

Manifestações Neuropsiquiátricas no Lupus

Eritematoso Sistémico - A propósito de um caso clínico

Sandra Almeida*; Alice Luís**; António Gamito***; Fernanda Paixão Duarte****; Luís Dutschmann*****; Teresa Maia*****

Resumo:

O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, que evolui por surtos. É caracterizada por períodos de relativa quiescência e outros de exacerbação e pode envolver vários órgãos ou sistemas.

A propósito de uma mulher jovem com um quadro clínico de delírium, revêem-se os dados existentes na literatura sobre as manifestações neuropsiquiátricas do LES.

Palavras-chave: Lúpus; Delírium; Manifestações neuropsiquiátricas.

ABSTRACT:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease of unknown etiology, with episodic course. It is characterized by periods of relative quiescence and periods of exacerbations which may involve any organ or system.

About a young woman with a clinical delirium state, we revised the clinical neuropsychiatric features of SLE in the literature.

Key-words: Lupus; Delirium; Neuropsychiatric Features.

CASO CLÍNICO

Mulher de 31 anos, raça negra com diagnóstico de Lupus Discóide em Maio de 1999 medicada com corticoides e hidroxicloroquina com alívio sintomático.

Três meses depois, a doente passa a ser seguida na consulta de Doenças Auto-imunes do Hospital Fernando Fonseca (HFF) apresentando, nessa altura, critérios para Lupus Eritematoso Sistémico: Lesões cutâneas, alopecia, artralgias, manifestações

hematológicas (leucopénia /linfopénia / anemia normocítica e normocrómica) e manifestações imunológicas (ac.anti SM; anti SSA +; ANA + (1/320). A doente havia interrompido a medicação por se encontrar grávida.

A gravidez decorreu sem complicações, mantendo-se a doente parcialmente assintomática, apenas com uma intercorrência / internamento às 19 semanas, por suspeita de pericardite aguda, tendo feito prednisolona nesse período. O parto foi eutócico e de termo em Janeiro de 2000. Retoma a corticoterapia - 30mg/dia.

Duas semanas depois, é reinternada por agudização da doença com anemia hemolítica auto-imune, sépsis a estafilococos epidermis e nefrite lúpica. Iniciou nesta altura pulsos de metilprednisolona e antibioterapia.

Manteve-se parcialmente assintomática até Setembro de 2003 altura em que se agravam os sintomas de vasculite e artralgias. A prednisolona foi aumentada de 10 para 25mg/dia.

Em Novembro de 2003 é novamente internada em estado confusional agudo com turvação da consciência, desorientação tempororo-espacial e flutuações da atenção, agitação psicomotora muito acentuada, ciclo sono-vigília desorganizado com flutuações durante o dia e mais marcadas à noite, falsos reconhecimentos, alucinações visuais, delírium onírico, febril (38°C) e fervores crepitantes bilaterais à auscultação. Analiticamente Hb: 10,3 g/dl; trombocitopénia; CK: 23336 U/L; LDH: 2369 U/L, alterações da função hepática, hipocaliémia: 3,3 mEq/l. Nesse dia foi pedido o apoio da psiquiatria de urgência, tendo sido medicada com prometazina 50mg, com remissão parcial da agitação psicomotora. Posteriormente e em internamento, foi igual-

mente pedida a colaboração da psiquiatria de ligação. Fez-se um ajuste apertado e quase diário do haloperidol, chegando a fazer doses de 20mg/dia. Inicialmente foi medicada com corticoterapia em doses alta sem melhoria do quadro clínico e com normalização dos valores analíticos.

Posteriormente reduziram-se os corticóides, tendo feito pulsos de ciclofosfamida seguidos de imunoglobulina IV. Desde essa altura, a doente foi melhorando gradualmente o seu estado clínico. Ao longo do tempo, foi obedecendo a ordens simples e reconhecendo objectos, atribuindo significados, reconhecendo familiares. Progressivamente recupera o estado de vigília e consecutivamente houve uma melhoria do curso/conteúdo do pensamento e discurso, da atenção e orientação. A TAC-CE e RM-CE mostraram uma atrofia cortical difusa. A angioressonância cerebral não revelou alterações grosseiras compatíveis com vasculite. O Liquor (LCR) não apresentou alterações.

Sem dados relevantes nos antecedentes pessoais e familiares. Tem alta assintomática com diagnóstico de manifestações neuropsiquiátricas do LES, estado confusional agudo com sintomas psicóticos.

À observação actual apresenta indiferença e negação da gravidade dos sintomas. Remete as dificuldades para a incapacidade física. Amnésia lacunar para o acontecimento.

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

O LES é uma doença autoimune multissistémica crónica caracterizada por períodos de exacerbação e de remissão. Formam-se auto-anticorpos patogénicos e imunocomplexos (anticorpos-complemento) que se depositam e lesam as células e

tecidos do próprio organismo²⁰. O sistema imunitário perde a capacidade de diferenciar entre células estranhas e as próprias células e tecidos. Todos os tecidos e órgãos podem ser envolvidos de forma não previsível e em várias combinações^{1,2,3,6}. Em 1982 foram revistos os critérios de LES que desde essa altura, apresentam 96% de especificidade e de sensibilidade para o diagnóstico da doença³ – Quadro I.

A sua prevalência é de 1 em 1000 habitantes e a sua etiologia é desconhecida. Parece existir um componente hereditário significativo tendo em conta que a concordância entre os gémeos homozigóticos é elevada relativamente aos dizigóticos. Existem teorias que apontam para uma causa hormonal visto a doença ser cerca de sete a nove vezes mais frequente na mulher em idade reprodutiva. Os factores ambientais parecem ter algum peso no desencadear das exacerbações, por existir uma maior sensibilidade à radiação ultravioleta³. É mais frequente e mais severa na raça negra^{4,6}.

Desde a primeira descrição de estupor e coma numa doente com LES por Hebra e Kaposi em 1875⁷, muitas outras manifestações neuropsiquiátricas (MNP-SLE) foram descritas na literatura. Estas manifestações podem aparecer como episódio inaugural ou durante o curso da doença^{8,9}. Parecem não estar relacionadas com a agudização da doença, aparecendo nos períodos de relativa quiescência (Sibley, 1992; Ward, 1991) e pode aparecer uma única MNP-SLE ou várias no mesmo indivíduo.

Esta diversificação na apresentação, levanta muitas vezes, problemas de diagnóstico diferencial, sobretudo quando o episódio inaugural é uma manifes-

Criterion	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema. Flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling or effusion
6. Serositis	a) Pleuritis – convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion or b) Pericarditis – documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria greater than 0,5 grams per day or greater than 3+ if quantitation not performed or b) cellular casts – may be red cell, haemoglobin, granular, tubular or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures – in the absence of drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance or b) Psychosis – in the absence of drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance

9. Hematologic disorder	a) hemolytic anemia – with reticulocytosis or b) leucopenia – less than 4,000/mm ³ total on 2 or more occasions or c) lymphopenia – less than 1,500/mm ³ on 2 or more occasions or d) Thrombocytopenia – less than 100,000/mm ³ in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	a) positive LE cell preparation or b) Anti-DNA antibody to native DNA in abnormal titer or c) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen or d) False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Antinuclear antibody	Abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in absence of drugs known to be associates with "drug-induced lupus" syndrome

Quadro 1: Revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus

tação neuropsiquiátrica (Tola, 1992) ou é um surto psicótico com catatonía (Lanham, 1985).

Ao longo do tempo são encontradas designações na literatura como vasculite lúpica, cerebrite lúpica, neurolupus e lupus do SNC. O termo "lupus do SNC" não é o mais adequado, tendo em conta que o sistema nervoso periférico também pode estar envolvido. O "neurolupus" não inclui as manifestações psiquiátricas da doença. Os termos "cerebrite ou vasculite lúpica" implicam um

processo inflamatório que não está presente a maioria das vezes.

O termo "manifestações neuropsiquiátricas do LES" parece ser o mais apropriado até à data.

A prevalência das MNP-SLE varia consideravelmente consoante os estudos, indo desde os 14-75% até dados mais restritos que apontam para 25 a 50%. Este facto poderá dever-se à falta de unificação de critérios e de nomenclatura²⁴.

Em 1979, Kassan e Lockshin foram os primeiros a

proponer um sistema classificativo com algumas dimensões descritivas e cronológicas¹⁰. Em 1892 as convulsões e a psicose são englobadas na classificação do American College of Reumatology⁶. Em 1999 estes critérios foram revistos pelo American College of Reumatology e actualmente existem 19 síndromes enquadrados nas manifestações neuropsiquiátricas do LES¹¹ (quadro II).

A etiologia destas manifestações está muito pouco documentada e é hoje centro de atenção por parte dos investigadores. Estão descritas alterações por envolvimento cerebral directo com necrose fibrinóide e proliferação endotelial dos pequenos vasos com microtrombos e microenfartes por activação do Complemento. Parece não existir uma verdadeira vasculite porque a barreira hemato-encefálica tem a capacidade de filtrar os imunocomplexos. Os médios/grandes vasos parecem ser menos envolvidos. Existem, também, as alterações por envolvimento cerebral indirecto devido à urémia, alterações metabólicas, trombose cerebral devido à proliferação de uma vegetação / trombo cardíaco e pelo tratamento do LES (corticoterapia, analgésicos, anticonvulsivantes, antieméticos). Todavia, o mais comum é a existência de reacções de adaptação à doença crónica sem existir obrigatoriamente envolvimento cerebral orgânico^{12,13}.

Os quadros psiquiátricos do LES descritos na literatura são as perturbações de adaptação, as perturbações depressivas, as perturbações de ansiedade, os quadros psicóticos e as alterações cognitivas, para além daqueles provocados pela medicação *per se*^{11,12,13,23}.

As perturbações de adaptação são as mais frequentes, não implicam envolvimento cerebral

orgânico e estão relacionadas com adaptação à doença crónica. São mais comumente apresentadas com sintomas depressivos e de ansiedade^{11,13}.

As perturbações depressivas abarcam 40-45% das manifestações neuropsiquiátricas. Alguns estudos apontam para uma causa orgânica por coexistirem os sintomas depressivos e achados de neuroimagem na exacerbação da doença. Também o suicídio está associado a períodos de exacerbação da doença e a alterações no EEG. No entanto, outros estudos apontam para uma causa externa (factores psicossociais): falha dos mecanismos de adaptação à doença (correlação significativa com a fadiga, a dor e alterações da imagem corporal e aparência^{11,13}).

As perturbações de ansiedade isoladas são mais raras, aparecendo em 10% dos casos. Existem relatos de perturbações de pânico e sintomas da linha fóbica^{11,13}.

A patogénese destas perturbações supracitadas parece ainda pouco clara. Sabe-se que os factores psicossociais e de adaptação à doença têm uma grande importância. Possivelmente alguns doentes desenvolvem sintomas depressivos e de ansiedade primariamente por causa orgânica ou como resposta de adaptação à doença crónica ou ainda secundariamente à corticoterapia.

Os quadros psicóticos eram descritos, até recentemente, como estados psicóticos em estado claro de consciência e estados psicóticos em contexto de delirium. Com o aparecimento dos critérios de diagnóstico verificou-se que o episódio psicótico é raro (10%). Os sintomas psicóticos surgem mais frequentemente em contexto de desorientação

Central nervous system
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Demyelinating syndrome
Headache (including migraine and benign intracranial Hypertension)
Movement disorder (Chorea)
Myelopathy
Seizure disorders
Acute confusional state
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction
Mood disorder
Psychosis
Peripheral nervous system
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
Autonomic disorder
Mononeuropathy, single/multiplex
Myasthenia gravis
Neuropathy, cranial
Plexopathy
Polyneuropathy

Quadro II: Neuropsychiatric syndromes observed in systemic lupus erythematosus

(Rimon, 1988). O episódio psicótico pode aparecer ao longo do curso da doença mas, pode ser o episódio inaugural da doença o que levanta problemas de diagnóstico diferencial com a Perturbação delirante ou com a Esquizofrenia. Os sintomas psicóticos são geralmente da linha paranóide, podem existir ou não alterações da percepção e ter características atípicas com alterações do movimento, convulsões e alterações marcadas da memória.

As alterações cognitivas são alvo de estudos recentes. Aparecem na literatura dados muito variáveis que podem ser consequência de amostras heterogêneas e variação nos critérios de avaliação. Carbotte et al em 1986 descreve que 87% dos doentes com MNP-LES têm alterações cognitivas (AC) vs 42% sem MNP-LES. Gladman et al em 2000 referem que 43% do LES inativo tem AC. Assim, a relação entre MNP-LES e défices cognitivos parece ser fraca. A relação entre as exacerbações agudas e os défices cognitivos parece ser igualmente fraca. Parece existir alguma correlação com o ac anti-coagulante lúpico, com IgG+ e com o anticorpo anticardiolipina^{13,19}. Estas alterações cognitivas são flutuantes ao longo do curso da doença e consistem em lentificação psicomotora, alterações da atenção e concentração, alterações da memória, alterações na função executiva e alterações no planeamento de informação. Põem-se várias hipóteses etiológicas. Estas alterações podem ser secundárias a sintomas ou quadros psiquiátricos, muitas vezes estão relacionadas com maiores períodos de ansiedade na adaptação à doença ou podem se devido a causa orgânica *per se*^{16, 21, 22}. Relativamente ao diagnóstico, os exames comple-

mentares são pouco específicos e sensíveis. Podem ser, no entanto, importantes em termos de diagnóstico diferencial.

O título de anticorpos séricos não tem correlação com MNP-LES, à excepção de uma possível ligação com o anticorpo antifosfolípidos e anticorpo anti-ribossómico P 14.

A TAC-CE e a RMN-CE podem apresentar hiperdensidades subcorticais na substância branca mas, com fraca correlação com MNP-LES. A Angio RMN-CE revela apenas sinais de vasculite dos grandes vasos. A SPECT/PET com espectroscopia pode apresentar diminuição do fluxo cerebral e do metabolismo cerebral^{17,18,25}.

Existem algumas perturbações psiquiátricas que podem ser provocadas pela medicação, sobretudo com os corticóides tais como irritabilidade, insónia, sintomas depressivos, estados maníacos e episódios psicóticos. Estudos recentes afirmam que os corticóides, tornam as células do hipocampo mais vulneráveis à neurotoxicidade o que pode justificar alterações moderadas mas, reversíveis da memória^{15,16}.

Em conclusão, existe uma panóplia de quadros psiquiátricos que podem surgir no início ou ao longo da evolução do LES. O maior desafio será conseguir determinar se se trata de uma manifestação psiquiátrica oriunda de disfunção orgânica provocada pelo LES ou se, por outro lado, se trata de uma reacção de ajustamento à doença crónica. Do nosso ponto de vista, as reacções de ajustamento à doença crónica são claramente mais frequentes do que o envolvimento cerebral orgânico propriamente dito, tendo em conta que se trata de uma doença de evolução crónica com necessidade de

tratamento contínuo e de reorganização da vida por parte do doente.

Bibliografia

1. Hoehberg HC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:17-39.
2. Parke A, Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus. In Katz WA, ed. *Diagnosis and management of rheumatic diseases*. Philadelphia; JB Lipencott Co. 1998: 448-66.
3. Tan EM, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
4. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35:248-54.
5. Young D.A., Davila R., Scher H., 1993. Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 10, 117-124. *et al.*
6. American college of rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999; 42. Nº 9. 1785-96.
7. Hebra F, Kaposi M. On disease of the skin including the exanthema. Vol. IV. Tay W, editor/translator. London: the New Sydenham Society; 1875.p.14-47.
8. Ward MM, Sudenski S. The time course of acute psychiatric episodes in SLE. *J Rheumatol* 1991;18 :535-9.
9. Van AP *et al.* Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* 1994; 14: 57-62.
10. Kassan SS, Lockshin MD. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: the need for classification. *Arthritis Rheum* 1979;22:1382-5.
11. ACR ad HOC Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
12. Rundell J.R., Wise M.G. *Textbook of consultation-liaison Psychiatry*. The American Psychiatry Press, Washington D.C. 1996.
13. Yudofsky SC, Hales RE. *Textbook of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. The American Psychiatric Publishing, fourth edition. 2002.
14. Lee-Suan T, Isenberg DA. Antiribosomal P Protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37:307-15.
15. Wolkowitz OM, *et al.* Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997. 823:81-96
16. Iverson GL, Anderson KW. The etiology of Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1994; 23:277-82.
17. Bell CL *et al.* Magnetic Resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34: 432-41.
18. Jacobs L, *et al.* Central Nervous System Lupus Erythematosus: The Value of Magnetic Resonance Imaging. *The J rheumatology* 1988; 15:601-6.
19. Fields RA *et al.* Neuropsychiatric lupus erythematosus, cerebral infarctions and anticardiolipin antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990; 49:114-117.

20. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
21. Carbotte RM et al. Cognitive deficit associates with rheumatic diseases: Neuropsychological perspectives. 1995;38: 1363-1374.
22. Carbotte RM et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease.
23. Guy's Hospital, London. Cerebral lupus. *The Lancet* 1994;343:579-82.
24. Sibley JT et al. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:47-52.
25. Kovacs J et al. The use of single emission computerized tomography in neuropsychiatric LES: A pilot study. *J Rheumatol* 1995;22: 1247-53.
26. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 159-167.
27. Correia J, et al. Manifestações Neuropsiquiátricas e vasculares no Lupus Eritematoso Disseminado. *Acta Médica Portuguesa*. 1991;4:160-161.