (25%).

Neste grupo de doentes constatámos uma grande heterogeneidade no que diz respeito à presença de sinais de actividade do LES, detecção dos anticorpos antifosfolípidos e existência de factores de risco para doença vascular aterosclerótica, o que certamente traduz mecanismos variados na lesão do SNC nos doentes com lupus.

Tem havido controvérsia quanto à importância da vasculite na etiopatogenia do neurolupus, contudo os estudos post mortem apontam para uma pequena prevalência de vasculite do sistema nervoso central nestes doentes⁸. Curiosamente encontramos sinais de actividade lúpica em 58% das nossas doentes, traduzida quase exclusivamente por vasculite cutânea surgida alguns dias antes do acidente isquémico.

Numerosos autores têm associado a ocorrência de manifestações neuropsíquicas, particularmente enfartes cerebrais, acidentes isquémicos transitórios, mielite transversa e coreia⁹⁻¹³ à presença de anticorpos anti-fosfolípidos. O mecanismo de lesão do SNC pelos anti-fosfolípidos não está ainda totalmente esclarecido¹⁴ e a sua associação com acidentes isquémicos cerebrais foi contestada por alguns¹². Neste estudo encontramos anticorpos antifosfolípidos em 36% das doentes o que representa um valor semelhante ao encontrado nos doentes com lupus em geral^{3,12,15}, mas trata-se de uma amostra reduzida e os métodos de detecção utilizados não foram sempre os mesmos, pelo que não é possível tirar conclusões.

Por outro lado está bem estabelecido que os doentes com LES sofrem prematuramente de aterosclerose^{16,17} tendo vários autores demonstrado que a doença coronária aterosclerótica se tornou numa das causas mais importantes de morbidade e de mortalidade no lupus¹⁸, com uma incidência 9 vezes superior à esperada³.

A existência de factores de risco para doença vascular, nomeadamente a corticoterapia prolongada e em altas doses, um perfil lipídico alterado e a presença de hipertensão arterial contribuem certamente para que isso ocorra. O endotélio lesado por mecanismos auto-ímmunes é provavelmente muito mais susceptível à acção patogénica destas noxas.

Em 58% das nossas doentes havia pelo menos um factor de risco conhecido, mas este valor pode estar subestimado dado o carácter retrospectivo do estudo. Apesar de se ter verificado a normalidade das carótidas na avaliação por Doppler, este exame foi utilizado apenas em quatro doentes e julgamos que de futuro a utilização de métodos mais sensíveis, como a ultrassonografia de alta resolução^{19,20}, abrirá novas perspectivas na avaliação deste problema.

A utilização da ressonância magnética veio aumentar a sensibilidade dos meios de imagem, permitindo o diagnóstico de lesões do SNC não detectáveis na TAC²¹. Pudémos verificar este facto nas duas doentes que realizaram ambos os exames (nº4 e nº8) e em que a RMN evidenciou a existência de múltiplas áreas de isquémia, sem tradução na TAC. No quadro clínico destas doentes predominavam as manifestações de envolvimento difuso do SNC.

É clássico fazer uma distinção entre manifestações focais e difusas, havendo autores que propõem mecanismos diferentes de lesão e diferentes atitudes terapêuticas numa e noutra situação⁴. Embora tenhamos encontrado essa distinção em alguns dos doentes, em 1/3 o quadro era misto, traduzindo a associação de lesões focais com lesões difusas.

Em conclusão, no LES ocorrem acidentes isquémicos do SNC em idades mais precoces do que na população em geral. A tradução clínica destas lesões é multifacetada, mas em geral o quadro é grave, com morbidade prolongada e mortalidade elevada.

Os mecanismos da lesão vascular permanecem por esclarecer na sua globalidade. Pensamos, tal como a maioria dos autores, que os anticorpos antifosfolípidos podem, nalguns doentes, ser responsáveis pelo envolvimento do SNC.

Outros autoanticorpos, nomeadamente os anti-neurais e linfocitotóxicos, poderão ainda estar implicados no neurolupus. Neste trabalho verificámos que em mais de metade dos doentes a isquémia do SNC foi precedida de exacerbação do LES a qual consistiu quase exclusivamente no aparecimento de vasculite cutânea. Este facto indicia que neste subgrupo podem estar operativos outros mecanismos de natureza imunológica. São necessários mais estudos, quer clínicos, quer de natureza básica para uma melhor elucidação deste problema.

Por outro lado é frequente a presença de factores de risco para doença vascular aterosclerótica. Assim, o uso judicioso dos corticóides, o controlo da hipertensão, da dislipidémia e de outros factores de risco eventualmente presentes, também poderá ser importante na prevenção das lesões isquémicas nos doentes com LES.

BIBLIOGRAFIA

1. ESTES D, CHRISTIAN CL: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50:85-95.
2. PEREIRA DA SILVA JA, SANTOS MJ, ALVES DE MATOS J, VIANA DE QUEIROZ: Lupus eritematoso sistémico nos anos oitenta. Revisão de 232 casos clínicos. *Acta Reuma Port XVII (Supl 1)* 1992; 41-44.
3. JONSSON H, NIVEDO, STURFELT G: Outcome in systemic lupus erythematosus: A prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989; 68:141-150.
4. BELL CL, PARTINGTON C, ROBBINS M, GRAZIANO F, TURSKI P, KORNGUTH S: Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991; 34:432-441.
5. MELO GOMES JA: NEUROLUPUS: formas clínicas e seu tratamento. *Rev Port Reumatol* 1990; 1(6)129-137.
6. TSOKOS GC, TSOKOS M, LE RICHE MGH et al: A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16:70.
7. FERREIRA CA, LOURENÇO E, FIUZA T, QUINTELA A et al: Acidentes vasculares cerebrais. Revisão da casuística de internamento de três anos num Serviço de Medicina. 1991. (Trabalho não publicado)
8. ELLIS SG, VERITY MA: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8:212-221.
9. HARRIS EN, GHARAVI AE, ASHERSON RA, BOEY ML, HUGHES GRV: Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheum* 1984; 2:47-51.
10. ASHERSON RA, MERCEY D, PHILLIPS G: Recurrent stroke and multi infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:605-611.
11. LOVE PE, SANTORO SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Int Med* 1990; 112:682-698.
12. ALARCON-SEGOVIA D, DELEZE M, ORIA CV, SANCHEZ-GUERRON J, GOMEZ-PACHECO L, CABIEDES J, FERNANDEZ L, PONCE DE LEON S: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68(6):353-365.
13. ASHERSON RA, DERKSEN RH, HARRIS EN, BOUMA BN, GHARAVI AE, KATER L, HUGHES GRV: Chorea in systemic lupus erythematosus and lupus like disease: Association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16:253-259.
14. FIELDS RA, SIBBITT WL, TOUBBEH H, BANKHURST AD: Neuropsychiatric lupus erythematosus, cerebral infarctions and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:114-117.
15. WORRALL JG, SNAITH ML, BATCHELOR JR, ISENBURG DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long term follow up. *Quart J Med* 1990; 275:319-330.
16. BANFIGLIO TA, BOTTI RE, HAGSTROM JW: Coronary arteritis, occlusion and myocardial infarction due to lupus erythematosus. *Am Heart J* 1972; 83:153-158.
17. BULKLEY BH, ROBERTS WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58:243-264.
18. UROWITZ MB, BOOKMAN AAM, KOEHLER BE, GOR-

DON DA, SMYTHE HA, OGRYZLO MA: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60:221-225.

19. MARKUSSIS V, BESHYAH SA, FISHER C et al: Detection of premature atherosclerosis by high resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 340:1188-1192.

20. RICOTTA JJ, BRYAN FA, BOND MG: Multicenter validation study of real time (B mode) ultrasound arteriography and pathologic examinations. *J Vasc Surg* 1987; 6: 512-520.

21. JACOBS L, KINKEL PR, COSTELLO PB, ALUKAL MK, KINKEL WR, GREEN FA: Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988; 15(4):601-606.

