

Polineuropatia periférica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Roberta Tavares Almeida¹, Lúcia Maria de Arruda Campos², Nádia Emi Aikawa¹,
Kátia Tomie Kozue¹, José Albino da Paz³, Maria Joaquina Marques-Dias⁴, Clovis Artur Almeida Silva⁵

RESUMO

Introdução: A polineuropatia periférica é uma das 19 síndromes neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico, segundo os critérios de classificação propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para síndromes neuropsiquiátricas. No entanto, há descrições raras dessa manifestação, particularmente em populações de lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ). **Métodos:** De 1983 a 2007, 5.079 pacientes foram acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP, e o diagnóstico de LESJ segundo os critérios do ACR foi estabelecido em 228 casos (4,5%). Polineuropatia periférica foi diagnosticada de acordo com as síndromes neuropsiquiátricas do ACR. **Resultados:** Dos 228 pacientes com LESJ, cinco (2,2%) desenvolveram polineuropatia periférica e foram retrospectivamente descritos. O diagnóstico foi confirmado por eletroneuromiografia, que evidenciou polineuropatia periférica distal, sensitiva e/ou motora, envolvendo quatro membros em dois pacientes e membros inferiores nos demais. Três eram pacientes do sexo feminino e todos tiveram a polineuropatia periférica após o diagnóstico de LESJ. A mediana de idade de início da doença foi de 14 anos, e a mediana de tempo entre o início de LESJ e o diagnóstico da polineuropatia periférica foi de 23 meses. As apresentações clínicas mais comuns foram fraqueza muscular e hiporreflexia. Todos os pacientes apresentavam anticorpos antifosfolípidos. O tratamento foi realizado com corticosteroides em todos os pacientes, associado com ciclofosfamida endovenosa em três. Um paciente evoluiu com incapacitação funcional, presença de paresia de membros inferiores e necessidade de cadeira de rodas. Uma paciente faleceu por sepse grave. **Conclusões:** A polineuropatia periférica é uma manifestação rara no LESJ, grave, por vezes incapacitante e habitualmente associada a anticorpos antifosfolípidos.

Palavras-chave: polineuropatia periférica, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, sistema nervoso, neuropatia, anticorpos antifosfolípidos.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença autoimune, sistêmica, rara na infância e na adolescência. As características clínicas do LESJ são muito variáveis dependendo do órgão ou sistema acometido, incluindo manifestações mucocutâneas, articulares, renais, hematológicas, cardíacas, pulmonares, neuropsiquiátricas, entre outras.¹⁻³

Em 1999, o subcomitê do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) propôs um sistema de nomenclatura padronizado, incluindo 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES, normatizando os critérios de classificação de acordo com manifestações clínicas, alterações laboratoriais e de imagem. Dessas, 12 relacionam-se ao envolvimento do sistema nervoso central e sete ao sistema nervoso periférico (SNP).⁴ O envolvi-

Recebido em 10/02/2009. Aprovado, após revisão, em 22/03/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Unidades de Reumatologia e Neurologia Pediátricas do Instituto da Criança (ICr) e Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

1. Médica da Complementação Especializada da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

2. Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP

3. Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Neurologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

4. Professora Livre-Docente da disciplina de Neurologia da FMUSP. Médica Responsável pela Unidade de Neurologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP

5. Professor Livre-Docente do Departamento de Pediatria da FMUSP e Professor de Pós-Graduação da disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP

Correspondência para: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida Silva. Rua Araióses, 152/81 – Vila Madalena, São Paulo - SP – CEP: 05.442-010. FAX: 55 (11) 3069-8503. E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

mento neuropsiquiátrico determina uma alta morbimortalidade no LESJ. A prevalência desse acometimento, de acordo com os critérios neuropsiquiátricos de classificação do ACR, varia de 22 a 95% no lúpus pediátrico,⁵⁻¹⁴ sendo raramente acometido o SNP.⁵⁻¹⁵

A polineuropatia é uma das síndromes neuropsiquiátricas do SNP propostas pelo ACR.⁴ É definida como distúrbio sensitivo ou motor dos nervos periféricos, com duração variável, caracterizada pela simetria dos sintomas e por distribuição distal, necessitando de eletroneuromiografia (ENMG) para comprovação diagnóstica.⁴ No LESJ, raras vezes essa manifestação tem sido descrita, sendo habitualmente publicada como relatos de casos.¹⁰⁻¹⁴

Desse modo, o objetivo do presente estudo consistiu em avaliar, em retrospectiva, a prevalência, bem como descrever os casos de polineuropatia periférica em crianças e adolescentes com LESJ.

PACIENTES E MÉTODOS

De 1983 a 2007, 5.079 pacientes foram atendidos, consecutivamente, na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Os prontuários de LESJ desses pacientes foram revisados.

Estabeleceram-se os diagnósticos de LESJ e de polineuropatia periférica segundo os critérios de classificação do ACR de 1997¹⁶ e os critérios das síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES propostos pelo ACR em 1999,⁴ respectivamente.

O diagnóstico de polineuropatia periférica foi confirmado pela ENMG dos membros acometidos e todos os pacientes foram avaliados e acompanhados em conjunto com a Unidade de Neurologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

A atividade da doença foi mensurada pelo escore Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K).¹⁷ Doença ativa foi considerada arbitrariamente com valores numéricos de SLEDAI-2K acima de oito.

O dano cumulativo irreversível causado pelo LESJ e/ou pelo tratamento utilizado para a doença foi determinado pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index (SLICC-ACR/DI).¹⁸ Valores desse escore acima de um, avaliados após seis meses de duração da doença, foram considerados como algum dano cumulativo da doença.

Os seguintes anticorpos antifosfolípidos foram avaliados em todos os pacientes com polineuropatia periférica: anticorpos anticardiolipina isotipos IgM e IgG (avaliados pela técnica de ELISA) e anticoagulante lúpico (avaliado de acordo com as

recomendações do *Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee*).^{2,3,19} Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) foi definida, de acordo com o novo consenso internacional de classificação, pela presença de trombose vascular (arterial, venosa ou trombose de vasos de pequeno calibre, em qualquer tecido ou órgão) ou pela presença de morbidade gestacional, associada à positividade de um ou mais dos anticorpos antifosfolípidos, em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas.²⁰

RESULTADOS

Dos pacientes acompanhados consecutivamente na Unidade de Reumatologia do ICr-HC-FMUSP, no período descrito de 24 anos, o diagnóstico de LESJ foi estabelecido em 228 casos (4,5%). Desses, cinco (2,2%) desenvolveram polineuropatia periférica, passaram por avaliação retrospectiva e foram descritos. A Tabela 1 inclui dados demográficos, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamento e evolução clínica da polineuropatia periférica no LESJ.

CASO 1

Paciente do sexo feminino, natural de Goiânia/GO, teve o diagnóstico de LESJ¹⁶ aos 7 anos, caracterizado por eritema malar, fotossensibilidade, artrite, fator antinuclear (FAN) positivo e proteinúria 1,5 g/dia, com glomerulonefrite proliferativa difusa.¹⁶ Em 2005, aos 19 anos, reativou a doença com edema em membros inferiores e hematúria macroscópica. Nessa época, os exames laboratoriais mostraram: hemoglobina (Hb) 14 g/dL, hematócrito (Ht) 40%, leucócitos 24.000/mm³ (67% segmentados, 5,2% linfócitos, 5% monócitos e 4% eosinófilos), plaquetas 260.000/mm³, velocidade de hemossedimentação (VHS) 30 mm na primeira hora (normal < 20 mm na primeira hora), proteína C-reativa (PCR) 4,21 mg/dL (normal < 5 mg/dL), FAN 1/1280, anti-RNP positivo, anti-DNA de dupla hélice 419 UI (normal até 50 UI), anticardiolipina (IgM, 15 MPL, e IgG, 30 GPL), anticoagulante lúpico e anti-P positivos, fração C3 do complemento (C3) < 0,155 g/L (normal de 0,5 a 1,8 g/L), fração C4 do complemento (C4) 0,05 g/L (normal de 0,1 a 0,4 g/L), proteinúria de 2,16 g/dia (normal < 0,5 g/dia), urina I (pH 5,5, densidade 1.024, leucócitos 100.000/mL, eritrócitos 12.000/mL) e urocultura positiva para *Escherichia coli*. Um mês após, no exame físico, foram evidenciadas fraqueza muscular [grau III (*Medical Research Council* - MRC[®])²¹], hiporreflexia profunda e hiperestesia nos quatro membros. A ENMG foi compatível com polineuropatia periférica desmielinizante

Tabela 1

Dados demográficos, manifestações clínicas e laboratoriais, atividade e dano cumulativo, tratamento e evolução clínica de cinco pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e polineuropatia periférica

Caso	1	2	3	4	5
Idade de início do LESJ (anos)	7	14	7	14	16
Δt (meses) entre diagnóstico LESJ e polineuropatia	144	23	88	2	1
Sexo	F	F	F	M	M
Manifestações neurológicas periféricas	Fraqueza muscular, hiporreflexia e hiperestesia nos quatro membros	Fraqueza muscular, hiporreflexia e parestesia em pés	Fraqueza muscular, hiporreflexia e hiperestesia em membros inferiores	Fraqueza muscular e arreflexia nos membros inferiores	Fraqueza muscular e hiporreflexia nos quatro membros
SLEDAI-2K / SLICC-ACR/DI	18 / 1	10 / 1	16 / 0	10 / 0	10 / 0
Laboratório	FAN, ACL, AL, Anti-P	FAN, ACL, Anti-DNA, Anti-Ro, Anti-RNP	FAN, ACL, AL, Anti-RNP	FAN, ACL, Anti-SM, Anti-P	FAN, ACL, AL, Anti-DNA
Tratamento da polineuropatia	Pd, AZA, CFM	Pd	Pd, AZA, CFM, CLQ, FM	Pd, MP, AZA, CFM, FM	Pd, FM
Evolução	Óbito secundário à sepse	Remissão	Remissão	Incapacitação funcional	Remissão

Δt = intervalo de tempo; FAN = fator antinúcleo; ACL = anticardiolipina; AL = anticoagulante lúpico; Pd = prednisona; MP = pulsoterapia com metilprednisolona; AZA = azatioprina; CLQ = cloroquina; CFM = pulsoterapia com ciclofosfamida; FM = fisioterapia motora; SLEDAI-2K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000;⁽¹⁷⁾ SLICC-ACR/DI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics-ACR/Damage Index.⁽¹⁸⁾

crônica nos quatro membros. Assim, teve início pulsoterapia com metilprednisolona, ciclofosfamida endovenosa e azatioprina. O SLEDAI 2-K foi 18 e o SLICC/ACR-DI, 1. Evoluiu com amaurose aguda por vasculite necrotizante retiniana bilateral associada à infecção pelo vírus da varicela zoster. No terceiro dia de terapia antiviral com aciclovir endovenoso, necessitou de duas aplicações de ganciclovir intravítreo e gamaglobulina endovenosa (2 g/kg/dose), com recuperação parcial da acuidade visual. Entretanto, um mês após, evoluiu com choque séptico e óbito.

CASO 2

Paciente do sexo feminino, natural e procedente de São Paulo, capital. Em 2002, aos 12 anos, apresentou eritema malar, livedo reticularis e nódulos eritematosos e dolorosos localizados em membros inferiores. Feita hipótese diagnóstica de vasculite e solicitada biópsia de nódulo subcutâneo e músculo, foi evidenciado infiltrado linfoistiocitário inflamatório perivascular e perianexial em derme média e superior, com imunofluorescência direta à presença de IgM, IgG e C3, compatível com LESJ. Porém, houve remissão completa das lesões cutâneas sem tratamento específico. Em 2004, aos 14 anos, apresentou eritema malar, fotossensibilidade, alopecia,

e os exames complementares evidenciaram: Hb 11,8 g/dL, Ht 37,9%, leucócitos 3.400/mm³ (44% segmentados, 47% linfócitos, 3% eosinófilos), plaquetas 219.000/mm³, VHS 35 mm na primeira hora, PCR negativo, FAN 1/80, anticardiolipina IgG 24,5 GPL e presença de autoanticorpos anti-DNA de hélice dupla, anti-Ro e anti-RNP. Nesse momento, realizou-se o diagnóstico de LESJ¹⁶ e foram introduzidos prednisona (0,5 mg/kg/dia) e sulfato de hidroxiclороquina (5 mg/kg/dia). Em 2006, aos 16 anos, apresentou fraqueza muscular distal grau IV do MRC,²¹ com hiporreflexia profunda e parestesia em membros inferiores. Os exames complementares evidenciaram: Hb 12,9 g/dL, Ht 37,5%, leucócitos 4.400/mm³ (61% neutrófilos, 33% linfócitos e 2% eosinófilos), plaquetas 161.000/mm³, VHS 26 mm na primeira hora, PCR 0,15 mg/L, C3 0,97g/L, C4 0,11 g/L, TGO 20U/L (normal 5 a 26 U/L), TGP 29 U/L (normal 19 a 44 U/L), ureia 25 mg/dL (normal 15 a 45 mg/dL) e creatinina 0,15 mg/dL (normal 0,6 a 0,9 mg/dL). A ENMG foi compatível com polineuropatia periférica desmielinizante crônica, acometendo membros inferiores de predomínio distal. O SLEDAI 2-K foi 10; o SLICC/ACR-DI, 1. A paciente foi tratada com prednisona (0,5 mg/kg/dia) com melhora clínica e sem sequelas evolutivas. Atualmente, tem 18 anos, está em uso de prednisona (5 mg/dia) e sulfato de hidroxiclороquina (5 mg/kg/dia) com SLEDAI-2K de 0.

CASO 3

Paciente do sexo feminino, procedente de São Paulo, capital. Em 2000, aos 7 anos, foi realizado o diagnóstico de LESJ,¹⁶ por apresentar eritema malar e fotossensibilidade, e os exames complementares mostraram anemia hemolítica autoimune (Hb 5,7g/dL, Ht 15%, reticulócitos 9,7% e Coombs direto positivo), leucócitos 6.200/mm³ (76% segmentados, 21% linfócitos, 3% monócitos), plaquetas 250.000/mm³, VHS 8 m na primeira hora, PCR < 0,17 mg/L, FAN 1/640, anti-DNA de dupla hélice 52 UI, anti-RNP positivo, C3 78 mg/dL e C4 1 mg/dL. Em 2004, a paciente abandonou o acompanhamento e tratamento quando recebia prednisona 20 mg/dia e difosfato de cloroquina 250 mg/dia. Após vinte dias de interrupção, foi internada na unidade de terapia intensiva por choque séptico, necessitando de antibioticoterapia, ventilação mecânica e drogas vasoativas. Ao longo da internação, evoluiu com quadro de psicose, crises convulsivas e trombose em membro inferior direito secundário a cateter venoso, com ausência de anticorpos antifosfolípides. Recebeu pulsoterapia com metilprednisolona por três dias e, posteriormente, pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa (2004-2005), apresentando melhora clínica. Em novembro de 2007, foi internada por úlcera em maléolo externo de membro inferior esquerdo de difícil cicatrização e fraqueza muscular associada. Em fevereiro de 2008, foi feita biópsia da úlcera, a qual mostrou bordas da lesão com fibrina e proliferação vascular estendendo-se ao tecido adiposo subcutâneo, enquanto a biópsia muscular mostrou infiltrado linfomononuclear perivascular e desarranjo da citoarquitetura intermiofibrilar, compatível com polimiosite. Recebeu pulsoterapias semanais com metilprednisolona até a resolução da úlcera quatro meses após. Em abril de 2008, aos 14 anos, evoluiu com dor importante e parestesia nos pés. O exame físico evidenciava fraqueza muscular distal grau IV do MRC,²¹ com hiporreflexia profunda e hiperestesia em membros inferiores. Nesse momento, os exames complementares evidenciaram: Hb 10,6 g/dL, Ht 30%, leucócitos 16.500/mm³ (12% bastões, 77% neutrófilos, 8% linfócitos, 0% eosinófilos), plaquetas 210.000/mm³, anti-DNA de dupla hélice > 1.000 UI/mL, FAN 1/1280, C3 0,58 g/L, C4 0,13 g/L, PCR 171 mg/L, ureia 18 mg/dL, creatinina 0,49 mg/dL, tempo de protrombina (TP) 75%, INR 1,11, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) 50,5 seg, urina I (pH: 6,5, densidade 1030, proteína ++, leucócitos 75.000/mL, eritrócitos 6.000/mL, cilindros hialinos +++), dímero-D 300 ng/mL (normal < 200 ng/dL); a ultrassonografia com Doppler dos membros inferiores evidenciou seqüela de trombose na veia femoral comum direita prévia (2004). A ENMG mostrou moderada

polineuropatia periférica crônica nos membros inferiores, mista (axonal e desmielinizante), sensitivo-motora. Nesse momento, o SLEDAI 2-K foi 16; o SLICC-ACR-DI, 0. Na época, reintroduziu-se pulsoterapia mensal com ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m²/mês) e iniciou-se fisioterapia motora semanalmente. Em abril de 2008, o diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) foi estabelecido de acordo com os critérios de Myakis *et al.* (2006),¹⁹ por apresentar autoanticorpos anticardiolipina (isotipo IgM 41 MPL) e anticoagulante lúpico positivos em duas ocasiões. Em agosto de 2008, apresentava-se em remissão completa dos sintomas e sem sequelas neurológicas, em uso de prednisona 60 mg/dia, pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m²/mês), azatioprina 100 mg/dia, sulfato de hidroxicroloquina 250 mg/dia, heparina de baixo peso molecular 40 mg/dia, gabapentina 400 mg/dia, amitriptilina 50 mg/dia e carbamazepina 250 mg/dia.

CASO 4

Paciente do sexo masculino, natural e procedente de São Paulo, capital. Em junho de 2007, aos 14 anos, realizou-se o diagnóstico de LESJ.¹⁶ Nessa época, apresentou eritema malar, pleurite, úlceras orais, artrite e os exames complementares mostraram: anemia hemolítica autoimune (Hb 10 g/dL, Ht 30,6% e Coombs direto positivo), leucócitos 4.800/mm³ (64% neutrófilos, 32% linfócitos, 5% monócitos), plaquetas 285.000/mm³, PCR 10,3 mg/L, VHS 47 mm na primeira hora, urina I (densidade 1010, pH 6,0, leucócitos 7.000/mL, eritrócitos 157.000/mL, cilindros hialinos ++), proteinúria de 24 horas ausente, mielograma normal, FAN 1/200, C3 0,35 g/L e C4 0,02 g/L. Os autoanticorpos avaliados foram: anticardiolipina (IgG 20 GPL e IgM negativo), anti-RNP 1/600, anti-SM 1/400 e antiproteína P ribossomal positivo. Em agosto de 2007, após dois meses do diagnóstico, foi internado por adenite cervical à esquerda com choque séptico por *Streptococcus pneumoniae*, evoluindo com instabilidade hemodinâmica, necessidade de drogas vasoativas, ventilação mecânica e permanência em unidade de terapia intensiva. Durante a internação, iniciou fraqueza muscular grau II do MRC,²¹ com arreflexia profunda, sem alteração de sensibilidade tátil ou dolorosa, e evoluiu com escara sacral. Nesse momento, os exames complementares mostraram: Hb 9,7 g/dL, Ht 28,3%, leucócitos 15.700/mm³ (7% bastões, 87% neutrófilos, 5% linfócitos), plaquetas 174.000/mm³, anti-DNA de dupla hélice negativo, C3 0,61 g/L, C4 0,05 g/L, TP 85%, TTPa 38,9 seg, INR 1,08, ureia 148 mg/dL, creatinina 3,28 mg/dL, fósforo 6,2 mg/dL (normal 3,1 a 5,3 mg/dL), cálcio 7,5 mg/dL (normal 8,9 a 10,7 mg/dL), potássio 5,7 mEq/L

(normal 3,6 a 4,8 mEq/L), sódio 141 mEq/L (normal 135 a 147 mEq/L), PCR 302 mg/L, TGP 80 U/L e TGO 205 U/L. O ecocardiograma com Doppler evidenciou dilatação discreta de câmaras esquerdas, insuficiência mitral de grau discreto, insuficiência tricúspide e hipertensão pulmonar discretas. O SLEDAI 2-K foi 10; o SLICC-ACR/DI, 0. A ENMG mostrava polineuropatia motora e sensitiva (axonal) nos membros inferiores. Recebeu pulsoterapia mensal com metilprednisolona por três dias consecutivos e pulsoterapia mensal de ciclofosfamida endovenosa, no período de outubro de 2007 a março de 2008. Em agosto de 2008, recebia prednisona 25 mg/dia, difosfato de cloroquina 250 mg/dia e azatioprina 150 mg/dia, e estava sendo submetido a sessões semanais de fisioterapia motora. Apresentava, na época, dor e fraqueza em membros inferiores grau III do MRC,²¹ hiporreflexia profunda e necessidade de uso de cadeira de rodas.

CASO 5

Paciente do sexo masculino, natural e procedente de São Paulo, capital. Em julho de 2000, aos 15 anos, teve trombose venosa profunda (TVP) em membro inferior esquerdo e fez uso de heparina sódica por dois meses. Em novembro de 2000, apresentou um novo episódio de TVP no mesmo local, tendo retomado o uso da heparina sódica por mais um mês e posteriormente mantido com varfarin. Até essa ocasião, as trombozes não tinham etiologia definida. Em março de 2001, aos 16 anos, foi realizado diagnóstico de LESJ,¹⁶ associado a SAF²⁰ pela presença de artrite, proteinúria 1,0 g/dia, FAN 1/1280 e presença dos seguintes autoanticorpos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina (IgM, 15MPL, e IgG, 32 GPL) e anti-DNA de dupla hélice. Introduzida prednisona 60 mg/dia, com posterior redução para 20 mg/dia, com manutenção do varfarin. Em abril de 2001, foi submetido à biópsia renal que demonstrou glomerulonefrite membranosa. Nesse período, apresentou parestesia nos pés, fraqueza muscular grau IV do MRC,²¹ com hiporreflexia profunda, sem alteração de sensibilidade tátil ou dolorosa nos membros superiores e inferiores. Os exames evidenciaram: Hb 13 mg/dL, Ht 40%, leucócitos 11.200/mm³ (neutrófilos 75% e linfócitos 17%), plaquetas 340.000/mm³, VHS 4 mm na primeira hora, PCR 0,76 mg/dL, FAN 1/1280, anti-DNA dupla hélice, C3 65 mg/dL, C4 11 mg/dL, TGO 17 U/L, TGP 69 U/L, ureia 28 mg/dL, creatinina 0,5 mg/dL e proteinúria 0,05 g/dia. A ENMG mostrava polineuropatia motora e sensitiva (axonal) dos quatro membros. O SLEDAI 2-K foi 10; o SLICC/ACR-DI, 0. A prednisona foi elevada para 60 mg/dia, e fisioterapia motora foi associada ao tratamento, com excelente resposta e sem sequelas evolutivas.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia baixa prevalência de polineuropatia periférica (2,2%) associada ao lúpus em um serviço terciário de Reumatologia Pediátrica brasileira, por um período de 25 anos. Além disso, este estudo evidencia que a manifestação neuropsiquiátrica grave ocorreu em pacientes com presença de anticorpos antifosfolípidos e/ou SAF²⁰ secundária ao LESJ.¹⁶

A polineuropatia periférica é uma das sete síndromes neuropsiquiátricas que acometem o SNP de acordo com os critérios do ACR.⁴ Nos adultos com lúpus, a prevalência dessa manifestação na literatura médica varia de 5 a 27%.¹⁵ No Brasil, Costallat *et al.*,²² em 2001, evidenciaram prevalência de polineuropatia periférica, segundo a nomenclatura de manifestações neuropsiquiátricas do ACR, de 4% em uma expressiva casuística de 527 pacientes adultos com lúpus, em acompanhamento na cidade de Campinas/SP.

Por sua vez, em crianças e adolescentes com LESJ, essa síndrome raramente é descrita, sendo habitualmente publicada como relatos de casos, e há raros estudos de prevalência em populações pequenas ou moderadas. Harel *et al.*¹³ descreveram 5/35 (14%) casos com neuropatia periférica associada com LESJ em Israel. Benseler & Silverman, do Hospital For Sick Children em Toronto (Canadá), evidenciaram uma prevalência de 2/91 (2,2%) de neuropatia periférica em pacientes de lúpus pediátrico.¹¹ Yu *et al.*¹² encontraram uma frequência de 3/185 (1,6%) de polineurite periférica em pacientes de Taiwan com LESJ.

Com relação ao gênero, há predomínio, na literatura médica, do sexo feminino nos casos adultos¹⁵ e pediátricos,¹³ como observado no presente estudo. Entretanto, dois casos de polineuropatia foram observados em meninos, e é possível que essa síndrome seja proporcionalmente mais frequente no gênero masculino. Um aspecto relevante observado nesta pesquisa foi que as manifestações clínicas da neuropatia periférica ocorreram evolutivamente após o início da doença, predominante, nos primeiros dois anos do LESJ, como também é descrito na literatura. De fato, os envolvimento neuropsiquiátricos e renais são considerados fatores prognósticos do lúpus pediátrico e ocorrem com mais frequência no início da doença.¹

As manifestações clínicas predominantes da polineuropatia periférica são: parestesia, dor em membros, fraqueza muscular distal, hiporreflexia e alterações da sensibilidade, habitualmente com envolvimento simétrico, acometendo predominantemente os membros inferiores. Essa síndrome geralmente está associada à atividade sistêmica da doença,¹³ conforme evidenciado em todos os casos deste estudo. Além disso, outro aspecto interessante é que, no momento do diagnóstico da po-

lineuropatia periférica, essa manifestação do SNP foi isolada, não estando associada a outras síndromes neuropsiquiátricas, como também observado por outros autores.^{13,14}

A patogênese da neuropatia periférica envolve diversos possíveis mecanismos, ainda desconhecidos. A inflamação e a lesão dos nervos podem ocorrer por autoanticorpos, depósito de complexos imunes ou lesão direta com vasculite da “*vasa nervorum*”.²³ McCombe *et al.*²³ encontraram degeneração axonal e vasculite na biópsia de nervos surais, com maior expressão de antígenos de classe II ao longo da bainha fasciculada. Além disso, Galeazzi *et al.*,²⁴ em 2002, investigaram uma população de adultos europeus com LES e observaram associação entre várias manifestações neuropsiquiátricas e os anticorpos antigangliosídeos. A fração IgG foi associada à neuropatia periférica, sugerindo que essa classe de anticorpos pode estar envolvida na patogênese dessa afecção. Em 2004, Erten *et al.*²⁵ descreveram um caso de neuropatia periférica isquêmica com degeneração axonal, evidenciada por biópsia do nervo sural, em uma paciente com SAF catastrófica. O mecanismo patogênico poderia estar relacionado com microtromboses no “*vasa nervorum*”.

Manifestações neuropsiquiátricas têm sido associadas aos anticorpos antifosfolípidos, particularmente cefaleia, convulsão, acidente vascular cerebral, coreia, neuropatias medular e periférica.^{2,3,9,12,22} Todos os pacientes com polineuropatia periférica do presente estudo apresentaram anticorpos antifosfolípidos e dois tiveram SAF, como observado em outras descrições de lúpus pediátrico com essa manifestação do SNP.^{13,14}

Com relação aos outros autoanticorpos, dois pacientes apresentaram anticorpo antiproteína P ribossomal, que é considerado específico para lúpus. Esse autoanticorpo está associado a manifestações neuropsiquiátricas do LES, principalmente psicose e depressão, porém nenhum dos pacientes reportados neste estudo apresentou tais manifestações.²⁶

Em relação à ENMG, a degeneração axonal é a alteração patológica mais comum nas fibras nervosas.^{13,23} No presente

estudo, todos os pacientes foram submetidos a este exame para confirmar o diagnóstico, cujo padrão predominante foi neuropatia sensório-motora periférica com predomínio axonal.

O tratamento da polineuropatia periférica é realizado com corticosteroides e imunossuppressores, principalmente azatioprina e/ou ciclofosfamida,^{13,14} conforme feito nos pacientes deste estudo. A fisioterapia motora deve ser precocemente indicada para evitar sequelas, como atrofia muscular e diferença de tamanho dos membros acometidos. Apenas um paciente apresentou evolutivamente limitações importantes. Este caso apresentou esta síndrome após um choque séptico por pneumococo. A imobilização prolongada causada pela hospitalização e esta infecção podem ter contribuído para a gravidade deste caso.

Além disso, a polineuropatia periférica pode ser uma síndrome prevalente na população de lúpus pediátrico, grave e ainda raramente diagnosticada, pois esses pacientes podem ter manifestações subclínicas ou mesmo dor inespecífica que podem se confundir com dor de crescimento e fibromialgia juvenil. Estudo futuro avaliando sistematicamente essa manifestação no LESJ deve ser priorizado.

Na Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP, a polineuropatia periférica tem sido sistematicamente investigada, com ENMG, em pacientes com LESJ que apresentam dores em membros, fraqueza muscular distal, hiporreflexia e alterações da sensibilidade.

Em conclusão, neste estudo, a polineuropatia periférica foi uma manifestação rara no LESJ, grave, por vezes incapacitante e associada à presença de anticorpos antifosfolípidos.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (número 300248/2008-3 para CAAS).

REFERÊNCIAS

1. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Factors associated to death in patients hospitalized with juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:993-1002.
2. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:820-26.
3. Kim JK, Facó, MM, Lotito, APN, Liphau BL, Carneiro JD, Silva CA. Púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica auto-imune em pacientes internados com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:10-5.
4. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
5. Quintero-Del-Rio AI, Van Miller. Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus. *J Child Neurol* 2000;15:803-7.
6. Loh WF, Hussain IM, Soffiah A, Lim YN. Neurological manifestations of children with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia* 2000;55:459-63.
7. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC *et al*. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536-42.
8. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:387-4019.
9. Barbosa CM, Terreri MT, Len CA, Hilario MO. Manifestações Neuropsiquiátricas em Crianças e Adolescentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil: Associação com Anticorpos Antifosfolípide? *Rev Bras Reumatol* 2006;46:329-333.
10. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2006;33:1873-7.

11. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:564-71.
12. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* 2006;15:651-7.
13. Harel L, Mukamel M, Brik R, Blau H, Straussberg R. Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 2002;27:53-6.
14. Sridhar AV, Gosalakal J, Pye IF, Houtman P. Peripheral neuropathy - a rare complication of paediatric systemic lupus erythematosus. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:253-6.
15. Campello I, Almárcegui C, Velilla J, Hortells JL, Oliveros A. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Rev Neurol* 2001;33:27-30.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
17. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
18. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46:436-44.
19. Brandt JT, Barna LK, Triplett. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74:1597-603.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4: 295-306.
21. Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. War Memorandum n. 7, 2 ed. London: Her Majesty's Stationery Office, 1943.
22. Costallat LTL, Appenzeller S, Bértolo BM. Lúpus neuropsiquiátrico de acordo com a nova nomenclatura e definição de casos do Colégio Americano de Reumatologia (ACR): análise de 527 pacientes. *Rev Bras Reumatol* 2001;41:133-41.
23. McCombe PA, McLeod JG, Pollard JD, Guo YP, Ingall TJ. Peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. Clinical, pathological and immunological features. *Brain* 1987; 110:533-49.
24. Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani GD, Bellisai F, Campanella V, Ferrara GB *et al.* Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and HLA class II gene associations. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *J Rheumatol* 2000;27:135-41.
25. Erten N, Saka B, Karan MA, Parman Y, Umman B, Tascioglu C. Catastrophic secondary antiphospholipid syndrome with peripheral nervous system involvement: a case report. *Acta Med Okayama* 2004;58:107-10
26. Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus* 2005;14:571-5.