

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS E VASCULARES NO LÚPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO

JOÃO DE ARAÚJO CORREIA, JOSÉ ALVES RAMADA, R. NELSON ROCHA, J.M. AMARAL BERNARDO

Serviço de Medicina 1. Hospital Geral de Santo António. Porto.

RESUMO

O lúpus eritematoso disseminado é uma doença auto-imune, com manifestações sistémicas, que evolui por surtos. A sua patogénese não é conhecida. Da sua fisiopatologia fazem parte fenómenos de disregulação imunitária, sendo o efeito biológico mais importante a activação policlonal dos linfócitos B. As lesões tecidulares são devidas a mecanismos múltiplos, podendo ser de crucial importância a deposição de complexos imunes. A propósito de uma mulher jovem com trombose venosa profunda de repetição e manifestações neuropsiquiátricas, revêm-se os dados existentes na literatura em relação à etiopatogenia, tratamento e prognóstico.

SUMMARY

Vascular and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A case report. Literature revision

Disseminated lupus erythematosus is an auto-immune disease with systemic manifestations that develops by outbreaks. It's pathogenesis is unknown. The physiopathology jeopardizes auto-immune phenomenon whose most important biological effect is the policlonal activation of B Lymphocytes. The tissue's lesions are due to several mechanisms, being, perhaps, the deposition of immune complexes of a great value. On account of a young woman with recurrent deep venous thrombosis and neuropsychiatric manifestations the bibliographic data are reviewed, especially those that concern with the etiopathogenesis, treatment and prognosis.

CASO CLÍNICO

Rapariga de 16 anos de idade, internada por hemiparesia esquerda, alterações do discurso e febre.

Onze meses antes da admissão, teve dois internamentos num outro hospital por trombose venosa profunda dos membros inferiores. Três meses antes do internamento é observada na R.F.A., onde os pais se encontram emigrados, confirmando-se por flebografia a existência de imagens compatíveis com trombose venosa anterior. Três semanas antes do internamento inicia astenia, cefaleias, insónia inicial, humor depressivo e actividade delirante. Uma semana antes da admissão, aparecimento de febre remittente, mantendo-se os outros sintomas referidos. Três dias depois, herpes facial esquerdo no trajecto da II^a divisão do trigémeo. É internada a 21/12/88, febril (38°C), consciente, mas com atitude negativista, falando arrastadamente. Actividade autista com alucinações visuais de tipo secundário persecutório (*estão-me a queimar os olhos*), desorientada no tempo, com incapacidade para o cálculo. Hemiparesia esquerda de predomínio crural. Hipotonicidade muscular generalizada com reflexos osteotendinosos mais vivos à esquerda e babinsky homolateral. Lesão herpética atrás descrita. Sufusões hemorrágicas lineares, longitudinais, nos leitos ungueais; acrocianose das mãos, pernas e pés e lesões úlcero-necróticas na palpa dos 1.º e 2.º dedos do pé direito.

Avaliação laboratorial: Hb — 4,9 g/dl, VG — 14,6%, Leuc. — 9400 (Neut.: 83%, Eos.: 0%, Bas.: 0%, Linf.: 9%, Mono.: 6%, Metariel.: 1%); Coombs directa — +; Plaquetas — 116 000/mm³, TTP — 50,4 seg (Cont. 31,2 seg); TP — 13,4 seg. (Cont. 11,5 seg); TT — 23,8 seg. (Cort. 21,6 seg); Anticoagulante circulante — +, VDRL — +; FTA-ABS — —; Prot. Totais — 6,8 g/dl (alb.: 33,1%; α_1 : 8,8%; α_2 : 17,5%; β : 11,3%; γ : 29,3%). IgA — 271 mg/dl; IgG — 1990 mg/dl). Complemento: via alterna normal, via clás-

sica = 35 (N = 99,7); C₄ = 12 mg/dl (N = 20-90 mg/dl); C₃ = normal; proteína C = 13 mg/dl (N = 2 mg/dl); ANA 1/5120 (padrão mosqueado); Anti-SM = 1/3200; anti-DNA nativo — —; (Crithidia Luciliae); Células LE — —.

Exame sumário da urina e sedimento: proteínas 60 mg/dl; erit. 2—5/campo. Proteinúria de 24 h — 1,17 g.

LCR com 0,56 g/l de glicose; 0,24 g/l de proteínas; Leuc.: 0/ml; Erit.: 26/ml.

Ecocardiograma com derrame pericárdico de pequeno a médio volume. EEG com sinais de atingimento cortical difuso e TAC cerebral com edema ligeiro do hemisfério direito e pequena hipodensidade de substância branca frontoparietal direita (Fig. 1).

Foi feito o diagnóstico de LED. Preenche os critérios seguintes definidos pela A.R.A.: serosite (derrame pericárdico), doença renal (proteinúria > 0,5 g/24 h), alterações neu-



Fig. 1 — TAC: Edema ligeiro do hemisfério direito. Pequena hipodensidade (seta) da substância branca frontoparietal direita.

rológicas (psicose), alterações hematológicas (anemia hemolítica, linfopenia < 1500) alterações imunológicas (Anti-SM + e ANA +).

DISCUSSÃO

As alterações neuropsiquiátricas no LED são conhecidas desde há muito, mas o diagnóstico e terapêutica do lúpus cerebral continuam a ser os problemas mais difíceis no manuseio da doença¹.

Pode afirmar-se que o lúpus do SNC aparece em qualquer altura da evolução da doença, podendo preceder as manifestações sistémicas da mesma. As manifestações neuropsiquiátricas variam segundo os autores entre 12 e 71%².

As mais frequentes são as pequenas perturbações da memória, as cefaleias, a depressão e a ansiedade, manifestações estas que muitas vezes passam despercebidas. Mais tarde podem aparecer sinais que indicam certa gravidade, como a incapacidade de realizar cálculos simples, a desorientação têmporo-espacial, podendo evoluir para verdadeiras psicoses.

A segunda manifestação mais frequente são as convulsões, que constituem um dos critérios para diagnóstico da doença (revisão de 1982 de Am. Rheum. Ass.). Mais raras são as alterações da visão e a neuropatia periférica². A hemiparesia ou a hemiplegia, presente nesta doente, é uma alteração neurológica que apenas existe em 4-12% dos doentes com LED e atingimento do SNC³.

Questão importante é a de saber com que meios se pode atempadamente e de modo seguro diagnosticar lúpus no SNC. A presença no LCR de proteínas elevadas (50% dos casos), glicose baixa (8%) e elevação das células mononucleares (30%), torna imprescindível o seu estudo⁴. Ainda no LCR, está estabelecido como dado diagnóstico importante, o doseamento de C₄^{4,5}, embora haja que ter em conta a necessidade da sua rápida determinação, sob pena da sua fiabilidade ficar prejudicada⁶. O EEG é anormal em 70% dos doentes e muitas vezes na ausência de outros sintomas ou sinais⁷. A TAC cerebral pode demonstrar lesões estruturais como atrofias, enfartes ou hemorragias, mas estes achados não são específicos.

Relativamente à vasculopatia do lúpus do SNC, esta não é, como bem demonstra Ellis, S.G.⁸, uma verdadeira arterite como acontece noutros tecidos; não há infiltrado celular nas paredes vasculares, mas sim proliferação de células endoteliais e hialinização vascular, aspecto similar ao demonstrado em casos de HTA grave, púrpura trombocitopénica trombótica e febre reumática. É interessante realçar que no doente hemiparético com LED o exame anátomo-patológico demonstra a presença de microenfartes e hemorragias cerebrais ou sub-aracnoideias em 50% dos casos³.

Esta doente teve dois episódios de trombose venosa profunda que antecederam em vários meses o aparecimento da doença. De acordo com Dubois², a incidência de TVP é independente da actividade lúpica. Além disso, a trombose arterial pode-se manifestar por hemiparesia ou AIT'S recorrentes. O aparecimento destas manifestações é aparentemente paradoxal em relação à presença de anticoagulante circulante. Mazon Elias⁹ constatou que 54% dos doentes com anticoagulante circulante têm um episódio trombótico único ou recorrente. Este anticorpo é um inibidor da coagulação que interfere com o complexo activador da protrombina (factor Xa + factor V + factor Ca²⁺ + fosfolípidos). Segundo Budman³, pode ser encontrado em 10% dos doentes com LED e deve ser pressuposta a sua existência quando se constate um TTP notoriamente prolongado. O anticoagulante tem uma actividade antifosfolípica sobre as plaquetas, o que leva ao bloqueio da formação de PGI₂. Esta inibe a agregação plaquetária, pelo que a sua diminuição

leva ao desequilíbrio do balanço existente entre tromboxano-PGI₂, conduzindo à trombose. A sua presença está ligada às frequentes histórias de abortamentos de repetição e trombocitopenia tantas vezes presentes nestas doentes.

Problema sério para quem tem em mãos uma doente com trombose e anticoagulante lúpico, é saber da oportunidade da introdução da terapêutica anticoagulante, visto que alguns doentes podem ter episódios hemorrágicos. Fleck¹⁰ dá-nos uma ajuda, concluindo da sua amostragem que quando o TTP excede os 50 segundos e o TP excede 2 segundos o controle, tal significa, em 96% dos casos, a presença concomitante de anticorpos anti-protrombina. Ora, neste caso, os doentes sangram anormalmente.

Apesar da história de TVP's de repetição, a doente não foi hipocoagulada. Neste caso, tínhamos que ter em conta um TTP muito aumentado, um TP que excedia em 1,9 seg. o controle, e o facto de se tratar de uma doente muito jovem que seria *condenada* a uma hipocoagulação *ad eternum*². Além disso, é sempre aconselhável esperar o efeito dos corticoides, pois muitas vezes o TTP normaliza, com o desaparecimento do anticoagulante lúpico, como aconteceu nesta paciente.

Em relação à terapêutica do lúpus do SNC, em quase todos os casos há resposta imediata à introdução de corticoides, como afirma Dubois². A nossa doente não foi excepção. Cerca de oito dias após o início da corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/dia), foi retomando a capacidade de cálculo e melhoramento dos sintomas depressivos. O exame neurológico era normal aos 15 dias de terapêutica.

Como ponto a reter, podemos afirmar que a presença de alterações neuropsiquiátricas de certa gravidade na doença lúpica são factores de mau prognóstico¹, tornando-se este mais grave quando existem as alterações descritas no LCR⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. McCUNE W.J., GOLBUS J.: Neuropsychiatric Lupus. *Rheum Dis Clin North Amer* 1988; 14 (1): 149.
2. EDMUND L. DUBOIS, DANIEL J. WALLACE: Clinical and Laboratory Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: DUBOIS: Systemic Lupus Erythematosus: Philadelphia. Lea J. Febiger, 1987.
3. MEYER O., MARGULIS J., KAHN M.F.: Lupus Erythémateux Disseminé. In: M.F. KAHN; A.P. PELTIER: Maladies Systématiques, Paris. Flammarion Médecine-Sciences, 1985.
4. BEVRA HANNAHS HAHN: Systemic Lupus Erythematosus. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York. McGraw-Hill, 1987.
5. JOHN H. KLIPPEL, JOHN L. DECKER: Systemic Lupus Erythematosus. In: JAY H. STEIN, MD: Internal Medicine, Boston. Little Brown and Company, 1987.
6. CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE: Headache, Mental Status Changes, and Death in a 36-Year-Old Woman with Lupus. *Am J of Med* 1989; 86: 94.
7. FEINGLASS E.J., ARNETT F.E., DORSCH C.A., et al: Neuropsychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Diagnosis, Clinical Spectrum, and Relationship to Other Features of the Disease. *Medicine* 1976; 55: 323.
8. ELLIS S.G., VERITY H.A.: Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: a Review of Neuropathologic Findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 212.
9. MAZEN ELIAS M.D., AMIRAN ELDOR M.D.: Thrombembolies in patients with the lupus — Type circulating anticoagulant. *Arch Int Med* 1984; 144: 510.
10. FLECK R.A., RAPAPORT S.I., RAO L.V.: Anti-Prothrombin Antibodies and the Lupus Anticoagulant, *Blood* 1988; 72 (2): 512.

Pedido de Separatas:
Amaral Bernardo
Serviço de Medicina I
Hospital Geral St.º António
4000 Porto