

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências  
Médicas**

**Alterações na Ressonância Magnética Cerebral  
nos Pacientes com Lúpus Neuropsiquiátrico**

**Marcelo Rodrigues de Abreu**

**Dissertação de Mestrado**

**Porto Alegre 2001**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências  
Médicas**

**Alterações na Ressonância Magnética Cerebral  
nos Pacientes com Lúpus Neuropsiquiátrico**

**Marcelo Rodrigues de Abreu**

**Orientador  
Prof. Dr. Flávio Kapczinski**

**Co-Orientador  
Prof. Dr. Ricardo Xavier**

**Dissertação de Mestrado**

**Porto Alegre 2001**

Abreu, Marcelo Rodrigues de

Alterações na ressonância magnética cerebral nos pacientes com lúpus neuropsiquiátrico. Marcelo Rodrigues de Abreu. – Porto Alegre: UFRGS / Faculdade de Medicina, 2001.

109f. : il.

Orientadores: Prof. Dr. Flávio Kapczinski e Prof. Dr. Ricardo Xavier.

Tese (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina – Clínica Médica.

Título em inglês: Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Brain MR Imaging Findings and Comparison with SPECT and CT.

1. Ressonância magnética. 2. Cérebro. 3. Lúpus Erimatoso Sistêmico. 4. Alterações neuropsiquiátricas.

## **Agradecimentos:**

Aos meus orientadores Flávio e Ricardo  
Que foram perfeitos

Aos meus pais Armando e Luzia  
Pelo estímulo

À namorada Tanara  
Pela paciência e ajuda

Ao meu irmão Henrique  
Pela trabalho

Ao Hospital Mãe de Deus  
Que investiu na ciência

Ao Hospital de Clínicas  
Que me formou médico

Ao Professor Porto Alegre  
Que me conduziu durante a residência

À todos os pacientes que concordaram em ajudar no desenvolvimento deste trabalho.

## Sumário

Identificação_____	6
Introdução_____	7
Revisão da Literatura _____	12
Objetivos_____	34
Referências da Revisão da Literatura _____	35
Artigo científico redigido em língua inglesa_____	44
Versão em Português do Artigo_____	67
Fotografias de outras lesões cerebrais encontradas no estudo__	94
Anexos _____	100

*Obs: todas as figuras dos exames de imagem foram obtidas dos pacientes do estudo.*

*As imagens referentes ao artigo científico redigido em língua inglesa (página 42)*

*encontram-se inseridas no artigo traduzido (página 65).*

## **Identificação**

- 1.1- Título – Alterações na Ressonância Magnética Cerebral em Pacientes com Lúpus Neuropsiquiátrico
- 1.2- Autor – Marcelo Rodrigues de Abreu
- 1.3- Orientador- Prof. Dr. Flávio Kapczinski
- 1.4- Co-orientador – Prof. Dr. Ricardo Xavier
- 1.5- Serviços- Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre(HCPA), Serviço de Radiologia do HCPA, Serviço de Psiquiatria do HCPA, Serviço Integrado de Radiologia do Hospital Mãe de Deus.
- 1.6- Local de Origem – Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica.

## **Introdução**

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória auto-imune do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida, na qual os tecidos e as células são danificados por auto-anticorpos ou pela deposição patogênica de imunocomplexos. Atinge mulheres jovens em 90 % dos casos (1,2). Os achados clínicos variam de acordo com o grau de intensidade da doença e a distribuição das lesões. Sintomas articulares e sinais cutâneos ocorrem em mais de 80 % dos pacientes.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ser diagnosticado em qualquer ponto do curso da doença em cerca de 25 a 75 % dos pacientes com lúpus. As manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico são frequentes, variam de leves a severas e são, muitas vezes, de difícil diagnóstico, podendo ser divididas em manifestações difusas e focais.

As alterações cerebrais do LES são provenientes, na maior parte das vezes, de lesões isquêmicas produzidas por oclusão de microvasos. As manifestações neuropsiquiátricas mais frequentes do LES são: convulsões, encefalopatia e alterações comportamentais. No entanto, uma extensa variedade de anormalidades neurológicas pode ocorrer, afetando o sistema nervoso central e periférico, podendo provocar inclusive danos visuais. Os distúrbios neurológicos ou psiquiátricos aparecem dentro do primeiro ano da doença em mais de 63 % dos pacientes. Na maioria dos casos, existe evidência do aumento da atividade sistêmica da doença à medida que os sinais neurológicos se desenvolvem (3).

Além da detalhada avaliação clínica, os testes de função cognitiva e psicológica (ex. MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (CT) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) são úteis na discriminação das alterações funcionais e orgânicas do sistema nervoso central em casos de patologias que o envolvam (4).

A ressonância magnética (RM) permite visualizar as alterações anatômicas das estruturas cerebrais. As alterações observadas na RM que caracterizam atividade cerebral do lúpus podem ser divididas em três grupos (5):

- grupo (1): grandes áreas de infartos
- grupo (2): pequenas áreas de microinfartos na substância branca
- grupo (3): áreas de hiperdensidades no córtex cerebral

Entretanto, uma parcela significativa da população de pacientes com LES apresenta sintomas neuropsiquiátricos e RM normal devido à presença somente de alterações metabólicas e funcionais. Outro problema que encontramos ao interpretar uma RM de um paciente com suspeita de lúpus neuropsiquiátrico é o de não saber se as alterações encontradas são provenientes de patologia cerebral ativa relacionada ao LES ou se são achados incidentais, não relacionados ao quadro clínico. Particularmente as lesões de hipersinal na substância branca são as que apresentam maiores dificuldades devido ao fato delas já terem sido descritas em pacientes lúpicos assintomáticos. O tamanho destas lesões na substância branca já foi sugerido como indicador da atividade da doença no cérebro (6).

As principais alterações encontradas na RM dos pacientes com LES sem manifestações clínicas de envolvimento do sistema nervoso central pela doença são: atrofia cerebral, pequenas lesões de hipersinal em T2 na substância branca, hipersinal periventricular e infartos antigos. O tamanho das lesões de hipersinal na substância branca correlaciona-se com o grau de atividade da doença, medido pelo índice SLEDAI



(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Quanto maior o número de lesões grandes na substância branca (lesões iguais ou maiores que 6 mm) maior o índice de atividade da doença (7).

McCune (6) propôs uma classificação para os achados na RM em pacientes com lúpus neuropsiquiátrico, levando em consideração áreas de grandes infartos, áreas de pequenos infartos e aumento do sinal focal na substância branca. As grandes áreas de hipersinal na substância branca são detectadas somente nos pacientes com envolvimento grave do sistema nervoso central tipo convulsões ou encefalopatia (8, 9).

A imagem por ressonância magnética não tem sensibilidade adequada na avaliação das alterações cerebrais iniciais ou subclínicas, e esta é, por enquanto, uma de suas limitações. A espectroscopia por RM tem sido testada com sucesso na determinação de dano cerebral precoce (10-13).

O comprometimento cerebral pelo lúpus ainda é essencialmente um diagnóstico clínico e, muitas vezes, de exclusão. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de lesões na RM em pacientes lúpicos com e sem manifestações clínicas neuropsiquiátricas, buscando um aprimoramento do diagnóstico de neurolúpus.

## Bibliografia

1-Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestation of systemic lupus erythematosus: a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968; 47:337-369.

2-O'Conner JR, Musher DM. CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1966; 14:157-164.

3-Passe TJ, Charles HC, Rajagopalan P, Krishnan KR. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19:541-563.

4-Colamussi P, Trotta F, Ricci R, et al. Brain perfusion SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of two systemic lupus erythematosus patients with mild neuropsychiatric manifestations. *Nucl Med Commun* 1997; 18:269-273.

5-Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, Alukal MK, Kinkel WR, Green FA. Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988; 15: 601-606.

6-McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988; 31:159-166.

7-Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, Ricciari V, Trasimeni G, Di Biasi C, Gualdi GF . Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations . *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:23-8.

8-Ishikawa A, Okada J, Kondo H, Kashiwasaki S. Abnormal findings of magnetic resonance imaging (MRI) in patients with systemic lupus erythematosus involving the brain . *Ryumachi* 1992; 32: 191-9.

9-Bell CI, Partington C, Robbins M, Graziano F, Turski P, Kornguth S. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. Correlation with clinical remission and antineurofilament and anticardiolipin antibody titers. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 432-41.

10- Brooks WM, Sabet A, Sibbitt WL, Barker PB, van Zijl PC, Duyn JH, Moonen CT. Neurochemistry of brain lesions determined by spectroscopic imaging in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24 (12): 2323-9.

11-Davie et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of systemic lupus erythematosus involving the central nervous system . *J Neurol* 1995; 242(8): 522-8.

12-Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Cho YK, Choi SH, Kang JH, Park W, Lee JH. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology* 2000 Oct;217(1):43-9.

13-Axford JS, Howe FA, Heron C, Griffiths JR. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001 Feb; 60(2):106-11.

## **Revisão da Literatura**

# **O uso da ressonância magnética cerebral na avaliação do lúpus eritematoso sistêmico com comprometimento do sistema nervoso central**

# **O uso da ressonância magnética cerebral na avaliação do lúpus eritematoso sistêmico com comprometimento do sistema nervoso central**

## **Resumo**

As manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico (LES) são frequentes, variam de leves a severas e são, muitas vezes, de difícil diagnóstico, podendo ser divididas em manifestações difusas e focais. Muitas das alterações cerebrais do LES são provenientes de lesões isquêmicas produzidas por oclusão de microvasos, por vasculopatia ou trombose. Os pacientes com LES com sintomas neuropsiquiátricos apresentam uma aumentada prevalência de lesões cerebrais demonstradas na ressonância magnética (RM), quando comparados com controles normais ou comparadas com pacientes lúpicos sem comprometimento do sistema nervoso central. A RM apresenta boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de LES neuropsiquiátrico. A RM tem maior aplicação clínica do que a tomografia computadorizada (CT) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). As alterações de hipersinal na substância branca são as mais características da doença. O tamanho destas lesões correlaciona-se com a presença e severidade da sintomatologia neuropsiquiátrica. A RM também pode ser utilizada para avaliar o sucesso do tratamento, pois muitas das lesões encontradas no início do quadro regredem após terapia adequada.

Palavras chaves: Lúpus eritematoso sistêmico, neuropsiquiatria, convulsões, psicose, ressonância magnética, imagem, cérebro .

# **The use of magnetic resonance imaging in evaluation of patients suffering from neuropsychiatric systemic lupus erithematosus.**

## **Abstract**

The neuropsychiatric manifestations of Systemic Lúpus Erithematosus (SLE) are frequent, ranging from mild to severe and often have a difficult diagnosis. They can be divided into diffuse and focal manifestations. The majority of cerebral lesions are produced by occlusion of microvessels. Magnetic Resonance of brain is the imaging method of choice in evaluating these patients. SLE patients with neuropsychiatric symptoms have an increased number of lesions and a different size of such lesions in the central nervous system (CNS) when compared to normal controls or SLE patients without neuropsychiatric symptoms. The MR is more accurate than computed tomography and SPECT. The high signal intensity lesions in the white matter seems to be the most characteristic type of lesion found in these patients. The size of those lesions correlates with the presence and severity of the neuropsychiatric symptoms. MR can also be used to assess the outcome of treatment in neuropsychiatric SLE patients.

**Keywords:** Systemic Lupus Erithematosus, neuropsychiatric symptoms, seizures, psychosis, magnetic resonance imaging, imaging, brain.

## **Introdução**

As manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico (LES) são frequentes, variam de leves a severas e são, muitas vezes, de difícil diagnóstico, podendo ser divididas em manifestações difusas e focais (1). Qualquer área do SNC pode ser afetada no LES gerando vários tipos de sinais e sintomas, que podem ser decorrentes de manifestações primárias do LES, secundárias ao tratamento medicamentoso da doença ou de patologias concomitantes (2).

O primeiro relato de envolvimento do SNC no LES foi feito em 1875 por Hebra e Kaposi, que descreveram estupor e coma como quadro terminal de um paciente (3). Em 1904 Baum (4) relatou outro caso de um paciente com LES apresentando afasia, hemiparesia e delirium. Em 1945, Daly (5) foi quem primeiro correlacionou o quadro clínico com presença de vasculite e substâncias nocivas no líquido dos pacientes com LES neuropsiquiátrico.

Nas últimas décadas muita atenção tem sido dada à presença de substâncias no líquido que estariam associadas ao aparecimento das manifestações neuropsiquiátricas do LES como por exemplo: anticorpo anticardiolipina, anticorpo anti-P-ribossomal e anticorpos antineuronais. Além disto o papel dos métodos de investigação por imagem cerebral no diagnóstico precoce, na determinação da extensão das lesões e na determinação do prognóstico tem sido estudado. Estas informações serão discutidas com maior detalhe a seguir.

## **Formas de apresentação do lúpus neuropsiquiátrico**

As mais frequentes manifestações neuropsiquiátricas do LES são: convulsões, encefalopatia e alterações comportamentais. A depressão é uma manifestação muito frequentemente encontrada nos pacientes com LES e apresenta prevalência semelhante a outras doenças crônicas como artrite reumatóide por exemplo. No entanto uma extensa variedade de outras anormalidades neurológicas pode ocorrer, afetando o sistema nervoso central e periférico, podendo provocar inclusive danos visuais (6,7). Disfunção cognitiva, cefaléia, distúrbios da consciência, meningite asséptica, hemorragia cerebral, infartos, parestias, neuropatia periférica, transtornos do movimento, psicose, síndrome cerebral orgânica, depressão, confusão, transtornos afetivos, neurite óptica e pseudo tumor cerebral estão entre as formas de apresentação do lúpus neuropsiquiátrico .

## **Etiopatogenia**

Os primeiros trabalhos que buscavam elucidar a origem das manifestações neuropsiquiátricas do LES foram realizados por Johnson e Richardson (8). Estes autores estudaram 24 cérebros de pacientes com LES depois de sua morte, sendo que 18 pacientes apresentavam sintomas neuropsiquiátricos. As alterações mais prevalentes encontradas foram compatíveis com doença vascular dos pequenos vasos associadas com os locais de infarto e hemorragia. A vasculite foi identificada em apenas 3 cérebros. Ellis e Verity (9) revisaram 57 autópsias de pacientes com LES. Sessenta e cinco por cento apresentavam vasculopatia, 44% áreas de infarto, 42% hemorragia e 22% infecção cerebral.



## **Classificação Patológica**

Apesar da classificação patológica apresentar distintos itens (10), o que parece ocorrer é um processo contínuo, no qual uma alteração é consequência da outra, tendo, a maioria delas, uma origem comum. Em um paciente com microinfartos, hemorragias intracerebrais e vasculopatia, provavelmente as alterações decorram de uma origem comum, como a deposição de imunocomplexos nos vasos, causando isquemia com hemorragia periférica.

Moore (7) divide os mecanismos da patologia neurológica em três categorias: efeitos diretos do sistema imune sobre células cerebrais (autoanticorpos, imunocomplexos e citocinas), danos causados pelo sistema imune à estruturas de suporte neuronal como vasos sanguíneos e, por último, o neuro-eixo pode ser afetado por efeitos não-imunes como infecção, toxinas e distúrbios metabólicos.

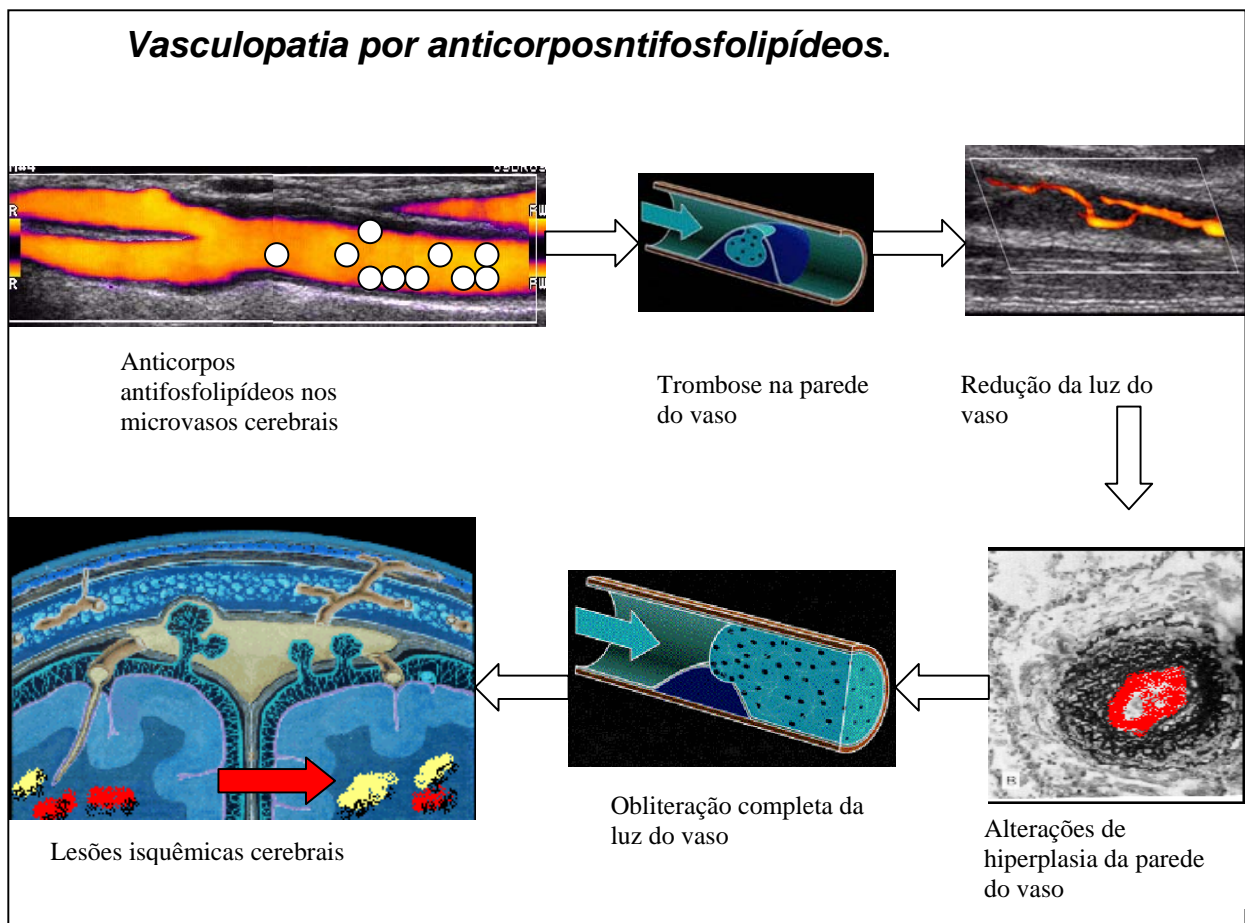
Outra maneira de dividir as alterações neuropsiquiátricas do lúpus do SNC é classificá-las por sua etiologia essencial, de acordo com as manifestações clínicas e correlação patológica: alterações trombóticas, não trombóticas, hemorrágicas e outras (10).

### **Vasculopatia: Tromboembolismos na síndrome do anticorpo antifosfolípideo**

Muitas das alterações cerebrais do LES são provenientes de lesões isquêmicas produzidas por oclusão de microvasos. Durante a década de 80 Harris (11, 12) pesquisou a associação da síndrome do anticorpo antifosfolípideo (anticorpos antifosfolípeos

circulantes) com alterações neurológicas focais nos pacientes com LES. As alterações mais comuns encontradas por ele foram acidentes isquêmicos transitórios e parestias. Não há dúvidas quanto à associação da síndrome antifosfolípideo com as alterações cerebrais no lúpus (13). A síndrome antifosfolípideo parece ser a causa de internação psiquiátrica de pacientes lúpicos em 40% dos casos (14, 15, 16).

Os anticorpos antifosfolípeos causam um distúrbio de coagulação na microvasculatura cerebral levando à trombose das pequenas arteríolas e hiperplasia endotelial reativa (15, 17).



As manifestações da síndrome antifosfolípídeo são geralmente focais e correlacionam-se com os achados na RM, mas também podem ser generalizadas. Uma pequena parte da população normal, sem LES, tem anticorpos antifosfolípeos, sendo, a maioria dos indivíduos, assintomática. Entretanto parece haver um risco aumentado destes indivíduos desenvolverem acidentes vasculares cerebrais (AVC), (18). Os pacientes com LES assintomáticos com os anticorpos presentes são ainda um dilema terapêutico quanto ao uso de anticoagulação para prevenção de AVC (17).

### **Alterações não trombóticas (vasculites)**

A vasculite cerebral é um processo que se apresenta como febre, confusão mental e cefaléia seguida em horas ou dias por convulsões, psicose e encefalopatia que, se não tratada, pode levar à coma ou morte. As alterações cerebrais na vasculite são generalizadas.

A vasculite cerebral não é uma manifestação muito comum do LES neuropsiquiátrico (19).

### **Alterações hemorrágicas**

Uma pequena percentagem dos pacientes com LES e síndrome antifosfolípeos tem uma tendência aumentada a sangramentos com consequências neurológicas. Outros fatores como trombocitopenia, hipotrombinemia e hipertensão arterial também contribuem para sangramento. Os pacientes com LES podem desenvolver púrpura trombocitopênica

trombótica e baixos níveis de plaquetas secundários à uremia, drogas ou quimioterapia (19).

## **Infecção e Outras alterações patológicas**

### ***Infecção***

Várias anormalidades da resposta imune geral e específica observadas nos pacientes com LES podem levar a maior suscetibilidade à infecção (20). Terapia com corticóides e agentes citotóxicos também aumentam o risco de infecção (21). São sinais de infecção do SNC: confusão, letargia, cefaléia, torcicolo, convulsões, psicose, febre com ou sem sinais neurológicos. A queda de desempenho sensorio ou motor é comum. Deve-se fazer punção lombar para exame de líquido (21).

A tomografia computadorizada (CT) ou RM podem localizar abscesso ou área focal de infecção.

### ***Síndrome cerebral orgânica***

A síndrome cerebral orgânica é caracterizada por disfunção cognitiva, de humor, demência e desordem funcional geralmente secundária a um dano cerebral prévio tipo infecção, acidente tromboembólico ou vasculite. A síndrome cerebral orgânica é manifestação do lúpus ativo e também pode ser uma de suas sequelas (19).

### ***Papel das substâncias circulantes***

Muitos pacientes com LES queixam-se de sintomas vagos do SNC, dificuldade de concentração, confusão leve, depressão e cefaléia (22). O exame neurológico é normal mas os testes cognitivos estão alterados. Substâncias circulantes tipo autoanticorpos e talvez citocinas parecem estar associadas a estas alterações. Ocorre aumento dos

níveis de anticorpo anti-nuclear , anti-DNAs, da velocidade de hemossedimentação (VSG) e hipocomplementemia (C3 e C4), (23). Anticorpos antineuronais e antilinfocitários no líquido também se encontram aumentados nesta afecção (24).

## **O Uso da Ressonância Magnética**

### **RM nos pacientes com LES sem alterações neuropsiquiátricas (LESNP-)**

Os pacientes com LES sem envolvimento do SNC (LESNP-) raramente têm indicação de realizar RM cerebral. Os primeiros estudos de alterações de imagem por RM descritos nestes pacientes foram originados de estudos de prevalência de dano cerebral nos pacientes com LES com alterações do SNC (LESNP), nos quais foram utilizados como grupo controle os pacientes LESNP-. Nestes trabalhos descobriu-se que os pacientes LESNP- apresentavam inúmeras alterações na imagem cerebral por RM e, em muitos deles, com prevalência semelhante a de pacientes LESNP. Estes achados de doença cerebral nos pacientes lúpicos com sistema nervoso central intacto do ponto de vista clínico fizeram com que surgisse dúvida sobre a etiologia destas alterações, a sua associação com a severidade da doença, com a sorologia e sobre o seu valor prognóstico (28,30).

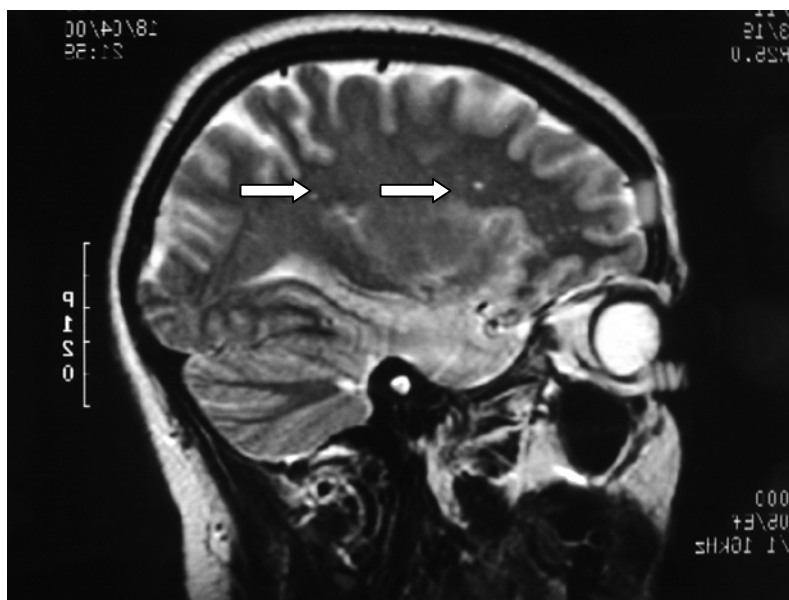
As principais alterações encontradas nos pacientes LESNP- são:

- atrofia cerebral
- pequenas lesões de hipersinal em T2 na substância branca (figura 1)
- hipersinal periventricular
- infartos antigos

As sequências mais utilizadas na avaliação cerebral nos pacientes com lúpus são T1, T2, DP (Densidade de Prótons) e FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery). O uso

da sequência FLAIR comparada com a sequência convencional T2 para lesões na substância branca foi avaliado em 38 pacientes lúpicos. A sequência FLAIR detectou 18 lesões que a sequência T2 não demonstrou. Cinco destas lesões estavam localizadas na substância branca periventricular; 10 perto dos sulcos corticais e 3 no centro semioval. A sequência FLAIR aumenta a sensibilidade de detecção das lesões no parênquima cerebral, principalmente quando estas lesões estão localizadas perto de cisternas ou sulcos (figura 2). Isto se deve ao fato de que nesta sequência o sinal do líquido normal é suprimido e o sinal das lesões parenquimatosas visibilizadas em T2 se mantém (25). Portanto, com o brilho do líquido suprimido, as lesões no parênquima cerebral brilham isoladas, aumentando o contraste e melhorando a sua percepção pelo radiologista. Diversos estudos têm demonstrado que as alterações relatadas acima são mais frequentes nos pacientes com lúpus, quando comparadas com controles normais (26,27).

**Figura1:** *pequenas lesões cerebrais em paciente lúpico sem sintomatologia neuropsiquiátrica na sequência T2.*



Chinn et al (26) estudaram 45 pacientes LESNP- e compararam os achados com 25 controles normais. A prevalência de alterações nos pacientes lúpicos foi sempre superior. Atrofia cerebral foi encontrada em 32 % dos pacientes LESNP- versus 0% nos

controles. As lesões de hipersinal na substância branca (mais que 5 lesões ) tiveram prevalência de 23 % nos lúpicos contra 8% nos controles . Os pacientes LESNP- apresentavam maior número de infartos antigos e hemorragia que os controles, 8,5% versus 0%.

O número médio de lesões de hipersinal na substância branca nos pacientes com LESNP- é de 4,95 conforme estudo de prevalência de 20 pacientes (28). O tamanho das lesões de hipersinal na substância branca correlaciona-se com o grau de atividade da doença medido pelo índice SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (29). Quanto maior o número de lesões grandes na substância branca (lesões maiores ou iguais a 6 mm) maior o índice de atividade da doença (29). Existem alguns estudos demonstrando que a prevalência das alterações nos LESNP- é igual a da população geral porém, são estudos com número pequeno de pacientes e realizados com metodologia questionável (30). Particularmente as lesões focais de substância branca podem ter a mesma prevalência nos LESNP- quando comparados com indivíduos sem LES com fatores de risco cardiovascular como: idade avançada, hipertensão e diabetes (30).

Muitos destes pacientes com LES e aparentemente nenhuma alteração do SNC após serem testados com instrumentos psiquiátricos apresentaram alterações cognitivas importantes. Este achado foi observado em estudo com 20 pacientes LESNP- e demonstrou uma prevalência de alterações cognitivas de 35%. Ao correlacionar-se estas alterações com a imagem cerebral, ficou claro que não há informação útil na imagem por RM dos pacientes com deficit cognitivo sem alterações neuropsiquiátricas mais proeminentes. Neste trabalho foram computadas as relações ventriculocerebrais e as hiperintensidades de sinal na substância branca. A relação ventrículo-cérebro e o número de lesões de hipersinal na substância branca foi correlacionada com o tempo de duração da doença (28).

A RM em pacientes assintomáticos pode, muitas vezes, ser normal e o paciente apresentar alterações de fluxo cerebral na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), como demonstrou estudo com 22 pacientes realizado por Emmi et al (31). Outro trabalho com 12 pacientes evidenciou que 17% dos LESNP- com RM normal apresentaram déficit de perfusão no SPECT (32). Estes dados questionam o valor preditivo positivo do SPECT para o diagnóstico de neurolúpus.

A espectroscopia por RM tem sido usada para tentar avaliar alterações metabólicas em cérebros aparentemente normais na imagem pela RM . Os primeiros estudos em pacientes LESNP- demonstraram diminuição dos picos de N-acetilaspártato (NAA) comparados com controles normais, indicando dano neuronal nestes pacientes (26).

### **RM nos pacientes com LES e alterações neuropsiquiátricas (LESNP)**

Devido à ampla gama de alterações neuropsiquiátricas que podem ocorrer nestes pacientes, a seleção dos pacientes nos diversos estudos de prevalência varia muito. Há trabalhos que dividem as alterações neuropsiquiátricas em graves, moderadas e leves. Outros, dividem as alterações em focais e difusas . Portanto não há uma uniformidade de classificação na literatura. De um modo geral os pacientes LESNP apresentam uma aumentada prevalência qualitativa e quantitativa de lesões cerebrais demonstradas na RM quando comparados com controles normais ou controles LESNP- (33,34).

McCune (35) em estudo com 30 pacientes demonstrou que pacientes com deficiências neurológicas bem estabelecidas ou quadros convulsivos, apresentaram maior número de RM com lesões bem definidas ( 100% e 83%, respectivamente) em relação aos pacientes sem deficiências neurológicas marcantes (19%). Este mesmo autor propôs uma classificação para os achados na RM: áreas de grandes infartos, áreas de pequenos infartos e aumento do sinal na substância branca.

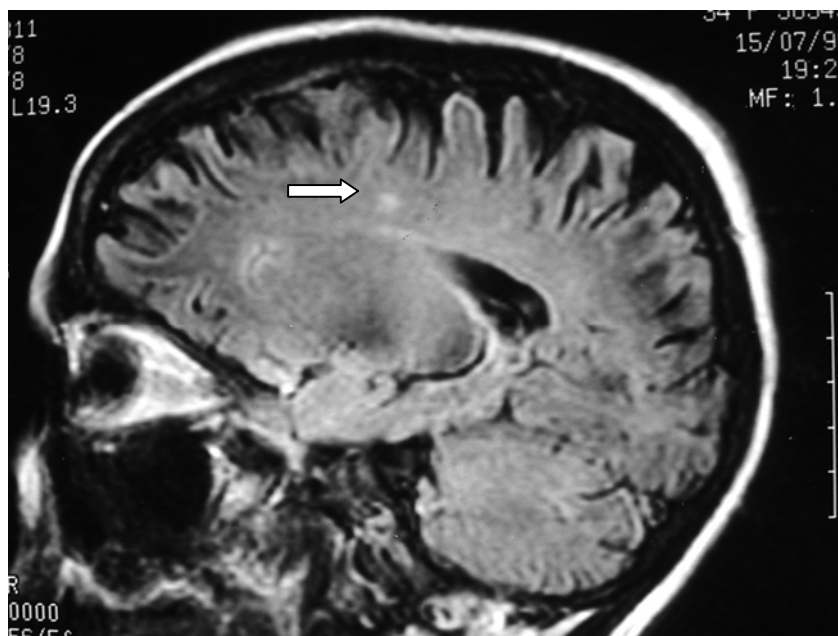


A RM mostrou-se superior na detecção de edema, infarto e hemorragia comparada com a CT em estudo com 51 pacientes internados por manifestações neuropsiquiátricas . A CT foi superior na detecção de atrofia cortical assim como já demonstrado em outros estudos prévios (36).

As principais alterações na imagem de RM cerebral nos pacientes LESNP também foram classificadas segundo Ishikawa et al. (33) em: a) grandes áreas de hipersinal na substância branca em T2, b) pequenas e espalhadas áreas focais de hipersinal subcortical na substância branca e c) áreas de hipersinal em T2 e hipossinal em T1.

As grandes áreas de hipersinal na substância branca são detectadas somente nos pacientes com envolvimento grave do sistema nervoso central tipo convulsão ou tipo encefalopatia (figura 2). Estas lesões geralmente regridem após tratamento (37). Já nos pacientes com alterações focais no exame neurológico, que apresentam este tipo de alteração na imagem, não parece haver regressão das lesões após tratamento (28).

**Figura 2:** grande lesão na substância branca na sequência FLAIR, LESNP.



As pequenas lesões de hipersinal em T2 esparsas pela substância branca têm alta prevalência nos pacientes LESNP e estavam presentes em 11 de 18 pacientes estudados

por Ishikawa. A tomografia computadorizada não detecta este tipo de lesão (33). Assim como as lesões maiores que 6 mm nos pacientes lúpicos sem envolvimento do SNC correlacionam-se com a atividade da doença (37), o número e o tamanho das lesões de hipersinal na substância branca correlacionam-se com a presença de sintomatologia neuropsiquiátrica (28).

A prevalência das alterações na imagem por RM varia de acordo com o critério de anormalidade utilizado pelos pesquisadores, principalmente no que diz respeito à valorização das pequenas lesões de hipersinal na substância branca. Outro fator que interfere na prevalência de lesões cerebrais nos pacientes LESNP é o ponto de corte usado para classificá-los como tal. Se utilizarmos sintomas menores tipo cefaléia, déficit cognitivo e de memória, a prevalência de lesões diminui. Se usarmos os pacientes internados por LESNP a prevalência aumenta. Na maioria dos trabalhos da literatura as mínimas alterações na imagem dos LESNP são consideradas como RM positiva.

As alterações cognitivas parecem, cada vez mais, não estar associadas à cronicidade da doença ou ao seu tratamento (38). A RM não demonstra lesões em pacientes com alterações somente cognitivas, assim como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e os anticorpos antineuronais também são normais nestes pacientes (34).

Em estudo com 110 pacientes apresentando anticorpos antifosfolídeos, divididos em grupos com LES e sem LES, Provenzale (10) não encontrou diferenças entre os dois grupos na imagem por RM.

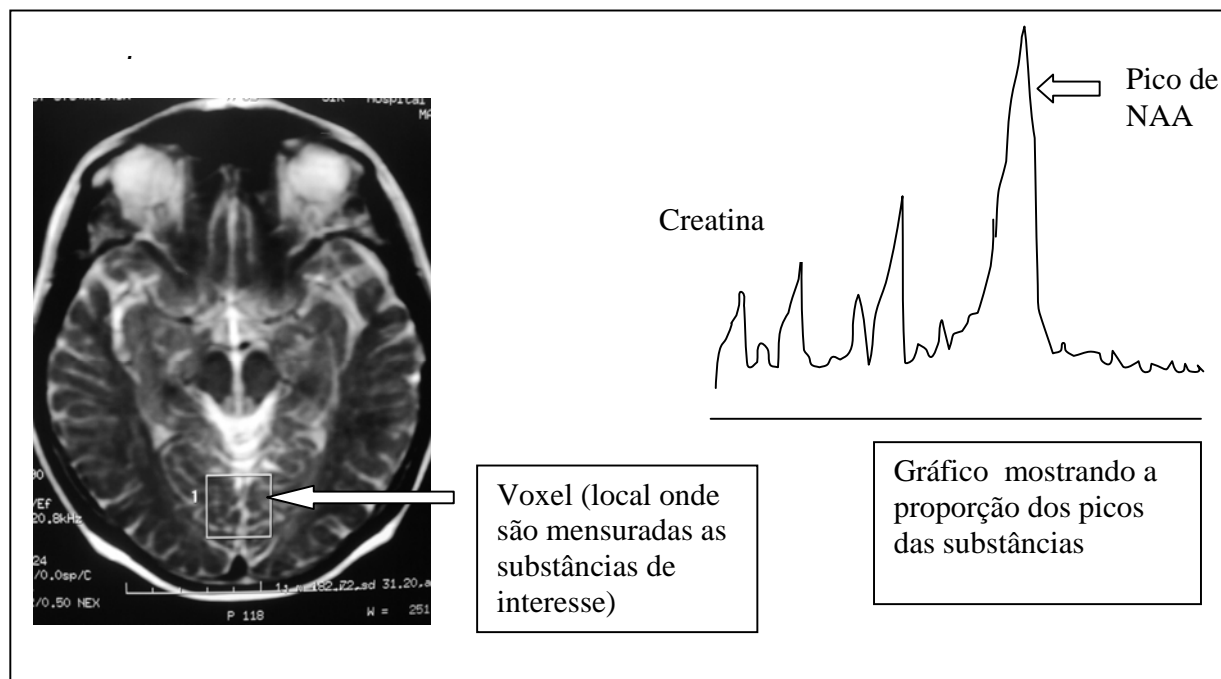
Quanto às diferenças no padrão de imagem dos pacientes com alterações focais (acidente vascular cerebral) e difusas (convulsão, psicose), o que se pode dizer é que há muito mais positividade nos exames dos pacientes com clínica neurológica focal (19/26) do que difusa (15/38), (39,36). A RM é mais útil no diagnóstico das alterações focais tipo infarto (figuras 6 e 7), (40) .

A imagem cerebral pode se correlacionar com comprometimento em outros órgãos. Nos pacientes com nefrite (19 entre 24) as alterações na RM cerebral foram mais comuns que nos pacientes sem nefrite (15/40,  $p < 0,05$ ). Os achados na RM também estão associados com a presença de hipertensão (39,36) e também com as alterações de vasculite nas mãos (40).

A vasculite cerebral no entanto não é um achado muito frequente nos pacientes com neurolúpus, ocorrendo em menos de 5% dos casos de pacientes com alterações neurológicas. Quando ela ocorre, a imagem por RM não é específica. O melhor exame para detectar vasculite é a angiografia cerebral. O papel da RM na pesquisa de vasculite está no seu valor preditivo negativo, quando realizada em conjunto com punção lombar negativa, que é de quase 100%. Se a RM ou a punção forem positivas, deve-se fazer a angiografia (41).

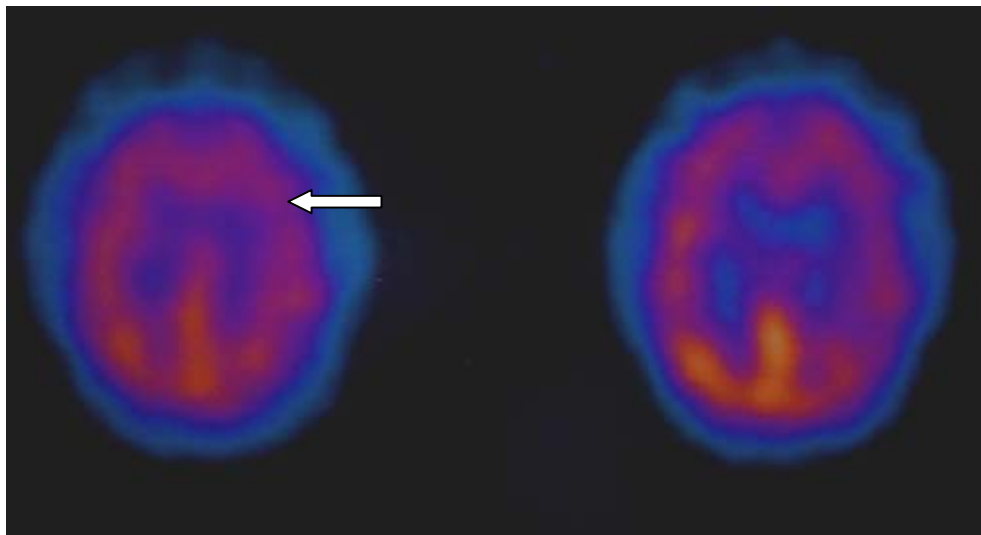
Na tentativa de elucidar a neuroquímica das lesões de hipersinal na substância branca, determinar se elas são decorrentes de desmielinização, perda neuronal ou isquemia, surge a espectroscopia por RM (figura 3). A espectroscopia por RM tem a finalidade de detectar alterações neuroquímicas em alguma área de interesse do parênquima cerebral. Estudo realizado com 14 pacientes com LES e 13 controles evidenciou que a relação entre NAA/Creatina em locais aparentemente normais nos pacientes com LES estava reduzida, tanto na substância branca como na cinzenta. As lesões de hipersinal na substância branca tiveram a relação NAA/Creatina diminuída quando comparadas com outras áreas de parênquima no mesmo paciente. O pico de lactato foi sempre normal (42,43). A comparação entre pacientes lúpicos com alterações neuropsiquiátricas ativas e inativas não se mostrou significativa na espectroscopia (43).

**Figura 3:** espectroscopia por RM com único voxel de paciente com LESNP.



Os pacientes LESNP que apresentam exame de RM negativo, muitas vezes apresentam exame de SPECT (figura 4) e tomografia por emissão de pósitron (PET) alterado. O SPECT parece ser o exame mais sensível, detectando alterações de perfusão em até 70% dos pacientes LESNP com RM normal (31,44). Já o PET scan, não parece ser tão sensível assim (45). Assim sendo, se o paciente apresentar RM normal e exames de PET e SPECT alterados, o valor preditivo positivo destes exames juntos para caracterizar alteração cerebral é alto. Mas, quando somente o SPECT for positivo com RM e o PET normais, a especificidade do exame nestes casos não está bem determinada (31,45). Portanto a RM comprovadamente não detecta as mínimas alterações na perfusão e metabolismo de glicose cerebral em muitos pacientes com envolvimento cerebral pelo lúpus.

**Figura 4:** SPECT de paciente com manifestações neuropsiquiátricas mostrando hipoperfusão fronto parietal bilateral.

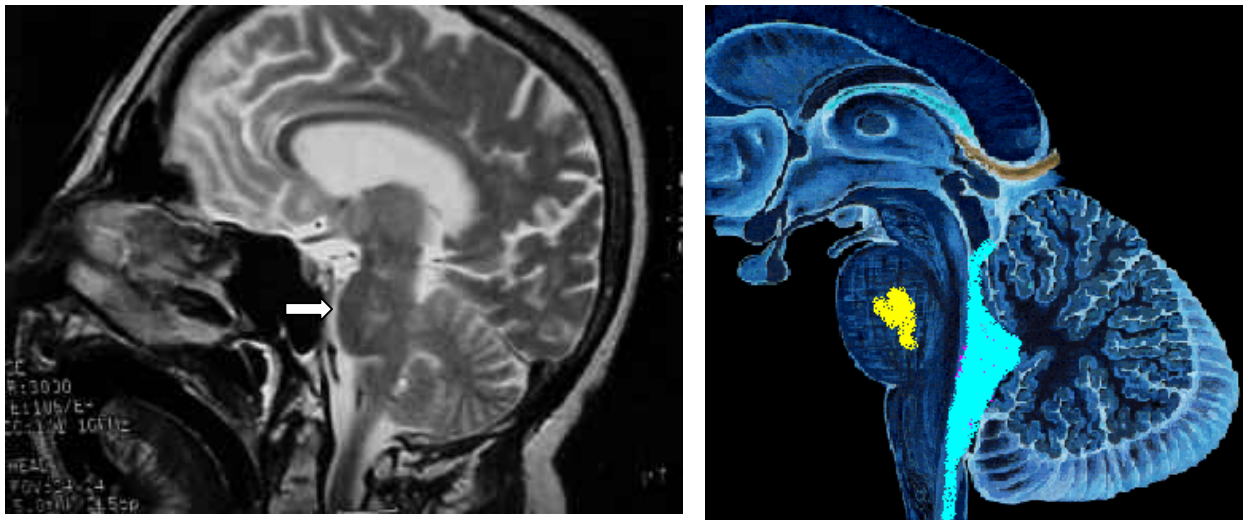


Diversos outros achados na imagem já foram relatados em pacientes LESNP como por exemplo:

- Trombose venosa cerebral do seio sagital (46).
- Atrofia cerebelar. A síndrome pancerebelar é geralmente decorrente de síndrome paraneoplásica. Foi descrito um caso de mulher de 27 anos com síndrome pancerebelar com RM mostrando atrofia do cerebelo, que respondeu bem ao uso de glicocorticóide(47).
- Infarto em território basilar. O infarto cerebral é uma entidade bem documentada no LES e ocorre geralmente alguns anos após o diagnóstico. A paciente estudada foi uma menina de 16 anos com RM mostrando múltiplos infartos na ponte, tálamo e cerebelo, além de estenoses multifocais nas artérias basilar e vertebral. Os sintomas eram de disartria e ataxia. A segunda paciente relatada foi uma mulher de 26 anos com cefaléia, disartria, tonturas e ataxia. A RM mostrou múltiplos infartos na medula, ponte (figura 5), cerebelo,

tálamo e pedúnculos cerebrais. A angiografia revelou oclusão das duas artérias vertebrais e não visualização da basilar. Mesmo raro, as alterações tipo infarto de território basilar podem ocorrer como manifestação inicial de LES, podendo ser atribuídas à vasculite ou dissecação da artéria basilar (48).

**Figura 5:** a) Lesão pontina em paciente com sintomatologia neuropsiquiátrica, b) representação gráfica do local da lesão.

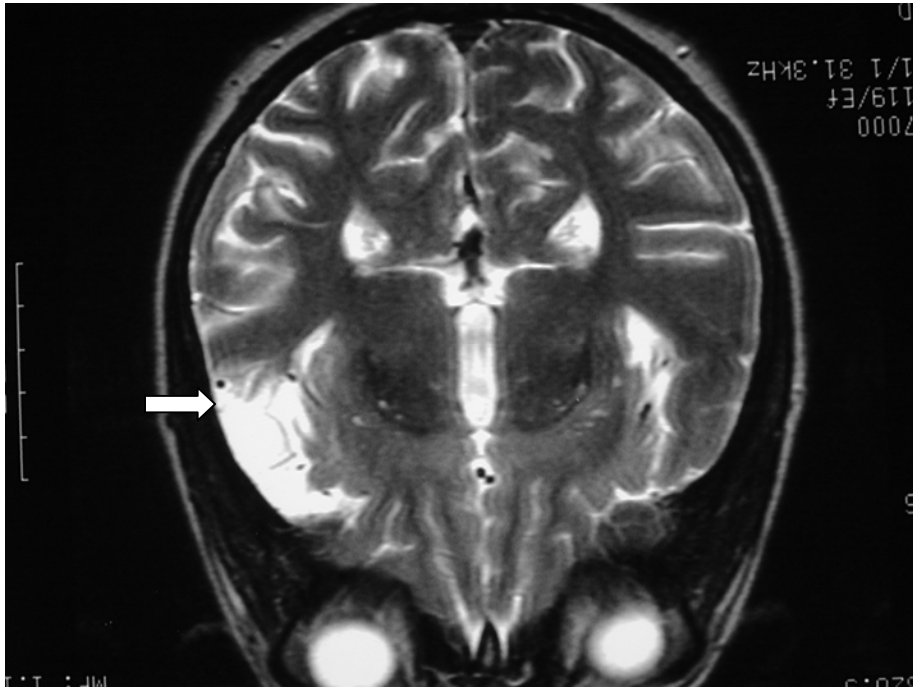


- Lesões em núcleos da base, tálamo. Foi relatada uma menina de 11 anos com lesões agudas de LES cerebral desenvolveu convulsões generalizadas evoluindo para coma. A RM demonstrou hipersinal na substância branca, núcleos da base bilateral, tálamo, pedúnculos. As lesões regrediram depois de 1 mês deixando área de atrofia nas cabeças dos núcleos caudados (49).
- Envolvimento seletivo do plexo coróide. Foram descritos dois casos de pacientes com neurolúpus que apresentaram lesões no plexo coróide que regrediram após o tratamento com glicocorticóide(50).
- Síndrome de moyamoya. A síndrome de moyamoya é caracterizada por oclusão bilateral das artérias carótidas internas com desenvolvimento de

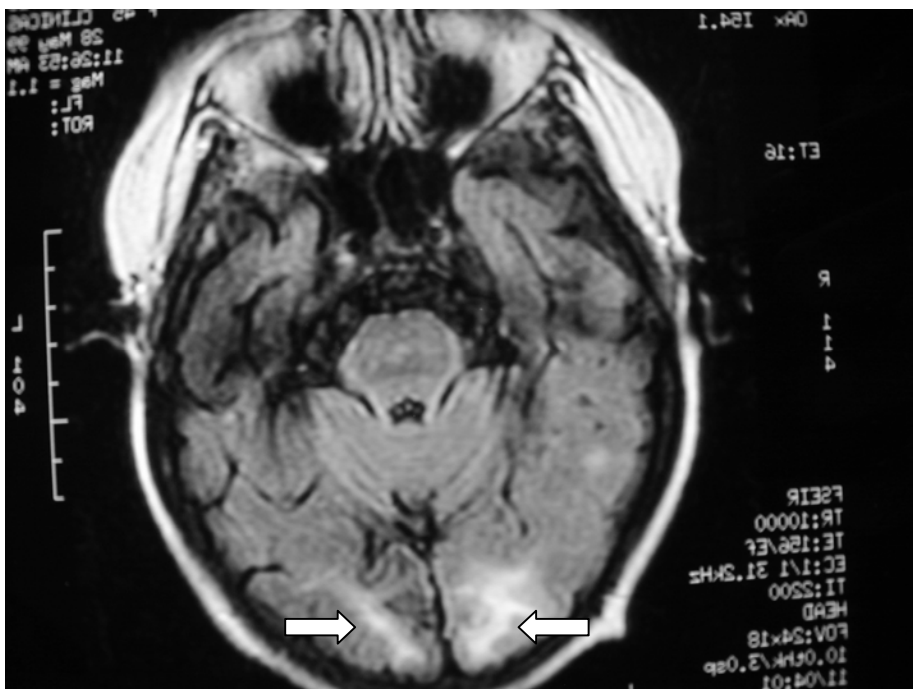
circulação colateral. Foi descrito um caso de paciente masculino jovem com LES e sintomas de hemiparesias e acidentes vasculares cerebrais recorrentes (51).

Com o intuito de determinar quais os métodos mais utilizados no diagnóstico de LES neuropsiquiátrico foi realizado um estudo multicêntrico através de um questionário respondido por médicos de 59 centros norte-americanos de diagnóstico e tratamento de LES. O grau de importância de cada exame foi escolhido pelos médicos assistentes em escalas com graus de importância entre 1-5. Entre as manifestações clínicas, as consideradas de extrema importância no diagnóstico de LESNP primário foram: acidente vascular, convulsões, psicose, mielite transversa, meningite asséptica. Entre os exames de laboratório e imagem os únicos considerados de extrema importância foram: anticorpos antifosfolídeos e RM. O anticorpo antifosfolídeo era solicitado na maioria dos pacientes (96%), enquanto que a RM era realizada em 56% das vezes, no que diz respeito ao diagnóstico. Na diferenciação entre vasculite e infarto os exames considerados mais importantes foram: RM e angiografia. A resposta rápida ao tratamento com glicocorticóide foi considerada mais importante na diferenciação entre psicose induzida pelo glicocorticóide e psicose lúpica(52).

**Figura 6:** paciente com manifestações de acidente vascular cerebral. Lesão de hipersinal em T2 na substância branca e cinzenta.



**Figura 7:** Paciente com distúrbios visuais e lesões occipitais bilaterais no FLAIR..





## **Comentários**

A RM tem boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de LES neuropsiquiátrico, sendo por isso o exame de imagem mais solicitado na avaliação destes pacientes, apresentando maior sensibilidade que a CT na detecção de lesões cerebrais nos pacientes lúpicos(36,52). A imagem por RM do SNC de pacientes com LES revela algumas formas de alterações distintas: atrofia, hipersinal periventricular, lesões de hipersinal na substância branca e infartos. Apesar de serem encontradas com frequência em pacientes não lúpicos com fatores de risco cardiovascular como idade avançada, hipertensão, diabetes, tabagismo e hipercolesterolemia, as alterações de hipersinal na substância branca são as mais características da doença, e parecem ser originadas de vasculopatia e trombose de pequenos vasos que irrigam a substância branca (53-55). O tamanho destas lesões parece se correlacionar com a presença e severidade de sintomatologia neuropsiquiátrica (28,37). Além do diagnóstico, a RM pode ser utilizada para acompanhar o tratamento, na medida em que muitas das lesões encontradas no início do quadro regridem após terapia adequada (56). A imagem por ressonância magnética não apresenta sensibilidade adequada na avaliação das alterações cerebrais iniciais ou subclínicas, e esta é, por enquanto, uma de suas limitações. A espectroscopia por RM tem sido testada com sucesso na determinação de dano cerebral precoce (57).

## **Objetivos**

### **Geral**

Identificar os achados de Ressonância Magnética nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com e sem manifestações clínicas de envolvimento do sistema nervoso central pela doença.

### **Específicos**

Determinar a prevalência de achados na imagem por RM nos pacientes lúpicos com e sem manifestações clínicas de envolvimento do SNC como:

- quantidade de lesões na substância branca
- tamanho das lesões de substância branca em milímetros
- quantidade e extensão de áreas de infarto em milímetros
- presença de outras lesões

Também serão analisados os exames de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia computadorizada (CT).

## Referências

01. West SG. Lupus and the central nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(5):408-14.
02. Hanly JG. Evaluation of patients with CNS involvement in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(3): 415-31.
03. Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin including the exanthemata. Translated and edited by Tay W London: The New Syndeham Society, 1875, v: 4.
04. Baum WL. The practical medicine year books. Chicago: Year Book Publishers 1904; 10: 8-9.
05. Daly D. Central nervous system in acute disseminated lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1945; 102: 461-65.
06. Brandt KD, Lessell S, Cohen AS. Cerebral disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1975; 83(2): 163-9.
07. Moore PM, Lisak RP. Systemic Lupus Erythematosus: immunopathogenesis of neurologic dysfunction. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17(1): 43-60.
08. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968; 47: 337-369.

09. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases. 1995-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 212-221.
10. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *American Journal of Roentgenology* 1996; 167: 1573-78.
11. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Boey ML, Hughes GR. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 46-51.
12. Harris EN, Ghavari AE, Mackworth-Young CG, Patel BM, Derue G, Hughes GR, Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 281-283.
13. Goldstein M, Meyer O, Bourgeois P, Palazzo E, Nicaise P, Labarre C, Kahn MF. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: role of antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 373-379.
14. Levine SR, Langer SL, Albers JW, Welch KM. Sneeddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; 38: 798-800.
15. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 833-850.

16. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397-401.
17. Davis WD, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 455-460.
18. Achiron A, Sarova-Pinhas I. Prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990; 21: 154-155.
19. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988; 23: 380-384.
20. Perez HD, Kimberly RP, Kaplan HB, Edelson H, Inman RD, Goldstein IM. Effect of high dose methylprednisolone infusion on polymorphonuclear leukocyte function in patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 641-647.
21. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21:37-44.
22. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neuro* 1989; 46:1121-1123.

23. Steinman CR. Circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Association with central nervous system involvement and systemic vasculitis. *Am J Med* 1978; 67: 429-431.
24. Kelly MC, Denburg JA. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and neuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Rheumatol* 1987; 14: 740-744.
- 25- Tourbah A, Deschamps R, Stievenart JL, Lopes A, Iba Zizen MT, Lyon Carn O, Cabanis EA. Magnetic resonance imaging using flair pulse sequence in white matter diseases. *J Neuroradiol* 1996; 23(4): 217.
- 26- Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall Craggs MA, Paley MN, Shortall E, Carter S, Kendall BE, Isenberg DA, Newman SP , Harrison MJ. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1): 36-46.
- 27- Hachulla E, Michon Pasturel U, Leys D, Pruvo JP, Queyrel V, Masy E, Arvieux J, Caron C, Brevet Coupé F, Hatron PY, Devulder B. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; 7(2): 124-31.
28. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S , Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease . *Arthritis Rheum* 1998; 41:41-7.

29. Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, Ricciari V, Trasimeni G, Di Biasi C, Gualdi GF. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations . Clin Exp Rheumatol 1994; 12(1): 23-8.
30. Jarek MJ, West SG, Baker MR, Rak KM. Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994; 37: 1609-1613.
31. Emmi L, Bramati M, De Cristofaro MT, Mascalchi M, Dal Pozzo G, Marconi GP, Massai G, Passaleva A. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients . Clin Exp Rheumatol 1993 ; 11(1): 13-20.
32. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP , Liao KK, Chieng PU. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. Arthritis Rheum 1999; 42(1): 61-8.
33. Ishikawa A, Okada J, Kondo H, Kashiwasaki S. Abnormal findings of magnetic resonance imaging (MRI) in patients with systemic lupus erythematosus involving the brain . Ryumachi 1992; 32(3): 191-9.
34. Sailer M, Burchert W, Ehrenheim C, Smid HG, Haas J, Wildhagen K, Wurster U, Deicher H. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with systemic lupus erythematosus . J Neurol 1997; 244(3): 186-93.

35. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988; 31:159-166.
36. Stimmler MM, Coletti PM, Quismorio FP Jr. Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22:345-49.
37. Bell CI, Partington C, Robbins M, Graziano F, Turski P, Kornguth S,. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. Correlation with clinical remission and antineurofilament and anticardiolipin antibody titers. *Arthritis Rheum*1991; 34(4): 432-41.
38. McLean BN. Neurological involvement in systemic lupus erythematosus . *Curr Opin Neurol* 1998; 11(3): 247-51.
39. Van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol Int* 1991; 11:1-11.
40. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10 – year prospective study on the value of diagnostic tests . *AM J Med* 1995; 99(2): 153-62.
41. Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparasion of lumbar puncture,



computed tomography , and magnetic resonance imaging. J Rheumatol 1994; 21(7): 1277-82.

42. Brooks WM, Sabet A, Sibbitt WL, Barker PB, van Zijl PC, Duyn JH, Moonen CT. Neurochemistry of brain lesions determined by spectroscopic imaging in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997; 24 (12): 2323-9.

43. Davie et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of systemic lupus erythematosus involving the central nervous system . J Neurol 1995; 242(8): 522-8.

44. Lin WY, Wang SJ, Yen TC, Lan JL. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in systemic lupus erythematosus with CNS involvement . J Nucl Med 1997; 38(7): 1112-5.

45. Nomura K, Yamano S, Ikeda Y, Yamada H, Fujimoto T, Minami S, Fukui R, Takaoka M, Yamamoto Y, Dohi K. Asymptomatic cerebrovascular lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus lacking a history of neuropsychiatric events. Intern Med 1999; 38(10): 785-95.

46. Flusser D, Abu Shakra M, Baumgarten Kleiner A, Flusser G, Sukenik S. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus 1996; 5(4): 334-6.

47. Manto UM, Rondeaux P, Jacquy J, Hildebrand JG. Subacute pancerebellar syndrome associated with systemic lupus erythematosus. Clin Neurol Neurosurg 1996; 98(2): 157-60.

48. Kwon SU, Koh JY, Kim JS. Vertebrobasilar territory infarction as na initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101(1): 62-7.
49. Shibata M, Kibe T, Fujimoto S, Ishikawa T, Murakami M, Ichiki T, Wada Y. Diffuse central nervous system lupus involving white matter, basal ganglia , thalami and brainstem. *Brain Dev* 1999; 21(5): 337-40.
50. Duprez T, Nzeusseu A, Peeters A, Houssiau FA. Selective involvement of the choroid plexus on cerebral magnetic resonance images: a new radiological sign in patients with systemic lupus erythematosus with neurological symptoms. *J Rheumatol* 2001;28(2):287-91.
51. El Ramahi KM, Al Rayes HM. Systemic lupus erythematosus associated with moyamoya syndrome. *Lupus* 2000;9(8):632-6.
52. Tincani A, Brey R, Balestrieri G, Vitali C, Doria A, Galeazzi M, Meroni PL, Migliorini P, Neri R, Tvonni A, Bombardieri S. International survey on the manegement of patients with SLE. II. The results of a questionnaire regarding neuropsychiatric manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 (suppl 16): s23-9.
53. Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, Carr T, Nicholson L. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging : rims, caps, and unidentified bright objects. *Arch Neurol* 1988;45:404-8.

54. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JÁ, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 1986;17:1084-89.

55. Shimdt R, Fazekas F, Offenbacher H, Lytwyn H, Blematl B, Niederkorn K, Horner S, Payer F, Freidl W. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch Neurol* 1991;48:417-420.

56. Karassa FB, Ioannidis JP, Boki KA, Touloumi G, Argyropoulou MI, Strigaris KA, Moutsopoulos HM. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000 Dec 1;109(8):628-34.

57. Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Cho YK, Choi SH, Kang JH, Park W, Lee JH. Systemic Lupus Erythematosus: Brain MR Imaging and Single-Voxel Hydrogen 1 MR Spectroscopy. *Radiology* 2000; 217:43-49.

**Artigo redigido em Inglês** (*obs: as figuras encontram-se no próximo artigo, página 65*))

**Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus:  
Brain MR Imaging Findings and Comparison with  
SPECT and CT**

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the usefulness of magnetic resonance (MR) imaging in the patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with or without neuropsychiatric symptoms and to compare the MR findings with single photon emission computed tomography (SPECT) and computed tomography (CT)

**MATERIALS AND METHODS:** Twenty-three SLE patients with (n=13) or without (n=10) major neuropsychiatric symptoms were examined with MR imaging and SPECT. CT was performed only in patients with neuropsychiatric symptoms. All patients with neuropsychiatric symptoms were diagnosed as having NPSLE.

**RESULTS:** Nine out of 13 patients with major neuropsychiatric symptoms (NPSLE), group 1, and 6 out of 10 patients without neuropsychiatric symptoms (non-NPSLE), group 2, had abnormal MR imaging findings. The most frequent finding in all MR exams was the presence of focal lesions with high signal intensity in the bilateral periventricular white matter (HSL) in T2, FLAIR and proton density (PD) sequences. NPSLE group had 48 HSL (mean 3.6 per patient, SD 4.56) and non-NPSLE group had 21 HSL (mean 2.1 per patient, SD 3.35). Eight of the 13 patients in group 1 and 2 of 10 patients in group 2 had white matter high signal intensity lesions greater or equal to 6 mm. Mean of number of lesions larger than 6 mm for each patient was 1.6 (SD 2.0) in group 1 and 0.3 (SD 0.7) in group 2 ( $P<0.03$ ). By using only the lesions that were equal or greater than 6 mm as "positive MR", the sensitivity was 62%, specificity 80%, positive predictive value 80% and negative predictive value of 62% for the diagnosis of neuropsychiatric SLE. Two patients in group 1 had 3 large infarcts against none in group 2. Three patients in group 1 had pons high

signal lesions in T2 and FLAIR sequences. SPECT was abnormal in 8 out of 13 patients in group 1 and in 3 out of 8 patients in group 2. There was no association between positive SPECT and MR findings. CT demonstrated infarctions in only two patients with positive MR.

**CONCLUSION:** SLE patients with clinical major CNS involvement have more infarctions and pons lesions than patients without clinical CNS involvement. The size of lesions in the white matter in the neuropsychiatric SLE patients is greater than in SLE without neuropsychiatric symptoms. Agreement of MR, CT and SPECT was poor for diagnosis of NPSLE.

Index terms: Brain, diseases • Brain, metabolism • Brain, MR • Systemic Lupus Erythematosus • Magnetic Resonance (MR) • SPECT.

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) patients frequently present with neuropsychiatric symptoms that vary from overt neurologic and psychiatric disorders to more subtle signs such as headaches, mood disorders, and defects in cognitive function (1–5). The imaging modalities such as MR and SPECT have been considered to be very important in the evaluation of these patients, as the clinical diagnosis is often difficult and remains presumptive in many cases.

Because of the higher quality of the anatomic images due to excellent soft-tissue contrast and the ability to acquire multiplanar images, MR imaging has been found to be more sensitive than computed tomography (CT) for the detection of anatomic brain abnormalities in patients with neuropsychiatric SLE (6). The most common findings in the MR imaging are large infarctions, cortical atrophy, and multifocal gray matter and/or white matter lesions, being the white matter multifocal lesions more frequent than the others. The problem is that a substantial proportion of patients with neuropsychiatric SLE with neuropsychiatric symptoms do not present abnormal brain MR images. Neuropsychiatric symptoms in these patients might be attributed to metabolic and/or functional alterations induced by the disease, which usually precede the imaging findings on MR. Positron emission tomography (PET) or single photon emission computed tomography (SPECT) have been found to be useful for early identification of several biochemical and blood flow abnormalities of neuropsychiatric SLE. However, SPECT lacks spatial resolution, and the quantification of change is not straightforward, and PET has rigid technical requirements and is expensive (7,8). More recently, MR Spectroscopy has been performed in an attempt to detect the early changes of central nervous system involvement in SLE (9,10). Many studies of MR Spectroscopy (5,11–13) demonstrated spectral abnormalities in some patients with neuropsychiatric SLE in whom MR imaging failed to show focal changes.

The purpose of this study was to evaluate the use of MR imaging in SLE patients with central nervous system involvement and to compare this modality with SPECT and CT.



## Materials and Methods

### Patients

Twenty-three consecutive patients who had SLE with major neuropsychiatric symptoms (n = 13 females; age range 24-73 years; mean age: 41.77, SD 14.9), group 1, or without neuropsychiatric symptoms (n=10; nine females and one male; age range 18-56 years; mean age 38.5 years , SD 12.9 ), group 2, were evaluated. All patients fulfilled the American College of Rheumatology criteria for SLE (14). On the basis of criteria from the modified Carbotte and Denburg method (4,15,16), major neuropsychiatric symptoms included clinical symptoms and signs related to acute stroke, cranial neuropathy, movement disorder, transverse myelitis, seizure, meningitis, dementia, delirium, major cognitive defects, atypical psychosis, or major affective disorder. All patients with major neuropsychiatric symptoms were admitted to the hospital because of these symptoms. Secondary causes of the neurological manifestations, such as uremia, hipertension, infections, drugs or diseases other than SLE were ruled out after extensive clinical review by the rheumatology staff (R. Xavier,MD, J. Brenol, MD). All patients were evaluated by a psychiatrist (L. Ribeiro, MD). The final diagnosis of NPSLE did not considered MR, SPECT or CT results. Informed consent for both exams was obtained from all patients, and the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, as reflected in a priori approval by the institutional human research committee.

## MR Imaging and SPECT

MR imaging examinations were performed with a 1.5-T whole-body MR imaging (Signa Horizon LX, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) equipped with actively shielded gradients and a quadrature head coil. We performed MR imaging using a transverse and sagittal T1-weighted spin-echo sequence (500/8 [repetition time msec/echo time msec]; two signals acquired; matrix size, 256 x 192; section thickness: 5 mm; intersection gap: 2.5mm), transverse and sagittal T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105; two signals acquired; matrix size, 512 x 224 section thickness: 5 mm; intersection gap: 2.5 mm), transverse Proton Density fast spin-echo sequence (3000/14; two signals acquired; matrix size, 320x192; section thickness: 5 mm; intersection gap: 2.5mm), and transverse and sagittal FLAIR sequence ( 9002/126,Ti2200 msec, section thickness: 5 mm; intersection gap: 2.5mm). T1- weighted contrast-enhanced examination with meglumin gadoterate (Guerbet, France), 0,2ml/kg, was performed in all patients. The MR images were evaluated by two radiologists that did not know the clinical diagnosis. MR images were evaluated on the basis of the presence, absence and size in greater diameter of the following radiologic findings: high-signal-intensity lesions in white matter in T2 and FLAIR, infarcts and other lesions. The presence of any of these findings was considered an abnormal exam. Lesions in the white matter equal or greater than 6 mm were considered a suggestive MR finding for NPSLE. The best sequence was analyzed in each different exam by subjective criteria.

SPECT was performed in a GE STARLAN 4000i scan equipped with GENIE version 2.5 software. Administration of Technetium-99m-ECD (Ethylcysteinate –Dimer) , 740 MBq, was done 10-15 min before the procedure. Acquisition was made in a 64 x 64 matrix with 64 images acquired with 20 seconds each, in a 360 degree arch. Hanning and

Rump filters were used. Process was made with an HP (Hewlett Packard) Kayak XU. Any sign of hypoperfusion was considered a positive SPECT exam.

All patients with neuropsychiatric symptoms went to CT in the admission. CT was performed in a Somatom plus 4 (Siemens, Forchheim, Germany), matrix 512 x 512, slice thickness of 8 mm and 8 mm of bed increment supratentorial, and 5 mm slice thickness with 5 mm of bed increment infratentorial.

#### Statistical Methods

Categorical variables were analyzed by Mantel-Haenszel Chi-square test with Yates correction or Fisher Exact. Non-parametric data were analyzed by Mann-Whitney U-test. Significance level of 0.05 was used.

## Results

Nine out of 13 patients with major neuropsychiatric symptoms (group 1) and 6 out of 10 patients without neuropsychiatric symptoms (group 2) had abnormal MR imaging findings, considering all parenchymal lesions, as described in Table 1. The most frequent finding in all MR exams was white matter hypersignal lesions (HSL) in T2, FLAIR and proton density (PD) (figure 1). Group 1 had 48 HSL (mean 3.6 per patient, SD 4.56) and group 2 had 21 HSL (mean 2.1 per patient, SD 3.35), ( $P>0.05$ ). The mean of the sum total of the diameter of all lesions in the white matter for each patient in group 1 was 25.92 mm (SD 29.76) and 7.9 (SD 13.9) in group 2 ( $P=0.2$ ). Eight of the 13 patients in group 1 and 2 of 10 patients in group 2 had white matter high signal lesions larger or equal to 6 mm (figure 2, 3a,b). These 8 patients in NPSLE group had a total of 21 lesions larger or equal to 6 mm (ranging from 6-34 mm). The patients in group 2 with lesions larger or equal to 6 mm had a total of 3 lesions (8, 11 and 6 mm). The mean of white matter high signal lesions equal or larger than 6 mm for each patient was 1.6 (SD 2.0) in group 1 and 0.3 (SD 0.7) in group 2 ( $P<0.03$ ). FLAIR was the best sequence to evaluate the cerebral lesions.

Using only the lesions equal or larger than 6 mm as a definition for positive MR for diagnosis of neuropsychiatric lupus, the sensitivity was 62%, the specificity 80%, the positive predictive value 80% and the negative predictive value was 62%. The gold standard diagnosis was the final clinical diagnosis of NPSLE by the rheumatology staff.

Two patients in group 1 had 3 large infarcts against none in group 2 (figure 4a,b).

Three patients in NPSLE group had pons high signal lesions in T2 and FLAIR sequences (Figure 5).

SPECT was positive in 8 out of 13 patients in group 1 and in 3 out of 8 in group 2. There was no clear association between SPECT and MR findings. In some patients, 3 in

group 1 and 2 in group 2, normal MR imaging was observed when SPECT was positive, and in other patients, 4 in group 1 and 3 in group 2, normal SPECT was observed when MR was positive. SPECT sensitivity was 61%, specificity 62%, positive predictive value 72% and negative predictive value of 50% for the diagnosis of NPSLE.

CT only demonstrated lesions compatible with infarctions in two patients, both with positive MR.

## **Discussion:**

Neuropsychiatric involvement in SLE appears to be caused by a combination of acute and chronic brain injury induced by complex pathologic processes. The role of the different neuroimaging methods in diagnosis and evaluation of disease activity of NPSLE is still very controversial. We performed this study in order to concurrently evaluate CT, SPECT and MR imaging in patients with SLE with or without clinical NPSLE to try to define some pattern that could help the physician to make a fast diagnosis of cerebral involvement when a patient with this disease present neuropsychiatric symptoms.

The most prevalent lesions in both groups were high signal focal lesions (HSL) present in the periventricular white matter. In our study, group 1 had more than twice the number of these lesions than group 2, probably, because of the small number of patients in this study, we could not prove statistic difference. NPSLE patients had more lesions greater or equal to 6 mm than non-NPSLE patients ( $P<0.03$ ) and that was the major finding of our study, specially because our hypothesis was that the size of those lesions could be a good sign of NPSLE. There was no lesion larger than 1.1 cm in non-NPSLE patients, while in the NPSLE group there were 9.

In previous MR imaging studies (17,18), the most prevalent lesion found in SLE was the focal white matter periventricular high signal intensity lesion in T2. These small white matter lesions have a high prevalence in SLE with CNS symptoms. CT can not detect these lesions (19). Histopathologic findings suggest that these abnormalities are caused by microinfarct, hemorrhage, ischemic demyelination, multiple sclerosis-like demyelination, and bland vasculopathy (17). Their number and the size in the white matter appear to correlate with the presence of neuropsychiatric symptomatology (20). McCune (21) in a study with 30 subjects demonstrated that patients with established neurologic deficits or seizures, have more well defined MR lesions (100% e 83%, respectively) in

relation to patients without these symptoms (19%). It has been suggested that these lesions tend to disappear in a couple of weeks when treated. It appears that the size of the white matter lesions equal or larger than 6 mm, correlates with the severity of the disease, measured by SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) index (22). We used this size (6 mm) of white matter lesions as a cut-off point to suggest the diagnosis of NPSLE.

We attempted to calculate the mean of the sum of the size of the white matter lesions in each patient, trying to determine the total white matter compromised by the disease. The total mean size was 25.92 mm (SD 29.76) NPSLE and 7.9 (SD 13.9) in non-NPSLE. This difference was not statistically significant ( $P=0.2$ ), perhaps because of the sample size and the high variability. The larger lesions were more elongated than spherical as compared to the smaller lesions, which made measurement more complicated. Perhaps computed techniques for calculation of total volume of the lesions could be of value in this situation.

The infarctions and the pons hypersignal lesions could not be analyzed because they were present only in NPSLE. In these patients who had the infarctions and pons lesions, white matter lesions larger than 6 mm had a higher prevalence, these patients also had more severe symptoms. Two of the three patients with the pons lesions died within three weeks after MR was performed, denoting that these lesions had a bad prognosis implication. We interpreted this lesion in the pons as being similar to those white matter periventricular high signal lesions because of the similarity between them. This kind of lesion did not appear to be frequent in the literature especially without correspondent symptoms (23,24).

FLAIR sequence was found to be the best sequence for detection of all lesions. The HSL were easily detectable with FLAIR, especially those adjacent to the cerebrospinal fluid. Because FLAIR sequence produces heavy T2-weighted images with suppression of

CSF signal, lesions at the periphery of the brain, around the basal cisterns, in the brainstem, at gray-white matter interfaces, and in the periventricular region become more conspicuous (25).

While MR imaging primarily depicts the gross morphologic change that accompanies the disease process, SPECT can detect more diffuse abnormalities in perfusion. In this study, many patients even with severe neurologic symptoms had a normal SPECT and patients without neuropsychiatric symptoms had an abnormal perfusion in the exam. SPECT correlated poorly with the MR imaging findings, showing hipoperfusion in patients with NPSLE that had a negative MR and showing normal findings in those patients with o positive MR. Although we tried to determine sensitivity (61%), specificity (62%), positive predictive value (72%), and negative predictive value (50%) of SPECT we did not have many patients as we did in the MR group and that was a limitation of our study.

In the reviewed literature, SPECT seemed to be the most sensitive exam, detecting perfusion deficits in 70% of SLE patients with neuropsychiatric symptoms and normal MR. SPECT also identified perfusion deficits in 17% (2 out of 12 patients) of SLE patients without neuropsychiatric symptoms (26-28).

There are recent articles that try to demonstrate the advantage of MR spectroscopy to provide assess to living chemistry in situ (9–13,29-31). This exam probably is going to substitute SPECT in the early diagnosis of neuropsychiatric SLE in patients with negative MR exams or even before the neuropsychiatric symptoms appear (29-31).

CT was positive only in two cases of infarction. It is well demonstrated that CT is less sensitive than MR (6), and therefore should be reserved for those cases where major focal lesions are suspected.

SLE patients without CNS symptoms rarely have indications to brain MR exam. However, when these patients were tested as controls in clinical studies, many cerebral



alterations in MR imaging, sometimes with same prevalence as neuropsychiatric SLE patients, were observed. The clinical significance of these findings is not clear (29,32,33).

In patients with SLE and neuropsychiatric symptoms, early treatment with steroids and cyclophosphamide seems essential in the reduction of mortality and morbidity. According to the literature, patients with SLE and clinical central nervous system involvement who have abnormal MR findings, SPECT or spectroscopy should receive medical treatment.

What we found in this study was that the patients with major symptoms of NPSLE do have different patterns of lesions in MR than the patients without neuropsychiatric symptom, like acute infarcts, pons lesions and large white matter high signal intensity lesions in T2 and FLAIR. We found that 6 mm is a good cut-off point for the high signal white matter lesions in fluid sensitive sequences to suggest the diagnosis of NPSLE. We think that MR is superior to CT and SPECT in determining the diagnosis and extension of brain involvement by SLE.

## References

1. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestation of systemic lupus erythematosus: a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968; 47: 337-369.

2. O'Conner JR, Musher DM. CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1966; 14: 157-164.

3. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:129-158.

4. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction and systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1992; 865-881.

5. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 36-46.

6. Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, Alukal MK, Kinkel WR, Green FA. Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988; 15: 601-606.

7. Sibbitt WL, Jr, Sibbitt RR. Magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 851-868.

8.Meyer GJ, Schober O, Stoppe G, Wildhagen K, Seidal JW, Hundeshagen H. Cerebral involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): comparison of positron emission tomography (PET) with other imaging methods. *Psychiatry Res* 1989; 29: 367-368.

9.Colamussi P, Trotta F, Ricci R, et al. Brain perfusion SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of two systemic lupus erythematosus patients with mild neuropsychiatric manifestations. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 269-273.

10.Passe TJ, Charles HC, Rajagopalan P, Krishnan KR. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 541-563.

11.Sibbitt WL, Haseler LJ, Griffey RH, Hart BL, Sibbitt RR, Matwiyoff NA. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 923-928.

12.Sibbitt WL, Haseler LJ, Griffey RR, Friedman SD, Brooks WM. Neurometabolism of active neuropsychiatric lupus determined with proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1271-1277.

13.Davie CA, Feinstein A, Kartsounis LD, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *J Neurol* 1995; 242: 522-528.

14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.

15. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363-369.

16. Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SD. Neuronal antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1987; 37: 464-467.

17. Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998; 209:79-84.

18. Jarek MJ, West SG, Baker MR, Rak KM. Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1609-1613.

19. Ishikawa A, Okada J, Kondo H, Kashiwasaki S. Abnormal findings of magnetic resonance imaging (MRI) in patients with systemic lupus erythematosus involving the brain. *Ryumachi* 1992; 32(3): 191-9.

20. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1-7.

21. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988; 31:159-166.

22. Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, Ricciari V, Trasimeni G, Di Biasi C, Gualdi GF. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(1): 23-8.

23. Kwon SU, Koh JY, Kim JS. Vertebrobasilar territory infarction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101(1): 62-7.

24. Shibata M, Kibe T, Fujimoto S, Ishikawa T, Murakami M, Ichiki T, Wada Y. Diffuse central nervous system lupus involving white matter, basal ganglia, thalami and brainstem. *Brain Dev* 1999; 21(5): 337-40.

25. De Coene B, Hajnal JV, Gatehouse P, et al. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR* 1992; 13: 1555–1564.

26. Lin WY, Wang SJ, Yen TC, Lan JL. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in systemic lupus erythematosus with CNS involvement. *J Nucl Med* 1997; 38(7): 1112-5.

27. Emmi L, Bramati M, De Cristofaro MT, Mascalchi M, Dal Pozzo G, Marconi GP, Massai G, Passaleva A. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11(1): 13-20.

28.Kikukawa K, Toyama H, Katayama M, Nishimura T, Ejiri K, Minami K, Matsumura K, Miyama H, Emoto Y, Maeda H, Senda K, Takeuchi A, Oshima H, Yoshida S, Torikai K, Koga S. Early and delayed Tc-99m ECD brain SPECT in SLE patients with CNS involvement. *Ann Nucl Med* 2000 Feb;14(1):25-32.

29.Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall Craggs MA, Paley MN, Shortall E, Carter S, Kendall BE, Isenberg DA, Newman SP , Harrison MJ. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1): 36-46.

30.Axford JS, Howe FA, Heron C, Griffiths JR. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001 Feb; 60(2):106-11.

31.Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Cho YK, Choi SH, Kang JH, Park W, Lee JH. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology* 2000 Oct;217(1):43-9.

32.Hachulla E, Michon Pasturel U, Leys D, Pruvo JP, Queyrel V, Masy E, Arvieux J, Caron C, Brevet Coupé F, Hatron PY, Devulder B. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipids antibodies. *Lupus* 1998; 7 (2): 124-31.

33.Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, Ahmed A, Cauli A, Montaldo C, Passiu G, Peter JB, Shoenfeld Y, Mathieu A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000; 9(8):573-83.

## Figure Legends

Figure 1: Transverse T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105) shows small focal lesions with high signal intensity in the bilateral periventricular white matter in this patient without neuropsychiatric symptoms.

Figure 2: Transverse T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105) shows big focal lesions with high signal intensity in the bilateral periventricular white matter in this patient with severe neuropsychiatric symptoms.

Figure 3A: Transverse T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105) shows big elongated focal lesions with high signal intensity in the bilateral periventricular white matter in this patient with choreoatetotic symptoms.

Figure 3B: Sagittal FLAIR demonstrates the real extension of the lesion. This type of lesion had a different form compared to lesions in other patients.

Figure 4A: Sagittal T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105) shows a possible high signal intensity in the white and gray matter near the temporal cortex. Patient with neuropsychiatric symptoms.

Figure 4B: Sagittal FLAIR helps to observe that the high signal lesion really exists.

Figure 5: Sagittal T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105) shows high signal intensity in the pons of a patient with severe neurological symptoms.

TABLE 1. Clinical Characteristics of Patients and Results of MR Imaging and SPECT

Patient/ Age(y)/ sex	Symptom/ Sign	Number of white matter Lesions	Lesions greater than 6mm	Lesions greater than 11mm n/size in mm	Large infarct s	Pons hipersignal lesions in T2	SPECT Positive/ Negative
A,27y, female	Seizure	0					Positive
B,34y, female	Seizure	0					Positive
C,73y, female	Progressive Dementia	7	1	1/12		1	Positive
D,51y, female	Hallucination (visual)	1					Negative
E,35y, female	Hallucination (visual and auditive)	1	1		1		Positive
F,24y, female	Hallucination (visual)	0					Positive
G,34y, female	Seizures	0					Negative
H,68y,	Seizures	3	3	1/12		1	Negative



female							
I,44y, female	Hallucination (visual and auditive)	7	7	2/12,15	2	1	Positive
J,48y, female	Major depression with panic attack	6	2				Negative
K,35y, female	Choreatetotic movements	3	3	3/15,28.34			Negative
L,39y, female	Seizures	16	3	2/12,13			Positive
M,31y,femal e	Hemiparesis	3	1				Positive
<b>Group1 total NPSLE</b>		48	21				8 positives/ 5 negatives
N,56y, female		3					Negative
O,37y, female		0					Negative
P,54y, female		11	2				NA
Q,27y, female		1					Positive

R,37y, female		3					Negative
S,22y, male		1					Negative
T,44y, female		0					Positive
U,18y, female		0					Positive
V,44y, female		2	1				NA
X,46y, female		0					Negative
<b>Group2 total non-NPSLE</b>		21	3				3 positives/ 5 negatives

NA: not applicable

**Artigo traduzido para Português** ( *as figuras referentes ao artigo*

*anterior redigido em língua inglesa estão inseridas neste artigo. Também estão inseridas neste artigo duas tabelas(2 e 3) adicionais que serão utilizadas na apresentação da tese).*

**Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico:  
Achados Cerebrais na Imagem por Ressonância  
Magnética e Comparação com SPECT e CT**

## RESUMO

Objetivo: Avaliar a utilização da imagem por ressonância magnética (RM) na detecção do envolvimento cerebral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com ou sem manifestações clínicas neuropsiquiátricas e comparar os achados encontrados com os exames de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia computadorizada (CT).

Materiais e métodos: Vinte e três pacientes com LES com (n=13) ou sem (n=10) manifestações clínicas neuropsiquiátricas maiores foram examinados com imagem por RM e SPECT. A CT foi feita somente em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas. Todos os pacientes com manifestações clínicas neuropsiquiátricas foram diagnosticados como tendo neurolúpus.

Resultados: Nove pacientes entre 13 com manifestações clínicas neuropsiquiátricas (LESNP), grupo 1, e 6 pacientes entre 10 sem manifestações clínicas neuropsiquiátricas (LESNP-), grupo 2, apresentaram achados anormais de RM. O achado na RM mais frequente foi a presença de lesões focais hiperintensas na substância branca periventricular (HSL) nas sequências T2, FLAIR e densidade de prótons. Os pacientes do grupo LESNP apresentaram um total de 48 HSL (3,6 por paciente, DP 4,56) enquanto que o grupo LESNP- apresentou um total de 21 HSL (2,1 por paciente, DP 3,35). Oito dos 13 pacientes no grupo 1 e 2 entre 10 pacientes no grupo 2 apresentaram lesões de hipersinal na substância branca periventricular maiores ou iguais a 6 mm. O número médio de lesões maiores de 6 mm por paciente foi de 1,6 (DP 2,0) no grupo 1 e 0,3 (DP 0,7) no grupo 2 ( $P < 0,03$ ). Utilizando somente o critério de lesões maiores ou iguais a 6 mm como RM positiva para neurolúpus, a sensibilidade do método foi de 62%, a especificidade de 80%, o valor preditivo positivo de 80% e o valor preditivo negativo de 62%. Dois pacientes

no grupo 1 apresentaram 3 grandes infartos contra nenhum paciente no grupo 2. Três pacientes no grupo 1 apresentaram lesões de hipersinal em T2 e FLAIR na ponte. O SPECT foi anormal em 8 dos 13 pacientes do grupo 1 e 3 dos 8 pacientes do grupo 2. Não houve associação entre SPECT positivo e achados na RM. CT demonstrou infarto em somente 2 pacientes com RM positiva.

Conclusão: Pacientes com LES e manifestações clínicas de envolvimento do sistema nervoso central pela doença apresentam mais infartos e lesões pontinas do que pacientes com LES sem manifestações clínicas neuropsiquiátricas. O tamanho das lesões na substância branca nos pacientes com lúpus neuropsiquiátrico é maior do que nos pacientes com lúpus sem manifestações clínicas de envolvimento do SNC. A concordância entre RM, SPECT e CT é pobre para o diagnóstico de neurolúpus.

Palavras chaves : doença cerebral, metabolismo cerebral, ressonância magnética cerebral, lúpus eritematoso sistêmico, ressonância magnética, SPECT, tomografia computadorizada.

## **Introdução**

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) frequentemente apresentam sintomatologia neuropsiquiátrica que varia de achados mais leves tipo cefaléia, alteração de memória e de humor até achados mais graves (1-5). As modalidades de imagem por ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) têm sido consideradas úteis nestes pacientes por que o diagnóstico clínico de envolvimento cerebral pela doença é muitas vezes difícil e presuntivo.

Devido à alta definição anatômica da imagem por RM em diferenciar as alterações nos tecidos cerebrais e a possibilidade de adquirir imagens multiplanares, a RM tem sido considerada mais sensível do que a tomografia computadorizada para diagnosticar lesões em pacientes com neurolúpus (6). Os achados mais comuns na RM dos pacientes com neurolúpus são: grandes infartos, atrofia cortical e lesões multifocais na substância branca ou na cinzenta, sendo as lesões multifocais de substância branca a alteração mais comum de todas. Há um grupo considerável de pacientes com alterações neuropsiquiátricas que não apresenta alterações de imagem por RM. Os sintomas neuropsiquiátricos nestes pacientes devem ser atribuídos às alterações metabólicas e funcionais produzidas pela doença, que, em muitos casos, aparecem antes das alterações vistas na RM. A tomografia por emissão de positrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) têm sido utilizadas para determinar alterações iniciais bioquímicas ou perfusionais nestes pacientes. Entretanto o SPECT não apresenta resolução espacial adequada e a quantificação das alterações não é muito precisa. O PET apresenta custo elevado e difícil disponibilidade (7,8). Recentemente a espectroscopia por RM tem sido utilizada para detectar alterações cerebrais iniciais no

LES (9,10). Muitos estudos de espectroscopia (5,11-13) demonstram alterações em alguns pacientes com neurolúpus no quais a RM não identificou lesões.

O objetivo deste estudo foi tentar determinar a utilidade da RM na avaliação de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) em pacientes lúpicos com ou sem manifestações clínicas de comprometimento do SNC e comparar os achados com o SPECT e a CT.

## **Materiais e Métodos**

### **Pacientes**

Vinte e três pacientes provenientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que apresentavam LES com manifestações clínicas neuropsiquiátricas maiores (n =13 mulheres, idade entre 24-73, média 41,7, DP=14,9), grupo 1, ou sem manifestações clínicas neuropsiquiátricas (n=10, 9 mulheres e 1 homem, idade entre 18- 56 anos, média 38,5, DP=12,9 ), grupo 2 , foram avaliados. Todos os pacientes preenchem os critérios de LES do Colégio Americano de Reumatologia (14). Com base nos critérios modificados de Carbotte e Denburg (4,15,16), manifestações clínicas neuropsiquiátricas maiores incluem sinais e sintomas relativos a acidentes vasculares cerebrais agudos, neuropatia, desordem do movimento, mielite transversa, convulsão, meningite, demência, delírio, deficits de função cognitiva importantes, psicose atípica ou desordem afetiva maior. Todos os pacientes com sintomas neuropsiquiátricos maiores foram internados no hospital por causa destes sintomas. Causas secundárias de manifestações neurológicas nestes pacientes como uremia, hipertensão, infecções, drogas ou outras doenças que poderiam ocasionar comprometimento cerebral, foram afastadas após revisão clínica detalhada pela equipe de reumatologia (Dr. R. Xavier, Dr. J. Brenol). Todos pacientes foram avaliados por um psiquiatra (Dr. L. Ribeiro) e acompanhados pela equipe de neurologia do hospital. O diagnóstico final de neurolúpus não levou em conta os resultados da RM, SPECT ou CT. Consentimento informado foi obtido para realização dos exames, conforme declaração de Helsinki, 1975, e aprovação do comissão de ética médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



## Imagem por RM e SPECT

A imagem por RM foi obtida em aparelho de 1.5 T, campo fechado (Signa Horizon LX, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) equipado com coil de crânio. Realizamos sequências axiais e sagitais T1 spin-eco (500/8, tempo de repetição em msec/tempo de eco em msec, dois sinais adquiridos, matriz de 256 x 192, espessura de corte de 5mm, e espaço de 2,5mm), T2 fast-spin-eco, cortes sagitais e axiais (3000/105, dois sinais adquiridos, matriz de 512 x 224, espessura de corte de 5mm, espaço de 2,5mm), Densidade de Prótons com cortes sagitais e axiais (3000/14, dois sinais adquiridos, matriz de 320x192, espessura de corte de 5mm, e espaço de 2,5mm) e FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) com cortes sagitais e axiais (9002/126, T1200 msec, espessura de corte de 5mm, espaço de 2,5mm). Também foi utilizado a sequência T1 com contraste, meglumina gadoterato (Guerbet, França), 0,2ml/Kg. As imagens por ressonância magnética foram analisadas por 2 radiologistas que não sabiam do diagnóstico dos pacientes. As alterações na RM foram avaliadas quanto à quantidade, tamanho e características das seguintes lesões: lesões de hipersinal na substância branca em T2 e FLAIR, infartos e outras lesões. A presença de qualquer uma destas lesões foi considerado um exame anormal. A presença de lesões focais na substância branca maiores que 6 mm foi considerado um exame indicativo do diagnóstico de neurolúpus.

O SPECT foi realizado em aparelho GE starlan 40001 equipado com software Genie versão 2.5. O radiofármaco utilizado foi Tecnécio -99- ECD (Dímero de etileno cisteinato), 740 MBq administrado de 10-15 minutos antes do exame. Aquisição foi realizada com matriz de 64 x 64 com 64 imagens adquiridas em 20 segundos cada uma, com giro de 360 graus. Foram utilizados filtros de Hanning e Rump. O Processamento foi realizado com HP (Hewlett Packard) Kayak XU. Qualquer sinal de hipoperfusão foi considerado um exame anormal. Todos exames foram avaliados por um médico cintilografista.

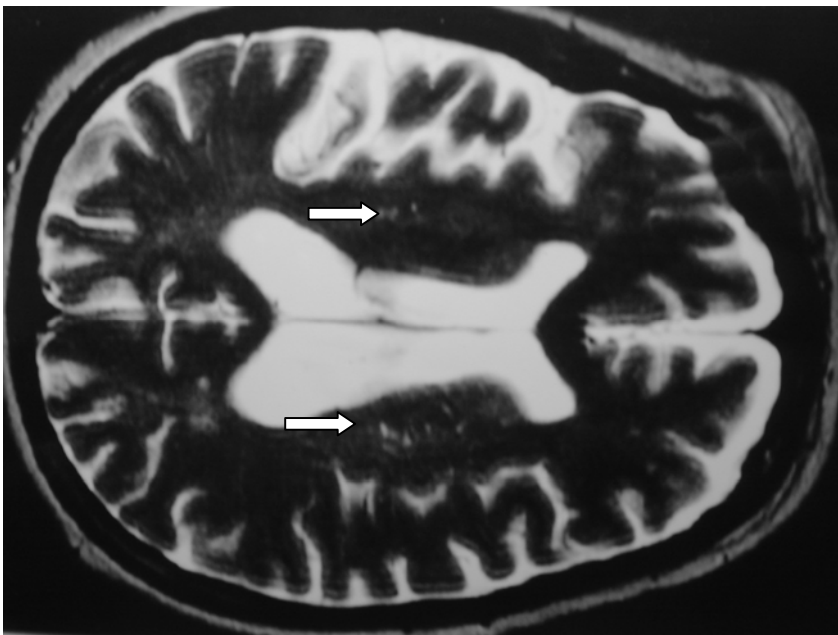
Todos pacientes com manifestações clínicas do SNC realizaram CT na internação. A CT foi realizada em aparelho Somatom plus 4 (Siemens, Forchheim, Germany), matriz de 512 x 512, espessura de corte de 8mm com incremento de 8mm na região supratentorial e de 5mm com 5mm na região infratentorial.

#### Estatística

Variáveis categóricas foram avaliadas pelos testes de Mantel-Haenszel Qui-Quadrado com correção de Yates ou pelo teste exato de Fisher. Variáveis não paramétricas foram analisadas pelo Mann-Whitney U-test. O nível de significância considerado foi de 0,05.

## Resultados

Nove entre 13 pacientes com manifestações clínicas neuropsiquiátricas maiores (grupo 1) e 6 entre 10 pacientes sem sintomas neuropsiquiátricos (grupo 2), apresentaram algum achado anormal na RM como demonstra tabela 1. O achado mais frequente encontrado foi de lesões de hipersinal (HSL) em T2, FLAIR e densidade de prótons., (figura 1).



**Figura 1:** Sequência T2 fast-spin-eco axial (3000/105) demonstra pequenas lesões focais de hipersinal na substância branca periventricular neste paciente com lúpus sem manifestações clínicas neuropsiquiátricas

TABELA 1. Características Clínicas dos Pacientes Resultados da RM e do SPECT.

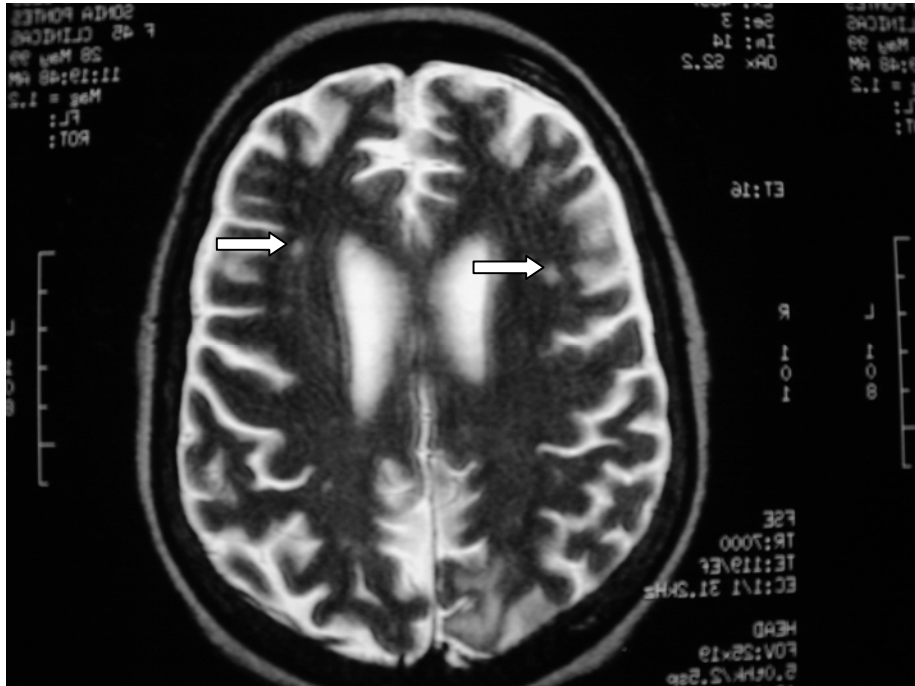
Paciente /idade/ Sexo	Manifestação clínica	Número de lesões na subst branca	Lesões maiores que 6mm	Lesões maiores que 11mm n/tamnah em mm	Infartos grande s	Lesões de hipersinal na ponte em T2	SPECT Positivo/ Negativo
A,27, feminina	Convulsão	0					Positivo
B,34, feminina	Convulsão	0					Positivo
C,73, feminina	Demência Progressiva	7	1	1/12		1	Positivo
D,51, feminina	Alucinações (visuais)	1					Negativo
E,35, feminina	Alucinações (visuais e auditivas)	1	1		1		Positivo
F,24, feminina	Alucinações (visuais)	0					Positivo
G,34, feminina	Convulsão	0					Negativo
H,68, feminina	Convulsão	3	3	1/12		1	Negativo
I,44, feminina	Alucinações	7	7	2/12,15	2	1	Positivo

	(visuais e auditivas)						
J,48, feminina	Depressão maior e ataques de pânico	6	2				Negativo
K,35, feminina	Movimentos coreoatetótic os	3	3	3/15,28.34			Negativo
L,39, feminina	Convulsão	16	3	2/12,13			Positivo
M,31, feminina	Hemiparesia	3	1				Positivo
<b>Grupo 1</b> <b>Total</b> LESNP		48	21				8 positivos 5 negativos
N,56, feminina		3					Negativo
O,37, feminina		0					Negativo
P,54, feminina		11	2				NA
Q,27, feminina		1					Positivo
R,37, feminina		3					Negativo

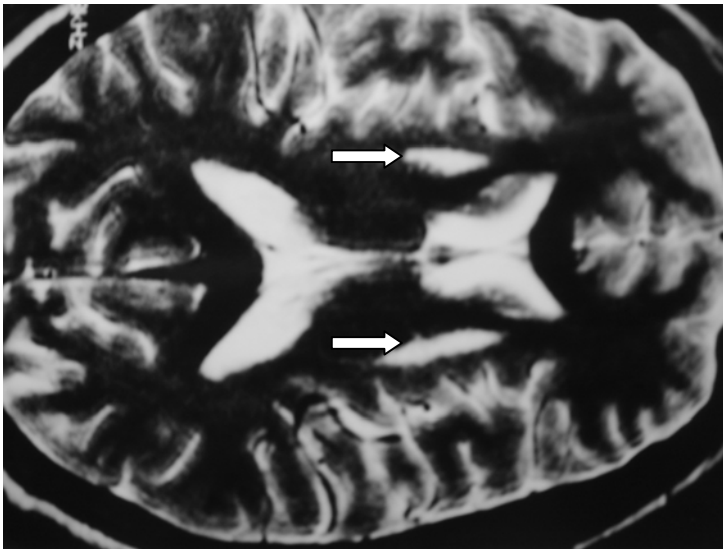
S,22,mascu lino		1					Negativo
T,44, feminina		0					Positivo
U,18, feminina		0					Positivo
V,44, feminina		2	1				NA
X,46, feminina		0					Negativo
<b>Grupo 2 total</b> LESNP-		21	3				3 positivos 5 negativos

NA: não aplicável

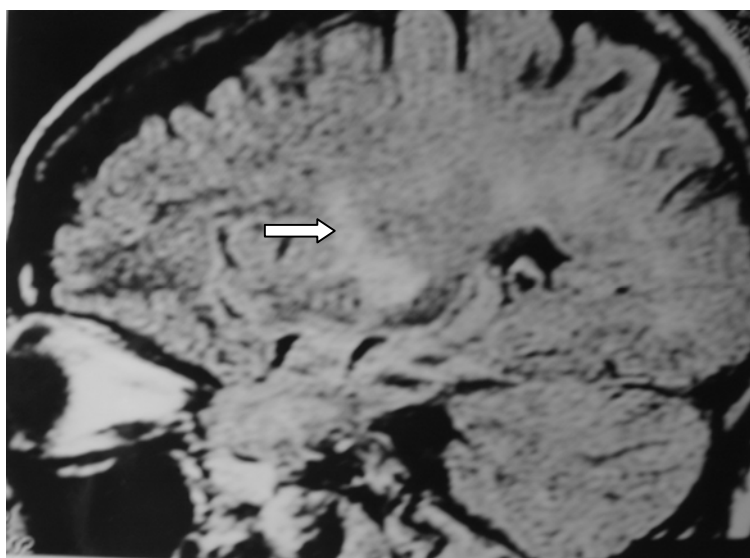
O grupo 1 demonstrou 48 HSL (média de 3,6 por paciente, DP 4,56) e o grupo 2 apresentou 21 HSL ( média de 2,1 e DP 3,35). A média do somatório das lesões de hipersinal por paciente no grupo 1 foi de 25,9mm(DP 29,7) e de 7,9 (DP 13,9) no grupo 2. Oito pacientes entre 13 no grupo 1 e 2 entre 10 pacientes no grupo 2 apresentaram lesões de hipersinal na substância branca maiores ou iguais a 6 mm (figura 2, 3a, b, Tabela 2).



**Figura 2:** Sequência T2 fast-spin-eco axial (3000/105) demonstra grandes lesões focais de hipersinal na substância branca periventricular neste paciente com lúpus neuropsiquiátrico.



**Figura 3A:** Sequência T2 fast-spin-eco axial (3000/105) demonstra grandes lesões focais alongadas localizadas na substância branca periventricular e também nos gânglios da base neste paciente com sintomas coreatetóticos.



**Figura 3B:** Sequência sagital FLAIR realizada no mesmo paciente anterior demonstra a real extensão da lesão. Este tipo de lesão apresentou uma forma diferente das lesões encontradas nos outros pacientes.

TABELA 2: achados na RM nos grupos 1 e 2.

	Número total de lesões focais na substância branca	Número médio de lesões na substância branca por paciente	Somatório total médio do diâmetro das lesões focais por paciente	Número de pacientes com lesões $\geq 6$ mm	Número médio de lesões $\geq 6$ mm por paciente #



Grupo 1 (LESNP) n=13	48	3.6	25.9	8	1.6
Grupo 2 (LESNP-) n=10	21	2.1	7.9	2	0.3

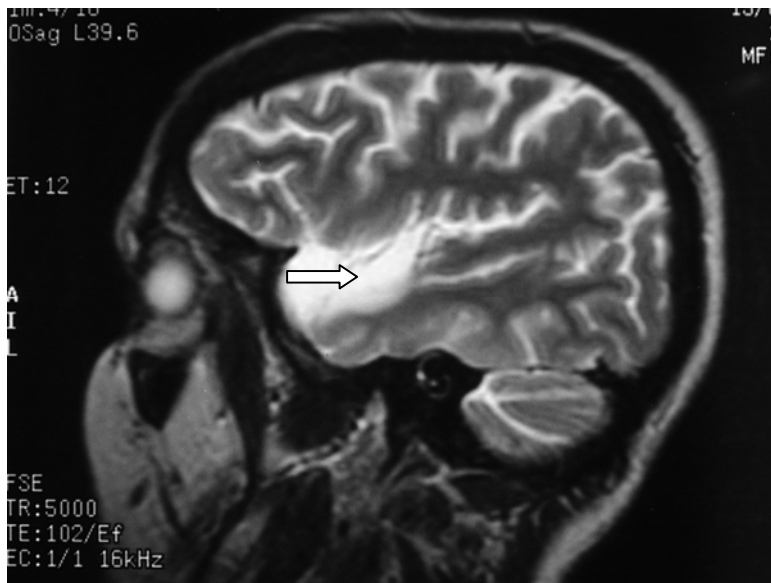
#p<0,03

Estes 8 pacientes do grupo 1 apresentavam 21 lesões maiores ou iguais a 6 mm (de 6 a 34mm). Os pacientes no grupo 2 com lesões maiores ou iguais a 6 mm apresentaram somente 3 lesões (8,11 e 6 mm). A média do número de lesões maiores ou igual a 6 mm por paciente no grupo 1 foi de 1,6 (DP 2) e no grupo 2 de 0,3 (DP 0,7), ( $p<0,03$ ). A sequência FLAIR foi considerada como a melhor para avaliar estas lesões.

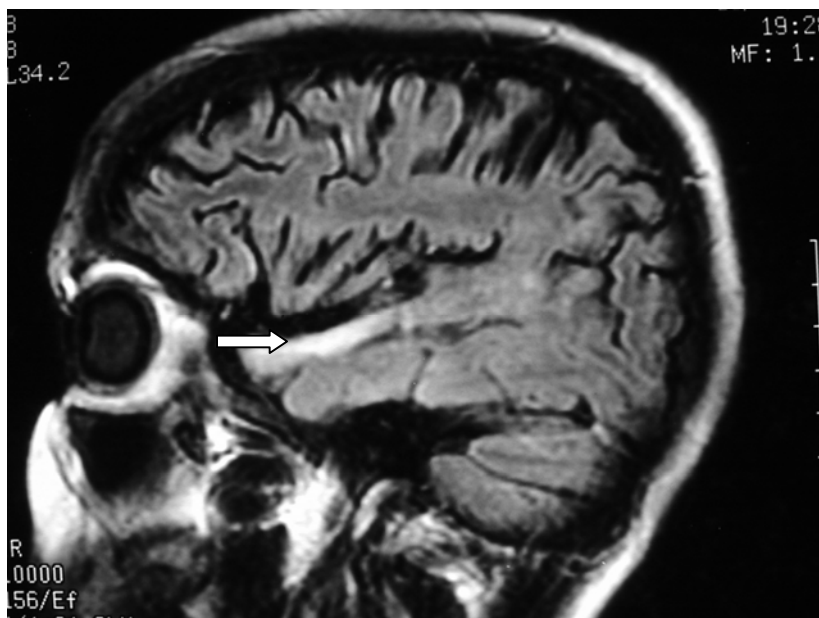
Utilizando somente a presença de lesões focais maiores ou iguais a 6 mm como diagnóstico de neurolúpus por RM, a sensibilidade de exame foi de 62%, a especificidade 80%, o valor preditivo positivo 80% e o valor preditivo negativo 62%. O padrão ouro utilizado para o cálculo da sensibilidade e especificidade foi a diagnóstico clínico final de neurolúpus pela equipe da reumatologia em conjunto com avaliação psiquiátrica.

Dois pacientes no grupo 1 apresentaram 3 grandes infartos (figura 4a,b).

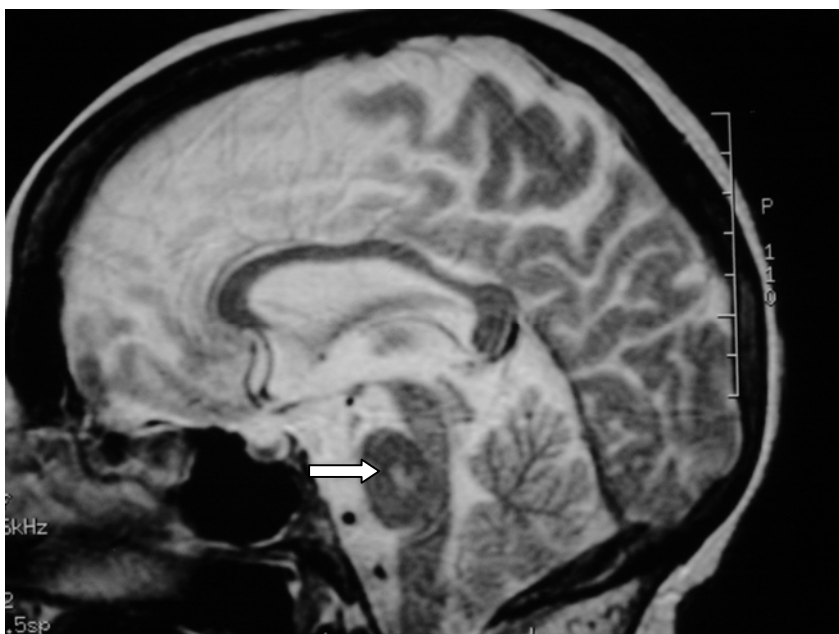
Três pacientes no grupo 1 apresentaram lesões focais de hipersinal na ponte nas sequências T2 e FLAIR (figura 5).



**Figura 4A:** Sequência sagital T2 fast spin-echo (3000/105) demonstra uma possível área de hipersinal junto a transição entre substância branca e cinzenta. Paciente com sintomatologia neuropsiquiátrica.



**Figura 4B:** Sequência FLAIR, que suprime o líquido normal, confirma a existência desta lesão de hipersinal no parênquima cerebral.



**Figura 5:** Sequência sagital T2 fast spin-echo (3000/105) demonstra lesão focal de hipersinal na ponte em paciente com sintomatologia neuropsiquiátrica severa.

O SPECT foi considerado positivo em 8 entre 13 pacientes no grupo 1 e em 3 entre 8 pacientes no grupo 2. Não houve associação clara dos achados no SPECT com as alterações na RM. Em alguns pacientes (3 no grupo 1 e 2 no grupo 2) a RM foi normal, enquanto o SPECT foi positivo. Em outros pacientes (4 no grupo 1 e 3 no grupo 2), a RM foi alterada enquanto o SPECT foi normal. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do SPECT foi de 61%, 62%, 72% e 50% respectivamente comparando com padrão ouro (diagnóstico clínico final).

A CT foi positiva em somente 2 casos de infarto, concordando com achados alterados de RM nestes pacientes (Tabela 3).

TABELA 3: resultados de RM, SPECT e CT.

	RM positiva (considerando todas lesões)	RM positiva (considerando somente lesões >= 6mm)	SPECT positivo	CT positivo
Grupo1 (LESNP) n=13	9 (69%)	8 (61%)	8 (61%)	2 (15%)
Grupo 2 (LESNP-) n=10	6 (60%)	2 (20%)	3(n=8), (37%)	#

# Não realizaram o exame.

## **Discussão**

O comprometimento cerebral pelo LES aparentemente é causado por uma combinação de eventos agudos e crônicos de lesão cerebral por mecanismos patológicos complexos. O papel dos diferentes métodos de neuroimagem no diagnóstico e na avaliação da atividade da doença no sistema nervoso central nos pacientes com lúpus neuropsiquiátrico ainda é muito controverso. Realizamos este estudo para tentar avaliar concomitantemente os métodos de RM, SPECT e CT em um grupo de pacientes com LES com envolvimento do sistema nervoso central, baseado em julgamento clínico, para tentar definir padrões de alterações nestes exames que nos ajudassem a fazer um diagnóstico rápido e seguro de neurolúpus. Neste estudo enfatizamos os achados por RM.

As lesões mais prevalentes encontradas nos pacientes com LES do estudo foram as lesões focais de hipersinal na substância branca periventricular em sequências T2 e FLAIR. Em nosso estudo, o grupo 1 apresentou mais do que 2 vezes o número de lesões que o grupo 2, mas, provavelmente por número reduzido de pacientes, não foi possível determinar significância estatística deste achado. Os pacientes do grupo 1 (LESNP) apresentaram número maior de lesões iguais ou superiores a 6 mm ( $P < 0,03$ ). Este achado foi o principal do estudo, especialmente por que nossa hipótese era de que o tamanho das lesões poderia indicar o diagnóstico de envolvimento cerebral pela doença. Não se encontrou lesão maior do que 11mm no grupo de pacientes sem manifestações clínicas de envolvimento do sistema nervoso central enquanto que 9 lesões foram encontradas no grupo LESNP.

Em estudos prévios de RM (17,18) as lesões mais prevalentes encontradas também foram lesões focais de hipersinal na substância branca periventricular na sequência T2. Os pacientes com neurolúpus apresentavam maior número destas lesões

quando comparados com controles lúpicos. Estas lesões não foram detectadas por CT (19). As alterações histopatológicas encontradas nestes pacientes sugerem que estas lesões são causadas por microinfartos, hemorragia, desmielinização isquêmica, desmielinização tipo esclerose-múltipla e vasculopatia (17). O número e o tamanho destas lesões correlacionam-se com a presença de sintomatologia neuropsiquiátrica (20). McCune (21) em estudo com 30 sujeitos demonstrou que pacientes com déficits neurológicos estabelecidos ou convulsões, têm lesões mais definidas na RM (100% e 83% respectivamente) em relação a pacientes sem estes sintomas (19%). Tem sido sugerido que estas lesões tendem a desaparecer após tratamento. Também há estudos que indicam que o tamanho da lesão focal de substância branca, lesões maiores ou iguais a 6 mm, correlaciona-se com os índices de atividades da doença (22). A medida de 6 mm foi utilizada neste trabalho como ponto de corte para o diagnóstico de neurolúpus.

Tentamos calcular a média do somatório total do tamanho das lesões de substância branca por paciente com o intuito de tentar determinar a quantidade total de substância branca envolvida pela doença. Não houve diferença estatística entre os grupos (25,92 no grupo 1 contra 7,9 no grupo 2) apesar da nítida tendência expressada pelas médias.

Não foi possível avaliar os infartos e as lesões na ponte por que estas lesões estavam presentes somente nos pacientes do grupo 1. Estas lesões estavam presentes em pacientes com lesões de substância branca maiores que 6 mm que também apresentavam sintomatologia mais severa. Dois entre 3 pacientes com lesões de hipersinal em T2 e FLAIR na ponte, faleceram três semanas após a realização do exame de RM. Interpretamos estas lesões pontinas como sendo lesões similares às lesões de substância branca por apresentarem características semelhantes. Este tipo de lesão não parece ser frequente nestes pacientes e há poucos relatos de casos.(23,24).

A sequência FLAIR foi considerada como sendo a melhor para detecção das lesões. As HSL eram facilmente detectadas por esta sequência, especialmente nos casos de lesões junto aos sulcos ou ventrículos. Nas zonas cerebrais que apresentam hipersinal normal de líquido nas sequências T2, a sequência FLAIR é útil para definir melhor as lesões (25).

Enquanto a RM primariamente demonstra alterações morfológicas, o SPECT pode detectar alterações mais difusas na perfusão cerebral. Neste estudo, muitos pacientes com sintomas neuropsiquiátricos severos apresentaram SPECT normal e muitos pacientes sem este tipo de sintomatologia apresentaram SPECT alterado. Houve pouca associação dos achados no SPECT e na RM. Mesmo tentando estimar a sensibilidade (61%) e especificidade (62%) deste exame, não dispúnhamos de número de pacientes suficiente para tal fim.

Na revisão da literatura o SPECT parece ser um exame bastante sensível, detectando defeito de perfusão em até 70% dos pacientes com alterações neuropsiquiátricas e RM normal. O SPECT também detecta alterações de perfusão em pacientes lúpicos sem envolvimento do SNC (17%) e por isso a confiabilidade do seu valor preditivo positivo para o diagnóstico de neurolúpus ainda é questionada (26-28).

Há artigos recentes que tentam demonstrar a vantagem da utilização da RM com espectroscopia para determinar a presença de alterações na atividade química cerebral de algumas substâncias (9-13,29-31). Provavelmente este exame substituirá o SPECT na avaliação dos pacientes com neurolúpus e RM normal (29-31).

A CT só foi positivo em 2 casos de infarto. Está bem estabelecido que a RM é muito mais sensível que a CT nas alterações cerebrais por esta doença (6).

Os pacientes sem envolvimento clínico do sistema nervoso central raramente têm indicação de realizar RM ou SPECT. Entretanto, quando estes pacientes foram utilizados como controles em estudos para avaliar os pacientes com alterações neuropsiquiátricas,

muitas lesões foram identificadas, às vezes com prevalência semelhante à dos pacientes com manifestações clínicas de neurolúpus. A significância clínica destes achados não está definida. (29,32,33).

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e manifestações neuropsiquiátricas, o tratamento precoce com corticosteróides e ciclofosfamida parece ser essencial na redução da mortalidade e morbidade. Estes pacientes com sintomatologia neuropsiquiátrica e alterações no SPECT, RM e espectroscopia por RM devem receber tratamento imediato.

Pacientes com manifestações clínicas neuropsiquiátricas maiores, secundárias ao envolvimento cerebral pela doença, apresentam diferentes tipos de lesões cerebrais na RM em relação aos pacientes lúpicos sem manifestações clínicas de envolvimento do sistema nervoso central, tais como: infartos agudos, lesões na ponte e grandes lesões focais (>6 mm) de hipersinal na substância branca periventricular nas sequências T2 e FLAIR. Acreditamos que um ponto de corte em 6 mm é adequado para sugerir o diagnóstico de neurolúpus. O exame de RM é superior ao CT e ao SPECT para diagnóstico, avaliação de extensão e gravidade do comprometimento do SNC pelo lúpus.



## Referências

1.Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestation of systemic lupus erythematosus: a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968; 47: 337-369.

2.O'Conner JR, Musher DM. CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1966; 14: 157-164.

3.West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:129-158.

4.Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction and systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1992; 865-881.

5.Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 36-46.

6.Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, Alukal MK, Kinkel WR, Green FA. Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988; 15: 601-606.

7.Sibbitt WL, Jr, Sibbitt RR. Magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 851-868.

8.Meyer GJ, Schober O, Stoppe G, Wildhagen K, Seidal JW, Hundeshagen H. Cerebral involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): comparison of positron emission tomography (PET) with other imaging methods. *Psychiatry Res* 1989; 29: 367-368.

9.Colamussi P, Trotta F, Ricci R, et al. Brain perfusion SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of two systemic lupus erythematosus patients with mild neuropsychiatric manifestations. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 269-273.

10.Passe TJ, Charles HC, Rajagopalan P, Krishnan KR. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a review of neuropsychiatric applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 541-563.

11.Sibbitt WL, Haseler LJ, Griffey RH, Hart BL, Sibbitt RR, Matwiyoff NA. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 923-928.

12.Sibbitt WL, Haseler LJ, Griffey RR, Friedman SD, Brooks WM. Neurometabolism of active neuropsychiatric lupus determined with proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1271-1277.

13.Davie CA, Feinstein A, Kartsounis LD, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *J Neurol* 1995; 242: 522-528.

14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.

15. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363-369.

16. Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SD. Neuronal antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1987; 37: 464-467.

17. Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998; 209:79-84.

18. Jarek MJ, West SG, Baker MR, Rak KM. Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1609-1613.

19. Ishikawa A, Okada J, Kondo H, Kashiwasaki S. Abnormal findings of magnetic resonance imaging (MRI) in patients with systemic lupus erythematosus involving the brain. *Ryumachi* 1992; 32(3): 191-9.

20. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1-7.

21. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988; 31:159-166.

22. Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, Ricciari V, Trasimeni G, Di Biasi C, Gualdi GF. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(1): 23-8.

23. Kwon SU, Koh JY, Kim JS. Vertebrobasilar territory infarction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101(1): 62-7.

24. Shibata M, Kibe T, Fujimoto S, Ishikawa T, Murakami M, Ichiki T, Wada Y. Diffuse central nervous system lupus involving white matter, basal ganglia, thalami and brainstem. *Brain Dev* 1999; 21(5): 337-40.

25. De Coene B, Hajnal JV, Gatehouse P, et al. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR* 1992; 13: 1555–1564.

26. Lin WY, Wang SJ, Yen TC, Lan JL. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in systemic lupus erythematosus with CNS involvement. *J Nucl Med* 1997; 38(7): 1112-5.

27. Emmi L, Bramati M, De Cristofaro MT, Mascalchi M, Dal Pozzo G, Marconi GP, Massai G, Passaleva A. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11(1): 13-20.

28.Kikukawa K, Toyama H, Katayama M, Nishimura T, Ejiri K, Minami K, Matsumura K, Miyama H, Emoto Y, Maeda H, Senda K, Takeuchi A, Oshima H, Yoshida S, Torikai K, Koga S. Early and delayed Tc-99m ECD brain SPECT in SLE patients with CNS involvement. *Ann Nucl Med* 2000 Feb;14(1):25-32.

29.Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall Craggs MA, Paley MN, Shortall E, Carter S, Kendall BE, Isenberg DA, Newman SP, Harrison MJ. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1): 36-46.

30.Axford JS, Howe FA, Heron C, Griffiths JR. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001 Feb; 60(2):106-11.

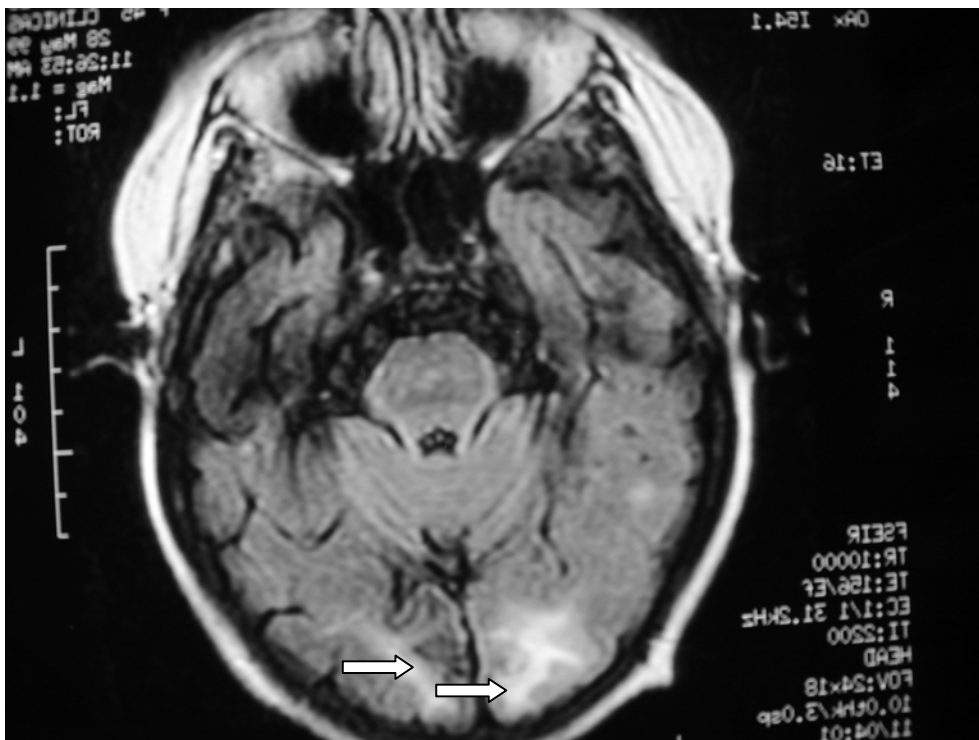
31.Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Cho YK, Choi SH, Kang JH, Park W, Lee JH. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology* 2000 Oct;217(1):43-9.

32.Hachulla E, Michon Pasturel U, Leys D, Pruvo JP, Queyrel V, Masy E, Arvieux J, Caron C, Brevet Coupé F, Hatron PY, Devulder B. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipids antibodies. *Lupus* 1998; 7 (2): 124-31.

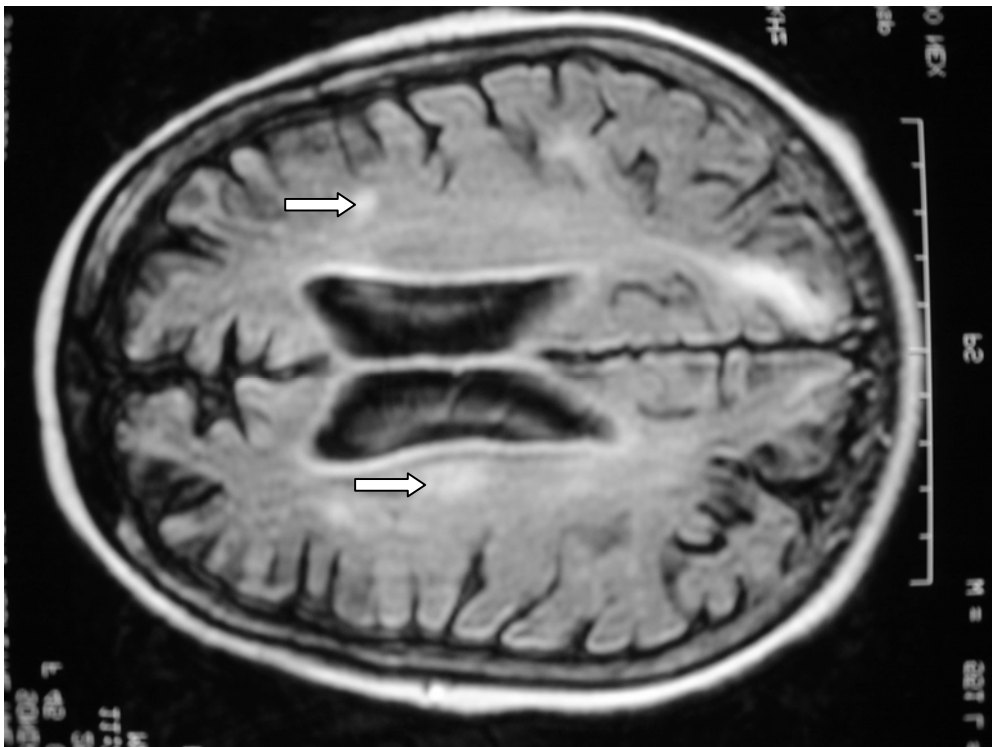
33.Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, Ahmed A, Cauli A, Montaldo C, Passiu G, Peter JB, Shoenfeld Y, Mathieu A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000; 9(8):573-83.

**Outros tipos de alterações encontradas nos pacientes com LES neuropsiquiátrico**

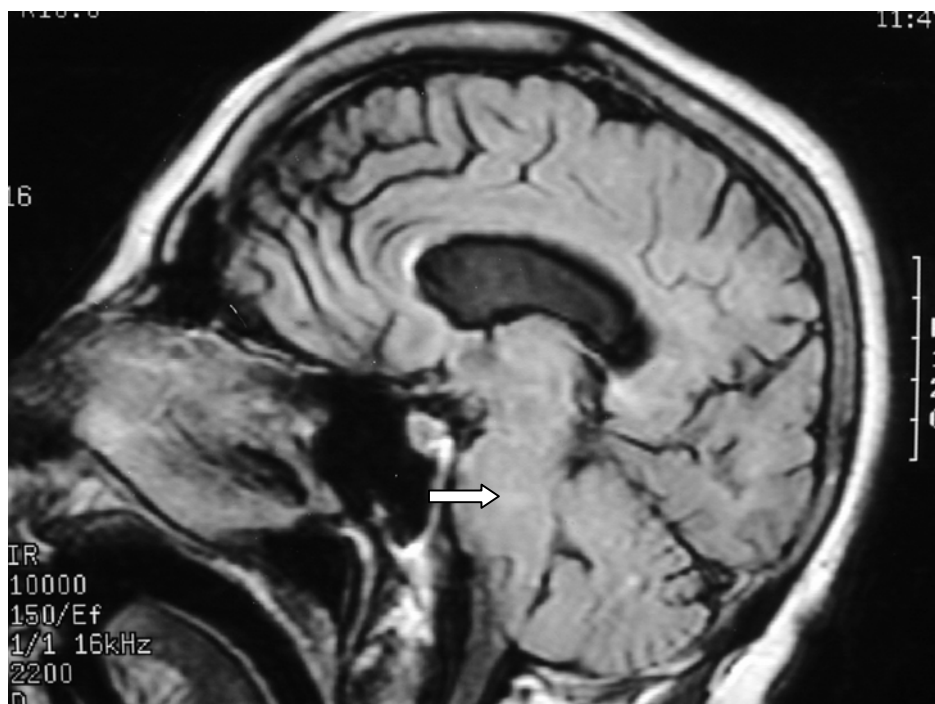
1- Infartos occipitais (FLAIR axial evidenciando hipersinal).



2- FLAIR evidenciando grandes lesões de hipersinal na substância branca periventricular.

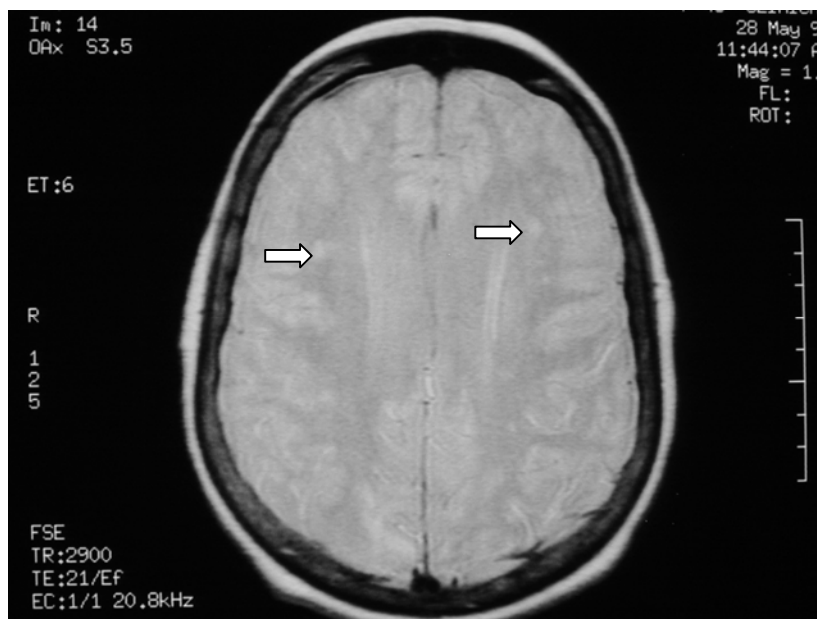


3- FLAIR demonstrando lesão na ponte.

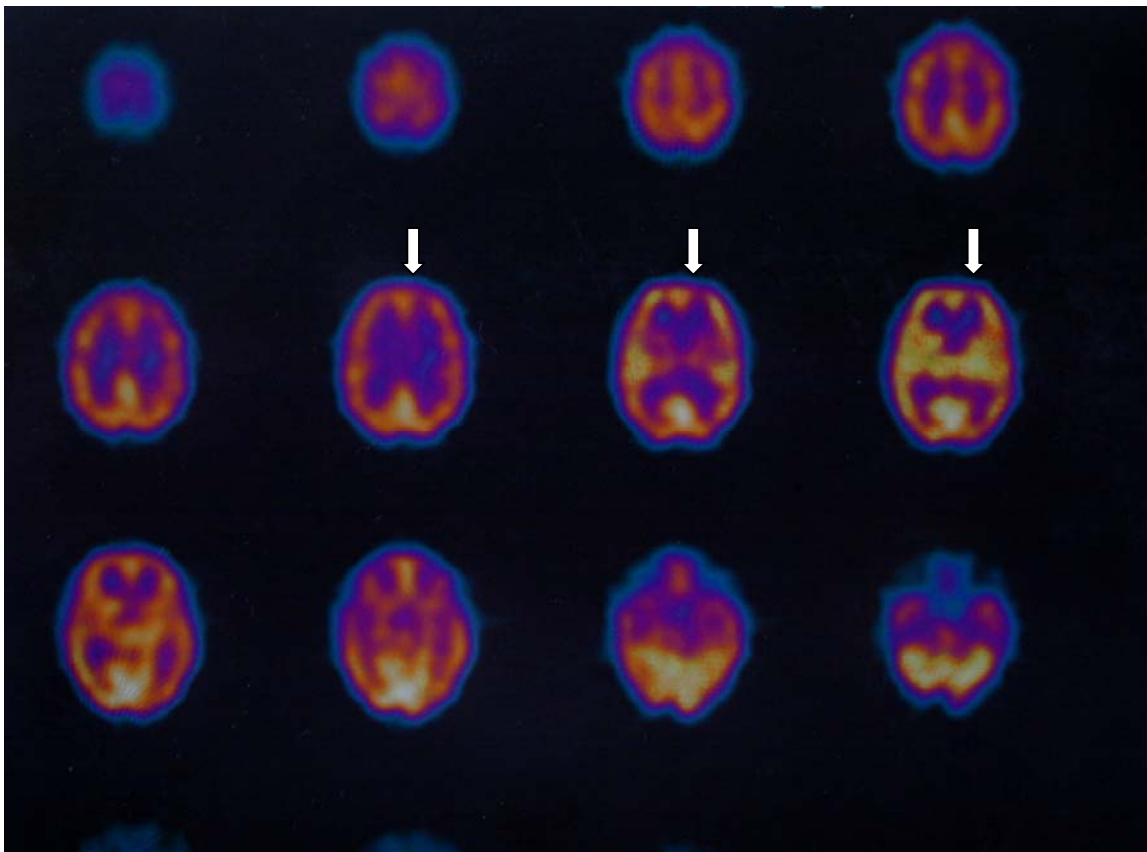




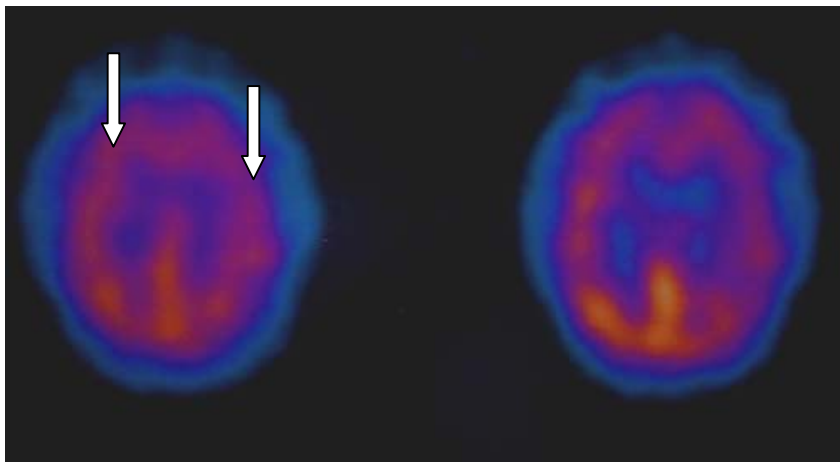
- 4- Lesões de hipersinal na sequência Densidade de Prótons na substância branca periventricular.



- 5- SPECT de paciente lúpico sem sintomatologia neuropsiquiátrica com pequenas áreas de hipoperfusão localizadas no córtex cerebral frontal esquerdo e temporal direito.



6- SPECT demonstrando sinais de hipoperfusão em paciente com neurolúpus que apresentou importantes lesões na RM.



## ANEXO I – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO UTILIZADO PELA EQUIPE DE REUMATOLOGIA

### A) IDENTIFICAÇÃO E DADOS GERAIS

Questionário:\_\_\_\_\_ Prontuário:\_\_\_\_\_ Data:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Pesq:\_\_\_\_\_

Nome:\_\_\_\_\_

Sexo:\_\_\_ Cor:\_\_\_ Idade:\_\_\_ DN:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Peso:\_\_\_ Alt:\_\_\_ Estado civil:\_\_\_ Profissão:\_\_\_\_\_

Endereço:\_\_\_\_\_ Idade de

Início:\_\_\_\_\_ Tempo de doença:\_\_\_\_\_ 1ª

manifestação:\_\_\_\_\_ Óbito ( )

Causa:\_\_\_\_\_ Data:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **B) CRITÉRIOS**

### DIAGNÓSTICOS

1) Rash malar ( )

2) LES discóide ( )

3) Fotossensibilidade ( )

4) Úlceras orais ( )

5) Artrite ( )

6) Serosites: ( )

Pleurite ( ) Pericardite ( )

7) Alterações renais: ( )

Proteinúria ( ) Cilindrúria ( )

8) Alterações de SNC: ( )

Psicose ( ) Convulsão ( )

9) Alterações hematológicas: ( )

Anemia ( ) Leucopenia ( ) Linfopenia ( ) Plaquetopenia ( )

10) Alterações imunológicas: ( )

Cél LE ( ) Anti DNA ( ) Anti Sm ( ) Falso VDRL ( )

11) Fator antinuclear: ( )

Padrão: \_\_\_\_\_ Título: \_\_\_\_\_

### **C) ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS ASSOCIADAS**

Alopecia ( )

Fenômeno de Raynaud ( )

Síndrome de Sjögren ( ) Hipocomplementenemia ( )

Anti-SSA ( )

Anti-SSB ( )

Anti-U1 RNP ( )

Anti cardiolipina ( )

### **D) PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS**

Altas doses ou Pulsoterapia com glicocorticóide ( )

Bolus com Ciclofosfamida ( )

## E) PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

### ➤ AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

(1) PL \_\_\_\_\_

(2) EEG \_\_\_\_\_

(3) SPECT \_\_\_\_\_

(4) RM \_\_\_\_\_

### ➤ AVALIAÇÃO DO DANO RENAL

Biópsia renal ( )

Data: \_\_/\_\_/\_\_

(1) Normal

(2) Mesangial

(3) Focal segmentar      (4) Proliferativa difusa

(5) Membranosa      (6) Esclerosante

(9) Não realizada

Imunofluorescência: IgG\_\_\_\_ IgM\_\_\_\_ IgA\_\_\_\_ Clq\_\_\_\_ C3\_\_\_\_

Índice de atividade ( )

Índice de cronicidade ( )

## F) AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA NEFRITE LÚPICA

Hematócrito: \_\_\_\_\_

Pressão arterial: \_\_\_\_\_

Uréia: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

Proteinúria 24h: \_\_\_\_\_

DCE: \_\_\_\_\_

Densidade: \_\_\_\_\_

Hematúria: \_\_\_\_\_

Proteinúria: \_\_\_\_\_

Cilindrúria:

Hemáticos: \_\_\_\_\_

Hialinos: \_\_\_\_\_

Granulosos: \_\_\_\_\_

Mistos: \_\_\_\_\_

#### ÍNDICE DE ATIVIDADE DO LES (SLEDAI)

PESO	SCORE SLEDAI	DESCRIÇÃO
8		Convulsões
8		Psicose
8		Síndrome orgânica cerebral
8		Distúrbios visuais
8		Desordens envolvendo nervos cranianos
8		Dor de cabeça
8		AVC
8		Vasculite
4		Artrite
4		Miosite
4		Disfunção urinária
4		Hematúria

4		Proteinúria
4		Piúria
2		Novo rash
2		Alopécia
2		Úlceras na mucosa
2		Pleurasia
2		Pericardite
2		Baixo complemento
1		Aumento no acoplamento do DNA
1		Febre
1		Trombocitopenia
1		Leucopenia

**TOTAL**

**SLEDAI**

**SCORE**



## ANEXO II

### **TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações. O profissional \_\_\_\_\_, certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial. Fui informado de que caso existam danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Paciente: \_\_\_\_\_ Investigador: \_\_\_\_\_

\_\_\_ Orientador: \_\_\_\_\_

## **ANEXO III**

### **Protocolo da RM – pacientes com lúpus**

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

#### **1-Grandes áreas de infarto**

a)1    b)2    c)3    d)>3    e)não

#### **2-Localização**

a) frontal    b) temporal    c) parietal    d) occipital    e)outro: \_\_\_\_\_

#### **3-sinal:**

a)hiper t1    b)hiper t2    c)hiper ``flair`    d)hipo t1    e)hipo t1  
f)hipo t2    g)hipo flair    h) moderado t1 i)mod t2    j)mod flair

#### **4-Melhor sequência para avaliar estas lesões:**

a)t1    b)t2    c)flair

#### **5- Microinfartos na substância branca**

a)1    b)1-3    c)3-6    d)>6    e)não

#### **6-Localização: \_\_\_\_\_**

#### **7-sinal:**

a)hiper t1    b)hiper t2    c)hiper ``flair`    d)hipo t1    e)hipo t1  
f)hipo t2    g)hipo flair    h) moderado t1 i)mod t2    j)mod flair

#### **8-Melhor sequência para avaliar estas lesões:**

a)t1    b)t2    c)flair

**9-Hipersinal na substância cinzenta:**

- a)1    b)2    c)3    d)>3    e)não

**10)Localização**

- a) frontal    b) temporal    c) parietal    d) occipital    e) outro\_\_\_\_\_

**11-sinal:**

- a)hiper t1    b)hiper t2    c)hiper ``flair`    d)hipo t1    e)hipo t1  
f)hipo t2    g)hipo flair    h) moderado t1 i)mod t2    j)mod flair

**12-Melhor sequência para avaliar estas lesões:**

- a)t1    b)t2    c)flair

**13-Melhor sequência para evidenciar lesões durante todo o exame:**

- a)t1    b)t2    c) ``flair``

**14-Outros achados**

- a)\_\_\_\_\_ b)\_\_\_\_\_ c)\_\_\_\_\_ d)\_\_\_\_\_ e)\_\_\_\_\_

### Protocolo SPECT – pacientes com lúpus

Nome do paciente:

1- pré frontal:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
2- órbita frontal:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
3- base do frontal:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
4- dorso lateral direito:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
5- dorso lateral esquerdo:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
6- parietal direito anterior:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
7- parietal direito posterior :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
8- parietal direito central:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
9- parietal direito lateral:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
10- parietal esquerdo anterior :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
11- parietal esquerdo posterior:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
12- parietal esquerdo central :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
13- parietal esquerdo lateral:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
14- temporal direito anterior :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
15- temporal direito posterior :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
16- temporal direito medial :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
17- temporal direito lateral:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
18- temporal esquerdo anterior:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
19- temporal esquerdo posterior:	a)h	b) aumentado	c) diminuída

20-temporal esquerdo medial :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
21-temporal esquerdo lateral :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
22-occipital central:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
23-occipital lateral direito:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
24-occipital lateral esquerdo :	a)h	b) aumentado	c) diminuída
25-estriato:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
26-tálamos:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
27-cerebelo:	a)h	b) aumentado	c) diminuída