

# MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS ANORMAIS COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

## Relato de caso

*Adriana Maria Kakehasi<sup>1</sup>, Carlos Alexandre de Souza Bomtempo<sup>1</sup>, Silviane Vassalo<sup>1</sup>, Renato César Pimenta<sup>2</sup>, Marco Antônio P. Carvalho<sup>3</sup>, Francisco Cardoso<sup>4</sup>*

**RESUMO** - Relatamos o caso de uma paciente, de 36 anos de idade, que desenvolveu quadro de coréia após dois meses do início do uso de anticoncepcional oral, acompanhando-se, posteriormente, de trombocitopenia, úlcera mucosa em cavidade oral, artrite, positividade para os anticorpos antinuclear (FAN), anti-DNA e anti-Sm, preenchendo critérios para lúpus eritematoso sistêmico, segundo o Colégio Americano de Reumatologia. A pesquisa para os anticorpos anticoagulante lúpico e anticardiolipina (IgG e IgM) foi negativa. A paciente foi tratada com prednisona, fenitoína, fenobarbital e clonazepam, obtendo melhora clínica e laboratorial. Discutimos a ocorrência da coréia e outros movimentos anormais como primeira manifestação do lúpus eritematoso sistêmico, sua relação com os anticoncepcionais orais e os anticorpos antifosfolípides.

**PALAVRAS-CHAVES:** lúpus eritematoso sistêmico, coréia, anticoncepcionais orais, anticorpos antifosfolípides.

Involuntary movement disorders as first manifestation of systemic lupus erythematosus: case report

**ABSTRACT** – We describe a 36 year-old woman who developed chorea two months after starting the use of oral contraceptives. She also developed thrombocytopenia, oral ulcers, arthritis, positive antinuclear antibodies (ANA), anti-Sm and anti-DNA, filling criteria for systemic lupus erythematosus, as defined by the American College of Rheumatology. The tests for lupus anticoagulant and anticardiolipin (IgG and IgM) were negative. The patient was treated with prednisone, phenytoin, phenobarbital and clonazepam, obtaining clinical and laboratorial improvement. We discuss the occurrence of chorea and other movement disorders as first manifestation of systemic lupus erythematosus, its relationship with oral contraceptives and antiphospholipid antibodies.

**KEY WORDS:** systemic lupus erythematosus, chorea, oral contraceptives, antiphospholipids antibodies.

As manifestações neurológicas no lúpus eritematoso sistêmico (LES) são comuns, ocorrendo em 14 a 75% dos pacientes<sup>1</sup>. Ao contrário do que ocorre com a cefaléia e o acidente vascular cerebral, a coréia é infrequente, incidindo em menos de 4% dos casos, usualmente acompanhada de outros sintomas de disfunção do sistema nervoso central<sup>2</sup> e, raramente, como primeira manifestação da enfermidade. A coréia pode também ocorrer como manifestação da síndrome antifosfolípide primária<sup>3,4</sup> ou como efeito colateral do uso dos anticoncepcionais orais<sup>5-7</sup>. Descrevemos um caso clínico onde a coréia foi a primei-

ra manifestação do LES, em paciente com história pregressa de uso recente de anticoncepcional hormonal, e pesquisa para anticorpos antifosfolípide negativa.

### CASO

Mulher de 36 anos, assintomática até dezembro de 1999, quando passou a apresentar movimentos involuntários e repetitivos da cabeça para o lado esquerdo, associados a febre, linfadenomegalia cervical e submandibular. Evoluiu com aparecimento de movimentos nos membros superiores e inferiores, alucinações visuais e idéias persecutórias, tendo sido internada pela Clínica Médica, inici-

---

Serviços de Reumatologia e Neurologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal da Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte MG – Brasil: <sup>1</sup>Médico Residente em Reumatologia; <sup>2</sup>Médico Residente em Neurologia; <sup>3</sup>Professor Adjunto, Doutor, Chefe do Serviço de Reumatologia; <sup>4</sup>Professor Adjunto, Doutor, Chefe do Serviço de Neurologia-Neurocirurgia.

Recebido 19 Dezembro 2000, recebido na forma final 9 Abril 2001. Aceito 16 Abril 2001.

*Dra. Adriana Maria Kakehasi - Serviço de Reumatologia HC/UFMG - Av. Professor Alfredo Balena 190 / 3009 – 30130-130 Belo Horizonte MG – Brasil. E-mail: amkake@hotmail.com*

ando-se tratamento com fenitoína e fenobarbital, diante da hipótese de se tratar de epilepsia. Solicitada a avaliar a paciente, a Neurologia encontrou contrações musculares contínuas, que fluíam continuamente e ao acaso, caracterizando-se coréia generalizada e moderada, além de abalos musculares rápidos multifocais, principalmente nos membros superiores, evidenciando a associação com mioclonia. Tomografia computadorizada de crânio não mostrou alterações mas o eletrencefalograma revelou alta incidência de paroxismos multifocais e descarga generalizada associados a atividade de base lenta. O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrou 27 células, sendo 100% mononucleadas; glicose e proteína normais; coloração pelo Gram e pesquisa de fungos negativas, VDRL não reagente. As sorologias para citomegalovírus, toxoplasmose e HIV-1 eram negativas.

A paciente desenvolveu, após uma semana de hospitalização, ulceração da mucosa do palato e artrite simétrica e aditiva nos punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos. Os exames laboratoriais mostraram anemia, plaquetopenia ( $59.000/\text{mm}^3$ ), fator anti-nuclear (FAN-Hep2) positivo, título de 1:1080, com padrão puntiforme. Também estavam presentes anticorpos anti-Sm e anti-DNA, preenchendo critérios de classificação para LES, segundo o Colégio Americano de Reumatologia<sup>8,9</sup>. A pesquisa para os anticorpos anticardiolipina (IgM e IgG) e anticoagulante lúpico foi negativa e a função renal manteve-se normal durante toda a internação. Iniciado tratamento com prednisona (1mg/kg/dia), associada ao fenobarbital (200 mg/dia), fenitoína (200 mg/dia) e clonazepam (4 mg/dia). Ocorreu melhora clínica e laboratorial, tendo a paciente recebido alta hospitalar para controle ambulatorial.

Investigando sua história prévia, a paciente relatava ter feito uso de medicação constituída de hormônios femininos conjugados, para controle de distúrbio menstrual, dois meses antes do início dos sintomas neurológicos. Usou diidroxiprogesterona (150mg) associada a estradiol (10mg) em doses semanais, durante um mês, seguidas por 20 dias de uso de anticoncepcional oral composto de etinilestradiol (0,035 mg) associado a acetato de ciproterona (2 mg), diariamente.

Após três meses de tratamento ambulatorial, a paciente não apresentava mais movimentos anormais, e seus exames mostravam sedimento urinário e hemograma normais, tendo sido iniciada a diminuição gradual das medicações.

## DISCUSSÃO

A paciente que nós aqui descrevemos apresentou como primeira manifestação do LES coréia e mioclonias. Como nesse momento ela se encontrava em uso de anticoncepcional oral, sugere-se que seus movimentos anormais pudessem estar relacionados etiológicamente com uso dessa medicação. Pensamos, porém, que o contraceptivo oral possivelmente desempenhou um papel desencadeador do

movimento anormal. Essa hipótese é sustentada pelos seguintes achados: 1) a suspensão da medicação hormonal não resultou em regressão completa do quadro o que se esperaria se fosse ela a única causa do movimento anormal; 2) posteriormente a paciente desenvolveu outras alterações que satisfizeram os critérios diagnósticos para LES. Nos parágrafos seguintes faremos uma revisão da literatura relativa a ocorrência de coréia e outros movimentos anormais em associação com LES.

O LES é uma das mais complexas doenças autoimunes, pois qualquer órgão ou sistema pode ser acometido, com múltiplas combinações de suas manifestações clínicas e imunológicas. Tem curso crônico, caracterizado por períodos de remissão e exacerbação, com maior prevalência em pacientes do sexo feminino (10:1), durante sua idade reprodutiva (15 a 45 anos)<sup>10</sup>. Sua etiologia é multifatorial, acreditando-se que os hormônios estrogênicos tenham importante papel etiopatogênico na doença, fato que encontra respaldo em estudos experimentais em camundongos NZB/NZW F1 e MRL/lpr/lpr, em que os animais do sexo feminino desenvolvem quadro semelhante ao lúpus, mais grave e com títulos de autoanticorpos mais altos que os do sexo masculino<sup>11,12</sup>.

O acometimento neuropsiquiátrico no LES ocorre numa frequência que varia de 14 a 75% dos pacientes, de forma isolada ou em associação com comprometimento de outros sistemas<sup>1,13</sup>. A convulsão e a psicose são as manifestações mais comuns, incidentes em 8 a 26% e 12 a 37% dos casos, respectivamente<sup>1,10</sup>. Os distúrbios afetivos, a cefaléia e os déficits de nervos cranianos não são incomuns. Devem ser lembrados ainda acometimentos menos comuns como a neuropatia periférica, a meningite asséptica, a mielopatia, a síndrome de Guillain-Barré, as disfunções cerebelares e os movimentos anormais<sup>1</sup>.

Os distúrbios do movimento descritos no LES incluem o hemibalismo, o parkinsonismo e a coréia. Esta última ocorre em até 4% dos pacientes com LES<sup>14</sup>. O diagnóstico do LES, geralmente, é feito antes do aparecimento da coréia, mas ela pode ser a primeira manifestação da doença como observado nesta paciente. Bruyn e Padberg em 1984<sup>2</sup>, relataram que em 51 casos de coréia em pacientes lúpicos, em 10 deles (22%), o distúrbio do movimento foi a primeira manifestação da doença.

Tem sido observada média de idade mais baixa para pacientes lúpicos com coréia, de aproximadamente 18 anos, em comparação com a média geral

de 30 anos<sup>2</sup>. Em 28 casos de associação de coréia com LES estudados por Groothuis e col.<sup>15</sup>, 75% dos pacientes tinham menos de 16 anos e 91% tinham menos de 20 anos.

Os movimentos coreiformes, com frequência, são generalizados e podem acompanhar-se de outros sintomas ou sinais de acometimento do sistema nervoso central como aconteceu neste caso, em que a paciente apresentava, além de coréia, mioclonia e alterações psiquiátricas. A duração da coréia pode variar de poucos dias até três anos, mas a média de tempo é aproximadamente cinco meses<sup>14</sup>. Existem outras causas de coréia como as tóxicas e infecciosas, a doença de Huntington, a neuroacantocitose e a coréia de Sydenham. Como a apresentação clínica pode ser semelhante a LES, essa última constitui o principal diagnóstico diferencial. O curso evolutivo e os dados laboratoriais, no entanto, levam ao diagnóstico correto. O estudo do líquido é indicado para se excluir processo infeccioso, principalmente se o paciente apresentar febre associada, como aconteceu neste caso em questão, e onde foram encontradas 27 células mononucleadas. Alterações do LCR podem existir na LES, ocorrendo leve aumento de proteínas e discreta pleocitose em, respectivamente, 22-50% e 6-34% dos casos de acometimento do sistema nervoso central. Mais raramente, menos de 4% dos pacientes, a glicorraquia está diminuída<sup>16</sup>.

O tratamento utilizado inclui os neurolépticos, como o haloperidol, e a prednisona, em associação ou isoladamente. Neste caso, devido a presença de coréia e mioclonia, optou-se por manter a medicação instituída pela clínica médica, da classe dos anticonvulsivantes, obtendo-se resolução dos movimentos anormais. Sabe-se que vários medicamentos estão implicados com o aparecimento do lúpus induzido por drogas, e entre eles estão os anticonvulsivantes e antipsicóticos. Pacientes com LES que apresentam epilepsia têm sido tratados com fenitoína por um longo período de tempo sem exacerbação dos sintomas, sugerindo que o lúpus induzido por drogas tenha mecanismos patogênicos diferentes<sup>17</sup>. Outras modalidades terapêuticas sugeridas são os antiagregantes plaquetários ou a anticoagulação, os imunossuppressores, e até mesmo a plasmáfereze, quando existem outras manifestações do LES que justifiquem estas duas últimas alternativas<sup>18,19</sup>.

Os anticoncepcionais têm sido relacionados à exacerbação do LES<sup>20</sup>. Embora seja difícil a comprovação causal entre os dois, na ausência de associação com outros fatores como exposição solar, trauma e gravidez, a ligação com a terapia hormonal fica forte-

lecida. Como os movimentos coreiformes podem ocorrer como complicação do uso dos anticoncepcionais orais<sup>21,22</sup>, ocasionados por um desequilíbrio hormonal que alteraria o metabolismo nas células gliais e neuronais, ou então, por vasculopatia isquêmica nos gânglios da base<sup>5</sup>, pode-se questionar, neste caso, uma relação entre o uso de anticoncepcional, e o aparecimento da coréia como primeira manifestação do LES.

Os anticorpos antifosfolípidos estão presentes em 30 a 50% dos pacientes com LES<sup>19</sup>, determinando aspectos particulares da enfermidade, caracterizados pela frequência elevada de fenômenos trombóticos arteriais ou venosos, perdas fetais de repetição e, provavelmente, acometimento neurológico e hipertensão pulmonar. Bouchez e col.<sup>23</sup>, em 1985, relataram pela primeira vez, a concomitância de coréia e anticoagulante lúpico em três pacientes, fato reforçado por Asherson e col. em duas publicações posteriores, em que a prevalência dos anticorpos antifosfolípidos chegou a 75%<sup>24,25</sup>. Caramelli e col., em 1993, relataram caso de ocorrência de coréia e anticorpos antifosfolípidos em paciente com LES, na qual os movimentos anormais desapareceram com o uso de imunossupressor, reaparecendo com a tentativa de retirada da medicação, sugerindo, assim, manifestação de atividade da doença<sup>26</sup>. Em uma série de 50 pacientes com síndrome antifosfolípide e coréia, o uso do anticoncepcional foi o fator precipitante para a coréia em 6 deles (12%)<sup>27</sup>. Considera-se possível que esta manifestação ocorra por ligação dos anticorpos antifosfolípidos nos gânglios da base, ou por aumento da permeabilidade na barreira hemato-encefálica, causada por dano endotelial<sup>28</sup>.

Conhece-se, até o momento, dois casos em que o uso de anticoncepcionais orais esteve temporariamente relacionado ao aparecimento de coréia como manifestação inicial do LES<sup>29,30</sup> e, em um deles, realizou-se a pesquisa dos anticorpos anticardiolipina, cujo resultado foi negativo. Somente no caso aqui relatado realizou-se pesquisa para a presença dos anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico, cujo resultado foi negativo para ambos.

O hemibalismo, a ataxia cerebelar e o parkinsonismo ocorrem mais raramente no LES do que a coréia (menos de 1%), e também parecem relacionados aos anticorpos antifosfolípidos<sup>31,32</sup>. Além do tratamento sintomático, não existe definição do papel dos corticóides, antiagregantes plaquetários ou anticoagulação.

Apesar de rara, a coréia pode ser a primeira manifestação do LES e, afastando-se causas infeccio-

sas, metabólicas e degenerativas, a investigação para LES e síndrome antifosfolípide é altamente recomendável, observando-se ainda se a história clínica é positiva para uso de anticoncepcionais orais. O tratamento deve incluir a suspensão dos anticoncepcionais orais, quando for o caso, o uso de medicação sintomática e o da doença de base.

Diante das implicações da relação entre o LES com os anticoncepcionais, a coréia e a síndrome antifosfolípide, justifica-se a discussão de medidas anticoncepcionais alternativas, evitando-se o uso dessa medicação em pacientes com LES, não só em casos de nefrite lúpica ativa, como também naquelas com história de movimentos anormais, principalmente se associados a altos títulos de anticorpos antifosfolípidos.

Concluimos que o lúpus eritematoso sistêmico pode apresentar-se inicialmente com acometimento do sistema nervoso central e que, apesar dos movimentos involuntários anormais ocorrerem num pequeno grupo de pacientes lúpicos, eventualmente constituem a primeira manifestação desta enfermidade.

## REFERÊNCIAS

- Adelman D, Sattiel E, Klinenberg JP. The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. *Seminars Arthr Rheum* 1986;15:185-189.
- Bruyn GW, Padberg G. Chorea and systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 1984;23:278-290.
- Masala C, Morino S, Zangari P, Antonini G. Chorea in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:247-248.
- Culberg-Súden J, Tedroff J, Aquilonius SM. Reversible chorea in primary antiphospholipid syndrome. *Mov Disord* 1998;13:147-149.
- Koide SS, Lyle KC. Unusual signs and symptoms associated with oral contraceptive medication. *J Reproduc Med* 1975;15:214-224.
- Green PM. Chorea induced by oral contraceptives. *Neurology* 1980;30:1131.
- Miranda M, Castillo JL, Orellana P. Corea inducido por el uso de anticonceptivos orales en dos casos. *Rev Méd Chile* 1999;127:468-471.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982;25:1271-1277.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997; 40:1725.
- Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' lupus erythematosus*. Ed.5. Baltimore: Willians&Wilkins, 1997:49-65.
- Yung RL. Mechanisms of lupus: the role of estrogens. *Clin Experim Rheumatol* 1999;17:271-275.
- Petri M, Robinson C. Oral contraceptive and systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:797-803.
- Schmutzler KMRS, Vilanova LCP, Lima JGC, Hilário MO, Naspitz CK. Juvenile systemic lupus erythematosus: neurological involvement. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:606-609.
- Teplizki-Amital H, Shoenfeld Y. Chorea: rare expression of neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus. *Isr J Med Sci* 1989;25:549-551.
- Groothuis JR, Groothuis DR, Mukhopadhyay D, Grossman BJ, Altemeyer WA. Lupus-associated chorea in childhood. *Am J Dis Child* 1977;131:1131-1134.
- Wallace DJ, Metzger AL. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' lupus erythematosus*. Ed.5. Baltimore: Willians&Wilkins, 1997:723-754.
- Rubin RL. Drug induced lupus. In Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' lupus erythematosus*. Ed.5. Baltimore: Willians&Wilkins 1997:871-901.
- Nègre V, Chevallier B, Zupan V, Lagardère B, Gallet JP. Chorée aiguë révélatrice d'un lupus érythémateux disséminé. *Arch Fr Pédiatr* 1989;46:601-604.
- Pincemaille O, Jeannoel P, Pouzol P, Plantaz D, Bost M. Chorée aiguë, lupus érythémateux disséminé et anticorps antiphospholipides: a propos d'une observation. *Pédiatrie* 1987;42:157-160.
- Jungers P, Dougados M, Péliissier C, Kuttenn F, Tron F, Leavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982;25:618-623.
- Nausieda PA, Koller WC, Weiner WJ. Chorea induced by oral contraceptives. *Neurology* 1979;28:1605-1609.
- Pulsinelli WA, Hamil RW. Chorea complicating oral contraceptive therapy: case report and review of the literature. *Am J Med* 1978;65:557-559.
- Bouchez B, Arnott G, Hatron PY, Wattel A, Devulder B. Chorée et lupus érythémateux disséminé avec anticoagulant circulante: trois cas. *Rev Neurol* 1985;141:571-577.
- Asherson RA, Derkson RH, Harris N et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: association with antiphospholipid antibodies. *Seminars Arthr Rheum* 1987;4:253-259.
- Asherson RA, Harris NE, Gharavi AE, Hugues GRV. Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, chorea and oral contraceptives. *Arthr Rheum* 1986;29:1535-1536.
- Caramelli P, Toledo SM, Marchiori PE, Barbosa ER, Scaff M. Chorea as a sign of systemic lupus erythematosus activity: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:267-269.
- Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, radiologic and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine* 1997;76:203-212.
- Hugues GVR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-1089.
- Mathur AK, Gatter RA. Chorea as the initial presentation of oral contraceptive related systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:1042-1043.
- Iskander M, Khan MA. Chorea as the initial presentation of oral contraceptive related systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:850-851.
- Tam LS, Cohen MG, Li EK. Hemiballismus in systemic lupus erythematosus: possible association with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1995;4:67-69.
- Miyoshi Y, Atsumi T, Kitagawa H, et al. Parkinson-like symptoms as a manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:199-201.