

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

**“INVESTIGAÇÃO ANATÔMICA E FUNCIONAL DAS LESÕES CEREBRAIS
INDUZIDAS PELO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO”**

ANDREA PAROLIN JACKOWSKI

Orientador: Prof. Dr. FLÁVIO KAPCZINSKI

**Co-orientador: Prof. Dr. IVAN IZQUIERDO
Prof. Dr. RICARDO XAVIER**

Tese de Doutorado

2001

Tese de Doutorado

Ano: 2001

Autora: Andrea Parolin Jackowski

INTRODUÇÃO

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória auto-imune do tecido conjuntivo de etiologia ainda desconhecida, na qual os tecidos e as células são danificados pela deposição patogênica de anticorpos e complexos imunes. Atinge mulheres jovens em 90 % dos casos. 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 (1).

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 lupus, sendo superado apenas por patologias renais. O envolvimento do SNC no LES é considerado a segunda causa de morte nos pacientes portadores de LES. 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 a medida que os sinais neurológicos se desenvolvem (2).

As manifestações neuropsiquiátricas do lupus eritematoso sistêmico são freqüentes, variam de leves a severas e são muitas vezes de difícil diagnóstico. Os sintomas e sinais de envolvimento do SNC no lupus incluem cefaléia, confusão, convulsões, mielopatias, papiledema, déficits neurológicos focais ou difusos, psicose, depressão maior e síndrome cerebral orgânica. A grande maioria das alterações cerebrais do LES são provenientes de lesões isquêmicas produzidas por oclusão de microvasos (3).

Os testes de função cognitiva e psicológica (ex. MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory), Ressonância Magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e

tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) são úteis na discriminação das alterações funcionais e orgânicas do SNC 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 podem ser divididas em três grupos: grupo (1): grandes áreas de infartos; grupo (2): pequenas áreas de microinfartos na substância branca; grupo (3): áreas de hiperdensidade no córtex cerebral (5-7). Comparada com a tomografia computadorizada (TC), a RM é mais sensível na detecção de lesões focais cerebrais produzidas pelo LES. Em um estudo com 28 pacientes com LES e alterações agudas do SNC, a RM detectou lesões focais em todos os pacientes enquanto a TC detectou a lesão em apenas 38 % dos pacientes (8). Entretanto, uma parcela significativa da população de pacientes com lupus apresenta sintomas neuropsiquiátricos e RM normal devido à presença somente de alterações metabólicas e funcionais. Nestes casos, para diferenciar alterações funcionais de estruturais, a RM deve ser utilizada em conjunto com o SPECT (8).

O SPECT é utilizado na aferição do fluxo sanguíneo cerebral. Pacientes com manifestações neuropsiquiátricas do lupus eritematoso sistêmico apresentam dois padrões de SPECT: grandes defeitos focais de perfusão sanguínea ou hipoperfusão simétrica. As áreas do sistema nervoso central que apresentam maior comprometimento são os lobos parietal, frontal e temporal. Após o tratamento, 50 % dos defeitos de perfusão melhoraram, porém os SPECTs não retornaram completamente ao padrão normal (8).

Nas últimas décadas, muita atenção tem sido dada à presença de substâncias no líquido e plasma, que estariam associadas ao aparecimento das manifestações neuropsiquiátricas do LES, como por exemplo: anticardiolipinas, anticorpos antirribossomais "P", anticorpos antineuronais e mais recentemente as proteínas astrocitárias glial fibrilar ácida (GFAP) e S100B. Além disto, o papel da neuroimagem no diagnóstico precoce, na

determinação da extensão das lesões e na determinação do prognóstico tem sido estudado (3).

REVISÃO DA LITERATURA

As manifestações neuropsiquiátricas do LES podem ser divididas em manifestações difusas e focais (1). Qualquer área do sistema nervoso central (SNC) pode ser afetada pelo LES gerando vários tipos de sintomas, que podem ser devido a manifestações primárias ao LES, secundárias ao tratamento medicamentoso da doença, ou devido a 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). Baum (4) em 1904, relatou delirium, afasia e hemiparesia como prováveis manifestações provenientes da disseminação do lupus pelo SNC. O primeiro estudo moderno de LES com manifestações no SNC foi conduzido por Daly (10) em 1945. Daly (10) foi o primeiro a correlacionar o quadro clínico com achados anormais no líquido e presença de vasculite nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas. Lewis e cols. (11) em 1954 foram os primeiros a destacar a importância dos achados eletroencefalográficos e dos testes psicométricos nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas.

As manifestações neuropsiquiátricas do LES mais frequentes são: convulsões, encefalopatia e alterações comportamentais. No entanto, um amplo espectro de disfunções neuropsiquiátricas podem ocorrer tanto ao nível central quanto periférico. Distúrbios cognitivos, cefaléia, meningite asséptica, hemorragia, infartos, paresias, 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 LES com manifestações no SNC (3).

ETIOPATOGENIA

A primeira alteração tecidual a ser associada ao lupus eritematoso sistêmico (LES) com manifestações neuropsiquiátricas foi a vasculite cerebral. Apesar da vasculite estar presente no LES, essa patologia é menos comumente encontrada do que se acreditava inicialmente. A vasculite cerebral é encontrada em 8 a 16 % dos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas. A etiopatogenia da vasculite do SNC é muito similar a disfunção imunológica que desencadeia a vasculite nas demais regiões do corpo. Provavelmente inclui a formação de um complexo imune "trapping", a formação de um complexo imune "in situ" e/ou danos mediados pelas células T. A oclusão vascular resulta de vasculopatia, vasculite, leucocoagulação, trombose e danos neuronais mediados por anticorpos (intratecais ou outros). Adicionalmente as citocinas podem afetar o humor e o comportamento, os quais podem encontrar-se alterados no LES (3).

Johnson e Richardson (12) em 1968, foram pioneiros em estudos neuropatológicos em pacientes com LES e manifestações neuropsiquiátricas. Os autores revisaram cortes encefálicos de 24 pacientes portadores de LES, sendo que 75 % destes pacientes apresentaram manifestações neuropsiquiátricas. As lesões microscópicas foram mais comumente encontradas que as macroscópicas. Microinfartos com aumento da microglia na região pericapilar foram encontrados em 20 dos 24 pacientes estudados. Johnson e Richardson (12) concluíram, então, que o envolvimento do sistema nervoso no LES era causado primeiramente por patologia vascular que afetava os pequenos vasos, produzindo microinfartos com hemorragia. A vasculite verdadeira, foi encontrada com pouca frequência. Células inflamatórias dentro da parede dos vasos foram encontradas em apenas 3 pacientes. Em contraste, a inflamação perivascular foi um achado bastante frequente. Lesões destrutivas na parede dos vasos, também descritas como degeneração fibrinóide, foram encontradas em apenas 5 casos. Nenhuma lesão cerebral típica ou patognomônica do LES foi encontrada. As alterações degenerativas e proliferativas dos pequenos vasos cerebrais no LES não diferem das alterações vasculares que ocorrem na encefalopatia

hipertensiva, embora as lesões encontradas nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas são caracterizadas como mais focais ou difusas.

Ellis e Verity (13) em 1979, revisaram 57 autópsias de pacientes portadores de LES e observaram que 65 % dos pacientes apresentavam vasculopatia, 44% apresentaram infarto, 42% apresentaram hemorragia enquanto infecção foi encontrada em 22 % dos casos. Os infartos encontrados consistiam, principalmente, de microinfartos cerebrais.

Moore e cols.(14) em 1995, dividiu os mecanismos de patologia neurológica no LES em três categorias: efeitos diretos do sistema imune sobre células cerebrais (autoanticorpos, imunocomplexos e citoquinas), dano causado pelo sistema imune à estruturas de suporte neuronal, como vasos sanguíneos e, por último, o sistema nervoso pode ser afetado por efeitos não-imunes como: infecção, toxinas e distúrbios metabólicos.

Dois diferentes mecanismos patogênicos têm sido propostos para determinar as causas de infartos cerebrais no LES. Hanly e cols. (15) em 1998, consideraram a vasculopatia inflamatória de pequenos vasos como a principal causa dos infartos, enquanto Devinsky e cols. (17) em 1988, enfatizou o papel dos êmbolos cardíacos e a púrpura trombocitopênica trombótica e atribuiu menor significado à vasculite. Hanly e cols. (15) em 1998 demonstraram histologicamente achados similares aos encontrados no SNC nas artérias renais e capilares, isto é, necrose fibrinóide, infiltrado inflamatório mononuclear e estreitamento fibroso da parede dos vasos. Depósitos de imunoglobulinas e complemento na parede dos vasos foi observado nestas autópsias (15). A vasculite mediada por imunocomplexos pode ser um dos mecanismos patogênicos, embora a trombose e tromboembolismo parecem ser os mecanismos mais relevantes. A hipótese trombótica ganhou suporte com os estudos dos anticorpos antifosfolípides circulantes (aP^L), os quais apresentam um efeito procoagulante bastante conhecido e induzem trombose recorrente (20). Estes anticorpos são comuns em pacientes com LES, tanto que um deles foi

designado como anticoagulante do LES (20). A prevalência de anticorpos antifosfolípides no LES varia de 7-58 %. Entretanto, os aPL estão presentes em diversas outras patologias e em indivíduos saudáveis (21).

Outra maneira de dividir as alterações neuropsiquiátricas do LES é classificá-las por sua etiologia, manifestações clínicas e correlações patológicas em: alterações trombóticas, não trombóticas, hemorrágicas e outras (10).

A grande maioria das alterações cerebrais do LES são provenientes de lesões isquêmicas produzidas por oclusão de microvasos. Durante a década de 80 Harris e cols. (16,18) pesquisaram a associação entre a síndrome antifosfolípide (anticorpos antifosfolípides circulantes) e as alterações neurológicas focais presentes nos pacientes portadores de LES. As alterações mais freqüentemente encontradas foram os acidentes isquêmicos transitórios e parestias. A síndrome antifosfolípide parece ser a causa de internação psiquiátrica de pacientes lúpicos em 40% dos casos. Os anticorpos antifosfolípides estão relacionados à distúrbios na coagulação microvascular, causando trombose em pequenas arteríolas e hiperplasia endotelial reativa (19-23).

ACHADOS LABORATORIAIS SOROLÓGICOS:

Anticorpo Antiribossomal P

Os anticorpos para a região terminal C da proteína ribossomal P são encontrados entre 12 a 28 % dos pacientes com LES (24). Alguns autores relacionaram o anti-P com psicose (25, 26), mas outros autores falharam em confirmar esta associação (27, 28). O anti-P parece estar associado com alterações no SNC em geral não apenas à psicose. O anti-P é menos específico para o LES com manifestações neuropsiquiátricas que os anticorpos antineuronais, e normalmente não é encontrado no líquido (29).

Anticorpos antilinfocitários

Os anticorpos antilinfocitários não são específicos para o LES e podem ocorrer em outras patologias como infecções e esclerose múltipla (30). Entretanto uma porcentagem destes anticorpos apresentam reação cruzada com os neurônios. Febre, sintomas neuropsiquiátricos, lesões cutâneas e anormalidades hematológicas são as manifestações mais comuns aos pacientes portadores de LES com anticorpos linfocitotóxicos séricos (31).

Anticorpos antineuronais séricos

Os anticorpos antineuronais séricos estão presentes em tumores cerebrais no LES. Não são sensíveis nem específicos no líquido. Entretanto, 80 % dos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas apresentam anticorpos antineuronais IgG sérico contra apenas 5 % dos pacientes portadores de LES sem alterações neuropsiquiátricas (32). Os anticorpos antineuronais IgG no líquido encontram-se correlacionados com o LES com manifestações neuropsiquiátricas em atividade.

ACHADOS LABORATORIAS NO LÍQUOR

Contagem de células, proteínas, glicose e leucócitos

As anormalidades proteicas são encontradas mais comumente (22-50 %) que a pleiocitose (6-34 %). O nível de glicose raramente decresce e a presença de leucócitos no líquido podem funcionar como um indicador de atividade de doença no SNC (33).

Complemento

O nível de C4 no líquido é instável e difícil de ser medido. Alguns autores demonstraram que o nível de C4 decresce no casos de LES com manifestações neuropsiquiátricas agudas (34).

Imunoglobulinas e complexos imunes

O nível de IgG no líquido encontra-se elevado em 96 % dos pacientes enquanto os níveis de IgM e IgA permanecem estáveis. Os complexos imunes circulantes encontram-se presentes em aproximadamente 30 % dos pacientes (35).

Anticorpos linfocitotóxicos

Os anticorpos linfocitotóxicos parecem estar aumentados entre os pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas quando comparados aos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas (36).

Anticorpos antineuronais

Bluestein e cols. (32) em 1981, encontraram anticorpos antineuronais IgG sérico em 80 % dos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas contra apenas 5 % nos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas. No líquido, estes anticorpos apresentaram a sua concentração aumentada em oito vezes quando comparada ao soro (32).

NEUROIMAGEM

Ressonância Magnética (RM)

Antes da introdução das imagens por Ressonância Magnética, não havia um método satisfatório e consistente para identificar as lesões cerebrais induzidas pelo LES com manifestações neuropsiquiátricas. As poucas lesões focais detectadas pela Tomografia Computadorizada (TC) correlacionavam-se satisfatoriamente com os achados clínicos, porém estas lesões normalmente não eram visualizadas em pacientes com evidência clínica de infarto recente ou convulsões (8). A RM oferece várias vantagens teóricas quando comparada a TC cerebral: melhor resolução intrínseca dos tecidos afetados ou saudáveis sem a

necessidade de contraste, a disponibilidade das imagens em vários planos ortogonais sem a manipulação do paciente entre outras.

A avaliação do envolvimento do SNC no LES frequentemente envolve uma variedade de testes laboratoriais e de neuroimagem. A RM demonstrou ser útil na avaliação dos pacientes portadores de LES com e sem manifestações neurológicas e psiquiátricas. Quanto às diferenças no padrão de imagem dos pacientes com alterações focais (acidente vascular cerebral) ou difusas (convulsão, psicose), o que se pode dizer é que há muito mais positividade nas RM de pacientes com clínica neurológica focal (73 %) que difusa (39 %) (28, 39).

Aisen e cols. (5) em 1985 e Mccune e cols (35) em 1988 propuseram uma classificação para os achados na RM em pacientes com lupus neuropsiquiátrico: (a) áreas de grandes infartos, (b) áreas de pequenos infartos na substância branca, e (c) aumento do sinal focal na substância cinzenta que se resolve dentro de duas a três semanas após o evento agudo. As grandes áreas de hipersinal na substância cinzenta na seqüência T2 refletem edema cerebral o qual é encontrado em patologias difusas como convulsões, psicose e coma. Já os infartos, as pequenas lesões de substância branca, as hiperintensidades periventriculares e atrofia cortical parecem estar correlacionadas com anticorpos antifosfolípedes (6, 37, 38).

As principais alterações encontradas nos pacientes LES com ou sem envolvimento do SNC pela doença são: atrofia cerebral, pequenas lesões de hipersinal em T2 na substância branca, hipersinal periventricular, infartos antigos. O freqüente aparecimento das lesões de substância branca cerebral em indivíduos normais e em outras patologias aumentou o interesse na especificidade destes achados nos pacientes lúpicos com e sem manifestações neuropsiquiátricas (28).

O número médio de lesões de hipersinal na substância branca nos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas situa-se em torno de 4,95 lesões, conforme estudos de prevalência (28,40).

As lesões de hipersinal dispersas pela substância branca (≤ 10 mm) apresentam maior prevalência nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas. Encontram-se presentes entre 50 a 100 % dos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas e situam-se, preferencialmente, na substância branca dos lobos parietal, frontal e temporal (38, 42, 43). Achados similares também são observados no tronco cerebral (ponte), cerebelo, cápsula interna e núcleos da base (44). A simetria das lesões nos pacientes com sintomas neurológicos difusos parece ser indicativa de lesões generalizadas e reversíveis com altas doses de corticóides. Em contrapartida, as lesões no trajeto dos maiores vasos cerebrais (normalmente assimétricas), que são características de manifestações neuropsiquiátricas focais, não revertem com o uso de corticóides (39, 45).

A prevalência das alterações de imagem varia de acordo com o critério de anormalidade utilizado pelos pesquisadores, principalmente no que diz respeito a valorização das pequenas lesões de hipersinal na substância branca. Outro fator que interfere na prevalência de lesões cerebrais nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas é o grau de disfunção do SNC usado para classificar estes pacientes. Se utilizarmos como critério a presença de sintomas neuropsiquiátricos menores como cefaléia, déficit cognitivo e de memória, a prevalência de lesões diminui. Se analisarmos apenas os pacientes portadores de LES internados com manifestações severas do SNC (psicose, alucinações, coréia), a prevalência aumenta. Na maioria dos trabalhos da literatura, as mínimas alterações na imagem dos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas são consideradas como achados positivos na Ressonância Magnética. Alguns estudos demonstram que a prevalência das lesões de substância branca nos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas

é semelhante a prevalência destas lesões na população geral. Entretanto estes estudos apresentam pequeno número de pacientes e foram realizados com metodologia duvidosa (41).

Devido à ampla gama de alterações neuropsiquiátricas que podem ocorrer nos pacientes portadores de LES, a seleção dos pacientes nos estudos de prevalência varia muito. Há trabalhos que dividem as manifestações neuropsiquiátricas em graves, moderadas e leves. Outros, dividem as alterações em focais e difusas. Não há, portanto, uma uniformidade de classificação na literatura. De um modo geral, os pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas apresentam uma aumentada prevalência qualitativa e quantitativa de lesões cerebrais na substância branca quando comparada com pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas ou controles hígidos (33,34). Em um estudo com 110 pacientes apresentando anticorpos antifosfolípides, divididos em pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas ou sem manifestações neuropsiquiátricas, Provenzale e cols (46) em 1996, não encontrou diferença entre os dois grupos na imagem por Ressonância Magnética.

Tomografia por emissão de fóton único (SPECT)

Muitos dos pacientes portadores de LES e aparentemente sem nenhuma manifestação neuropsiquiátrica, podem apresentar alterações cognitivas importantes. Este fato foi evidenciado por um estudo com 20 pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas, que demonstrou uma prevalência de alterações cognitivas de 35% nestes pacientes (47). Ao correlacionar estas alterações com a imagem cerebral anatômica, ficou claro que não há informação útil na imagem por RM nos pacientes com déficit cognitivo sem outras alterações neuropsiquiátricas mais marcadas. Neste trabalho, foram computadas as relações ventriculocerebrais e as hiperintensidades na substância branca. A relação de

ventrículo-cérebro e o número de lesões de hipersinal na substância branca foi correlacionada com o tempo de duração da doença (44). A RM em pacientes assintomáticos pode muitas vezes ser normal enquanto o SPECT marcada alteração de fluxo cerebral (47). Outro trabalho demonstrou que 17% dos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas e com RM normal, apresentaram déficit de perfusão no SPECT (48).

Os pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas que apresentam exame de RM normal, geralmente apresentam exame de SPECT e tomografia por emissão de pósitron (PET) alterado. O SPECT parece ser mais sensível, detectando alterações de perfusão em até 70 % dos pacientes com RM normal (49). Portanto, a RM não detecta as alterações na perfusão e metabolismo de glicose cerebral nos pacientes com envolvimento cerebral pelo lupus (50), nestes casos a RM deve ser utilizada em conjunto com o SPECT para melhor caracterização das alterações cerebrais anatômicas e metabólicas (8).

Dois padrões de SPECT são observados nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas: grandes déficits focais de perfusão ou hipoperfusão simétrica. Déficits focais são normalmente observados em pacientes com lesões agudas enquanto a hipoperfusão simétrica é observada principalmente nos pacientes com cefaléia e déficits cognitivos. Entretanto, alguns pacientes portadores de LES, porém sem manifestações neuropsiquiátricas, podem apresentar SPECT alterado (49).

PROTEÍNA S100B:

O íon cálcio atua como um segundo mensageiro peculiar, participando de vários processos celulares incluindo secreção, metabolismo, divisão e crescimento celular. Entre todos os segundos mensageiros, o cálcio provavelmente seja o mais antigo e com menor

gasto energético (51). Proteínas ligadas ao cálcio atuam como moléculas receptoras de cálcio intracelular e estão associadas a alterações nos níveis intracelulares de cálcio. Estas mudanças nos níveis intracelulares de cálcio não apenas alteram a função destas proteínas, mas também podem alterar a expressão destas proteínas ligadas ao cálcio, como documentado em doenças degenerativas (52). Conseqüentemente, o entendimento dos mecanismos que regulam a expressão e função destas proteínas torna-se fundamental ao entendimento de sua função normal e também da expressão destas proteínas durante alterações patológicas.

Em 1965, Moore isolou uma fração subcelular de um cérebro bovino, que considerava conter proteínas específicas do sistema nervoso central (SNC). Esta fração foi chamada de S100, devido ao fato de seus constituintes serem 100% solúveis em solução saturada de sulfato de amônia em pH neutro. Posteriormente, estudos demonstraram que esta fração continha predominantemente dois polipeptídeos, S100A1 e S100B, que apresentavam peso molecular de aproximadamente 10000Da (53) e que continham dois domínios com alta afinidade de ligação com o cálcio.

A proteína S100B apresenta aproximadamente a metade do tamanho da calmodulina e troponina, outros sistemas ligadores de cálcio, contendo também duas EF-hands, comparado com as quatro que apresentam a calmodulina/troponina (54). O modelo de mecanismo molecular relacionado às funções da proteína S100B está representado pelo modelo da calmodulina, a qual ligando-se ao cálcio, induz conseqüentemente uma mudança conformacional na molécula que expõe as regiões hidrofóbicas e permite interações com proteínas-alvo. Ainda em relação a forma celular (regulação na formação do citoesqueleto celular), a proteína S100B apresenta interações principalmente relacionadas à fosforilação, com a proteína τ e com o filamento intermediário da proteína fibrilar-ácida glial (GFAP).

Interagindo com GFAP, a proteína S100B liga-se à GFAP e inibe sua união em filamentos intermediários (55). A formação de pontes dissulfeto no dímero S100B é acelerada pela presença de altos níveis de cálcio e lipídios (56). Além disso, a presença de dois resíduos de cisteína específicos para proteína S100B (C-68 e C-84), são essenciais para a formação destes dímeros (57).

As funções e regulação na expressão da proteína S100B estão associadas a diferenciação celular, tradução de sinal intracelular, regulação da estrutura da célula, metabolismo energético, crescimento celular e memória e aprendizado. (58). A ligação da proteína S100B à células receptoras no SNC resulta em aumento nos níveis de cálcio intracelular proveniente de seus depósitos na célula, através da ativação da fosfolipase C (59). A demonstração de que a adição extracelular da proteína S100B em culturas de neurônios promove neurite de extensão (60) sugere que esta proteína pode apresentar funções tanto intra como extracelulares.

A secreção da proteína S100B por células gliais tem recebido especial atenção da comunidade científica, também devido a estes possíveis efeitos extracelulares no SNC. Além disso, a proteína S100B pode apresentar efeitos neurotróficos e mitogênicos (61) que ocorrem somente na forma dimérica da proteína (62), com consequente aumento nos níveis de cálcio intracelular tanto em células gliais como em neurônios (56). Embora a proteína S100B tenha sido detectada no espaço extracelular (61), a concentração intracelular da proteína é muito mais alta que seu nível extracelular, sugerindo que esta proteína atua basicamente como um receptor intracelular de cálcio. Com relação à comunicação intercelular, o fato de que a permeabilidade para a passagem de pequenas moléculas entre duas células pode ser influenciado por mudança nos níveis de cálcio intracelular, sugere também um papel de comunicação intercelular para a proteína S100B (63).

A presença da proteína S100B está relacionada a modificação na transdução de sinal de cálcio e adenosina monofosfato- cíclico (AMPC), sendo que mais especificamente, o aumento nos níveis intracelulares de AMPC mostrou aumentar a síntese de proteína S100B em células C6 glioma de ratos (64). A proteína S100B também influencia a transdução de sinal através da interação com vários substratos neuronais da proteína quinase C (PKC) (65), alterando os níveis de segundos-mensageiros.

Os efeitos integrados da serotonina e da proteína S100B têm sido descritos em animais. Sabe-se que a ativação do receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} estimula a liberação da proteína S100B (66). A proteína S100B media os efeitos tróficos induzidos por serotonina e estimula a manutenção de conexões sinápticas hipocampais controladas pela liberação de serotonina por astrócitos (67). Adicionalmente, com a diminuição na atividade no sistema serotoninérgico induzida por um inibidor da enzima triptofano hidroxilase, observa-se uma concomitante diminuição na expressão da proteína S100B (68). Numa situação específica na qual a atividade do sistema serotoninérgico encontra-se aumentada (tratamento com fluoxetina-ISRS), ocorre concomitante um aumento na expressão da proteína S100B, principalmente em áreas hipocampais (69).

Estudos têm associado a proteína S100B como fator que contribui para avaliar a progressão da doença de Alzheimer. Níveis aumentados desta proteína na demência de Alzheimer estão associado com a presença de placas amilóides (70), formações neurofibrilares, proteína tau e expressão aumentada de interleucina 1- α (71). Em pacientes com síndrome de Down, a formação característica de placas β -amilóides que ocorre com o aumento da idade nestes indivíduos estimula a síntese tanto do RNAm como da própria proteína S100B em cultura de células astrocíticas (72). A ocorrência de uma "up-regulation" seletiva na expressão da proteína S100B tem sido detectada em epilepsia do lobo temporal em humanos (73), bem como a existência de um aumento na sua expressão associada com a idade avançada (74).

Níveis aumentados da proteína S100B também têm sido associados inversamente a sobrevida de pacientes com carcinoma renal (75), melanoma (76) e ainda, estudos em modelos animais tem demonstrado que o aumento na expressão da proteína S100B pode resultar em hiperatividade (77). Camundongos transgênicos apresentando aumento na expressão da proteína S100B, também apresentam proliferação de placas neuríticas e astrocitose, evidenciando a influência desta proteína na gênese de dano neurônio-glia (78).

Pouco ainda se sabe sobre quais mecanismos regulatórios estão associados à liberação da proteína S100B. Os efeitos consequentes à secreção da proteína S100B são atualmente considerados como os efeitos de uma citocina, que como a interleucina-1, promovem a sobrevivência de grupos neuronais em concentrações muito baixas, tornando-se neurotóxicos com o aumento progressivo de suas concentrações (79). Sendo uma citocina, a proteína S100B pode ser considerada como parte importante não somente na fisiopatologia de doenças degenerativas, como doença de Alzheimer e Down, mas também como participante de processos inflamatórios no SNC.

Outros efeitos induzidos pela proteína S100B incluem a indução de apoptose e morte astrocítica pelo seu estímulo ao aumento na atividade da enzima óxido nítrico sintase (80), com posterior morte neuronal indireta pelos efeitos secundários à difusão de óxido nítrico e não devido ao efeito direto da proteína S100B (81).

HIPÓTESE

Os pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com manifestações neuropsiquiátricas apresentam lesões cerebrais maiores e mais freqüentes quando comparados aos pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico sem manifestações neuropsiquiátricas. Os achados na Ressonância Magnética e na Tomografia por emissão de fóton único dos pacientes portadores de lupus eritematoso com ou sem manifestações neuropsiquiátricas são proporcionais ao quadro clínico e aos exames laboratoriais destes pacientes. Os achados iniciais na Ressonância Magnética e na Tomografia por emissão de fóton único podem prever o curso do quadro clínico dos pacientes portadores de lupus eritematoso com e sem manifestações neuropsiquiátricas.

O nível sérico da proteína S100B encontra-se aumentado nos pacientes portadores de lupus eritematoso com manifestações neuropsiquiátricas em relação aos pacientes portadores de lupus eritematoso sem manifestações neuropsiquiátricas e controles. O nível da proteína S100B encontra-se aumentado no líquido dos pacientes portadores de lupus eritematoso com manifestações neuropsiquiátricas quando comparado ao líquido de controles.

OBJETIVOS

Comparar o número, o diâmetro individual e total das lesões cerebrais evidenciadas pela de Ressonância Magnética entre os pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com e sem manifestações neuropsiquiátricas.

Comparar as alterações de perfusão sanguínea cerebral evidenciadas pela Tomografia por emissão de fóton único entre os pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com e sem manifestações neuropsiquiátricas.

Comparar os níveis séricos da proteína S100B entre os pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com manifestações neuropsiquiátricas, sem manifestações neuropsiquiátricas e controles.

Comparar os níveis da proteína S100B no líquido entre os pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com manifestações neuropsiquiátricas e controles.

BIBLIOGRAFIA

01. West SG. Lupus and the central nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(5):408-14.
02. Holman BL. Functional imaging in systemic lupus erythematosus: an accurate indicator of central nervous system involvement ? *Arthritis-Rheum.*; 36: 1193-1195,1993.
03. Wallace DJ, Metzger AI. Systemic lupus Erythematosus and Nervous System. In: WALLACE D.J. & DUBOIS H.R. *Lupus Erythematosus – 5^{ed.}*, Baltimore, Maryland, 1997.
04. Carbotte RR, Denburg SD, Denburg JÁ, Nahmiasc J, Garnett S. Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*; 55: 1054-1059, 1992.
05. Aisen AM, Gabrielsen TO, Mccune WJ. MR Imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *AJR.*, 144: 1027-1031, 1985.
06. Cauli A, Montaldo C, Peltz MT, Nurchis P, Sanna G, Garau P, Pala R, Passiu G, Mathieu A.. Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clin. Rheumatol.*, 13: 615-618, 1994.
07. Stoppe G, Wildhagen K, Seidel JW, Meyer GJ, Schoeber O, Heintz P, Künkel H, Deicher H, Hundeshagen H. Positron emission tomography in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Neurology*, 40: 304-308, 1990.

08. Bruyn GAW. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 159-167, 1995.
09. Baum WL. *The practical medicine year books*. Chicago: Year Book Publishers 1904; 10: 8-9.
10. Daly D. Central nervous system in acute disseminated lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1945; 102: 461-65.
11. Lewis BI, Sinton BW, Knott JR. Central nervous system involvement in disorders of collagen. *Arch. Intern. Med* 1954; 93: 315-327.
12. 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.
13. 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.
14. Moore PM, Lisak RP. Systemic Lupus Erythematosus: immunopathogenesis of neurologic dysfunction. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17(1): 43-60.
15. Hanly JG. Evaluation of patients with CNS involvement in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(3): 415-31.
16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Davis WD, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 455-460.

20. 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.

21. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 833-850.

22. Levine SR, Langer SL, Albers JW, Welch KM. Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; 38: 798-800.

23. 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.

24. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, Elkön KB.

Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317: 265-271.

25. Schneebaum AB, Singelton JD, West SG, Blodgett JK, Allen LG, Cheronis JC, Kotzin BL. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991; 90: 54-62.

26. Spezialetti R, Peter JB, Bluestein HG. Clinical correlations between anti-ribosomal P and anti-neuronal cell antibodies in CNS-SLE (abstract). *Arthritis Rheum* 1990; 33: (Suppl): S102.

27. Teh LS, Bedwell AE, Isenberg DA, Gordon C, Emery P, Charles PJ, Harper M, Amos N, Williams BD. Antibodies to protein P in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 489-494.

28. Takehara K, Nojima Y, Kikuchi K, Igarashi A, Soma Y, Tsuchida T, Ishibashi Y. Systemic lupus erythematosus associated with antiribosomal P protein antibody. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1184-1186.

29. Golombek SJ, Graus F, Elkon KB. Autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1090-1097.

30. Dawkins RL, Witt C, Richmond J, Sagenschneider K, Zilko PJ. Lymphocytotoxic antibodies in disease. *Aust N Z J Med* 1978; 8 (Suppl 1): 81-86.

31. Butler WT, Sharp JT, Rossen RD, Lidsky MD, Mittal KK, Gard DA. Relationship of the clinical course of systemic lupus erythematosus to the presence of circulating lymphocytotoxic antibodies. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 231-238.

32. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70: 240-246.
33. Nosanchuk JS, Kim CW. Lupus erythematosus cells in CSF. *JAMA* 1976; 236: 2883-2884.
34. Baker M, Hadler NM, Whitaker JN, Dunner DL, Decker JL. Psychopathology in systemic lupus erythematosus. II. Relation to clinical observations, corticosteroid administration, and cerebrospinal fluid C4. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 2: 111-126.
35. Seibold JR, Buckingham RB, Medsger TA Jr, Kelley RH. Cerebrospinal fluid immune complexes in systemic lupus involving the central nervous system. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12:68-76.
36. Williams GW, Bluestein HG, Steinberg AD. Brain-reactive lymphocytotoxic antibody in cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus: correlation with central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 18: 126-132.
37. Sibbitt WL, Brooks WM, Haseler LJ, Griffey RH, Frank LM, Hart BL, Sibbitt RR. Spin-spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 810-818.
38. Ishikawa O, Ohnishi K, Miyachi Y, Ishizaka H. cerebral lesions in systemic lupus erythematosus detected by magnetic resonance imaging. Relationship to anticardiolipin antibody. *J Rheumatol* 1994; 21: 87-90.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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: 573-583.
43. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Scorza R, Origgi L, Vanoli M, Gambini O, Vanzulli L, Croce D, Campana A, Messa C, Fazio F, Tincani A, Anzola G, Cattaneo R, Padovani A, Gasparotti R, Gerli R, Quartesan R, Piccirilli M, Farsi A, Emmi E, Domeneghetti M, Piccini C, Massacesi L, Pupi A, De Cristoforis M, Danieli M, Candela M, Fraticelli P, Bartolini M, Salvolini U, Danieli G, Passaleva A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999; 8: 11-19.

44. Karassa FB, Ioannidis JPA, 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; 109: 628-634.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, Riccieri 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.

51. Kretsinger RH. Why cells must export calcium, in: F Bronner (Ed.). Intracellular calcium regulation. Alan R Liss. New York. 439-457; 1990.
52. Heizmann CW, Braun K. Changes in calcium-binding proteins in human neurodegenerative disorders. Trends Neurosci. 15:259-264; 1992.
53. Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of the α subunit in bovine brain S-100 protein. Eur. J. Biochem. 116:79-86; 1981.
54. Strynadka NCJ, James MNG. Crystal structures of the helix-loop-helix calcium binding protein. Ann. Ver. Biochem. 58:951-998; 1989.
55. Bianchi R, Giambanco I, Donato R. S-100 protein, but not calmodulin, binds to the glial fibrillary acidic protein and inhibits its polymerization in a Ca^{2+} -dependent manner. J. Biol. Chem. 268:12669-12674; 1993.
56. Barger SW, Wolchok SR, Van Eldik L.J. Disulfide-linked S100B dimers and signal transduction. Biochim. Biophys. Acta 1160:105-112; 1992.
57. Winningham-Major F, Staecker JL, Barger SW, Coats S, Van Eldik L.J. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100B proteins that differ in the content and position of cysteine residues. J. Cell Biol. 109:3036-3071; 1989.
58. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A., Song W. The S100 protein family: History, function, and expression. Brain Research Bull. 37:417-429; 1995.
59. Barger SW, Van Eldik LJ. S100B stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. J. Biol. Chem. 267:9689-9694; 1992.

60. Kligman D, Marshak DR. Isolation and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 82:7136-7139; 1985.
61. Marshak DR. S100B as a neurotrophic factor. *Progress Brain res.* 86:169-181:1990.
62. Selinfreund RH, Barger SW, Welsh MJ, Van Eldik L.J. Antisense inhibition of glial S100B production results in alterations in cell morphology, cytoskeletal organization, and cell proliferation. *J Cell Biol.* 111:2021-2028;1990.
63. Peracchia C. control of gap junction permeability and calmodulin-like proteins. In: sperelakis. N.: cole, W.C., eds. *Cell interactions and gap junctions.* Cleveland: CRC Press: 1990:125-142.
64. Labordette G, Mandel P. Effect of norepinephrine and dibutyryl cyclic AMP on S100 protein level in C6 glioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96:1702-1709; 1980.
65. Albert KA, Wu WCS, Nairn AC, Greencard P. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3622-3625; 1984.
66. Nishi M, Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Enhanced synaptophysin immunoreactivity in rat hippocampal culture by 5-HT_{1A} agonist, S100B, and corticosteroid receptor agonists. *Synapse* 23:1-9; 1996.
67. Wilson CC, Faber KM, Haring JH. Serotonin regulates synaptic connections in the dentate molecular layer of adult rats via 5-HT_{1A} receptors: evidence for a glial mechanism. *Brain Res* 782:235-239:1998.

68. Azmitia EC, Rubinstein VJ, Strafacci JA, Rios JC, Whitaker-Azmitia PM. 5HT_{1A} agonist and dexamethasone reversal of para-chloroamphetamine induced loss of MAP-2 and synaptophysin immunoreactivity in adult rat brain. *Brain Res* 677:181-192; 1995.
69. Haring JH, Hagan A, Olson J, Rodgers B. Hippocampal serotonin levels influence the expression of S100B detected by immunocytochemistry. *Brain Res* 631:119-123; 1993.
70. Marshak DR, Pesce AS, Stanley L.C, Griffin WST. Increased S100B neurotrophic activity in Alzheimer disease temporal lobe. *Neurobiol. Aging* 13:1-7; 1992.
71. Sheng JG, Mrak RE, Griffin SWT. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α microglia and S100B astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 56:285.
72. Peña LA, Brecher CW, Marshak DR. β -Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100B in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol. Brain Res.* 34:118-126; 1995.
73. Griffin SWT, Yeralna O, Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Rovnaghi CR, Burnett BA, Feokistova A, Van Eldik LJ. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100B in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem.* 65:228-233; 1995.
74. Kato K, Suzuki F, Morishita R, Asano T, Sato T. Selective increase in S100B protein by aging in rat cerebral cortex. *J Neurochem.* 54:1269-1274; 1990.

75. Kato K, Haimoto H, Ariyoshi Y, Horisava M, Washida H, Kimura S. High level of S-100 a (alpha alpha) protein intumor tissues and in sera of patients with renal cell carcinoma. *Jpn. J. Cancer Res.* 76:856-862; 1985.
76. Millward TA, Heizmann CW, Schafer BW, Hemings BA. Calcium regulation of Ndr protein kinase mediated by S100 calcium-binding proteins. *EMBO J.* 17:5913-5922; 1998.
77. Gerlai R, Friend W, Becker L, O'hanlon D, Marks A, Roden J. Female transgenic mice carrying multiple copies of the human gene for S100B are hyperactive. *Behav. Brain Res.* 55:51-59; 1993.
78. Reeves RH, Yao J, Crowley MR, Buck S, Zhang X, Yarowsky P, Gearhart JD, Hilt DC. Astrocytosis and axonal proliferation in the hippocampus of S100B transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 91:5359-63; 1994.
79. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim. Biophysica Acta* 1450:191-231; 1999.
80. Hu J, Castets JL, Guevara LJ, Van Eldik. S100 β stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J Biol. Chem.* 271:2543-2547; 1996.
81. Hu J, Ferreira A, Van Eldik L.J. S100B induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem.* 69:2294-2301; 1997.

RESULTADOS

Nos pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico, foram coletados e analisados: 23 exames de Ressonância Magnética, 22 exames de Tomografia por Emissão de fóton único, 48 dosagens séricas de proteína S100B e 5 dosagens da proteína S100B no líquido. A proteína S100B foi dosada ainda em 31 controles para soro e 5 para líquido. Os dados clínicos encontram-se descritos na Tabela 1 (ANEXO I).

Os pacientes foram divididos em quatro grupos:

Grupo 1: Dezenove pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas severas (convulsões, déficits neurológicos focais, estados confusos agudos, transtornos afetivos, entre outros). Doze destes pacientes realizaram dosagem sérica para S-100 β e cinco realizaram dosagem da proteína S100B no líquido. Treze pacientes realizaram os exames de RM e SPECT.

Grupo 2: Trinta e seis pacientes portadores de lupus sem sinais de lesões focais do sistema nervoso central. Todos os pacientes realizaram a dosagem sérica da proteína S100B. Dez pacientes realizaram o exame de RM e nove realizaram o SPECT.

Grupo 3: Trinta e um voluntários hígidos pareados por sexo e idade, os quais realizaram dosagem sérica da proteína S100B.

Grupo 4: Cinco voluntários hígidos pareados por sexo e idade, os quais realizaram dosagem da proteína S100B no líquido.

O nível médio da proteína S100B no sangue dos pacientes portadores de lupus foi de 0,279 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,396) e nos controles foi 0,057 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,062). No grupo 1, os níveis da proteína S100B variaram de zero a 0,30 $\mu\text{g/l}$, média 0,481 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,596), enquanto no grupo 2 estas medidas variaram de zero a 0,16 $\mu\text{g/l}$, média 0,211 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,284). Nos

controles os níveis da proteína S100B no soro variaram de zero a 0,133 $\mu\text{g/l}$, média 0,057 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,062). Houve diferença significativa entre os grupos ($p<0,0001$).

O nível médio da proteína S100B no líquido no grupo 1 foi de 1,912 $\mu\text{g/l}$ (DP=1,045) e nos controles a média foi 2,873 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,648). Não houve diferença estatística entre os grupos.

As imagens de Ressonância Magnética demonstraram achados anormais em 15 (65,2 %) dos 23 pacientes analisados, 9 (69,2 %) dos 13 pacientes pertencentes ao grupo 1 e 6 (60 %) dos 10 pacientes pertencentes ao grupo 2. A anormalidade mais comumente observada foi a presença de lesões subcorticais de substância branca, as quais foram encontradas em 15 pacientes (65,2 %). Nós também encontramos, em 2 dos 23 pacientes analisados, infartos nos lobos temporal e occipital (8,7 %). Os exames de RM com a descrição dos achados neuropsiquiátricos e a caracterização das lesões dos 23 pacientes analisados, podem ser encontrados no ANEXO II.

O número total de lesões de substância branca variou de zero a 16 lesões, média 2,9 lesões (DP=4,0). O número de lesões de substância branca no grupo 1 variou de zero a 16 lesões, média 3,6 lesões por paciente (DP=4,5). O número de lesões de substância branca no grupo 2 variou de zero a 11 lesões, média 2,1 lesões por paciente (DP=3,3). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao número total de lesões.

O número de lesões de substância branca menores a 6 mm de diâmetro variou de zero a 13, média 1,9 lesões (DP=3,3). O número destas lesões no grupo 1 variou de zero a 13 lesões, média 2,8 lesões (DP=4,3), enquanto no grupo 2 o número destas lesões variou de zero a 9 lesões, média 3 lesões (DP=3,0). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao número de lesões menores a 6 mm de diâmetro.

O número de lesões de substância branca iguais ou maiores que 6 mm de diâmetro variou de zero a 7, média 1,0 lesão (DP=1,6). O número destas lesões no grupo 1 variou de zero a 7 lesões, média 2,3 lesões (DP=2,0), enquanto no grupo 2 o número destas lesões variou de zero a 2 lesões, média 0,5 lesão (DP=0,8). Houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de lesões iguais ou maiores que 6 mm de diâmetro ($p=0,028$).

O diâmetro total das lesões de substância branca variou de zero a 77 mm, média 17,8 mm (DP=25,5). No grupo 1, o diâmetro total destas lesões variou de zero a 77 mm, média 37,4 mm (DP=29,0), enquanto no grupo 2 o diâmetro total variou de zero a 46 mm, média 12,1 mm (DP=16,8). Houve diferença significativa entre os grupos quanto ao diâmetro médio das lesões de substância branca ($p=0,011$).

Os achados do SPECT foram anormais (com áreas de hipoperfusão) em 11 (47,8 %) dos 23 pacientes portadores de lupus, 8 (61,5 %) dos 13 pacientes do grupo 1 e 3 (33 %) dos 9 pacientes do grupo 2. Os lobos parietal, frontal e occipital foram as áreas do SNC mais comumente envolvidas. Em 8 dos 13 pacientes portadores de lupus (34,7 %) as anormalidades estiveram presentes tanto na RM quanto no SPECT. Embora os números absolutos sejam diferentes, não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos achados do SPECT.

S100B protein in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

JACKOWSKI A.P M.Sc. ¹, ABREU M. M.Sc. ², SOUZA D.O. Ph.D. ^{3,7}, PORTELA, L.V.C. M.Sc. ^{3,7}, XAVIER R.M. M.D., Ph.D. ⁴, BRENOL J.C.T. M.D., Ph.D. ⁴, RIBEIRO, L. M.Sc. ⁵, MADRUGA M. ⁶, GONÇALVES, C.A., Ph.D ³, MACHADO-VIEIRA R., M.Sc. ³, KAPCZINSKI F. Ph.D ⁵.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, RS, Brazil.

² Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Departamento de Bioquímica, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵ Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁶ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁷ Laboratório Público de Novo Hamburgo, SEMSAS, Novo Hamburgo, RS, Brazil

Corresponding author:

ANDREA PAROLIN JACKOWSKI

Rua Costa 30 Conjunto 501

Bairro Menino Deus

Porto Alegre, RS- Brazil

90.110-270

Phone: (+ 55 51 3230 2716)

Fax: (+ 55 51 3232 37 66)

e-mail: ajackowski@hotmail.com

ABSTRACT

Concentrations of S100B protein in serum and cerebrospinal fluid (CSF) were assessed using immunoluminescence in forty-eight patients suffering from Systemic Lupus Erythematosus with (NPSLE) or without neuropsychiatric symptoms (SLE). Twenty-three patients were studied using magnetic resonance imaging (MRI) and single photon emission computed tomography (SPECT). NPSLE patients presented an increased number of white matter lesions (WML) equal to or larger than 6 mm, as compared to SLE patients ($p=0.028$). All SLE patients presented higher levels of serum S100B protein than controls. NPSLE patients presented significantly higher levels of S100B protein as compared to SLE patients and controls ($p<0.0001$). A correlation was found between the severity of LES as assessed by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and the number of WML ≥ 6 mm ($p=0.0082$).

Key words: S100B, systemic lupus erythematosus, magnetic resonance imaging

INTRODUCTION:

S100B is a calcium binding protein of 21 kDa expressed primarily in astrocytes and secreted by these cells (see Donato, 2001 for a review). Many studies have suggested intracellular role for this protein particularly in the regulation of cytoskeleton and cell cycle. Moreover, an increasing number of reports point to the importance of its extracellular role. Extracellular S100B stimulates glial proliferation, survival of neurons and extensions of neurites in cell culture. On the other hand, high concentrations of S100B induce apoptosis of neurons and astrocytes.

Elevated levels of S100B in serum or cerebrospinal fluid (CSF) has been used as marker of brain damage possibly due to glial reaction or death. A preliminary study showed elevated levels of serum S100B in LES patients without neurological lesions (Portela et al, 2001).

Recently, CNS and serum S100B protein concentration started to be tested in neuropsychiatric disorders as a potential sensitive indicator of brain damage in several neuropsychiatric disorders (Manev and Manev, 2001; Lara et al, 2001). Most of these studies report increased central and peripheral S100B levels in several disorders. The increased S100B levels present correlation with severity of acute ischemic stroke (Missler et al. 1997), Alzheimer disease (Griffin et al. 1989) and acute exacerbation of multiple sclerosis (Lamers et al. 1995). Additionally, in psychiatric disorders, elevation in serum S100B concentrations has been described both in schizophrenic patients (Wiesmann et al. 1999), melancholic depression (Rothermundt et al. 2001) and bipolar mania (Machado-Vieira et al, unpublished data).

Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have been found to be useful in the detection of focal neurological deficits in NPSLE (Sibbit et al. 1989). MRI has been shown to produce higher quality anatomic images of the brain, often revealing early lesions as edema, infarction, and haemorrhage, whereas CT seems to be more sensitive in

detecting cortical atrophy and skull fractures (Yang et al. 1993). Between 25 and 80 % of NPSLE patients who present a normal CT scan, have abnormal MRI results (Wallace & Metzgev, 1997). There are no specific MRI findings to confirm the diagnosis of CNS lupus (Cauli et al. 1994). Three MRI patterns are frequently found in patients with neuropsychological lupus: (1) areas of large infarction, (2) multiple small areas of increased intensity, and (3) increased intensity in gray matter that resolved 2 to 3 weeks after the acute event (Kozora et al. 1998, Kao et al. 1999).

Single-photon emission computed tomography is used for cerebral blood flow determination (Wallace & Metzgev, 1997) Two patterns of changed SPECT scan have been shown in NPSLE: (1) focal defects and (2) symmetrical hypoperfusion (Carbotte et al. 1992). Perfusion abnormalities seen by SPECT in patients with NPSLE are most common in the distribution of the middle cerebral artery affecting the parietal lobe (65-80%) and frontal lobe (57-65%), as well as the temporal lobes (46-57 %) and basal ganglia (12-30 %). SPECT has the disadvantage of not being useful as a stand-alone modality, and usually must be coupled with MRI to be interpretable (Sibbitt et al. 1999).

Several studies have found that CNS manifestations, especially focal ones, indicate a poor prognosis, permanent damage, or early death in NPSLE (Karassa et al. 2000). Information about the correlation of clinical and laboratory characteristics with the results of brain imaging of NPSLE patients is not well established (Holman, 1993). Positive association of serum antibodies levels against specific astrocytic protein, glial fibrillary acidic protein (GFAP) with NPSLE was reported by Sanna et al. 2000, suggesting a glial involvement on its pathophysiology.

In the present study we aimed at correlating serum and CSF levels of S100B protein with MRI and SPECT alterations in NPSLE and SLE patients.

MATERIAL AND METHODS:

Ninety-one patients (ninety-eight female and one male) between 18 to 73 years, fulfilling at least four of the revised American Rheumatism Association (ARA) criteria for the classification of SLE (Tan et al. 1982, Gladman et al. 1996), were examined at the Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS - Brazil. An appropriate ethical committee accepted the study design and the informed consent of the participants was obtained after the procedures had been fully explained. The 1999 revised American College of Rheumatology (ACR) nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes were used to diagnose NPSLE on these patients. Patients were divided in three groups:

Group 1 (NPSLE): nineteen SLE patients with severe neuropsychiatric symptoms (seizures, focal neurological deficits, acute confusional states, mood disorders).

Group 2 (SLE): thirty-six SLE patients without signs of focal CNS damage.

Group 3: thirty-one normal volunteers matched for age and sex, who performed S100B protein assay in serum.

The clinical history of each patient was recorded. SLE activity was assessed using the SLE Disease Activity Index (SLEDAI), a standardized index of disease activity for lupus patients according to Bombardier et al. 1992. A complete neuropsychiatric examination using DSM IV - Criteria was carried out by a qualified psychiatrist. A diagnosis of neuropsychiatric lupus was accepted only when other possible causes of CNS alteration (myocardic infarction, hypertension, renal failure, concurrent medication, etc.) had been excluded.

S100B PROTEIN MEASURES

Twelve blood samples were collected from NPSLE patients, thirty-six sample from SLE pateints and thirty-one blood samples from controls.

Blood samples from adults were collected without anticoagulants by venipuncture. Serum was obtained by centrifugation at 3000 x *g* for 5 minutes and, soon afterwards, kept frozen at -70° C until analysis.

Serum S100B levels were measured using a monoclonal immunoluminometric assay (LIA-mat® Sangtec®100 – Sangtec Medical, Bromma, Sweden) in a Lumat LB9507 luminometer (EG&G Berthold). Aliquots of 100 µL of serum samples or standards were diluted with 100 µL of bovine serum albumin (BSA) in test tubes provided in the kit. These tubes were already coated with anti-S100B antibody (three monoclonal antibodies SMST 12, SMSK 25 and SMSK 28). After incubating for 1 hour, the tubes were washed three times with wash buffer, and 200 µL of an antibody labeled with isoluminol as a tracer was added to each tube. After a further 2 hours incubation time, during which this antibody binds to the immobilized S100B, the unbound tracer was washed out and the residual antibody was measured in a luminometer. This automatically computed against the standard curve by recording the total luminescence for each given standard provided in the kit. All determinations were carried out within the same experiment. The S100B standard curve was linear up to 20 µg/L, and variation of duplicate values were within 5%.

MRI

Thirteen NPSLE patients and ten SLE patients underwent MRI between one day and seven days after clinical presentation. MR imaging examinations were performed with 1.5-T whole-body MR imaging (Sigma 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 5mm and intersection gap 2.5 mm); transverse and sagittal T2-weighted fast spin-echo sequence (3000/105, two signals acquired, matrix size 320 X 192, section thickness 5mm, intersection gap 2.5 mm); and transverse and sagittal FLAIR sequence (9002/126, Ti 2200 msec, section thickness 5mm, intersection gap 2.5 mm). T1-weighted contrast-enhanced examination with meglumin gadoterate (Guerbet, France), 0,2 ml/kg, was performed in all patients. These images were evaluated on the basis of the presence or absence of the following radiologic findings: (a) high-signal-intensity lesions on the white matter of the brain stem, basal ganglia, cerebral hemispheres or cerebellum, (b) high-signal-intensity lesions in the gray matter, (c) large infarctions and the size of each white matter lesion in the greater diameter. All MRI scans were interpreted by two radiologists in a blinded manner. Scans were reviewed for signal abnormalities and cerebral atrophy. Signal abnormalities were analyzed for number, location and size. Any MR scan that presented parenchyma lesions was considered a positive MR. White matter lesions were categorized as small (< 6mm) or large (\geq 6mm) as described by Taccari et al. 1994.

SPECT

Thirteen NPSLE patients and nine SLE patients underwent SPECT between one day and seven days after clinical presentation. SPECT was performed in a GE STARLAN 4000i scan equipped with GENIE software version 2.5. The radionuclide used was ^{99m}Tc -ECD (Ethylene-cisteinat-dimer), 740 MBq administered 10-15 minutes before the procedure. Acquisition was made in a 64x64 matrix with 64 images acquired with 20 seconds each, in a 360° arch. Hanning and Rumper filters were used. Image processing was carried out using a HP Kayak XU. The SPECT images were analyzed by two independent raters who were unaware of the patients clinical states. Positive findings were defined as heterogeneous regional cerebral blood flow (rCBF) with focal hypoperfusion or visible asymmetry.

STATISTICAL ANALYSIS

Results were analyzed using one-way A-NOVA for continuous variables and Chi Square test for cathegorical one. (Norusis M-1983, SPSS-X Advanced Statistic Guide, Mc Graw Hill, Chicago, USA). The correlation between SLEDAI and the number of white matter lesions was carried out using the Spearman correlation test. The significance level used was (P=0.05). The results of the serum S100B protein were converted into a logarithmic scale.

RESULTS

The fifty-five patients had a mean age of 38.6 years (SD = 12.5). The controls had a mean age of 36.8 (SD = 11.6). There was no statistical difference between the groups. In NPSLE patients, the SLEDAI index ranged from 8 to 42, mean 21.7 (SD = 11.8) while in SLE patients the SLEDAI ranged from zero to 14, mean 5.2 (SD = 4.8). Relevant clinical data are described in Table 1.

The mean level of serum S100B protein in all patients (NPSLE and SLE) was 0.279 $\mu\text{g/L}$ (SD = 0.396) and in controls was 0.057 $\mu\text{g/L}$ (SD=0.062). In NPSLE patients, the level of S100B protein ranged from zero to 0.30 $\mu\text{g/L}$, mean =0.481 $\mu\text{g/L}$ (SD = 0.596), while in SLE patients these measures ranged from zero to 0.16 $\mu\text{g/L}$, mean = 0.212 $\mu\text{g/L}$ (SD= 0.284). There was a significant statistical difference between the serum levels of S100 protein in the NPSLE and SLE patients ($p=0.0538$). In controls the levels of serum S100B protein ranged from non-detected to 0.133 $\mu\text{g/L}$, mean = 0.057 $\mu\text{g/L}$ (SD=0.062). Comparing all groups, there was a significant statistical difference between the serum level of S100B protein ($p < 0.0001$). Figure 1 shows the serum levels of S100B protein.

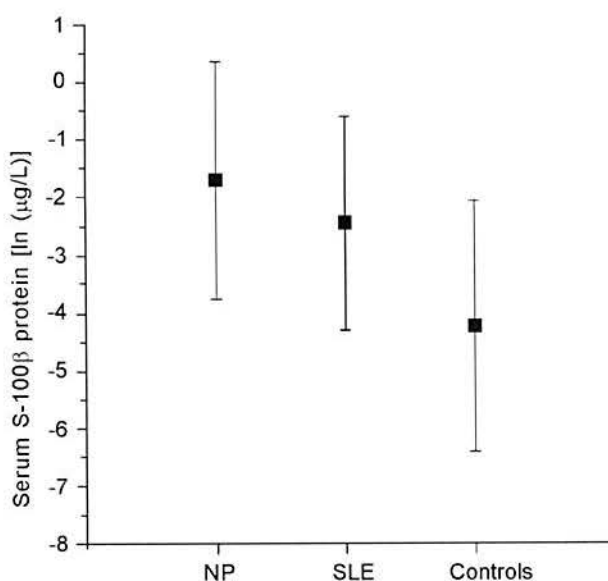


Figure 1: Serum levels of S-100 β protein in patients and controls.
NPSLE: lupus erythematosus patients with neuropsychiatric symptoms.
SLE: lupus erythematosus patients without neuropsychiatric symptoms.

NEUROIMAGING FINDINGS:

MRI showed abnormal findings in 15 (65.2 %) of the 23 patients analyzed, 9 (69.2 %) of the 13 patients in NPSLE group and 6 (60 %) of the 10 patients in LES group. The most common abnormality identified was the presence of subcortical white matter lesions (WML), which were found in 15 patients (65.2 %). We also found that two of the twenty-three patients that presented temporal and occipital infarction (8,7 %).

The total number of white matter lesions ranged from zero to 16 lesions, mean 2.9 lesions (SD = 4.0). The number of WML in NPSLE patients ranged from zero to 16 lesions, mean 3.6 lesions on each patient (SD = 4.5). The number of WML in LES patients ranged from zero to 11 lesions, mean 2.1 lesions on each patient (SD= 3.3). There was no significant statistical difference between these groups.

The number of white matter lesions with less than 6 mm of diameter ranged from zero to 13 lesions, mean 1.9 lesions (SD = 3.3). The number of these lesions in NPSLE patients ranged from zero to 13 lesions, mean 2.8 lesions (SD = 4.3), while in SLE patients it ranged from zero to 9 lesions, mean 3 lesions (SD = 3.0). There was no significant statistical difference between those groups .

The number of white matter lesions equal to or larger than 6 mm of diameter ranged from zero to 7, mean 1.0 lesions (SD = 1.6). The number of these lesions on NPSLE patients ranged from zero to 7 lesions, mean 2.3 lesions (SD = 2.0), while in LES patients it ranged from zero to 2 lesions, mean 0.5 lesions (SD = 0.8). There was a statistical difference between those groups ($p= 0.028$). The mean diameter of the white matter lesions in NPSLE patients was 8.2 mm (SD=7.0), while in LES patients the mean diameter of the white matter lesions was 3.4 mm (SD=0.7). There was a significant statistical difference between the mean diameter of the white matter lesions between these groups ($p = 0.011$) Figure 2.

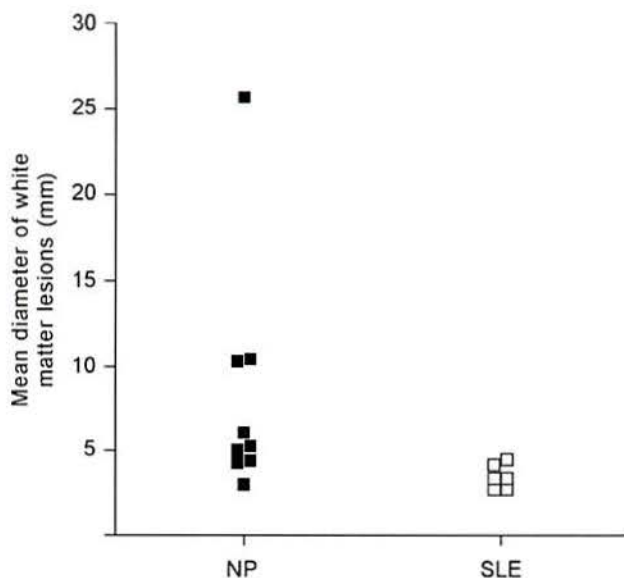


Figure 2: Mean diameter of white matter lesions.
 NPSLE: lupus erythematosus patients with neuropsychiatric symptoms.
 LES: lupus erythematosus patients without neuropsychiatric symptoms.

There was a significant relation between the SLEDAI index and the number of white matter lesions equal to or larger than 6 mm ($p=0.0082$). Figure 3.

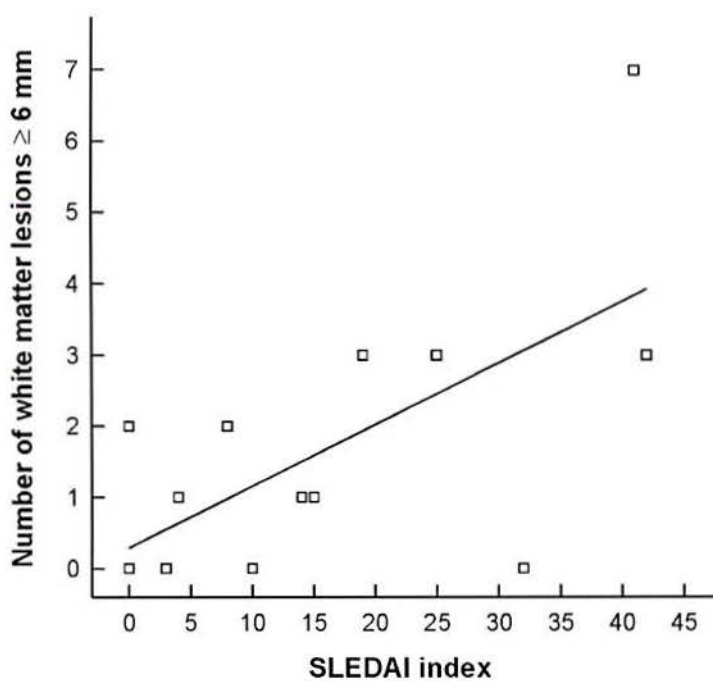


Figure 3: Correlation between the number of white matter lesions equal or larger than 6mm and the SLEDAI index

SPECT findings were abnormal (with hypoperfusion lesions) in 11 (47.8 %) of the 23 lupus patients, 8 (61.5%) of the 13 patients in NPSLE group and 3 (33.3 %) of the 9 patients in LES group. The parietal, frontal and temporal lobes were the most common areas of CNS involvement. In 5/13 NPSLE patients (38.4 %), abnormalities were present in both MRI and SPECT scans. There was no statistical difference between the groups. The sensitivity of the SPECT in these study was 61.5 % and the specificity was 66.7 %.

Table1: Results of MRI, SPECT, S100B protein and SLEDAI index.

	NPSLE		SLE	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	41.7	14.8	38.5	12.8
NWML	3.6	4.5	2.1	3.3
SPECT	0.6	0.5	0.3	0.5
Serum S100B protein ($\mu\text{g/L}$)	0.482	0.596	0.212	0.284
SLEDAI	21.7	11.8	5.2	4.8
WML (< 6 mm)	2.8	4.3	3.0	3.0
WML (\geq 6 mm)	2.3	2.0	0.5	0.8
TDWML (mm)	34.4	29.0	12.1	16.8
MDWML (mm)	8.2	7.0	3.4	0.7

NPSLE: lupus erythematosus systemic patients with neuropsychiatric symptoms.

SLE: lupus erythematosus systemic patients without neuropsychiatric symptoms.

NWML: number of white matter lesions.

TDWML: total diameter of white matter lesions.

MDWML: mean diameter of white matter lesions.

NA: not available.

DISCUSSION:

In this study, we suggest that the increased serum S100B levels in NPSLE may be preferentially associated with neuronal cell damage or degeneration. These results are in agreement to our previous findings (Portela et al, 2001). These alterations and the observed alterations in serum GFAP levels (Sanna et al, 2000) point to an involvement of astrocytes in systemic lupus erythematosus.

MRI abnormalities of SLE with or without a history of CNS involvement include cortical atrophy and white matter hyperintensities (Kozora et al. 1998). Possible etiologies for the abnormally increased signal intensity include edema, inflammatory infiltrates, or microcytic gliosis (Zimmerman et al. 1986). In this study, MRI showed abnormal findings on 65.2 % of the twenty-three patients. This finding is consistent with the study carried out by Chinn et al. 1997, who showed that 63.8 % of MRIs obtained from LES patients were abnormal. In the present study we found a prevalence of 69.2 % of abnormal MRI scans in NPSLE patients while Karassa et al. 2000 found 81 % of abnormal scans. The present study, the most common abnormality on LES patients, assessed using MRI was the presence of white matter lesions (WML). The number of the WML ranged from zero to 16 (mean = 2.9, SD = 4.0). In NPSLE the number of WML/patient was 3.6 (SD= 4.5) while in SLE the number of WML/patient was 2.1 (SD= 3.3). In the present study the number of WML/patient was lower than the number described by Kozora et al. 2000. Kozora et al. 2000 found 4.9 lesions as an average number of WML in the same group of patients. There was no difference related to the number of lesions between NPSLE and SLE patients.

The NPSLE patients had larger WML (equal to or larger than 6 mm) as compared to SLE ($p = 0.028$). The mean size of WML/patient NPSLE was 8.2 mm (SD = 7.0) while the mean size of the WML/patient in SLE was 3.4 mm (SD = 0.7). The prevalence of these lesions is consistent with the findings described in several other published series (Kozora et

al., 2000, Sabbadini et al. 1999). The prevalence and severity of WML identified on brain MRI have been shown in prospective studies to increase in association with aging, hypertension, cardiovascular disease, diabetes mellitus, smoking, hypercholesterolemia and migraines. Additionally, WML have been shown to occur in up to 10 % of healthy subjects younger than 50 years of age with no risk factors, and in as many as 30 % of healthy subjects over age 60 without other risk factors (Jarek et al. 1994, Fazekas, 1989).

In the present study SPECT scans did not differ between NPSLE and SLE patients. Sabbadini et al. 1999 also did not find any difference in either the frequency or the specific brain areas involved in these patients. The results obtained in the present study suggests that the serum S100B protein is a useful marker of brain lesions induced by SLE. However, the number of patients investigated in this study is small and the findings should be viewed with caution. Further studies including larger groups will be necessary to independently replicate these results and to clarify the role of elevated serum S100B in the pathophysiological mechanisms of neuronal function, uptake and metabolism of neurotransmitters, ions and growth factors, which may be associated with the brain lesions induced by SLE.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thanks Marcelo Folgierini and Renato Cunha for the thoughtful comments and help with imaging analysis. The images were obtained at the Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Mãe de Deus.

REFERENCES

1. ACR AD HOD COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 599-608.
2. AURELL A, ROSENGREN, LE, KARLSSON B, OLSSON JE, ZBORNIKOVA V, HAGLID K. Determinations of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-1258.
3. BARGER SW, VAN ELDIK LJ. S100B stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. *J Biol. Chem.* 1992; 267: 9689-9694.
4. BOMBARDIER C, GLADMANN DD, UROWITZ MB, et al: Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35: 630-640.
5. CARBOTTE RR, DENBURG SD, DENBURG JA, NAHMIAS C, GARNETT ES. Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55: 1054-1059.
6. CAULI A, MONTALDO C, PELTZ MT, NURCHIS P, SANNA G, GARAU P, PALA R, PASSIU G, MATHIEU A. Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clinical Rheumatology* 1994; 13: 615-618.
7. CHINN RJS, WILKINSON MA, HALL-CRAGGS, PALEY MNJ, SHORTALL E, CARTER S, KENDALL BE, ISENBERG DA, NEWMAN SP, HARRISON MJG. Magnetic resonance

imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 36-40.

8. COCHIA D. Immunocytochemical localization of S-100 protein in the brain of adult rat : *Cell Tissue Research* 1981; 214: 529-534.
9. DONATO R. Functional roles of S 100 proteins, calcium-binding proteins of EF-hand type. *Biochim. Biophys. Acta* 1450: 191-231.
10. FAGNART OC, SINDIC CJM, LATERRE C: Particle counting immunoassay of S-100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* 1988; 34: 1387-1391.
11. FAZEKAS F: Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989; 29: 164-168.
12. GLADMAN D, GINZLER E, GOLDSMITH C, FORTIN P, LIANG M, UROWITZ M, BACON P, BOMBARDIERI S, HANLY J, HAY E, ISENBERG D, JONES J, KALUNIAN K, MADDISON P, NIVED O, PETRI M, RICHTER M, SNCHEZ-GUERRERO J, SNAITH M, STURFELT G, SYMMONS D, ZOMA A. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39: 363-369.
13. GRIFFIN WST, STANLEY LC, LING C, WHITE L, Mc LEOD W, PERROT LJ, WHITE III CL, ARAOZ C. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 7611-7615.

14. HEIZMANN CW: Ca^{2+} binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochem Research* 1999; 24: 1097-1110.
15. HOLMAN BL: Functional imaging in systemic lupus erythematosus: an accurate indicator of central nervous system involvement? *Arthritis and Rheumatism* 1993; 36: 1193-1195.
16. JAREK M, WEST SG, BAKER MR, RAK KM. Magnetic resonance in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 37: 1609-1613.
17. KAO CH, LAN JL, CHANGLAI SP, LIAO KK, YEN RF, CHIENG PU. The role of FDG-PET, HMPAO-SPECT and MRI in the detection of brain involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999; 26: 129-134.
18. KARASSA FB, IOANNIDIS JPA, 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. *American Journal of Medicine* 2000; 109: 628-634.
19. 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 over central nervous system disease. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41: 41-47.
20. LAMERS KJB, VAN ELGELEN BGM, GABREOLS FJM, HOMMER OR, BORM GF, WEVETS RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92:247-251.

21. LARA DR, GAMA CS, BELMONTE-DE-ABREU P, PORTELA LVC, GONÇALVES CA, FONSECA M, HAUCK S, SOUZA DO. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J.Psychiat. Res.* 2001; 35:11-14.
22. MACHADO-VIEIRA R, LARA DR, PORTELA LVC, GONÇALVES CA, SOARES JC, KAPCZINSKI F, SOUZA DO. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. Data not published.
23. MICHETTI F, MASSARO A, RUSSO G, et al: The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the central nervous system. *J Neurol Sci* 1980; 44: 259-263.
24. MISSLER U, WEISMANN M, FRIEDRICH C, KAPS M: S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
25. NYGAARD O, LANGBAKK B, ROMNER B. Age-and Sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 541-543.
26. PERSSON L, HÄRDEMARK HG, GUSTAFSSON J, RUNDSTROM G, MENDELHARTVIG I, ESSCHER T, PAHLMAN S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911-918.

27. ROTHERMUNDT M, AROLT V, WIESMANN M, MISSLER U, PETERS M, RUDOLF S, KIRSCHNER H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord* 2001; 66:89-93.
28. SABBADINI MG, MANFREDI AA, BOZZOLO E, FERRARIO L, RUGARLI C, SCORZA R, ORIGGI L, VANOLI M, GAMBINI O, VANZULLI L, CROCE D, CAMPANA A, MESSA C, FAZIO F, TINCANI A, ANZOLA G, CATTANEO R, PADOVANI A, GASPAROTTI R, GERLI R, QUARTESAN R, PICCIRILLI M, FARSI A, EMMI E, DOMENEGHETTI M, PICCINI C, MASSACESI L, PUPI A, DE CRISTOFORIS M, DANIELI M, CANDELA M, FRATICELLI P, BARTOLINI M, SALVOLINI U, DANIELI G, PASSALEVA A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999, 8: 11-19
29. 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; 8: 573-583.
30. SCHAFER BW, HEIZMANN CW: The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem. Sci* 1996, 21: 134-140.
31. SIBBITT Jr WL, SIBBITT RR, GRIFFEY RH, ECKEL C, BANKHURST AD. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Disease* 1989; 48: 1014-1022.

32. SIBBITT Jr WL, SIBBITT RR, BROOKS WM: Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 2026-2038.
33. TACCARI E, SCAVALLI AS, SPADARO A, et al: Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:23-28.
34. TAN EM, COHEN AS, FRIES JE, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982; 25: 1271-1277.
35. YANG WT, DALY BD, LI EK, HUTCHINSON R. Cranial computed tomography in the assessment of neurological complications in critically patients with systemic lupus erythematosus. *Anaesthesia and Intensive Care* 1993; 21:400-404.
36. WALLACE DJ, METZGEV AL: Systemic Lupus Erythematosus and Nervous System. In: Wallace DJ., Dubois,HR., editors. *Lupus Erithematosus*. Baltimore: Maryland, 1997. 5th edition, p.723-752.
37. WATERLOO K, INGEBRIGTSEN T, ROMNER B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochirurgica* 1997; 139: 26-32.
38. WIESMANN M, WANDINGER KP, MISSLER U, ECKHOFF D, ROTHERMUNDT M, AROLT V, KIRCHNER H. Elevated plasma levels of S100B protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1508-1511.
39. ZIMMER DB, CORNWALL EH, LANDAR A, SONG W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Research Bulletin* 1995; 37:417-429.

40. ZIMMERMAN RD, FLEMING CA, LEE BC, et al: Periventricular hyperintensities as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. American Journal of Neuroradiology 1986;146:443-450.

A proteína S100B no lupus eritematoso sistêmico com manifestações neuropsiquiátricas

JACKOWSKI A.P M.Sc. ¹, ABREU M. M.Sc. ², SOUZA D.O. Ph.D. ^{3,7}, PORTELA, L.V.C. M.Sc. ^{3,7}, XAVIER R.M. M.D., Ph.D. ⁴, BRENOL J.C.T. M.D., Ph.D. ⁴, RIBEIRO, L. M.Sc. ⁵, MADRUGA M. ⁶, GONÇALVES, C.A. Ph.D ³, MACHADO-VIEIRA R. M.D.³, KAPCZINSKI F. Ph.D ⁵.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, RS, Brazil.

² Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Departamento de Bioquímica, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵ Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁶ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre, RS, Brazil.

⁷ Laboratório Público de Novo Hamburgo, SEMSAS, Novo Hamburgo, RS, Brazil

Corresponding author:

ANDREA PAROLIN JACKOWSKI

Rua Costa 30 Conjunto 501

Bairro Menino Deus

Porto Alegre, RS- Brazil

90.110-270

Phone: (+ 55 51 3230 2716)

Fax: (+ 55 51 3232 37 66)

e-mail: ajackowski@hotmail.com

RESUMO

Foram determinadas, através de imunoluminescência, as concentrações da proteína S100B no líquido e no soro em quarenta e oito pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico com ou sem manifestações neuropsiquiátricas. Vinte e três destes pacientes realizaram exames de Ressonância Magnética (RM) e Tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Os pacientes portadores de lúpus e com manifestações neuropsiquiátricas apresentaram um maior número de lesões de substância branca iguais ou superiores a 6 mm de diâmetro quando comparados aos pacientes portadores de lúpus sem manifestações neuropsiquiátricas ($p=0,028$). Todos os pacientes portadores de lúpus apresentaram níveis aumentados de proteína S100B no soro quando comparados aos controles. Os pacientes portadores de lúpus e com manifestações neuropsiquiátricas apresentaram aumento significativo no nível sérico da proteína S100B quando comparados aos pacientes portadores de lúpus sem manifestações neuropsiquiátricas e controles ($p < 0,0001$). Encontrou-se correlação entre o grau de atividade do lúpus, determinado pelo índice de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI), e o número de lesões de substância branca iguais ou superiores a 6 mm de diâmetro ($p=0,0082$).

Palavras-chaves: proteína S100B, lúpus eritematoso sistêmico, Ressonância Magnética.

INTRODUÇÃO

A proteína S100B é uma proteína ligante de cálcio de 21kDa expressa e secretada por astrócitos (para revisão, veja Donato 2001). Muitos estudos sugerem uma ação intracelular desta proteína, particularmente, na regulação do citoesqueleto e do ciclo celular. Outros estudos também apontam a importância do papel extracelular desta proteína. A proteína S100B extracelular estimula a proliferação da glia, a manutenção dos neurônios e o crescimento de neuritos em culturas celulares. Por outro lado, altas concentrações da proteína S100B induz apoptose de neurônios e astrócitos.

Níveis aumentados da proteína S100B no soro e líquido cefalorraquidiano têm sido utilizados como marcadores de lesões cerebrais possivelmente induzidas por reação ou morte glial. Um estudo preliminar demonstrou níveis aumentados da proteína S100B no soro de pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) com lesões neurológicas (Portela e cols. 2001).

Recentemente, as concentrações da proteína S100B no SNC e no soro começaram a ser avaliadas nos transtornos neuropsiquiátricos como um possível indicador de dano cerebral em vários transtornos neuropsiquiátricos (Manev & Manev, 2001; Lara e cols. 2001). A maioria destes estudos relatam um aumento central e periférico nos níveis da proteína S100B em vários transtornos. O aumento no nível da proteína S100B apresenta correlação com o grau de severidade de infarto agudo isquêmico (Missler e cols. 1997), com a doença de Alzheimer (Griffin e cols. 1989) e com a evolução da esclerose múltipla (Lamer e cols. 1995). Nos transtornos psiquiátricos, o aumento na concentração da proteína S100B foi descrito em pacientes esquizofrênicos (Wiesmann e cols. 1999), com depressão melancólica (Rothermundt e cols. 2001) e mania bipolar (Machado-Vieira e cols., dados ainda não publicados).

A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) são consideradas ferramentas úteis na detecção de déficits neurológicos focais nos pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas (Sibbitt e cols. 1989). A RM produz imagens anatômicas cerebrais de qualidade superior e normalmente revela lesões como edema, infarto e hemorragias enquanto a TC parece ser mais sensível na detecção de atrofia cerebral e fraturas no crânio (Yang e cols. 1993). Entre 25 e 80 % dos pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas que possuem uma TC normal apresentam alterações na RM (Wallace & Metzgev, 1995). Não existem achados específicos na RM que confirmem o diagnóstico de lupus com alterações no SNC (Cauli e cols. 1994). Três padrões de lesões na RM são freqüentemente encontrados nos pacientes portadores de lupus com alterações neuropsiquiátricas: (1) grandes áreas de infarto, (2) múltiplas áreas de aumento de intensidade de sinal, e (3) aumento de intensidade de sinal na substância cinzenta que se resolvem em duas ou três semanas após o evento agudo (Kozora e cols. 1998, Kao e cols. 1999).

A tomografia por emissão de fóton único (SPECT) é utilizada para determinar o fluxo sanguíneo cerebral (Wallace & Metzgev, 1995). Dois padrões de alteração no SPECT são encontrados nos pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas: (1) defeitos focais e (2) hipoperfusão simétrica (Carbotte e cols. 1992). As anormalidades de perfusão observadas no SPECT em pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas são mais comuns no trajeto da artéria cerebral média afetando o lobo parietal (65-80%), lobo frontal (57-65 %) bem como o lobo temporal (46-57 %) e os núcleos da base (12-30 %). O SPECT possui a desvantagem de não ser eficiente como instrumento único, e normalmente deve ser usado em conjunto com a RM para ser interpretado (Sibbitt e cols. 1999).

Vários estudos determinam que as manifestações neuropsiquiátricas, especialmente as focais, indicam um prognóstico ruim, danos permanentes, ou morte precoce nos pacientes portadores de lupus (Karassa e cols. 2000). Informações sobre a correlação entre

a clínica, os achados laboratoriais com os resultados da neuroimagem nos pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas ainda não está bem estabelecido (Holman, 1993). Uma associação positiva entre anticorpos séricos contra uma proteína astrocitária específica, a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e com pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas foi relatada por Sanna e cols. 2000, sugerindo um envolvimento glial na fisiopatologia do lupus.

Neste presente estudo nosso objetivo foi correlacionar os níveis da proteína S100B no soro e no líquido com os achados da RM e do SPECT nos pacientes portadores de lupus com e sem manifestações neuropsiquiátricas.

MATERIAL E MÉTODO

Noventa e um pacientes (noventa mulheres e um homem) entre 18 e 73 anos, preenchendo pelo menos quatro dos critérios da Associação Americana de Reumatismo (ARA) para a classificação de lúpus eritematoso sistêmico, foram examinados no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS-Brasil. O estudo foi aceito pelo Comitê Ético do Hospital e todos os pacientes assinaram um consentimento informado antes da realização de qualquer procedimento. A Nomenclatura e Definição de Casos para as Síndromes do lúpus neuropsiquiátrico determinados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foram utilizados para diagnosticar as manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes deste estudo. Os pacientes foram divididos em três grupos:

Grupo 1: Dezenove pacientes portadores de lúpus com manifestações neuropsiquiátricas severas (convulsões, déficits neurológicos focais, estados confusionais agudos, transtornos de humor, entre outros).

Grupo 2: Trinta e seis pacientes portadores de lúpus sem sinais de lesões focais do sistema nervoso central.

Grupo 3: Trinta e um voluntários hígidos pareados por sexo e idade, os quais realizaram dosagem sérica da proteína S100B.

A história clínica de cada paciente foi revisada. O grau de atividade da doença foi determinado pelo Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI), um índice padrão de atividade da doença Segunda Bombardier e cols. 1992. Uma avaliação neuropsiquiátrica completa foi realizada utilizando o DSM-IV por um profissional qualificado. O diagnóstico de lúpus com manifestações neuropsiquiátricas foi aceito somente quando todas as outras possíveis causas de alteração no SNC (infarto do miocárdio, hipertensão, falência renal, medicação, entre outras) foram excluídas.

DOSAGEM DA PROTEÍNA S100B

Doze amostras de sangue foram coletadas de pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas, trinta e seis amostras de pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas e trinta e uma amostras de controles.

Amostras de sangue de adultos foram coletadas sem anticoagulante através de punção venosa. O soro foi obtido através de centrifugação a 3000 rpm por 5 minutos e, em seguida, as amostras foram congeladas a -70°C e mantidas a esta temperatura até a análise. Amostras de líquido de cinco pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas e de cinco controles pareados foram coletadas e mantidas congeladas a -70°C até a análise.

Os níveis da proteína S100B no soro e líquido foram medidos utilizando-se um método imunoluminométrico monoclonal (LIA-mat® Sangtec®100 – Sangtec Medical, Bromma, Sweden) em um luminômetro Lumat LB9507 (EG&G Berthold). Aliquotas de $100\ \mu\text{l}$ de soro foram diluídas em $100\ \mu\text{l}$ de albumina de soro bovino (BSA) em tubos testes fornecidos pelo kit. Estes tubos já apresentavam-se revestidos por anticorpos anti-proteína S100B (três anticorpos monoclonais SMST 12, SMSK 25 e SMSK 28). Depois de uma hora de incubação, os tubos foram lavados com solução tampão, e $200\ \mu\text{l}$ de um anticorpo marcado com isoluminol foram adicionados em cada tubo. Após duas horas de incubação, período no qual o anticorpo liga-se a proteína S100B imobilizada, o traçado não ligado foi lavado e o anticorpo residual foi medido em um luminômetro. Automaticamente foi computada uma curva. Todas as dosagens foram realizadas dentro do mesmo experimento. A curva padrão para a proteína S100B era linear a $20\ \mu\text{l}$ e as variações dos valores duplicados ficaram dentro dos 5 %.

RM

Treze pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas e dez pacientes portadores de lupus sem manifestações neuropsiquiátricas realizaram o exame de Ressonância Magnética (RM) entre um até sete dias após a avaliação clínica. Os exames de RM foram realizadas num equipamento de 1.5 T whole-body (Sigma Horizon LX; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) equipado com . Realizamos as imagens de RM utilizando a seqüência T1 spin-echo transversal e sagital (tempo de repetição msec/echo time msec 500/8, dois sinais adquiridos, matriz 256 X 192, espessura do corte 5 mm e interception gap 2.5 mm); seqüência T2 fast spin-echo transversal e sagital (tempo de repetição msec/echo time msec 3000/105, dois sinais adquiridos, matriz 320 X 192, espessura do corte 5 mm e interception gap 2.5 mm) e seqüência FLAIR transversal e sagital (tempo de repetição msec/echo time msec 9002/126, Ti 2200 msec, espessura do corte 5 mm e interception gap 2.5 mm). Na seqüência T1, em todos os pacientes, foi utilizado contraste com gadolínio (Guerbet, France), na dosagem 0,2 ml/kg. As imagens foram avaliadas de acordo com a presença ou ausência dos seguintes achados radiológicos: (1) lesões com aumento de intensidade de sinal na substância branca no tronco cerebral, núcleos da base, hemisférios cerebrais ou cerebelo, (2) lesões com aumento de intensidade de sinal na substância cinzenta, (3) grandes áreas de infarto e o tamanho de cada lesão de substância branca no seu maior diâmetro. Todos os exames de RM foram interpretados por dois radiologistas independentes. Os exames também foram examinados quanto a presença de anormalidades de sinal e atrofia cerebral. Anormalidades de sinal foram analisadas em número, localização e diâmetro. Toda RM que apresentou lesões no parênquima cerebral foi considerada com RM positiva. As lesões de substância branca foram divididas em pequenas (< 6 mm) ou grandes (\geq 6 mm) de acordo com Taccari e cols. 1994.

SPECT

Treze pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas e nove pacientes portadores de lupus sem manifestações neuropsiquiátricas realizaram o SPECT entre um até sete dias após a avaliação clínica. O SPECT foi realizado em um equipamento a GE STARLAN 4000i equipado com software GENIE versão 2.5. O radiofármaco utilizado foi o ^{99m}Tc -ECD (dímero de etileno cisteinato), 740 MBq administrado entre 10-15 minutos antes do exame. A aquisição foi feita em uma matriz 64x64 matrix com 64 imagens adquiridas em 20 segundos cada, em um arco 360 °. Filtros Hanning and Rumper foram utilizados. O processamento das imagens foi realizado utilizando-se de um HP Kayak XU. As imagens dos SPECTs foram analisadas por dois cintilografistas independentes os quais eram cegados para o estado clínico dos pacientes. Achados positivos foram definidos como fluxo sanguíneo cerebral heterogêneo com hipoperfusão focal ou assimetria visível.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados usando A-NOVA one-way para as variáveis contínuas e o teste do Qui-quadrado para a variável categórica (Norusis M-1983, SPSS-X Advanced Statistic Guide, Mc Graw Hill, Chicago, USA). A correlação entre o SLEDAI e o número de lesões de substância branca foi realizada utilizando-se ao teste de correlação de Spearman. O nível de significância utilizado foi ($p=0,05$). Os resultados da dosagem sérica da proteína S100B foram convertidos para a escala logarítmica.

RESULTADOS

A média de idade dos cinquenta e cinco pacientes analisados foi de 38,6 anos (DP=12,5). Os controles apresentaram a média de idade de 36,8 anos (DP=11,6). Não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto às idades. Nos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas, o índice SLEDAI variou de 8 a 42, média 21,7 (DP=11,8) enquanto nos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas o SLEDAI variou de zero a 14, média 5,2 (DP= 4,8). Os dados clínicos encontram-se descritos na Tabela 1.

O nível médio da proteína S100B no sangue dos pacientes portadores de lupus com e sem manifestações neuropsiquiátricas foi de 0,279 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,396) e nos controles foi 0,057 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,062). No grupo 1, o nível da proteína S100B variou de zero a 0,30 $\mu\text{g/l}$, média 0,481 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,596), enquanto no grupo 2 este nível variou de zero a 0,16 $\mu\text{g/l}$, média 0,211 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,284). Houve diferença significativa entre os níveis da proteína S100B no soro dos pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas quando comparados aos pacientes portadores de LES sem manifestações neuropsiquiátricas. ($p=0.0538$). Nos controles, o nível da proteína S100B no soro variou de zero a 0,133 $\mu\text{g/l}$, média 0,057 $\mu\text{g/l}$ (DP=0,062). Comparando todos os grupos, houve diferença significativa nos níveis da proteína S100B no soro ($p < 0.0001$). A figura 1 demonstra os níveis da proteína S100B no soro.

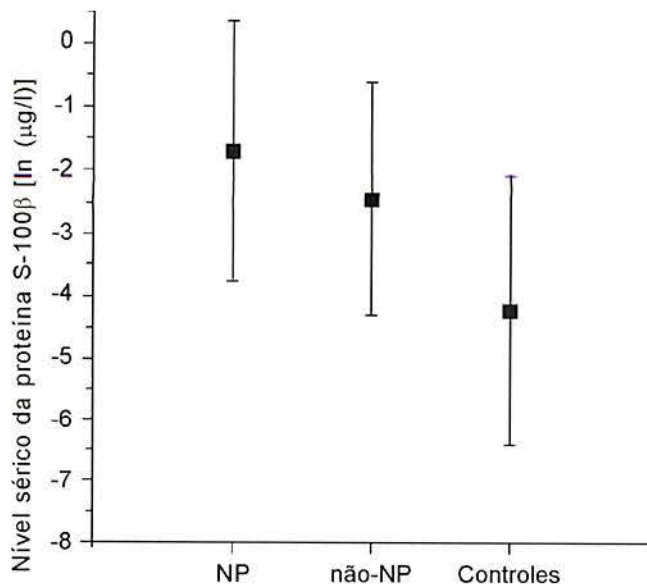


Figura 1: Nível sérico da proteína S-100β em pacientes e controles.
 NP: pacientes com lupus e sintomas neuropsiquiátricos.
 não-NP: pacientes com lupus e sem sintomas neuropsiquiátricos.

ACHADOS NA NEUROIMAGEM

As imagens de Ressonância Magnética demonstraram achados anormais em 15 (65,2 %) dos 23 pacientes analisados, 9 (69,2 %) dos 13 pacientes pertencentes ao grupo 1 e 6 (60 %) dos 10 pacientes pertencentes ao grupo 2. A anormalidade mais comumente observada foi a presença de lesões subcorticais de substância branca, as quais foram encontradas em 15 pacientes (65,2 %). Nós também encontramos, em 2 dos 23 pacientes analisados, infartos nos lobos temporal e occipital (8,7 %).

O número total de lesões de substância branca variou de zero a 16 lesões, média 2,9 lesões (DP=4,0). O número de lesões de substância branca no grupo 1 variou de zero a 16 lesões, média 3,6 lesões por paciente (DP=4,5). O número de lesões de substância branca no grupo 2 variou de zero a 11 lesões, média 2,1 lesões por paciente (DP=3,3). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao número total de lesões.

O número de lesões de substância branca menores a 6 mm de diâmetro variou de zero a 13, média 1,9 lesões (DP=3,3). O número destas lesões no grupo 1 variou de zero a 13 lesões, média 2,8 lesões (DP=4,3), enquanto no grupo 2 o número destas lesões variou

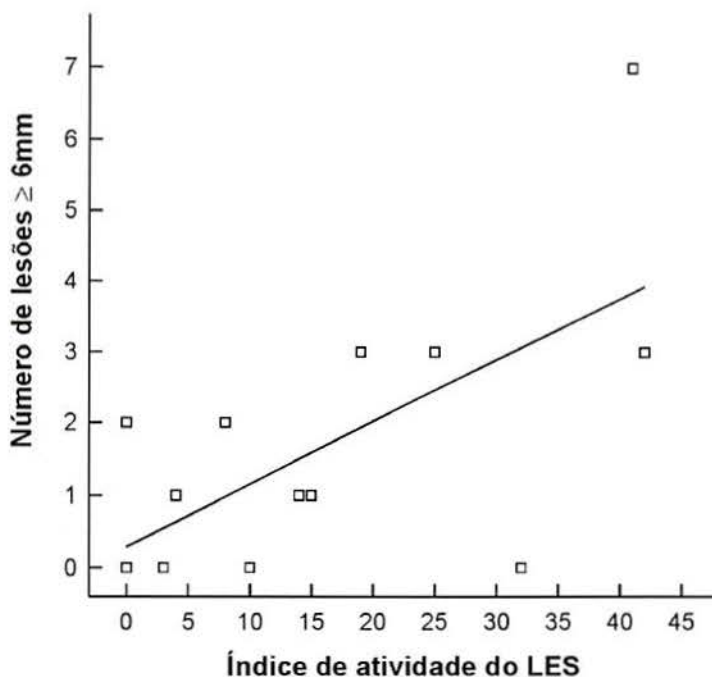


Figura 3: Correlação entre o número de lesões iguais ou maiores que 6 mm e o índice de atividade do lupus (SLEDAI).

Os achados do SPECT foram anormais (com áreas de hipoperfusão) em 11 (47,8 %) dos 23 pacientes portadores de lupus, 8 (61,5 %) dos 13 pacientes do grupo 1 e 3 (33 %) dos 9 pacientes do grupo 2. Os lobos parietal, frontal e occipital foram as áreas do SNC mais comumente envolvidas. Em 5 dos 13 pacientes portadores de lupus (38,4 %) as anormalidades estiveram presentes tanto na RM quanto no SPECT. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos achados do SPECT. A sensibilidade do SPECT neste estudo foi 61,5 % e a especificidade 66,7 %.

Tabela 1: Resultados da RM, SPECT, proteína S100B e índice SLEDAI.

	NP		Não-NP	
	Média	DP	Média	DP
Idade (anos)	41.7	14.8	38.5	12.8
NLSB	3.6	4.5	2.1	3.3
SPECT	0.6	0.5	0.3	0.5
Proteína S100B soro ($\mu\text{g/l}$)	0.482	0.596	0.212	0.284
SLEDAI	21.7	11.8	5.2	4.8
LSB (< 6 mm)	2.8	4.3	3.0	3.0
LSB (\geq 6 mm)	2.3	2.0	0.5	0.8
DTLSB (mm)	34.4	29.0	12.1	16.8
DMLSB (mm)	8.2	7.0	3.4	0.7

NPSLE: pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas.

Não-NP: pacientes portadores de lupus sem manifestações neuropsiquiátricas.

NLSB: número de lesões de substância branca.

DTLSB: diâmetro total das lesões de substância branca.

DMLSB: diâmetro médio das lesões de substância branca.

ND: não disponível.

DISCUSSÃO

Neste estudo, nós sugerimos que o aumento nos níveis da proteína S100B no soro de pacientes portadores de LES com manifestações neuropsiquiátricas possa estar associado com dano ou degeneração neuronal. Estes resultados de acordo com os nossos achados prévios (Portela e cols. 2001). Estas alterações e as alterações observadas nos níveis da proteína GFAP no soro (Sanna e cols. 2000), apontam para um provável envolvimento dos astrócitos no lupus eritematoso sistêmico.

As anormalidades da RM no lupus eritematoso sistêmico com ou sem envolvimento do SNC incluem atrofia cerebral e hiperintensidades de substância branca (Kozora e cols. 1998). As possíveis etiologias para este aumento anormal de intensidade de sinal incluem edema, infiltrados inflamatórios ou gliose (Zimmerman e cols. 1986). Neste estudo, a MR detectou achados anormais em 65,2 % dos vinte e três pacientes. Este achado é consistente com o estudo realizado por Chinn e cols. em 1992, os quais observaram que 63,8 % das RM obtidas de pacientes portadores de lupus eram anormais. Neste presente estudo, encontramos uma prevalência de 69,2 % de RM anormais em pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas enquanto Karassa e cols. em 2000, encontrou 81 % de exames anormais. Neste presente estudo, a anormalidade mais comumente encontrada nos pacientes portadores de lupus e detectadas pela RM, foi a presença de lesões de substância branca (LSB). O número de LSB variou de zero a 16, média 2,9 lesões (DP=4,0). Nos pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas o número de LSB/paciente foi 3,6 (DP=4,5), enquanto nos pacientes portadores de lupus sem manifestações neuropsiquiátricas o número de LSB/paciente foi 2,1 (DP=3,3). Neste estudo o número de LSB/paciente foi mais baixo que o número descrito por Kozora e cols. em 2000. Kozora e cols. em 2000 encontraram 4,9 lesões como número médio de lesões de substância branca no mesmo grupo de pacientes. Não houve diferença

entre o número de lesões entre os pacientes portadores de lupus com ou sem manifestações neuropsiquiátricas.

Os pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas apresentam maior número de lesões de substância branca maiores (iguais ou maiores que 6 mm) quando comparados ao pacientes portadores de lupus sem manifestações neuropsiquiátricas ($p=0.028$). O tamanho médio das LSB/paciente nos pacientes portadores de lupus com manifestações neuropsiquiátricas foi 37,4 mm (DP=29,0), enquanto o tamanho médio destas lesões nos pacientes portadores de lupus sem manifestações neuropsiquiátricas foi 12,1 mm (DP=16,8).

A prevalência destas lesões é consistente descritos na literatura (Kozora e cols. 2000). Em estudos prospectivos, a prevalência e severidade das lesões de substância branca identificadas na RM cerebral parece aumentar em associação com a idade, hipertensão, doença cerebrovascular, diabetes, fumo, hipercolesterolemia e enxaqueca. Adicionalmente, as lesões de substância branca ocorrem em até 10 % da população saudável com idade inferior a 50 anos e sem fatores de risco, e em até 30 % de indivíduos saudáveis com idade acima de 60 anos e sem outros fatores de risco (Jarek e cols. 1994, Fazekas e cols. 1989).

Neste presente estudo as imagens do SPECT não diferiram entre os pacientes portadores de lupus com ou sem manifestações neuropsiquiátricas. Sabbadini e cols. 1999 também não encontrou diferença na frequência nem nas áreas cerebrais envolvidas nestes pacientes. Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a proteína S100B no soro seja um marcador útil de lesão cerebral induzida pelo lupus eritematoso sistêmico. Entretanto, o número de pacientes investigados neste estudo é pequeno e os achados devem ser interpretados com cautela. Estudos adicionais com maior número de pacientes são necessários para replicar estes resultados e definir o papel da elevação dos níveis da

proteína S100B no soro nos mecanismos patofisiológicos da função neuronal, captação e metabolismo de neurotransmissores, íons e fatores de crescimento, os quais podem estar relacionados com as lesões cerebrais induzidas pelo lupus eritematoso sistêmico.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Marcelo Folgieri e ao Renato Cunha pelos comentários e auxílio com a análise das imagens. As imagens foram obtidas no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Mãe de Deus.

REFERÊNCIAS

1. ACR AD HOD COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 599-608.
2. AURELL A, ROSENGREN, LE, KARLSSON B, OLSSON JE, ZBORNIKOVA V, HAGLID K. Determinations of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-1258.
3. BARGER SW, VAN ELDIK LJ. S100B stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. *J Biol. Chem.* 1992; 267: 9689-9694.
4. BOMBARDIER C, GLADMANN DD, UROWITZ MB, et al: Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35: 630-640.
5. CARBOTTE RR, DENBURG SD, DENBURG JA, NAHMIAS C, GARNETT ES. Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55: 1054-1059.
6. CAULI A, MONTALDO C, PELTZ MT, NURCHIS P, SANNA G, GARAU P, PALA R, PASSIU G, MATHIEU A. Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clinical Rheumatology* 1994; 13: 615-618.
7. CHINN RJS, WILKINSON MA, HALL-CRAGGS, PALEY MNJ, SHORTALL E, CARTER S, KENDALL BE, ISENBERG DA, NEWMAN SP, HARRISON MJG. Magnetic resonance

imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 36-40.

8. COCHIA D. Immunocytochemical localization of S-100 protein in the brain of adult rat : *Cell Tissue Research* 1981; 214: 529-534.
9. DONATO R. Functional roles of S 100 proteins, calcium-binding proteins of EF-hand type. *Biochim. Biophys. Acta* 1450: 191-231.
10. FAGNART OC, SINDIC CJM, LATERRE C: Particle counting immunoassay of S-100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* 1988; 34: 1387-1391.
11. FAZEKAS F: Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989; 29: 164-168.
12. GLADMAN D, GINZLER E, GOLDSMITH C, FORTIN P, LIANG M, UROWITZ M, BACON P, BOMBARDIERI S, HANLY J, HAY E, ISENBERG D, JONES J, KALUNIAN K, MADDISON P, NIVED O, PETRI M, RICHTER M, SNCHEZ-GUERRERO J, SNAITH M, STURFELT G, SYMMONS D, ZOMA A. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39: 363-369.
13. GRIFFIN WST, STANLEY LC, LING C, WHITE L, Mc LEOD W, PERROT LJ, WHITE III CL, ARAOZ C. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 7611-7615.

14. HEIZMANN CW: Ca²⁺ binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochem Research* 1999; 24: 1097-1110.
15. HOLMAN BL: Functional imaging in systemic lupus erythematosus: an accurate indicator of central nervous system involvement? *Arthritis and Rheumatism* 1993; 36: 1193-1195.
16. JAREK M, WEST SG, BAKER MR, RAK KM. Magnetic resonance in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 37: 1609-1613.
17. KAO CH, LAN JL, CHANGLAI SP, LIAO KK, YEN RF, CHIENG PU. The role of FDG-PET, HMPAO-SPECT and MRI in the detection of brain involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999; 26: 129-134.
18. KARASSA FB, IOANNIDIS JPA, 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. *American Journal of Medicine* 2000; 109: 628-634.
19. 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 over central nervous system disease. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41: 41-47.
20. LAMERS KJB, VAN ELGELEN BGM, GABREOLS FJM, HOMMER OR, BORM GF, WEVETS RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 92:247-251.

21. LARA DR, GAMA CS, BELMONTE-DE-ABREU P, PORTELA LVC, GONÇALVES CA, FONSECA M, HAUCK S, SOUZA DO. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J.Psychiat. Res.* 2001; 35:11-14.
22. MACHADO-VIEIRA R, LARA DR, PORTELA LVC, GONÇALVES CA, SOARES JC, KAPCZINSKI F, SOUZA DO. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. Data not published.
23. MICHETTI F, MASSARO A, RUSSO G, et al: The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the central nervous system. *J Neurol Sci* 1980; 44: 259-263.1980; 44: 259-263.
24. MISSLER U, WEISMANN M, FRIEDRICH C, KAPS M: S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
25. NYGAARD O, LANGBAKK B, ROMNER B. Age-and Sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 541-543.
26. PERSSON L, HÄRDEMARK HG, GUSTAFSSON J, RUNDSTROM G, MENDELHARTVIG I, ESSCHER T, PAHLMAN S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911-918.
27. ROTHERMUNDT M, AROLT V, WIESMANN M, MISSLER U, PETERS M, RUDOLF S, KIRSCHNER H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord* 2001; 66:89-93.

28. SABBADINI MG, MANFREDI AA, BOZZOLO E, FERRARIO L, RUGARLI C, SCORZA R, ORIGGI L, VANOLI M, GAMBINI O, VANZULLI L, CROCE D, CAMPANA A, MESSA C, FAZIO F, TINCANI A, ANZOLA G, CATTANEO R, PADOVANI A, GASPAROTTI R, GERLI R, QUARTESAN R, PICCIRILLI M, FARSI A, EMMI E, DOMENEGHETTI M, PICCINI C, MASSACESI L, PUPI A, DE CRISTOFORIS M, DANIELI M, CANDELA M, FRATICELLI P, BARTOLINI M, SALVOLINI U, DANIELI G, PASSALEVA A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999, 8: 11-19
29. 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; 8: 573-583.
30. SCHAFFER BW, HEIZMANN CW: The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem. Sci* 1996, 21: 134-140.
31. SIBBITT Jr WL, SIBBITT RR, GRIFFEY RH, ECKEL C, BANKHURST AD. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Disease* 1989; 48: 1014-1022.
32. SIBBITT Jr WL, SIBBITT RR, BROOKS WM: Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 2026-2038.

33. TACCARI E, SCAVALLI AS, SPADARO A, et al: Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:23-28.
34. TAN EM, COHEN AS, FRIES JE, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982; 25: 1271-1277.
35. YANG WT, DALY BD, LI EK, HUTCHINSON R. Cranial computed tomography in the assessment of neurological complications in critically patients with systemic lupus erythematosus. *Anaesthesia and Intensive Care* 1993; 21:400-404.
36. WALLACE DJ, METZGEV AL: Systemic Lupus Erythematosus and Nervous System. In: Wallace DJ., Dubois,HR., editors. *Lupus Erithematosus*. Baltimore: Maryland, 1997. 5th edition, p.723-752.
37. WATERLOO K, INGEBRIGTSEN T, ROMNER B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochirurgica* 1997; 139: 26-32.
38. WIESMANN M, WANDINGER KP, MISSLER U, ECKHOFF D, ROTHERMUNDT M, AROLT V, KIRCHNER H. Elevated plasma levels of S100B protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1508-1511.
39. ZIMMER DB, CORNWALL EH, LANDAR A, SONG W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Research Bulletin* 1995; 37:417-429.
40. ZIMMERMAN RD, FLEMING CA, LEE BC, et al: Periventricular hyperintensities as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. *American Journal of Neuroradiology* 1986;146:443-450.

ANEXO I

Tabela 1: Resultados da RM, SPECT, proteína S-100 β, índice SLEDAI e avaliação neuropsiquiátrica.

	Sexo	Idade	Proteína S-100 β no soro (µg/l)	Proteína S-100 β no líquor (µg/l)	SPECT	RM	N°. de lesões ND substância branca	N°. de lesões ND substância cinzenta	SLEDAI	Avaliação neuropsiquiátrica
N P	Feminino	27	0	1.44	+	-	0	0	30	Convulsões
	Feminino	34	0.092	3.64	+	-	0	0	20	Convulsões, depressão maior, cefaléia
	Feminino	73	0.014	2.14	+	+	7	0	14	Demência
	Feminino	51	NC	NC	-	+	1	0	32	Alucinações visuais e Síndrome cerebral orgânica
	Feminino	35	NC	NC	+	+	1	0	14	Alucinações visuais e auditivas
	Feminino	24	NC	NC	+	-	0	0	8	Alucinações visuais e auditivas, Síndrome cerebral orgânica
	Feminino	34	NC	NC	-	-	0	0	10	Depressão maior, delirium, convulsões
	Feminino	68	0.146	1.11	-	+	3	0	25	Meningite, depressão maior
	Feminino	44	0.297	1.23	+	+	7	2	41	Psicose
	Feminino	48	NC	ND	-	+	6	0	8	Depressão maior, Transtorno do pânico
	Feminino	35	NC	ND	-	+	3	0	19	Coréia
	Feminino	39	2.2	ND	+	+	16	0	42	Convulsões
	Feminino	31	NC	ND	+	+	3	0	15	Convulsões
	Feminino	38	0.65	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Feminino	57	0.85	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Feminino	58	0.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Feminino	34	0.41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Feminino	35	0.39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Feminino	16	0.41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

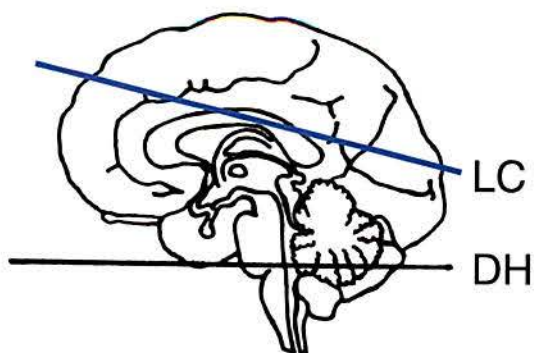
N ã o - N P	1	Feminino	56	1.67	ND	-	+	3	0	0	No alterations
	2	Feminino	37	0.134	ND	NC	-	0	0	8	Major depression
	3	Feminino	54	0.016	ND	-	+	11	2	0	No alterations
	4	Feminino	27	0.155	ND	+	+	1	0	10	No alterations
	5	Feminino	37	0	ND	-	+	3	0	0	No alterations
	6	Feminino	22	0	ND	-	+	1	0	3	No alterations
	7	Feminino	44	0	ND	+	-	0	0	4	No alterations
	8	Masculino	18	0	ND	+	-	0	0	9	No alterations
	9	Feminino	44	0.106	ND	-	+	2	0	4	No alterations
	10	Feminino	46	0.01	ND	-	-	0	0	14	No alterations
	11	Feminino	26	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	12	Feminino	21	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	13	Feminino	48	0.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	14	Feminino	22	0.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	15	Feminino	46	0.34	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	16	Feminino	35	0.22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	17	Feminino	20	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	18	Feminino	24	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	19	Feminino	32	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	20	Feminino	23	0.23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	21	Feminino	50	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	22	Feminino	40	0.52	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	23	Feminino	50	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	24	Feminino	40	0.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	25	Feminino	37	0.38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	26	Feminino	52	0.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	27	Feminino	39	0.17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	28	Feminino	45	0.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	29	Feminino	32	0.43	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	Feminino	30	0.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	31	Feminino	27	0.22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	32	Feminino	55	0.08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	33	Feminino	33	0.38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	34	Feminino	35	0.09	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	35	Feminino	47	0.26	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	36	Feminino	50	0,144	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

CONTROLES	1	Feminino	27	0.045	2.92	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2	Feminino	43	0.006	1.95	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	3	Feminino	57	0	3.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	Feminino	37	0.081	2.57	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5	Feminino	39	0.133	3.60	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	6	Feminino	30	0.027	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	7	Feminino	31	0.053	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	8	Masculino	18	0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	9	Feminino	30	0.009	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	10	Feminino	37	0.014	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	11	Feminino	22	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	12	Feminino	47	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	13	Feminino	44	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	14	Feminino	21	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	15	Feminino	28	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	16	Feminino	50	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	17	Feminino	22	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	18	Feminino	48	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	19	Feminino	35	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	20	Feminino	30	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	21	Feminino	40	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	22	Feminino	25	0.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	23	Feminino	44	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	24	Feminino	30	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	25	Feminino	37	0.18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	26	Feminino	42	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	27	Feminino	47	0.05	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	28	Feminino	36	0.09	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	29	Feminino	33	0.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	Feminino	24	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	31	Feminino	41	0.04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

CTLQ	1	Feminino	43	ND	2.920	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2	Feminino	56	ND	1.950	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	3	Feminino	48	ND	3.320	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	Feminino	18	ND	2.570	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5	feminino	68	ND	3.604	ND	ND	ND	ND	ND	ND

NP: pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com manifestações neuropsiquiátricas, não-NP: pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico sem manifestações neuropsiquiátricas, NC: não coletado, ND: não disponível. CT LQ: indivíduos controle para dosagem da proteína S-100 B no liquor.

ANEXO II

**1a**

DH = Linha de base DH Reid
LC = Linha do corte

Extraído de: Kretchmann, H.J.,
Weinrich, W. *Cranial Neuroimaging
and Clinical Neuroanatomy.
Magnetic Resonance Imaging and
Computed Tomography. 2ª ed,
Thieme, New York, 1992. 375 p.*

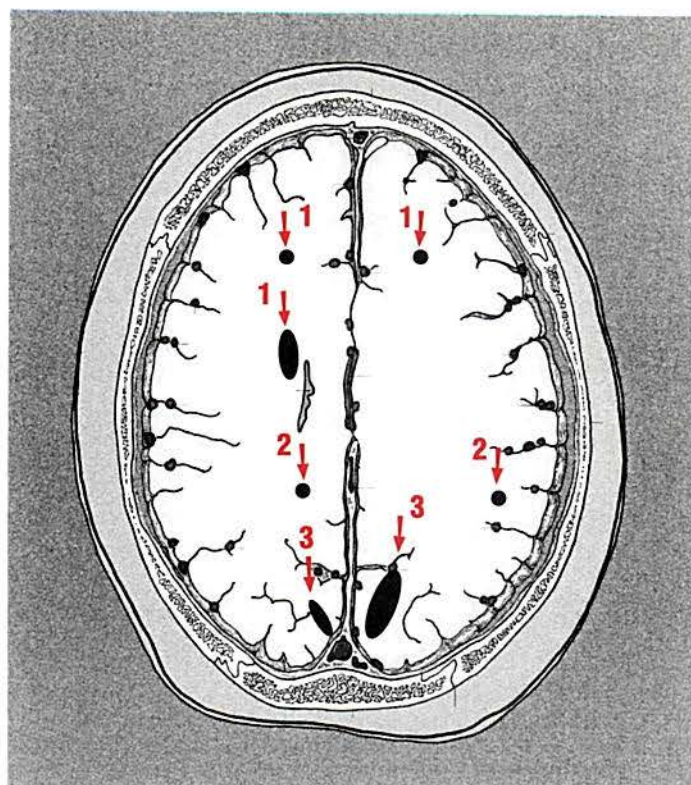
**1b**

Figura 1: S.V. ♀, 45 anos.

Paciente com lúpus eritematoso
neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
alucinações visuais e psicose.

a. Esquema do plano de corte.

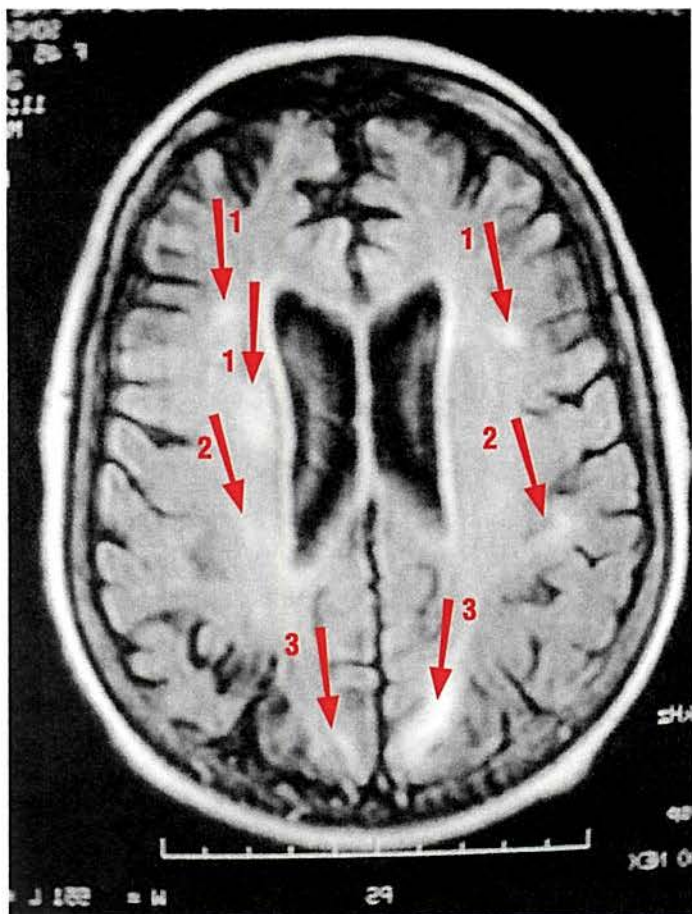
b. Corte anatômico correspondente
ao corte da RM.

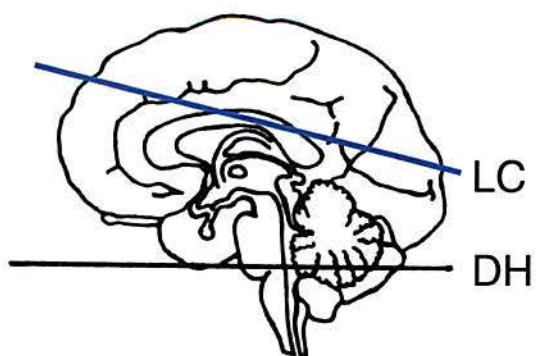
c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

Flechas 1 = lesões subcortiais de
substância branca no lobo frontal
do hemisfério direito e esquerdo.

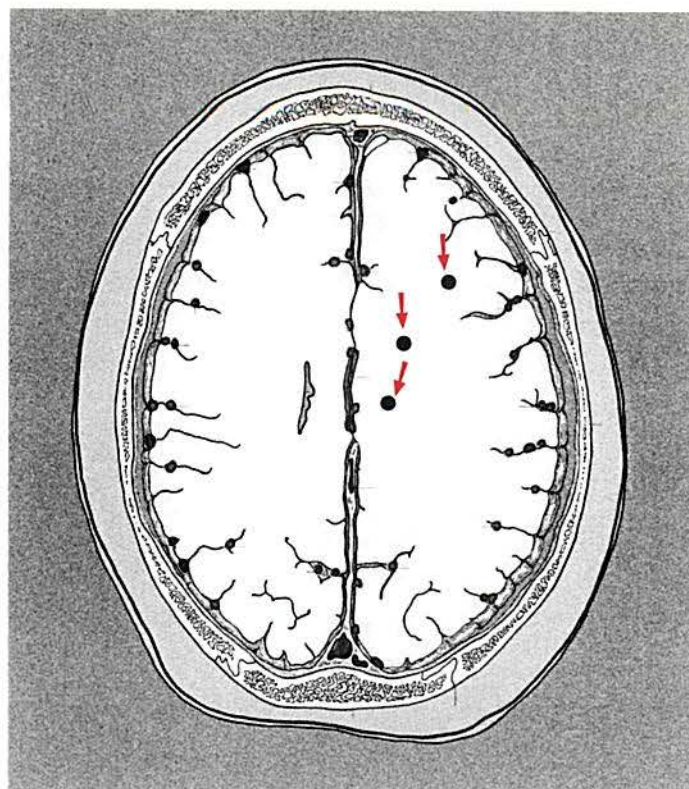
Flecha 2 = lesão subcortical de
substância branca no lobo parietal
do hemisfério direito e esquerdo.

Flechas 3 = infarto do lobo occipital
bilateral.

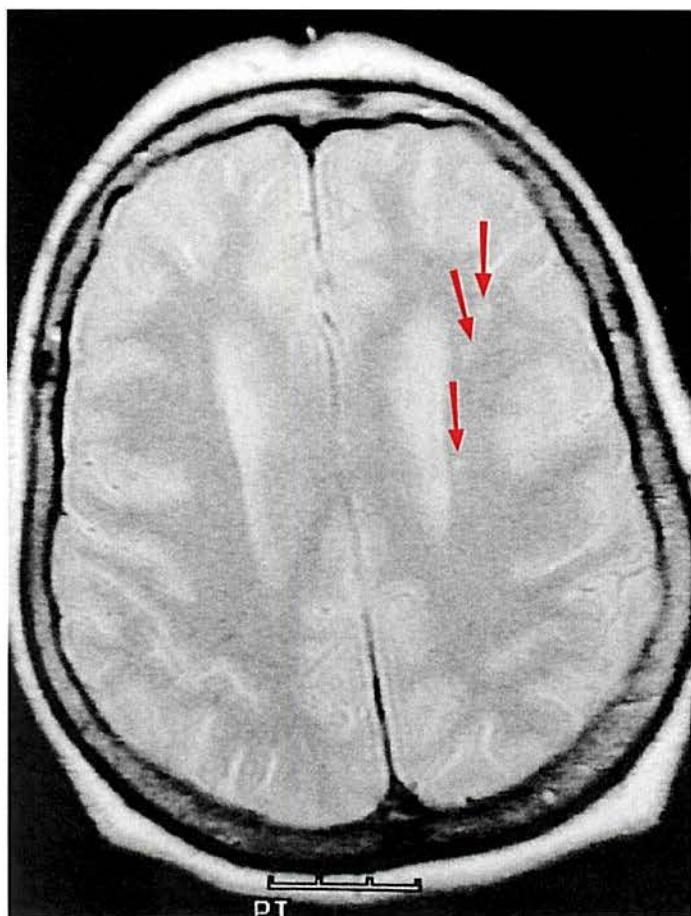
**1c**



2a



2b



2c

Figura 2: J.S. ♀, 73 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

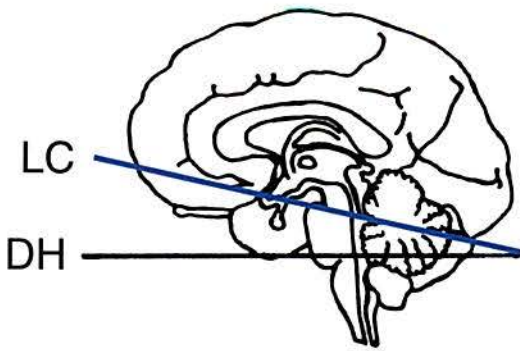
Alterações neuropsiquiátricas:
demência.

a. Esquema do plano de corte.

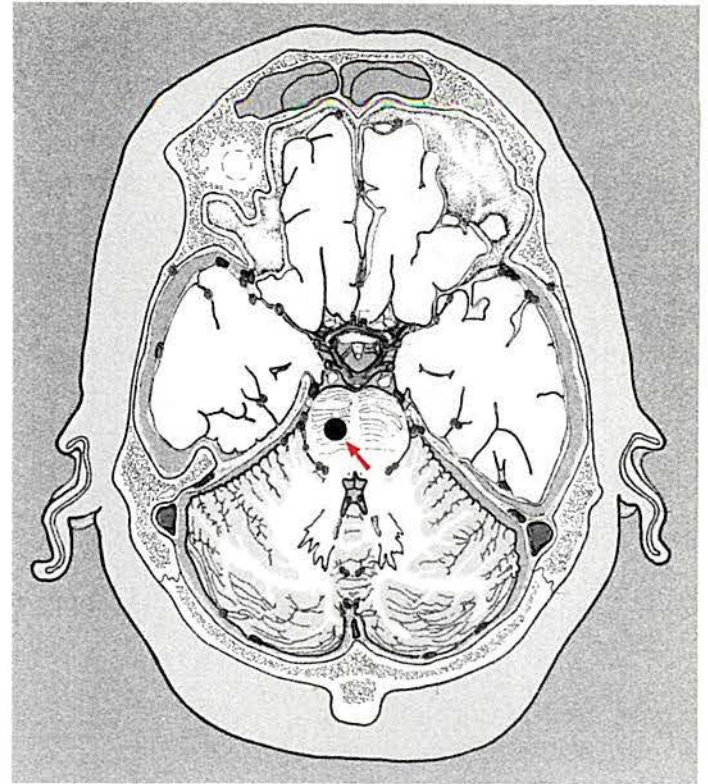
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência dp.

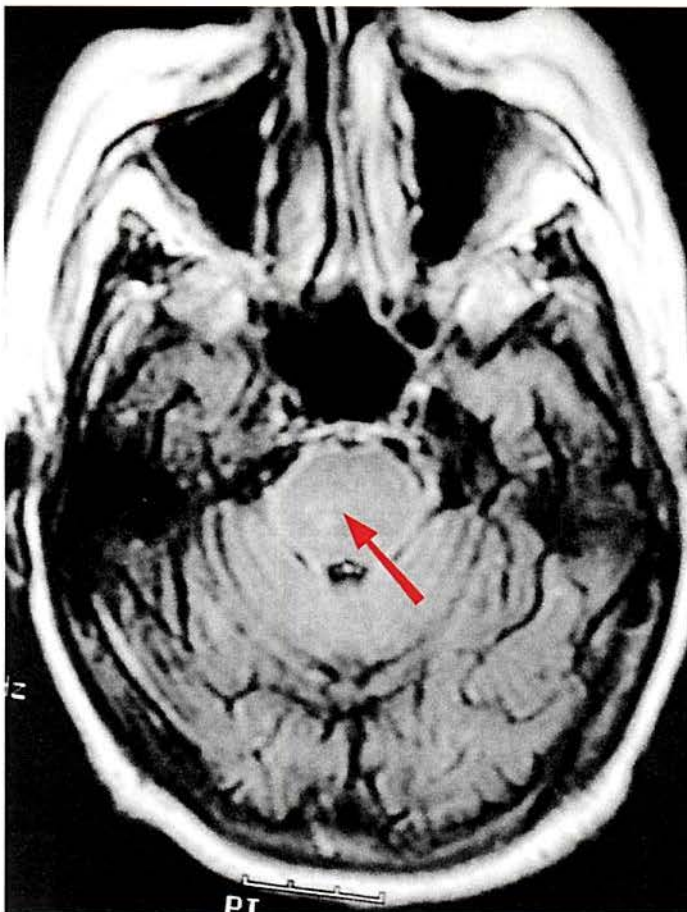
Flechas = lesões subcorticiais de substância branca no lobo frontal do hemisfério esquerdo.



3a



3b



3c

Figura 3: J.S. ♀, 73 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

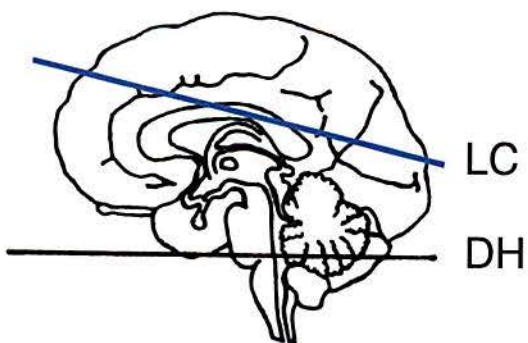
Alterações neuropsiquiátricas:
demência.

a. Esquema do plano de corte.

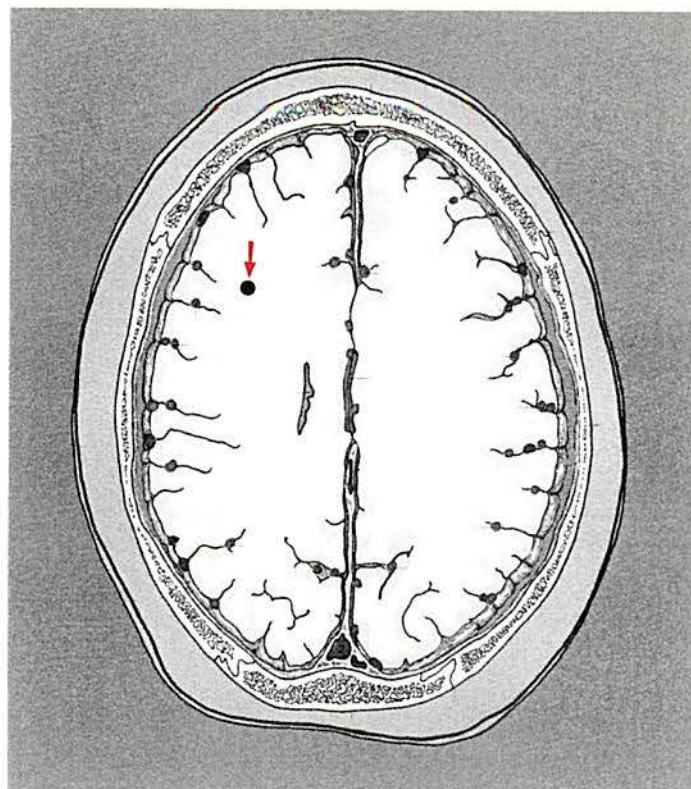
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

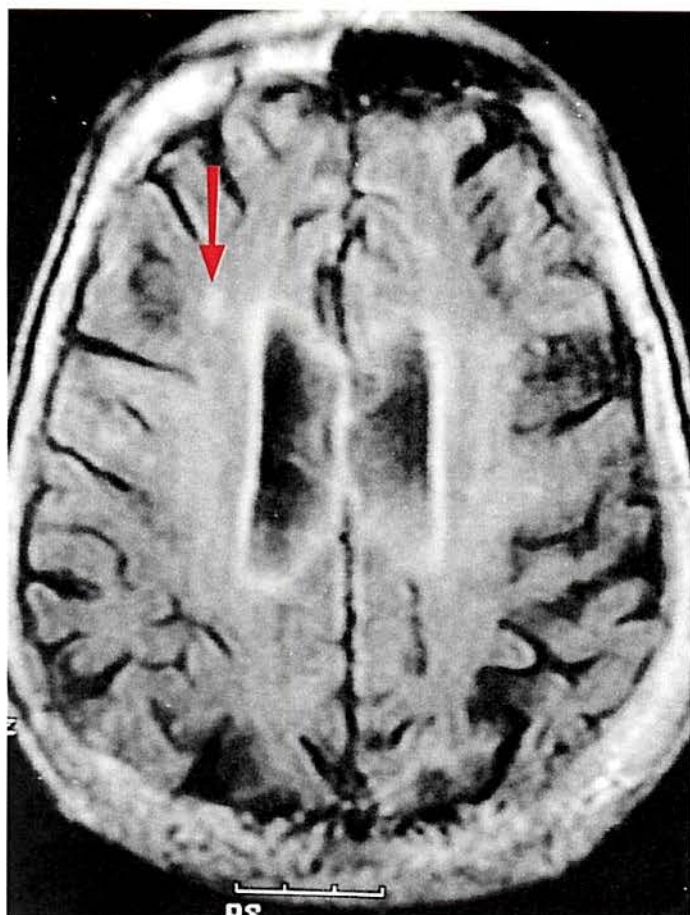
Flecha = lesão de substância branca na ponte



4a



4b



4c

Figura 4: L.L. ♀, 68 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
meningite e depressão maior.

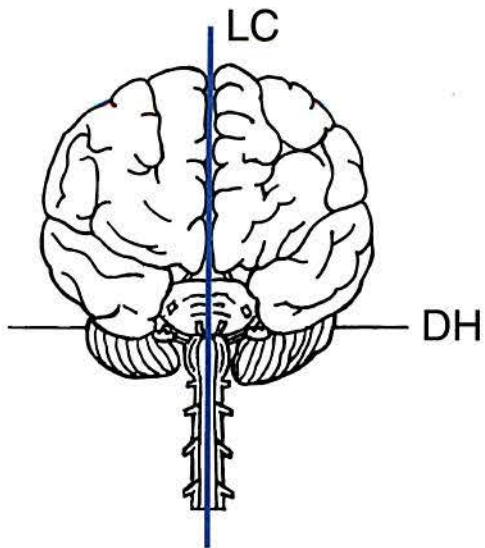
a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

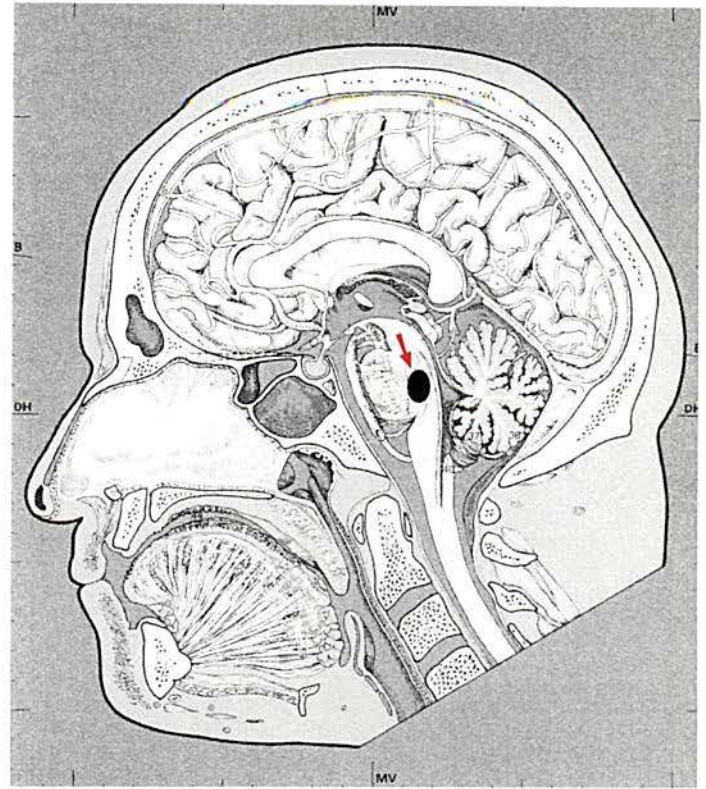
c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão subcortical de substância

branca no lobo frontal ao hemisfério direito.



5a



5b

Figura 5: L.L. ♀, 68 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

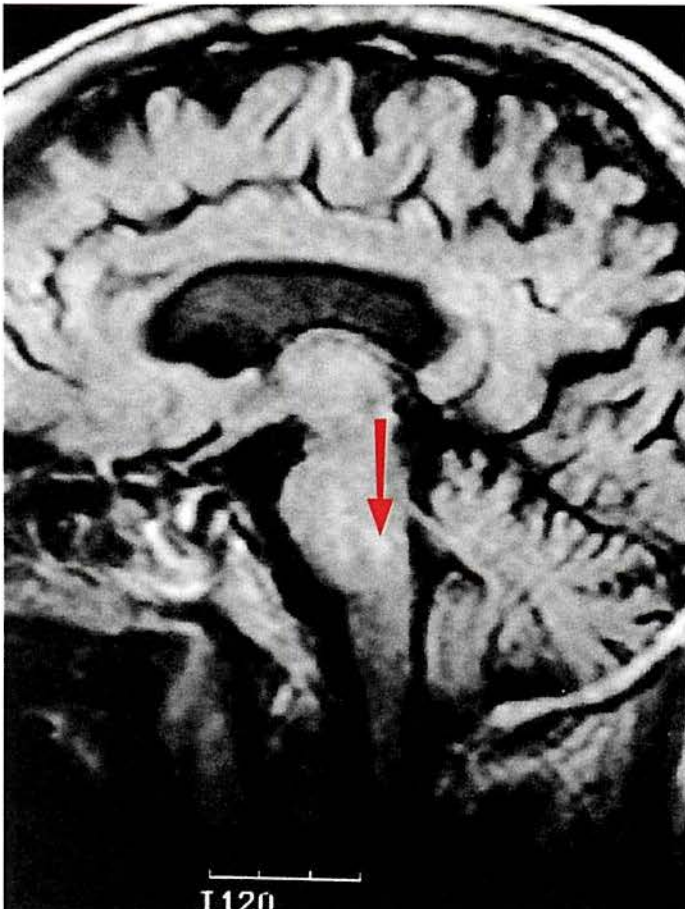
Alterações neuropsiquiátricas:
meningite e depressão maior.

a. Esquema do plano de corte.

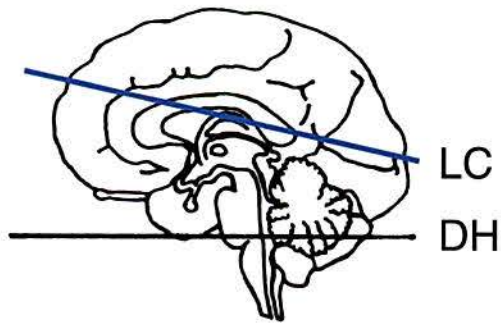
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

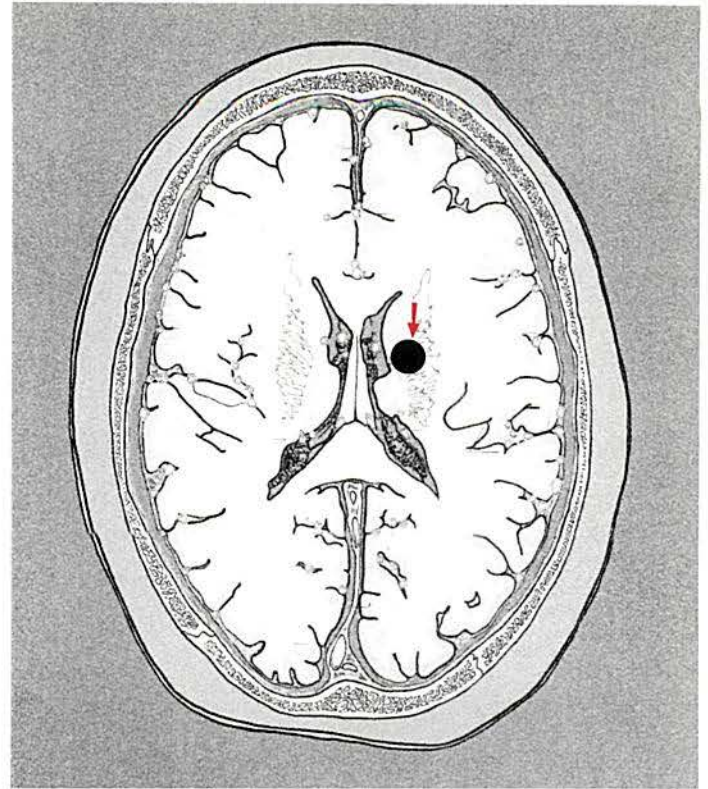
Flecha = lesão de substância branca na ponte (à direita).



5c



6a



6b

Figura 6: A.S. ♀, 35 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

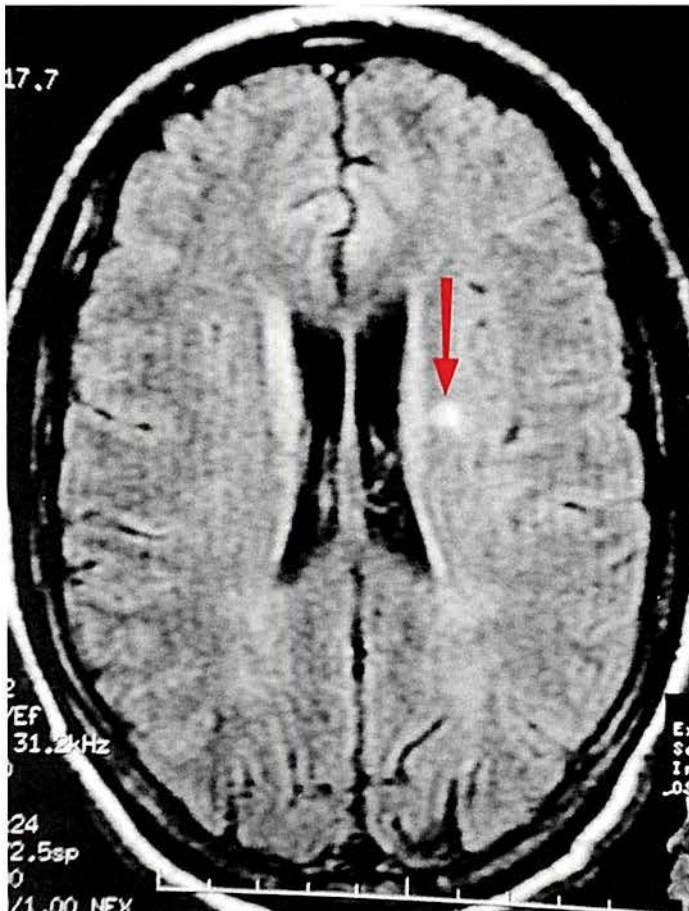
Alterações neuropsiquiátricas:
coréia.

a. Esquema do plano de corte.

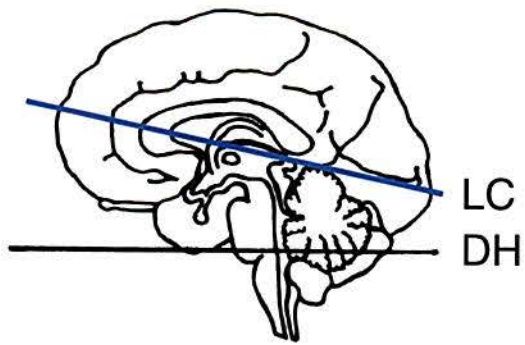
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

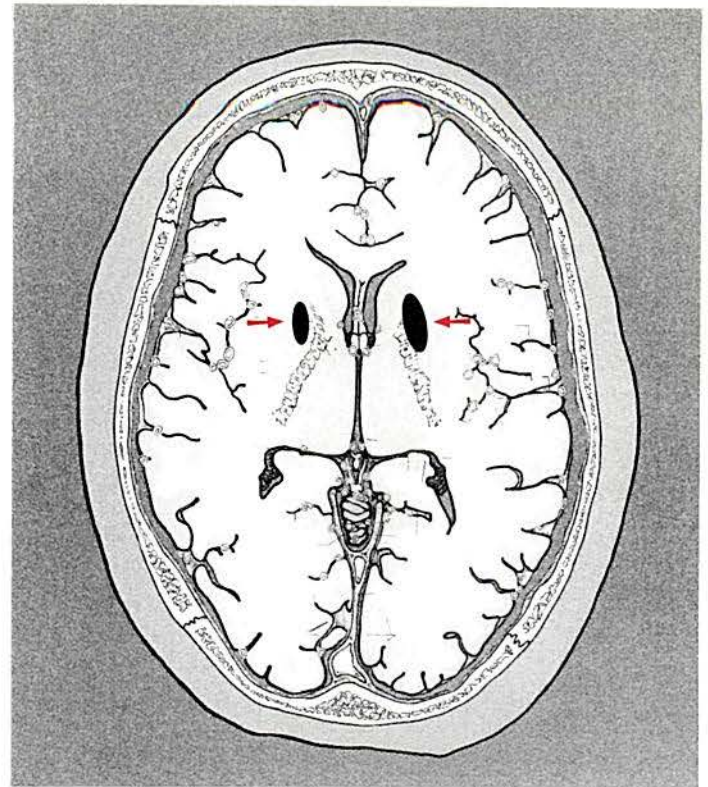
Flecha = lesão de substância branca periventricular no lobo frontal do hemisfério esquerdo.



6c



7a



7b

Figura 7: A.S. ♀, 35 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

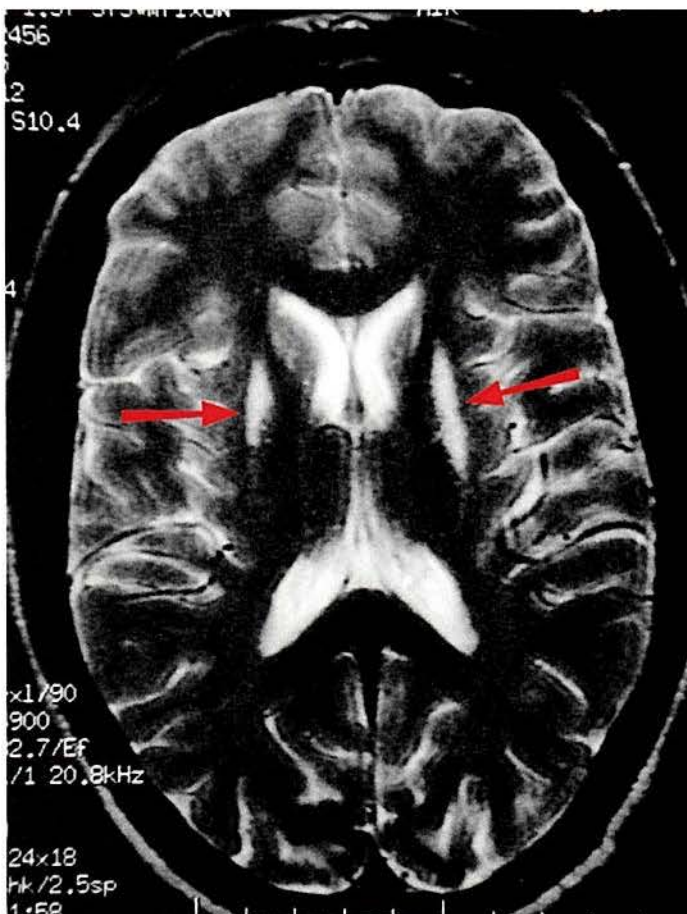
Alterações neuropsiquiátricas:
coréia.

a. Esquema do plano de corte.

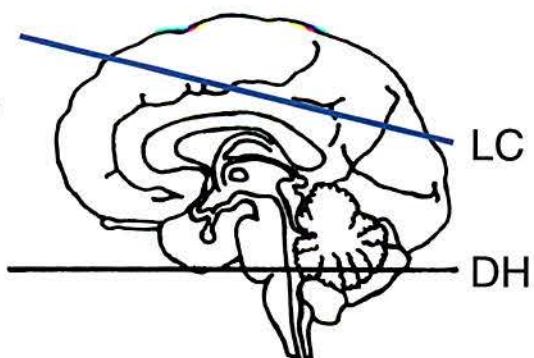
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência T2.

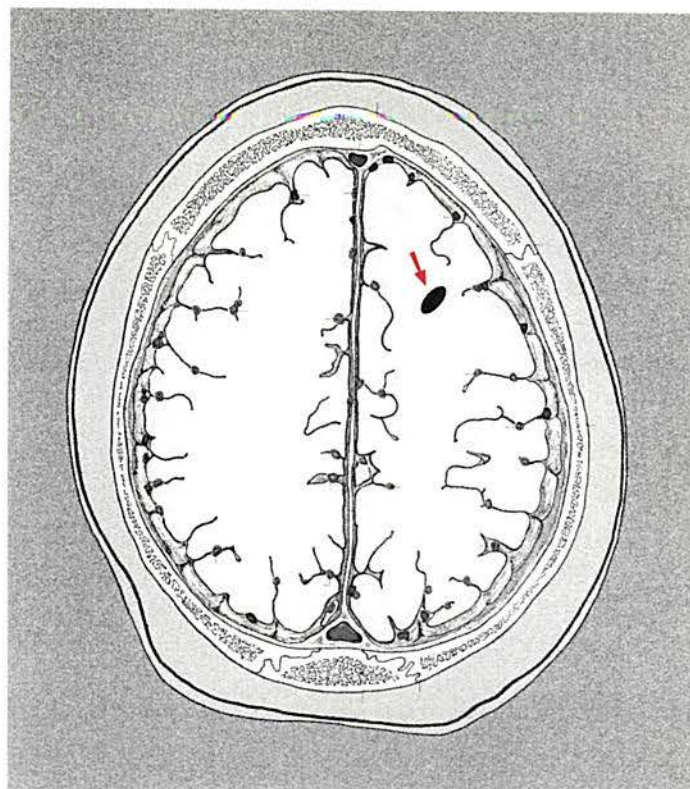
Flechas = lesões nos núcleos da base direito e esquerdo.



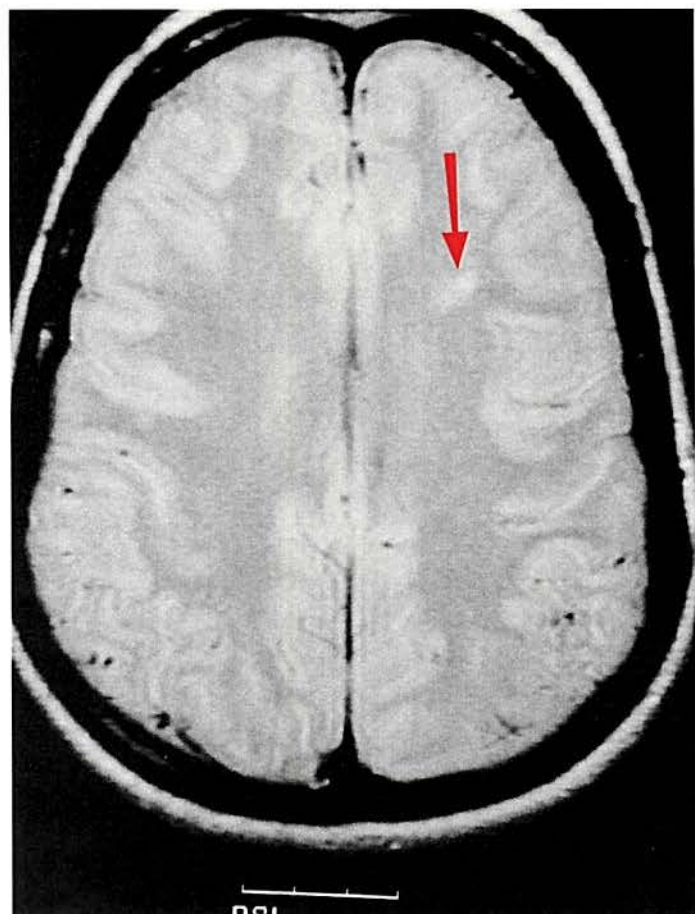
7c



8a



8b



8c

Figura 8: N.M. ♀, 48 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

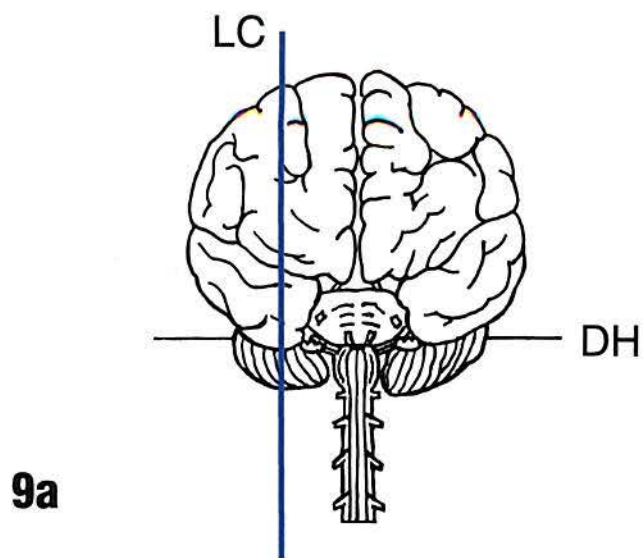
Alterações neuropsiquiátricas:
depressão maior e síndrome do pânico.

a. Esquema do plano de corte.

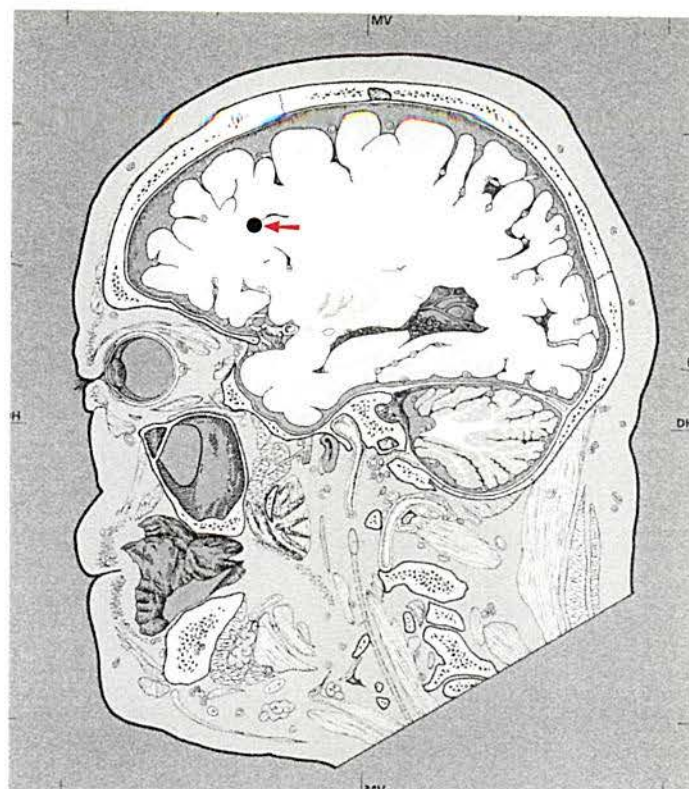
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência DP.

Flecha = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal esquerdo.



9a

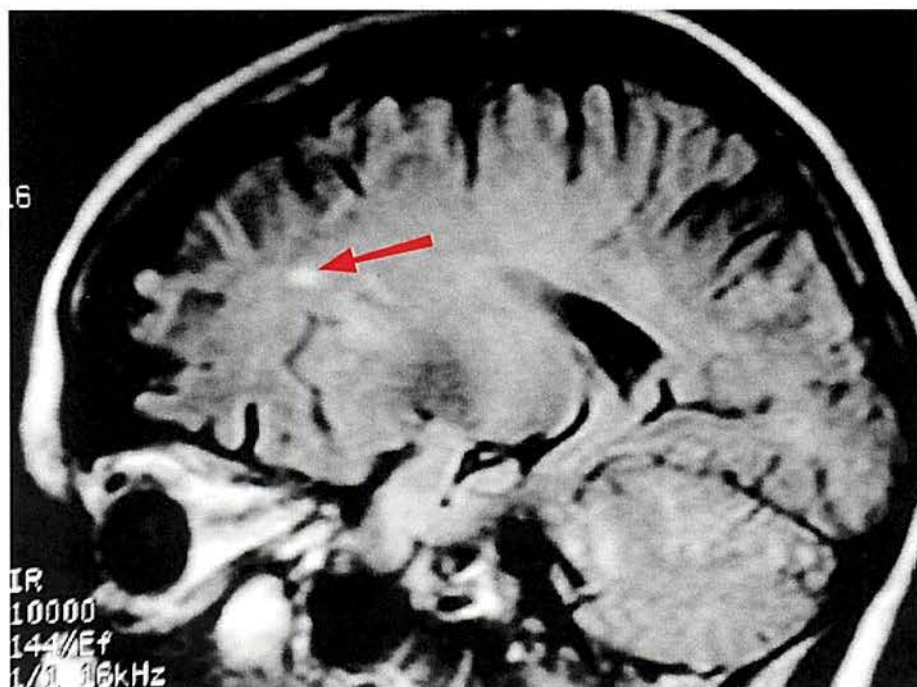


9b

Figura 9: N.M. ♀, 48 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
depressão maior e síndrome do pânico.



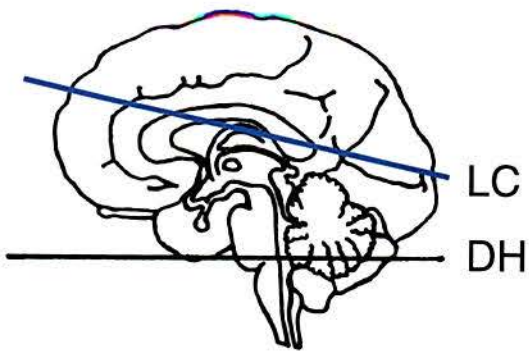
9c

a. Esquema do plano de corte.

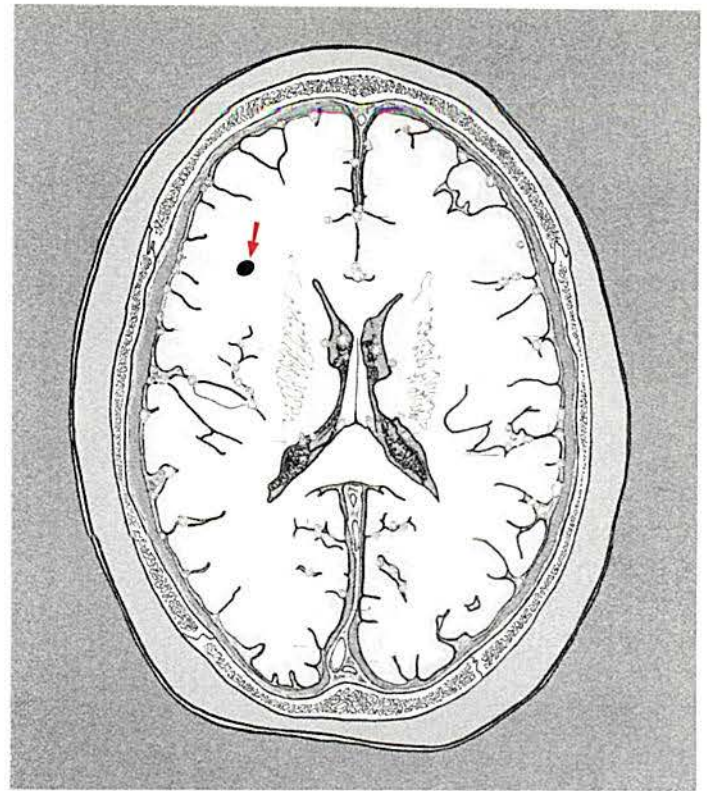
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal direito.



10a



10b

Figura 10: N.M. ♀, 48 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

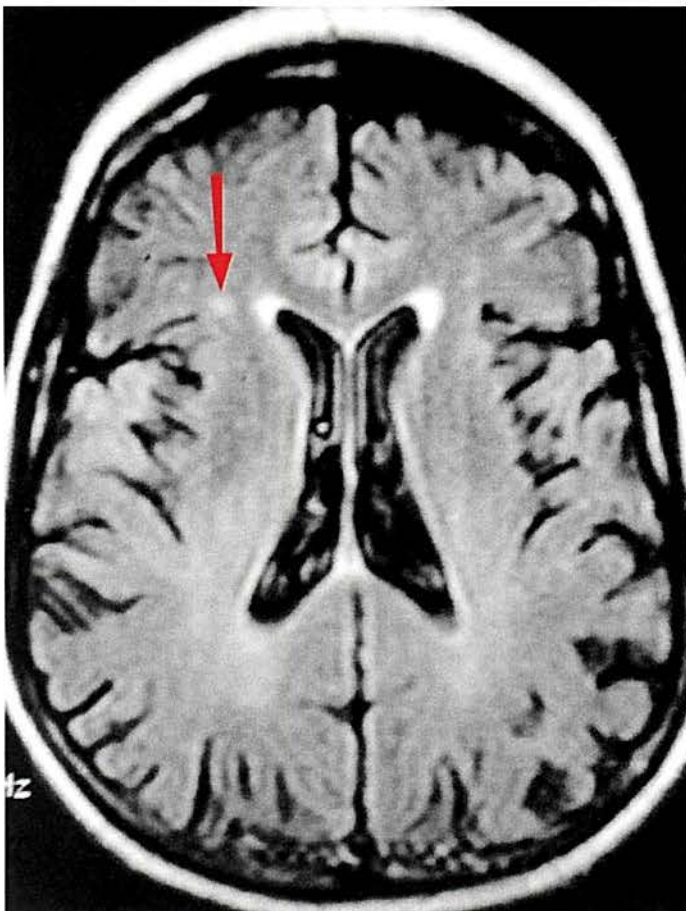
Alterações neuropsiquiátricas:
depressão maior e síndrome do pânico.

a. Esquema do plano de corte.

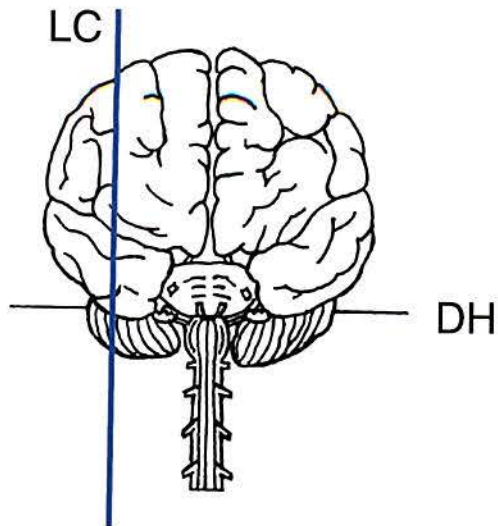
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

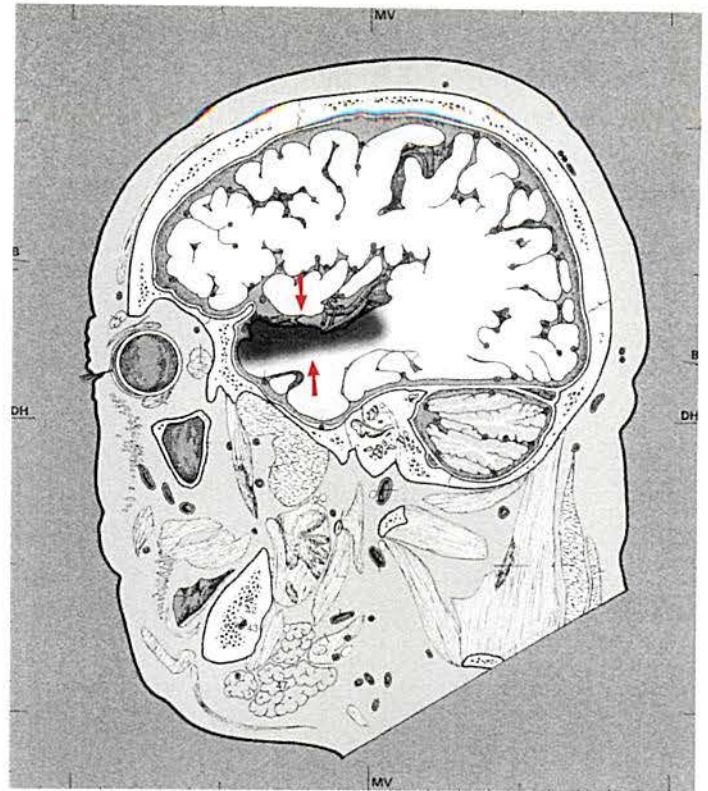
Flecha = lesão periventricular de substância branca no lobo frontal direito.



10c



11a

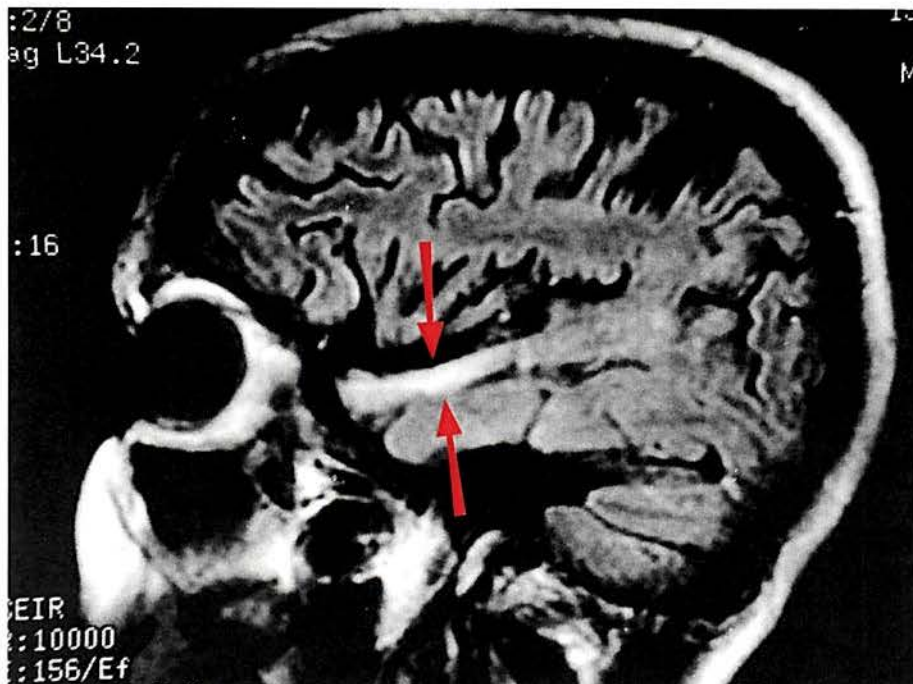


11b

Figura 11: M.A. ♀, 35 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
alucinações visuais e auditivas.



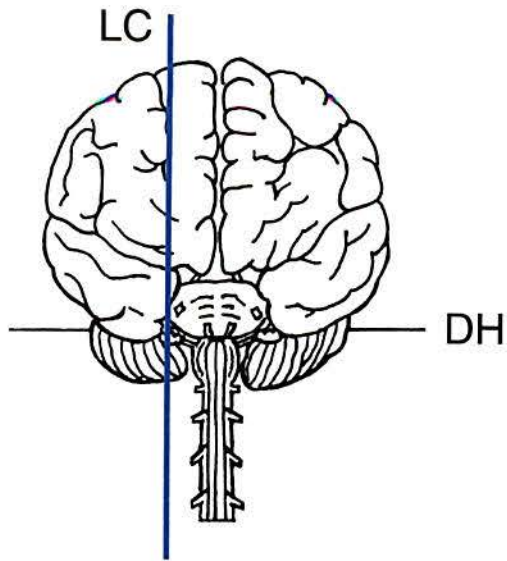
11c

a. Esquema do plano de corte.

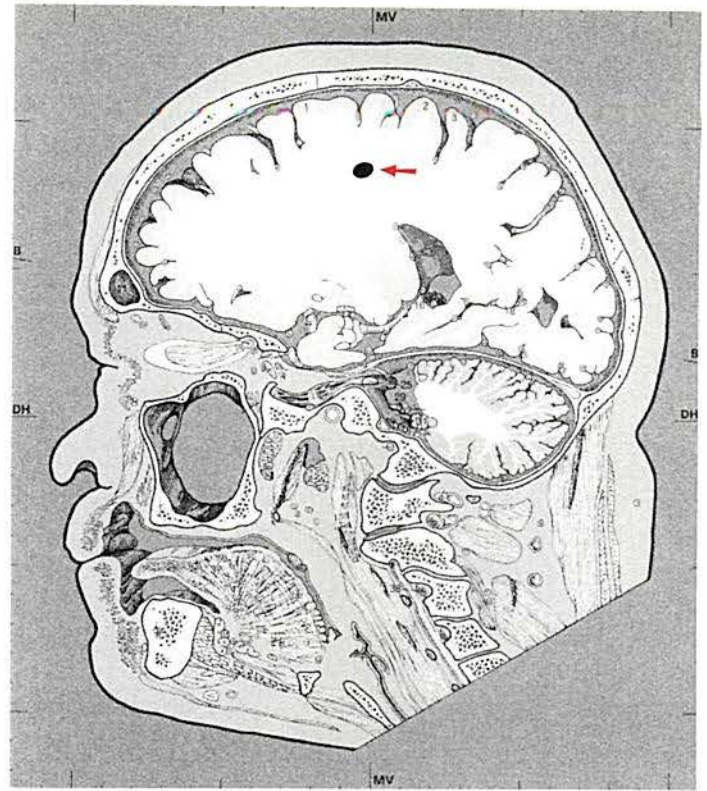
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

Flechas = infarto do lobo temporal direito.



12a

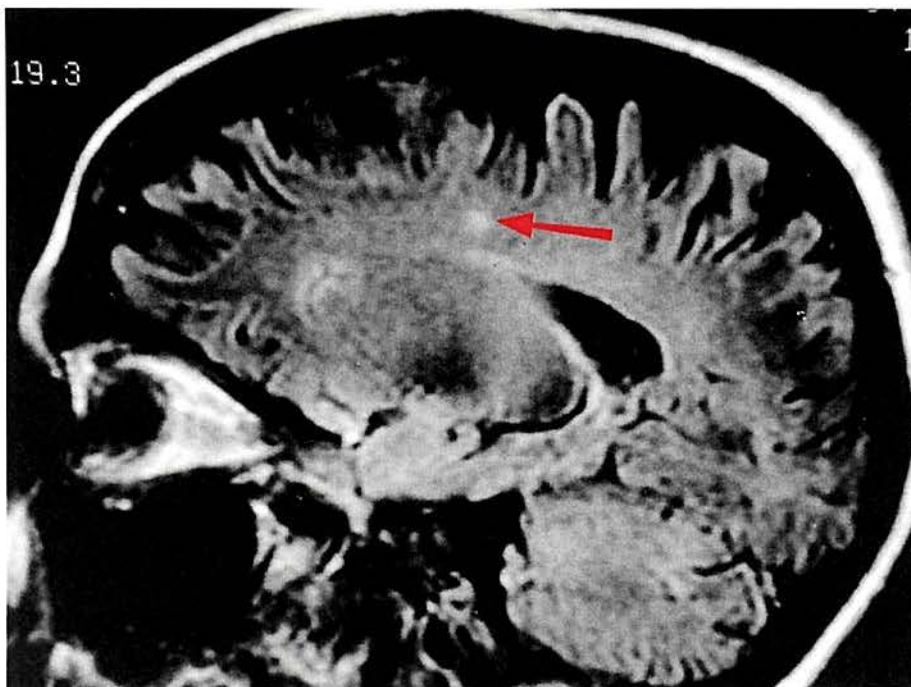


12b

Figura 12: A.S. ♀, 35 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
alucinações visuais e auditivas.



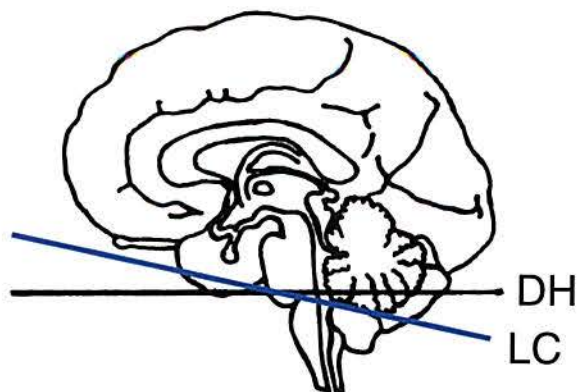
12c

a. Esquema do plano de corte.

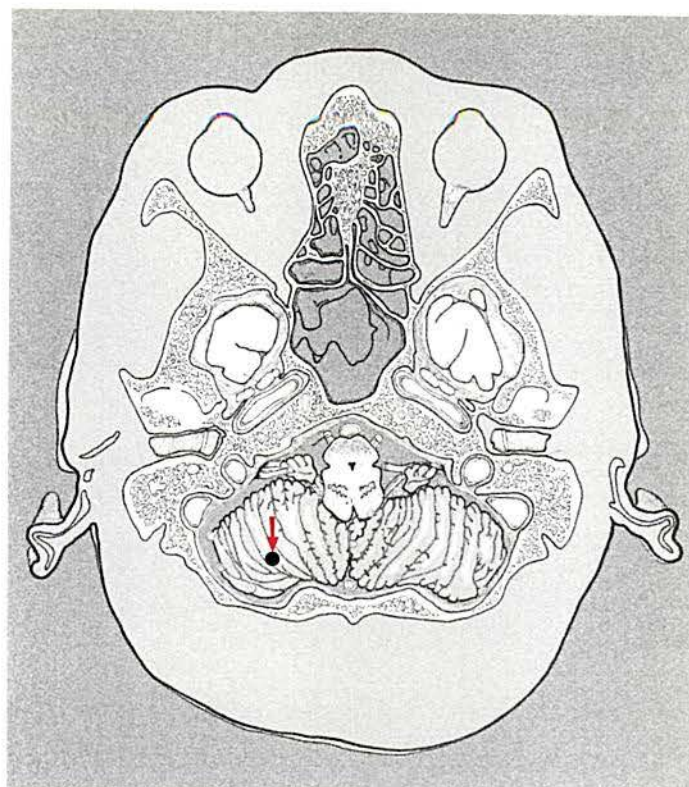
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal direito.



13a



13b

Figura 13: U.M. ♀, 51 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

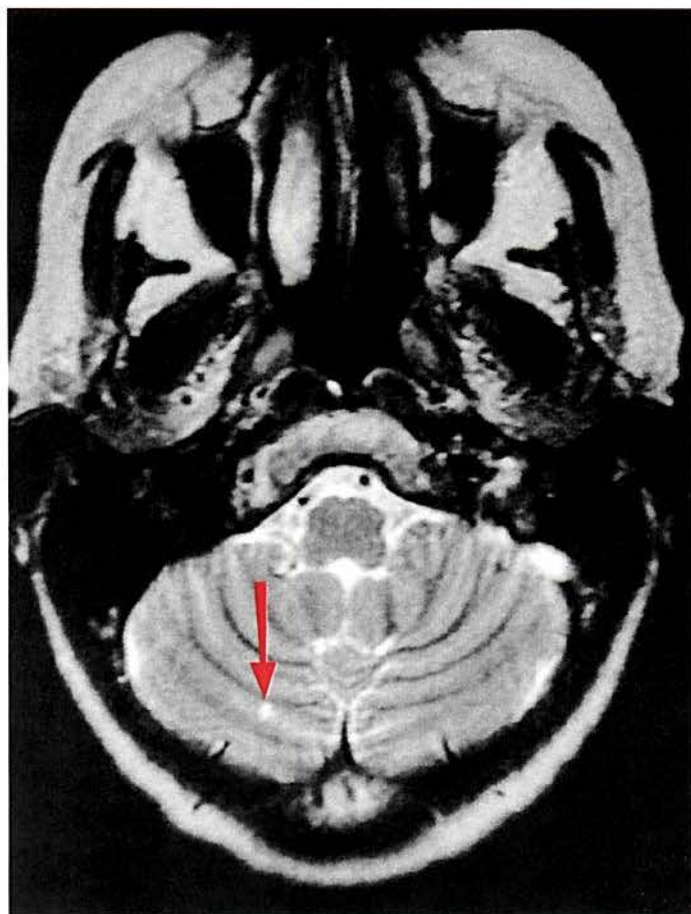
Alterações neuropsiquiátricas:
alucinações visuais e síndrome cerebral orgânica.

a. Esquema do plano de corte.

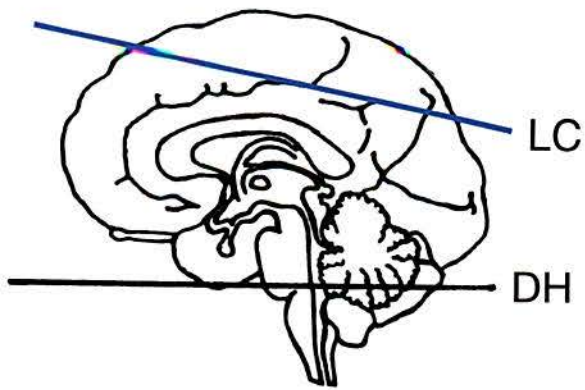
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência T2.

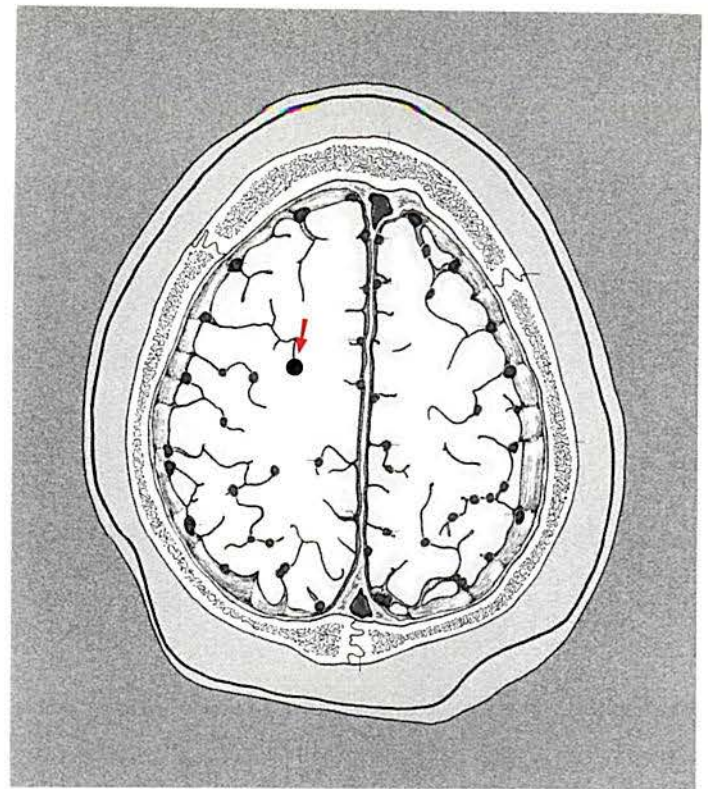
Flecha = lesão cerebelar no hemisfério direito (seqüela).



13c



14a



14b

Figura 14: N.R. ♀, 39 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
convulsões.

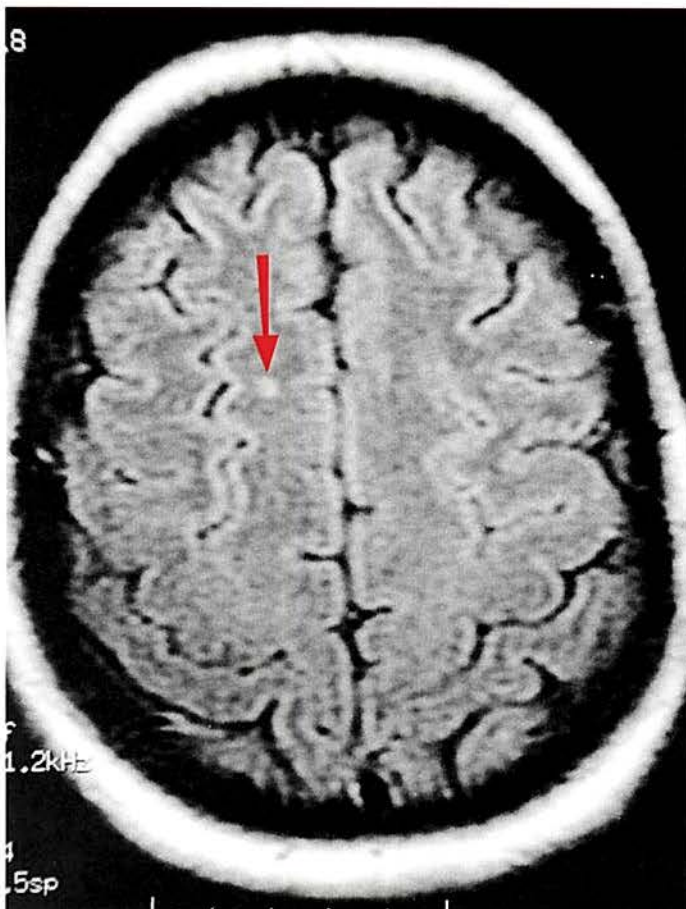
a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão subcortical de substância

branca no lobo frontal direito.



14c

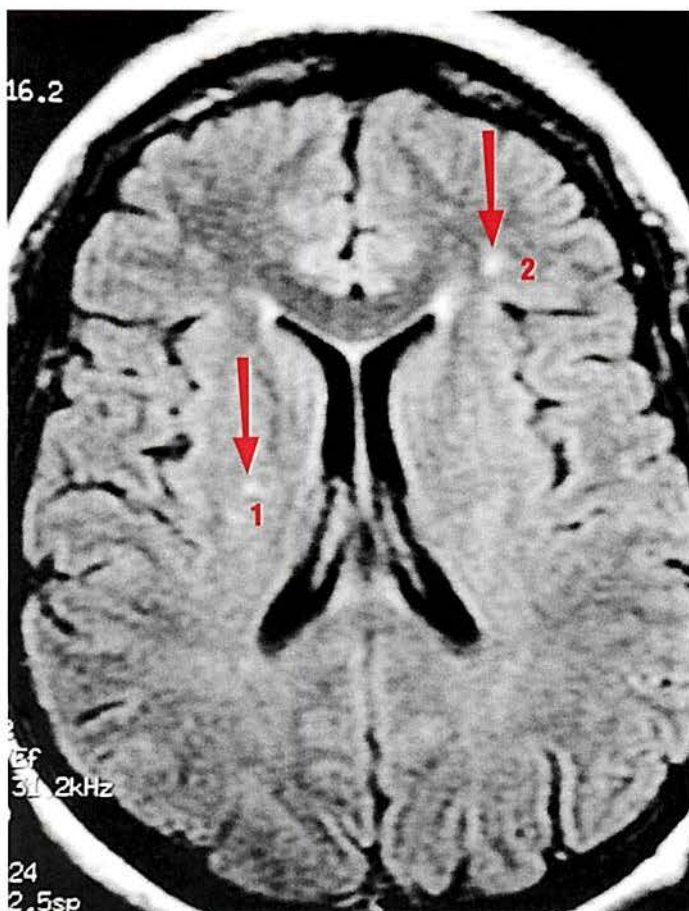
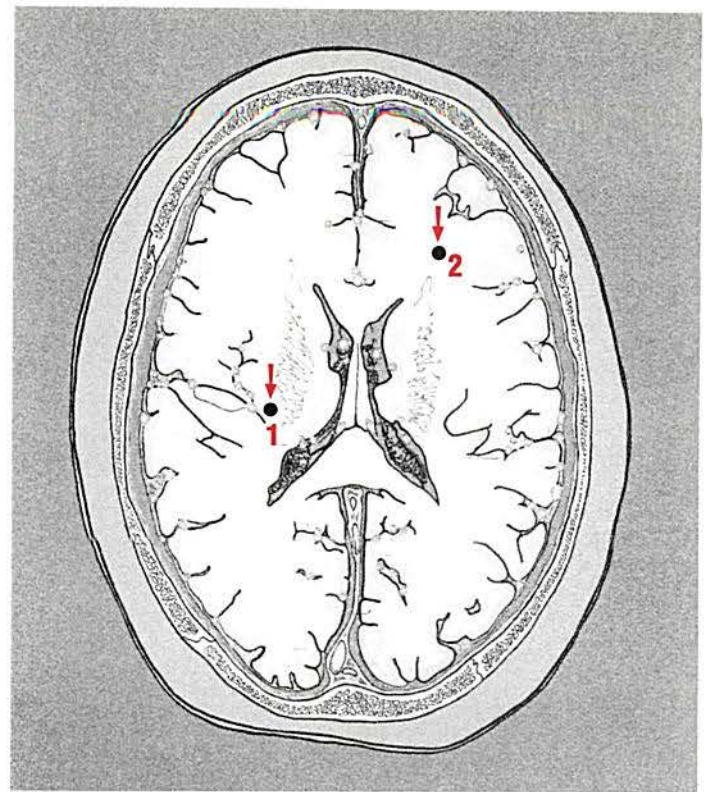
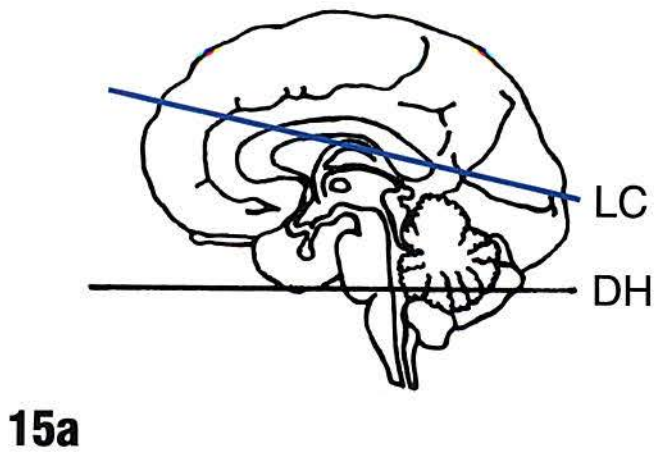


Figura 15: N.R. ♀, 39 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
convulsões.

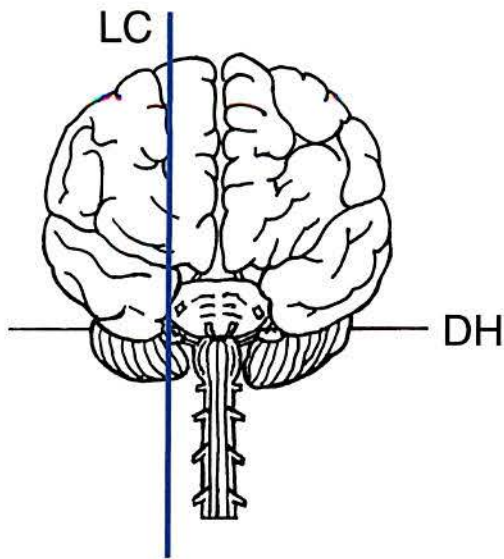
a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

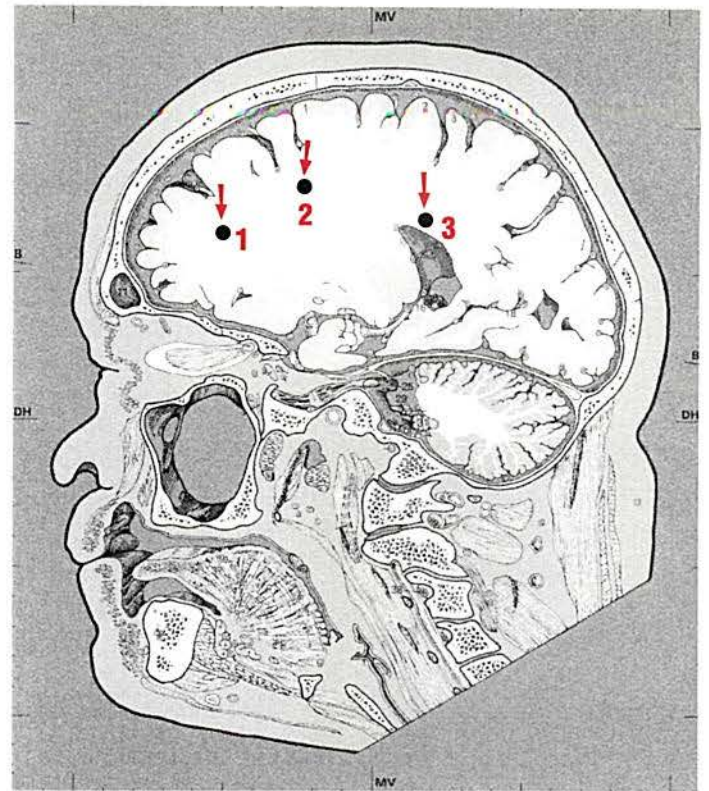
c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

Flecha 1 = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal hemisfério direito.

Flecha 2 = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal hemisfério esquerdo.



16a

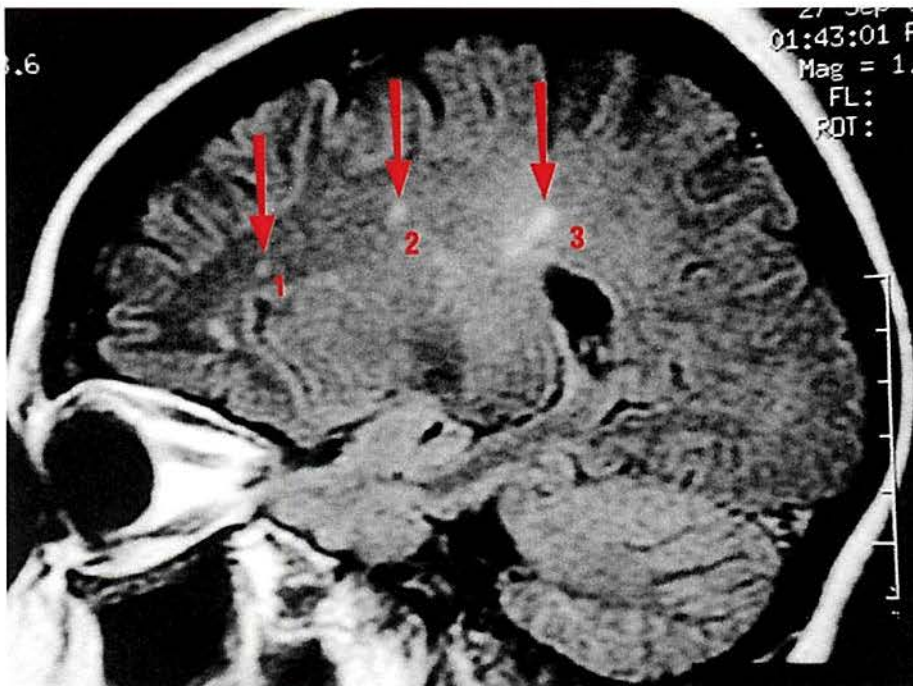


16b

Figura 16: N.R. ♀, 39 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
convulsões.



16c

a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, sequência FLAIR.

Flechas 1 e 2 = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal do hemisfério direito.

Flecha 3 = lesão subcortical de substância branca no lobo parietal do hemisfério direito.

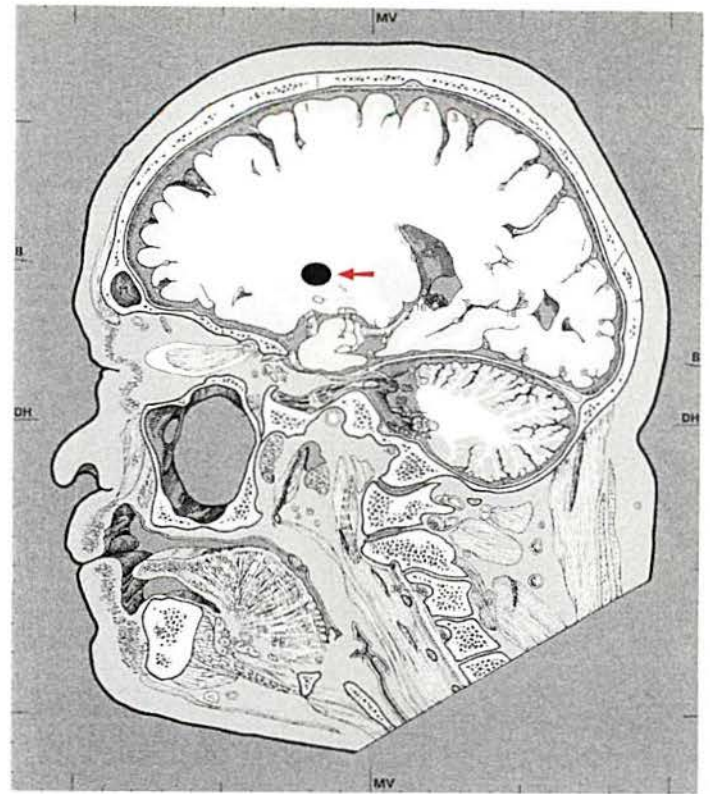
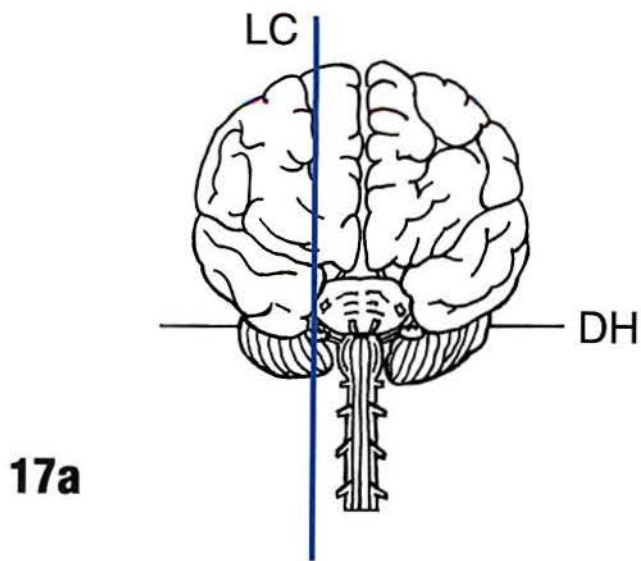
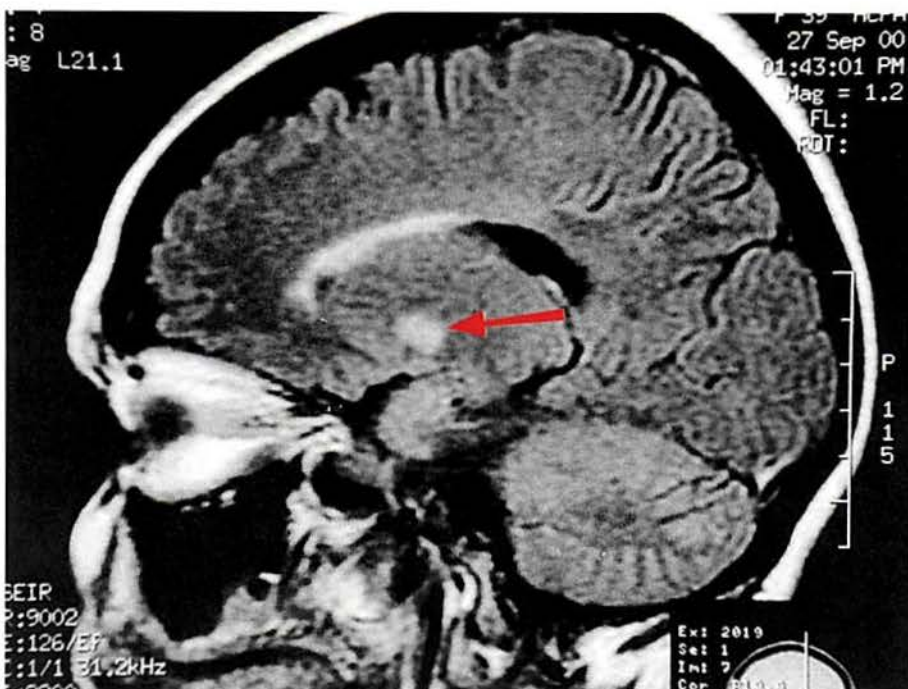


Figura 17: N.R. ♀, 39 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
convulsões.

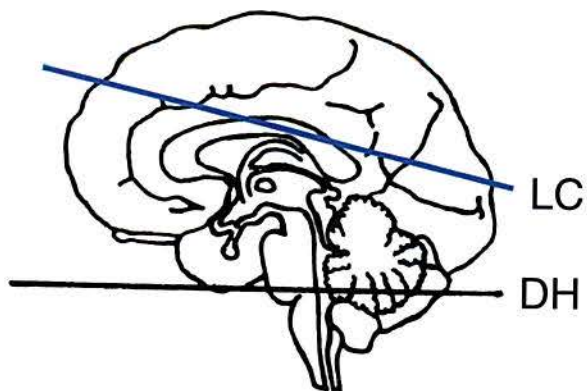


a. Esquema do plano de corte.

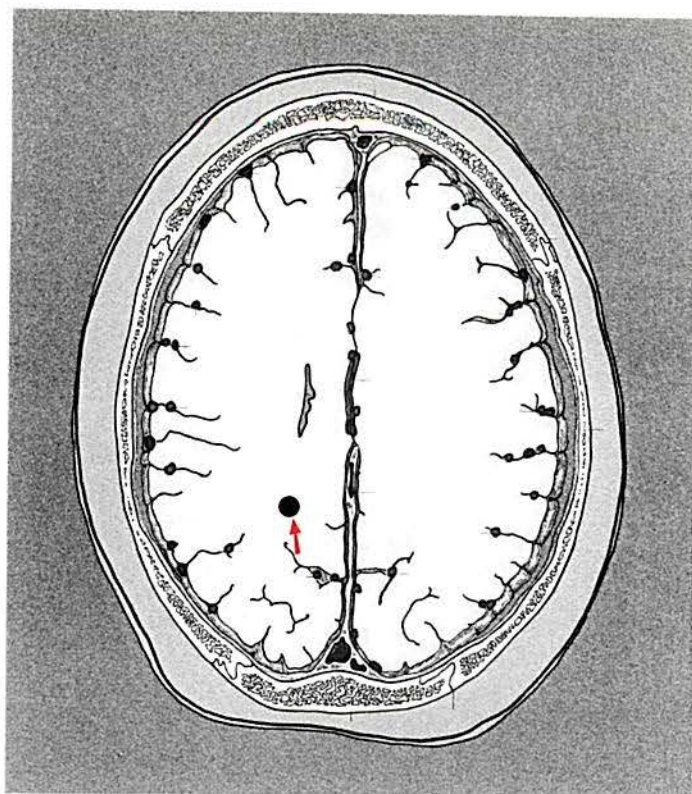
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão nos núcleos da base no hemisfério direito.



18a



18b

Figura 18: R.S. ♀ 31 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:

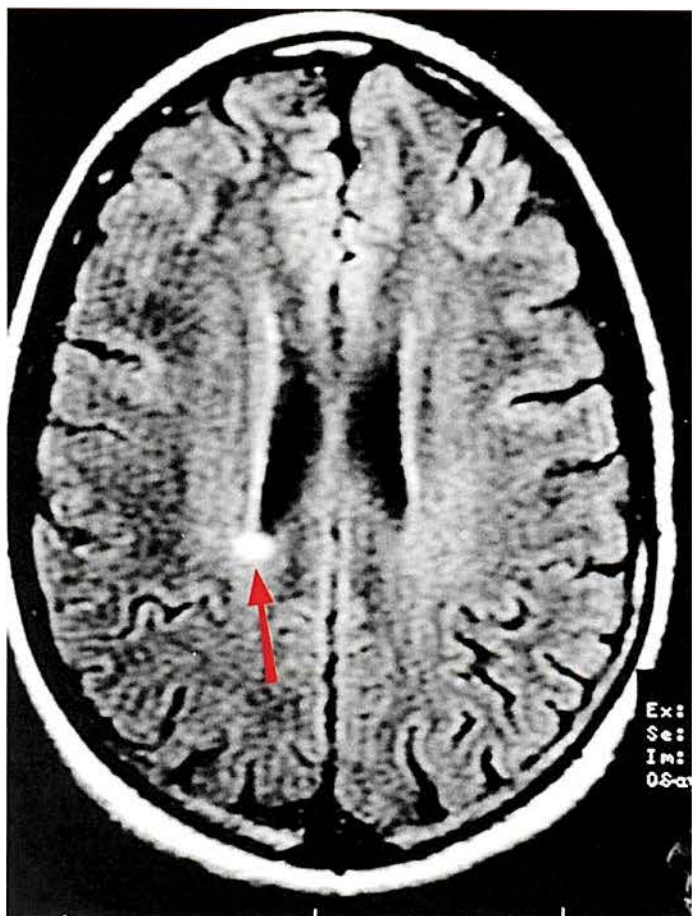
Depressão maior e convulsões.

a. Esquema do plano de corte.

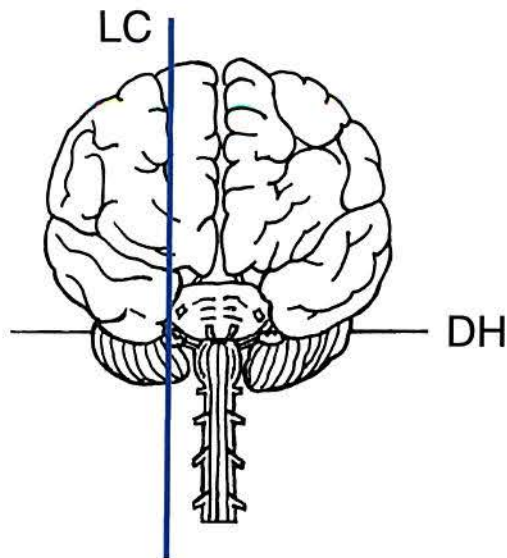
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

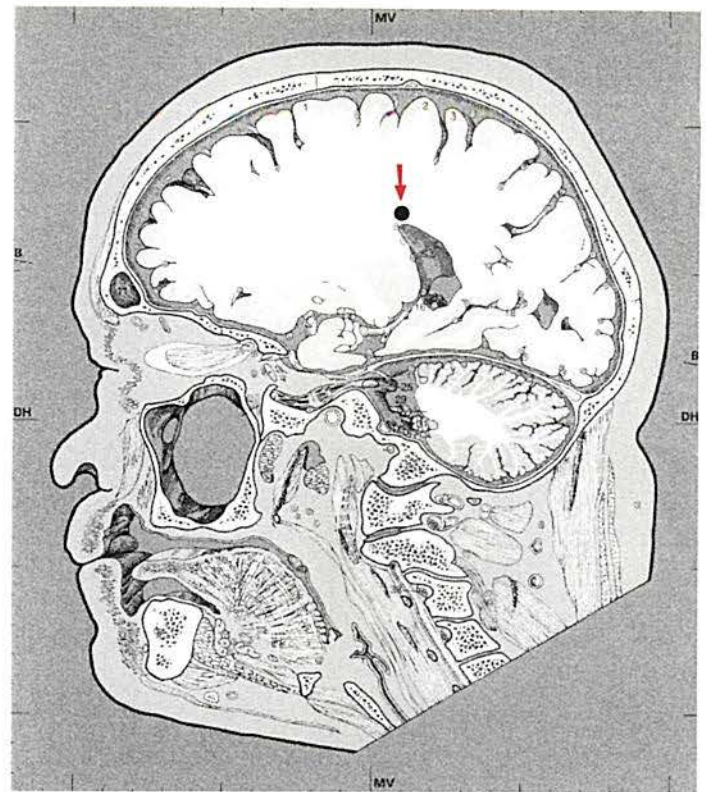
Flecha = lesão de substância branca periventricular no lobo parietal do hemisfério direito.



18c



19a

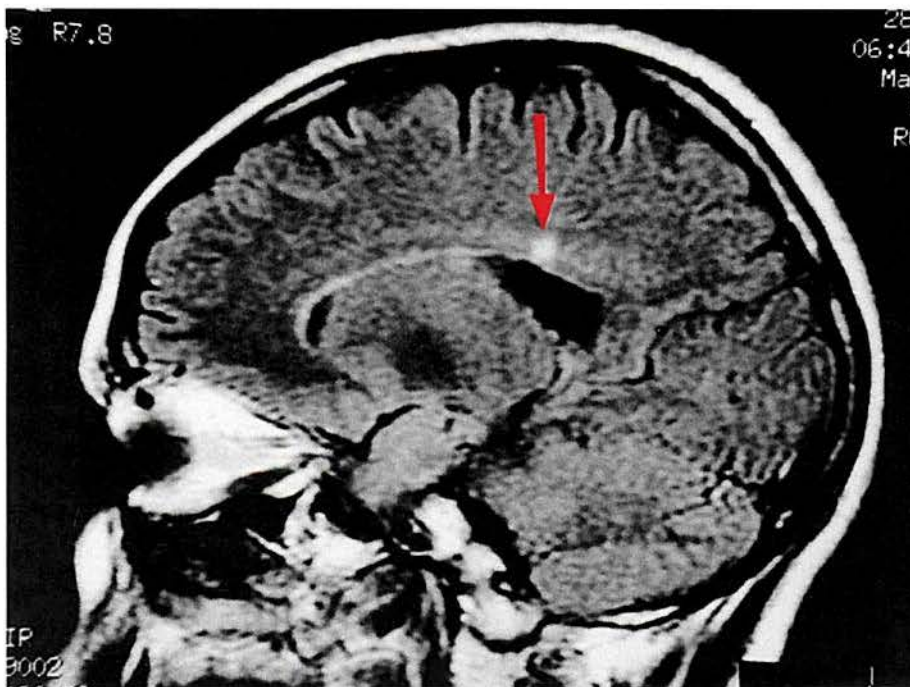


19b

Figura 19: R.S. ♀, 31 anos.

Paciente com lúpus eritematoso neuropsiquiátrico.

Alterações neuropsiquiátricas:
depressão maior e convulsões.



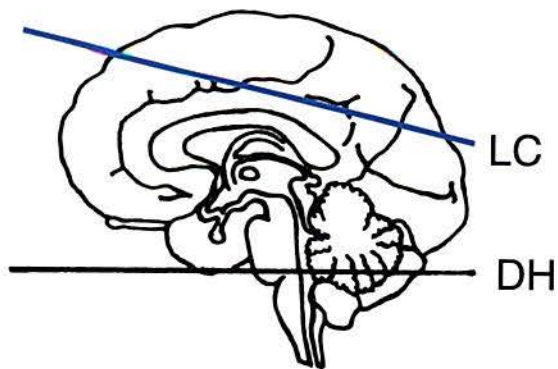
19c

a. Esquema do plano de corte.

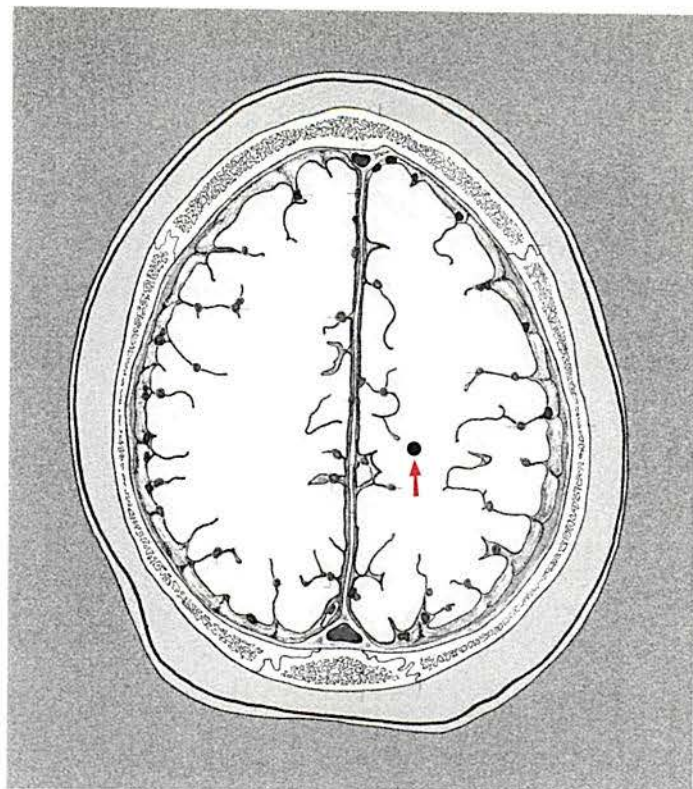
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão de substância branca no lobo frontal do hemisfério direito.



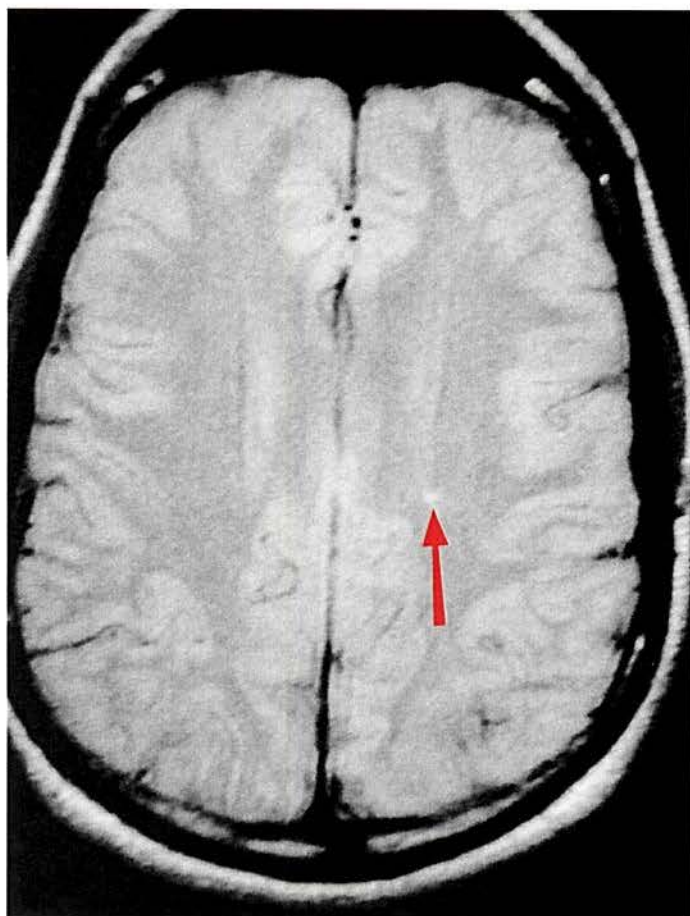
20a



20b

Figura 20: J.M. ♂, 22 anos.

Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



20c

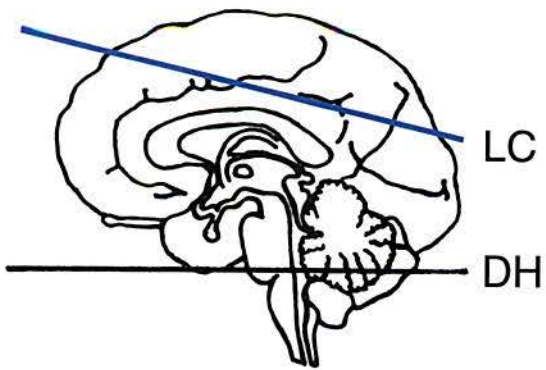
a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

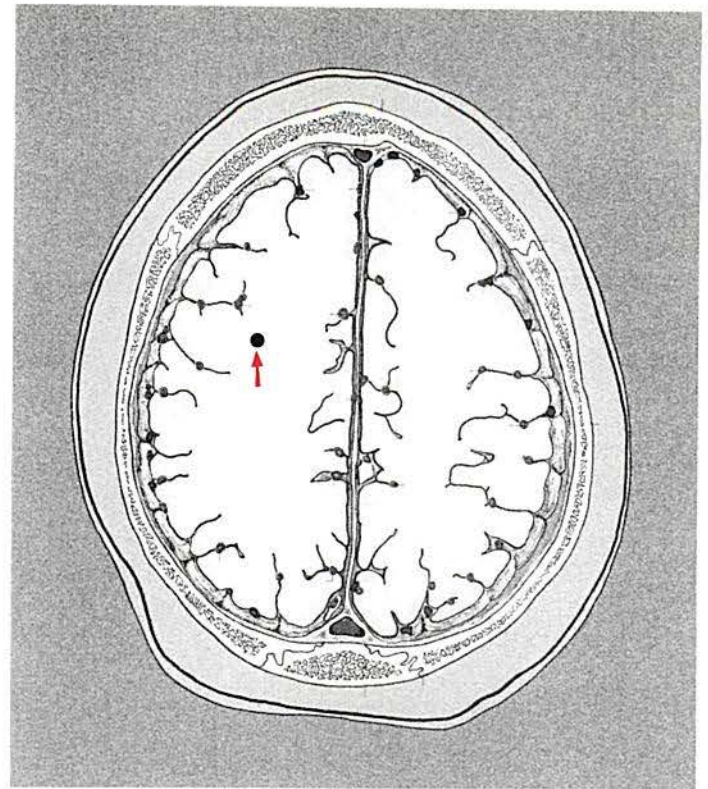
c. RM. Corte axial, seqüência DP.

Flecha = lesão subcortical de substância

branca no lobo parietal do hemisfério esquerdo.



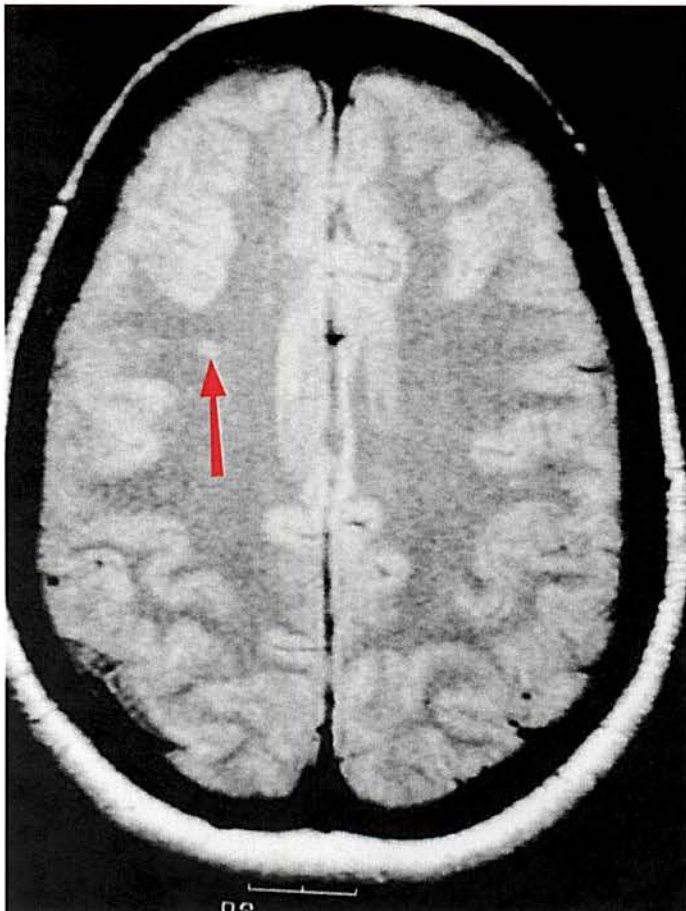
21a



21b

Figura 21: M.E. ♀, 56 anos.

Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



21c

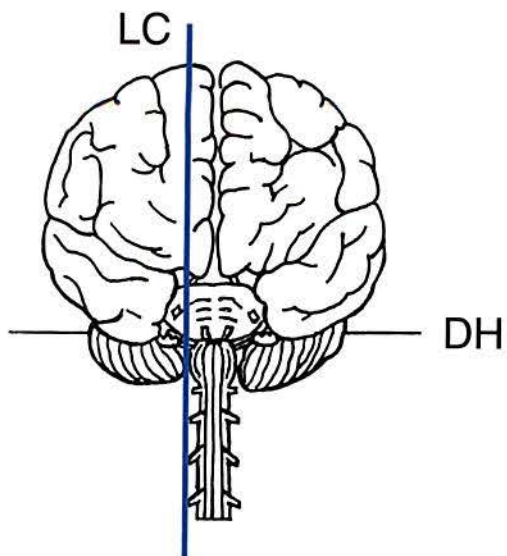
a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

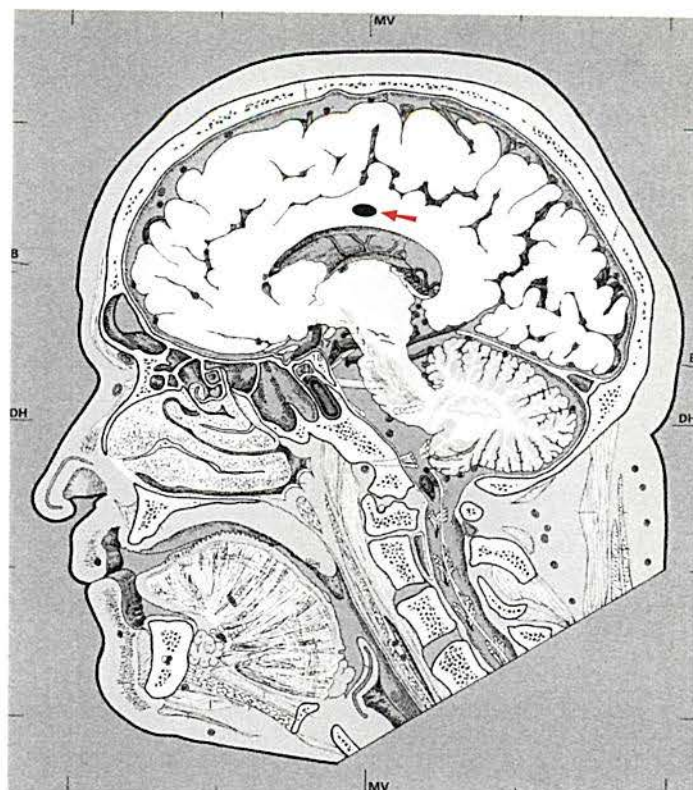
c. RM. Corte axial, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão subcortical de substância

branca no lobo frontal do hemisfério direito.

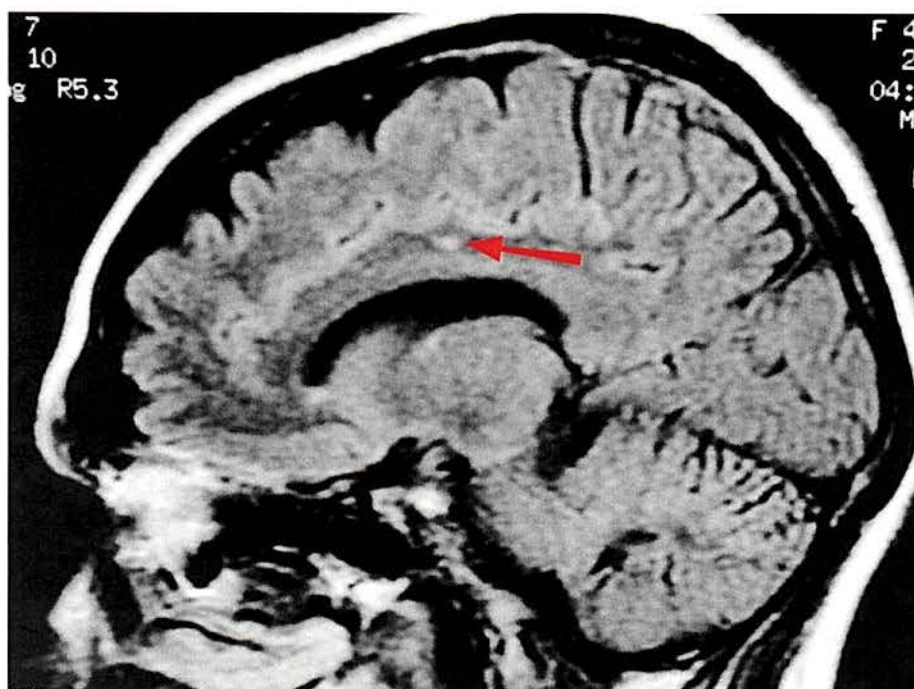


22a



22b

Figura 22: M.A. ♀, 44 anos.
Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



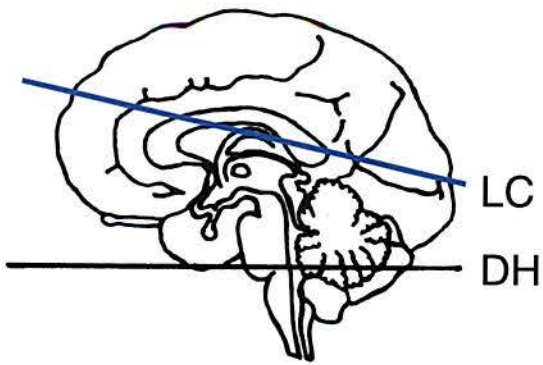
22c

a. Esquema do plano de corte.

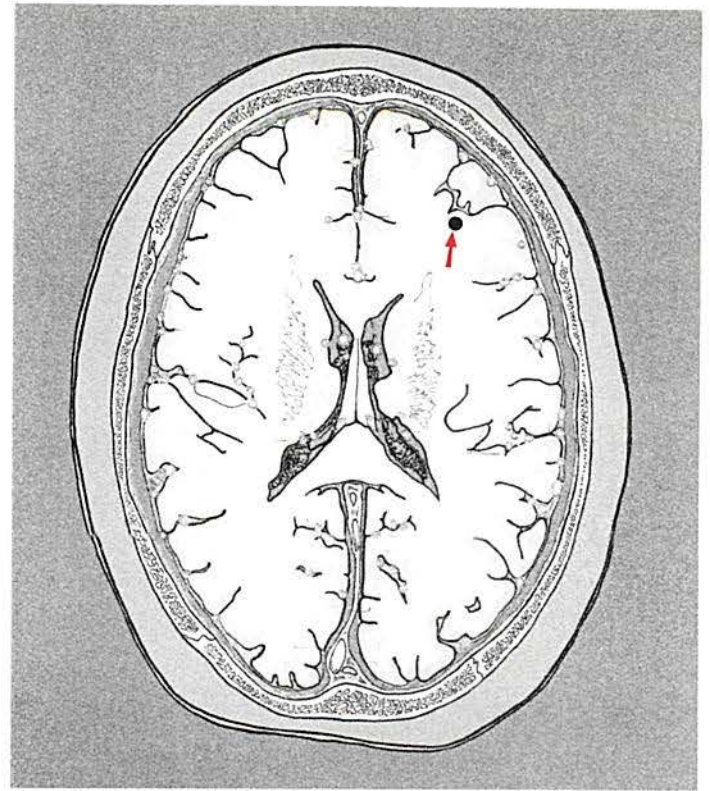
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão de substância branca no lobo frontal (giro cíngulo) do hemisfério direito.



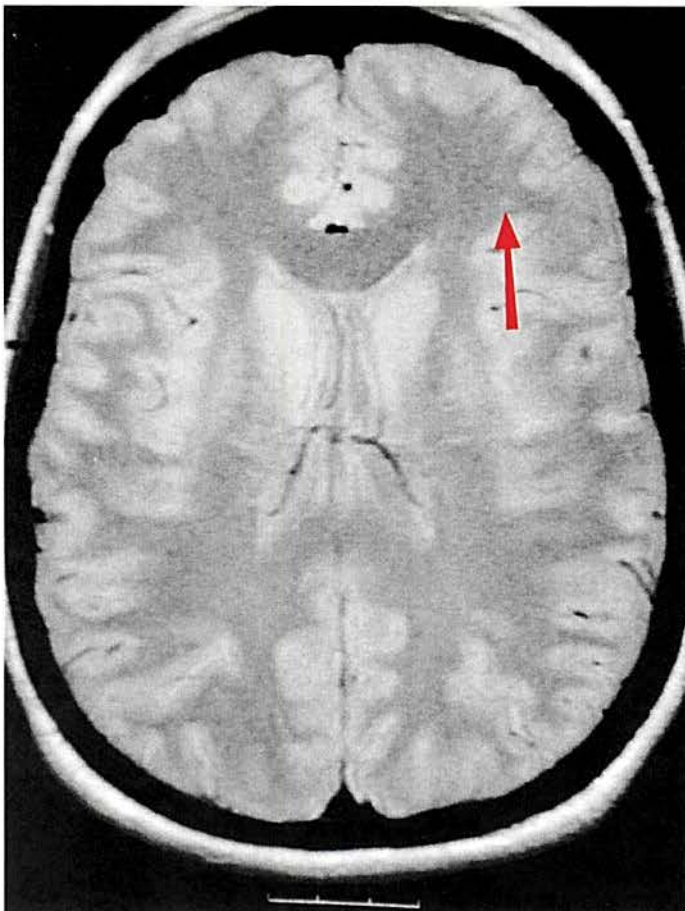
23a



23b

Figura 23: B.M. ♀, 37 anos.

Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



23c

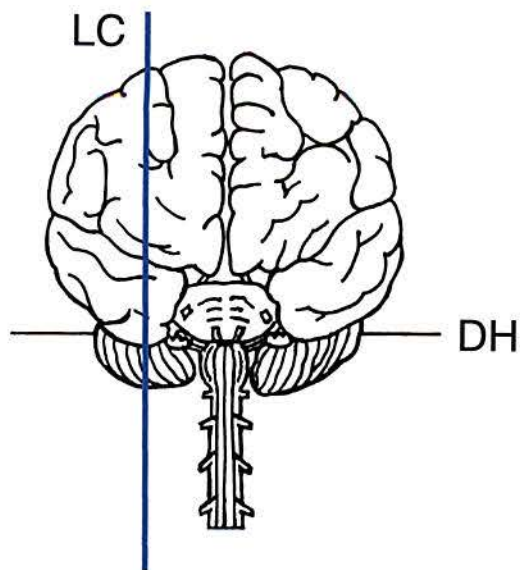
a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

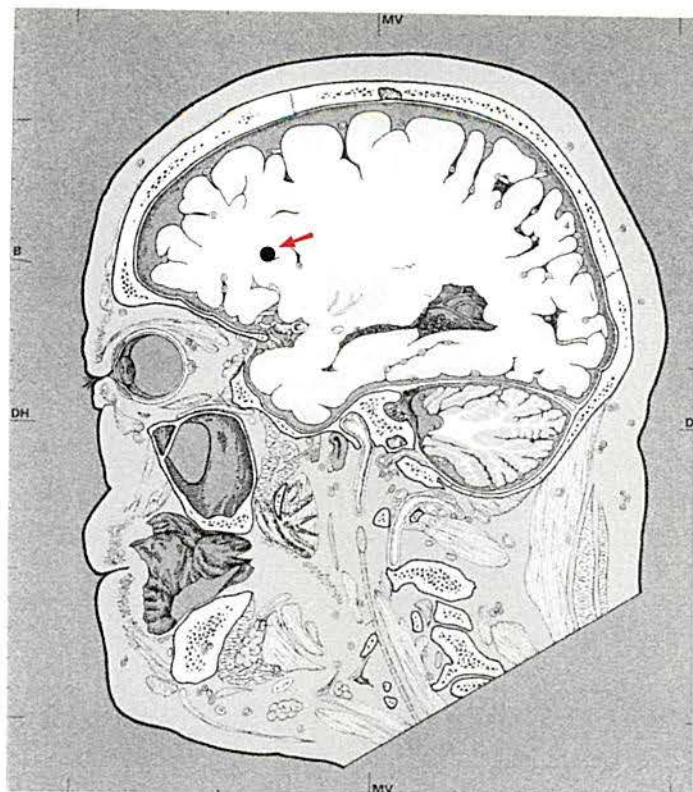
c. RM. Corte axial, seqüência DP.

Flecha = lesão subcortical de substância

branca no lobo frontal do hemisfério esquerdo.

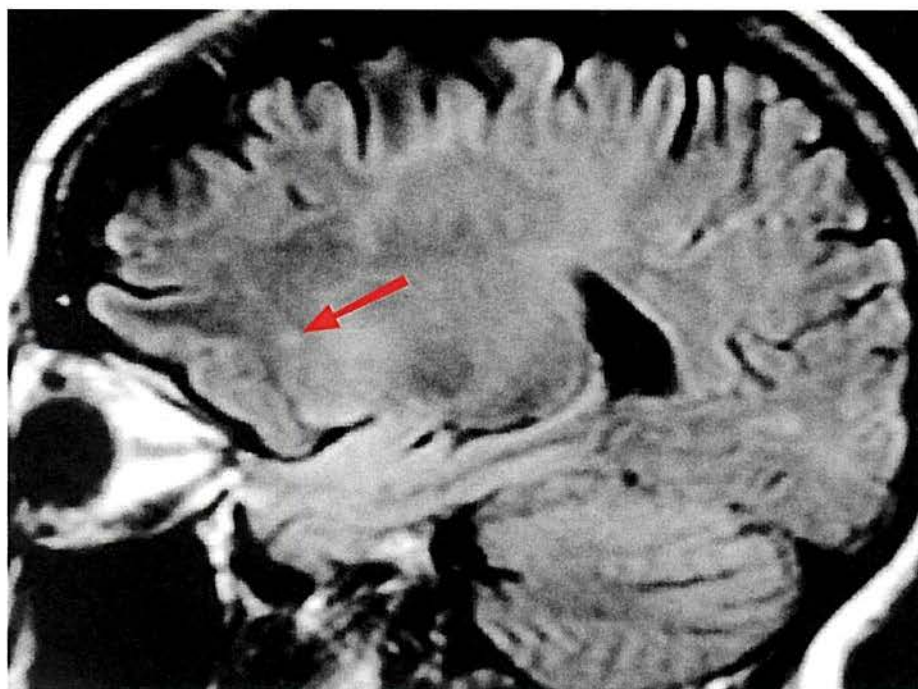


24a



24b

Figura 24: M.P. ♀, 27 anos.
 Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



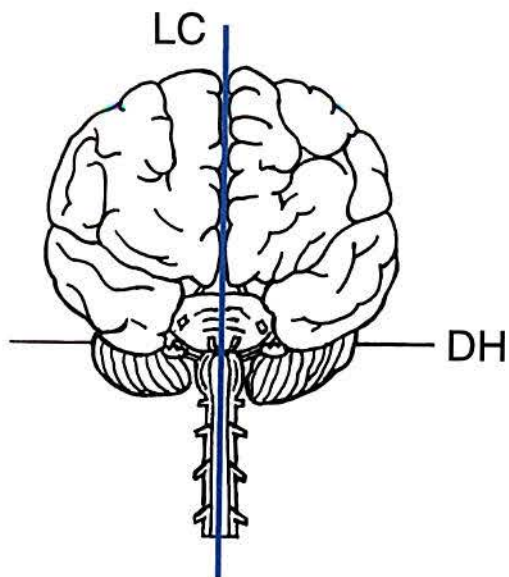
24c

a. Esquema do plano de corte.

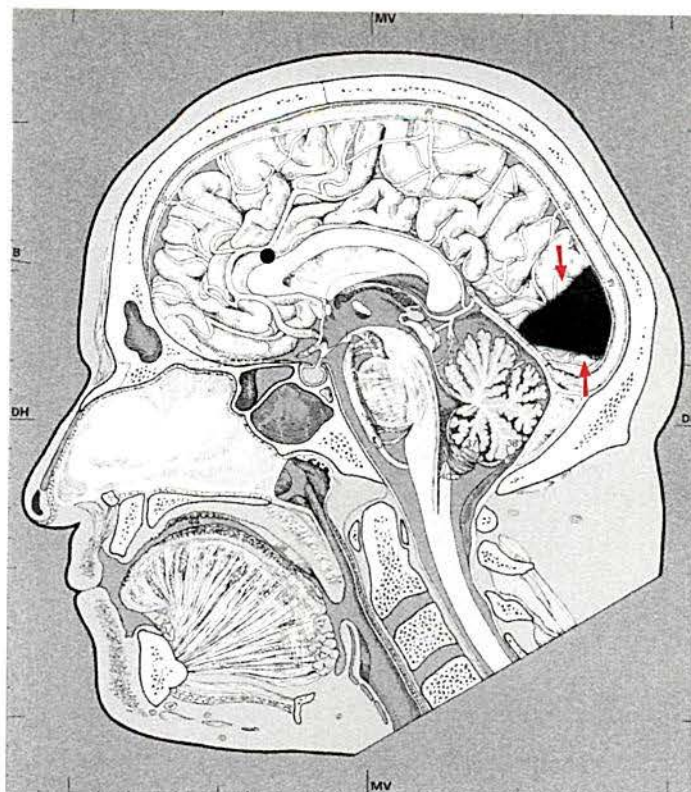
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, seqüência FLAIR.

Flecha = lesão subcortical de substância branca no lobo frontal do hemisfério direito.

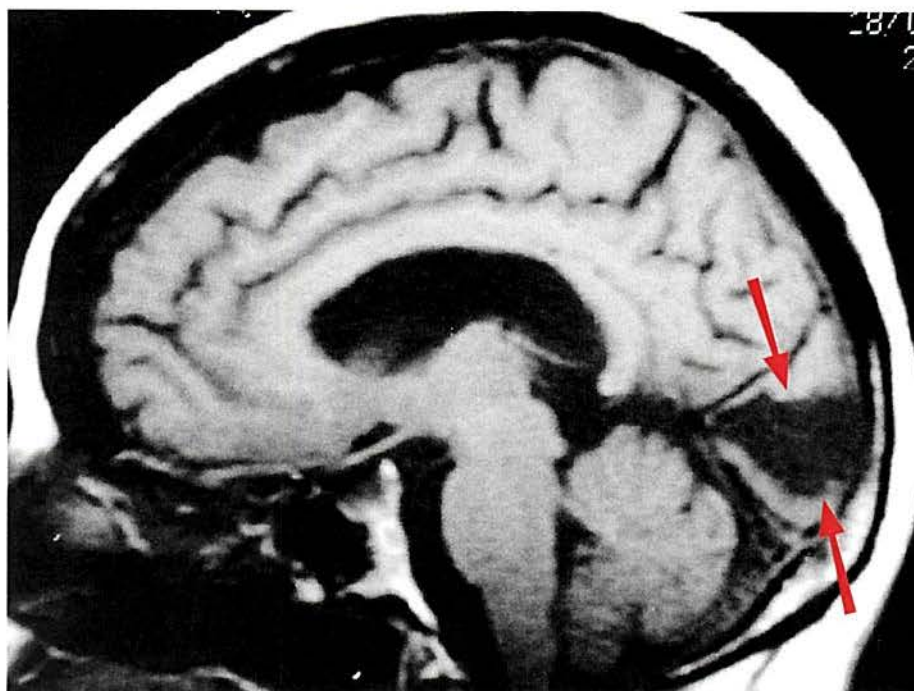


25a



25b

Figura 25: R.S. ♀, 54 anos.
Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



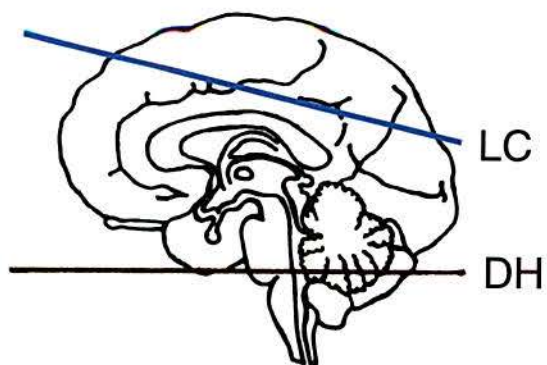
25c

a. Esquema do plano de corte.

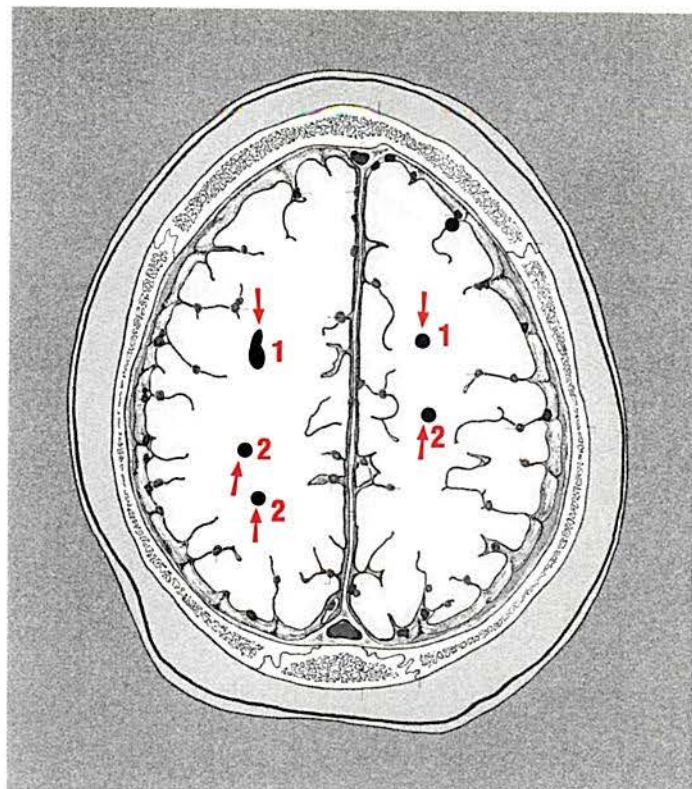
b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte sagital, sequência T1.

Flechas = infarto no lobo occipital hemisfério esquerdo.



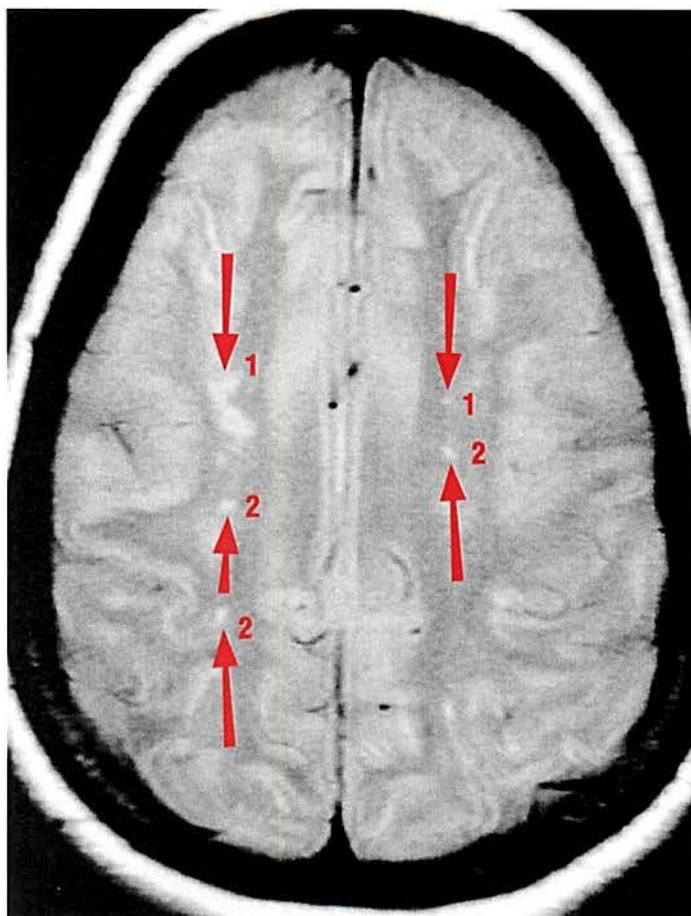
26a



26b

Figura 26: R.S. ♀ 54 anos.

Paciente com lúpus eritematoso sistêmico.



26c

a. Esquema do plano de corte.

b. Corte anatômico correspondente ao corte da RM.

c. RM. Corte axial, seqüência DP.

Flechas 1 = lesões subcorticiais de substância branca no lobo frontal bilateral.

Flechas 2 = lesões subcorticiais de substância branca no lobo parietal bilateral.

Protocolo da RM – pacientes com lupus

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 seqüência 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 seqüência 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 seqüência 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 lupus

Nome: _____

Idade: _____

1- pre frontal:	a)h	b) aumentado	c) diminuída
2- orbito 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 esquerdoposterior:	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

ANEXO III

NOME: _____ HC: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____
 DATA: _____ RAÇA: _____

TEMPO DE DOENÇA (MESES): _____

TEMPO DE ACOMPANHAMENTO (MESES): _____

SINTOMAS GERAIS:

ADINAMIA	SIM()	NÃO()
EMAGRECIMENTO	SIM()	NÃO()
FEBRE	SIM()	NÃO()

SINAIS DERMATOLÓGICOS:

LESÃO MALAR	SIM()	NÃO()
LESÃO DISCÓIDE	SIM()	NÃO()
FOTOSENSIBILIDADE	SIM()	NÃO()
ALOPÉCIA	SIM()	NÃO()
ÚLCERA ORAL	SIM()	NÃO()

SINAIS OSTEOARTICULARES:

ARTRITE	SIM()	NÃO()
ARTRALGIA	SIM()	NÃO()
NECROSE	SIM()	NÃO()
DEFORMIDADE ARTICULAR	SIM()	NÃO()

ALTERAÇÕES RENAIIS:

PROTEINÚRIA	SIM()	NÃO()
-------------	--------	--------

QUANTO:

NEFRITE	SIM()	NÃO()
---------	--------	--------

SIND. NEFRÓTICA	SIM()	NÃO()
-----------------	--------	--------

HEMATÚRIA	SIM()	NÃO()
-----------	--------	--------

HIPERTENSÃO ARTERIAL	SIM()	NÃO()
----------------------	--------	--------

NÍVEIS:

CAUSA:

OUTRA ALTERAÇÃO RENAL:

BIÓPSIA RENAL:

SEROSITE:

PLEURITE	SIM()	NÃO()
----------	--------	--------

PERICARDITE	SIM()	NÃO()
-------------	--------	--------

MANIFESTAÇÕES PULMONARES	SIM()	NÃO()
--------------------------	--------	--------

QUAIS:

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS	SIM()	NÃO()
-------------------------	--------	--------

QUAIS:

ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

CONVULSÕES	SIM()	NÃO()
------------	--------	--------

TIPO:

FREQUÊNCIA:

INÍCIO:

QUANDO FOI A ÚLTIMA:

NEUROPATIA PERIFÉRICA:

NERVO COMPROMETIDO:

SISTEMA MUSCULAR:

SISTEMA MOTOR:

SENSIBILIDADE:

SISTEMA NEUROVEGETATIVO:

NEUROPATIA CRANIANA

SIM() NÃO()

ÁREA COMPROMETIDA:

ALTERAÇÕES:

MIELITE TRANSVERSA:

SIM() NÃO()

HÁ QUANTO TEMPO:

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

SIM() NÃO()

QUANDO:

TEVE SEQUELAS

SIM() NÃO()

QUAIS:

CEFALÉIA:

SIM() NÃO()

LOCAL:

INTENSIDADEDE:

DURAÇÃO:

IRRADIADA:

TIPO DE DOR:

FATORES DE MELHORA:

FATORES DE PIORA:

FATORES RELACIONADOS:

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

SIM() NÃO()

TIPO:

FREQUÊNCIA:

TOMA ESTERÓIDE

SIM() NÃO()

ALCOÓLATRA

SIM() NÃO()

ABUSA DE OUTRO TIPO DE DROGA SIM() NÃO()

TIPO:

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

ANEMIA HEMOLÍCITA

SIM() NÃO()

LEUCOPENIA <4000

SIM() NÃO()

LINFONIA < 500

SIM() NÃO()

TROMBOCITOPENIA <100000

SIM() NÃO()

SJOEGREN ASSOCIADOS

SIM() NÃO()

TRATO GASTROINTESTINAL

SIM() NÃO()

ALTERAÇÕES OCULARES

SIM() NÃO()

FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS

SIM() NÃO()

DOENÇAS AUTO-IMUNOASSOCIADA

SIM() NÃO()

FENÔMENO DE REYNAUD

SIM() NÃO()

MIALGIA E/OU MIOPATIA

SIM() NÃO()

HISTÓRIA OBSTÉTRICA

GESTAÇÕES

SIM() NÃO() QUANTAS

PARTOS

SIM() NÃO() QUANTOS

ABORTOS

SIM() NÃO() QUANTOS

NATIMORTOS

SIM() NÃO() QUANTOS

OUTRAS ALTERÇÕES CLÍNICAS:

MEDICAMENTOS:

CORTICOSTERÓIDES	SIM() NÃO()
ANTI – MALÁRICO	SIM() NÃO()
CICLOFOSFAMIDA	SIM() NÃO()
AZATIOPRINA	SIM() NÃO()
PULSE DE ESTERÓIDES	SIM() NÃO()
PULSE DE CICLOFOSFAMIDA	SIM() NÃO()
COMPLICAÇÃO DA TERAPÊUTICA	SIM() NÃO()
PLASMAFERESE	SIM() NÃO()

EXAMES LABORATORIAIS:

CÉLULA LE:	POSITIVO() NEGATIVO()
FAN:	SIM() NÃO()

TÍTULO PADRÃO:

ANTI - DNA:	SIM() NÃO()
ANTI – Sm	SIM() NÃO()
ANTI – RO:	SIM() NÃO()
ANTI – LA:	SIM() NÃO()
SOROLOGIA PARA LES:	SIM() NÃO()
ANTIFOSFOLÍPIDE:	SIM() NÃO()
INFECÇÕES:	SIM() NÃO()
QUAIS:	

ANEXO IV

NOME:

HC:

IDADE:

SEXO:

DATA:

RAÇA:

ANTECEDENTES NEURO-PSIQUIÁTRICOS

JÁ TEVE NO PASSADO PROBLEMAS COM OS NERVOS
(TRISTEZA, DESÂNIMO, NERVOSISMO, INSÔNIA)

SIM() NÃO()

JÁ FEZ CONSULTA COM MÉDICO POR CAUSA DESSE
PROBLEMA?

SIM() NÃO()

JÁ TOMOU CALMANTES?

SIM() NÃO()

JÁ FEZ PSICOTERAPIA?

SIM() NÃO()

JÁ FEZ TRATAMENTO ALTERNATIVO OU RELIGIOSO?

SIM() NÃO()

TIPO:

JÁ TEVE ALGUMA INTERNAÇÃO PSIQUIÁTRICA?

SIM() NÃO()

QUANTAS?

QUANDO FOI A ÚLTIMA?

JÁ TEVE PROBLEMAS COM USO DE ÁLCOOL:

SIM() NÃO()

JÁ FEZ TRATAMENTO PARA ISSO? SIM() NÃO()

JÁ TEVE INTERNAÇÃO POR CAUSA DO ÁLCOOL? SIM() NÃO()

QUANTAS?

JÁ TEVE PROBLEMAS RELACIONADOS COM ABUSO DE DROGAS? SIM() NÃO()

FEZ TRATAMENTO? SIM() NÃO()

TEVE INTERNAÇÃO POR ISSO? SIM() NÃO()

QUE DROGAS USOU?

JÁ TEVE CRISES CONVULSIVAS? SIM() NÃO()

DESCREVA:

OUTROS ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS OU PSIQUIÁTRICOS:

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL COGNITIVO

	MÁXIMO	ESCORE
ORIENTAÇÃO: EM QUE ANO, MÊS, DIA DA SEMANA, HORA ESTAMOS?	5	
ONDE ESTAMOS? (ESTADO, CIDADE, BAIRRO, HOSPITAL, ANDAR)	5	
ATENÇÃO E REGISTO N. DE TENTATIVAS	3	
ATENÇÃO E CÁLCULO QUANTOS ANOS FOI A ESCOLA? SUBTRAIA A PARTIR DE 100 DE 7 EM 7 SOLETRE MUNDO DE TRÁS PARA FRENTE.	5	
LEMBRANÇA (MÉMOIA IMEDIATA) PERGUNTE OS TRÊS OBJETOS REPETIDOS ACIMA.	3	
LINGUAGEM (CANETA, RELÓGIO) REPETIR: NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ	2 1	
LINGUAGEM E PRAXIA PEGUE O PAPEL COM A MÃO DIREITA, DOBRE-O AO MEIO E COLOQUE-O NO CHÃO. LEIA E OBEDEÇA: MOSTRE O PAPEL: FECHÉ OS OLHOS! ESCREVA UMA FRASE COM COMEÇO, MEIO, FIM	3 1 1	
COPIE ESSE DESENHO	1	
ESCORE TOTAL:		
FLUÊNCIA: N. DE ANIMAIS EM 1 MINUTO:		

ANEXO V

Exame neurológico

Nome: _____ HC: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Data: _____ Raça: _____

Fáceis:.....

Atitude:.....

Sistema muscular e funções motoras:

Motilidade voluntária: execução de movimentos ativos sim() não()

Força muscular (grau 1 a 5) grau()

Manobras deficitárias:

prova dos braços estendidos positivo() negativo()

manobra de Raimiste: positivo() negativo()

manobra de Mingazini: positivo() negativo()

manobra de Barré positivo() negativo()

Coordenação motora:

prova index - nariz positivo() negativo()

prova index - index positivo() negativo()

prova calcanhar - joelho positivo() negativo()

prova de Stewart - Holmes positivo() negativo()

prova da posição do polegar com os demais dedos
positivo() negativo()

clono	positivo()	negativo()
sinais de automatismo medular	positivo()	negativo()

Tono muscular:

inspeção:

palpação:

movimentação passiva:

balanço passivo das articulações:

manobra de rechaço:

rotação passiva do tronco:

Equilíbrio:

na posição sentada:

em pé:

sinal de Romberg	positivo()	negativo()
sinal de Romberg sensibilizado	positivo()	negativo()

Sinais meningo radiculares:

rigidez de nuca	positivo()	negativo()
sinal de kernig	positivo()	negativo()
sinal de Brudzinski	positivo()	negativo()

Sensibilidade:

Superficiais:

tátil:

térmica:

dolorosa:

Profundas

vibratória:

artrestésica:

barestésica:

outras formas:

estereognósica:

grafestésica:

topognósica:

discriminação tátil:

duplo estímulo:

Trofismo

pele e anexo:

ossos e articulações:

músculos:

Sistema neuro vegetativo

vasomotricidade:

sudorose:

pilomotricidade:

bexiga:

reto:

genital:

Estado psíquico

nível de consciência:

faculdades intelectuais:

humor:

pensamento:

Distúrbios da Comunicação

linguagem:

fala:

Gnosia

agnosia:

lado dominante:

apraxia:

Nervos cranianos

olfatório:.....

óptico:

acuidade visual:

campo visual:

fundos oculares:

óculo motor:

diplopia:

fenda palpebral:

estrabismo:

desvios conjugados:

motilidade ocular:

pupila:

forma:

tamanho:

reflexo fotomotor direto positivo() negativo()

reflexo consensual positivo() negativo()

reflexo da acomodação positivo() negativo()

trigêmeo:

facial:

motilidade:

sensibilidade gustativa:

vestíbulo coclear

zumbidos:

anacusia:

lado () direito () esquerdo

vertigem:

nistagmo positivo() negativo()

desvio dos membros:

marcha:

glossofaríngeo:

- sensibilidade gustativa:
- deglutição:
- fonação:
- vago:
- acessório:
- hipoglosso:
- posição da língua in situ:
- exteriorizada:
- motilidade da língua:
- atrofia da língua:

Observações:.....