

MIELOPATIA TRANSVERSA E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

REGISTRO DE UM CASO E REVISÃO DA LITERATURA

*DJACIR DANTAS PEREIRA DE MACEDO **

*JAMES PITAGORAS DE MATTOS ***

*TANIA MARIA MENEZES BORGES ****

O conhecimento de que o lupus eritematoso sistêmico (LES) pode determinar manifestações neuropsiquiátricas vem desde o trabalho pioneiro de Kaposi que, em 1872, relatou manifestações delirantes em dois de seus 11 pacientes^{2,5,7,20}. Apesar disso, publicações relatando tais ocorrências permaneceram relativamente raras até 1948, quando a descrição do "fenômeno LE" por Hargraves, Richmond e Morton permitiu a identificação de número muito maior de casos de LES. Desde então, numerosas formas dessa doença tem sido reconhecidas, o que aumenta cada vez mais o peso da afirmativa de Johnson e Richardson²⁰, de serem os fenômenos neurológicos no LES uma manifestação importante de uma doença comum.

É difícil estabelecer a real incidência de manifestações neurológicas no curso do LES. Em consequência, os dados estatísticos mostram-se extremamente díspares. Enquanto alguns autores¹ estimam a incidência em torno dos 25%, outros estudos comprovaram números bem superiores, variando entre 51 e 75%^{12,15,20,24}. Essa maior densidade deve-se igualmente a um mais amplo reconhecimento de formas leves e a um aumento ponderável da expectativa de vida dos pacientes com essa doença^{11,12}. As maiores incidências coincidem com os levantamentos feitos com pacientes hospitalizados e, em consequência, naqueles com formas mais graves.

As manifestações neurológicas do LES são polimorfas, não estando qualquer compartimento orgânico livre de ser atingido. Há, porém, nítida predileção pelo nível cerebral cortical, despontando os distúrbios psiquiátricos e as convulsões como os quadros mais frequentes^{15,16,20,24}. Distúrbios de nervos cranianos e hemiparesias seguem-se em incidência. Outras manifestações, como coréias, mononeuropatias, polineuropatias, ataxias e paraplegias tem sido relatadas mais raramente. O motivo dessa predileção pelo córtex cerebral certamente radica na maior riqueza vascular aí verificada.

A observação recente de paraplegia associada a LES, a escassez da literatura referente ao assunto, o modo sub-agudo da instalação, a evolução e a resposta à terapêutica levaram-nos a publicar o presente caso.

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto, da UFRJ (Serviço do Prof. Bernardo Couto): *Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina da UFRN, mestrando em Neurologia pela UFRJ; **Professor Assistente de Neurologia; ***Médica-residente.

OBSERVAÇÃO

E.A.R. (Reg. 30.870), 18 anos de idade, sexo feminino, faloderma. Em fevereiro de 1976, dor e edema nas articulações dos tornozelos, joelhos, mãos e cotovelos, além de hipertermia, calafrios, queda de cabelos e alterações menstruais. Internada em hospital geral, a paciente recebeu alta, assintomática, semanas após. Onze meses depois voltou a queixar-se de dores articulares, dessa feita associadas a "cansaço nas pernas", o que a obrigava a interromper a marcha. Tais manifestações permaneceram sem modificações durante três meses, quando piorou, passando a "puxar da perna esquerda" e, logo a seguir, da perna direita, de modo que, ao cabo de aproximadamente quinze dias, não mais conseguiu andar. No curso de reinternação surgiram "formigamento" do nível dos mamilos para baixo, incontinência urinária e fecal. Por esta ocasião, foi notada a presença de manchas hipocrômicas na face. Permaneceu internada durante 20 dias, sendo transferida para hospital de reumatologia, para elucidação. O quadro permaneceu estacionário durante um mês, quando os sintomas motores reintensificaram-se, sendo a paciente encaminhada para nosso Serviço em 26-07-77. Nada há de importante para o caso dentre os antecedentes pessoais e familiares. *Exame direto* — Paciente em estado geral regular, pele e mucosas hipocrômicas. Mancha hipocrômica facial, em asa de borboleta. Pele brilhante, espessada, seca e quebradiça nos cotovelos e joelhos. Discreta amiotrofia global dos membros inferiores. O exame clínico dos aparelhos respiratório, cárdio-vascular e gastrintestinal não revelou anormalidades. *Exame neurológico* — Paraplegia espástica com hiperreflexia profunda, clono de rótula e pé, sinal de Babinski bilateralmente. Hipoestesia tátil e dolorosa de T4 para baixo, com anestesia da raiz da coxa direita para baixo e a partir do 1/3 distal da coxa esquerda para baixo. Hipopaliestesia das cristas ilíacas, mais à E; apaliestesia, abatiestesia e abarestesia nos membros inferiores. Incontinência urinária.

Exames complementares — Hemograma: hemácias 3.850.000 por mm³; hematócrito 35%; hemoglobina 11,2 g%; VSH 95 mm; leucócitos 3.800 por mm³ (eosinófilos 5%; neutrófilos em bastão 7%; segmentados 51%; linfócitos 36%; monócitos 1%); plaquetas 195.000. Dosagens de glicose, uréia e creatinina normais. Proteínas totais 7,2 g (albumina 2,7 g; glubulinas 4,5 g). Eletroforese das proteínas: albumina 38,36%; globulinas alfa-1 3,42%; alfa-2 8,90%; beta 13,01%; gama 36,31%. Pesquisa de células LE positiva. Reação do látex negativa. Reação de Waaler-Rose negativa. FAN positivo, 1:40, padrão periférico. Dosagem de C3 104 mg%. Sorologia para sífilis positiva. Hepatograma e eletrolitos normais. Exame de urina: traços de albumina; raros leucócitos; hemácias 3/400. Urocultura: 100.000 colônias de *E. coli*. Tele-radiografia de tórax e radiografias simples da coluna tóraco-lombar normais. A punção lombar com prova de Queckenstedt-Stookey revelou estar o canal raquidiano permeável; o exame do líquido cefalorraquidiano foi normal. ECG: alterações difusas da repolarização ventricular. EEG: ligeiramente anormal, com descargas de 6 a 9 c/seg., ondas de morfologia espiculada no lobo temporal direito. EMG dos músculos quadríceps, tibial anterior, peroneiros e gastrocnêmio sugestivo de processo neurogênico. Biópsia de pele, vasos e músculos da panturrilha direita: atrofia muscular secundária (neurogênica?). Pele com atrofia da epiderme.

Evolução — Após a confirmação diagnóstica do LES pelos exames complementares iniciamos a terapêutica com 80 mg de prednisona, em dose única, a cada 48 horas. Essa droga foi suspensa após 30 dias de uso em virtude de severa intolerância (náuseas, vômitos, insônia, queda do estado geral e leucorréia) e resposta medíocre; 15 dias após o início da prednisona a paciente apresentou crise convulsiva tônico-clônica generalizada.

Face a esse insucesso terapêutico, adotamos esquema composto da associação de dexametasona por via intramuscular, sulfato de hidroxicloroquina por via oral e ciclofosfamida por via endovenosa. A dexametasona foi feita na dose de 16 mg de 12/12 horas durante três semanas, seguida de 8 mg durante duas semanas e retirada gradativa da droga. A hidroxicloroquina foi utilizada na dose de um comprimido (400 mg) por dia na primeira semana, dois comprimidos por dia na segunda semana e

três comprimidos por dia como dose de manutenção. A ciclofosfamida (200 mg), diluída em 10 ml de água bi-destilada, foi aplicada endovenosamente no período de 10 minutos, em dias alternados, durante 5 semanas. Nos dias subsequentes a droga foi administrada diariamente, na dose de 100 mg, por via oral.

Antes de procedermos ao esquema terapêutico acima referido, realizamos hemograma completo e exame sumário de urina, que eram repetidos semanalmente no início e, em seguida, quinzenalmente. Em 23-08-77, o hemograma mostrava: hemácias 3.800.000 por mm³; hemoglobina 10,6 g%; VHS 46 mm; leucócitos 5.000 por mm³ (neutrófilos em bastão 4%; segmentados 53%; eosinófilos 3%; linfócitos 35%; monócitos 5%). O exame de urina, da mesma época, revelou pH-9 e intensa albuminúria. Uma semana depois do início do esquema terapêutico acima citado, o hemograma mostrava: hemácias 4.000.000 por mm³; hemoglobina 11,8 g%; VHS 18 mm; plaquetas 380.000; leucócitos 7.200 por mm³ (neutrófilos em bastão 1%; segmentados 78%; eosinófilos 1%; linfócitos 19%; monócitos 1%). O exame de urina, na mesma ocasião, indicou queda do pH para 7 e marcada diminuição da albuminúria. Na semana subsequente só houve mudança significativa na série vermelha do hemograma, com as hemácias atingindo 4.500.000 por mm³, a hemoglobina alcançando 12,4 g e a VHS descendo para 16 mm.

Coincidindo com a redução na dose da dexametasona, o hemograma seguinte evidenciou: hemácias 4.200.000 por mm³; hemoglobina 10,9 g; VHS 53 mm; leucócitos 11.200 por mm³ (neutrófilos em bastão 8%; segmentados 70%; eosinófilos 2%; linfócitos 16%; monócitos 4%). Não houve alterações significativas no exame de urina. O último hemograma (30-09-77) apresentava: hemácias 3.080.000 por mm³, hemoglobina 9 g%; hematócrito 26%; VHS 200 mm; plaquetas 240.000; leucócitos 6.000 por mm³ (neutrófilos em bastão 8%; segmentados 68%; eosinófilos 4%; linfócitos 16%; monócitos 8%). O exame de urina, na mesma data, apresentou aumento da albuminúria e o aparecimento de cilindros granulosos, epiteliais, hemáticos, céreos e purulentos. Dois dias após, a proteinúria de 24 horas mostrava albuminúria maciça.

Sob o ponto de vista clínico, só foram notadas melhoras no exame neurológico a partir do final da primeira semana com a associação medicamentosa acima relatada. Essa melhora, inicialmente discreta, referiu-se às funções motoras e sensitivas. Com o passar das semanas, continuamos a notar melhora gradativa, exceto das funções vegetativas, chegando a paciente a conseguir ficar de pé e a esboçar alguns passos, quando amparada, ao final da quarta semana. Nas duas semanas subsequentes, porém, o quadro clínico estacionou. Ressalte-se o fato de que, na quinta semana de tratamento, houve formação de abscesso na região da biópsia, com rejeição e exteriorização dos pontos de catgut pela incisão. No final da sexta semana, houve rápida instalação de hipotensão arterial (90 x 50), com taquicardia. O hematócrito foi de 18%, não sendo evidenciada melhora clínica após a administração de 600 ml de papa de hemácias. Horas depois, a paciente entrou em choque irreversível, ocorrendo o óbito logo a seguir. A necrópsia não foi autorizada.

COMENTARIOS

O comprometimento das funções medulares no curso de LES é pouco comum. De acordo com Johnson e Richardson²⁰, o primeiro relato de paraplegia no curso de LES deve-se a Gilmour e Fisher, em 1939, que a atribuíram ao uso de sulfamidas. Apenas em 1953 houve a publicação de segunda ocorrência, por parte de Piper²⁷. Em excelente trabalho de revisão, Johnson e Richardson²⁰ foram capazes de levantar 15 casos. Mais recentemente, April e Vansonnenberg³ rastream 27 casos publicados. Gibson e Myers¹⁶, dentre 80 pacientes com LES e manifestações neurológicas, incluem três casos de paraplegia. Um levantamento da literatura em nosso meio apenas nos permitiu apurar a existência de um único caso divulgado, tendo sido apresentado por Verztman e col.³⁰. Chini⁶ apresenta, dentro de sua casuística, um paciente cujos sintomas atribui,

parcialmente, à lesões medulares: a análise do caso, porém, leva-nos a crer que lesões encefálicas mais provavelmente seriam responsáveis pelo quadro clínico. Esse ponto de vista é reforçado pelos dados de necrópsia, que revelaram múltiplas lesões esparsas pelo cérebro e tronco encefálico, não havendo referências quanto a lesões medulares.

O LES é afecção muito caprichosa e a medula pode ser atingida em qualquer fase da doença, de modo similar ao que ocorre com outros segmentos do sistema nervoso. Granger¹⁸ reportou quadro de mielite transversa ocorrendo como única manifestação clínica de LES. A maioria das publicações refere-se, porém, à ocorrência de tal acometimento na vigência de outros sintomas^{2,16,20}. Frequentemente, esse acometimento só se dá nas fases finais da doença²⁰. Gibson e Myers¹⁶ verificaram intervalo mediano de dois anos, com variações de 0 à 22 anos.

Os sinais e sintomas medulares mais frequentemente se instalam de modo agudo, configurando-se quadro grave no curso de horas ou dias. Eventualmente, contudo, se processa de modo lento e gradual^{2,20,25,27}, como se verificou no caso ora relatado. Quase sempre inicia-se por parestesias e paresia, seguindo-se distúrbios esfinterianos. Vezes há em que ocorrem dores lombares ou abdominais. O quadro deficitário agrava-se, alcançando grau de paraplegia em pouco tempo. Os reflexos profundos geralmente estão abolidos nos membros inferiores, podendo os cutâneos-plantares também se mostrassem abolidos ou em extensão².

Os exames paraclínicos usualmente utilizados na investigação das síndromes neurológicas mostram-se normais ou inespecificamente alterados. O líquido cefalorraquidiano na maioria das vezes acha-se normal^{5,20}, mas não são raras alterações variadas. O achado desses elementos anormais tem importância principalmente no discrimine diagnóstico de certos quadros (mentais e convulsivos, principalmente), por reforçar a hipótese de serem determinados pelo LES. A normalidade do exame, em contrapartida, não afasta essa possibilidade.

Alterações do líquido cefalorraquidiano se tornam mais comuns quando o segmento medular é interessado, e podem se constituir em pleiocitose^{2,16,20} e hiperproteínoorraquia, às vezes com ausência de células^{6,20}. Andrianakos e col.² chamaram a atenção para a hipoglicorraquia encontrada em seus três casos, acentuando o fato da colheita do material ter se processado no mesmo dia do início da sintomatologia medular. Gilson e Myers¹⁶ obtiveram resultados semelhantes em 4 pacientes, dos quais um com sinais clínicos de mielopatia. A dosagem das gama-globulinas no líquido céfalorraquidiano frequentemente demonstra níveis aumentados.

A análise do líquido cefalorraquidiano, mesmo em pacientes assintomáticos, pode mostrar amplas alterações²⁰. O mesmo se dá com o EEG que, conquanto mostre-se alterado em grande número de pacientes com LES (84%, de acordo com Gilson e Myers¹⁶), apresentem ou não sinais de lesão do sistema nervoso, o faz de modo inespecífico, mesmo quando há manifestações convulsivas.

Exames complementares corriqueiramente utilizados na detecção do LES também não tem valor absoluto. O diagnóstico clínico do LES nas formas oligossintomáticas pode se constituir em tarefa difícil. A anamnese, a demonstração de células LE, o envolvimento de órgãos alvos, alguns outros exames

laboratoriais (teste falso-positivo para sífilis, anticorpos antinucleares positivos, anemia hemolítica, plaquetopenia) e achados histopatológicos são os elementos mais importantes⁹. De grande importância é a presença de anticorpos antinucleares fluorescentes¹⁴ e a dosagem de frações do complemento sérico C3 e C4^{16,26}. A presença destes anticorpos no líquido cefalorraquidiano é de grande valor no diagnóstico de acometimento do sistema nervoso central pelo LES^{21,22}.

Provas mais recentes, e nem sempre disponíveis em nosso meio, tem sido desenvolvidas. Dentre estas merece destaque a pesquisa de anticorpos anti-DNA, que além de se mostrar específica para o LES^{13,14,29} parece ser de grande sensibilidade¹⁹, podendo ser a dosagem feita no sangue e líquido cefalorraquidiano^{21,22}.

O tratamento das manifestações neurológicas do LES repousa em bases muito instáveis. O uso de corticosteróides é geralmente preconizado, mas os resultados são duvidosos. É possível que haja relação entre a qualidade da resposta terapêutica e a presteza com que a droga é administrada, pelo menos no caso das mielopatias². Dubois e col.¹¹ e Estes e Christian¹² acreditam que o uso de corticosteróides seja uma das causas da crescente expectativa de sobrevida dos doentes com LES. Dubois¹⁰ recomenda a utilização de altas doses de prednisona, promovendo o aparecimento da síndrome de Cushing, para assegurar que o efeito anti-inflamatório máximo foi alcançado. Outros autores¹⁶ não verificaram diferentes evoluções com a utilização de prednisona em doses reduzidas (menos de 30 mg/dia), moderadas (30-100 mg/dia) e maciças (acima de 100 mg/dia). Johnson e Richardson²⁰ foram incapazes de determinar qualquer reação, benéfica ou adversa, proveniente do uso de corticosteróides.

Também a utilização de imunossupressores, principalmente a azotioprina, a ciclofosfamida e o clorambucil tem sido amplamente discutida. Até o momento não se chegou a um consenso quanto à eficácia dessas substâncias²⁸. Leve-se em conta o potencial tóxico dessas drogas, o que restringe sua aplicação apenas a pacientes graves e em regime de internamento¹⁴ e, conseqüentemente, de prognóstico sombrio, e teremos uma idéia das dificuldades dessa avaliação. Os antimaláricos de síntese (Cloroquina e outros) são reservados geralmente para o lupus discóide, sendo muito menor sua eficácia no LES²⁹. Grainger¹⁸, porém, relata caso de mielopatia transversa com recuperação que coincidiu estritamente com o uso de cloroquina, após semanas de infrutífera utilização de corticosteróides. Um elemento sempre a se considerar, na avaliação terapêutica, é o fato de por sua própria natureza o LES ser sujeito a surtos de exacerbações e remissões aparentemente espontâneas.

A participação da medula na sintomatologia do LES implica quase sempre em mau prognóstico, pois embora, em termos gerais, a responsabilidade do sistema nervoso como causa mortis no LES tenha caído de 26,3% na primeira metade da década de 1950 para 7,6% no período de 1963-1973¹¹, este quadro se modifica quando se excluem das análises as manifestações convulsivas e psiquiátricas. Dos casos de mielopatia por LES registradas na literatura cerca de 60% tiveram êxito letal, a maior parte dos quais nos 45 dias iniciais.

Correlação entre os achados clínicos e de necrópsia é, por vezes, impossível. Pacientes com manifestações clínicas grosseiras podem não mostrar qualquer

achado ao exame anátomo-patológico e vice-versa^{16,24}. As lesões encontradas são, na maioria das vezes, de natureza vascular, isquêmicas ou hemorrágicas, e radicadas em arteríolas ou capilares. Daly⁸ observou proliferação da íntima em vasos de pequeno calibre. Glaser¹⁷, além da proliferação intimal, visualizou acúmulo de material eosinofílico e hemorragias arteriulares recentes; em outros casos, foi incapaz de perceber comprometimento de qualquer natureza, a despeito dos dados clínicos. Malamud e Saver²³ afirmam que a lesão fundamental radica nas pequenas artérias, onde a degeneração do tecido conjuntivo sub-endotelial produz material eosinofílico fibrinóide que pode estender-se para o lume, promovendo trombozes. Achados semelhantes são relatados por quase todos os autores e é provável que sejam o substrato na maioria dos casos.

Algumas vezes, contudo, essas alterações não existem ou são insuficientes para justificar o quadro clínico. Johnson e Richardson²⁰, em caso de mielopatia pelo LES, encontraram ampla desmielinização da substância branca medular, desde nível cervical até sacral, que apresentava aspecto análogo ao observado na mielose funicular; conquanto houvesse algumas alterações vasculares não foi possível atribuir a extensa desmielinização à deficiências circulatórias. Penn e Rowan²⁵, em um de seus casos, não verificaram comprometimento vascular. Mais recentemente, April e Vansonnenberg³ publicaram curioso caso de neuromielite óptica no curso de LES, com lesões desmielinizantes amplas e sem que alterações nos vasos tenham sido observadas.

Torna-se assim evidente que outros mecanismos fisiopatogenéticos devem atuar no desencadeamento de tais manifestações clínicas. É provável que tais fatores sejam de natureza imunológica^{2,14,20}, e possivelmente estariam subjacentes a todas as exteriorizações clínicas, mesmo naquelas em que os vasos se apresentam normais. Atkins e col.⁴, baseando-se na analogia dos plexos coróides com os glomérulos renais, demonstraram a presença de depósito difuso de IgM em vasos dos plexos coróides utilizando técnicas de imunofluorescência, embora não encontrassem esse depósito em outros vasos cerebrais. Embora outros autores¹⁶ não tenham conseguido o mesmo resultado, esse trabalho reveste-se de importância como evidência da possibilidade da intercorrência de fatores variados na gênese dos diversificados quadros neurológicos determinados pelo LES.

A propósito do caso relatado, o conjunto das manifestações clínicas permitiu sustentar a impressão diagnóstica de mielopatia no curso de LES, posteriormente confirmada por intermédio dos variados exames complementares, a despeito da impossibilidade de realizarmos exame necroscópico. Acreditamos também, fundamentados em dados da evolução, sub-aguda e ondulante, que um processo de desmielinização estaria subjacente ao quadro clínico desenvolvido.

Saliente-se a melhora insignificante que obtivemos com o uso de prednisona em doses moderadas, por via oral, a qual conduziu a efeitos adversos, que não nos permitiram insistir no seu uso; 15 dias após o início da administração de prednisona ocorreu crise convulsiva tônico-clônico generalizada. É sabido que o LES, devido ao múltiplo comprometimento vascular encefálico pode ser responsável por manifestações convulsivas. Entretanto, julgamos que afora esse mecanismo possa ter havido facilitação da convulsão pelo uso do medicamento.

Após algumas semanas de uso da associação medicamentosa (dexametasona, ciclofosfamida e hidroxicloroquina) chamou-nos a atenção a desproporção entre a grande melhora laboratorial e a parca modificação inicial do quadro clínico. Assim, a VSH inicial de 95 mm baixou para 46 mm com a prednisona e chegou a 16 mm com a associação medicamentosa.

Conforme já foi relatado na observação, a melhora clínica foi acompanhada de excepcional recuperação do quadro hematológico. Na quarta semana de uso da associação medicamentosa, apesar da boa melhora clínica observada, houve o aparecimento de indícios de lesão renal, caracterizados por cilindrúria e proteinúria. Nessa mesma ocasião houve certa piora do quadro hematológico, contrastando com o bom estado geral da paciente. Dias após, houve rápida descompensação desse quadro hematológico, julgado por nós como anemia aplásica, vindo a paciente a falecer apesar de pronto e adequado tratamento.

RESUMO

Os autores apresentam caso de mielopatia transversa no curso de lupus eritematoso sistêmico de evolução sub-aguda e êxito letal. É feita revisão da literatura e são abordados aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e anátomo-patológicos. São ressaltados a precariedade dos resultados terapêuticos e a provável participação de fatores auto-ímmunes, levando a processos de desmielinização e que se constituíram, ao lado do clássico comprometimento vascular, nos substratos anátomo-patológicos das manifestações neurológicas do lupus eritematoso sistêmico. Os autores acreditam, fundamentados em dados evolutivos, na existência de processo desmielinizante no caso relatado, embora a necrópsia não tenha sido autorizada.

SUMMARY

Transverse myelopathy and systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature.

A case of transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus with sub-acute onset and fatal course is reported. A review of the literature is done and clinical, laboratorial, therapeutics and pathological aspects are discussed. The authors call attention to the poor results of therapy and discuss the participation of immunological factors leading to demyelination which are, aside the classical vascular involvement, the probable mechanisms in the neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. The authors believe that, in their case, such a demyelinative mechanism was responsible for the clinical picture, although a necroscopic examination was not allowed.

REFERENCIAS

1. AITA, J. A. — Neurological Manifestations of General Diseases. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1972.
2. ANDRIANAKOS, A. A.; DUFY, J.; SUZUKI, M. & SHARP, J. T. — Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. Ann. Int. Med. 83:616, 1975.

3. APRIL, R. & VANSONNENBERG, E. — A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Neurology (Minneapolis)* 26:1066, 1976.
4. ATKINS, G. F.; KONDON Jr., J. J.; QUISMORIO, F. P. & FRIOU, G. F. — The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* 76:65, 1972.
5. BENNETT, R.; HUGHES, G. R. W.; BYWATERS, E. G. L. & HOLT, P. J. L. — Neuropsychiatric problems in systemic lupus erythematosus. *British Med. J.* 4:342, 1972.
6. CHINI, G. — As manifestações neurológicas do lupus eritematoso sistêmico. Tese, Faculdade de Medicina da UFRJ, 1970.
7. CLARK, E. C. & BAYLEY, A. A. — Neurological and psychiatric signs associated with systemic lupus erythematosus. *J. A. M. A.* 160:455, 1956.
8. DALY, D. — Central nervous system in acute disseminated lupus erythematosus. *J. Nerv. Ment. Dis.* 102:461, 1945.
9. DUBOIS, E. L. — The clinical picture of systemic lupus erythematosus. *In Lupus Erythematosus* — E. L. Dubois, ed., McGraw Hill, New York, 1966.
10. DUBOIS, E. L. — Prednisone and prednisolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J. A. M. A.* 161:427, 1952.
11. DUBOIS, E. L.; WIERCHOWIECKI, M. COX, M. B. & WEINWR, J. M. — Duration and death in systemic lupus erythematosus. *J. A. M. A.* 227:1399, 1974.
12. ESTES, D. & CHRISTIAN, C. L. — The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 61:85, 1971.
13. EPSTEIN, W. V. — Laboratory tests in rheumatic diseases. *Med. Clin. N. Amer. (Philadelphia)* 61:377, 1977.
14. FRIES, J. F. — The clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *Med. Clin. N. Amer. (Philadelphia)* 61:229, 1977.
15. FULTON, W. H. & DYKEN, P. R. — Neurological syndromes of systemic lupus erythematosus. *Neurology (Minneapolis)* 14:317, 1964.
16. GIBSON, T. & MYERS, A. R. — Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 35:398, 1976.
17. GLASER, G. H. — Lesions of the central nervous system in disseminated lupus erythematosus. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 67:745, 1952.
18. GRANGER, D. P. — Transverse myelopathy with recovery: the only manifestation of systemic lupus erythematosus. *Neurology (Minneapolis)* 10:325, 1960.
19. HUGHES, G. R. V.; COHEN, S. A. & CHRISTIAN, G. C. — Anti-DNA activity in systemic lupus erythematosus: a diagnostic and therapeutic guide. *Ann. Rheum. Dis.* 30:259, 1971.
20. JOHNSON, T. R. & RICHARDSON, E. P. — The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 47:337, 1968.
21. KEEFE, E. B.; BARDANA, E. J.; HARBECK, J. R.; PIROFSKY, B. & CARR, R. I. — Lupus meningitis — Antibody to DNA and DNA: Anti-DNA complexes in cerebrospinal fluid. *Ann. Int. Med.* 80:58, 1974.

22. LEVO, Y.; PICK, A. I.; KALACI, J. & GOLOMB, M. — Correlation between anti-DNA antibody titres and psychiatric manifestations. *Post-Grad. Med. J.* 52:759, 1976.
23. MALAMUD, N. & SAVER, G. — Neuropathological findings in disseminated lupus erythematosus. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 71:723, 1954.
24. O'CONNOR, J. F. & MUSHER, D. M. — Central nervous system in systemic lupus erythematosus: a study of 150 cases. *Arch. Neurol. (Chicago)* 14:157, 1966.
25. PENN, A. S. & ROWAN, A. J. — Myelopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:337, 1968.
26. PETZ, L. D.; SHARP, S. C.; COOPER, N. R. & IRVIN, W. S. — Serum and cerebrospinal fluid complement and serum antibodies in systemic lupus erythematosus. *Medicina* 50:259, 1971.
27. PIPER, P. G. — Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. *J. A. M. A.* 153:215, 1953.
28. PIROFSKY, B. & BARDANA Jr., E. J. — Immunossuppressive therapy in rheumatic disease. *Med. Clin. N. Amer. (Philadelphia)* 61:411, 1977.
29. PONS, A. P.; ROZMAN, C.; SAN MIGUEL, J. G.; VIDAL, M. T. & CIACAR, F. — Lupus eritematoso disseminado. *In Patologia y Clínica de las Colagenosis* Pons, A. P., ed., Ediciones Toray, Barcelona, 1967.
30. VERZTMAN, L.; GALO, A. M.; FINKEL, N.; GUIMARAES, S.; RUBINSTEIN, J.; LEDERMAN, R.; ATHAYDE, M. C. & SILVA, P. R. N. — Mielopatia em paciente portador de associação de LES e esclerose sistêmica. *Rev. Brasil. Reumatol.* 17:27, 1977.

Instituto de Neurologia Deolindo Couto — Av. Wenceslau Brás, 95, Botafogo — 22290 Rio de Janeiro, RJ — Brasil.