

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica com uma variedade de manifestações como febre, artralgias, erupção cutânea malar, hematúria e ulceração oral.

O LES neuropsiquiátrico (LESNP) compreende as síndromes neurológicas e psiquiátricas observadas em pacientes com LES nas quais outras causas foram excluídas.

Não há biomarcadores laboratoriais ou radiológicos para estabelecer um diagnóstico e orientar as decisões de terapia no cenário de LESNP .

O LESNP tem prevalência de até 45% nos pacientes com LES e é uma das principais causas de morbidade.

CLASSIFICAÇÃO DO LESNP

O LESNP inclui uma ampla gama de manifestações neurológicas e psiquiátricas que muitas vezes são indistinguíveis de outros fatores etiológicos não relacionados ao LES.

As manifestações clínicas do LESNP variam de cefaleia e disfunção cognitiva sutil a confusão aguda, psicose e convulsões.

Com base na nomenclatura do American College of Rheumatology, foram desenvolvidas definições para 12 apresentações de LESNP central e sete periféricas.



Classifications and Prevalences of NPSLE

Central NPSLE

Diffuse

- Cognitive impairment (up to 80.0%)
- Mood disorder (up to 80.0%)
- Anxiety disorder (up to 40.0%)
- Psychosis (up to 11.0%)
- Acute confusion state (up to 7.0%)

Focal

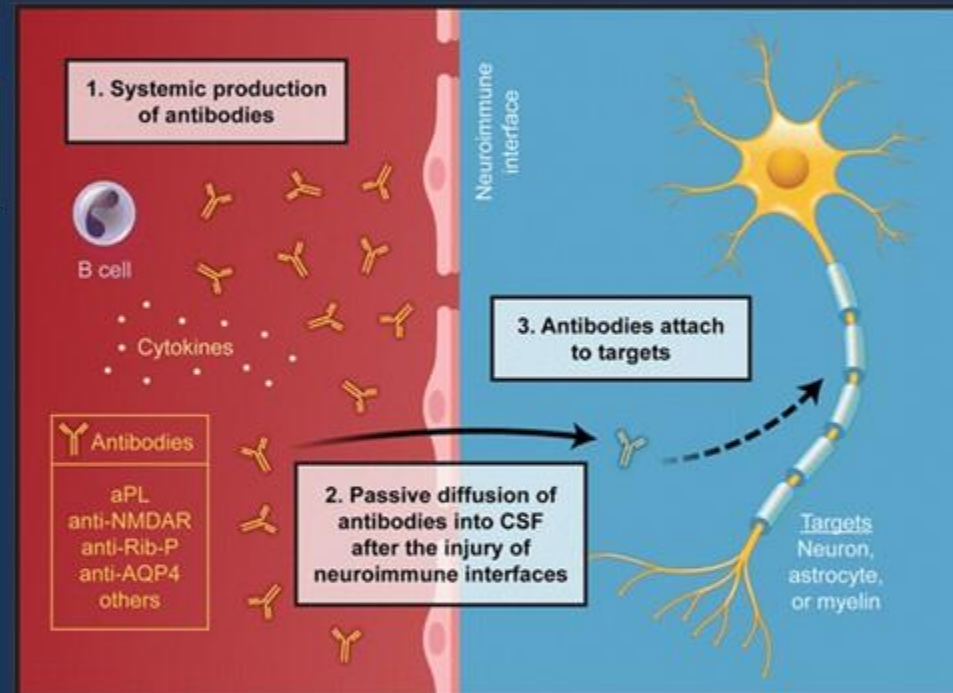
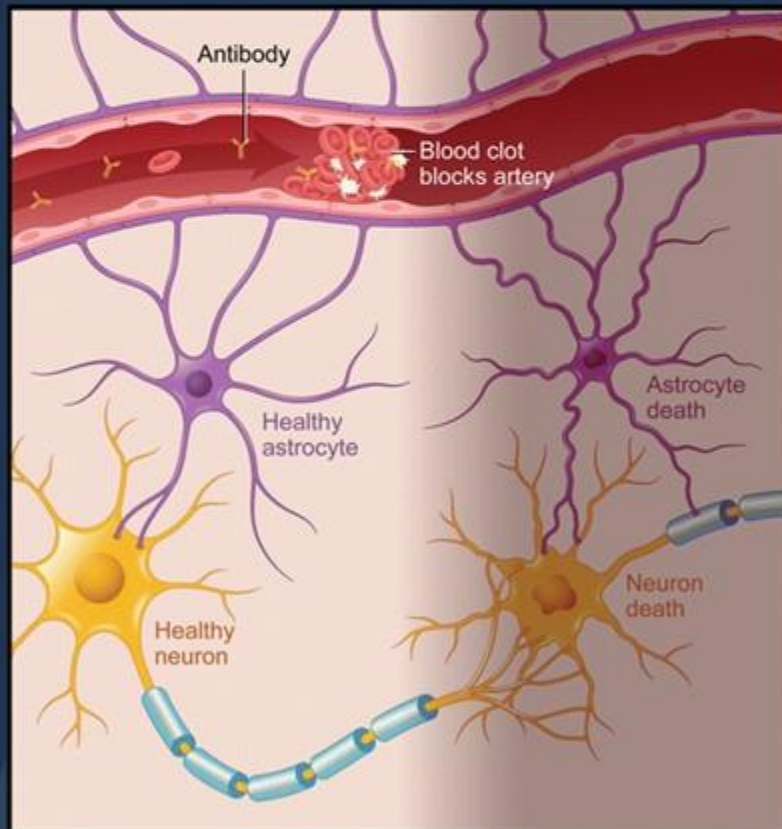
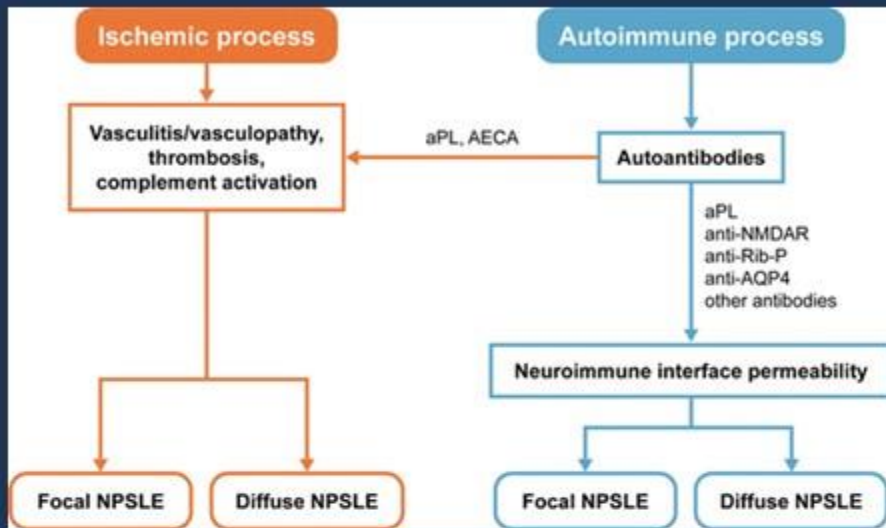
- Headache (up to 28.3%)
- Cerebrovascular disease (up to 15.0%)
- Seizure disorders (up to 20.0%)
- Myelopathy (up to 3.9%)
- Demyelinating syndrome (up to 2.7%)
- Chorea (0.9%)
- Aseptic meningitis (up to 2.7%)

Peripheral NPSLE

- Guillain-Barré syndrome (up to 1.2%)
- Autonomic disorder (up to 1.3%)
- Mononeuropathy (up to 6.9%)
- Plexopathy (...)
- Polyneuropathy (up to 5.4%)
- Myasthenia gravis (0.2%)
- Cranial neuropathy (1.0%)

Patogenia para isquemia e inflamação autoimune

O diagrama resume os mecanismos isquêmicos e autoimunes que contribuem para o LESNP. Os auto-anticorpos estão relacionados a ambas as vias (isquêmica e autoimune)

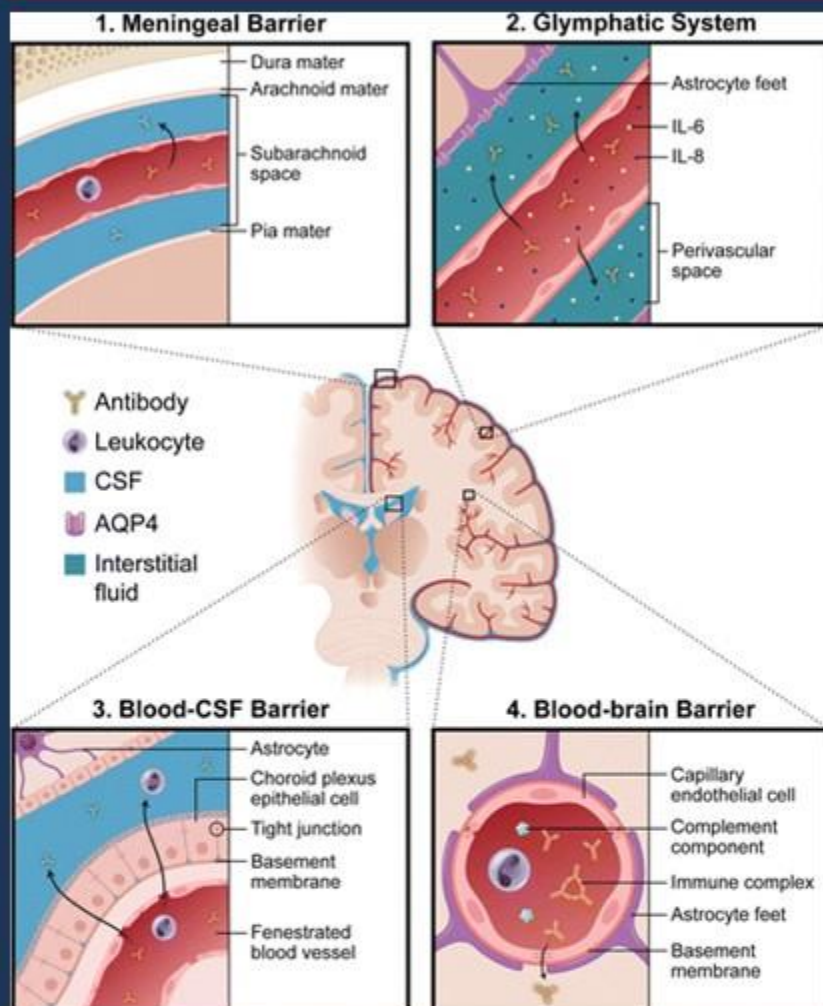


Fisiopatologia do processo inflamatório autoimune: (1) Uma célula B policlonal ativada produz anticorpos autoimunes. (2) Os anticorpos autoimunes e outros imunomoduladores penetram nas interfaces neuro-imunes (BHE, plexo coroide, barreira meníngea e sistema linfático) causando disfunção ou lesão de interfaces, juntamente com disfunção endotelial por meio de vasculite e vasculopatia. (3) Os anticorpos autoimunes aderem aos seus próprios alvos e causam desmielinização, excitotoxicidade neuronal e inflamação local.

Fisiopatologia do processo isquêmico. Esse mecanismo envolve vasculite, vasculopatia e SAF, em que a ativação do sistema imunológico por anticorpos anti-células endoteliais com consequente disfunção endotelial e anticorpos aPL que desempenham um papel importante na estenose e trombose luminal.

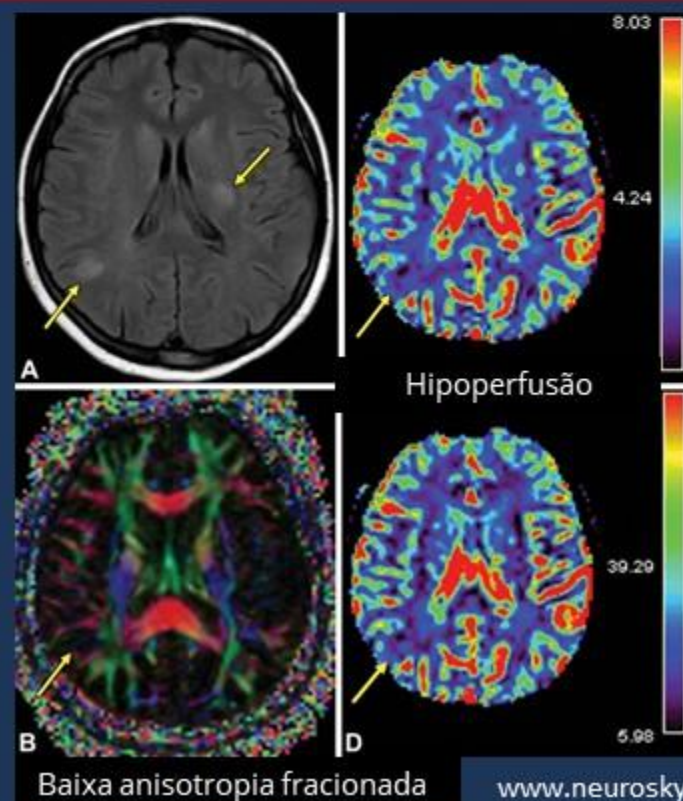
Interfaces Neuroimunes e Mecanismos de rompimento

skyreview



(1) A barreira meníngea separa o LCR e a vasculatura no espaço subaracnóideo. A inflamação no espaço subaracnóideo pode levar a uma quebra dessa barreira, permitindo que anticorpos patogênicos circulantes, leucócitos e citocinas pró-inflamatórias entrem no LCR. (2) O sistema linfático é uma via pseudolinfática perivascular por meio da qual o fluxo de LCR para o cérebro dentro dos espaços perivascular transporta os resíduos metabólicos intersticiais para os espaços perivenosos através do parênquima cerebral. (3) A barreira sangue-LCR (ou seja, plexo coróide) é uma estrutura epitelial secretora com um plexo capilar altamente vascularizado, seu endotélio fenestrado e uma membrana basal com junções interepiteliais apertadas. A quebra dessa barreira permite que anticorpos ou outros moduladores imunológicos penetrem no LCR. (4) A BBB consiste em células endoteliais capilares, pericitos e pés terminais astrocíticos. A quebra da BHE permite que os auto-anticorpos se liguem aos neurônios e determinem danos diretos, que podem estar relacionados ao desenvolvimento de LESNP difuso.

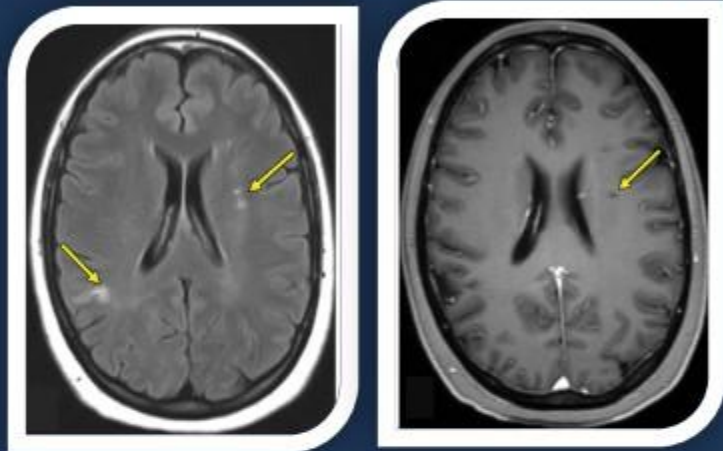
Neuroimagem



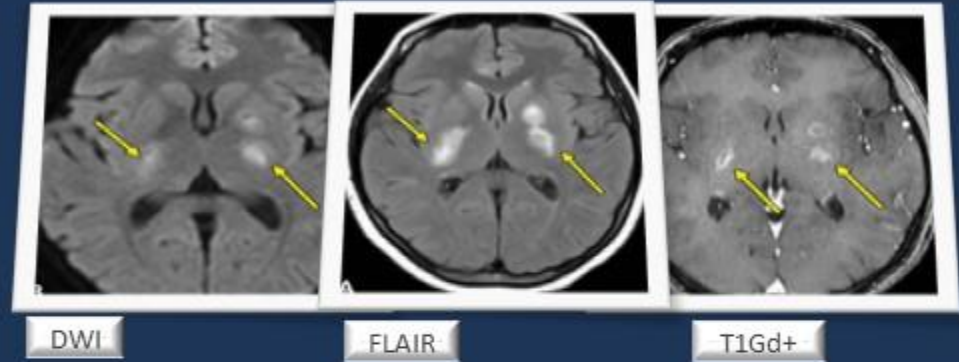
Lesões da substância branca em mulher de 32 anos com LESNP e cefaleia.

Vasculite/vasculopatia

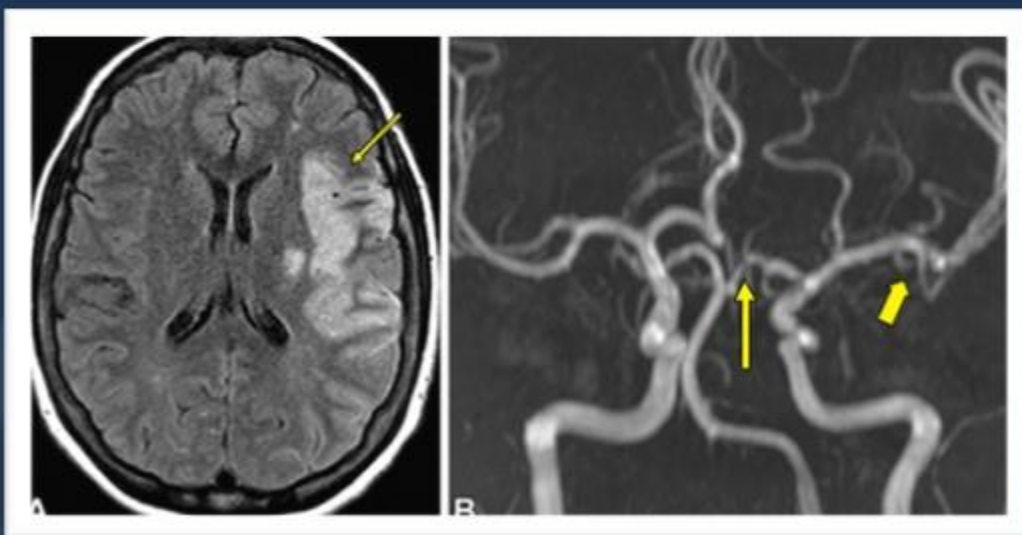
Lesões de substância branca



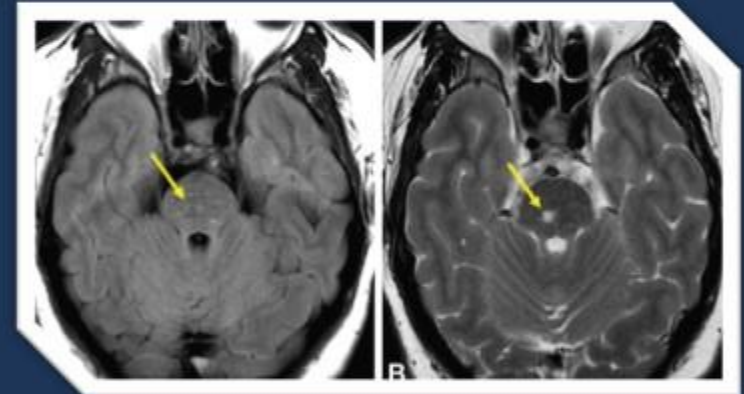
Lesões nos núcleos da base



AVC – ACM e Múltiplas irregularidades parietais no M2 e P1/P2



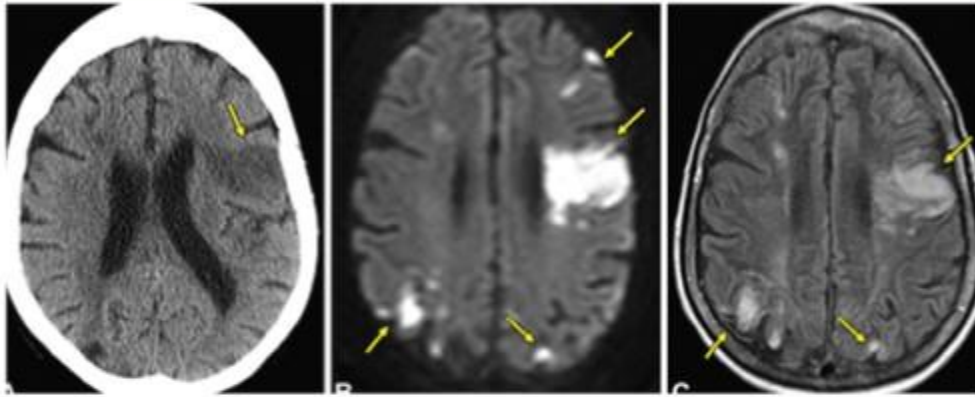
Infarto lacunar na ponte



Síndrome aPL

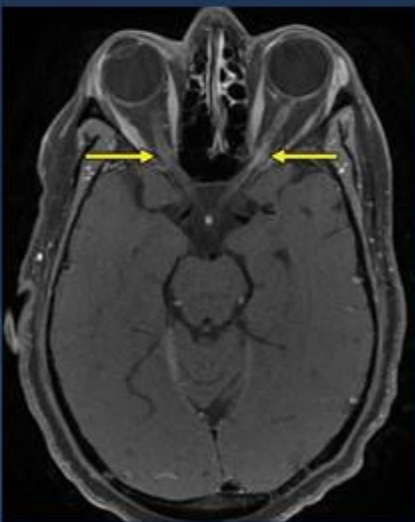
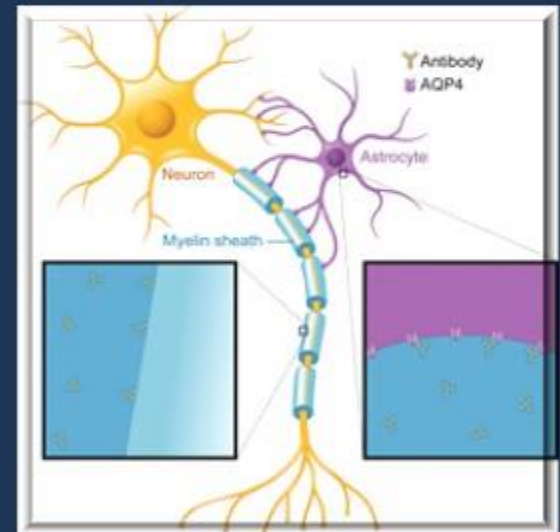
A APS (síndrome antifosfolípide) é caracterizada por trombose arterial ou venosa na presença de anticorpos aPL elevados.

Os infartos são atribuíveis a um estado de hipercoagulabilidade com APS.

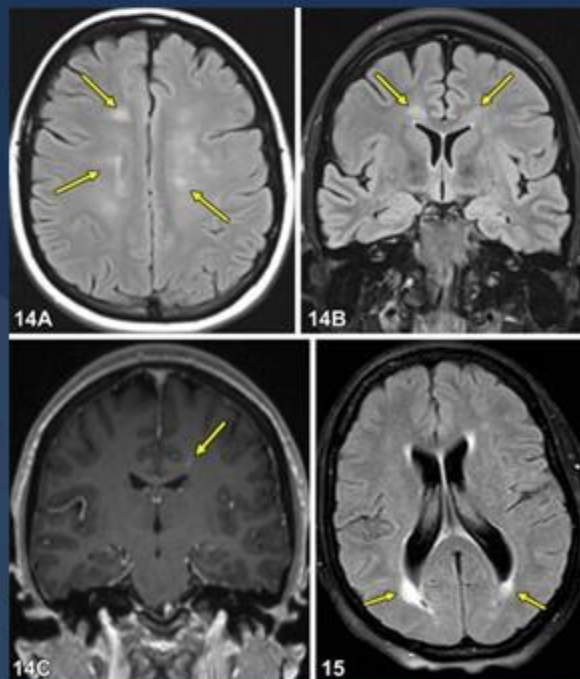


Síndromes desmielinizantes

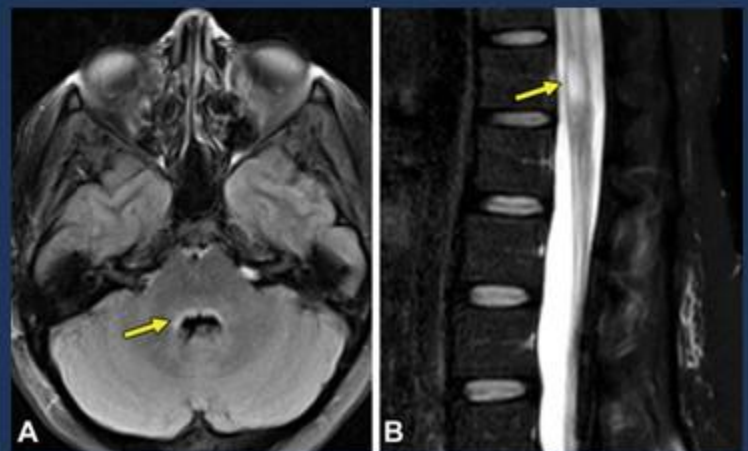
Os anticorpos que rompem as interfaces neuro-imunes aderem aos seus alvos nos astrócitos e na mielina, resultando em desmielinização devido à perda de suporte de astrócitos ou lesão à mielina.



Neurite óptica

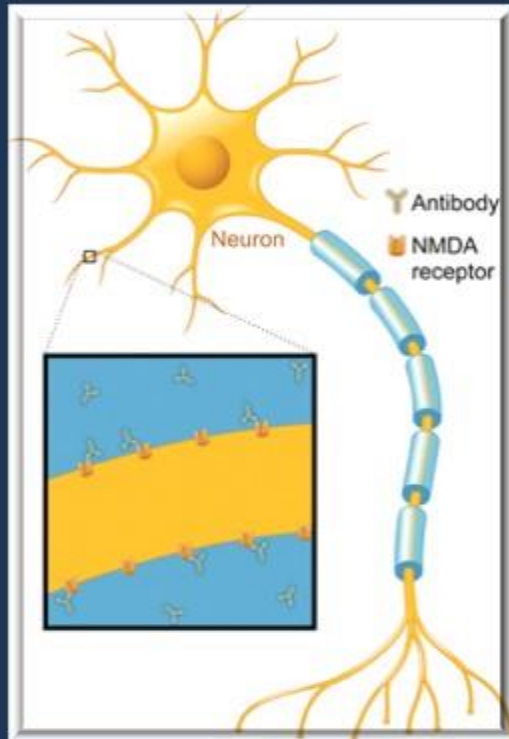


Lesões de substância branca

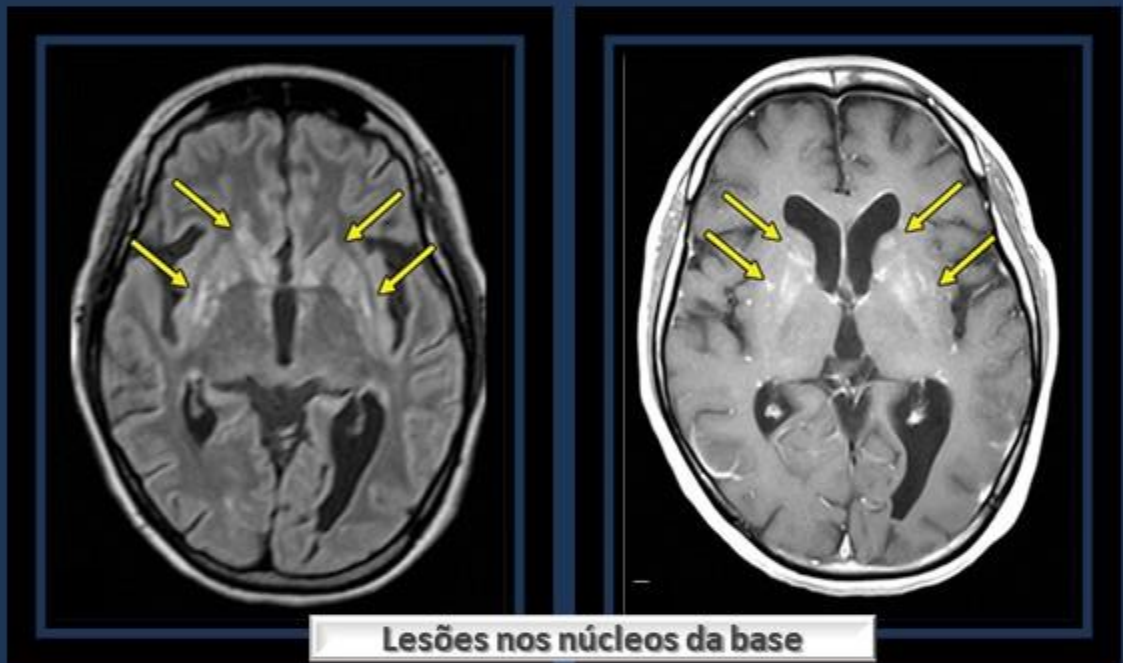


Síndrome desmielinizante anti-AQP4

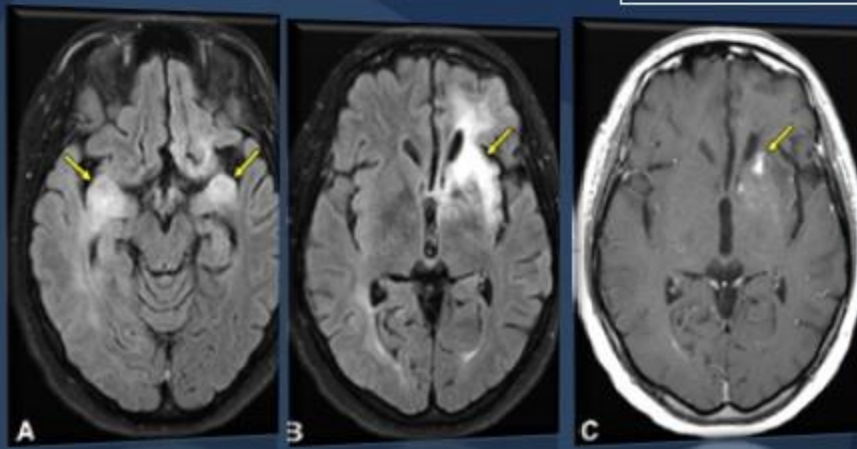
Encefalite mediada por anticorpos



Mecanismo da encefalite mediada por anticorpos autoimunes. Anticorpos como anti-NMDAR, aPL e anti-Rib-P penetram nas interfaces neuroimunes, como a BHE e o plexo coróide e aderem aos receptores N - metil - D -aspartato, que são distribuídos nos gânglios da base, amígdala e hipocampo e resultar em excitotoxicidade neuronal.



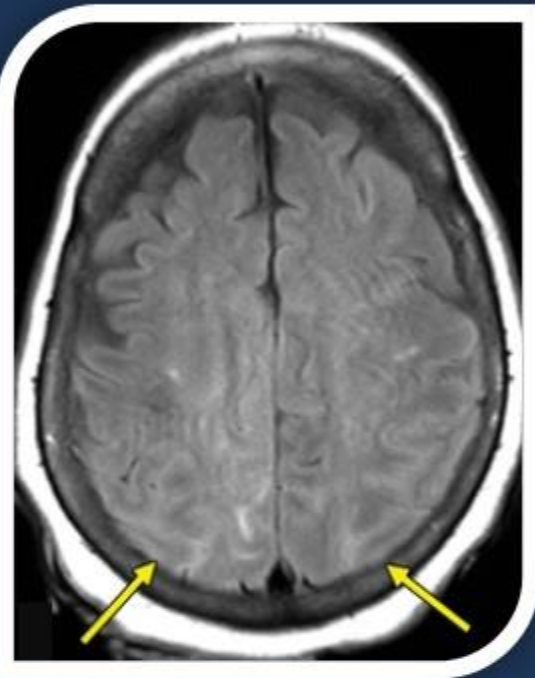
A encefalite mediada por anticorpos autoimunes é sugerida com base no diagnóstico clínico de LESNP e nos achados de imagem.



Complicações do LES no SNC

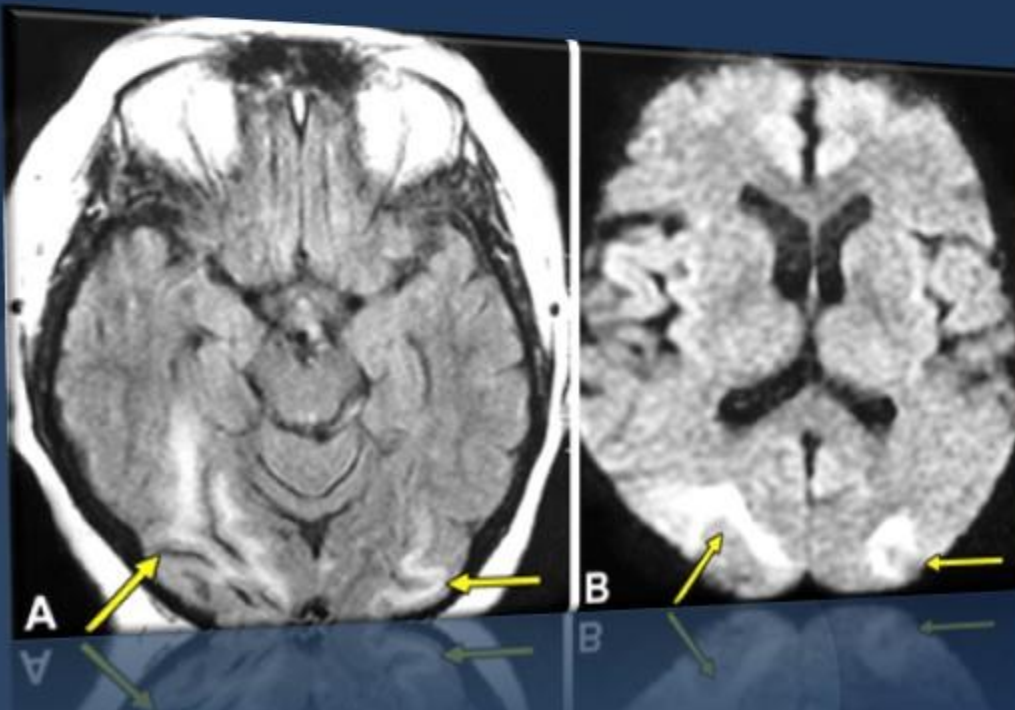
Encefalopatia Posterior Reversível

Mulher de 53 anos com LES que apresentava hipertensão e confusão aguda. Imagens axiais FLAIR mostram hiperintensidade (setas) na substância branca subcortical dos lobos parietais bilaterais e tronco encefálico, consistente com PRES.

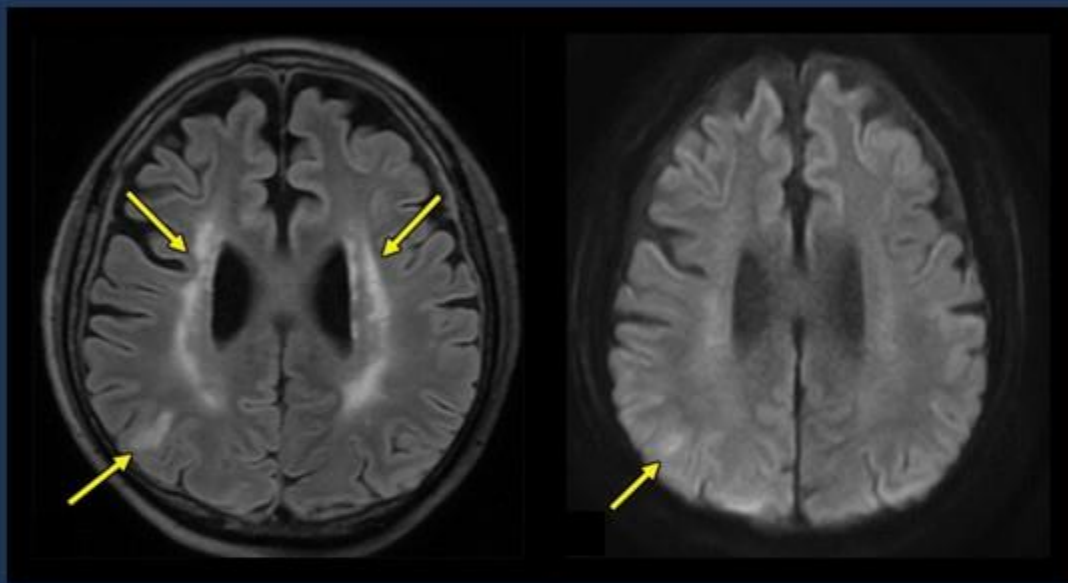


Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Imagem axial FLAIR mostra hiperintensidade (setas) na substância branca dos lobos occipitais bilaterais e perda de volume no lobo occipital direito. A imagem ponderada em difusão mostra hiperintensidade (setas) nos lobos occipitais bilaterais.



Distúrbios linfoproliferativos induzidos por drogas imunossupressoras



FLAIR mostra hiperintensidade (setas) na substância branca periventricular bilateral e no lobo parietal direito. A imagem ponderada em difusão mostra discreta hiperintensidade (seta) no lobo parietal direito. A biópsia da lesão parietal direita mostrou doença linfoproliferativa iatrogênica associada à imunodeficiência.

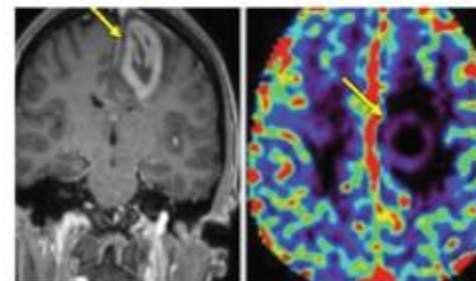
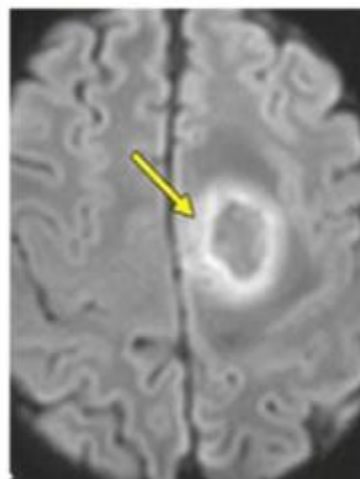
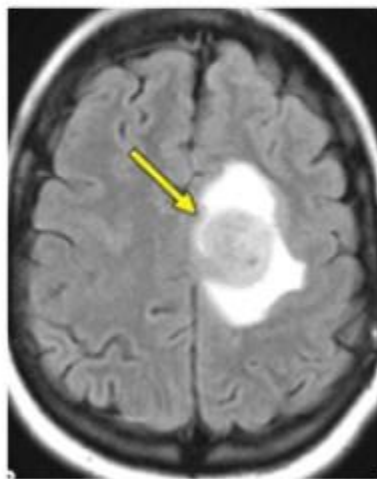
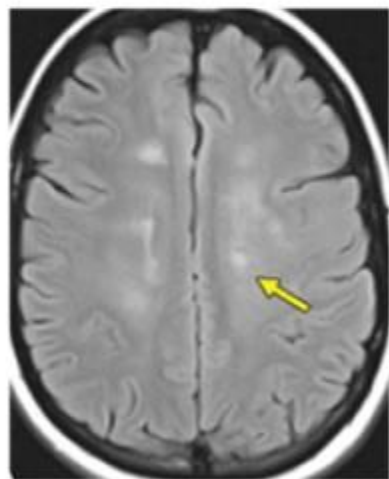
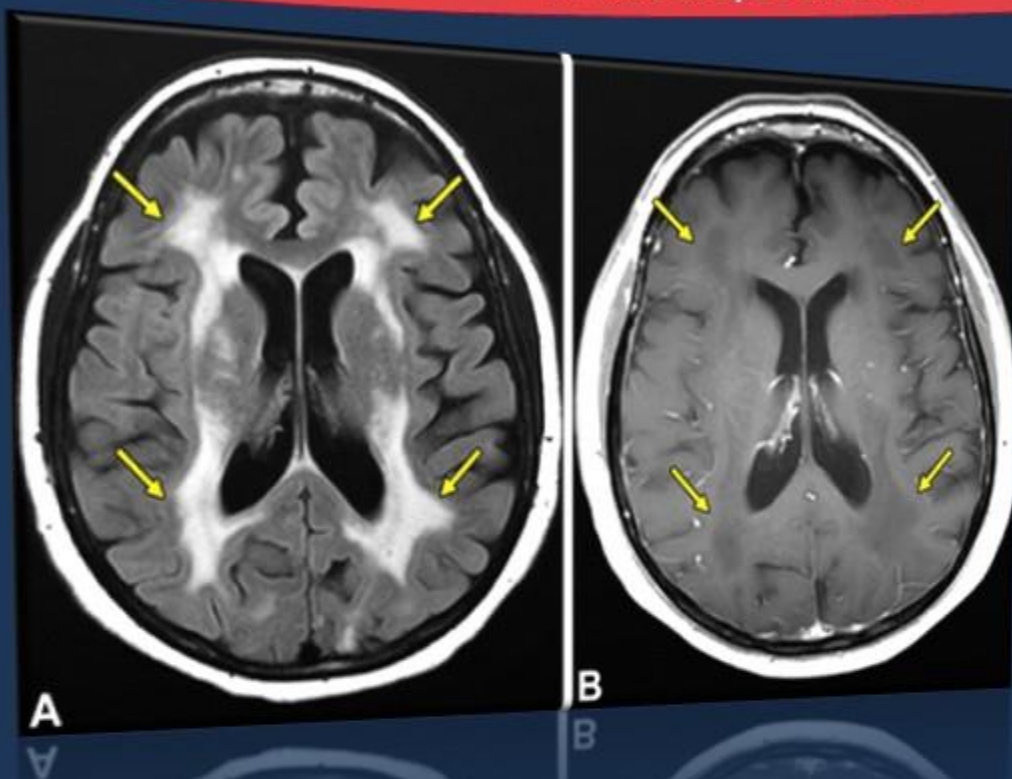


Imagem axial FLAIR mostra focos hiperintensos dispersos (seta) distribuídos radialmente ao longo dos ventrículos laterais bilaterais. Imagem axial FLAIR de acompanhamento de 2 meses (B) mostra uma massa hiperintensa (seta em B) associada à hiperintensidade periférica (seta em C) vista na imagem ponderada em difusão (C), realce periférico (seta em D) na imagem de RM ponderada em T1 com contraste (D) e o mapa de perfusão (seta em E) mostrando volume sanguíneo cerebral menor que o córtex cerebral. A peça ressecada cirurgicamente mostrou linfoma difuso de grandes células B.

Leucoencefalopatia tóxica induzida por drogas imunossupressoras



Leucoencefalopatia tóxica induzida por drogas imunossupressoras em uma mulher de 45 anos com LES que apresentava cefaleia, tontura e visão dupla. Ela estava sendo tratada com corticosteróides e ciclofosfamida.

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico de LESNP é um desafio, dadas as manifestações inespecíficas, a falta de biomarcadores específicos para a atividade da doença e as opções de tratamento. Primeiro, uma investigação completa de causas alternativas deve ser realizada. Se essas causas forem excluídas e os sintomas forem considerados relacionados ao LES, os objetivos do tratamento são duplos: manejo sintomático e tratamento baseado em mecanismos.

Ota, Yoshiaki, et al. "Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus: Pathophysiologic, Clinical, and Imaging Features." *RadioGraphics* 42.1 (2022): 212-232.

Lalani, Tasneem A., et al. "Imaging findings in systemic lupus erythematosus." *Radiographics* 24.4 (2004): 1069-1086.