

# Manifestações Neuropsiquiátricas em Crianças e Adolescentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: Associação com Anticorpos Antifosfolípide?

## *Neuropsychiatric Manifestations of Children and Adolescents with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Is There an Association with Antiphospholipid Antibodies?*

Cássia Maria Passarelli Lupoli Barbosa<sup>(1)</sup>, Maria Teresa Ramos Ascensão Terreri<sup>(2)</sup>, Cláudio Arnaldo Len<sup>(3)</sup>, Maria Odete Esteves Hilário<sup>(4)</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** estudar a frequência de anticorpos antifosfolípide (aFL) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e sua possível associação com manifestações neuropsiquiátricas. **Métodos:** análise retrospectiva de prontuários de 64 pacientes com LESJ, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), acompanhados por um período mínimo de seis meses. Foram consideradas manifestações neuropsiquiátricas: cefaléia, convulsão, acidente vascular cerebral (AVC), coreia, neuropatia medular e periférica, além de alterações do comportamento, com ou sem psicose. Duas dosagens de anticorpos anticardiolipina foram realizadas com intervalo de dois meses e foram considerados positivos os títulos de IgG maiores que 20 e de IgM maiores que 12. O anticoagulante lúpico foi dosado em 32 pacientes. A análise estatística foi realizada através do teste de Fisher com nível de significância  $< 0,05$ . **Resultados:** o acometimento neuropsiquiátrico ocorreu em 38 pacientes (59,4%). Os anticorpos aFL foram positivos em 29 pacientes (45,3%). Não observamos diferença quanto à frequência de anticorpos antifosfolípide nos pacientes com ou sem manifestações neuropsiquiátricas (44,7% x 46%, respectivamente). O aFL foi positivo em três dos quatro pacientes com AVC e nos três pacientes com coreia. **Conclusão:** embora não tenhamos encontrado um predomínio de positividade de aFL nos pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, comparada a de pacientes sem estas manifestações, os nossos resultados mostraram que pode haver relação entre a positividade destes anticorpos e a presença de coreia ou AVC.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico, anticorpos antifosfolípide, comprometimento neuropsiquiátrico, crianças.

### ABSTRACT

**Objective:** to study the frequency of antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) and the possible association to neuropsychiatric manifestations. **Methods:** retrospective analysis of charts of 64 JSLE patients according to the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria, followed for at least six months. The neuropsychiatric manifestations were defined by the presence of: headache, seizure, cerebrovascular accident (CVA), chorea, medular or peripheral neuropathy and behavior disturbances with psychosis or not. The aPL were tested in two occasions with an interval of two months. Values greater than 20 for IgG or 12 for IgM were considered as positive. The lupus anticoagulant was tested in 32 patients. The statistical analysis was performed using the Fisher's exact test with a significance level of 0,05. **Results:** 38 (59.4%) out of 64 JSLE patients had neuropsychiatric manifestations. APL antibodies were presented in 29 patients (45.3%). We did not observe a difference of the aPL antibodies positivity in patients with or without neuropsychiatric manifestations (44.7% x 46%, respectively). The aPL antibodies were positive in three out four patients with CVA and in the three patients with chorea. **Conclusion:** although we have not found a higher frequency of aPL antibodies in patients with neuropsychiatric manifestations, our results showed that an association between the aPL antibodies and chorea or CVA may exist.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, neuropsychiatric involvement, children.

Setor de Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Recebido em 22/02/06. Aprovado, após revisão, em 15/06/06.

1. Mestre em Ciências, médica assistente.

2. Professora Afiliada.

3. Professor Afiliado.

4. Professora Adjunta e Chefe do Setor de Reumatologia Pediátrica.

Endereço para Correspondência: Maria Teresa Ramos Ascensão Terreri, Rua Loefgreen 2381, apto. 141, Vila Clementino, CEP 04040-004, São Paulo, SP, Brasil. e-mail: terreri@uninet.com.br

## INTRODUÇÃO

Os anticorpos antifosfolípide (aFL) são um grupo heterogêneo de auto-anticorpos capazes de se ligarem a fosfolípidos aniônicos, um dos quais é a cardiolipina. Antígenos alvo dos diferentes auto-anticorpos estão envolvidos em etapas do controle do processo de coagulação. De fato, há uma série de evidências de que anticorpos aFL desempenham papel patológico na síndrome do anticorpo aFL<sup>(1)</sup>. Títulos baixos de aFL podem ser encontrados em indivíduos hígidos, porém títulos altos estão em geral, associados a uma síndrome clínica específica<sup>(2, 3, 4)</sup>.

A síndrome antifosfolípide (SAF) caracteriza-se por títulos moderados ou altos de aFL e pela presença de um dos seguintes eventos: trombose (venosa ou arterial) ou perdas fetais<sup>(5)</sup>. Laboratorialmente, deve-se observar a presença de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM em pelo menos duas ocasiões, anticoagulante lúpico ou anticorpo anti- $\delta 2$  glicoproteína.

A SAF pode ocorrer como condição primária ou secundária a diversas doenças, principalmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>(6-9)</sup>.

O acometimento neuropsiquiátrico em crianças e adolescentes no LES ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes (22 a 71%), geralmente, durante a evolução da doença e inclui diversas manifestações como a convulsão, parestesia e hemiparesia, cefaléia, alterações do humor, psicose, ansiedade, depressão e dificuldade de concentração<sup>(10-12)</sup>.

Embora se acredite que o mecanismo de envolvimento neurológico na síndrome aFL seja primariamente trombótico e o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) seja o acometimento mais freqüente. Outras manifestações neuropsiquiátricas como cefaléia crônica, coréia, convulsões, demência, disfunções cognitivas, psicose e depressão também foram associadas à síndrome<sup>(13, 14)</sup>.

O objetivo deste trabalho foi estudar as manifestações neuropsiquiátricas no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e sua possível associação com a presença de anticorpos aFL.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva de prontuários de pacientes com diagnóstico de LESJ, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR)<sup>(15)</sup>, acompanhados em nosso ambulatório por um período mínimo de seis meses.

Foram avaliados os dados demográficos, o tempo de

evolução da doença e as manifestações neuropsiquiátricas destes pacientes.

O acometimento neuropsiquiátrico foi classificado de acordo com os critérios do ACR<sup>(16)</sup>.

A cefaléia foi considerada uma manifestação neurológica do LES quando se tornou crônica, sem outra causa identificável (hipertensão arterial, sinusite, etc.), resistente a analgésicos comuns e responsiva à terapêutica específica do LES. Os pacientes com esta queixa foram submetidos a um exame de imagem, tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética cerebral, que não mostrou alterações.

Foram realizadas duas dosagens de anticorpos anticardiolipina (aCL, IgM e IgG); a segunda dosagem dois meses após a primeira.

Os anticorpos anticardiolipina foram dosados através do método de ELISA e de acordo com os padrões estabelecidos pelo Laboratório de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Foram considerados positivos títulos de IgG maiores que 20 e de IgM maiores que 12. Os positivos foram divididos em reagentes: fracos (IgG de 20-35 e IgM de 12-30), moderados (IgG 35-80 e IgM de 30 a 80) e fortes (acima de 80 unidades de IgG ou IgM).

A dosagem de anticoagulante lúpico foi realizada em 32 pacientes e as reações foram determinadas através do método de coagulação.

A presença de anticorpo aFL foi considerada quando ocorreu positividade de anticorpo anticardiolipina e/ou de anticoagulante lúpico. A SAF foi definida de acordo com os critérios atuais<sup>(5)</sup>.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a comparação da presença ou não de aFL e manifestações neuropsiquiátricas foi realizado o teste de Fisher e considerado como significante  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 64 pacientes com diagnóstico de LESJ, 57 eram do sexo feminino (89%). A idade de início da doença variou de 1 a 17 anos, com média de 9,6 anos. O tempo de evolução da doença na época do estudo variou de 0,5 a 8,6 anos, com média de 3 anos (Tabela 1).

O acometimento neuropsiquiátrico ocorreu em 38 pacientes (59,4%) (Tabela 2). A cefaléia foi o evento mais freqüente (23 pacientes), sendo que em 16 foi manifestação neurológica isolada.

TABELA 1  
DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL

Dados demográficos e clínicos	n
Feminino:masculino	57:7
Idade no início da doença (anos)	9,6 (1-17)
Idade atual (anos)	11,1 (5-19)
Tempo de evolução (anos)	3,0 (0,5-9,6)

TABELA 2  
FREQÜÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS, ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA E ANTICOAGULANTE LÚPICO EM 64 PACIENTES COM LESJ

Manifestações neuropsiquiátricas	n (%)	ACL			Anticoagulante lúpico
		IgM	IgG	IgM+IgG	
Cefaléia	23 (60,5)	1	5	5	3/5
Convulsão	11 (28,9)	1	3	0	3/6
Psicose	5 (13,1)	0	1	0	nr
AVC	4 (10,5)	1	2	0	1/1
Alterações de comportamento (sem psicose)	4 (10,5)	0	0	2	1/2
Coréia	3 (7,9)	0	1	2	nr
Outros	4 (10,5)	0	1	2	nr

AVC: acidente vascular cerebral; ACL: anticorpo anticardiolipina; nr: não-realizado.

A análise estatística através do teste do qui-quadrado não mostrou associação significativa entre manifestações neuropsiquiátricas (incluindo cefaléia isolada) e a presença de anticorpos aFL (anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico) ( $p=0,9$ ). Também não observamos associação quando a cefaléia, como única manifestação neuropsiquiátrica, foi desconsiderada ( $p=0,28$ ). A SAF ocorreu em três pacientes.

Os anticorpos aFL foram positivos em 29 pacientes (45,3%) e os anticardiolipina em 27 pacientes (42,2%).

Dentre os pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, 17 apresentaram anticorpos aFL (44,7%): 6 com aCL IgG positivo, 2 com aCL IgM positivo e 7 com aCL IgG e IgM positivos e 2 anticoagulante lúpico isolado. A Tabela

2 mostra a freqüência de manifestações neuropsiquiátricas, anticorpos aCL e anticoagulante lúpico. Dos pacientes com anticorpo aCL positivo, quatro eram reatores fracos, dez moderados e um forte.

O anticorpo aFL foi positivo em três dos quatro pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) e nos três pacientes com coréia.

O teste do anticoagulante lúpico foi realizado em 32 pacientes e foi positivo em 8 (25%). Destes, 6 com manifestações neuropsiquiátricas.

A concordância entre anticoagulante lúpico e anticorpos aCL foi de 50%.

O anticorpo aFL foi positivo em 12 de 26 (46,1%) pacientes sem acometimento neuropsiquiátrico: 1 apresentava anticoagulante lúpico positivo isolado, 7 aCL IgG positivo, 1 aCL IgM positivo e 3 ambos positivos (1 reator forte, 4 moderados e 6 fracos).

A média dos títulos de anticorpo aCL IgG entre os pacientes com manifestações neuropsiquiátricas foi 55, enquanto no grupo sem manifestações neuropsiquiátricas foi 37,8 U.

## DISCUSSÃO

O envolvimento neuropsiquiátrico no LES ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes na evolução da doença<sup>(10-12)</sup>. Embora os critérios para o diagnóstico de acometimento de sistema nervoso central (SNC) no LES sejam apenas a convulsão e a psicose, estes pacientes podem apresentar uma grande diversidade de queixas neurológicas e psiquiátricas, incluindo cefaléia, hemiparesias, parestesias, neuropatias, síndromes orgânicas cerebrais, ansiedade, alterações do humor e dificuldades de concentração e memória<sup>(13, 14)</sup>. A cefaléia é um sintoma muito freqüente e inespecífico nos pacientes com LES e sua análise como sintoma associado ou isolado de SNC é sempre difícil, uma vez que pode ter várias causas, entre elas os distúrbios emocionais, o uso de medicamentos, a hipertensão arterial e as lesões orgânicas.

A presença de anticorpo aFL é relacionada a fenômenos tromboembólicos. Entretanto, existem relatos na literatura que também associam este anticorpo a diferentes manifestações neuropsiquiátricas<sup>(18)</sup>.

A fisiopatologia do acometimento do SNC no LES permanece pouco esclarecida, mas existem crescentes evidências de que este envolvimento ocorra freqüentemente associado à presença de anticorpos aFL<sup>(19, 20)</sup>. Os mecanismos pelos quais os anticorpos aFL acarretariam doença

neurológica podem incluir o mimetismo molecular com antígenos do SNC, eventos trombóticos microvasculares com vasculopatia, ou vasculite semelhante à do LES. Anticorpos aFL têm demonstrado reatividade cruzada com mielina, proteínas relacionadas à mielina e fosfolípidos cerebrais (cefalina e esfingomiéline)<sup>(21)</sup>. Sun *et al*<sup>(22)</sup> observaram que anticorpos aCL se ligam ao cérebro do rato e inibem a proliferação de astrócitos *in vitro*.

A alta prevalência do acometimento neuropsiquiátrico no LES foi confirmada em nosso estudo (59,4%) e observamos que 57,9% dos pacientes não apresentavam os critérios estabelecidos para o mesmo (psicose ou convulsão)<sup>(15)</sup>.

Há poucos estudos na literatura que avaliam a frequência e a variação dos anticorpos aFL em crianças com LES. A positividade descrita varia de 19 a 87% para anticorpos aCL e de 11 a 62% para anticoagulante lúpico<sup>(23)</sup>. Em nosso meio, Campos *et al*<sup>(24)</sup> observaram 52% de positividade de anticorpos aCL e 21% de anticoagulante lúpico, valores semelhantes aos encontrados por nós.

Não encontramos diferença na positividade de anticorpos aFL entre os grupos com e sem manifestações neuropsiquiátricas ( $p=0,9$ ), resultados semelhantes aos de Avcin *et al*<sup>(25)</sup> em estudo com crianças com LES. Mesmo quando desconsideramos a cefaléia como sintoma único de manifestação neuropsiquiátrica, não houve associação com aFL ( $p=0,28$ ).

Os anticorpos nem sempre são patogênicos e podem estar presentes em diversas situações, por exemplo: infecções, doenças auto-imunes, tumores, uso de determinadas drogas e mesmo em 3 a 4% de indivíduos saudáveis, sem se relacionarem com fenômenos tromboembólicos<sup>(3,4)</sup>.

Os anticorpos aCL podem ser da classe IgM, IgG ou IgA. Alguns pacientes apresentam apenas anticorpos da classe IgM e o significado clínico deste achado é menos

relevante do que dos anticorpos IgG, especialmente quando em baixos níveis. O isotipo mais frequente e mais relevante do ponto de vista clínico em nossa população foi o IgG o que está de acordo com a literatura<sup>(1)</sup>.

Dos nossos quatro pacientes com acidente vascular cerebral, três apresentaram anticorpo aFL positivo, o que, apesar do pequeno número de pacientes, mostra uma importante relação entre os dois, o que foi observado por outros autores<sup>(26)</sup>.

Os três pacientes com coréia apresentavam anticorpo aFL positivo, o que sugere uma associação entre esta manifestação e a presença do anticorpo, o que também foi observado por Avcin *et al*<sup>(25)</sup>.

É também conhecido que grande parte dos pacientes apresenta simultaneamente anticorpos aCL e anticoagulante lúpico, mas que cerca de 30% dos pacientes com a síndrome do anticorpo aFL apresentam apenas um destes dois testes positivos. Segundo Andrade<sup>(1)</sup>, o teste do anticorpo aCL apresenta maior sensibilidade, mas sua especificidade é menor, especialmente para os títulos mais baixos. Em nosso estudo observamos concordância de 50% entre a positividade de anticorpos aCL e de anticoagulante lúpico.

A alta positividade dos anticorpos aFL em pacientes com LES e em pacientes com doenças neurológicas sugere um papel patogênico destes anticorpos e é pouco provável que represente apenas um epifenômeno no dano cerebral.

Embora não tenhamos encontrado um predomínio de positividade de aFL nos pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, comparada a de pacientes sem estas manifestações, os nossos resultados mostram que pode haver relação entre a positividade destes anticorpos e a presença de coréia ou AVC.

*Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.*

#### REFERÊNCIAS

1. Andrade LEC: Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAF): o estigma de um nome. *Rev Paul Reumatol* 4: 5-6, 2005.
2. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J: Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 72: 209-13, 1994.
3. Ordi J, Selva A, Monegal F, Pocol JM, Martínez-Costa X, Vilardell M: Anticardiolipin antibodies and dependence of a serum cofactor. A mechanism of thrombosis. *J Rheumatol* 20: 1321-4, 1993.
4. Petri MA: Diagnosis of antiphospholipid antibodies. In: Annual

- Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, 57, San Antonio, 1993. Clinical symposium. San Antonio 3-6, 1993.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4: 295-306, 2006.
6. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al: The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 68: 366-74, 1989.
7. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J: Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 16: 482-8, 1989.
8. Mackworth-young CG, Loizou S, Walport MJ: Primary

- antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 48: 362-7, 1989.
9. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al: Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 68: 353-65, 1989.
  10. Schmutzler KMRS, Vilanova LC, Lima JGC, Hilario MOE, Naspitz CK: Juvenile systemic lupus erythematosus. Neurological involvement. *Arq Neuropsiquiatr* 55(3-B): 606-9, 1997.
  11. Loh WF, Houssain IM, Soffiah A, Lim YN: Neurological manifestations of children with systemic lupus erythematosus. *Med Malaysia* 55: 459-63, 2000.
  12. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA: Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 23: 395-9, 2004.
  13. Denburg SD, Stewart KE, Hart LE, Demburg JA: How 'soft' are soft neurological signs? The relationship of subjective neuropsychiatric complaints to cognitive function in SLE. *J Rheumatol* 30: 1006-10, 2003.
  14. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al: Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 30: 985-92, 2003.
  15. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997.
  16. ACR and hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 599-608, 1999.
  17. Moore GW, Savidge GF, Smith MP: Improved detection of lupus anticoagulants by the dilute Russel's Viper Venom time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11: 767-74, 2000.
  18. Brey RL, Escalante A: Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 7: S67-74, 1998.
  19. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GRV: Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Rheumatology* 42: 200-13, 2003.
  20. Bruyn GA: Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 54: 159-67, 1995.
  21. Karussis D, Leker RR, Ashkenazi A, Abramsky O: A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: do they represent a new nosological entity? *Ann Neurol* 44: 629-34, 1998.
  22. Sun KH, Liu WT, Tsai CY, Liao TJ, Lin WM, Yu CL: Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of cardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 51: 707-12, 1992.
  23. Ravelli A, Martini A: Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 657-76, 1997.
  24. Campos LMA, Kiss MHB, D'Amico ÉA, Silva CAA: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 12: 820-6, 2003.
  25. Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, Silverman ED: Longitudinal follow-up study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *ACR (523)E29*, 2005.
  26. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, Nardocci N, Martini A: High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 94: 500-3, 1994.