



UNICAMP

LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

SUBSÍDIOS PARA O DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO ENVOLVIMENTO
NEUROPSIQUIÁTRICO NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

° DETERMINAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA,
ANTIGANGLIOSÍDEOS E ANTIGALACTOCEREBROSÍDEOS

Campinas-SP

1987

C823s

8874/BC

Este Exemplo corresponde a versão
final da Tese de Doutorado Apresentada
pela Médica Lillian Tereza Le Costallat à
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP na
Data de 06 de novembro de 1987.

LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT Campinas, 06 novembro 87

Prof. Dr. Adil Muhib Samara

- Orientador -



**SUBSÍDIOS PARA O DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO ENVOLVIMENTO
NEUROPSIQUIÁTRICO NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

° DETERMINAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA,
ANTIGANGLIOSÍDEOS E ANTIGALACTOCEREBROSÍDEOS

*Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obten
ção do grau de Doutor.*

Orientador: Prof. Dr. Adil Muhib Samara

Campinas - São Paulo

1987

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

- À memória de meu pai, **Fernando**, que me deixou o precioso exemplo do trabalho, da honestidade e da dignidade.

- À minha mãe, **Ondina**, por seu apoio incondicional em todos os momentos.

- Ao **Luciano**, e às minhas filhas, **Fernanda** e **Beatriz**, por seu amor e sua compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof.Dr.Adil Muhib Samara*, orientador e amigo, pelo seu apoio e incentivo constantes.

Ao *Dr.Ricardo Manoel de Oliveira*, Chefe do Laboratório de Investigação em Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP que tornou possível a realização deste trabalho.

Aos amigos da Disciplina de Reumatologia da UNICAMP, *Prof.Dr. João Francisco Marques Neto, Dra. Sandra Regina Muchinechi Fernandes, Dra. Maria Domitila Menezes De Napoli, Dr. Manoel Bértolo*, Residentes e Ex-Residentes por sua cooperação imprescindível.

À Farmacêutica *Marisa dos Reis*, à Biologista *Cleonice Bueno*, ao *Dr. Mittermayer Barreto Santiago* e demais integrantes do Laboratório de Investigação em Reumatologia da USP por sua inestimável colaboração.

Aos colegas reumatologistas da PUCAMP pelo auxílio na coleta de dados.

Ao *Prof.Dr. Marcelo de Carvalho Ramos* pela análise estatística dos dados.

À *Dra. Elisabeth M.A. Barasnevicius Quagliato* pela revisão do texto.

À *Sra. Sonia Maria Oliveira Pacheco Tedeschi* por sua dedicação e desempenho.

S U M Á R I O

	página
I - INTRODUÇÃO.....	1
1. Histórico.....	1
2. Considerações Gerais.....	2
3. Quadro Clínico.....	5
3.1. Manifestações Neurológicas.....	5
3.1.a. Convulsão.....	5
3.1.b. Comprometimento de Nervos Cranianos.....	7
3.1.c. Neuropatia Periférica.....	8
3.1.d. Hemiparesia.....	9
3.1.e. Mielite Transversa.....	9
3.1.f. Outros Achados.....	10
3.2. Manifestações Psiquiátricas.....	11
3.2.a. Quadros Orgânicos.....	11
3.2.b. Eventos Secundários à Corticoterapia.....	12
3.2.c. Quadros Funcionais.....	13
4. Alterações Anátomo-patológicas.....	13
5. Exames Complementares.....	15
5.1. Líquido Céfalorraquidiano (LCR).....	16
5.2. Eletroencefalograma (EEG).....	18
5.3. Potenciais Evocados.....	18
5.4. Mapeamento Cerebral.....	18
5.5. Angiografia.....	19
5.6. Tomografia Computadorizada Cerebral (TCC).....	19
5.7. Ressonância Nuclear Magnética.....	20
6. Alterações Imunológicas: Auto-anticorpos.....	20
6.1. Anti-DNA.....	20
6.2. Anti-Sm.....	21
6.3. Anticorpos Antineuronais.....	21
6.4. Anticoagulante Lúpico e Anticardiolipina.....	22
6.5. Anticorpos Antiglicoesfingolípides.....	23
II - OBJETIVOS.....	27
III - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
1. Pacientes.....	31
2. Soros.....	32

3. Testes.....	33
4. Anticorpos Anticardiolipina (IgG e IgM).....	33
5. Anticorpos Antigangliosídeos e Antigalactocere- brosídeos.....	34
6. Cálculo dos Resultados.....	36
7. Análise Estatística.....	36
8. Local de Desenvolvimento da Pesquisa.....	37
9. Bibliografia.....	37
IV - RESULTADOS.....	39
I. Dados Clínicos.....	40
A. Idade, Sexo e Raça.....	40
B. Tempo de Doença.....	41
C. Classificação dos Pacientes segundo Manifestações Neuropsiquiátricas.....	41
D. Acometimento de Outros Sinais e Sintomas Clíni- cos.....	42
II. Dados Laboratoriais.....	43
A. Pesquisa de Fator Antinuclear (FAN).....	43
B. Identificação de Auto-anticorpos.....	43
1. Fator Reumatóide (Fre).....	43
2. Anti-DNA.....	44
3. Anti-Sm.....	44
4. Anti-RNP.....	44
5. Anti-SSB.....	44
6. Anti-Scl 70.....	45
III. Pesquisa dos Anticorpos Antifosfolípidos e Antiglicoesfingolípidos.....	45
A. Anticardiolipina (Aca).....	45
B. Antigangliosídeos (AntiGgl).....	46
C. Antigalactocerebrosídeos (AntiGal).....	46
D. Correlação dos Anticorpos Antifosfo e Glicoesfin- golípidos em Relação aos Grupos A, B, C e suas Formas Clínicas.....	47
E. Sensibilidade, Especificidade e Valores Predi- tivos dos Anticorpos antiGgl(M) e antiGal(M)....	48
F. Correlação dos Anticorpos Antifosfo e Glicoesfin- golípidos na População Estudada e Presença de Acometimento de Outros Aparelhos e Sistemas....	49

G. Manifestações Recentes e Não-recentes e Resultados dos Anticorpos Antifosfo e Glicosfingolípides.....	49
H. Correlação dos Anticorpos Antifosfo e Glicosfingolípides em Relação à Outros Anticorpos.....	50
V - DISCUSSÃO.....	51
VI - CONCLUSÕES.....	75
VII - TABELAS E FIGURAS.....	77
VIII - BIBLIOGRAFIA.....	108

ABSTRACT

Neuropsychiatric manifestations (NPM) of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are common, therefore, their laboratorial characterization remains difficult.

In an attempt to find a serologic marker for those manifestations, sera from 66 patients with SLE were classified and studied into three groups: A - with defined NPM; B - with probable NPM and C - without NPM. They were analysed by Enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) for measuring IgG and IgM anticardiolipin, antigangliosides and antigalactocerebrosides antibodies.

A strong correlation was found between IgM antigangliosides and antigalactocerebrosides antibodies and neuropsychiatric involvement. That correlation was not found with IgG class antibodies.

In this study, anticardiolipin IgG and IgM antibodies were not sufficient for monitoring patients with SLE and NPM.

The IgM antigangliosides and antigalactocerebrosides antibodies disappeared in seven patients in group A with clinical inactive disease. In two of those, IgG class antibodies occurred late.

The analysis of antigangliosides and antigalactocerebrosides IgM antibodies in the ELISA assay showed a important role as predictive for NPM in SLE. The negative test decreases the chance of the NPM.

RESUMO

As manifestações neuropsiquiátricas (MNP) do lupus eritematoso sistêmico (LES), importantes por sua frequência e gravidade, são de difícil caracterização laboratorial, não existindo elementos seguros que possam confirmar a sua presença.

Com o intuito de encontrar um marcador sorológico para estas manifestações estudou-se uma população de 66 pacientes lúpicos classificados em três grupos: grupo A com MNP definidas, grupo B com MNP prováveis e grupo C sem MNP. Os soros destes pacientes foram analisados através de um ensaio imunoenzimático (ELISA) à procura de anticorpos antifosfolípides (anticardioplipina) e antiglicoesfingolípides (antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos).

Os resultados revelaram que tanto os pacientes do grupo A como do grupo B tiveram aumento significativo dos anticorpos IgM antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos, em oposição ao grupo C onde eles não ocorreram de modo significativo. Os anticorpos da classe IgG antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos não foram significativos nos três grupos.

Nessa casuística os anticorpos anticardioplipina IgG e IgM não foram suficientes para caracterizar o envolvimento neuropsiquiátrico.

Quando observados em relação a atividade dessas manifestações, se recentes ou não, sete pacientes do grupo A mostraram desaparecimento dos antigangliosídeos IgM e em alguns ocorreram posterior aparecimento de anticorpo da classe IgG.

A análise dos anticorpos antigangliosídeos e anti-galactocerebrosídeos IgM por este método mostraram ter importante valor preditivo das MNP no LES, ressaltando-se que a negatividade do teste diminui sensivelmente a chance do paciente ter tal sintomatologia.

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

1. Histórico

As manifestações neuropsiquiátricas (MNP) do lúpus eritematoso sistêmico (LES) foram notadas já por KAPOSI (99) na sua descrição original da doença em 1872, em dois dentre 11 pacientes, ambos com quadros delirantes.

OSLER (122, 123, 124), quando descreveu a natureza sistêmica dessa enfermidade, entre 1895 e 1903, notou dentre seus 29 doentes um com delírio e outro com hemiplegia recorrente, ao que chamou de "*complicações viscerais do eritema*".

Também LIBMAN e SACKS (112) na sua clássica descrição da endocardite verrucosa na doença em 1924 observaram convulsões, rigidez de nuca ou paralisia em quatro pacientes, o que supunham tratar-se de doença neurológica decorrente de êmbolos provenientes das lesões cardíacas.

DALY (46), em 1945, primeiramente observou a variada gama de eventos neurológicos e psiquiátricos que se associam ao LES; descreveu delírio, psicose, convulsões e diplopia.

No entanto, foi só em 1948 com a descrição do fenômeno das células LE por HASERICK (83) e HARGRAVES (80), é que a frequência das alterações neuropsiquiátricas começou a ser estabelecida: assim DUBOIS (49, 50) demonstrou que o lúpus não era doença tão rara nem, tampouco, as manifestações

neuropsiquiátricas complicações eventuais; sendo, ao contrário, uma das mais frequentes causas de morte na doença.

Assim é, que na monografia de HARVEY (82), apresentada em 1954, 37% de seus 138 doentes lúpicos apresentaram envolvimento do sistema nervoso. Uma primeira descrição detalhada sobre sua patologia foi feita por JONHSON e RICHARDSON (96) em 1968 e a partir de então inúmeras publicações tem mostrado a frequência e gravidade dessas manifestações até os dias de hoje.

2. Considerações Gerais

Nas duas últimas décadas o interesse sobre o assunto tem se voltado para a compreensão da etiopatogenia e da fisiopatologia desses eventos.

Ainda que os sintomas neuropsiquiátricos possam decorrer primariamente do LES eles podem ser secundários ao envolvimento de outros aparelhos e sistemas na doença. Assim, hipertensão arterial sistêmica e distúrbios da coagulação podem levar à quadros neurológicos. Também a encefalopatia decorrente de uremia por insuficiência renal progressiva pode confundir-se com manifestações próprias da doença; tanto neuropatias sensitivas ou motoras podem ocorrer nestes casos, bem como hipertensão intracraniana, hemorragia sub-aracnoidea ou acidente vascular cerebral (AVC), que podem levar a cefaléia, desorientação, coma, convulsões ou alterações visuais. Os quadros cerebrais podem também ser decorrentes

de infecções como meningites ou abscessos intracranianos. Finalmente corticoterapia pode levar a quadros neuropsiquiátricos diversos.

É necessário, portanto, que se conheça o amplo espectro dos eventos neuropsiquiátricos no LES, para que se possa tentar definir o seu mecanismo fisiopatogênico pois, dessa interpretação correta, depende diretamente a intervenção terapêutica que pode ser diferente e até mesmo antagônica em alguns casos: desse modo, o aumento da dose dos corticosteróides pode ser útil se estiver presente vasculite cerebral, mas pode ser contra indicada na presença de processo infeccioso. Além de que, o reconhecimento das MNP implica num prognóstico sombrio, pois o envolvimento do SNC está abaixo somente da nefrite e das infecções como causa de óbito na doença (187).

A frequência com que estes transtornos próprios do LES ocorrem é bastante variável nas diversas séries, de 14% a 75%, quando se fala em envolvimento neurológico ou de 25% a 70% quando psiquiátrico. Estima-se que um a dois terços da população lúpica deva ter MNP (1, 12, 13, 51, 53, 56, 75, 96, 110, 140). Na literatura nacional ao nosso alcance, a frequência deste comprometimento varia com a experiência dos diversos autores (55, 62, 69, 125, 145).

DUBOIS e TUFANELLI (51) em 520 pacientes lúpicos encontraram 130 casos (25%) com MNP, constituindo-se, principalmente, por convulsões, psicose, neuropatia periférica ou ainda hemorragia retiniana.

O estudo de JOHNSON e RICHARDSON (96) e sua ex-

tensa revisão de literatura mostrou que o sistema nervoso central (SNC) está envolvido em 75% dos casos e o periférico em apenas 8%, havendo predomínio do comprometimento de nervos cranianos.

CLARK e BAILEY (40), revendo 110 casos entre 1948 e 1951, vistos na Clínica Mayo, encontraram 28 (25,4%) com MNP; convulsões eram as manifestações principalmente encontradas, seguidas de hemiplegia, diplopia, polineurite, hemorragia sub-aracnoidea, nistagmo, vertigem, movimentos coreicos, mono, para e quadriplegias, afasia, tremor intencional, cegueira e descerebração; entre as psiquiátricas, ansiedade, alteração da personalidade, memória deficitária foram as mais frequentes.

STERN e ROBBINS (165) nos seus 53 casos encontraram 50% de distúrbios mentais, admitindo-se provável relação com o uso de corticosteróides. No entanto, BERRY e HODGES (17) aventaram para a gênese das MNP, além da ação das drogas, também distúrbios cardiocirculatórios, como hipertensão e insuficiência cardíaca, além de alterações renais e processos infecciosos.

McDONALD e col. (117) sugerem que haveria maior incidência de complicações neurológicas nos lúpicos com mais de 50 anos, possivelmente por uma maior predisposição à doença cerebrovascular nesta faixa etária. Isto poderia alterar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica permitindo o acesso de linfócitos e mesmo anticorpos anti-neuronais não linfocitotóxicos. Embora alguns autores acreditem que as MNP possam ser mais frequentes no grupo geriátrico do LES (37)

outros não observam diferenças com relação à idade (11, 176, 182) e há quem aí encontre até uma frequência mais baixa desse comprometimento (10).

3. Quadro Clínico

Ainda que o envolvimento neuropsiquiátrico deva acompanhar o curso clínico da doença, não raro pode aparecer precocemente e até anteceder-lo em meses ou anos. Faz parte do histórico desta doença o fato de que diversos pacientes psiquiátricos tratados no passado padeciam, na verdade, de LES (146). As MNP podem aparecer como eventos isolados, mas frequentemente se acompanham de outros sinais e sintomas neurológicos e psiquiátricos e evidências clínicas de atividade em outros órgãos. FEINGLASS e col. (57) notaram febre, hipocomplementemia e principalmente vasculite, acompanhando estes episódios; GIBSON e MYERS (67) notaram uma nítida relação entre a intensidade da lesão renal e a ocorrência de doença neurológica. De acordo com a maioria das séries as mais frequentes MNP são convulsões, psicose, neuropatia craniana e periférica (57, 96).

3.1. Manifestações Neurológicas

3.1.a. Convulsão

Entre os sinais e sintomas de comprometimento neu

rológico as convulsões predominam, sendo observadas em cerca de 12% dos casos de LES (57). Podem ocorrer iniciando o quadro (120), ou mesmo, precedendo-o em meses ou em até 20 anos (65, 96, 144); embora nestes casos com longa história de convulsões torne-se difícil excluir a coexistência de LES e epilepsia. Episódios convulsivos podem ocorrer também no curso terminal ou pré-terminal da doença (96).

Ainda que frequentemente sejam manifestações primárias do LES podem também ser decorrentes de complicações como uremia, hipertensão arterial ou corticoterapia.

As crises convulsivas podem ser únicas ou recorrentes, acompanhando ou não a atividade clínica do LES em outros órgãos. Geralmente são tônico-clônica generalizadas, podendo-se observar crises parciais simples ou complexas, muitas vezes acompanhadas de outros distúrbios neuropsiquiátricos. ROTHFIELD (141) observou crises que classificou como pequeno mal ocorrendo na ausência de outras manifestações da doença.

À necrópsia estes casos mostram uma ou mais áreas de infarto cortical, embora crises parciais motoras (Bravais-Jacksonianas) tenham sido relacionadas a hemorragia, tanto cerebral (174) como sub-aracnoidea (178). Entretanto, algumas vezes não se encontram alterações anatomo-patológicas correspondentes ao quadro ictal. Na série de JOHNSON e RICHARDSON (96) 13 (54%) de 24 pacientes com MNP tiveram convulsões, sendo que um deles desde a infância, o que foi considerado epilepsia idiopática. Na maioria desses casos o achado anômico foi de múltiplos infartos no córtex cerebral; entre

três pacientes que apresentaram estado de mal epiléptico, um foi secundário a grande hemorragia intracerebral e outros dois a múltiplas pequenas áreas isquêmicas e lesões hemorrágicas na região cortical.

A abordagem do doente lúpico convulsivo é complexa, na medida em que o uso de drogas anticonvulsivantes, particularmente os hidantoinatos e trimetadione (113, 118, 143), notoriamente podem levar à síndrome do lúpus induzido. Esta é em tudo semelhante à do idiopático, exceto pela ausência de lesão renal sendo, portanto, de menor gravidade, embora já tenha sido descrita nefrite transitória em lúpus induzido por hidantoinatos (15).

3.1.b. Comprometimento de Nervos Cranianos

As alterações dos nervos cranianos podem ser transitórias ou definitivas e ocorrer precocemente. Este comprometimento pode estar localizado nos tratos córtico-bulbares, à nível cerebral ou de tronco ou ainda diretamente nos nervos cranianos.

Os distúrbios no LES podem estar relacionadas ao envolvimento da retina, mas também primariamente do nervo óptico (85, 144, 149) ou ainda das vias visuais, podendo levar, neste último caso, à hemianopsia homônima (17). Papiledema tem sido observado (14, 40, 65, 82, 103) associado (65, 147, 149, 158) ou não à hipertensão intracraniana (12).

Podem ser ainda observados anormalidades pupilares e movimentos oculares anormais (131) e alterações da motricidade ocular extrínseca simulando, por vêzes, um quadro de miastenia grave (39).

Outros sintomas comumente observados são "tinnitus" e vertigem (116), esta quase sempre resultante de uma lesão dentro do tronco cerebral. FEINGLASS e col. (57) notaram que os pares cranianos mais acometidos em sua série por ordem decrescente de frequência foram o sétimo, o terceiro, o sexto, o quinto e o nono pares.

A anatomia patológica nestes casos revela alterações parenquimatosas secundárias ao envolvimento vascular, constituídas por áreas de infarto ou hemorragia perivascular no tronco cerebral.

3.1.c. Neuropatia Periférica

A neuropatia periférica pode ser sensitiva ou sensitivo-motora apresentando-se sob a forma de polineuropatia ou mononeuropatia múltipla. Mais raramente, observa-se polineuropatia motora com dissociação proteino-citológica no líquido céfalorraquidiano (LCR) sugerindo um quadro semelhante à síndrome de GUILLAN-BARRÉ (57, 68, 76).

Substratos anátomo-patológicos das neuropatias periféricas mostram perda da mielina nas raízes posterior e anterior (68), infiltrado inflamatório perivascular com espessamento da íntima de pequenos vasos (68, 86), ou ainda achados de vasculite necrosante (9, 87), embora outros não

demonstrem alterações vasculares e sim degeneração do axônio com depósitos de substância amorfa entre as fibras(149,175) ; alguns ainda não encontraram quaisquer anormalidades(42,157).

3.1.d. Hemiparesia

Foi OSLER (123) em 1900 que mencionou o primeiro caso de hemiparesia relacionado ao LES, 14 anos antes do desenvolvimento do eritema e da nefrite; outros evidenciaram este mesmo fato oito anos (132) e até 32 anos (142) precedendo a doença; no entanto, isto não é usual e o que ocorre com mais frequência é a hemiparesia durante a evolução clínica. A angiografia cerebral realizada nestes casos tem mostrado oclusão de grandes artérias (159), às vezes, com áreas de infarcto cerebral (31, 65).

Embora possam ser secundários à doença renal crônica e hipertensão arterial, muitas vezes os acidentes vasculares cerebrais são decorrentes de vasculite central; em alguns casos tanto os AVC como hemorragia sub-aracnóidea, podem vir como manifestação inicial (36, 159).

3.1.e. Mielite Transversa

Mielopatia somente mais recentemente vem sendo descrita; isto porque, embora seja frequente o envolvimento do córtex e do tronco cerebrais, as funções medulares estão pouco comprometidas.

A primeira publicação, segundo JOHNSON e RICARD-

SON (96) foi a de FISHER e GILMOUR em 1939 (61) supondo os autores tratar-se de efeito tóxico pelo uso de sulfamidas; só em 1953 PIPER (130) descreveu o segundo caso; GRANGER (74) demonstrou este quadro como manifestação única da doença.

A instalação do quadro clínico costuma ser aguda, em horas ou dias, com um quadro de paresias e parestesias, seguido por distúrbios esfinterianos, abolição de reflexos profundos, evoluindo o déficit para a instalação de paraplegia ou tetraplegia (115). Uma menina de oito anos vista em nosso serviço com melite transversa apresentava sorologia indicativa de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). A evolução desse caso revelou, no entanto, tratar-se de lupus (119).

Nos achados necroscópicos destes doentes predominam as alterações vasculares com ou sem áreas de infarto; às vezes observa-se espessamento de adventícia e em um caso nada foi encontrado (4). JOHNSON e RICHARDSON (96) encontraram em um caso desmielinização da substância branca madular desde a região cervical até a sacral, sem evidência de alterações vasculares importantes.

3.1.f. Outros Achados

Incluem-se entre os achados menos comuns os movimentos involuntários anormais, tais como coréia e coreoatetose (30, 48), observando-se ainda ataxia cerebelar e tremor (40, 57). A coréia pode constituir até manifestações inicial (171).

KAPLAN (98) observou um caso de hiperpnéia de origem central com secreção inapropriada de hormônio antidiurético, associado a outros sinais de lesão do SNC. Trombose

do seio cavernoso com exoftalmia foi observada por ATRA e col. em dois casos (8).

Outra curiosa apresentação foi observada por FULFORD e col. (64) em seis pacientes com quadro semelhante à esclerose múltipla onde predominava paraplegia espástica e que à evolução revelaram-se sorologicamente como LES. Meningite asséptica também foi descrita (32), até como manifestação inicial (59). Cefaléia é queixa frequente no lupus, podendo tanto resultar de patologia vascular, quanto de irritação meníngea ou hipertensão intracraniana (23, 95).

DAMASIO e BECK (47) notaram uma associação entre cefaléia do tipo vascular e períodos de trombocitopenia, tanto no LES como na trombocitopenia idiopática; conjecturaram que isso ocorreria através de um mecanismo imunológico, possivelmente por alterações do metabolismo da serotonina, secundário à atividade plaquetária anormal, culminando em episódios de cefaléia com características de vascular.

3.2. Manifestações Psiquiátricas

Com relação ao envolvimento psiquiátrico, três grandes grupos podem ser identificados nos pacientes lúpicos: aqueles com doença psiquiátrica orgânica secundária ao envolvimento do SNC pelo LES, aqueles com doença psiquiátrica secundária à corticoterapia e aqueles com doença psiquiátrica funcional.

3.2.a. Quadros Orgânicos

Os quadros orgânicos ocorrem em 20% a 40% dos doentes, apresentando prejuízo das funções cognitivas, perda de memória, desorientação temporo-espacial, distúrbios de ordem afetiva, como irritabilidade, depressão, alteração do comportamento, ou mesmo um quadro exuberante de psicose esquizofreniforme com delírios, alucinações e agitação psicomotora. Nos estados esquizofrênicos as formas de paranóia típica, hebefrênica e catatônica (107) já foram descritas. As alucinações aqui costumam ser visuais, ao contrário do predomínio das auditivas observadas na esquizofrenia idiopática (156).

As alterações psiquiátricas podem estar associadas a alguns eventos neurológicos, principalmente cefaléia, diplopia e convulsões (156) e também a uma piora do quadro geral (57).

Os mecanismos de lesão permanecem desconhecidos, questionando-se se estariam relacionados à vasculite cerebral, à semelhança do que ocorre em outros órgãos.

3.2.b. Eventos Secundários à Corticoterapia

Quando o uso de corticosteróides em altas doses e por tempo prolongado precede os sintomas psiquiátricos, as hipóteses de toxicidade pela droga e comprometimento do SNC pela doença se chocam.

É notório que os corticosteróides podem levar à alterações de comportamento (28), diminuem o limiar para as

convulsões (73) e tanto causam depressão como euforia (49). Também levam a alterações de personalidade e psicose (28,133), sendo que existe correlação entre a dose e a gravidade dos sintomas (170).

3.2.c. Quadros Funcionais

Os distúrbios psiquiátricos funcionais são frequentes e HEINE (84) os notou em 18% dos pacientes com LES, em oposição a 24% de quadros orgânicos; prevalecem principalmente nos adolescentes (156), que se defrontam com o desfiguramento provocado pelas lesões cutâneas ou a queda de cabelos e hipercortisonismo, causando ansiedade e depressão e promovendo rejeição ao tratamento e até mesmo a sua interrupção.

4. Alterações Anátomo-patológicas

Os achados anátomo-patológicos do lupus neuropsiquiátrico demonstram alterações principalmente ao nível de pequenos vasos, com destruição e proliferação de arteríolas e capilares, sem alterações de grandes vasos, diferentemente do que se costuma observar na poliarterite nodosa (PAN); de fato, nem sempre se encontra uma verdadeira vasculite (53,57, 96, 172) que ocorreu em apenas três dos 24 casos de JOHNSON e RICHARDSON (96). Estas alterações da microvasculatura resultam em micro-infartos corticais, tendo sua expressão clínica correspondente às áreas comprometidas mas, muitas vezes, com fenômenos neurológicos transitórios, justificados pelo envolvimento de vasos de pequeno calibre.

Outros estudos parecem corroborar a afirmação de JOHNSON e RICHARDSON (96): nem sempre as alterações neuro-

psiquiátricas do lupus podem ser explicadas anatomopatologicamente e nem existem alterações típicas da doença a esse nível (53, 67).

ELLIS e VERITY (53) encontraram cinco padrões de comprometimento vascular nestes doentes: hialinização vascular, principalmente de vasos meníngeos, subcorticais e corticais, em cerca de 50% dos casos; infiltrado inflamatório perivascular sem evidência de infecção, proliferação endotelial, trombose e espessamento da parede dos capilares. Em 50% dos pacientes com hemiparesia encontraram microenfartos, hemorragia intracerebral e ou sub-aracnoidea; nos convulsivos também se observou uma alta incidência de microinfartos e hemorragia sub-aracnoidea; o infarto cortical apareceu principalmente nas crises generalizadas. Em 70% dos doentes com comprometimento dos pares cranianos observaram-se microinfartos como causa dessas lesões.

O plexo coróide tem sido objeto de estudo e deposição de imunocomplexos a este nível tem sido aventada como importante causa de doença do SNC no LES (7, 106, 155).

ATKINS e col. (7) pioneiramente demonstraram imunoglobulinas no plexo coróide de dois doentes falecidos pela doença; IgG foi demonstrada em um e IgG e IgM em outro, sem alteração histológica; encontraram também um paralelismo entre o depósito no plexo coróide e ao nível glomerular em um dos doentes.

LAMBERT e OLDSTONE (106) encontraram IgG também no plexo coróide em outros dois doentes, sem alteração neuro-

patológica; SHER e col. (155) encontraram idêntica deposição em uma menina de 10 anos.

Um mecanismo possível de lesão poderia ser o depósito de imunocomplexos DNA - anti-DNA na membrana basal do plexo coróide com fixação de complemento e lesão tecidual decorrente, visto que complexos DNA - anti-DNA já foram observados no LCR destes doentes (78, 102).

PERESS e col. (127) sugerem que existam no plexo coróide sítios de ligação específicos para fragmentos Fc de imunoglobulina G.

SCHWARTZ e ROBERTS (150) demonstraram dois padrões distintos de deposição do imunocomplexos à este nível; primeiramente um depósito na membrana basal do epitélio coróide semelhante aos vistos na glomerulonefrite lúpica, e também depósitos ao nível dos vasos do plexo coróide também similares aos da glomerulonefrite proliferativa; os doentes deste último grupo, no entanto, pareciam ter mais evidências sorológicas de doença ativa que os com depósitos membranosos. A semelhança do que observaram ATKINS e col. (7), concluíram que os padrões de depósitos glomerular e coróide são similares e podem ter o mesmo mecanismo patogênico.

5. Exames Complementares

A investigação laboratorial de que se dispõe para auxiliar no diagnóstico das MNP do LES na maioria dos ca-

so não nos favorece, pois os exames laboratoriais de rotina como hemograma, velocidade de hemossedimentação e a sorologia para o lupus não são específicos para SNC.

5.1. Líquido Céfalorraquidiano (LCR)

O exame do líquido céfalorraquidiano mostra alterações inespecíficas. GIBSON e MYERS (67) mostraram que em 51 episódios de alteração do SNC entre 41 pacientes, 18 (33%) mostraram alterações liquóricas: quatro (8%) com hipoglicorraquia, 15 (27%) com discreta proteinorraquia e três (6%) com leve pleocitose. A experiência de ANDRIANAKOS e col. (4) também relata três pacientes com mielite transversa todos com redução de glicose no LCR.

FEINGLASS e col. (57) em seus 140 pacientes encontraram 37% com MNP, e em 44 episódios o LCR foi examinado e 32% mostravam alterações. ABEL e col. (1) encontraram alterações liquóricas como pleocitose discreta e hiperproteinorraquia em apenas 27% dos seus casos. Pleocitose é um achado frequente e a possibilidade de processos infecciosos deve ser insistentemente perseguida (137), por serem esses doentes imunodeprimidos pela doença e pela terapêutica. A pressão liquórica costuma estar normal durante as MNP (1, 52).

Numerosos ensaios imunológicos tem sido feitos no LCR, tentando a compreensão da patogênese da doença.

LEVIN e col. (111) acharam níveis de IgG baixos

no LCR durante episódios ativos de doença do SNC, em oposição à níveis normais nos lúpicos sem doença do SNC. Já outros autores mostraram aumento na síntese intra-tecal de IgG e perda da integridade da barreira hemato-encefálica na doença (179, 184).

HARBECK e col. (78) e KEEFE e col. (102) encontraram complexos de DNA e anti-DNA no LCR de pacientes com MNP ativas.

Já PETZ e col. (128) e HADLER e col. (77) acharam níveis baixos da fração C₄ do complemento, associados à atividade de lupus no SNC, reforçando o conceito de que a formação de imunocomplexos e a ativação do complemento ocorreriam dentro do sistema nervoso. Estes estudos foram confirmados por HARBECK e col. (79), porém, não por ROCHA (139), que encontrou níveis aumentados da fração C₃ no LCR destes doentes. SEIBOLD e col. (151) demonstraram imunocomplexos no LCR por eletroforese em gel agarose em 33 de 34 pacientes com MNP e em oito de oito doentes com MNP secundárias ao LES e em nenhum doente com outras doenças difusas do tecido conjuntivo. Em três pacientes com lupus não neuropsiquiátrico e em quatro de 90 pacientes com esclerose múltipla não se observaram imunocomplexos. Estes e outros autores propõem que os imunocomplexos seriam formados localmente no LCR (2, 151, 179).

Também a presença de anticorpos contra células neuronais no LCR de doentes lúpicos com MNP foi demonstrada por BLUESTEIN e col. (22) e GOLLOMBECK e col. (70).

5.2. Eletroencefalograma (EEG)

O eletroencefalograma (EEG) mostra alterações absolutamente inespecíficas, difusas ou focais, geralmente naqueles pacientes com quadros convulsivos ou sinais neurológicos focais (57); mas também estas alterações podem ocorrer sem que haja doença neurológica (52, 75).

5.3. Potenciais Evocados

O estudo dos potenciais evocados nos doentes lúpicos podem auxiliar no diagnóstico das MNP segundo BILLINGSLEY e col. (19), avaliando as funções visuais, auditivas e somato-sensoriais.

5.4. Mapeamento Cerebral

O mapeamento cerebral com ^{99}Tc tem mostrado ser de utilidade para alguns (1, 12, 167) enquanto que para outros isto não ocorre (57, 67, 75, 161); estas discrepâncias podem ser explicadas, talvez, pela diferença entre as técnicas empregadas.

Também o mapeamento, utilizando oxigênio 15 tem mostrado bons resultados detectando anormalidades do fluxo

sanguíneo cerebral; seu emprego porém tem sido restrito a áreas acadêmicas (26, 129) pela pouca viabilidade do ^{15}O . A inalação do ^{15}O leva-o aos tecidos, onde é utilizado para a formação de H_2^{15}O , o qual, captado pela célula, é metabolizado em C^{15}O_2 , conferindo uma imagem que depende do fluxo cerebral, auxiliando na visualização das alterações vasculares e do metabolismo cerebral.

5.5. Angiografia

A angiografia retiniana e cerebral tem muitas vezes sido inconclusivas para caracterizar doença do sistema nervoso, embora seja útil para localizar o comprometimento de grandes artérias (75).

5.6. Tomografia Computadorizada Cerebral (TCC)

A tomografia computadorizada cerebral (TCC) no LES foi primeiramente utilizada por BILANIUK e col. (18), que encontraram atrofia pericortical nos doentes neuropsiquiátricos, o que foi comprovado por outros autores, associada ou não a dilatação ventricular (66, 72, 104, 138, 185). Alguns trabalhos sugerem que o uso de corticosteróides pode promover atrofia cerebral, mas o grau de atrofia depende da sensibilidade individual à droga (16, 34). É no entanto um

método inespecífico de avaliação da doença, pois não explica inúmeros sinais e sintomas das MNP no LES.

Também a tomografia por emissão de positrons tem sido empregada para demonstração de áreas de fluxo sanguíneo e metabolismo cerebrais alterados, caracterizando, possivelmente, vasculites (88, 162).

5.7. Ressonância Nuclear Magnética

Como a introdução desse novo método de alta sensibilidade diagnóstica seja recente, os resultados obtidos são ainda inconclusivos em relação às MNP em pacientes lúpicos (177).

6. Alterações Imunológicas: Auto-anticorpos

6.1. Anti-DNA

Diversos trabalhos têm se concentrado na procura de um marcador sorológico para as MNP, à semelhança do que ocorre com o anti-DNA e nefrite. Estudos tentando correlacionar este auto anticorpo e doença neurológica resultaram negativos (181), enquanto outros conseguiram estabelecer esta relação (164).

6.2. Anti-Sm

As mesmas divergências acima mencionadas ocorrem com relação ao anticorpo contra o antígeno extraível do núcleo, anti-Sm, que para alguns, seria marcador da lesão neurológica no LES (183), enquanto que para outros não (70).

6.3. Anticorpos Antineuronais

Inúmeras evidências sugerem a existência de anticorpos antineuronais relacionados às MNP, possivelmente por reação cruzada entre linfócitos e tecido nervoso (20, 24, 134); no entanto isto não foi verificado por outros (183), visto terem ocorrido também em doentes que nunca tiveram tais manifestações. Estes linfócitos teriam acesso ao SNC através do plexo coróide lesado pela deposição de imunocomplexos.

Outros anticorpos que reagem com antígenos neuronais tem sido demonstrados através de linhagens celulares humanas de neuroblastoma e glioblastoma (21, 90).

Usando técnicas de imunofluorescência indireta em cérebro humano (25) e neuroblastoma (181), anticorpos do tipo IgG tem sido observados no soro dos lúpicos com estas manifestações, mas, esta correlação parece não ser precisa (26). Tanto GOLUB e col. (71) como BRESNIHAM e col. (25) demonstraram que linfócitos e eritrócitos tem reação cruzada com neurônios.

6.4. Anticoagulante Lúpico e Anticardiolipina

Recentemente tem se observado uma frequência de abortamentos espontâneos, fenômenos tromboembólicos e doença neurológica relacionados à presença do anticoagulante lúpico e da anticardiolipina (60, 81, 93, 108, 109, 148, 180) embora seja antiga a associação do LES com a reação sorológica falso positiva para lues da qual a cardiolipina é substrato.

O mecanismo pelo qual a anticardiolipina atua é desconhecido; CARRERAS e col. (35) conjecturam que este anticorpo diminuiria os níveis do ácido aracdônico por reação cruzada com fosfolípidos de membrana de células endoteliais dos vasos, o que levaria à uma produção diminuída de prostaciclina, promovendo agregação plaquetária.

Outra hipótese seria que a anticardiolipina preveniria o aumento do fator ativador do plasminogênio, reduzindo a conversão deste em plasmina resultando na quebra de fibrina (27).

A anticardiolipina tem sido relacionada não somente à trombose cerebral (81) mas também à doenças desmielinizantes (180) e à síndrome de Behçet em que ocorre envolvimento neurológico (94). Altos títulos deste anticorpo e também de antiesfingomielina foram observados em um doente com uma síndrome "lupus-like" com múltiplos episódios de tromboflebitas, mielite transversa e um teste sorológico falso-positivo para lues (81).

6.5. Anticorpos Antiglicoesfingolípides

Outro autoanticorpo contra o glicolípide neutro "asialo" GM₁ foi observado no soro de 14 doentes lúpicos entre 17 que tinham MNP (89) e em nenhum dos controles. Outros autores, estudando soros de pacientes com esclerose múltipla (EM) e LES, também demonstraram a presença de antigangliosídeos e antiglicoesfingolípides, embora aqui não houvesse discriminação quanto ao tipo de envolvimento clínico (54).

O nosso interesse reside na procura de um marcador sorológico que nos ajude no diagnóstico laboratorial das MNP no LES. Diversos doentes que apresentam distúrbios de comportamento, parestesias ou tremores, déficits transitórios de memória ou ainda quadros depressivos não conseguem preencher critérios para MNP em nenhuma classificação proposta (90, 101, 168), e se revelam indefinidos quanto a um real comprometimento neuropsiquiátrico; possivelmente estas formas leves são subestimadas por alguns autores, e superestimadas por outros, justificando frequências de comprometimento tão díspares como a faixa dos "14% aos 75%".

Se por um lado, nos doentes com MNP definidas, encontramos por vezes dificuldade no diagnóstico, em outros com psicose franca em vigência de corticoterapia, convulsão por uremia ou ainda AVC por hipertensão, isto se torna ainda mais problemático. Principalmente no grupo a que chamamos prováveis, pois, nem mesmo as manifestações clínicas nos asseguram tratar-se de envolvimento neuropsiquiátrico.

Portanto acredita-se que o estudo dos anticorpos contra antígenos fosfo e glicolípides, como anticardiolipina, antigangliosídeo e antigalactocerebrosideo, possa ser de auxílio na caracterização sorológica desses doentes.

É oportuno, preliminarmente, colocar, ainda que de modo sumário, algumas noções sobre o que são e quais as funções dos gangliosídeos e galactocerebrosideos e como se comportam os anticorpos antigangliosídeos e antigalactocerebrosideos nas diversas enfermidades.

Os galactocerebrosideos são constituintes normais da superfície de oligodendrócitos; estão presentes também na bainha de mielina e no plexo coróide (152, 173).

Experimentalmente quando soros contendo anticorpos contra galactocerebrosideos (anti-Gal) são injetados no nervo óptico de animais ocorre um processo de desmielinização (152).

Não somente anticorpos mas também imunocomplexos galactocerebrosideos-antigalactocerebrosideos podem promover, quando injetados em animais, desmielinização, além de degeneração de axônios e infiltrado inflamatório perivascular. Nestes animais o anticorpo anti-Gal pode ser considerado um fator desmielinizante, que poderia ter participação em algumas doenças neurológicas (173).

Os gangliosídeos são uma classe de glicoesfingolípides que contém um ou mais resíduos do ácido siálico ou N-acetil neuramínico na cadeia de oligossacárides. Estão presentes em diferentes populações celulares e estruturas orgânicas relacionados à determinadas funções. No tecido cerebral

encontram-se em grande abundância nas sinapses e na substância cinzenta do córtex.

São constituintes de membrana e estão parcialmente expostos a agentes externos. Com relação a suas funções, certamente estão envolvidos em fenômenos de superfície celular com função de receptor, interação célula a célula, propriedades de ligação e plasticidade estrutural; diferenciação celular e comunicação externa; alguns fenômenos patológicos como alterações metabólicas e crescimento tumoral.

Especificamente no SNC, além das funções comuns e outros órgãos, o papel dos gangliosídeos concentra-se principalmente nas funções de receptor de membrana de neurônios, no transporte e liberação de cálcio e na neurotransmissão (136).

No entanto, são desconhecidos os mecanismos que envolvem estas funções e seu controle. Existem diversos grupos de gangliosídeos e sua distribuição não é uniforme nas células cerebrais.

O papel dos lípides como antígenos foi comprovado pela demonstração de RAPORT e col. (135) que um ceramídeo (N-acil-esfingosina)-dihexosídeo chamado Citolipina-H tinha propriedades antigênicas. Isto sugere que os gangliosídeos que contém os ácidos N-acetil-galactosamina e N-acetilneuramina, além dos ácidos graxos, esfingosina, galactose e glicose em sua composição tem também propriedades antigênicas.

Quando gangliosídeos são injetados em animais ocorre produção de anticorpos específicos (186). No homem, primeiramente estes anticorpos foram detectados na doença

de Tay-Sacks, onde já se sabia ocorrer altas concentrações de gangliosídeos no cérebro, decorrente de alteração do seu metabolismo (186).

Em algumas encefalites e em pacientes com esclerose múltipla também foram encontrados (44, 90, 186). Os dois únicos estudos, do nosso conhecimento que pesquisaram estes autoanticorpos no LES, usaram metodologia e populações clínicas diferentes (54, 89) e ainda assim demonstraram um nítido paralelismo entre estes e as MNP.

O que se propõe neste trabalho é o estudo destes autoanticorpos, além da anticardiolipina, através de um método imunoenzimático (ELISA) e, comparar grupos distintos de pacientes com LES, em relação à suas manifestações neuropsiquiátricas, na tentativa de encontrar um marcador sorológico, através de uma metodologia facilmente executável, que auxilie no diagnóstico dessas manifestações.

II - OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

O envolvimento neuropsiquiátrico no LES é de relevante importância por sua gravidade e frequência. No entanto, os exames complementares não auxiliam sobremaneira o diagnóstico deste envolvimento pela sua inespecificidade.

Anticorpos contra constituintes lipídicos têm sido encontrados por alguns autores no LES, principalmente a anticardiolipina, cuja presença está relacionada a fenômenos tromboembólicos, também a nível do SNC. Outros autoanticorpos, contra glicoesfingolípides foram recentemente demonstrados por dois autores, com metodologias diferentes, e um dos quais sem a adequada classificação da sintomatologia desses pacientes.

O objetivo deste trabalho foi estudar estes autoanticorpos no LES, de maneira original através de um método imunoenzimático (ELISA) e compará-los à grupos de pacientes classificados quanto à manifestações neuropsiquiátricas, na tentativa de se encontrar um marcador sorológico que subsidie esta situação clínica.

Assim, os objetivos foram:

1. Demonstrar a frequência e o número de unidades do anticorpo anticardiolipina no LES como substrato laboratorial das MNP;

2. Demonstrar a frequência e o número de unidades dos anticorpos antigangliosídeos e antigalactocerebrósí-

deos como substrato laboratorial das MNP no LES;

3. Comparar a frequência e o número de unidades desses anticorpos entre três grupos: 1) grupo A, com MNP definidas; 2) grupo B, com MNP prováveis; 3) grupo C sem MNP, e comparados a normais;

4. Relacionar a frequência e o número de unidades destes anticorpos com as MNP recentes e não recentes em pacientes com MNP definidas.

III - CASUÍSTICA E MÉTODOS

III - CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. Pacientes

Foram examinados soros de 66 pacientes com LES, atendidos e seguidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP entre 1983 e 1987. Todos os doentes preenchiam os critérios diagnósticos para LES da Associação Americana de Reumatismo (ARA)(169). Em todas as amostras foram preenchidas fichas de identificação com os dados completos referentes à atividade clínica e terapêutica naquele dia.

Os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo A: com manifestações neuropsiquiátricas definidas segundo classificação proposta por HOW e col. (92) (Quadro 1); Grupo B: com MNP prováveis, isto é, com queixas neurológicas e/ou psiquiátricas que não preenchiam os critérios propostos e que teriam sinais e sintomas "*minor*" e que não tiveram exames subsidiários alterados; Grupo C: sem manifestações neuropsiquiátricas atribuíveis ao lupus; e um 4º grupo (Grupo D) composto de 24 normais, sendo três homens e 21 mulheres.

As alterações neurológicas e psiquiátricas secundárias ao uso de drogas, diabetes, infecções, uremia, hipertensão arterial, distúrbios de coagulação, neoplasias ou traumatismos foram excluídos dos grupos A e B. Estes grupos foram estabelecidos antes que se tivesse conhecimentos dos dados sorológicos de cada doente.

As MNP foram atribuídas aos corticosteróides quando houve relação temporal inequívoca entre o seu aparecimento e o aumento da dose.

MNP recentes foram considerados até um mês antes ou após o evento neuropsiquiátrico; após isso foram consideradas não-recentes.

A presença de outro acometimento clínico, excluindo-se as MNP, foi definida pela presença de um ou mais sinais e sintomas: artrite franca, serosite, vasculite cutânea, leucopenia (<4.000 cels/mm³) e/ou anemia hemolítica e/ou trombocitopenia (<100.000 cels/mm³) e nefrite estabelecida pela presença de proteinúria maior que 1,0 g/l nas 24 hs ou aumento progressivo de creatinina sérica.

2. Soros

O sangue dos 66 doentes estudados foi colhido por punção venosa, em jejum, sem anti-coagulante e deixado coagular e retrair por 45 minutos à temperatura ambiente; a seguir, procedeu-se à centrifugação a 2.500 r.p.m. por dez minutos e o soro separado. O soro foi então aliquotado, identificado e estocado à -80°C até posterior utilização.

3. Testes

Nos 66 soros foram realizados: a pesquisa do fator antinúcleo (FAN) através de imunofluorescência indireta (IFI) em diferentes substratos: fígado de camundongo (63) e células HEp-2 (126); a pesquisa do fator reumatóide foi feita através da prova do látex conforme previamente descrita (160).

Os anticorpos anti-DNA foram estudados por imunofluorescência indireta, utilizando-se como substrato a Crithidia luciliae (45).

Os anticorpos contra antígenos extraíveis do núcleo (ENA) foram analisados através de hemaglutinação passiva conforme anteriormente descrito (153) e também pela reação de imunodifusão em agarose conforme previamente descrito (166). Em todos os ensaios os 66 soros foram analisados simultaneamente.

4. Anticorpos Anticardiolipina (IgG e IgM)

Esses anticorpos foram detectados por enzima-imunoensaio (ELISA) utilizando-se placas de microtitulação de poliestireno com fundo em "U" (PETECIL, SP, Brasil), recobertos com solução de cardiolipina (Sigma, St. Louis, MO) dissolvida em etanol numa concentração de 50 µg/ml. O solvente foi evaporado e as placas incubadas por 15 minutos com 100 µl/

orifício de albumina bovina AB) e 1% em STF pH 7,4 (salina - 0,15 M - tamponada com fosfatos - 0,01 M). Foram colocados 50 µl/orifício do soro a ser testado (diluído a 1:50 para IgM e 1:200 para IgG em STF com AB a 1%), em duplicata e incubados por 1 hora à temperatura ambiente. Como segundo anticorpo foram utilizados 50 µl/orifício de anti-IgG e anti-IgM humanos produzidos em cabra e conjugados à peroxidase (CAPPEL Laboratories, Malvern, PA), diluídos a 1:2000 em STF com AB a 1%. Após incubação de 30 minutos foi adicionado 50 µl/orifício do substrato - ortofenilenodiamino (OFD) numa proporção de 8 µg/10 ml do tampão citrato-fosfato (0,034 M/0,066 M) e 5 µl de H₂O₂, 30%, pH 5,2 (Sigma, St.Louis, MO). Após incubação as placas foram lavadas com STF pH 7,4.(33) Para leitura das placas foi utilizado um fotômetro automático (Reader Microelisa System - Organon Teknika) num comprimento de onda de 492 nm. Os resultados foram expressos em densidade óptica (D.O.) e os testes foram realizados em duplicata.

5. Anticorpos Antigangliosídeos e Antigalactocerebrosídeos

Os anticorpos antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos foram determinados através de um ensaio imunoenzimático (ELISA).

Os reagentes utilizados foram ambos da marca Sigma. Os gangliosídeos do tipo 2, purificados de cérebro bovino, contendo 20% do ácido N-acetil neuramínico e os galactocerebrosídeos do tipo 1 extraídos do cérebro bovino contendo 98% dos ácidos graxos α-hidroxi.

A diluição prévia foi feita para os cerebrosídeos com solubilização em HCl 1N e diluição em PBS (1:100); para os gangliosídeos solubilização em PBS 0,01m pH: 7.2.

As placas de microtitulação com fundo chato utilizadas foram as de polivinil cloreto (Alfesa).

O método imunoenzimático (ELISA) foi assim realizado: as placas foram sensibilizadas com o antígeno correspondente, na concentração de 0,1 µg/100 ml por orifício em água destilada e deixadas por 60 minutos à temperatura ambiente. As placas foram então lavadas com PBS-Tween 20 0,05% por três vezes.

Foram então acrescentados 100 µl da solução de polivinilpirrolidona (PVP) 1% e deixadas por 20 minutos à temperatura ambiente. Novamente lavadas por três vezes com PBS-Tween 20 0,05%. Os soros dos pacientes foram diluídos a 1:200 para as placas de anti-IgG e 1:50 para as de anti-IgM ; 50 µl desses soros diluídos foram acrescentados a cada orifício e deixados por toda noite à temperatura ambiente. Para cada placa cinco soros padrões normais serviram como controles. Da mesma forma foi procedido quando os soros dos indivíduos normais foram testados.

Novamente as placas foram lavadas três vezes com PBS-Tween 20 0,05%. Foi então adicionado um segundo anticorpo monovalente anti-IgG ou anti-IgM conjugados à peroxidase diluído em PBS-Tween 20 0,05%; as placas foram deixadas à 4°C por 90 minutos. Novamente foram lavadas por três vezes com PBS-Tween 20 0,05%. A reação foi revelada com ortofenileno diamino (OPD) 50 µl (4mg/5ml), esperando-se 15 minutos. A

reação foi interrompida por 30 μ l de H_2SO_4 9N. As placas foram lidas por um fotômetro de comprimento único de onda, e os resultados expressos em unidades de densidade óptica (DO) (121). Todos os testes foram realizados em duplicata.

6. Cálculo dos Resultados

Os soros testados foram considerados como tendo níveis aumentados de anticorpos anticardiolipina, antigangliosídeo e antigalactocerebrosídeo quando seus valores excederam aquelas da média mais duas vezes o desvio padrão (DP) dos soros padrões normais. Para expressar os resultados em unidades fez-se a média das duplicatas de cada soro e subtraiu-se da média dos soros padrões normais mais dois desvios-padrão, multiplicando-se a seguir por 100.

Quando se fala em níveis aumentados de anticorpos equivale-se a dizer número de unidades aumentadas.

7. Análise Estatística

Para a análise estatística foram utilizadas provas exatas de Fischer e tabelas de contingência, utilizando-se o teste de qui-quadrado (X^2).

8. Local de Desenvolvimento da Pesquisa

Toda a pesquisa laboratorial foi desenvolvida no Laboratório de Investigação em Reumatologia (LIM-17) pertencente à Disciplina de Reumatologia FCM-USP.

9. Bibliografia

As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

QUADRO I

CLASSIFICAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

SINAIS MAIORES

1. *Neurológicos*

- a. Convulsão
- b. Déficit focal motor ou sensitivo: hemiparesia, comprometimento de nervos cranianos, movimentos involuntários anormais, alteração da marcha, mielite transversa, neuropatia periférica
- c. Distúrbios generalizados: alteração da consciência, encefalomielite, alteração de funções corticais.

2. *Psiquiátricos*

- a. Psicose: depressão endógena, desordens afetivas cíclicas, desordens esquizofreniformes

SINAIS MENORES

1. *Neurológicos*

- a. Alteração subjetivas da sensibilidade (parestésias)
- b. Incoordenação sem achados objetivos
- c. Cefaléia (de qualquer tipo, persistente)
- d. Pseudo papiledema e hipertensão intracraniana benigna

2. *Psiquiátricos: não associados a outros transtornos neurológicos ou psiquiátricos*

- a. Depressão reativa
- b. Oscilação de humor
- c. Desordens cognitivas
- d. Ansiedade grave ou outra psicose
- e. Distúrbios de comportamento
- f. Déficit de memória

O diagnóstico de MNP foi baseado em:

- a. Um sinal maior
- b. Um sinal menor mais anormalidades em um destes: eletroencefalograma, mapeamento cerebral, exame do LCR ou angiografia cerebral

* Referência (92)

IV - RESULTADOS

IV - RESULTADOS

I. Dados Clínicos

A. Idade, Sexo e Raça

Dos 66 pacientes estudados, sete pertenciam ao sexo masculino (10,6%) e 59 ao feminino (89,4%). Quarenta e sete eram caucasóides (71,2%), sendo quatro masculinos e 43 femininos, enquanto dos 19 não caucasóides (28,8%), três eram do sexo masculino e 16 do feminino (Tabela I).

Com relação à faixa etária, a Tabela I mostra ainda que entre 14 e 20 anos encontravam-se 11 doentes (16,6%); entre 20 e 30 anos 27 pacientes (40,9%); 19 estavam entre 30 e 40 anos (28,7%) e acima dos 40 anos havia nove doentes (13,6%).

Quando distribuídos pelos grupos A, B e C observou-se dois doentes no grupo B na terceira década (Tabela II).

Com relação ao sexo a Tabela III mostra que no grupo B não houve nenhum caso do sexo masculino. Nos grupos restantes a distribuição assim se comportou: três casos do sexo masculino contra 13 do feminino no grupo A e quatro do sexo masculino contra 32 do feminino no grupo C.

A Tabela IV mostra que dos 47 caucasóides estudados 10 ou 21,2% encontravam-se no grupo A, 11 ou 23,4% no grupo B e 26 no grupo C (55,3%). Entre os 19 não caucasóides a distribuição entre os grupos foi de seis pacientes no grupo

A (31,5%) e três no grupo B (15,7%) e 10 no C (\approx 55%).

B. Tempo de Doença

A Tabela V mostra os grupos A, B, C em relação ao tempo de doença. Em 21 deles esse tempo foi inferior a um ano, assim distribuídos: quatro em cada grupo A e B e 13 no grupo C. Entre um a cinco anos, sete encontravam-se em cada grupo A e B e 12 no C num total de 26 pacientes; entre 6 a 10 anos foram 16, cinco deles no grupo A, dois no B e finalmente nove no C; acima de 10 anos não houve casos no grupo A, apenas um no B e dois no C.

C. Classificação dos Pacientes segundo Manifestações Neuropsiquiátricas

Quando classificados segundo a presença de MNP definidas (Grupo A) foram observados 16 pacientes com prevalência de 24,2%.

A Tabela VI mostra as formas clínicas com predominância dos quadros convulsivos em oito casos (50%); psicose em dois (12,5%); coma em outros dois (12,5%); seguidos de neuropatia periférica, mielite transversa, encefalite e hemiparesia com um caso cada (6,75%).

A Tabela VII indica que o grupo B ou de MNP prováveis foi composto de 14 doentes com uma prevalência de 20,1%. Entre as formas clínicas foram observados distúrbios de comportamento em seis casos (42,8%) e quadros depressivos em quatro casos (28,5%) e por último parestesias e déficit de memória cada qual com dois casos (14,2%).

D. Acometimento de Outros Sinais e Sintomas Clínicos

Pela ordem de prevalência o acometimento clínico de outros sinais e sintomas observados nos 66 pacientes revelou 48 com vasculite cutânea (72,7%); 47 com artrite (71,2%); nefrite em 36 deles (54,5%); serosite em 26 casos (39,3%) e 13 com alterações hematológicas (19,5%), ou seja, leucopenia e/ou plaquetopenia e/ou anemia hemolítica (Tabela VIII).

A distribuição por grupos mostrou que houve uma distribuição de 10 casos (62,5%) no grupo A; 12 no B (85,7%); e 26 no C (72,2%). Artrite ocorreu em 12 casos ou 75% do grupo A, 10 no grupo B (71,4%) e 25 no C (69,4%). Nefrite ocorreu em oito casos, exatamente 50% do grupo A; em nove ou 64,2% dos casos do B e 19 do C ou 52,7%. Quanto à serosite nove pacientes ou 56,2% estavam no grupo A; seis (42,8%) no B e um menor número de casos no C com 11 casos (30,5%). As alterações hematológicas assim se distribuíram entre os grupos A e C: quatro pacientes no grupo A (25%); e oito no C (22,2%); e finalizando um único caso no grupo B (7,1%). (Tabela IX)

II. Dados Laboratoriais

A. Pesquisa de Fator Antinuclear (FAN) (Tabela X)

Entre os 66 pacientes, 63 tinham FAN positivos e três negativos (4,5%) nas amostras colhidas, quando realizado através do "imprint" em fígado de camundongo. Considerou-se positivo o título de FAN $\geq 1/20$, embora a grande maioria dos pacientes apresentasse título $\geq 1/200$.

Todos os pacientes que tiveram FAN positivo pelo "imprint" também o tiveram com as células HEp2; ressalte-se que dos três FAN anteriormente negativos, dois foram positivos com as células HEp2.

Com relação aos padrões de fluorescência houve predominância do homogêneo e periférico, embora pontilhado e até nucleolar também ocorressem. Em cinco casos houve o aparecimento de uma fluorescência citoplasmática.

B. Identificação de Auto-anticorpos (Tabela X)

1. Fator Reumatóide (Fre)

Cinco casos apresentaram Fre positivo pela prova do látex (7,5%), com um caso em cada grupo A e B e três no grupo C.

2. Anti-DNA

Em seis casos observou-se positividade do anti-DNA, através de imunofluorescência indireta utilizando a Crithidia luciliae (10%). No grupo A havia um caso, dois no B e três no grupo C.

3. Anti-Sm

O anti-Sm estava presente em 10 casos ou 15,4% com três casos em cada grupo A e B e quatro no grupo C.

4. Anti-RNP

O anti-RNP foi positivo em 14 pacientes (20,1%) distribuído com quatro, três e sete, respectivamente, nos grupos A, B e C.

5. Anti-SSB

O anti-SSB ocorreu em dois pacientes (3,3%), um no grupo A e outro no C.

6. Anti-ScI 70

Nenhum paciente teve este anticorpo positivo.

III. Pesquisa dos Anticorpos Antifosfolípides e Antiglicoesfingolípides

A. Anticardiolipina (Aca)

As Tabelas XI e XII mostram a frequência de Aca IgG e Aca IgM em relação aos grupos A, B, C. Quando se comenta níveis aumentados de anticorpos ou a sua presença entender-se-á que isto se refere ao número de unidades destes anticorpos.

A análise estatística através do X^2 destas tabelas para grau de liberdade (G.L.) igual a 2 mostrou X^2 igual a 2.14 e X^2 igual a 1.68 respectivamente para IgG e IgM, portanto $0,1 < p < 0,25$ para ambos os casos.

Nenhum dos 24 indivíduos normais mostrou níveis aumentados destes anticorpos.

A Figura 1 mostra a sua distribuição segundo o número de unidades nos diferentes grupos.

B. Antigangliosídeos (antiGgl)

A Tabela XIII esclarece a frequência de anti-Ggl IgG nos grupos A, B e C. A análise estatística destes resultados mostra um valor do X^2 igual a 0,92 para GL igual a 2 e $0,5 < p < 0,75$.

No entanto, através da Tabela XIV nota-se que a frequência do antiGgl IgM foi de 13 em 16 pacientes do grupo A; 13 em 14 pacientes do grupo B e 10 em 36 do grupo C. Analisados estes resultados obteve-se X^2 igual a 23,29 para GL igual a 2 e $p < 0,005$.

A Figura 2 mostra a distribuição de anti-Ggl IgG e antiGgl IgM nos três grupos com respeito ao número de unidades destes anticorpos.

C. Antigalactocerebrosídeos (antiGal)

A Tabela XV indica a frequência do antiGal IgG nos três grupos cuja análise estatística mostra um valor de X^2 igual a 1,02 para GL igual a 2 e $0,5 < p < 0,75$.

Já na Tabela XVI observa-se que 13 de 16 pacientes do grupo A; 12 de 14 do grupo B e nove em 36 do grupo C apresentaram níveis aumentados destes anticorpos. Os resultados do X^2 para GL igual a 2 foi igual a 22,35 e $p < 0,005$. A Fi-

gura 3 mostra esta distribuição de antiGal IgG e antiGal IgM, segundo o número de unidades em cada grupo.

D. Correlação dos Anticorpos Antifosfo e Glicoesfingolípides em Relação aos Grupos A, B, C e suas Formas Clínicas

As Tabelas XVII, XVIII, XIX indicam os resultados em unidades destes auto-anticorpos respectivamente nos grupos A, B, C com relação às suas formas clínicas neuropsiquiátricas. No grupo C destacou-se o órgão principalmente acometido.

Não houve predominância de qualquer forma clínica nos grupos A e B com relação à presença destes auto-anticorpos. Ressalte-se que no grupo A os três pacientes que não apresentaram estes auto-anticorpos tinham convulsões; o único do grupo B tinha distúrbio de comportamento.

No grupo C entre os 10 pacientes que apresentaram antiGgl IgM em níveis aumentados oito tinham nefrite, um alteração hematológica e outro artrite.

Notou-se que os mesmos pacientes que apresentaram níveis aumentados de antiGgl IgM também apresentaram os de antiGal IgM.

E. Sensibilidade, Especificidade e Valores Preditivos dos Anticorpos antiGgl(M) e antiGal(M)

Somente os anticorpos antiGgl(M) e antiGal(M) foram avaliados quanto à sensibilidade, especificidade e valores preditivos, pois foram os únicos testes significativos.

A Tabela XX indica os valores encontrados com relação à antiGgl(M) quando considerados conjuntamente os pacientes do grupo A e B do ponto de vista neuropsiquiátrico como positivos e os do grupo C como negativos.

Este estudo resultou numa sensibilidade (S) aproximadamente igual a 87% e numa especificidade (E) aproximadamente igual a 75% para este teste, dada uma prevalência (P) de 44,3% de manifestações neuropsiquiátricas numa população lúpica. O valor preditivo positivo (VP \oplus) foi aproximadamente igual a 75% e o valor preditivo negativo (VP \ominus) foi de aproximadamente igual a 87%.

Para o teste do antiGal(M) os resultados foram semelhantes com (S) aproximadamente igual a 83% e (E) aproximadamente igual a 69%; VP \oplus aproximadamente igual a 69% e VP \ominus aproximadamente igual a 83%; também para prevalência de manifestações neuropsiquiátricas igual a 44,3% (Tabela XXI).

Outros cálculos foram feitos considerando-se isoladamente o grupo A como positivo em relação aos grupos B e C considerados como negativos, sempre com respeito ao envolvimento neuropsiquiátrico.

Assim os resultados para o antiGgl IgM foram: S aproximadamente igual a 80%; E aproximadamente igual a 54%; VP \oplus aproximadamente igual a 36%; VP \ominus aproximadamente igual a 84% para uma prevalência de 24,2% de envolvimento neuropsiquiátrico numa população lúpica. (Tabela XXII)

A Tabela XXIII mostra resultados semelhantes para o antiGal IgM com S aproximadamente igual a 80%; E aproximadamente igual a 60%; VP \oplus aproximadamente igual a 38% e VP \ominus aproximadamente igual a 90% para P igual a 24,2%.

F. Correlação dos Anticorpos Antifosfo e Glicoesfingolípides na População Estudada e Presença de Acometimento de Outros Aparelhos e Sistemas

Não houve qualquer alteração significativa com relação à presença dos anticorpos Aca(G) e (M); Ggl(G) e (M) e Gal(G) e (M) distribuídos nos três grupos ou na população total de lúpicos e quaisquer das manifestações clínicas: vasculite cutânea, artrite, nefrite, serosite e alterações hematológicas, embora não conste de tabelas.

G. Manifestações Recentes e Não-recentes e Resultados dos Anticorpos Antifosfo e Glicoesfingolípides

Os resultados destes auto-anticorpos em sete pacientes do grupo A estudados frente à duas situações clíni-

cas, manifestações recentes e não-recentes são mostrados nas tabelas XXIV, XXV, XXVI e exemplificados com relação ao anti Ggl(M). (Figura 4)

Observou-se uma diminuição no número dessas unidades de anti-Ggl(M) e Gal(M) ou mesmo desaparecimento em alguns doentes; em dois houve aparecimento do tipo IgG de Ggl e um do tipo IgG de Gal em um doente.

H. Correlação dos Anticorpos Antifosfo e Glicoesfingolípides em Relação à Outros Anticorpos

Embora não conste de tabelas não houve qualquer correlação entre os anticorpos antifosfo e glicoesfingolípides estudados e outros anticorpos (fator reumatóide; anti-DNA; anti-RNP; anti-Sm; anti-Scl 70; anti-SSb).

V - DISCUSSÃO

V - DISCUSSÃO

As manifestações neuropsiquiátricas no lúpus carecem de uma classificação adequada, que responda às muitas indagações do clínico, quando se depara frente a um doente lúpico no qual se suspeita haver um envolvimento desta ordem. As classificações existentes não incluem as formas leves ou transitórias, ou os quadros duvidosos, impedindo-os assim de serem melhor estudados. Contribui, para isso, a falta de uma melhor caracterização laboratorial que assegure o diagnóstico correto desta situação clínica; se isto é necessário e verdadeiro para pacientes cujas MNP nos parecem clinicamente definidas, ainda o é muito mais para aqueles cujas alterações não são assim tão objetivas.

Acrescente-se à isto alguns outros momentos clínicos que também promovem distúrbios neurológicos ou psiquiátricos nesta doença multissistêmica, como é o caso da uremia, e que só fazem aumentar ainda mais a dúvida quanto à participação efetiva da patogenia própria do LES nestes distúrbios.

O intuito deste trabalho ao estudar um grupo de 66 pacientes lúpicos tentando caracterizar um marcador sorológico para as MNP foi, primeiro, classificá-lo adequadamente quanto à este envolvimento. Todos os doentes preenchiem os critérios propostos pela ARA para o diagnóstico de LES (169); os exames sorológicos feitos por ocasião do diagnóstico como células LE, FAN, anti-DNA, antiSm, não são aqui comentados por supor-se, antecipadamente, que são necessários

para que o diagnóstico se complete. A bateria de exames sorológicos realizada refere-se à amostras colhidas em consultas após o diagnóstico.

Neste trabalho, pretende-se, pois, dividi-los em três grupos, de acordo com o envolvimento neuropsiquiátrico. Para tal, foi utilizada uma classificação já existente, proposta por HOW e col. (92), que pareceu mais adequada a este estudo; esta, por sua vez era uma modificação da classificação de KASSAN (101), bastante mais complexa, mas que não se adaptaria ao propósito deste trabalho.

Ao utilizar-se a classificação de HOW e col. (92), o que se notou é que havia uma separação entre formas consideradas "*major*" e "*minor*", sendo que se o paciente se enquadrasse nesta última, deveria ter exames complementares alterados (vide Quadro 1). Ora, de 33 pacientes examinados por estes autores, apenas dois encontravam-se rotulados como formas "*minor*"; conclui-se, portanto, que dificilmente pacientes com queixas parestésicas subjetivas, quadros depressivos ou ainda distúrbios de comportamento tivessem os exames alterados, quando sabe-se que mesmo nos casos mais graves eles podem estar normais.

Resolveu-se, portanto, estudar também este grupo de formas "*minor*", que não se adaptava à qualquer classificação, mas, que a nosso ver, tampouco poderia ser rotulado como normal do ponto de vista neuropsiquiátrico; à este grupo denominou-se MNP prováveis (grupo B); o grupo A foi composto de MNP definidas, isto é, que preenchem os critérios propostos, e o último grupo constituiu-se de pacientes

sem MNP atribuíveis ao LES (grupo C).

Com relação à prevalência dessas manifestações encontramos 16 pacientes no grupo A (24,2%), semelhantemente aos 25% encontrados por DUBOIS em seus 520 casos (51). (Tabela VI)

No entanto, ao se considerar também as formas prováveis do grupo B, com 14 pacientes, ou seja, 20,1% (Tabela VII) obteve-se, como somatória dos dois grupos, uma prevalência de 44,3%, que não foge ao encontrado por diversos autores (53, 57).

Desta observação depreende-se a razão de resultados frequentemente discrepantes na literatura: tudo dependerá de como o doente lúpico foi classificado como tendo ou não envolvimento neuropsiquiátrico. Aquelles autores que consideram apenas as formas clássicas se opoem, numericamente, aos que incluem em sua casuística as formas menos objetivas. Estas últimas, foram, portanto, incluídas originalmente neste trabalho, num grupo à parte, de modo a que se pudesse estudá-las sorologicamente.

Entre os 16 pacientes do grupo A, oito tiveram convulsões; em relação ao número total de doentes estudados, isto equivale a 12,1%, idêntico ao citado por FEINGLASS e col. (57) que é também de 12%. Dos oito pacientes, os casos n°s 4, 10 e 12 tiveram crises convulsivas de difícil controle, sendo uma do tipo Bravais-Jacksoniana (caso n° 10) e nas outras, crises focais com generalização secundária; o caso n° 12 apresentou um estado de mal epiléptico.

Nos outros pacientes nºs 3, 5, 6, 14 os episódios convulsivos foram ocasionais, quase sempre com crises focais que se generalizavam.

Coincidentemente os casos nº 1 e nº 2 do grupo A que se manifestaram com coma, tiveram este quadro iniciando o LES; em uma delas sequer havia a suspeita clínica da doença, e, só após o aparecimento de outros sinais e sintomas é que se pode definir o diagnóstico. Mais comumente, os quadros comatosos no LES são atribuídos a comprometimentos secundários à doença; quando não, a hipótese de vasculite no SNC é sempre a mais cogitada.

Ainda no grupo A apenas dois casos, nº 11 e nº 15, tiveram psicose que, de acordo com a literatura mundial, é a segunda mais frequente causa de lupus neuropsiquiátrico; foi somente nestes dois que se pode afirmar que não havia relação do quadro clínico com o uso de esteróides, geralmente uma possibilidade difícil de ser excluída; talvez isto justifique o pequeno número de casos.

Neuropatia periférica sensitivo-motora como manifestação neurológica isolada ocorreu em apenas um caso, nº 7, sendo que nesta paciente quaisquer outras causas como diabetes, alcoolismo ou fator carencial foram excluídas.

Mielite transversa foi observada em apenas um caso no grupo A, nº 13, que evoluiu com paraplegia. Diante de mielite transversa em paciente lúpico o diagnóstico diferencial com outras patologias se impoem tais como a espondilodiscite tuberculosa (58), podendo o LES ocorrer simultaneamente com comprometimentos medulares de outras etiologias.

O caso nº 16 com quadro de encefalite evoluiu sem sequelas, apresentando apenas nefrite lúpica, mantida sob controle terapêutico até o momento.

Um último caso deste grupo, nº 8, há alguns anos vinha com diagnóstico de LES, sem complicações viscerais importantes, tendo, principalmente, queixas articulares e cutâneas, quando, repentinamente, apresentou quadro de hemiparesia, com LCR hemorrágico: a TCC revelou área sugestiva de hemorragia em tronco cerebral. Apesar da gravidade do quadro, evoluiu com regressão parcial, mantendo apenas discreta hemiparesia.

Entre as formas clínicas dos pacientes do grupo B predominavam os distúrbios de comportamento observados em seis (nºs 2, 3, 8, 9, 10, 13). Eram os que interferiam sistematicamente na relação médico-paciente ou mesmo entre paciente e o pessoal para-médico, levando-os a interromper a terapêutica quando lhes convinha, caracterizavam-se por quadros de irritabilidade e agressividade, às vezes transitórios, sendo estes doentes considerados "*difíceis*" pela equipe médica. Todos foram encaminhados e avaliados por psiquiatras, recusando, de uma maneira geral, os tratamentos propostos.

A este grupo, incluiu-se, também, quatro outros (nºs 1, 4, 5, 11) com quadros depressivos de graus variados, excluindo-se aqueles cuja depressão relacionava-se à problemas familiares ou sócio-econômicos que justificassem o quadro; todos também eram acompanhados por psiquiatras.

Acrescentou-se ao grupo B ainda dois casos, nº 6 e nº 7, com queixas reiteradas de perdas leves e transitórias

de memória; outros dois, nº 12 e nº 14, queixavam-se insistentemente de parestesias em membros inferiores; chamava a atenção a persistência das queixas destes doentes a cada consulta, sem que nada de objetivo fosse encontrado ao exame neurológico; não se pode considerá-los normais deste ponto de vista, embora sem certeza de um real comprometimento, denominando-os assim de prováveis.

Embora existissem casos de ansiedade, cefaléia, crises de angústia em diversos doentes eles não foram incluídos neste grupo, porque, de algum modo, sempre existia um fator externo importante que poderia explicar esta sintomatologia, quando não, a própria gravidade da doença.

Nessa população de 66 lúpicos havia 59 pacientes do sexo feminino e apenas sete do masculino. O grupo etário entre os 20 a 30 anos concentrou a maior dos doentes, com 27 casos, seguindo-se pela ordem a quarta e segunda décadas com 19 e 11 casos, respectivamente, restando, por último, nove casos acima dos 40 anos de idade. (Tabela I)

De um total de 30 casos estudados nos grupos A e B convém reparar que apenas quatro se encontram acima dos 40 anos. Assinale-se que a participação de fatores de risco cerebrovasculares em lúpicos mais idosos é assunto polêmico na literatura, visto que há os que concordam com esta assertiva (37, 107), os que não observam diferenças relacionadas à faixa etária (11, 176, 182) e até quem aí encontre MNP em menor frequência (10). Não parece neste estudo que o envolvimento neuropsiquiátrico fosse influenciado pela idade. (Tabela II)

A distribuição entre os grupos dos sete pacientes do sexo masculino mostra três no grupo A e quatro no C; o pequeno número de casos não permite conclusões, mas não parece haver influência do sexo neste tipo de envolvimento, nem há comentários da literatura a este respeito. (Tabela III)

Houve grande predominância da raça caucasóide (47 pacientes) em relação aos não-caucasóides com 19. (Tabelas I e IV) Para alguns autores, no entanto, a raça negra seria mais frequentemente acometida, enquanto outros comentam que o LES é doença incomum na África (141).

Com relação ao tempo de doença, em todos os grupos encontrou-se número de doentes distribuídos com certa equivalência; no entanto nenhum do grupo A tinha mais de 10 anos de doença, (Tabela V) o que poderia ser atribuído a uma maior gravidade nesses casos. Nos grupos B e C, porém, encontraram-se também poucos casos acima de 10 anos de doença, respectivamente, um e dois casos, pois, não somente as MNP aumentam a morbidade e a mortalidade no LES, mas também outras situações clínicas que estavam distribuídas igualmente por todos os grupos.

Estudando-se a prevalência de manifestações de outros aparelhos e sistemas através da tabela VIII, observou-se em cerca de 72% de pacientes artrite e/ou vasculite cutânea, não se considerando artralgia quando isoladamente. Mais da metade dos casos tinha nefrite (51, 54); 26 tinham serosite (39,3%) principalmente pleurite; ressalte-se que os casos leves de pericardite podem ser assintomáticos se não forem avaliados ecocardiograficamente (43). Treze deles apresenta-

ram uma ou mais alterações hematológicas, leucopenia e ou trombocitopenia e ou anemia hemolítica (19,6%).

A Tabela IX mostra estes sintomas clínicos distribuídos uniformemente entre os grupos à exceção de uma frequência ligeiramente inferior de serosite no grupo C e bem menor de alterações hematológicas no grupo B; porém sem que fossem diferenças estatisticamente significativas.

Estes dados clínicos permitem deduzir que esta população lúpica pode ser considerada "típica" com frequência de acometimentos clínicos aproximadamente equivalente ao que se encontra na literatura.

Os exames laboratoriais nos tres grupos que incluem FAN, FRe, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl 70 e anti-SSB mostraram-se insuficientes para identificar as MNP, não obstante, fossem realizados com o intuito de uma completa caracterização sorológica. (Tabela X)

O FAN foi negativo em apenas um caso do grupo B. Ressalte-se que esta positividade de quase 100% deve-se ao fato de que, além do "imprint" em fígado de camundongo, usou-se também as células HEp-2, que aumenta sobremaneira a sensibilidade do teste.

O fator reumatóide foi positivo em cinco doentes (8%) de acordo com o que se encontra na literatura (52).

Em apenas seis casos, todos com nefrite encontrou-se o anti-DNA positivo (9%), não obstante fossem 36 os casos de comprometimento renal. Talvez isto se explique em alguns casos por nefrite inativa ou sob terapêutica imunosu-

pressora. Tampouco este anticorpo relacionou-se às lesões neurológicas como já foi cogitado (164).

O anti-Sm e o anti-RNP ocorreram em 10 casos (15%) e 14 casos (20,5%) respectivamente, e, ao menos nesta casuística, o anti-Sm não se mostrou marcador de lesão do SNC, distribuindo-se de forma aproximadamente igual entre os grupos. (Tabela X) Na verdade, esta observação é bastante controversa, pois se existe quem proponha esta relação (183), também há quem a conteste (70).

O anticorpo anti-Scl 70 foi negativo em todos, visto que é um marcador de esclerose sistêmica progressiva (ESP), sendo realizado apenas para completar a caracterização de auto-anticorpos nesta casuística.

O anti-SSB ocorreu em dois, sem que nenhum deles manifestasse qualquer sintomatologia que sugerisse síndrome de SJÖGREN.

Caracterizou-se assim de forma a mais completa possível a doença lúpica, com abundância de sinais e sintomas clínicos, anteriormente mencionados e de elementos laboratoriais clássicos, sem que, no entanto, estas informações fossem suficientes para configurar o envolvimento neuropsiquiátrico.

Através do estudo de anticorpos contra constituintes lipídicos, fosfolípidos no caso da anticardiolipina, e glicosfingolípidos no caso de antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos, objetivou-se encontrar um marcador sorológico que auxiliasse esta caracterização.

Os resultados mostram que o anticorpo anticardiolipina, tanto da classe IgG com IgM, nos grupos A, B e C não mostraram níveis significativos e portanto não fornecem subsídios para o diagnóstico neuropsiquiátrico no LES nos casos estudados. (Tabelas XI e XII e Figura 1)

Isto se opõe a algumas referências da literatura que relacionam este anticorpo e doença cerebrovascular no LES (81, 108) e também a doenças desmielinizantes (180). HARRIS e col. (81) citam que de seus 15 casos com altos títulos de anticardiolipina, cinco tinham trombose cerebral. Nos casos aqui apresentados não existe evidência de tromboembolismo; eventualmente no caso nº 8, grupo A, que sofreu um AVC hemorrágico, esta hipótese poderia ser cogitada; os achados de anticardiolipina IgG mostram 14 unidades. O caso de nº 13, do mesmo grupo, com mielite transversa, não apresentou evidências deste anticorpo (Tabela XVII). Questiona-se se a ausência de fenômenos tromboembólicos nesta casuística não estaria relacionada à baixa frequência do anticorpo anticardiolipina.

Os anticorpos antigangliosídeos da classe IgM mostraram-se em níveis altamente significativos nos grupos A e B, quando comparados ao C (Tabelas XIV, Figura 2); o mesmo não ocorreu com os da classe IgG que não se revelaram aumentados quando comparados nos três grupos (Tabela XIII).

Entre os 16 pacientes do grupo A, 13 apresentaram antiGgl(M) positivos, o grupo B teve positividade ainda maior para este anticorpo, pois dos 14 pacientes apenas um teve resultados negativos. Assinale-se que, dos 36 pacientes do

grupo C, apenas 10 tiveram este anticorpo positivo (Tabela XIV e Figura 2). Também com os anticorpos antigalactocerebrosídeos da classe IgM, mas não com os IgG, obteve-se resultados semelhantes com altos níveis de significância para os grupos A e B, comparados ao C. (Tabelas XV e XVI) Treze entre 16 do grupo A e 12 entre 14 do B mostraram-se positivos para o antiGal(M), contra nove dos 36 do grupo C.

Estes resultados mostram que a análise tanto de antigangliosídeos, como de antigalactocerebrosídeos IgM conseguiu identificar sorologicamente os pacientes que apresentavam MNP; isto porque se mostraram altamente significativos nos grupos A e B, justamente aqueles com tais manifestações em oposição ao grupo C, onde elas não ocorreram.

Os anticorpos antigangliosídeos foram, originalmente, detectados neste trabalho através de um método imunoenzimático (ELISA). Os outros dois trabalhos que avaliaram estes auto-anticorpos no LES usaram métodos diferentes. HIRANO e col. (89) os estudaram através de um teste de imunoflocação e ENDO e col. (54) através da lise de lipossomas. Os resultados obtidos por HIRANO e col. (89), a despeito das diferenças técnicas, assemelham-se aos deste trabalho. (Tabela XIV)

Dos seus 17 casos de lupus neuropsiquiátrico, 14 tiveram níveis aumentados do antigangliosídeo neutro "asialo" GM₁. Os autores propõem tratar-se de um anticorpo anticerebro e que reage também contra linfócitos T e diretamente contra os glicolípides "asialo" GM₁ (89).

Ao contrário do que foi aqui observado, porém, HIRANO e col. (89), através da caracterização imunológica por cromatografia, demonstraram tratar-se de um anticorpo da classe IgG.

Outras entidades clínicas estudadas por estes autores não mostram quaisquer evidências destes anticorpos, seja em diversas doenças do tecido conjuntivo como ESP, DMTC, PAN, artrite reumatóide (AR), dermatopolimiosite (DM) e síndrome de SJÖGREN ou 22 várias doenças neurológicas, incluindo epilepsia e esclerose múltipla (EM), além de 32 normais (89).

O trabalho de ENDO e col. (54) não classifica os doentes lúpicos segundo as suas manifestações clínicas; compara apenas 46 doentes com LES, 47 com EM, 18 com trauma crânio-encefálico e seis com AVC.

Estes autores encontraram uma maior frequência de antigangliosídeos, principalmente as frações "asialo" GM₁ mas também GM₁, em 56% dos lúpicos e em 75% dos com EM em oposição aos com AVC e trauma com pequena porcentagem (54).

Lamenta-se que ENDO e col. (54) não tenham classificado a sua população lúpica quanto à presença de MNP. No entanto, é interessante notar que, se, tampouco, nesta casuística os pacientes não tivessem sido divididos em grupos de acordo com estas manifestações, 36 pacientes do total de 66 estudados teriam antiGgl(M) positivos, ou seja, 13 em cada grupo A e B e 10 no C, revelando uma porcentagem de 54,4%, praticamente igual à observada por eles. (Tabela XIV)

Isto faz crer que a similaridade destes resultados

não se faz apenas com o trabalho de HIRANO e col. (89), mas também com o de ENDO e col. (54), ainda que, metodologicamente, sejam ensaios bastante diferentes.

Este estudo confirma, portanto, as observações de HIRANO e col. (89) e ENDO e col. (54) complementando-as em relação à identificação sorológica da população lúpica neuropsiquiátrica, mesmo naqueles casos não definitivamente comprovados.

Quanto ao método aqui empregado (ELISA) é considerado altamente sensível, comparável ao radioensaio, mas de muito maior aplicabilidade (29, 114).

Os ensaios realizados através de ELISA são específicos para ligação de imunoglobulina, pois permitem medir a quantidade do anticorpo capaz de reagir com um antígeno determinado e específico (cardiolipina, gangliosídeo, galactocerebrosídeo ou qualquer outro que se queira determinar), sem a possibilidade da interferência de ligação com qualquer outro material que não seja imunoglobulina. Assim, com uma pequena quantidade de soro inúmeros testes podem ser realizados simultaneamente, substituindo os radioensaios com vantagem.

Os limites dos valores normais, para este método são usados arbitrariamente; estabeleceu-se aqui como valor limite a média mais duas vezes o desvio padrão (SD) dos soros padrões normais, que é o que se utiliza rotineiramente pela maioria dos autores (41, 81, 105). Foram testados 24 normais e em nenhum deles ocorreram níveis aumentados destes anticorpos.

Como antígeno não se utilizaram frações, mas, gangliosídeos e galactocerebrosídeos totais, extraídos de cérebro bovino.

Estudos experimentais mostram que coelhos imunizados com gangliosídeos cerebrais respondem primariamente com antiGM₁ e anti "asialo" GM₁ (136), que corresponde às conclusões de ENDO e col. (54).

Os anticorpos, tanto humanos como de coelhos, são altamente específicos contra "asialo" GM₁, enquanto antiGM₁ tem reação cruzada com a fração "asialo" (54).

Tanto GM₁ como "asialo" GM₁ não são as frações de gangliosídeos mais abundantes no tecido cerebral; os componentes mais frequentes chamados G_{D1a}, G_{D1b} e G_{T1d} são possivelmente hidrolisados por componentes da inflamação ou talvez sejam menos imunogênicos que outros compostos (136).

Neste estudo abrangeu-se o total de gangliosídeos e galactocerebrosídeos, pois, objetivou-se apenas um marcador sorológico que fosse de auxílio para estas manifestações, sem a preocupação, em primeira instância, com qual fração seria responsável pela imunogênese.

Com relação à sensibilidade (S), especificidade (E) e valores preditivos para ambos os testes anti-GgLM e antiGalM, encontram-se nas tabelas XX, XXI, XXII, XXIII. Como os resultados para ambos os testes se equivalem, restringiu-se a um comentário comum à ambos. Tomando como exemplo o antigangliosídeo IgM (Tabelas XX e XXII); quando se consideram ambos os grupos A e B como "positivos" em oposição ao C

como "negativo", os achados, são, para uma prevalência de MNP igual a 44,3%, de um teste com sensibilidade e especificidade aproximadamente iguais a 87% e 75%, respectivamente. Altos valores preditivos positivo e negativo foram observados, iguais a 75% e 87% respectivamente; dessa forma um paciente com teste positivo tem 75% de chance de ter MNP e, se negativo, 87% de não ter estas alterações. (Tabela XX)

Quando considerado somente o grupo A como "positivo" do ponto de vista neuropsiquiátrico e "negativos" os grupos B e C associados, obteve-se para o teste uma sensibilidade aproximadamente igual a 80% e uma especificidade aproximadamente de 54%. Os valores preditivos (VP) encontrados foram de VP positivo e VP negativo aproximadamente iguais a 36% e 84% respectivamente, desde que a população lúpica estudada tenha prevalência de MNP igual a 24,2%. Isto significa que, mesmo ao se considerar apenas o grupo A obteve-se um teste bastante sensível, embora com baixa especificidade. Com relação aos valores preditivos observa-se que diante de um teste negativo o paciente tem 84% de chance de não ter MNP; a positividade do teste, no entanto não o inclui no grupo de risco. (Tabela XXII)

Com relação à presença de antigangliosídeo IgM e antigalactocerebrósídeo IgM em respectivamente, dez e nove doentes do grupo C algumas considerações são oportunas; muito embora os resultados não sejam estatisticamente significativos para este grupo. (Tabela XIX)

O caso nº 2 encontrava-se na ocasião da colheita em insuficiência renal terminal e coma, que se atribuiu in-

teiramente à uremia; evidentemente pelos critérios adotados estava excluído dos grupos A e B. No entanto, após a observação dos níveis elevados de anticorpos antiGgl(M) e antiGal(M) se questionou se realmente o estado comatoso devia-se exclusivamente ao comprometimento renal, ou, se não haveria também um envolvimento do SNC do LES.

O caso nº 7 apresenta crises convulsivas desde os dois anos de idade, tendo na ocasião do diagnóstico de LES cerca de 19 anos; neste caso, admitiu-se tratar-se de epilepsia idiopática associada ao LES. A hipótese de doença induzida por anticonvulsivantes foi afastada, pois, não houve melhora com a mudança da medicação, além de que a paciente tinha nefrite grave, o que não costuma ocorrer na síndrome do lúpus induzido por drogas (143). HIRANO e col. (89) em nenhum de seus casos de epilepsia idiopática encontraram estes anticorpos, o que coloca em dúvida se este caso seria semelhante aos outros citados na literatura de crises convulsivas que antecedem em anos o aparecimento do LES (65, 96, 144).

O mesmo questionamento pode ser feito com relação ao caso nº 32, sem quaisquer queixas neuropsiquiátricas. Realizados os testes e diante de níveis tão altos de anticorpos refêz-se criteriosamente a anamnese, que revelou alguns episódios de crises convulsivas há 22 anos, que nunca mais se repetiram.

É justo imaginar, baseando-se no valor preditivo positivo encontrado para o antiGgl(M) e antiGal(M), que outros pacientes no grupo C cujos níveis destes anticorpos também se encontram elevados, podem vir a apresentar tais mani-

festações. Da mesma forma, o alto valor preditivo negativo de ambos os testes praticamente assegura que os pacientes cujos resultados são negativos não deverão apresentá-las.

Estudou-se ainda o comportamento destes autoanticorpos em sete pacientes do grupo A, dos quais tinha-se amostras de soro em duas situações clínicas, ou seja, manifestações recentes e não-recentes. (Tabelas XXIV, XXV, XXVI e Figura 4)

Os resultados mostram que ocorreu um decréscimo e até desaparecimento das unidades destes anticorpos da classe IgM nos períodos isentos de MNP, sendo que alguns passaram a apresentá-los da classe IgG que não existiam anteriormente.

Não foi o que observaram HIRANO e col. (89) que verificaram durante o episódio convulsivo o mais baixo nível do anticorpo, permanecendo alto, anos antes e depois do evento, o mesmo não ocorrendo nos casos de epilepsia idiopática.

Embora não conste de tabelas, estudos estatísticos foram realizados e não demonstraram qualquer relação entre níveis aumentados de Aca(G) e (M), antiGgl(G) e (M) e antiGal(G) e (M) e vasculite cutânea, artrite, nefrite, serosite ou alterações hematológicas.

Isto acentua ainda mais que o único envolvimento clínico marcado por antiGgl(M) e antiGal(M) foi o neuropsiquiátrico.

Igualmente a análise estatística, comparando estes anticorpos com outros classicamente observados no LES, como o

FRe, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSb e até antiScl-70, não mostrou qualquer relação significativa.

Quanto ao padrão de imunofluorescência (FAN) não se encontrou nenhuma evidência que pudesse supor previamente a existência destes anticorpos.

Em oito pacientes três do grupo A e cinco do grupo C, observou-se um padrão citoplasmático de fluorescência compatível com o anticorpo anti-P, embora isto não tenha sido confirmado pela técnica de "immunoblotting". Este anticorpo tem sido relacionado à quadros psicóticos (70) o que não se observou neste trabalho.

Algumas hipóteses tem sido cogitadas para explicar os níveis elevados de antigangliosídeos e antigalactocerebro-sídeos e serão aqui enunciados na tentativa de melhor compreender o valor propedêutico destes anticorpos.

Na opinião de ENDO e col. (54) estes anticorpos poderiam elevar-se como simples resposta à lesão e inflamação do tecido nervoso, ou ser parte de uma resposta de hipergamaglobulinemia policlonal que ocorre no LES, ou ainda representar uma resposta auto-imune responsável pelo comprometimento neuropsiquiátrico na doença.

Com respeito à primeira hipótese ela deveria ser verdadeira para outras entidades onde ocorre lesão do tecido nervoso, como diversas doenças neurológicas e isto parece não ocorrer (89).

Se fosse apenas uma resposta de hiperreatividade

humoral, isto deveria ocorrer indistintamente em qualquer paciente lúpico e não, preferencialmente, aos com MNP.

É admissível supor que a presença destes anticorpos seja responsável pela lesão neuropsiquiátrica no LES. A demonstração de RAPPORT e col. (135) da antigenicidade dos componentes lipídicos sugeriu que em pacientes com lesões do SNC ou em animais de laboratório poderia ocorrer a presença de anticorpos antiesfingolípides (135, 186).

Também experimentalmente descobriu-se que antigangliosídeos injetados no cérebro de animais produzem crises convulsivas (100). Quando antigalactocerebrosídeos ou imuno-complexos contendo este anticorpo são injetados no nervo óptico em animais ocorre desmielinização "in vivo" (152, 173).

Estes dados favorecem a suposição de que seria a presença destes auto-anticorpos que estaria promovendo a lesão neurológica.

O mecanismo exato pelo qual isto ocorre não é conhecido. TSUKADA (173), estudando os galactocerebrosídeos, admite a hipótese de que, inicialmente poderia ocorrer uma alteração vascular, os vasculomielinopatia e, secundariamente, o processo de desmielinização. Questiona-se também se os galactocerebrosídeos teriam papel de proteção da parede vascular; o seu anticorpo poderia então alterar esta integridade e desencadear mecanismos diversos de lesão (163).

YOKOYAMA (186) comenta a participação viral, que explica ao menos as encefalomielopatias alérgicas experimentais em que ocorre também aumento desses anticorpos, visto

que a penetração do vírus influenza nas células nervosas faz liberar o ácido neuramínico.

Também o mesmo autor comenta a possibilidade de somente indivíduos homozigotos para o grupo sanguíneo hr'(c) serem capazes de produzir anticorpos antigangliosídeos no soro, sugerindo fortemente um papel genético, especialmente na esclerose múltipla (186); este fato, porém, não é comentado por outros autores (54, 89, 136). Se isto encerrasse uma verdade científica, é justo admitir que seria pertinente também para o LES.

A produção destes autoanticorpos parece ser específica, tendo em conta que a injeção de gangliosídeos ou "asialo" gangliosídeos em animais promove o aparecimento dos respectivos anticorpos (136). No entanto, não se descarta a possibilidade de reação cruzada que têm sido um dos mecanismos mais aventados para explicar-se muitas das doenças autoimunes do SNC. Estas hipóteses também serão aqui comentadas, para melhor compreensão da patogenia das MNP relacionadas à presença dos antiglicoesfingolípides. Basicamente três tipos de reação cruzada a este nível podem ocorrer: aquelas entre um auto-antígeno e um agente exógeno, bactéria ou vírus; aquelas entre um auto-antígeno como o tecido nervoso e outro elemento tecidual, como as células tumorais e finalmente, aquelas entre um auto-antígeno do sistema nervoso e um componente de membrana de células imunologicamente ativas.

Existe, portanto, a hipótese de que o auto-antígeno presente no tecido nervoso tenha reação cruzada contra receptores de membrana de células T. HIRANO e col. (89) ob-

servaram que o anticorpo "asialo" GM₁ reagia contra estas células; e que também os linfócitos T reagem diretamente contra o glicolípide "asialo" GM₁ (97).

É viável também que a reação antígeno-anticorpo ocorra até mesmo fora do SNC e nele penetre através da barreira hemato-encefálica previamente lesada (173, 179, 184).

Últimas considerações serão aqui tecidas sobre a presença destes autoanticorpos na esclerose múltipla, possivelmente a única doença neurológica em que se encontram em níveis elevados (6, 54, 90) à exceção de algumas encefalomyelites experimentais (186). O trabalho de HIRANO e col. (89) porém, não estabeleceu a associação com esta nem com qualquer outra doença neurológica; a título de informação, embora não conste dos dados deste trabalho, pois era nosso propósito comparar apenas grupos de lúpicos, testou-se 13 pacientes com miastenia grave, sendo que nenhum deles apresentasse níveis elevados destes anticorpos.

Experimentalmente, ao injetar-se extratos de cérebro em animais é possível induzir uma encefalomyelite alérgica, que é considerada modelo experimental da EM (136, 173).

Interessante é notar que FULFORD (64) descreveu seis doentes cujo quadro clínico fazia supor, inicialmente, tratar-se de EM e somente a evolução, revelou sinais e sintomas e alterações laboratoriais sugestivos de LES.

Não é este o único relato da literatura que relaciona estas duas entidades (3, 5, 38, 154); é bastante intrigante o relato de duas gêmeas idênticas, sendo que uma desen-

volveu EM e outra LES (91).

Nos seus casos, FULFORD (64) comenta o aumento dos níveis de imunoglobulina da classe IgM em quatro de cinco destes doentes; cogita também se não existiria um papel etiopatogênico comum à estas duas doenças, sendo que pacientes como os seus, poderiam representar uma situação clínica intermediária entre ambas.

É bastante tentador imaginar que os anticorpos antiglicoesfingolípidos pudessem ser esse elo comum; e esta suposição é reforçada pelo fato de que FULDORD (64) encontrou níveis aumentados de IgM em seus doentes, exatamente a classe de imunoglobulina que se encontrou no presente estudo.

Segundo estes resultados, a análise destes autoanticorpos é um subsídio laboratorial bastante seguro da presença de MNP no LES. Tão importante quanto isto é verificar que sua ausência em pacientes lúpicos praticamente exclui a possibilidade de manifestações desta natureza.

Também de acordo com estes achados, os pacientes do grupo B, caracterizados como prováveis mostraram-se em relação às MNP idênticos aos dos grupo A quando estudados sorologicamente o que realça o importante valor propedêutico dos anticorpos antiglicoesfingolípidos em MNP pouco evidentes.

Finalizando, quando se fala em envolvimento neuropsiquiátrico nesta doença de múltiplas hipóteses etiopatogênicas, não se pode pretender explicar todos os casos por um único mecanismo, nem diagnosticá-los com um só autoanticorpo, não obstante nossos resultados tão otimistas.

Estamos certos que para esta manifestação clínica do LES é necessário que se trace um perfil sorológico, para que não existam doentes, ou existam poucos, que escapem da avaliação clínico-laboratorial.

O objetivo de um próximo estudo será ampliar o espectro destes anticorpos antiglicoesfingolípides através de suas diversas frações, tanto no LCR como no soro, tentando relacionar cada qual com tipos e subtipos destas manifestações.

VI - CONCLUSÕES

VI - CONCLUSÕES

1. Os anticorpos anticardiolipina tanto da classe IgG como IgM foram insuficientes na caracterização laboratorial das MNP no LES, nesta casuística, pelo método imunoenzimático (ELISA).

2. Os anticorpos antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos da classe IgM, através do mesmo método mostraram-se altamente significativos na caracterização laboratorial das MNP, definidas e prováveis.

3. Os anticorpos antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos da classe IgM, testados pelo método imunoenzimático (ELISA) mostraram ter importante valor preditivo das MNP do LES, sendo que a negatividade do teste praticamente exclui o doente de ter tal sintomatologia.

4. O teste dos anticorpos antigangliosídeos e antigalactocerebrosídeos, ambos da classe IgM, parece variar com o grau de atividade de MNP definidas, se recentes ou não-recentes, normalizando-se neste último caso, ocorrendo por vezes, aparecimento dos anticorpos da classe IgG.

VII - TABELAS E FIGURAS

TABELA I

DISTRIBUIÇÃO DOS 66 PACIENTES LÚPICOS SEGUNDO RAÇA, SEXO E GRUPO ETÁRIO

IDADE (ANOS)	RAÇA		SEXO		TOTAL	%
	M	F	C	NC		
14 — 20	2	1	6	2	11	(16,6)
20 — 30	1	1	16	9	27	(40,9)
30 — 40	-	1	16	2	19	(28,7)
> 40	1	-	5	3	9	(13,6)
TOTAL	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>43</u>	<u>16</u>	66	(100%)
	7(10,6%)		59(89,4%)			

C = caucasóide

M = masculino

NC = não-caucasóide

F = feminino

TABELA II

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES LÚPICOS NOS GRUPOS A, B e C SEGUNDO GRUPO ETÁRIO

IDADE(ANOS)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	TOTAL
14 — 20	3	5	3	11
20 — 30	9	2	16	27
30 — 40	3	4	12	19
> 40	1	3	5	9
TOTAL	16	14	36	66

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES LÚPICOS NOS GRUPOS A, B e C SEGUNDO SEXO

SEXO	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	TOTAL
Masculino	3	0	4	7
Feminino	13	14	32	59
TOTAL	16	14	36	66

TABELA IV

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES LÚPICOS NOS GRUPOS A, B e C SEGUNDO A RAÇA

RAÇA	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	TOTAL
Caucasóide	10	11	26	47
Não-Caucasóide	6	3	10	19
TOTAL	16	14	36	66

TABELA V

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES LÚPICOS NOS GRUPOS A, B e C SEGUNDO TEMPO DE DOENÇA

GRUPO	TEMPO DE DOENÇA (EM ANOS)				TOTAL
	< 1	1 - 5	6 - 10	> 10	
A	4	7	5	-	16
B	4	7	2	1	14
C	13	12	9	2	36
TOTAL	21	26	16	3	66

TABELA VI

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DOS PACIENTES LÚPICOS DO GRUPO A - FORMAS CLÍNICAS

FORMAS CLÍNICAS	Nº DE DOENTES	(%)
Convulsão	8	(50,0)
Coma	2	(12,5)
Psicose	2	(12,5)
Neuropatia periférica	1	(6,75)
Mielite Transversa	1	(6,75)
Encefalite	1	(6,75)
Hemiparesia	1	(6,75)
TOTAL	16	(100)

* Prevalência (P) = 24,2%

TABELA VII

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DOS PACIENTES LÚPICOS DO GRUPO B - FORMAS CLÍNICAS

FORMAS CLÍNICAS	Nº DE DOENTES	(%)
Distúrbios de comportamento	6	(42,8)
Depressão	4	(28,5)
Parestesias	2	(14,2)
Déficit de memória	2	(14,2)
TOTAL	14	(100)

* Prevalência (P) = 20,1%

TABELA VIII

PREVALÊNCIA DE SINTOMAS CLÍNICOS NOS 66 LÚPICOS

SINTOMAS	Nº DE CASOS	(%)
Vasculite cutânea	48	(72,7)
Artrite	47	(71,2)
Nefrite	36	(54,5)
Serosite	26	(39,3)
Alterações hematológicas	13	(19,5)

TABELA IX

DISTRIBUIÇÃO DOS SINTOMAS CLÍNICOS DOS 66 LÚPICOS SEGUNDO OS GRUPOS A, B e C

SINTOMAS CLÍNICOS	GRUPO A	(%)	GRUPO B	(%)	GRUPO C	(%)
Vasculite cutânea	10	(62,5)	12	(85,7)	26	(72,2)
Artrite	12	(75,0)	10	(71,4)	25	(69,4)
Nefrite	8	(50,0)	9	(64,2)	19	(52,7)
Serosite	9	(56,2)	6	(42,8)	11	(30,5)
Alterações hematológicas	4	(25,0)	1	(7,1)	8	(22,2)
	n=16	(100)	n=14	(100)	n=36	(100)

TABELA X

FREQUÊNCIA DE FATOR ANTI-NÚCLEO E AUTO-ANTICORPOS NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

FAN E AUTO-ANTICORPOS*	GRUPO A n = 16	GRUPO B n = 14	GRUPO C n = 36	TOTAL n=66
FAN**	16	13	36	65
FRe	1	1	3	5
Anti-DNA	1	2	3	6
Anti-Sm	3	3	4	10
Anti-RNP	4	3	7	14
Anti-Scl 70	-	-	-	0
Anti-SSb	1	0	1	2

* número de doentes cujo resultado foi positivo

** por células HEp-2

TABELA XI

FREQUÊNCIA DO ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA IgG (Aca G) NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

	ANTICARDIOLIPINA IgG		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO A	6	10	16
GRUPO B	5	9	14
GRUPO C	8	28	36
TOTAL	19	47	66

$$X^2 = 2,14$$

$$GL = 2$$

$$0,1 < p < 0,25$$

TABELA XII

FREQUÊNCIA DO ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA IgM (Aca M) NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

	ANTICARDIOLIPINA IgM		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO A	5	11	16
GRUPO B	3	11	14
GRUPO C	5	31	36
TOTAL	13	53	66

$$X^2 = 1,68$$

$$GL = 2$$

$$0,1 < p < 0,25$$

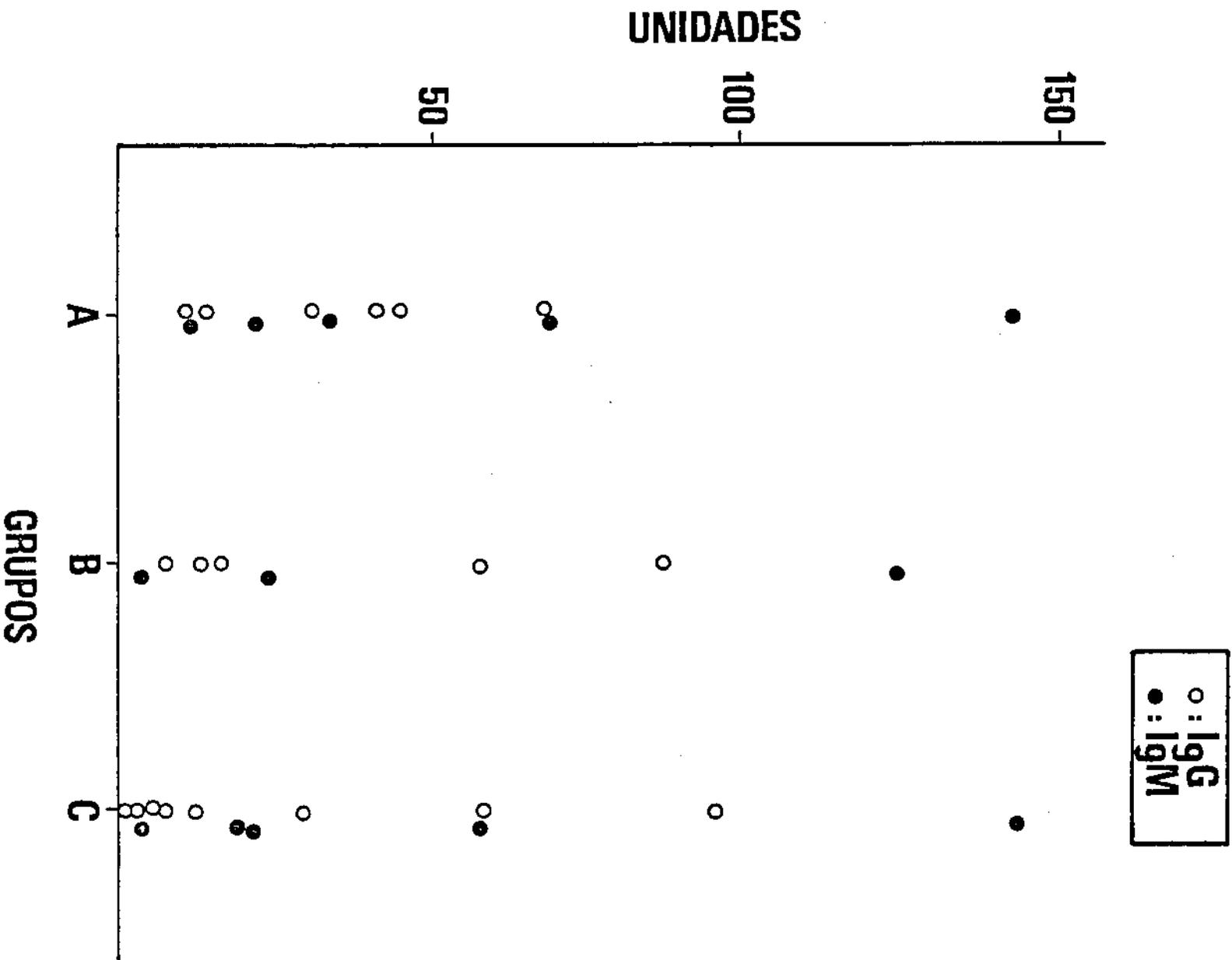


FIGURA 1: Valores (número de unidades) dos Anticorpos Aca IgG e IgM nos Grupos A, B e C em 66 pacientes Lúpicos

TABELA XIII

FREQUÊNCIA DO ANTIGANGLIOSÍDEO IgG (Ggl G) NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

	ANTIGANGLIOSÍDEO IgG		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO A	3	13	16
GRUPO B	1	13	14
GRUPO C	6	30	36
TOTAL	10	56	66

$$\chi^2 = 0,92$$

$$GL = 2$$

$$0,5 < p < 0,75$$

TABELA XIV

FREQUÊNCIA DO ANTIGANGLIOSÍDEO IgM (Gg1 M) NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

	ANTIGANGLIOSÍDEO IgM		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO A	13	3	16
GRUPO B	13	1	14
GRUPO C	10	26	36
TOTAL	36	30	66

 $X^2 = 23,29$

GL = 2

 $p < 0,005$

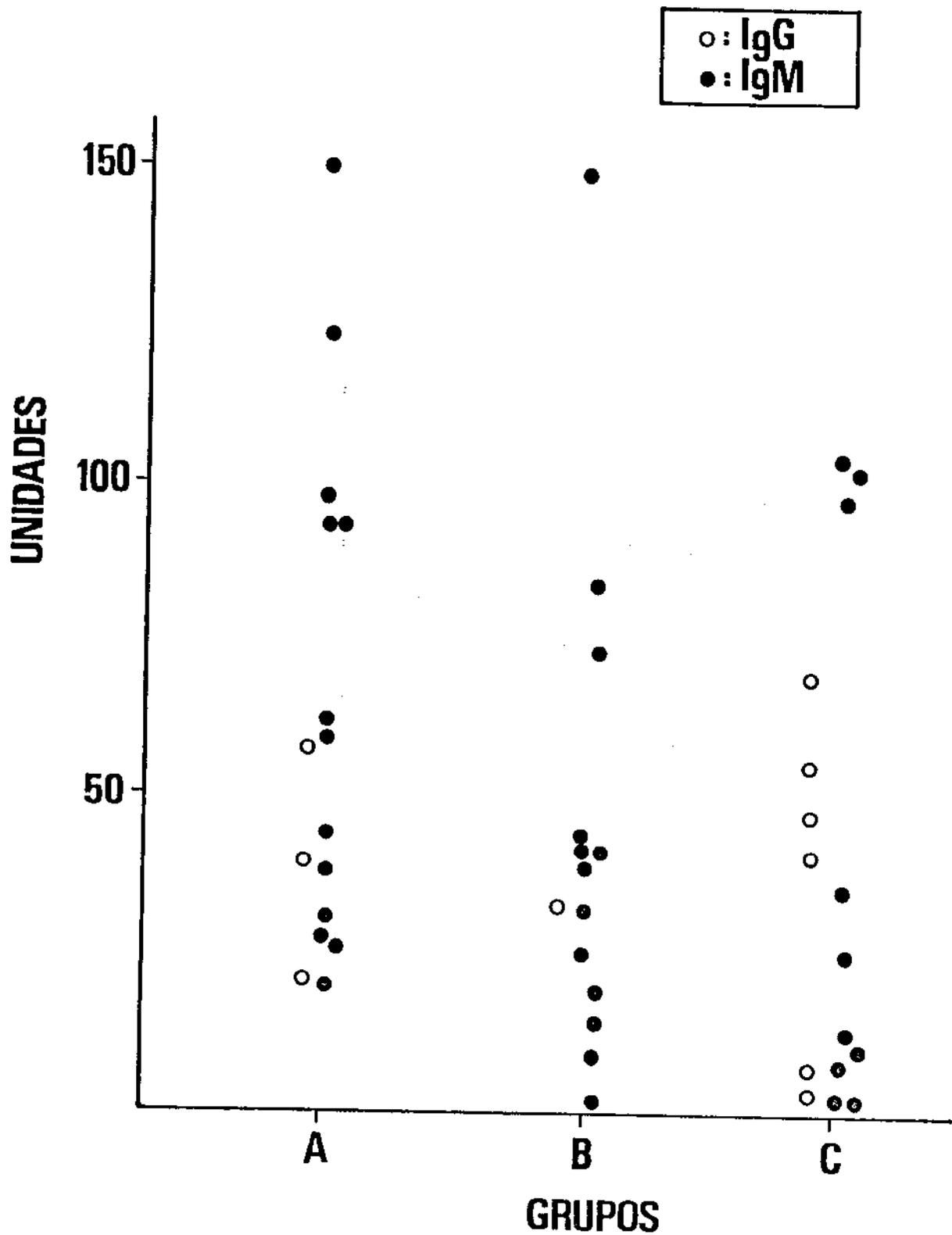


FIGURA 2: Valores (número de unidades) dos Anticorpos AntiGgl, IgC e IgM nos Grupos A, B e C em 66 Pacientes Lúpicos.

TABELA XV

FREQUÊNCIA DO ANTIGALACTOCEREBROSÍDEO IgG (Gal G) NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

	ANTIGALACTOCEREBROSÍDEOS		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO A	3	13	16
GRUPO B	1	13	14
GRUPO C	4	32	36
TOTAL	8	58	66

$$X^2 = 1,02$$

$$GL = 2$$

$$0,5 < p < 0,75$$

TABELA XVI

FREQUÊNCIA DO ANTICORPO ANTIGALACTOCEREBROSÍDEO IgM (Gal M) NOS GRUPOS A, B e C EM 66 LÚPICOS

	ANTIGALACTOCEREBROSÍDEO IgM		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
GRUPO A	13	3	16
GRUPO B	12	2	14
GRUPO C	9	27	36
TOTAL	34	32	66

$X^2 = 22,35$

GL = 2

$p < 0,005$

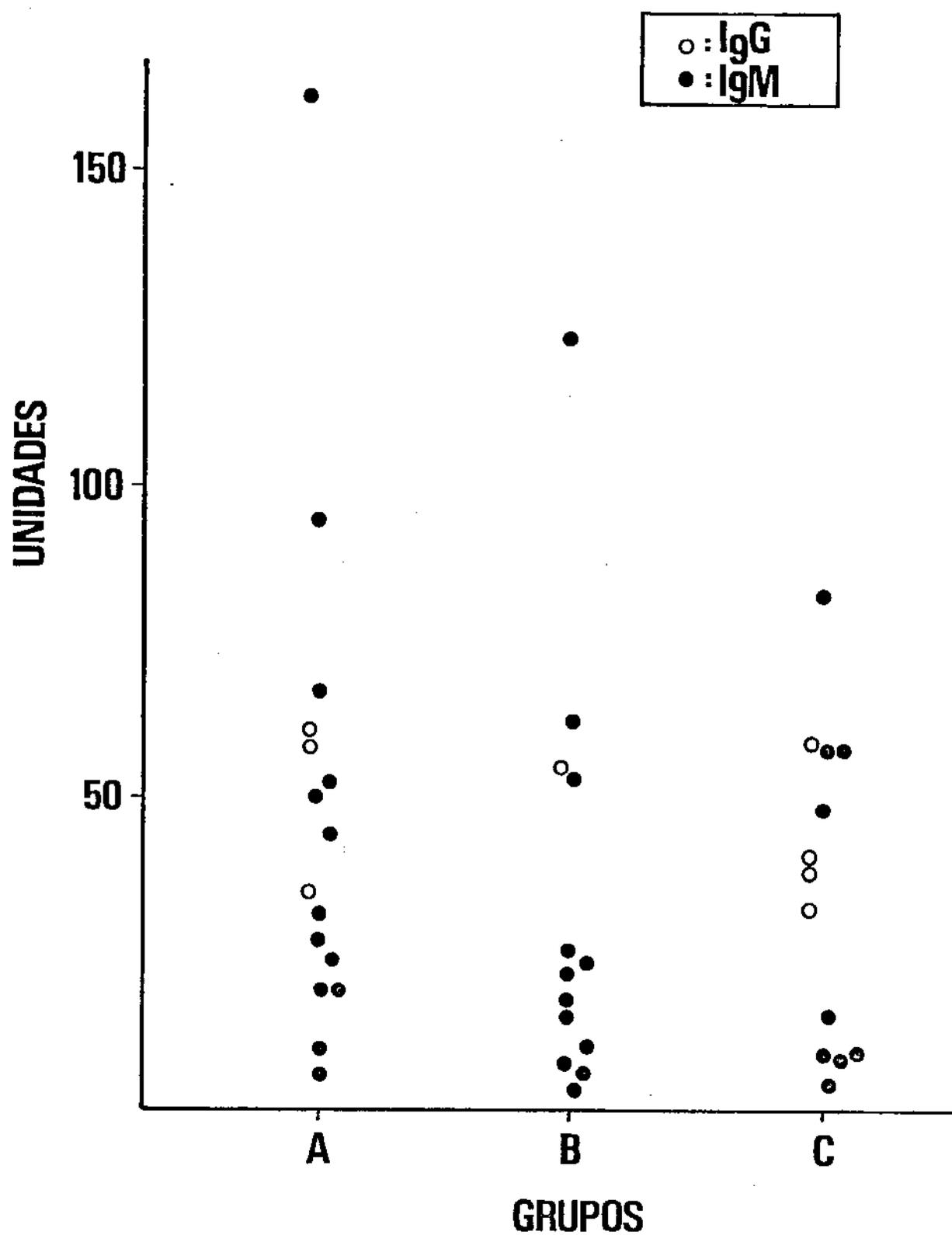


FIGURA 3: Valores (número de unidades) dos Anticorpos AntiGal, IgG e IgM nos Grupos A, B e C em 66 pacientes Lúpicos.

TABELA XVII

LES (GRUPO A) ANTICORPOS Aca G/Aca M; Ggl G/Ggl M; Gal G/Gal M e FORMAS CLÍNICAS

Nº	NOME	FORMAS NP	Aca G	Aca M	Ggl G	Ggl M	Gal G	Gal M
1	RTE	coma	31	144	58	150	61	162
2	JSM	coma	0	0	0	38	0	31
3	FPM	convulsão	0	0	0	62	0	27
4	RAO	convulsão	0	34	0	98	0	52
5	MJRA	convulsão	69	0	40	27	59	9
6	VSS	convulsão	0	0	0	0	0	0
7	BRC	neuropatia periférica	0	0	0	60	0	44
8	JSR	hemiparesia	14	0	0	30	0	19
9	MGRM	convulsão	0	0	0	0	0	0
10	MBT	convulsão	45	12	0	94	0	51
11	MAR	psicose	0	7	0	20	0	6
12	MVS	convulsão	42	22	0	124	0	95
13	JF	mielite transversa	0	0	0	44	0	24
14	LLA	convulsão	11	0	0	0	0	0
15	ENO	psicose	0	0	0	94	0	67
16	NFVM	encefalite	0		21	17	35	19

Resultados em número de unidades

TABELA XVIII

LES (GRUPO B) ANTICORPOS Aca G/Aca M; Ggl G/Ggl M; Gal G/Gal M e FORMAS CLÍNICAS

Nº	NOME	FNP	Aca G	Aca M	Ggl G	Ggl M	Gal G	Gal M
1	BRL	D	0	0	0	43	0	15
2	AB	DC	0	0	33	42	55	22
3	VLAL	DC	0	0	0	39	0	25
4	BPM	D	16	0	0	25	0	7
5	MC	D	0	0	0	32	0	17
6	DBB	DM	14	3	0	42	0	23
7	RT	DM	0	0	0	14	0	9
8	AFRS	DC	0	0	0	0	0	0
9	MJF	DC	59	125	0	150	0	123
10	JCS	DC	8	0	0	1	0	0
11	GAV	D	0	0	0	9	0	5
12	GZR	P	0	0	0	74	0	62
13	MAGF	DC	88	24	0	85	0	53
14	VC	P	0			19		3

D = Depressão

DC = Distúrbios de comportamento

P = Parestesias

DM = Distúrbios de memória

Resultados em número de unidades

TABELA XIX

LES (GRUPO C) ANTICORPOS Aca G/Aca M; Ggl G/Ggl M; Gal G/Gal M e

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nº.	NOME	CLÍNICA	Aca G	Aca M	Ggl G	Ggl M	Gal G	Gal M
1	ZS	serosite	0	0	0	0	0	0
2	MLR	nefrite	0	0	0	104	0	58
3	MHM	pele	0	0	0	0	0	0
4	ZMS	pele	0	0	0	0	0	0
5	VLH	pele		0	0	0	0	0
6	MRA	nefrite	0	0	0	0	0	0
7	AD	nefrite	2	4	0	98	0	58
8	HBO	nefrite	0	0	0	2	0	3
9	AFGS	nefrite	0	0	0	7	0	8
10	GT	pele	1	0	0	0	0	0
11	VOS	pele	0	0	0	0	0	0
12	MNO	alt.hematológicas	0	0	0	0	0	0
13	MEC	pele	0	0	0	0	0	0
14	MR	artrite	0	0	0	2	0	0
15	MNS	artrite	0	0	0	0	0	0
16	MP	nefrite	0	0	0	25	0	14
17	LAM	nefrite	5	0	0	0	0	0
18	MCC	nefrite	0	0	0	0	0	0
19	RHCS	pele	0	0	0	0	0	0
20	SG	nefrite	0	0	0	0	0	0
21	JCO	pele	0	0	0	0	0	0
22	MM	nefrite	0	0	0	12	0	7
23	SAL	artrite	0	19	3	0	0	0
24	AMB	pele	0	21	0	0	0	0
25	UN	alt.hematológicas	0	0	0	0	0	0
26	JAR	serosite	59	145	48	35	40	48
27	AP	pele	0	0	0	0	0	0
28	JMS	nefrite	4	0	56	0	38	0
29	BO	nefrite	96	0	70	0	59	0
30	AAO	nefrite	0	0	0	0	0	0
31	SM	serosite	0	0	7	0	0	0
32	HNN	alt.hematológicas	30	58	0	113	0	83
33	VM	pele	0	0	0	0	0	0
34	MAS	serosite	0	0	0	10	0	8
35	VLF	nefrite	0	0	0	0	0	0
36	IB	alt.hematológicas	12	0	41	0	32	0

Resultados em número de unidades

TABELA XX

LES - SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E) E VALORES PREDITIVOS (VP)
 PARA O ANTI-Ggl M PARA O DIAGNÓSTICO DAS MNP*

	MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS P=44,3%		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	(A+B)	(C)	
Anti-Ggl M positivo	26	10	36
Anti-Ggl M negativo	4	26	30
TOTAL	30	36	66

S ≅ 87%

E ≅ 75%

VP ⊕ ≅ 75%

VP ⊖ ≅ 87%

* incluem-se os pacientes do grupo B

TABELA XXI

LES - SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E) E VALORES PREDITIVOS (VP)
 PARA O ANTIGAL M PARA O DIAGNÓSTICO DAS MNP*

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS P=44,3%			
	POSITIVO (A + B)	NEGATIVO (C)	TOTAL
Anti-Gal M positivo	25	9	34
Anti-Gal M negativo	5	27	32
TOTAL	30	36	66

S ≈ 83%

E ≈ 69%

VP ⊕ ≈ 69%

VP ⊖ ≈ 83%

* incluem-se os pacientes do grupo B

TABELA XXII

LES - SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E) E VALORES PREDITIVOS (VP)
 PARA O ANTI-Ggl M PARA O DIAGNÓSTICO DAS MNP*

	MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS P=24,2%		
	POSITIVO (A)	NEGATIVO (B + C)	TOTAL
Anti-Ggl M positivo	13	23	36
Anti-Ggl M negativo	3	27	30
TOTAL	16	50	66

S ≈ 80%

E ≈ 54%

VP ⊕ ≈ 36%

VP ⊖ ≈ 84%

* excluindo-se os pacientes do grupo B

TABELA XXIII

LES - SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E) E VALORES PREDITIVOS (VP)
 PARA O ANTI-Gal M PARA O DIAGNÓSTICO DAS MNP*

	MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS P=24,2%		
	POSITIVO (A)	NEGATIVO (B + C)	TOTAL
Anti-Gal M positivo	13	21	34
Anti-Gal M negativo	3	29	32
TOTAL	16	50	66

S \approx 80%

E \approx 60%

VP \oplus \approx 38%

VP \ominus \approx 90%

* excluindo-se os pacientes do grupo B

TABELA XXIV

LES (GRUPO A) MANIFESTAÇÕES RECENTES E NÃO-RECENTES E Aca
(SETE PACIENTES)

Nº NOME	ANTICARDIOLIPINA			
	RECENTES		NÃO-RECENTES	
	IgG	IgM	IgG	IgM
1 RTG	31	144	5	76
2 RAO	0	34	0	34
3 FPM	0	0	0	6
4 BRC	0	9	0	0
5 MAR	0	7	0	0
6 MBT	45	12	0	0
7 JSR	14	0	4	0

Resultados em número de unidades

TABELA XXV

LES (GRUPO A) MANIFESTAÇÕES RECENTES E NÃO-RECENTES E ANTI-Gg1
(SETE PACIENTES)

Nº	NOME	GANGLIOSÍDEOS			
		RECENTES		NÃO-RECENTES	
		IgG	IgM	IgG	IgM
1	RTG	58	150	2	2
2	RAO	0	98	0	0
3	FPM	0	62	20	0
4	BRC	0	38	71	0
5	MAR	0	20	0	0
6	MBT	0	94	0	0
7	JSR	0	30	0	0

Resultados em número de unidades

TABELA XXVI

LES (GRUPO A) MANIFESTAÇÕES RECENTES E NÃO-RECENTES E ANTI-Gal
(SETE PACIENTES)

Nº	NOME	ANTI-GALACTOCEREBROSÍDEOS			
		RECENTES		NÃO-RECENTES	
		IgG	IgM	IgG	IgM
1	RTE	61	162	6	55
2	RAO	0	52	0	0
3	FPM	0	27	8	0
4	BRC	0	44	0	0
5	MAR	0	6	0	0
6	MBT	0	51	0	0
7	JSR	0	19	0	0

Resultados em número de unidades

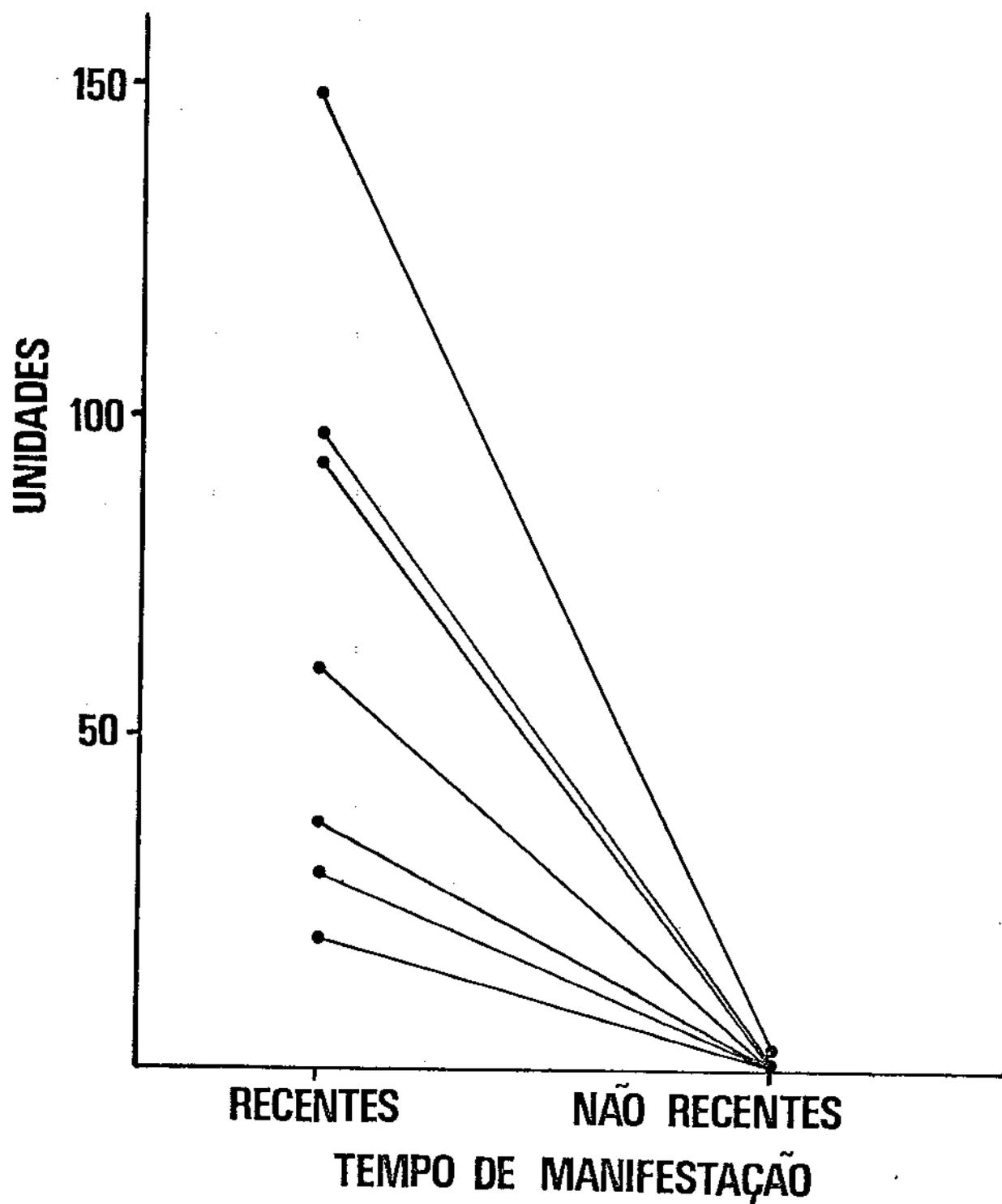


FIGURA 4: Valores (número de unidades) de AntiGgl IgM em Manifestações Recentes em Sete Pacientes Lúpicos do Grupo A

VIII - BIBLIOGRAFIA

VIII - BIBLIOGRAFIA

1. ABEL, T.; GLADMAN D.P. & UROWITZ, M.B. Neuropsychiatric lupus. J.Rheumatol., 7: 325, 1980.
2. ADELMAN, D.C.; MILLER, R.A. & KAPLAN, H.S. Humoral immune responses to human lymphoma cell heterotransplants in the central nervous system of athymic, nude mice. Int.J.Cancer, 25:467, 1980.
3. ALLEN I.V.; MILLAR, J.H.D.; KIRK, J. & SHILLINGTON, R. J.A. Systemic lupus erythematosus clinically resembling multiple sclerosis and with unusual pathological and ultrastructural features. J.Neurol. Neurosurg Psychiatry, 42:392, 1979.
4. ANDRIANAKOS, A.A.; DUFFY, J.; SUZUKI, M. & SHARP, J. T. Transverse myelopathy in SLE. Ann.Intern.Med., 83:616, 1975.
5. APRIL, R.S. & VANSONNENBERG, E. A case of neuromyelitis optica (Devie's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Neurology, (Minneap), 26:1066, 1976.
6. ARNON, R.; CRISP, E.; KELLEY, R.; ELLISON, G.W.; MYERS, L.W. & TOURTELLOTE, W.W. Anti-ganglioside antibodies in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci., 46:179, 1980.
7. ATKINS, C.J.; KONDON, J.J.; QUISMORIO, F.P. & FRIOU, G.J. The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. Ann.Intern.Med., 76:65, 1972.

8. ATRA, E.; GIMENES, E.P.; UNZER, M.H.T.; NOBREGA, J. L. & GOLDEMBERG, J. LED e trombose dos seios cavernosos do crânio, com exoftalmia. Rev.Bras.Reum. 19:7, 1979.
9. BAILEY, A.A.; SAYRE, G.P. & CLARK, E.C. Neuritis associated with systemic lupus erythematosus. Arch. Neurol. Psych., 76:250, 1956.
10. BAKER, S.B.; ROVIRA, J.R.; CAMPION, E.W. & MILLS, J. A. Late onset systemic lupus erythematosus. Am.J. Med., 66:727, 1979.
11. BALLOU, S.P.; KHAN, M.A. & KUSHNER, I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25:55, 1982.
12. BENNAHUM, D.A.; MESSNER, R.P. & SHOOP, J.D. Brain findings in CNS by SLE. Ann.Intern.Med., 81:763, 1974.
13. BENNAHUM, D.A. & MESSNER, R.P. Recent observations on CNS in SLE. Sem.Arthritis Rheum., 4:253, 1975.
14. BENNETT, J.C.; CLAYBROOK, J.; KINSEY, H. & HOLLEY, H. L. The clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: a study of 45 patients. J.Chron.Dis. 13:411, 1961.
15. BENTON, J.W.; TYNES, B.; REGISTER, H.B.; SILFORD JR, C. & HOLLEY, H.L. Systemic lupus erythematosus occurring during anticonvulsive drug therapy. JAMA, 180: 115, 1962.

16. BENTSON, J.; REAG, M.; WINTER, J. & WILSON, G. Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. J.Comput.Assist.Tomogr., 2:16, 1978.
17. BERRY, R.G. & RODGES, J.H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Trans.Am. Neurol.Ass., 90:231, 1965.
18. BILANIUK, L.T.; PATEL, S. & ZIMMERMAN, R.A. Central nervous system disease systemic erythematosus. Radiology, 124:119, 1977.
19. BILLINGSLEY, L.M.; YANNAKAKIS, G.D. & STEVENS, M.D. Evoked potentials (EPs) in central nervous system (CNS) systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum., 27, 1984 (suppl S61) (Abstract).
20. BLUESTEIN, H.G. & ZVAIFLER, N.J. Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. J.Clin. Invest., 57:509, 1976.
21. BLUESTEIN, H.G. Heterogeneous neurocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin.Exp. Immunol., 35:210, 1979.
22. BLUESTEIN, H.G. WILLIAMS, G.W. & STEINBERG, A.D. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: Association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Am.J.Med., 70:240, 1981.

23. BRANDT, K.D. & LESSELL, S. Migrainous Phenomena in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 21:7, 1978.
24. BRESNIHAN, B.; OLIVER, M.; GRIGOR, R. & HUGHES, G.R.V. Brain reactivity of lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. Clin.Exp.Immunol., 30:333, 1977.
25. BRESNIHAN, B.; OLIVER, M.; WILLIAMS, B. & HUGHES, G.R.V. An antineuronal antibody cross-reacting with erythrocytes and lymphocytes in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 22:313, 1979.
26. BRESNIHAN, B.; HOHMEISTER, R.; CUTTING, J.; TRAVERS, R.L.; WALDBURGER, M.; BLACK, C.; JONES, T. & HUGHES, G.R.V. The neuropsychiatric disorder in systemic lupus erythematosus: evidence for both vascular and immune mechanisms. Ann.Rheum.Dis., 38:301, 1979.
27. BYRON, M.A. The clotting defect in SLE. Clin.Rheum. Dis., 8:137, 1982.
28. CADE, R.; SPOONER, G.; SCHLEIN, R.; PICKERING, M.; QUISADA, A.; HOLCOMB, A.; JUNCOS, L.; RICHARD, G.; SHIRES, D.; LEVIN, D.; HACKETT, R.; FREE, J.; HUNT, R. & FREGLY, M. Comparison of azathioprin, prednisone and heparin alone or combined in treating lupus nephritis. Nephron, 16:37, 1973.

29. CALABRESE, J.P. A micromethod for absorption of specific antibody using an enzyme linked immuno-absorbent assay (ELISA). J.Neurosci Methods, 111: 137, 1984.
30. CAMMARATA, R.J.; RODNAN, G.P. & CIRTTENDEN, J.O. Systemic lupus erythematosus with chorea. JAMA, 184: 971, 1963.
31. CAMMERMEYER, J. Agonal nature of the cerebral ring hemorrhages. Arch.Neurol.Psych., 70:54, 1953.
32. CANOSO, J.J. & COHEN, A.S. Aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus: report of three cases. Arthritis Rheum., 18:369, 1975.
33. CANOSO, R.T. & OLIVEIRA, R.M. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. Arthritis.Rheum., 29:596, 1986.
34. CARETTE, S.; UROWITZ, M.B.; GROSMAN, H. & StLOUIS, E. L. Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. J.Rheumatol., 9:855, 1982.
35. CARRERAS, L.O.; DEFREYN, G.; MACHIN, S.J., et al. Arterial thrombosis intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet, i: 244, 1981.
36. CASEY, E.B. & SYMON, L. Systemic lupus erythematosus presenting as subarachnoid haemorrhage and space occupying lesion. Brit.J.Derm., 84, 157, 1971.

37. CATOGGIO, L.J.; SKINNER, R.P.; SMITH, G. & MADDISON, P.J. Systemic lupus erythematosus in the elderly: Clinical and Serological characteristics. J.Rheumatol., 11:175, 1984.
38. CENDROWSKI, W. & STEPIEN, M. Clinical variant of lupus erythematosus resembling multiple sclerosis. Eur.Neruol., 11:373, 1974.
39. CHAN, M.K.L. & BRITTON, M. Comparative clinical features of patients with MG with SLE. J.Rheumatol., 7:838, 1980.
40. CLARK, E.C. & BAILEY, A.A. Neurological and psychiatric signs associated with lupus erythematosus. JAMA, 160:455, 1956.
41. COLACO, B.C. & ELKON, K.B. The lupus anticoagulant. A disease marker in antinuclear antibody negative lupus that is cross-reactive with autoantibodies to double-stranded DNA. Arthritis Rheum., 28:67, 1985.
42. CONTADOR-CABALLERO, J.; DIAZ PEREZ, G.; REID, A.; RIERA, M. & ARMAS CRUZ, R. Calcificación múltiple del bazo y alteraciones neurologicas poco comunes en un caso de lupus eritematoso diseminado. Rev.Med.Chile, 91:51, 1963.
43. COSTALLAT, L.T.L.; FERNANDES, S.R.M. & SAMARA, A.M. Sistema cardiorrespiratório e lupus eritematoso sistêmico. Rev.Bras.Reum., 25:214, 1985.

44. CRISP, A.E.; KELLEY, R.; ELLISON, G.W.; MYERS, L.W. & TOURTELLOTTE, W.W. Anti-ganglioside antibodies in multiple sclerosis. J. Neurol.Sci., 46:179, 1980.
45. CROWE, W. & KUSHNER, I. An immunofluorescent method using Crithidia luciliae to detect antibodies to double-stranded DNA. Arthritis Rheum., 20:881, 1977.
46. DALY, D. Central nervous system in acute lupus erythematosus disseminatus. J.Nerv.Ment.Dis., 102:461, 1945.
47. DAMASIO, H. & BECK, D. Migraine thrombocytopenia and serotonin metabolism. Lancet, 1:240, 1978.
48. DONALDSON, I.M. & ESPINER, E.A. Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea gravidarum. Arch.Neurol., 24:240, 1971.
49. DUBOIS, E.L. The effect of the LE cell test on the clinical picture of systemic lupus erythematosus. Ann.Intern.Med., 38:1265, 1953.
50. DUBOIS, E.L. Prednisone and prednisolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. JAMA, 161:427, 1956.
51. DUBOIS, E.L. & TUFFANELLI, D.E. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. J.Am.Med.Assoc., 190:104, 1964.
52. DUBOIS, E.L. (Ed.) The Clinical Picture of Systemic Lupus Erythematosus. pp. 232:379. Los Angeles:

University of Southern California Press. 1976.

53. ELLIS, S.G. & VERITY, A.M. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. A review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. Arthritis Rheum., 8:212, 1979.
54. ENDO, T.; SCOTT, D.D.; STEWART, S.S.; KUNDU, S.K. & MARCUS, D.M. Antibodies to glycosphingolipids in patients with multiple sclerosis and SLE. Adv.Exp. Med.Biol., 174:455, 1984.
55. ERCOLE, L.P.; SOUZA, M.B.G.; RACHID FILHO, A. & RACHID, A. Análise clínica e laboratorial do lupus eritematoso sistêmico de 1979 a 1984 no Hospital de Clínicas-UFPR. Rev.Bras.Reum., 25:85, 1985.
56. ESTES, D. & CHRISTIAN, C.L. The natural history of systemic lupus erythematosus studied by prospective analyses. Medicine, 50:85, 1971.
57. FEINGLASS, E.J.; ARNETT, F.C.; DORSCH, C.A.; ZIZIC, T.M. & STEVENS, M.B. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. Medicine, 55:323, 1976.
58. FERNANDES, S.R.M.; SAMARA, A.M.; NARDI, S.L. & MARQUES NETO, J.F. Evolução clínica e conduta terapêutica na tuberculose osteo-articular. Rev. Bras.Reum., 24:61, 1984.

59. FINELLI, M.P.F.; YOCKEY, M.C.C. & HEBERT, C.A.J.
Recurrente aseptic meningitis in an elderly man
Unusual prodrome of systemic lupus erythematosus.
JAMA, 235:1142, 1976.
60. FIRLAN, B.G.; HOWARD, M.A. & RADFORD, N. Possible
relationship between the lupus inhibitor and
recorrent abortion in young women. Lancet, ii:
366, 1980.
61. FISHER, J.H. & GILMOUR, J.R. Encephalomyelitis fol-
lowing administration of sulphanilamide. Lancet,
2:301, 1939.
62. FREITAS, G.G.; BORBA, P.Q. & FIGUEIREDO, G.P. Lupus
eritematoso sistêmico (Revisão bibliográfica bra-
sileira e experiência pessoal). Rev.Bras.Reum.,
17:112, 1977.
63. FRIOU, G.L.; FINCH, S.C. & DETRE, K.D. Interaction
of nuclei and globulin from lupus erythematosus
serum demonstrated with fluorescent antibody.
J.Immunol., 80:324, 1958.
64. FULFORD, K.W.M.; CATTERALL, R.D.; DELHANTY, J.J.;
DONIACH, D. & KREMER, M. A collagen disorder of
the nervous system presenting as multiple sclero-
sis. Brain, 95:373, 1972.
65. FULTON, W.H. & DYKEN, P.R. Neurological syndromes
of systemic lupus erythematosus. Neurology, 14:
317, 1964.

66. GAYLIS, N.B.; ALTMAN, R.D.; OSTROV, S. & QUENCER, R.
The selective value of computed tomography of the brain in cerebritis due to systemic lupus erythematosus. J.Rheumatol., 9:850, 1982.
67. GIBSON, T. & MYERS, A.R. Nervous system involvement in SLE. Ann.Rheum.Dis., 35:398, 1975.
68. GOLDBERG, A.J. Polyneuritis with albuminocytologic dissociation in systemic lupus erythematosus. Am.J. Med., 27:342, 1959.
69. GOLDFARB, M.; BARBOSA, L.S.G.; LEDERMAN, R.; LEITE, N.; RUBINSTEIN, J.; GUIMARÃES, S. & MESQUITA, M.L. Lupus eritematoso sistêmico: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Rev.Bras.Reum., 21:127, 1981.
70. GOLOMBEK, S.J.; GRAUS, F. & ELKON, K.B. Autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 29:1090, 1986.
71. GOLUB, E.S. III Brain-associated erythrocyte antigen: An antigen shared by brain and erythrocytes. Exp. Hematol., 1:105, 1973.
72. GONZALES-SCARANO, F.; LISAK, R.P.; BILANIUK, L.T.; ZIMMERMAN, R.A.; ATKINS, P.C. & ZWEIMAN, B. Cranial computed tomography in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Ann.Neurol., 15:158, 1979.

73. GLASER, G.H. Collagen disease and the nervous system. Med.Clin.North.Am., 47:1475, 1963.
74. GRANGER, D.P. Transverse myelitis with recovery: the only manifestation of systemic lupus erythematosus. Neurology, 10:325, 1960.
75. GRIGOR, R.; EDMONDS, J.; LEUKONIA, R.; BRESNIHAN, B. & HUGHES, G.R.V. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. Ann.Rheum.Dis., 37:121, 1978.
76. GUIMARÃES, S.J.; VILAR, M.J.P.; LEITE, N.; FERNANDES, M.; PINHEIRO, S.V.; AGUIAR, S.B.; GOLDFARB, M.; LEDERMAN, R. & RUBINSTEIN, J. Lupus eritematoso sistêmico associado à síndrome de Guillan-Barrè . Rev.Bras.Reum., 26:27, 1986.
77. HADLER, N.M.; GERWIN, R.D.; FRANK,, M.M.; WHITAKER, J.N.; BAKER, M. & DECKER, J. Fourth component of complement in the cerebrospinal fluid in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 16:507, 1973.
78. HARBECK, R.J.; HOFFMAN, A.A.; CARR, R.I. & BARDANA, E.J. DNA antibodies and DNA: anti-DNA complexes in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with SLE. Arthritis Rheum., 16:552, 1973.
79. HARBECK, R.J.; HOFFMAN, A.A.; HOFFMAN, S.A. & SHUCARD, D.W. Cerebrospinal fluid and the choroid plexus during acute immune complex disease. Clin. Immunol. Immunopathol., 13:413, 1979.

80. HARGRAVES, M.M.; RICHMOND, H. & MORTON, R. Presenta-
tion of two bone marrow elements: the "tart" cell
and the "LE" cell. Proc.Mayo Clin., 23;25, 1948.
81. HARRIS, E.N.; BOBY, M.L.; YOUNG,C.G.M., GUARAVI,A.E.; PA
TEL, B.M.; LOIZOU, S. & HUGHES, G.R.V. Anticar-
diolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay
and association with thrombosis in systemic lupus
erythematosus. Lancet, 26:1211, 1983.
82. HARVEY, A.M.; SHULMAN, L.E.; TUMULTY, P.A.; CONLEY,
C.L. & SCHOENRICH, E.H. Systemic lupus erythema-
tosus: review of literature and clinical analysis
of 138 cases. Medicine, (Baltimore), 33:291, 1954.
83. HASERICK, J.R. & SUNDBERG, R.D. The bone marrow as
a diagnostic and in acute disseminated lupus ery-
thematosus report on the Hargraves LE cell. J.
Invest.Dermat., 11:209, 1948.
84. HEINE, B.E. Psychiatric aspects of SLE. Acta Psychi
atr.Scand., 45:307, 1969.
85. HEJTMANCIK, M.R.; WRIGHT, J.C.; QUINT, R. & JENNINGS,
F.L. The cardiovascular manifestations of sys-
temic lupus erythematosus. Amer.Heart J., 68:119,
1964.
86. HEPTINSTALL, R.H. & SOWRY, G.S.C. Peripheral neuroi-
tis in systemic lupus erythematosus. Brit.Med.J.,
1:525, 1952.

87. HILL, L.C. Systemic lupus erythematosus. Brit.Med. J., 2:655, 1957.
88. HIRAIWA, M.; NONAKA, C.; ABE, T. et al. Positron emission tomography in systemic lupus erythematosus: relation of cerebral vasculitis to PET findings. AJNR, 4:541, 1983.
89. HIRANO, T.; HASHIMOTO, H.; SHIOKAWA, Y.; IWAMORI, M.; NAGAI, Y.; KASAI, M.; OCHIAI, Y. & OKUMURA, K. Antiglycolipid autoantibody detected in the sera from systemic lupus erythematosus patients. J. Clin.Invest., 66:1437, 1980.
90. HIRSCH, H.E. & PARKS, M.E. Serological reactions against glycolipid sensitised liposomes in multiple sclerosis. Nature, 264:785, 1976.
91. HOLMES, F.F.; STUBBS, D.N. & LARSEN, W.E. Systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis in identical twins. Arch.Intern.Med., 119:302, 1967.
92. HOW, A.; DENT, P.B.; LIAO, S.K. & DENBURG, J.A. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 28:789, 1985.
93. HUGHES, G.R.V. Central nervous system lupus - diagnosis and treatment. J.Rheumatol., 7:405, 1980.
94. HULL, R.G.; HARRIS, E.N.; GHARAVI, A. & HUGHES, G.R. V. Detection of anticardiolipin antibodies in Behcet's disease. Ann.Rheum.Dis, 43:746, 1984.

95. ISENBERG, D.A.; THOMAS, D.M.; SNAITH, M.L.; MCKERAN, R.O. & ROYSTON, J.P. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. Ann.Rheum.Dis., 41: 30, 1982.
96. JOHNSON,R.T. & RICHARDSON, E.P. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. Medicine, 47:337, 1968.
97. KASAI, M.; IWAMORI, M.; NAGAI, Y.; OKUMURA, K. & TADA, T. A glycolipid on the surface of mouse natural killer cells. Eur.J.Immunol., 10:175,1980.
98. KAPLAN, A.P.; CURL, F.D. & DECKER, J.L. Central hypoventilation and inappropriate antidiuretic hormone secretion in systemic lupus erythematosus. Am.J.Med., 48:661, 1970.
99. KAPOSI, M. III Neue Beiträge zur Kenntnis des lupus erythematosus. Arch.Dermat.u.Syph., 4:36, 1872.
100. KARPIAK, S.E.; GRAF, S. & RAPPORT, M.M. Antiserum to brain gangliosides produces recurrent epileptiform activity. Science (Wash.D.C.), 194:735,1976.
101. KASSAN, S.S. & LOCKSHIN, M.D. Central nervous system lupus erythematosus: the need for classification. Arthritis Rheum., 22:1382, 1979.
102. KEEFE, E.B.; BARDANA, E.J.; HARDECK, R.J.; PIROFSKY, B. & CARR, R.I. Lupus meningitis. Antibody to

- deoxyribonucleic acid (DNA) and DNA: anti-DNA complexes in cerebrospinal fluid. Ann.Intern.Med., 80:58, 1974.
103. KEIL, H. Dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. Ann.Intern.Med., 66:339, 1940.
104. KILLIAN, P.J.; SCHNAPF, D.J. & LAWLESS, O.J. Computerized axial tomography of central nervous system lupus. Arthritis Rheum., 22:628, 1979.
105. KOIKE, T.; SUEISHI, M.; FUNAKI, H.; TOMIOKA, H. & YOSHIDA, S. Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. Clin.Exp.Immunol., 56:193, 1984.
106. LAMBERT, P. & OLDSTONE, M. Host immunoglobulin G and complement deposits in the choroid plexus during spontaneous immune complex disease. Science, 180:408, 1973.
107. LANHAM, J.G.; BROWN, M.M. & HUGHES, G.R.V. Cerebral systemic lupus erythematosus presenting with catatonia. Postgrad.Med.J., 61:329, 1985.
108. LAURELL, A.B. & NILSSON, I.M. Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wasserman. J.Lab.Clin.Med., 49:694, 1957.
109. LECHNER, K. Acquired inhibitors in nonhemophilic patient. Haemostasis, 3:65, 1974.

110. LEE, P.; UROWITZ, M.B.; BOOKMAN, A.A.; KOOLER, B.E.; SMYTHE, H.A.; GORDON, D.A. & OGRUZLO, M.A. Systemic lupus erythematosus. Quart.J.Med., 46:1, 1977.
111. LEVIN, A.S.; FUDENBERG, H.H.; PETZ, L.D. & SHARP, G. C. IgG levels in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. Clin.Immunol.Immunopathol., 1:1, 1972.
112. LIBMAN, E. & SACKS, B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Ann. Intern. Med., 33:701, 1924.
113. LINDQVIST, T. Lupus erythematosus disseminatus after administration of mesantoin. Acta Med.Scand., 158:131, 1957.
114. LOIZOU, S.; McCREA, J.D.; RUDGE, A.C.; REYNOLDS, R.; BOYLE, C.C. & HARRIS, E.N. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbents assay (ELISA): standardization and quantitation of results. Clin.Exp.Immunol., 62:738, 1985.
115. MACEDO, D.D.P.; MATTOS, J.P. & BORGES, T.M.M. Mielopatia transversa e lupus eritematoso sistêmico. Arq.Neuro-Psiquiatria, 37:77, 1979.
116. MACRAE, D. & O'REILLY, S. On some neuro-oto-ophthalmological manifestations of systemic lupus erythematosus and peri-arteritis nodosa. Eye Ear Nose

Throat, 36:721, 1957.

117. McDONALD, K.; HUTCHINSON, M. & BRESNIHAN, B. The frequent occurrence of neurological disease in patients with late-onset systemic lupus erythematosus. Br.J.Rheumatol., 23:186, 1984.
118. MIESCHER, P. & DELACRETAZ, J. Demonstration d'un phenomene "LE" positif dans deux cas d'hypersensibilite medicamenteuse. Schweiz Med.Wschr., 83:536, 1953.
119. MIRANDA, J.B.; COSTALLAT, L.T.L. & SAMARA, A.M. Mielite transversa e doenca mista do tecido conjuntivo. Rev.Bras.Reumat., 21:171, 1981.
120. MONTGOMERY, H. & McCREIGHT, W.G. Disseminated lupus erythematosus. Arch.Derm.Syph., 60:356, 1949.
121. MOORE, G.R.W. Experimental auto immune encephalomyelites. Lab.Invest., 51:114, 1984.
122. OSLER, W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. Amer.J.Med.Sci., 110:629, 1985.
123. OSLER, W. The visceral lesions of the erythema group. Brit.J.Derm., 12:227, 1900.
124. OSLER, W. On visceral manifestations of erythema group of skin diseases. Trans.Ass.Amer. Physicians, 18:599, 1903.
125. PAIVA, F.D.; MARTINS, J.M.; PAIVA, A.M.C.G. & PITOMBEIRA, A.S. Diagnóstico do lupus eritematoso

- sistêmico em uma área tropical. Rev.Bras.Reum., 25:181, 1985.
126. PARKER, M.D. & KERBY, G.P. Combined titer and fluorescent pattern of IgG antinuclear antibodies using cultured cell monolayers in evaluating connective tissue diseases. Ann.Rheum.Dis., 33:465,1974.
127. PERESS, N.S.; ROXBURGH, V.A. & GELFAND, M.C. Binding sites for immune components in human choroid plexus. Arthritis Rheum., 24:520, 1981.
128. PETZ, L.D.; SHARP, G.C.; COOPER, N.R. & IRWIN, W.S. Serum and cerebrospinal fluid complement and serum autoantibodies systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore), 50:259, 1971.
129. PINCHING, A.J.; TRAVERS, R.L.; HUGHES, G.R.V.; JONES, T. & MOSS, S. Oxigen-15 brain scanning for detection of cerebral involvement in systemic lupus erythematosus. Lancet, i:898, 1978.
130. PIPER, P.G. Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. JAMA, 153:215, 1953.
131. PRESTHUS, J. & SKULSTAD, A. Cortisone therapy in lupus erythematosus disseminatus with affection of central nervous system. Lancet, 77:11, 1957.
132. PRYSE-PHILIPS, W. & YORKSTON, N.J. Hysterical contractures complicating hemiplegia in a patient with systemic lupus erythematosus activated in

pregnancy. Guy Hosp.Rep., 114:239, 1965.

133. QUARTON, G.C.; CLARK, L.D.; COBB, S. & BAUER, W. Mental disturbances associated with ACTH and cortisones: a review of explanatory hypothesis. Medicine, 34:13, 1954.
134. QUISMORIO, F.P. & FRIOU, G.J. Antibodies reactive with neurons in SLE patients with neuropsychiatric manifestations. Int.Arch.Allergy Appl.Immunol., 43:740, 1972.
135. RAPPORT, M.M.; GRAF, L. & SKIPSKI, V.P. Cytolipin H, a pure lipid hapten isolated from human carcinoma. Nature, 181:1803, 1958.
136. RAPPORT, M.M. & HUANG, Y. Present status of the immunology of gangliosides. Adv.Exp.Med.Biol., 174:15, 1984.
137. REINITZ, E.; HUBBARD, D. & GRAYZES, A.I. Central nervous system systemic lupus erythematosus versus central nervous system infection: low cerebral spinal fluid glucose and pleocytosis in a patient with a prolonged course. Arthritis Rheum., 25:583, 1982.
138. REINITZ, E.; HUBBARD, D. & ZIMMERMAN, R.D. Central nervous system disease lupus erythematosus: axial tomographic scan as an aid to differential diagnosis. J.Rheumatol., 11:252, 1984.
139. ROCHA, O.M. Pesquisa de imune-complexos, fração

C₃ do sistema complemento e IgG em líquido cefalorraquidiano de paciente com LES: subsídios para o diagnóstico do envolvimento neurológico. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo. (São Paulo), 1983.

140. ROPES, M.W. Systemic lupus erythematosus. Cambridge. Mass. Harvard University Press. 1976.
141. ROTHEFIELD, N.F. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects. In: Arthritis and Allied Conditions (Ed.) McCarty, D.J. pp. 691-714. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972.
142. RUDUSKY, B.M. Neurologic manifestations of collagen disease: a report of four cases. Penn.Med.J., 67: 30, 1964.
143. RUPPLI, H. & VOSSEN, R. Nebenwirkung bei hydantoin-körpertherapie unter dem bilde eines visceralen LE. Schweiz.Med.Wschr., 87:1555, 1957.
144. RUSSEL, P.W.; HASERICK, J.R. & ZUCKER, E.M. Epilepsy in systemic lupus erythematosus. Arch.Intern. Med., 88:78, 1951.
145. SAMARA, A.M. & MARQUES NETO, J.F. Lupus eritematoso sistematizado "Doença Inusitada". Rev.Ars.Med.Brasil, 21:12, 1975.
146. SAMARA, A.M.; MARQUES NETO, J.F.; PUERTAS, E.B.; HIRATA, E.S.; TELES JR., E.; ANDRADE, D.M.A. & CRUZ, E.L. Lupus induzido por drogas. Investigaçãõ numa comunidades de doentes mentais. Rev.Ass.

Med.Brasil, 21:12, 1975.

147. SAMARA, A.M.; MARQUES NETO, J.F.; PASCHOAL FILHO, A. & NARDINI NETO, S. Lupus e hipertensão intracraniana. Rev.Bras.Reum., 18:59, 1978.
148. SCHEIDER, M.A.; NACHMAN, R.I.; JAFFE, E.A.; COLEMAN, M. A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood, 48:499, 1976.
149. SCHEINBERG, L. Polyneuritis in systemic lupus erythematosus. New Engl.J.Med., 255:416, 1956.
150. SCHWARTZ, M.M. & ROBERTS, J.L. Membranous and vascular choroidopathy: two patterns of immune deposits in systemic lupus erythematosus. Clin.Immunol. Immunopathol., 29:369, 1983.
151. SEIBOLD, J.R.; BUCKINGHAM, R.B.; MEDSGER, T.A.Jr & KELLY, R.H. Cerebrospinal fluid immune complexes in systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Sem.Arthritis Rheum., 12:68, 1982.
152. SERGOTT, R.C. BROWN, M.J. SILBERBERG, D.H. & LISAK, R.P. Antigalactocerebroside serum demyelinates optic nerve in vivo. J.Neur.Science, 64:297, 1984.
153. SHARP, G.C. & IRVIN, W.S. Hemagglutinating antibody to DNA and to the extractable nuclear antigen in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 11: 116, 1968. (Abstract)
154. SHEPHERD, D.I.; DOWNIE, A.W. & BEST, P.V. Systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. Arch.

Neurol., 30:423, 1974.

155. SHER, J.H. & PERTSCHUL, L.P. Immunoglobulin G deposits in the choroid plexus of a child with systemic lupus erythematosus. J.Ped., 85:385, 1974.
156. SIBER, T.J.; CHATOOR, I. & WHITE, P.H. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Clin.Ped., 23:331, 1984.
157. SIGUIER, F.; LAPRESLE, J.; GODEAU, P.; LEVY, R.; DORRA, M. & ANAGNOSTOPOULOS, T. Sur un cas de polyradiculonévrite apparue au cours de l'évolution d'un lupus erythémateux aigu disséminé. Bull.Mem. Soc.Med.Hop.Paris, 117:315, 1966.
158. SILBERBERG, D.H. & LATIES, A.M. Increased intracranial pressure in SLE. Arch.Nero., 29:88, 1973.
159. SILVERSTEIN, A. Cerebrovascular accidents as the initial major manifestation of lupus erythematosus. New York J.Med., 63:2942, 1963.
160. SINGER, J.M. & PLOTZ, C.M. Slide latex fixation test. JAMA, 168:180, 1958.
161. SMALL, P.; MASS, M.F.; KOHLER, P.F. et al. Central nervous system involvement in SLE. Diagnostic profile and clinical features. Arthritis Rheum., 20:869, 1977.
162. SOKOLOFF, L.; REIVICH, M.; KENNEDY, C.; DESROSIERS, M.H.; PATLAK, C.S.; PETTIGREW, K.D.; SAKURADA, O. & SHIMOHARA, M. The C-deoxyglucose method for

- measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J.Neurochem, 28 : 897, 1977.
163. SOTSKII, O.P. et al. Cerebroside as one of the factors regulating the functional state of the blood-vascular wall system. Biull Eksp.Biol.Med., 97: 387, 1984 (Eng.abst.Russ).
164. STEINMAN, C.R. Circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Association with central nervous system involvement and systemic vasculitis. Am.J. Med., 67:429, 1979.
165. STERN, M. & ROBBINS, E.S. Psychiatric in systemic lupus erythematosus. Acta.Neurol., 3:334, 1960.
166. TAN, E.M. & KUNKEL, H. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. J. Immunol., 96:464, 1966.
167. TAN, R.F.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. et al. Brain scan diagnosis of central nervous system involvement in systemic erythematosus. Ann.Rheum.Dis, 37: 357, 1978.
168. TAN, E.M.; FRIZLER, M.J.; McDOUGAL, J.S.; McDUFFIE , F.C.; NAKAMURA, R.M.; REICHIU, M.; REIMER, C.B.; SHARP, G.B.; SCHUR, P.H.; WEBOU, M.R. & WEINCHESTER, R.J. Reference sera for antinuclear antibodies. I Antibodies to native DNA, Sm, nuclear RNP,

- and SS-B/La. Arthritis Rheum., 25:1003, 1982.
169. TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; McSHANE, D.J.; ROTHIFIELD, N.F.; SCHALLER, J.F.; TALAL, N. & WINCHESTER, R.J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25:1271, 1982.
170. THE BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM. Acute adverse reactions to prednisone in relationship to dosage. Clin.Pharmacol.Ther., 13:694,1972.
171. THOMAS, D.; BYRNE, P.D. & TRAVERS, R.L. Systemic lupus erythematosus presenting as post-partum chorea. Aust.NZ J.Med., 9:568, 1979.
172. TSOKOS, G.; TSOKOS, M., RICHE, N.G.H. & KLIPPEL, J. H. A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Sem.Arthritis Rheum., 16:70, 1986.
173. TSUKADA, N.; KOH, C.S.; YAMAGISAWA, N.; TAKETOMI, T.& BEHAN, P.O. Peripheral nervous tissue injury induced by galactocerebrosides and galactocerebrosides immune-complexes. Acta Neurop. (Bu)., 66:274, 1985.
174. TUMULTY, P.A. & HARVEY, A.M. Clinical course of disseminated lupus erythematosus. Bull.Johns Hopkins Hosp., 85:47, 1949.
175. TYRER, J.H. La nevríte périphérique associée au lupus érythémateux disséminé. Rev.Neurol., (Paris), 113:121, 1965.

176. UROWITZ, M.B.; STEVENS, M.B. & SCHULMAN, L.E. The influence of age on the clinical pattern of systemic lupus erythematosus (Abstract). Arthritis Rheum., 10:319, 1967.
177. VERMESS, M.; BERNSTEIN, R.M.; BYDDER, G.M.; STEINER, R.E.; YOUNG, I.R. & HUGHES, G.R.V. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. J.Comput.Assist.Tomogr., 7:461, 1983.
178. WEIL, M.H. Disseminated lupus erythematosus with massive hemorrhagic manifestations and paraplegia. J.Lancet, 75:358, 1955.
179. WEST, S. & ANDERSON, P. Usefulness of immunologic tests of the cerebrospinal fluid (CSF) in the diagnosis of central nervous system (CNS) lupus. Arthritis Rheum., 27, 1984.
180. WILSON, A. & HUGHES, G.R.V. Aetiology of Jamaican neuropathy. Lancet, 1:240, 1975.
181. WILSON, H.A.; WINFIELD, J.B.; LAHITA, R.G. & KOFFLER, D. Association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 22:458, 1979.
182. WILSON, H.A.; WINFIELD, J.B.; HAMILTON, M.E.; SPYKER, D.A.; BRUNNER, C.M. & DAVIS, J.S. Serologic studies in late onset systemic lupus erythematosus. (abstract). Arthritis Rheum., 22:674, 1979.

183. WINFIELD, H.G.; BRUNNER, C.M. & KOFFLER, D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. Arthritis Rheum., 21:289, 1978.
184. WINFIELD, H.G.; SHAW, M.; SILVERMAN, L.M.; EISENBERG, R.A.; WILSON, H.A. & KOFFLER, D. Intrathecal IgG synthesis and blood-brain barrier impairment in patients with nervous systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. Am. J. Med., 74: 837, 1983.
185. YANCEY, C.L.; DOUGHTY, R.A. & ATHREYA, B.H. Central nervous system involvement in children systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 24:1389, 1981.
186. YOKOYAMA, M.; TRAMS, E.G. & BRADY, R.O. Sphingolipid antibodies in sera of animals and patients with central nervous system lesions. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:350, 1962.
187. ZVAIFLER, N.J. & BLUESTEIN, H.G. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25: 862, 1982.