

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

A Ressonância Magnética

no Envolvimento do Sistema Nervoso Central

EDUARDA CARNEIRO, CARINA REIS, PATRÍCIA PINTO, J. MIGUEL BERNARDES, M.^a L. RIBEIRO SILVA,
ANTÓNIO SALGADO

Serviços de Neurorradiologia e de Reumatologia. Hospital de São João. Porto

RESUMO

Os doentes com lupus eritematoso sistémico (LES) podem desenvolver disfunção do sistema nervoso central (SNC), manifestando diferentes síndromes neurológicas através de variados mecanismos patológicos. As alterações neuro-psiquiátricas mais frequentes são as cefaleias, alterações do humor e convulsões. Métodos: Foram revistas retrospectivamente as imagens de ressonância magnética (RM) do SNC de doentes com LES com manifestações neuro-psiquiátricas seguidos numa consulta de Reumatologia do Hospital de S. João. Foram seleccionados os casos em que as RM apresentavam alterações. Resultados: De 42 doentes estudados foram seleccionados 22 doentes (52,4%), com idades compreendidas entre os 23 e 60 anos, sendo a idade média de 35,6 anos. Todos os doentes eram do sexo feminino. A RM cerebral demonstrou múltiplas lesões na substância branca periventricular em 15 casos (68,2%) e áreas de enfarte isquémico em três casos (13,6%). A presença de alterações atroficas verificou-se em quatro casos (18,2%) e de hemorragia cerebral em dois casos (9,1%). Houve um caso (4,5%) de mielite transversa associada a nevríte óptica aguda (síndrome de Devic) e 1 caso (4,5%) de alterações de sinal na substância branca de predomínio no território vascular vértebro-basilar, inserido num quadro de encefalopatia posterior reversível. Conclusão: Este estudo confirma o interesse da RM no diagnóstico e caracterização das lesões cerebrais nos doentes com LES, contribuindo para um estudo mais detalhado destes doentes e consequentemente um tratamento mais adequado. Os autores discutem ainda os prováveis mecanismos patológicos dos achados imagiológicos.

Palavras-chave: *Lupus eritematoso sistémico, sistema nervoso central, ressonância magnética*

SUMMARY

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Imaging of Central Nervous System involvement by Magnetic Resonance

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) can develop dysfunction of the central nervous system (CNS) and have several neurologic syndromes with heterogeneous pathogenic mechanisms. The most common neurologic manifestations of SLE are organic mental syndromes, functional psychoses and seizures.

Methods: We retrospectively reviewed the magnetic resonance imaging (MRI) of SLE patients with CNS involvement followed in S. João Hospital Rheumatology clinic. Only patients with abnormal MRI were selected.

Results: In 42 patients studied there were 22 (52,4%) cases with abnormal MRI. Patient's

age ranged between 20 and 63 years (mean 35,6). All were females. MRI showed multiple periventricular white matter lesions in 16 cases (68,2%) and cerebral infarctions in 3 cases (13,6%). There were atrophic changes in 4 cases (18,2%) and cerebral hemorrhage in 2 cases (9,1%). There was a case (4,5%) of transverse myelitis associated with acute optic neuritis (Devic's syndrome) and 1 case (4,5%) of predominantly posterior white matter signal abnormalities (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome).

Conclusion: This study confirms MRI importance on in identifying and characterizing CNS abnormalities, which contributes to better investigation and management of these patients. The authors discuss etiological possibilities of the different imagiological findings.

Key words: *Systemic lupus erythematosus, central nervous system, magnetic resonance imaging*

INTRODUÇÃO

Os doentes com lupus eritematoso sistémico (LES) podem desenvolver disfunção do sistema nervoso central (SNC), manifestando diferentes síndromes neuro-psi-quíatrics. A sua incidência não está firmemente estabelecida, variando entre os 14 a 75%, dependendo da população estudada e dos critérios de inclusão utilizados, observando-se dificuldade em definir quais as alterações que devem ser atribuídas directamente ao LES, ou quais são secundárias ao tratamento efectuado ou a outras patologias associadas¹⁻⁵. Em 1999, o Colégio de Reumatologia Americano estabeleceu critérios para uniformizar a classificação das alterações neuro-psi-quíatrics nos doentes com LES, os quais foram utilizados na selecção dos doentes para o nosso estudo⁶. As alterações neuro-psi-quíatrics surgem como episódio inaugural de LES em 5 a 10% dos casos⁷, estando associadas a uma taxa de mortalidade que varia entre 7 a 40% dos casos, dependendo da manifestação principal^{8,9}, e condicionam défices neurológicos transitórios ou permanentes, com redução da qualidade de vida destes doentes^{10,11}. As alterações neuro-psi-quíatrics mais frequentes são as cefaleias, alterações do humor e convulsões, seguidas de quadros de meningite e atingimento dos nervos cranianos, e menos frequentemente, alterações do movimento e do sistema nervoso periférico¹². Quando surgem eventos isquémicos deve investigar-se a associação com o síndrome antifosfolípido.

Neste artigo os autores fazem uma revisão dos achados imagiológicos do envolvimento do SNC no LES e discutem os prováveis mecanismos patológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os autores efectuaram uma revisão retrospectiva dos estudos do SNC por RM efectuados a doentes com LES e manifestações neuro-psi-quíatrics, seguidos numa Consulta de Reumatologia do Hospital de S. João. A selecção foi limitada aos casos que apresentavam alterações na RM. Os doentes com manifestações neuro-psi-quíatrics sem alterações imagiológicas foram excluídos deste estudo.

RESULTADOS

De 42 doentes estudados foram seleccionados 22 doentes (52,4%) (Quadro I), com idades compreendidas entre os 23 e 60 anos, sendo a idade média de 35,6 anos. Todos os doentes eram do sexo feminino. Em 15 casos (68,2%) a RM cerebral demonstrou múltiplas lesões na substância branca periventricular, hiperintensas nas ponderações T2 e FLAIR, e em três casos (13,6%) visualizaram-se áreas de enfarte isquémico. A presença de alterações atróficas verificou-se em quatro casos (18,2%) e em dois doentes (9,1%) observou-se hemorragia cerebral. Houve ainda um caso (4,5%) de mielite transversa associada a nevríte óptica aguda (síndrome de Devic) e um caso (4,5%) de alteração de sinal na substância branca de predomínio no território vascular vértebro-basilar, inserido num quadro de encefalopatia posterior reversível.

DISCUSSÃO

Apesar do desenvolvimento das novas técnicas de imagem, a imagem por RM continua a ser considerado o

Quadro I – Tipo e topografia das lesões

Caso	Idade/ Sexo	Diagnóstico de LES (na apresentação)	Síndrome anti- fosfolipídeo	Tipo e topografia das lesões
1	63 / F	Conhecido	Negativo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
2	35 / F	Conhecido	Positivo	Enfarte isquêmico peri-silviano esquerdo
3	52 / F	Conhecido	Negativo	Enfarte isquêmico occipital direito
4	43 / F	Conhecido	Positivo	Lesão hemorrágica frontal direita
5	46 / F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
6	22/ F	Desconhecido	Negativo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
7	23/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
8	27/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr. e subcortical
9	20/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
10	30/F	Conhecido	Positivo	Áreas hiperintensas em T2 parieto-occipitais bilaterais
11	30/F	Conhecido	Positivo	Enfarte isquêmico tálamo-capsular direito
12	34/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr. e subcortical
13	27/F	Desconhecido	Negativo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
14	45/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr. e atrofia córtico-subcortical
15	45/F	Conhecido	Negativo	Hipersinal em T2 e hipossinal em T1 medular em C2-C6 e T1-T3
16	45/F	Conhecido	Negativo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr. e atrofia córtico-subcortical
17	30/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
18	37/F	Conhecido	Negativo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.
19	23/F	Conhecido	Negativo	Atrofia córtico-subcortical
20	23/F	Conhecido	Negativo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr. e subcortical
21	37/F	Conhecido	Negativo	Lesão hemorrágica temporal esquerda
22	47/F	Conhecido	Positivo	Focos hiperintensos em T2 e FLAIR na substância branca periventr.

exame de eleição no estudo dos doentes com LES com manifestações neuro-psiquiátricas^{13,14}. A incidência de alterações imagiológicas na RM varia, conforme as séries, entre 50% e 70%^{12,15,16}. Os achados mais frequentes são a presença de focos hiperintensos nas ponderações T2 e FLAIR, na substância branca periventricular e subcortical, descritos em 15 a 70% dos casos, estando na nossa casuística presentes em 68% dos casos (Figuras 1 a,b)^{12,14}. Dados histopatológicos indicam que estas lesões traduzem pequenas lesões isquémicas secundárias a vasculopatia degenerativa de pequenos vasos e, mais raramente, a fenómenos inflamatórios^{17,18}.

A vasculite e o estado de hipercoagulabilidade, particularmente na presença de um síndrome antifosfolipídeo (SA), são considerados como factores predisponentes

para a ocorrência de enfartes isquémicos¹⁹. Há vários estudos que comparam doentes com LES com e sem SA que mostram maior frequência e extensão dos eventos isquémicos nos primeiros (75% vs 44%)^{17,20}. Na nossa série dois dos três doentes com enfartes isquémicos apresentavam SA (Figura 2).

As alterações atróficas são também um achado frequente nestes doentes (Figura 3), descritas em 65% dos casos²¹. A atrofia cerebral é um aspecto difícil de quantificar, devendo ser avaliada em função da idade do doente e da presença de terapêutica com corticóides²². Alguns autores consideram ainda a presença de micro-enfartes uma possível causa da atrofia cerebral²³. No nosso estudo, em três dos quatro doentes a atrofia cerebral surge associada a lesões hiperintensas nas ponderações

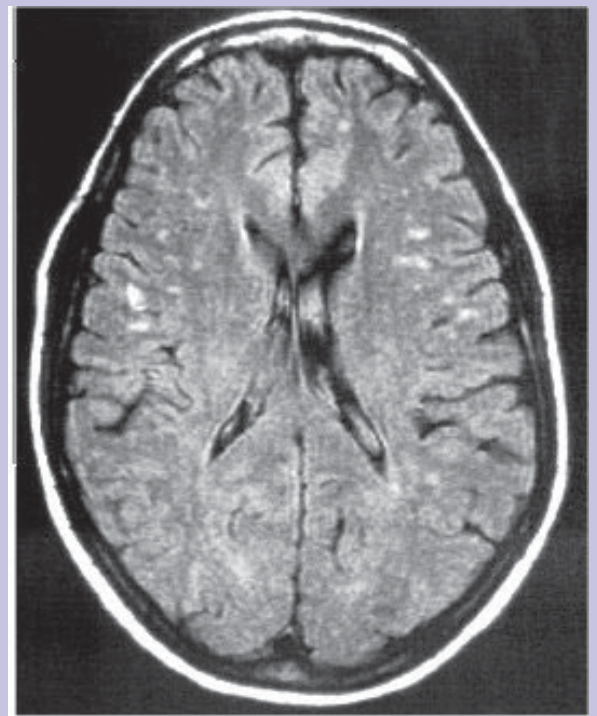
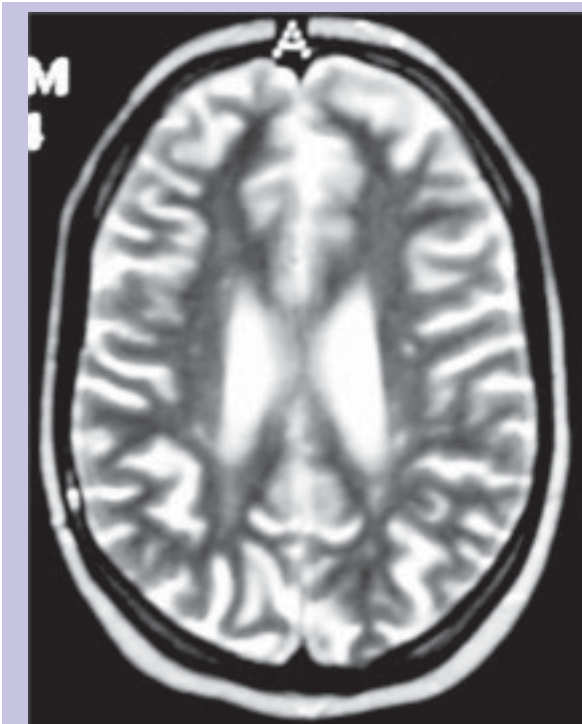


Fig. 1 – Caso 16, 45 anos (a) e caso 9, 20 anos (b). Planos axiais T2 (a) e FLAIR (b): presença de focos hiperintensos na substância branca periventricular e subcortical.

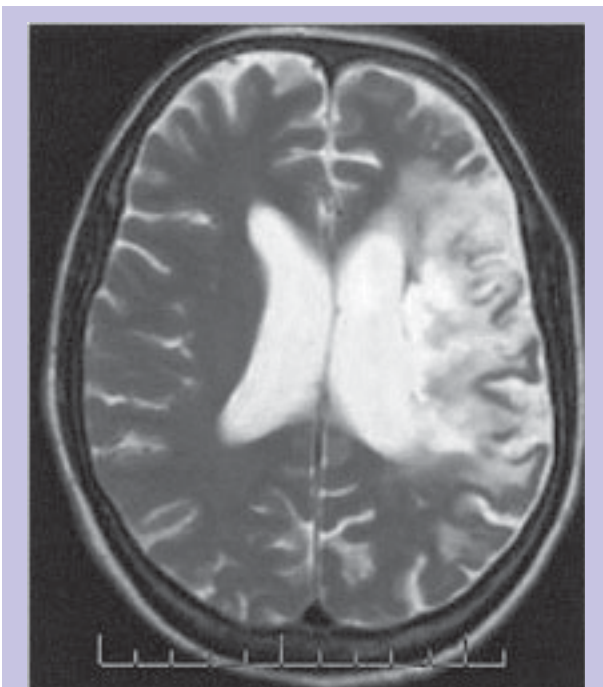


Fig. 2 – Caso 2, 35 anos. Plano axial T2: área hiperintensa peri-silviana esquerda, córtico-subcortical, compatível com enfarte isquêmico.

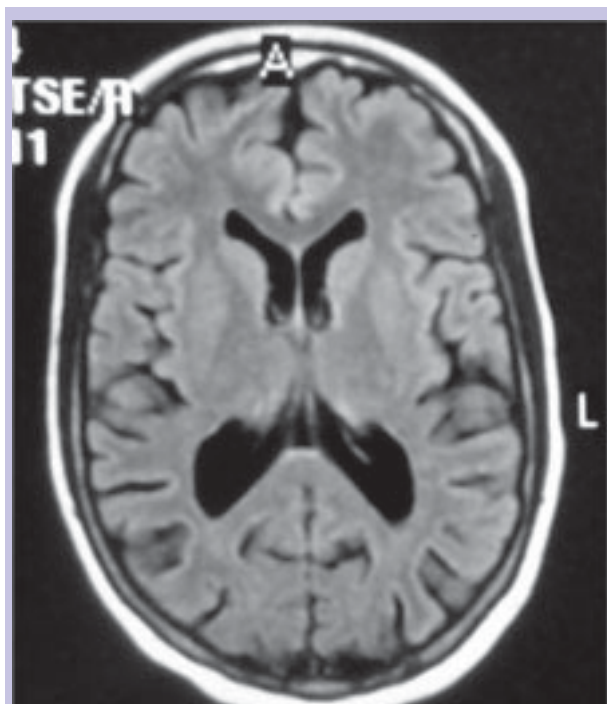


Fig. 3 – Caso 19, 23 anos. Plano axial FLAIR: acentuação dos sulcos corticais e do sistema ventricular, a traduzir atrofia córtico-subcortical.

T2 na substância branca periventricular (Figura 1 a), achado também frequente na literatura¹¹.

As lesões hemorrágicas ocorrem habitualmente devi-

do a coagulopatias inerentes ao LES ou como consequência de terapêuticas anti-coagulantes¹⁹. Há autores que consideram que a fragilidade vascular devido a vasculite

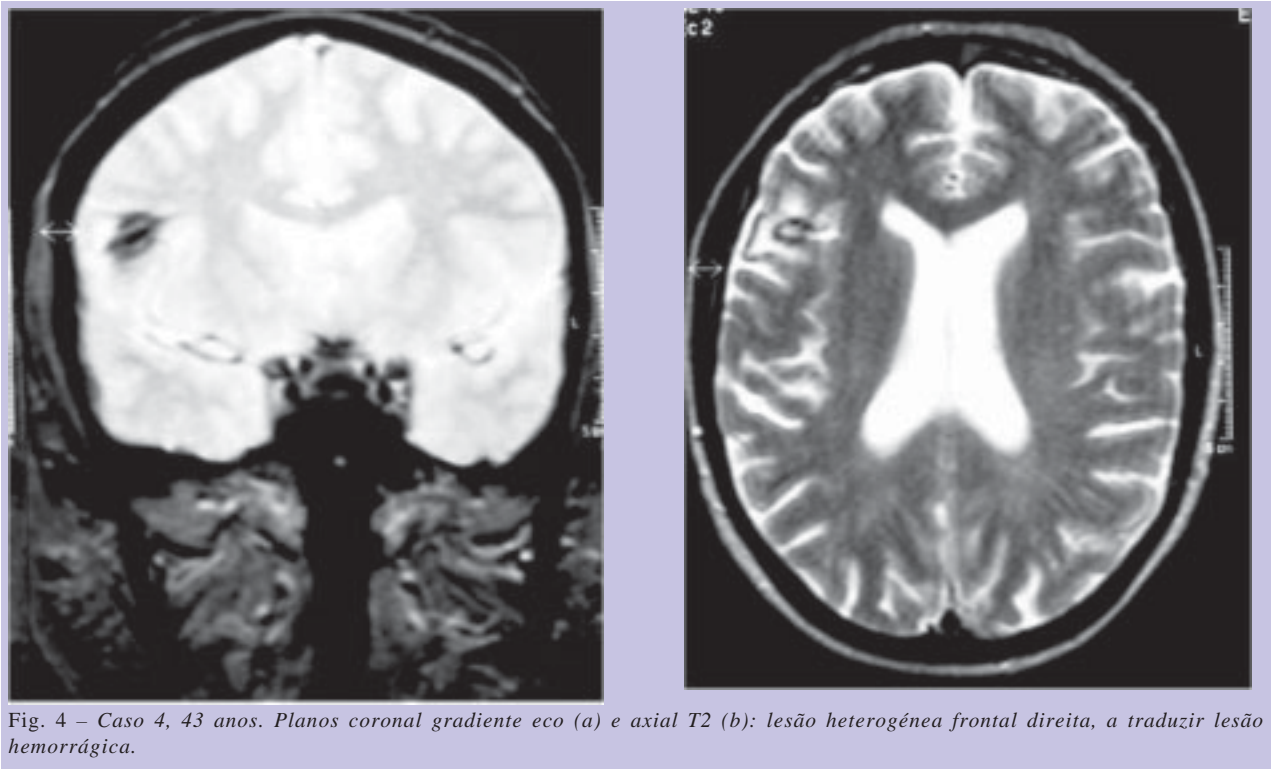


Fig. 4 – Caso 4, 43 anos. Planos coronal gradiente eco (a) e axial T2 (b): lesão heterogênea frontal direita, a traduzir lesão hemorrágica.

também poderá estar implicada, ocorrendo nestes casos micro-hemorragias (Figuras 4 a,b)²⁴.

A mielite transversa nos doentes com LES é por si só uma entidade rara e grave, com uma incidência de 1-2%; a sua associação com nevrite óptica é ainda mais rara²⁵. A associação destas duas entidades foi descrita pela primeira vez no século XIX e foi denominada neuromielite óptica ou síndrome de Devic, sendo considerada por alguns autores como uma forma de Esclerose Múltipla²⁶. No entanto há várias referências na literatura de casos em doentes com LES, alguns dos quais em que se associa um SA, como no caso da doente da nossa casuística (Figuras 5 a,b)^{27,28}. A natureza das lesões mantém-se incerta pensando-se que poderão estar implicados fenómenos trombóticos/isquémicos, bem como imunológicos/inflamatórios. Um tratamento precoce com corticóides, imunossuppressores, plasmaférese, imunoglobulinas ou anticoagulantes poderá ser eficaz, mas habitualmente as lesões são refractárias ao tratamento, apresentando mau prognóstico, com uma taxa de mortalidade de 33 %²⁸.

A encefalopatia posterior reversível é um síndrome clínico-imagiológico, descrito pela primeira vez em 1996, associado a hipertensão arterial, insuficiência renal crónica, tratamento imunossupressor ou eclâmpsia puerperal²⁹. A sua associação com doenças autoimunes, nomeadamente com LES, é rara^{30,31}. As principais manifestações clínicas são cefaleias, alterações do estado de consciên-

cia e da visão, convulsões e défices motores, presentes na doente da nossa série. Imagiologicamente caracteriza-se pela presença de alterações na substância branca de predomínio nas regiões parieto-occipitais, eventualmente com extensão para a substância cinzenta adjacente (áreas hipodensas nas imagens de TC e hiperintensas nas ponderações T2 nos estudos de RM – Figura 6 a), estando também descrito o envolvimento do tronco cerebral, cerebelo e núcleos da base, menos frequentemente^{29,32}. Pensa-se que estas alterações surgem devido à perda da auto-regulação vascular cerebral, ocorrendo edema vasogénico devido a vasodilatação arterial, lesão da barreira hemato-encefálica e aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de fluido para o espaço intersticial. As regiões parieto-occipitais são predominantemente atingidas devido à circulação posterior ter uma menor inervação simpática comparativamente à circulação carotídea^{29,33}. O seu diagnóstico deve ser o mais precoce possível, requerendo tratamento imediato da hipertensão e das convulsões, obtendo-se uma reversão completa ou parcial das lesões. Nos doentes com doenças auto-imunes os fármacos imunossuppressores, muitas vezes usados nas exacerbações da patologia de base, são potencialmente perigosos condicionando agravamento das lesões, devendo inclusivamente serem suspensos ou reduzidos^{30,33}.

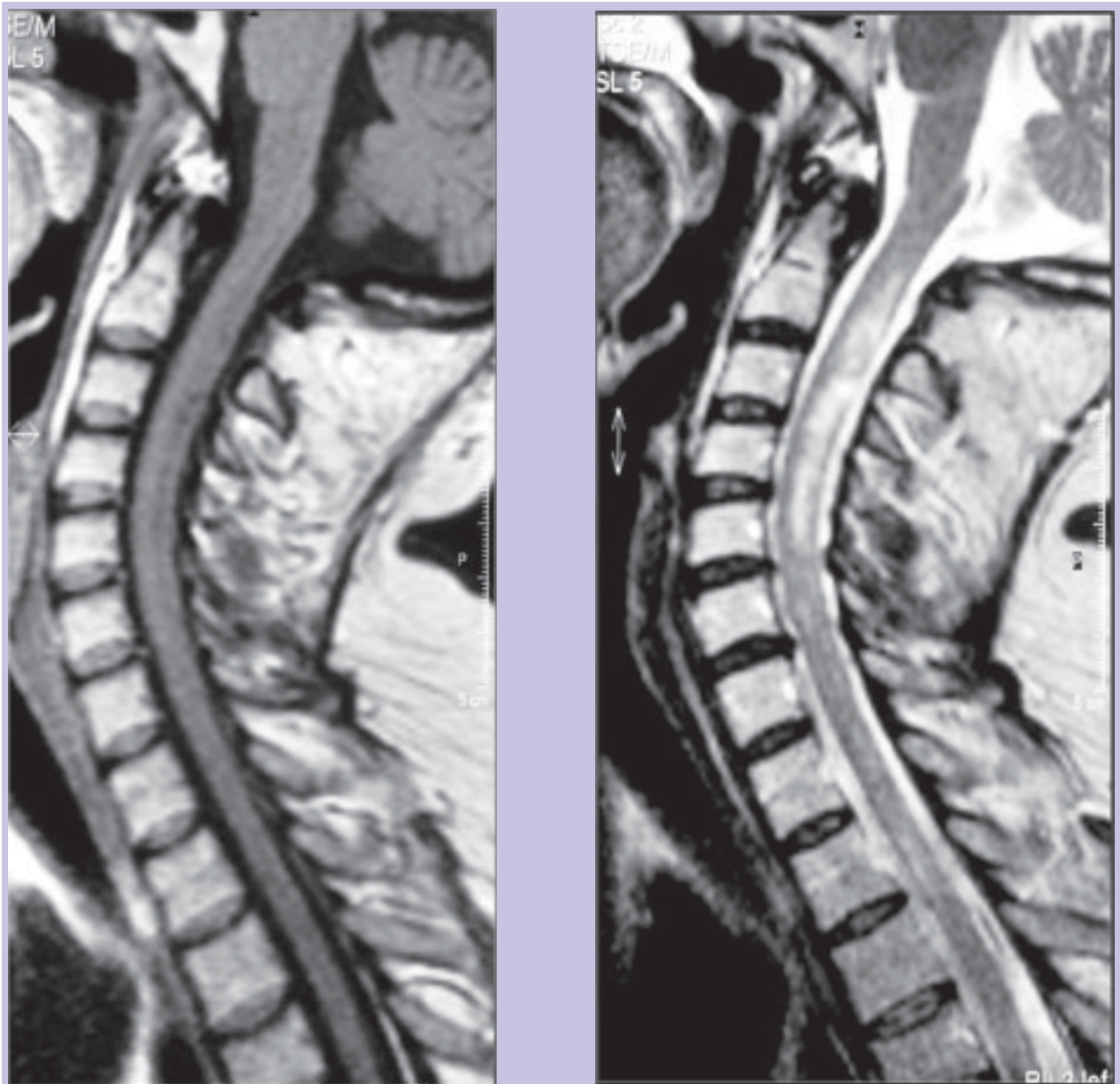


Fig. 5 – Caso 15, 45 anos. Planos sagitais T1 (a) e T2 (b): discreto alargamento e alteração de sinal medular (hipossinal em T1 e hipersinal em T2) ao nível de C2-C6 e T1-T3.

CONCLUSÃO

A RM é o exame de eleição no estudo dos doentes com LES com alterações neuro-psiquiátricas, possibilitando o diagnóstico precoce e consequentemente um tratamento adequado. Apesar dos mecanismos patológicos das lesões cerebrais nestes doentes não estarem claramente definidos, existem várias teorias que os tentam explicar, para as quais a imagem por RM também assume um papel importante.

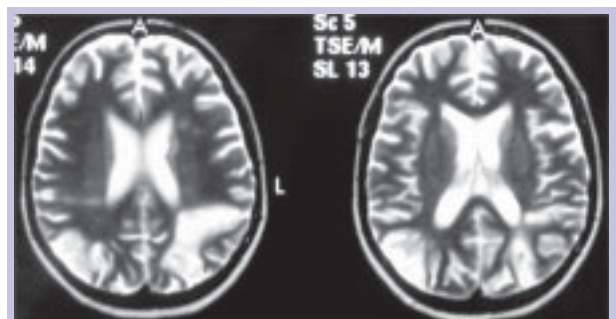


Fig. 6 – Caso 10, 30 anos. Planos axiais T2: áreas hiperintensas parieto-occipitais bilaterais, córtico-subcorticais.

BIBLIOGRAFIA

1. ADELMANDC, SALTIEL E, KLINENBERG JR: The Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: na overview. *Semin Arthritis Reum* 1986;15:185-99
2. BRUYN GA: Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995;54:159-67
3. BREY RL, HOLLIDAY SL, SAKLAD AR: Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurol* 2002;58:1214-1220
4. McNICHOL JM, GLYNN D, MONGEY AB, HUTCHINSON M, BRESNIHANB: A prospective study of neurophysiologic, neurologic and immunologic abnormalities in systemis erythematosus lupus. *J Rheumatol* 1994; 21:1061-106
5. VAM DAM AP: Diagnosis and pathogenesis on CNS lupus. *Rheumatol Int* 1991;11:1-11
6. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608
7. O'CONNOR J, MUSCHER D: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 150 cases. *Arch Neurol* 1966;14:1475-95
8. WARD MM, PYUN E, STUDENSKI S: Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch intern Med* 1996;156:1337-44
9. MITSIAS P, LEVINE SR: Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurol* 1994;44:385-93
10. HANLY JG, McCURDY G, FOUGERE L, DOUGLAS JA, THOMPSON K: Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-2162
11. CARBOTTE RM, DENBURG SD, DENBURG JA: Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:357-64
12. COTTON F, BOUFFARD-VERCELLI J, HERMIER M et al: MRI of central nervous system in a serie of 58 systemic lupus erythematosus patients with or without overt neuropsychiatric manifestations. *La Revue de Médecine Interne* 2004;25:8-15
13. HUIZINGA TWJ, STEENS SCA, van BUCHEM: Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Reumathol* 2001;13:383-8
14. GOVONI M, CASTELLINO G, PADOVAN M, BORRELLI M, TROTTA F: Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:149-158
15. GONCALEZ-CRESPO MR, BLANCO FJ, RAMOS A, CIRUELO E, MATEO I LOPEZ PINO MA: Magnetic resonance and computed tomographic imaging in evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1995;34:1055-60
16. BELL CL, PARTINGTON C, ROBBINS M, GRAZIANOF, TURSKI P, KORNGUTH S: Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34:432-41
17. SIBBITT WL, SIBBITT RR, BROOKS WM: Neuroimaging in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis & Reum* 1999;42:2026-38
18. BROOKS WM, SABET A, SIBBITT WL et al: Neurochemistry of brain lesions determined by spectroscopic imaging in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:2323-9
19. GRAHAM JW, JAN W: MRI and brain in systemic lupus erythrmatosus. *Lupus* 2003; 12, 891-896.
20. LEVINE SR, BREY RL, JOSEPH CL, HAVSTAD S: Risk of recurrent thrombo-embolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23(suppl 1):129-32
21. JANSEN MC, BRANT-ZADVADSKI MN, JACOBS BC: Ischemia. In Stark DD and Bradley Jr, WG eds. *Magnetic resonance imaging: Volume 3*. St. Louis, MO: MOsby, 1999:1270-1271
22. BENTSON J, REZA M, WINTER J, WILSON G: Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *J Comp Tomogr* 1978; 2:16-23
23. McCUNE WJ, MacGUIRE A, AISEN A, GEBARSKI S: Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988;31:159-66
24. ELLIS SG, VERITY MA: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases. *Arthritis Rheum* 1979; 8:212-21
25. OPPENHEIMER S, HOFFBRAND BI: Optic neuritis and myelopathy in systemic lupus erythematosus. *Can J NeurolSci* 1986;13:129-132
26. WEINSHENKER BG: Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet* 2003;361:889-90
27. MARGAUX J, HAYEM G, MEYER O, KAHN MF: Systemic lupus erythematosus with optical neuromyelitis (Devic's syndrome). A case with a 35-year follow-up. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:102-5
28. GIBBS NA, MORONEY J, FOLEY-NOLAN D, O'CONNELL PG: Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatol* 2002;41:470-7
29. HINCHEY J, CHAVES C, APPIGNANI B, BREEN J, PAO L, WANG A: A reversible leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500
30. DONNAN GA: Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Lancet* 1996;3341744-46
31. LAGUNA P, MARTIN T, MARCHENA MJ, MOYA M: Posterior leukoencephalopathy reversible syndrome secondary to panarthritis nodosa. *Med Clin* 1997;109:397-8
32. SCHWARTZ RB, JONES KM, KALINAP et al: Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR* 1992;159:379-83
33. PRIMAVERA A, AUDENINO D, MAVILIO N, COCITO L: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:543-37