



**RENATA BARBOSA**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ATROFIA  
HIPOCAMPAL E FATORES ASSOCIADOS AO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL**

Campinas

2014





---

**Renata Barbosa**

**Avaliação da prevalência de atrofia  
hipocampal e fatores associados ao Lúpus  
Eritematoso Sistêmico Juvenil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

**Orientação:** Simone Appenzeller

ESSE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO  
DEFENDIDA PELA ALUNA RENATA BARBOSA E ORIENTADA PELA PROF<sup>a</sup>.  
DR<sup>a</sup>. SIMONE APPENZELLER.

Campinas  
2014

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B234a      Barbosa, Renata, 1986-  
Avaliação da prevalência de atrofia hipocampal e  
fatores associados ao lúpus eritematoso sistêmico juvenil  
/ Renata Barbosa. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Simone Appenzeller.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil. 2.  
Neuroimagem. 3. Ressonância magnética. 4.  
Hipocampo. I. Appenzeller, Simone. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Evaluation of the prevalence of hippocampal atrophy and factors associated in childhood - onset systemic lupus erythematosus

**Palavras-chave em inglês:**

Childhood-onset systemic lupus erythematosus

Neuroimaging

Magnetic resonance imaging

Hippocampus

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Simone Appenzeller [Orientador]

Marcondes Cavalcante Franca Junior

Cláudia Saad Magalhães

**Data de defesa:** 11-07-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Saúde da Criança e do Adolescente

---

## BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

RENATA BARBOSA

---

---

Orientador (a) PROF(A). DR(A). SIMONE APPENZELLER

---

---

### MEMBROS

---

1. PROF(A). DR(A). SIMONE APPENZELLER

*Simone Appenzeller*

2. PROF(A). DR(A). MARCONDES CAVALCANTE FRANCA JUNIOR

*Marcondes*

3. PROF(A). DR(A). CLÁUDIA SAAD MAGALHÃES

*Claudia*

---

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 11 de julho de 2014

## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço a **Deus** por mais essa realização na minha vida, minha fonte de força, fé e esperança. Obrigada por renovar a minha fé todas as vezes que fraquejei.

A minha orientadora **Dr<sup>a</sup> Simone Appenzeller** pela oportunidade e pelo exemplo de determinação e disciplina.

Aos meus pais, **Euripedes e Helena** que desde cedo me ensinaram a importância do conhecimento e não mediram esforços para arcar com meus estudos. Meu pai, meu exemplo de honestidade, responsabilidade e família. Minha mãe, pelas noites mal dormidas, pelas lágrimas e preocupação decorrentes da minha ausência. Essa conquista é para vocês.

Ao querido e eterno **Derna** (*in memoriam*), uma das pessoas mais generosas e sonhadoras que conheci na vida. Você estará para sempre em nossos corações e em nossa memória. “Aqueles que amamos não morrem jamais, apenas partem antes de nós.” SAUDADES!

A minha irmã **Cristiane**, minha companheira e amiga. Obrigada pela preocupação e cuidado dedicado a minha pessoa.

Ao meu querido sobrinho **Miguel**, por me ensinar todos os dias a ser uma pessoa melhor ao ponto de valorizar as coisas simples da vida, como o seu sorriso. Te amo meu amorzinho!

A minha querida amiga e “irmã” **Ana França**. Obrigada por existir na minha vida, por me amparar no momento em que mais precisei, sem você, com certeza, não

estaria vivenciando esse momento tão importante na minha formação. Você é o meu exemplo de generosidade, força e otimismo. Te amo muito!

A minha vizinha **Ilza** por todo amor dedicado a minha pessoa. Pelas palavras de carinho, pelos abraços e pela demonstração de tanto amor. A senhora é a minha vida!

Ao meu namorado **Alexandre**, obrigada por ser essa pessoa tão admirável, minha fonte de inspiração e exemplo de vida. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos e estar ao meu lado nos momentos de alegria e por enxugar as minhas lágrimas e me aconselhar nos momentos de angústia. Essa conquista é nossa!

As minhas amigas **Elidia e Carla**, que mesmo distantes se fazem presentes sempre. Obrigada por todo incentivo no decorrer desta caminhada.

A minha querida amiga **Jaíra Vasconcellos** que mesmo do outro lado do mundo sempre esteve pronta a me aconselhar, acalmar e me orientar. Obrigada por tudo!

As amigas **Milena e Luciana** que conheci no decorrer desses anos. Obrigada pela amizade, pelos inúmeros conselhos e por todo ensinamento dedicado a minha pessoa.

Ao **Rodrigo Secolin** pelos estímulos e conhecimento compartilhado, sempre me estimulando e aguçando minha visão científica. Obrigada!

A **Dr<sup>a</sup> Maria Augusta Santos Montenegro** por toda atenção, contribuição, e aprendizado dedicado a minha pessoa no decorrer desse trabalho.

Aos **colegas do laboratório** por compartilharem seus conhecimentos nesses dois anos de convivência, por toda colaboração para que essa pesquisa pudesse ser concretizada, e claro, pelos cafezinhos. Vocês são à base do laboratório!

A técnica do laboratório e amiga **Ana Carolina**, por quem tenho um grande afeto e amizade. Obrigada por sempre proporcionar um ambiente agradável para que pudéssemos trabalhar. Sua amizade é muito preciosa para mim. Você é um exemplo de ser humano.

Aos **pacientes, colaboradores** e aos **funcionários do ambulatório de reumatologia pediátrica** do Hospital de Clínicas/ Unicamp que tanto contribuíram para essa pesquisa.

Ao **laboratório de Neuroimagem** do Hospital de Clínicas/ Unicamp pela colaboração na aquisição das ressonâncias magnéticas.

Ao **serviço de higiene** que contribuiu para que pudéssemos trabalhar em um ambiente limpo e agradável.

A **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo apoio financeiro.

**Minha gratidão,  
Renata**





***RESUMO***

O nosso objetivo foi determinar a prevalência de atrofia hipocampal no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESj) determinando a volumetria hipocampal por ressonância magnética e avaliar a possível relação entre atrofia hipocampal e fatores associados. Todos os pacientes com quatro ou mais critérios classificatórios de LES seguidos no ambulatório de reumatologia pediátrica com diagnóstico até aos 18 anos foram incluídos. Uma análise clínica e neurológica foi realizada de acordo com os critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia. Dados laboratoriais e de tratamento foram obtidos através da revisão criteriosa dos prontuários clínicos. Observamos que os volumes hipocampais dos nossos pacientes foram significativamente menores quando comparados aos volumes hipocampais dos nossos controles ( $p < 0,001$ ). A atrofia hipocampal foi identificada em 25 (34,72%) pacientes e no grupo controle 1 (1,38%) indivíduo apresentou atrofia hipocampal direita. A esclerose hipocampal esteve presente em 1 (4%) paciente e o hipersinal em 13 (52%) pacientes. Em relação ao tratamento medicamentoso a atrofia hipocampal no LESj esteve associada ao uso de corticosteroides ( $p = 0,008$ ), micofenolato mofetil ( $p = 0,012$ ), ciclosporina ( $p = 0,018$ ) e ciclofosfamida ( $p = 0,037$ ). A idade de início da doença ( $p = 0,038$ ) e dano cumulativo ( $p = 0,040$ ) também se mostraram associados. Quanto à análise de dados laboratoriais, apenas o anticoagulante lúpico ( $p = 0,017$ ) e a diminuição do complemento ( $p = 0,018$ ) se mostraram associados. A esclerose hipocampal apresentou relação com pulso metilprednisolona no início da doença ( $p = 0,023$ ), ciclofosfamida ( $p = 0,023$ ) e com a função cognitiva organização perceptual, planejamento e praxia ( $p < 0,001$ ). O hipersinal demonstrou associação com atrofia hipocampal ( $p = 0,024$ ), volume hipocampal direito ( $p = 0,024$ ), volume

hipocampal esquerdo ( $p=0,007$ ), no entanto a presença de hipersinal no hipocampo esquerdo apresentou associação apenas com a dose total de corticosteroides ( $p=0,034$ ). Em relação aos domínios cognitivos, o raciocínio espacial apresentou uma correlação inversa com o volume hipocampal esquerdo ( $p=0,041$ ;  $r=-0,281$ ). A memória visográfica apresentou uma correlação direta com o volume hipocampal direito ( $p=0,042$ ;  $r=0,281$ ). A velocidade de processamento associou-se com atrofia hipocampal ( $p=0,026$ ). O raciocínio temporal demonstrou uma associação com atrofia hipocampal direita ( $p=0,015$ ), atrofia hipocampal bilateral ( $p=0,012$ ), e uma correlação inversa com o volume hipocampal direito ( $p=0,008$ ;  $r=-0,359$ ) e volume hipocampal esquerdo ( $p=0,003$ ;  $r=-0,400$ ). A atrofia hipocampal é frequente no LESj. A idade de início da doença, tratamento medicamentoso e anticorpos antifosfolípides estão associados à sua ocorrência.



## ***ABSTRACT***

Our aimed was to determine the prevalence of hippocampal atrophy in childhood-onset SLE (cSLE) using manual magnetic resonance imaging (MRI) volumetric measurements and to evaluate the possible relationship between hippocampal atrophy and associated factors. All patients with four or more classification criteria for SLE followed at the Pediatric Rheumatology Unit with diagnosis up to 18 years old was included. A clinical analysis and neurological evaluation was analyzed according to the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria. Laboratory and treatment features were obtained through a review of clinical records. We observed that the hippocampal volumes of our patients were significantly smaller when compared hippocampal volumes to our controls ( $p<0.001$ ). Hippocampal atrophy was identified in 25 (34.72%) patients and 1 (1.38%) control at the right hippocampus atrophy. Hippocampal sclerosis was present in 1 (4%) and increased signal in 13 (52%) patients. In relation to drug treatment in cSLE hippocampal atrophy was associated with the use of corticosteroids ( $p=0.008$ ), mycophenolate mofetil ( $p=0.012$ ), cyclosporine ( $p=0.018$ ) e cyclophosphamide ( $p=0.037$ ). The age of onset ( $p=0.038$ ) and cumulative damage ( $p=0.040$ ) were also associated. However the analysis of laboratory features, only lupus anticoagulant ( $p=0.017$ ) and decreased complement ( $p=0.018$ ) were associated. Hippocampal sclerosis showed relation with pulse methylprednisolone at disease onset ( $p=0.023$ ), cyclophosphamide ( $p=0.023$ ) and cognitive function perceptual organization, planning and praxis ( $p<0.001$ ). Increased signal showed association with hippocampal atrophy ( $p=0.024$ ), right hippocampal volume ( $p=0.024$ ), left hippocampal volume ( $p=0.007$ ), however presence of increased signal in the left hippocampus was associated only with total

corticosteroid dose ( $p=0.034$ ). Considering cognitive domains, spatial reasoning showed inverse correlation with left hippocampal volume ( $p=0.041$ ,  $r=-0.281$ ). Visograpica memory showed a direct correlation with the right hippocampal volume ( $p=0.042$ ,  $r=0.281$ ). Processing speed is associated with hippocampal atrophy ( $p=0.026$ ). Temporal reasoning demonstrated an association with right hippocampal atrophy ( $p=0.015$ ), bilateral atrophy ( $p=0.012$ ) and inverse correlation with right hippocampal volume ( $p=0.008$ ,  $r=-0.359$ ) and left hippocampal volume ( $p=0.003$ ,  $r=-0.400$ ). Hippocampal atrophy is frequent in cSLE. The age of onset of disease, drug treatment and antiphospholipid antibodies are associated with its occurrence.

INTRODUÇÃO	22
1.0 Lúpus Eritematoso Sistêmico	23
1.1 Epidemiologia	23
1.2 Etiopatogênese	24
1.3 Diagnóstico	25
1.4 Nova proposta para critérios classificatórios para diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico	28
2.0 Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil	30
2.1 Epidemiologia	30
2.3 Nova nomenclatura para diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil	31
3.0 Manifestações Clínicas no Lúpus Eritematoso Sistêmico	31
3.1 Manifestações Neuropsiquiátricas	32
3.1.1 Fisiopatologia	34
3.2 Diagnóstico no Lúpus Neuropsiquiátrico	35
4.0 Atrofia Hipocampal	36
4.1 Anatomia Hipocampal Humana	37
5.0 OBJETIVOS	40
6.0 JUSTIFICATIVA	41
7.0 SUJEITOS E MÉTODOS	41

7.1 Desenho do estudo	41
7.2 Seleções dos pacientes	41
7.3 Seleções dos controles	42
7.4 Critérios de Exclusão	42
7.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	42
7.6 Análises clínica, laboratorial e tratamento	43
7.6.1 Análise Clínica	43
7.6.2 Análise Laboratorial	44
7.6.3 Análise de Tratamento	45
7.7 Análise de Atividade da Doença	46
7.8 Análise de Dano Cumulativo	46
7.9 Análise de envolvimento do Sistema Nervoso Central	47
7.9.1 Avaliação Cognitiva	47
7.9.2 Avaliações de Alterações do Humor e Ansiedade	49
8.0 Investigações por Ressonância Magnética	50
8.1 Análises das Imagens	51
9.0 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	55
10.0 RESULTADOS	55
11.0 DISCUSSÃO	63
12.0 CONCLUSÃO	71
13.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72



## LISTA DE TABELAS

---

- Tabela 1:** Critérios classificatórios para diagnóstico do Lúpus 27  
Eritematoso Sistêmico.
- Tabela 2:** Revisão dos critérios de classificação do Lúpus 29  
Eritematoso Sistêmico.
- Tabela 3:** Manifestações clínicas características do Lúpus 32  
Eritematoso Sistêmico.
- Tabela 4:** Classificação de manifestações neuropsiquiátricas 34  
atribuídas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico.
- Tabela 5:** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com 57  
Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e respectivos Controles.
- Tabela 6:** Manifestações clínicas e laboratoriais no Lúpus 59  
Eritematoso Sistêmico Juvenil.
- Tabela 7:** Tratamento medicamentoso no Lúpus Eritematoso 60  
Sistêmico Juvenil.

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1:</b> Layout do programa de segmentação DISPLAY.	52
<b>Figura 2:</b> Médias dos volumes hipocampais de pacientes e controles.	61
<b>Figura 3:</b> Alterações da intensidade do sinal em pacientes com atrofia hipocampal.	62

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

**aCL** - Anticorpo anti-cardiolipina

**ACR**- *American College Rheumatology*

**AMPA**- Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

**ANAs**- Anticorpos antinucleares

**Anti-dsDNA** - Anticorpo anti-DNA de cadeia dupla

**Anti-Sm** - Anticorpo anti-Smith

**AVC** - Acidente vascular cerebral

**BAI** - *Beck Anxiety Inventory*

**BHE**- Barreira hematoencefálica

**BDI** - *Becks Depression Inventory*

**CDI** - *Children's Depression Inventory*

**CA**- *Cornu Ammonis*

**CAR** - Colégio Americano de Reumatologia

**CE**- Córtex entorrinal

**cSLE**- childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus

**DHEA** - deidropiandrosterona

**DP** - Desvio padrão

**EBV**- Epstein-Barr

**EEG**- Eletroencefalograma

**FAN** - Fator Antinúcleo

**FLAIR**- Fluid attenuation inversion recovery

**FOV**- Field of View

**GABA-** Ácido gama-aminobutírico

**GD-** Giro denteado

**IC-** Intervalo de confiança

**IRA-** Insuficiência renal aguda

**IRC-** Insuficiência renal crônica

**HAS-** Hipertensão Arterial Sistêmica

**HLA-** Antígeno leucocitário humano

**HPA-** Hipotálamo-pituitária-adrenal

**LA** – Anticoagulante lúpico

**LDH** – Lactato desidrogenase

**LES** - Lúpus Eritematoso Sistêmico

**LESj** - Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

**LESNP** - Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico

**MNP** - Manifestações neuropsiquiátricas

**MRI-** Magnetic resonance imaging

**QI-** Quociente intelectual

**RM** - Ressonância Magnética

**RNP-** Ribonúcleo-proteína

**SD-** Standard deviation

**SDI-** *Damage Index*

**SLEDAI** - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

**SLE-** Systemic lupus erythematosus

**SLICC**– *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SNP** - Sistema Nervoso Periférico

**TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TE**- Tempo de eco

**TNF**- Fator de necrose tumoral

**TR**- Tempo de repetição

**Unicamp**- Universidade Estadual de Campinas

**VH**- Volume hipocampal

**VIT**- Volume intracraniano total

**WAIS** - Escala Wechsler de Inteligência para Adultos

**WISC** - Escala Wechsler de Inteligência para Crianças



## ***INTRODUÇÃO***

## **1.0 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune e crônica do tecido conjuntivo de acometimento multissistêmico. Sua etiologia é pouco esclarecida, afetando principalmente mulheres na fase reprodutiva, com faixa etária entre 15 a 50 anos de idade. Caracterizada pela hiperativação dos linfócitos B e T, produção excessiva de autoanticorpos contra vários constituintes celulares, deposição de complexos imunes e altos níveis de citocinas inflamatórias, resultando em um estado inflamatório sistêmico com apresentações clínicas variadas [1-4].

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

A incidência mundial estimada é 1 a cada 22 casos para 100.000 pessoas. Já a prevalência é de 7 a 160 casos para 100.000 pessoas [5-8]. A doença afeta indivíduos de todas as raças, porém é mais comum em afrodescendentes em todo o mundo [8-9], sendo prevalente em mulheres em idade reprodutiva [5, 8-9]. De acordo com um estudo epidemiológico realizado na cidade de Natal estima-se que a incidência esteja de 8,7 casos para 100.000 pessoas no Brasil [10].

#### **Prevalência**

A mortalidade dos pacientes com LES quando comparada a população em geral, é significativamente maior e está intimamente relacionada ao processo inflamatório da doença e a complicações decorrentes da sua evolução, como

acometimento neurológico, renal e processos infecciosos consequentes à imunossupressão [5-9].

Baixos níveis socioeconômicos e culturais também estão associados a um pior prognóstico, provavelmente devido à dificuldade para acesso aos serviços de saúde e deficiência nutricional [8-9].

## **1.2 ETIOPATOGENESE**

A etiologia e patogênese do LES ainda são pouco esclarecidas. É considerada uma doença multifatorial, no qual indivíduos predispostos geneticamente associados aos fatores hormonais, ambientais e imunológicos possam desenvolver a doença [9,11].

Os fatores genéticos interferem em algum aspecto no processo de imunorregulação, degradação de proteínas, transporte de peptídeos por meio das membranas celulares, complemento, fagocitose, imunoglobulinas e apoptose [9,11].

Os hormônios estradiol, testosterona, progesterona, prolactina e deidroepiandrosterona (DHEA) também demonstram estar associados a importantes funções imunorregulatórias. Mulheres em uso de contraceptivo oral contendo estrógeno tem um risco aumentado para a doença [9].

O estrógeno estimula timócitos, células T CD8+ e CD4+, células B, macrófagos, liberação de citocinas e a expressão do antígeno leucocitário humano (HLA) e moléculas de adesão. Já os andrógenos desempenham papel imunossupressor. Os níveis de DHEA composto pela síntese de testosterona



estão baixos em quase todos os pacientes com LES. A progesterona suprime a proliferação de células T e aumenta o número de células CD8+, enquanto a hiperprolactina está associada à atividade da doença [9].

As infecções por microbactérias, exposição solar e algumas drogas (LES induzido) também desempenham um papel na etiopatogênese. A ativação da doença após exposição ao sol pode estimular os queratinócitos a expressar mais ribonúcleo-proteína (RNP) em suas células e a secretar mais interleucinas e fator de necrose tumoral (TNF)- alfa, estimulando as células B a produzirem mais anticorpos [9].

As anormalidades imunológicas, decorrentes a perda do mecanismo de auto tolerância estão intimamente associadas à diminuição dos níveis de complemento e regulação inadequada de células T e B [9,11].

### **1.3 DIAGNÓSTICO**

O LES é caracterizado por períodos de atividade e remissão, presença de anticorpos e oscilação dos seus títulos que estão correlacionados com a atividade da doença [12]. Sendo assim, o seu diagnóstico é clínico e laboratorial, realizado por meio de manifestações clínicas características e/ou resultados laboratoriais.

Esses dados são classificados de acordo com os 11 critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (CAR) [13-14]. São avaliados em todos os pacientes, independente da idade, no entanto não há estudos validados entre crianças e adolescentes, mas é rotineiramente utilizado nessa população. De acordo com esses critérios é possível afirmar ou excluir o

diagnóstico da doença. No entanto, só é atribuído o diagnóstico definitivo se o paciente apresentar quatro critérios classificatórios ou mais, podendo ser manifestados ao longo dos anos. Esses critérios foram propostos em 1982 e revisados em 1997. A última revisão retirou as células LE devido sua dificuldade técnica para realização do exame e acrescentou os anticorpos antifosfolípidos, mantendo nesse item a reação sorológica para sífilis (**Tabela 1**).

**Tabela 1: Critérios classificatórios para diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico (ADAPTADO DE HOCHBERG; 1997).**

<b>Eritema malar:</b> lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
<b>Lesão cutânea:</b> lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
<b>Fotossensibilidade:</b> exantema cutâneo como reação não usual à exposição à luz solar.
<b>Úlcera oral/nasal:</b> geralmente indolores.
<b>Artrite não erosiva:</b> envolvendo duas articulações periféricas ou mais, caracterizada por dor, edema ou derrame pleural.
<b>Pleurite/Pericardite:</b> confirmadas por avaliação médica e exames clínicos.
<b>Acometimento renal:</b> proteinúria persistente (>0,5g/ dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
<b>Acometimento neurológico:</b> Psicose/ convulsão na ausência de outras causas.
<b>Alterações hematológicas:</b> anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, ou plaquetopenia na ausência de outras causas.
<b>Alterações imunológicas:</b> (anti-dsDNA <sup>1</sup> ou anti-Smith <sup>2</sup> ou anticorpos antifosfolípidos baseado em: <ul style="list-style-type: none"> <li>- níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;</li> <li>- anticoagulante lúpico positivo;</li> <li>- teste falso para sífilis, ao menos por 6 meses.</li> </ul>
<b>Presença de anticorpos antinucleares:</b> título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente e na ausência de drogas associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

<sup>1</sup>Anticorpo anti-DNA de cadeia dupla / <sup>2</sup>Anticorpo Anti-Smith

## 1.4 NOVA PROPOSTA PARA CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Com o passar dos anos, inúmeros avanços foram feitos em relação à imunologia, fazendo-se necessário revisar e refinar os critérios classificatórios propostos pelo CAR.

Pensando nisso, em 2012 o grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* propôs novos critérios classificatórios [15].

Vários critérios possíveis foram apresentados por especialistas na área, reforçando algumas falhas nos critérios antigos, como duplicação de sinais de LES cutâneo (eritema malar, fotossensibilidade), ausência de outras manifestações clínicas características, dados laboratoriais e inclusão de doentes sem critérios de doença autoimune. Dos critérios propostos, 17 foram validados.

Pela classificação nova esses critérios foram subdivididos em clínicos e imunológicos. Os pacientes continuarão tendo que apresentar quatro critérios ou mais, no entanto, sendo ao menos 1 critério clínico e 1 imunológico ou ainda nefrite lúpica confirmada com biópsia na presença de anticorpos anti-nucleares (ANAs) ou anticorpo anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) para classificação da doença. Não há necessidade de documentação de artrite por radiografia, a razão proteína/creatinina foi considerada suficiente para avaliação de proteinúria. As alterações neurológicas, psicose e convulsão foram mantidas, sendo acrescentados a mielite, mononeurite multiplex, neuropatia craniana/periférica, estado confusional agudo na ausência de outras causas conhecidas. O critério

hematológico foi dividido em 3 e os valores diminuídos de complemento também foram inseridos (**Tabela 2**).

É importante ressaltar que há limitações nesse estudo. Os critérios novos ainda não foram testados com o propósito de diagnosticar o LES, são necessários novos estudos de diagnóstico para validação, sendo assim os critérios estabelecidos pelo CAR continuam sendo a ferramenta proeminente nos ambulatórios de reumatologia.

**Tabela 2: Revisão dos critérios de classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico.**

CRITÉRIOS CLÍNICOS	CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS
<b>Lúpus cutâneo agudo</b>	FAN+ <sup>1</sup>
<b>Lúpus cutâneo crônico</b>	Anti-dsDNA+ <sup>2</sup>
Úlceras orais	Anti-Sm+ <sup>3</sup>
<b>Alopécia não cicatricial</b>	Anticorpos antifosfolípides
Sinovite (uma ou mais articulações)	<b>Complemento reduzido</b> <b>(C3, C4 e CH50)</b>
<b>Acometimento renal</b>	<b>Coombs direto+</b>
<b>Acometimento neurológico</b>	
Anemia hemolítica	
Leucopenia	
Linfopenia	
Trombocitopenia	

<sup>1</sup>Fator antinuclear/ <sup>2</sup>Anticorpo anti-DNA de cadeia dupla/ <sup>3</sup>Anticorpo Anti-Smith

## **2.0 Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESj)**

Em torno de 15 a 20% dos pacientes são acometidos antes da idade adulta. Estimativas precisas são mais difíceis devido à falta de um consenso entre a idade limite para o diagnóstico da doença pediátrica [16].

A idade de corte comumente utilizada é até aos 16 anos, no entanto há estudos descrevendo o LES com variações de 14 a 20 anos de idade [16].

Embora o LESj seja mais raro, as características clínicas são semelhantes as que acometem os adultos. Ainda assim, esses pacientes apresentam algumas manifestações clínicas mais graves da doença [16- 21] e maior incidência de comprometimento de alguns órgãos-alvos, como por exemplo, o acometimento renal, [16,22-28], alterações hematológicas [16,22,25-26,29] e manifestações neurológicas [16,22,25-29].

## **2.1 EPIDEMIOLOGIA**

É predominante no sexo feminino, que se acentua após a puberdade, apresentando uma proporção de 3:1 em menores de 10 anos e 9:1 em maiores de 16 anos [30].

Há uma variabilidade na etnia em indivíduos menores de 19 anos de idade. Indivíduos caucasianos demonstram uma incidência de 6-18,9 para 100.000 pessoas, já os afro-americanos de 20-30 para 100.000 pessoas e os porto-riquenhos de 16-36,7 para 100.000 pessoas, sendo também aumentados em índios-norte americanos e asiáticos [30].

## **2.3 NOVA NOMENCLATURA PARA DIAGNÓSTICO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL**

Existem várias classificações atribuídas aos pacientes que desenvolvem o LES antes da idade adulta, resultando em inúmeras dificuldades para classificação desse grupo no âmbito hospitalar, familiar, governamental e científico.

Em 2012 um grupo de pesquisadores propôs uma nova nomenclatura para pacientes com diagnóstico de LES na infância e adolescência, com o objetivo de homogeneizar universalmente essa nomenclatura. O grupo de crianças diagnosticadas com LES neonatal foi excluído. Esse protocolo foi estabelecido baseado na definição de infância, nos processos de maturação e crescimento humano e na classificação etária desses pacientes em serviços de reumatologia, sendo assim o termo LESj foi proposto para indivíduos com início da doença até 18 anos de idade [31].

## **3.0 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

As manifestações clínicas podem ser desencadeadas em qualquer fase da doença, podendo ser desde manifestações cutâneas e articulares até manifestações multissistêmicas e mais graves, como acometimento do sistema nervoso central e periférico [9,17]. Na **tabela 3** é listado as possíveis características clínicas da doença [17].

**Tabela 3: Manifestações Clínicas no Lúpus Eritematoso Sistêmico.**

<b>Constitucionais:</b> febre, mal-estar, perda de apetite e perda ponderal.
<b>Cutâneas:</b> eritema malar e discóide, úlceras orais, alopecia, fotossensibilidade e eritema generalizado.
<b>Musculoesqueléticas:</b> poliartralgia e artrite, sinovite, mialgia, miosite, necrose asséptica e osteopenia.
<b>Cardíacas:</b> pericardite, miocardite, endocardite de Libman- Sack, aterosclerose acelerada e vasculite coronariana.
<b>Pulmonares:</b> pleurite, pneumonite, doença pulmonar obstrutiva crônica, hemorragia e hipertensão pulmonar.
<b>Gastrointestinais:</b> peritonite, hepatomegalia, esplenomegalia, vasculite mesentérica, pancreatite e colite.
<b>Neurológicas:</b> síndrome orgânica cerebral, convulsões, psicose, coreia, acidente vascular cerebral, neuropatia craniana, hipertensão craniana, ansiedade e depressão.
<b>Renais:</b> glomerulonefrite, uremia, hipertensão e nefrite tubulointersticial.

### **3.1 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS (MNP)**

As manifestações neurológicas estão associadas a um pior prognóstico no LES, com uma alta morbimortalidade nesses pacientes [32-49]. Em pacientes adultos acomete em torno de 14-80% dos pacientes [40-45], já em crianças em cerca de 20-95% [38,40,46-48] , podendo ocorrer independente da doença sistêmica ativa e atividade sorológica [38,40,49].

As manifestações neuropsiquiátricas são atribuídas quando há envolvimento do sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e síndromes psiquiátricas [50].



Mesmo que os critérios para diagnóstico do SNC no LES sejam apenas psicose e convulsão, estes pacientes podem apresentar uma versatilidade de manifestações neuropsiquiátricas, sendo a cefaleia, déficit cognitivo, distúrbio de humor e convulsões as mais frequentes no LESj [39].

Oscilações na frequência dessas alterações neurológicas são provavelmente decorrentes ao fato de os critérios para a seleção de pacientes, avaliação e classificação clínica do quadro ter sido diferenciado [50,51-54].

Essas alterações neurológicas podem preceder o início da doença ou ocorrer durante o seu seguimento. São atribuídas primárias, quando desencadeadas por dano imunológico ou tromboembolismo e secundárias quando associadas à outras situações clínicas, como processos infecciosos, distúrbios metabólicos, diabetes, medicamentos e hipertensão arterial [37,55-56].

As síndromes neuropsiquiátricas em pacientes com LES não atribuíveis há outras causas, são classificadas de acordo com a nomenclatura proposta pelo CAR em 1999 [55] (**Tabela 4**).

O lúpus neuropsiquiátrico (LESNP) primário é subdividido em manifestações focais e difusas [56-58]. As manifestações focais podem incluir convulsões e eventos tromboembólicos [58-59] e as manifestações difusas são compostas por uma gama de síndromes neurológicas e psiquiátricas, incluindo meningite asséptica, síndrome desmielinizante, convulsão, déficit cognitivo, cefaléia, coréia, neuropatia craniana, mielopatia, ansiedade, psicose, transtornos de humor e desorientação [56,58,60].

**Tabela 4: Classificação das Manifestações Neuropsiquiátricas atribuídas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico.**

<b>Manifestações do SNC</b>	<b>Manifestações do SNP</b>
Cefaléia	Desordem autonômica
Convulsão	Miastenia grave
Desordens de Ansiedade	Mononeuropatia
Desordens de humor	Neuropatia craniana
Desordens de movimento	Plexopatia
Distúrbios cognitivos	Polineuropatia
Doença cerebrovascular	Polirradiculopatia inflamatória desmielinizante aguda
Estado confusional agudo	
Meningite asséptica	
Mielopatia	
Psicose	
Síndromes desmielinizantes	

SNC: Sistema Nervoso Central / SNP: Sistema Nervoso Periférico

### **3.1.1 FISIOPATOLOGIA:**

As alterações de natureza morfológica no LESNP não estão totalmente esclarecidas. Acredita-se que seja multifatorial, devido à participação da produção de autoanticorpos, aterosclerose, citocinas pró-inflamatórias, microangiopatia e vasculite [39,56,58,61-64].

Os autoanticorpos, como por exemplo, anti-P ribossomal, anti-RNP, anticorpo anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LA) , Anti-RN2 [40,65-67] demonstram um papel meritório na patogênese e manifestações clínicas

específicas no LES [56,58,61,63-64,68], no entanto seus mecanismos precisos ainda não estão completamente elucidados.

Além do mais, 25% - 40% dos pacientes com LES apresentam a síndrome do anticorpo antifosfolípide [40,69-71]. Quando primária com complicações ou não por trombose vascular do SNC são frequentemente associadas a manifestações neuropsiquiátricas e sintomas neurológicos [58, 72], desempenha processos inflamatórios secundários e produção de citocinas levando a quebra da barreira hematoencefálica (BHE) [73].

A vasculopatia tem sido considerada de fato como diretamente responsável ao dano no SNC, ocorrendo a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e micro infartos cerebrais multifocais, confirmados por autópsias em pacientes com LESNP [74-76].

A patogênese do LESNP difusa é incerta, no entanto pressupõe-se que a vasculopatia, deposição de imunocomplexos, autoanticorpos, citocinas pró-inflamatórias seriam os responsáveis, desencadeando a hipoperfusão, dano microestrutural e alterações metabólicas neuronais [77], sendo confirmadas essas alterações anatômicas em exames por imagens.

### **3.2 DIAGNÓSTICO NO LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO**

Embora nos últimos anos o conhecimento científico tenha evoluído sobre os mecanismos patogênicos no LES, se tratando de manifestações neuropsiquiátricas ainda existe muito que ser evidenciado.

O diagnóstico dessas manifestações é composto por análises laboratoriais, exames neurológicos e testes neuropsicológicos. Dentre as ferramentas disponíveis, podemos citar a análise do líquido cérebro-espinhal para exclusão de processos infecciosos, testes neuropsicológicos para avaliação da função cognitiva e a ressonância magnética (RM) rotineiramente realizada para definir alterações anatômicas e funcionais [78-79].

A ressonância magnética é considerada um método sensível para investigação clínica de focos patológicos no cérebro [50,80]. No LES, sua frequente indicação é para indivíduos com idade inferior a 60 anos, declínio cognitivo rápido ou moderado a grave e/ou decorrente durante a imunossupressão ou ainda terapia de anticoagulação/ antiplaquetária, traumatismo craniano recente e significativo e outros sintomas e sinais neurológicos [78].

Em 25% a 75% dos pacientes com LESNP são observadas anormalidades difusas por RM, como infartos cerebrais, atrofia cortical e lesões periventriculares agravando-se com a atividade e severidade da doença, eventos neurológicos e faixa etária [81].

Vários estudos têm descrito a atrofia cerebral em pacientes com LES e LESNP, sendo observadas alterações na morfologia cerebral nesses dois grupos, podendo ser indicativo de uma neurodegeneração subclínica [82-83].

#### **4.0 ATROFIA HIPOCAMPAL**

O sistema límbico compreende as estruturas cerebrais que estão relacionadas principalmente com a fome, motivação, desejo sexual, humor, dor,

prazer, apetite e memória. Dentre essas estruturas, o hipocampo está localizado na parte posterior, enquanto a amígdala está localizada na parte frontal do sistema límbico [84-85].

O hipocampo é uma estrutura do cérebro localizada no lobo temporal medial inferior à fissura coróideia e corno temporal e está intimamente relacionada com a memória e aprendizagem [86].

Considera-se uma estrutura vulnerável e pode ser danificada por vários estímulos e está também associada a distúrbios neuropsiquiátricos. Vários estudos têm demonstrado o papel do hipocampo nos processos de navegação espacial, emoção e regulação das funções do hipotálamo [85,87-88].

#### **4.1 ANATOMIA HIPOCAMPAL HUMANA**

O hipocampo é dividido em duas partes, o *Cornu Ammonis* (hipocampo como um todo) e o giro denteado. Ambas as partes são separadas por sulcos e curvaturas. Abaixo do sulco localiza-se o *subiculum*.

Alguns anatomistas optam por classificar a formação do hipocampo em *Cornu Ammonis* (CA), giro denteado (GD), *subiculum* e córtex entorrinal (CE) [85,89-91].

No plano sagital o hipocampo é dividido em três partes: cabeça, corpo e cauda. A cabeça é a parte ampliada parcialmente, enquanto a cauda é a parte mais curva [85,91].

Do ponto de vista histopatológico, o hipocampo propriamente dito é dividido em CA1, CA2, CA3 e CA4 [85,89-91].

O hipocampo é uma estrutura subcortical que difere anatomo/fisiologicamente do córtex cerebral. Inúmeras células são organizadas em camadas do hipocampo justificando ser uma das estruturas cerebrais mais estudadas na neurofisiologia [85].

Essa estrutura é uma das únicas onde a neurogênese ainda ocorre na idade adulta [85,92], sendo atualmente descrita como funcionalmente importante.

Alguns mecanismos têm sido associados com a atrofia do hipocampo, tais como o estresse, convulsões, alterações vasculares e neuroquímicas, o uso de corticosteroides, serotonina e glutamato [85].

Uma das alterações na morfologia hipocampal é a esclerose hipocampal, caracterizada pela perda neuronal em CA1, CA3 e giro denteado, gliose (hipersinal) e alterações na sua anatomia [93-94]. Tem se mostrado fortemente associada com história de convulsões febris e epilepsia na infância [95-97]. As características chaves para o seu diagnóstico são baseadas na avaliação da morfologia, redução ou perda da estrutura interna [98]. Todavia, não há relatos na literatura da sua prevalência em indivíduos com LES.

Embora não se saiba o porquê o hipocampo é tão vulnerável e sofre atrofia em diversas ocasiões, a literatura descreve os possíveis mecanismos que possam contribuir para a atrofia hipocampal [85].

A deposição de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares parecem ser um mecanismo claro. Certas regiões do hipocampo como CA1 são susceptíveis à isquemia global. O comprometimento vascular pode desencadear anormalidades nos capilares, necrose neuronal, micróglia e formação de macrófagos, contribuindo potencialmente para a atrofia no hipocampo [85].

A atrofia dendrítica devido à deposição da proteína beta-amilóide na doença de Alzheimer pode reduzir a degeneração sináptica e dendrítica. Os glicocorticoides basais também podem contribuir na redução das espinhas dendríticas e no comprometimento da sinapse [85,99].

A supressão da neurogênese hipocampal pode ser induzida pela administração de glicocorticoides e/ou estresse crônico [85,100-101]. Não está clara a função exata da neurogênese na memória, porém em modelos experimentais a memória espacial e contextual é prejudicada quando a neurogênese é suprimida [85,100].

O estresse oxidativo e metabólico parecem interferir no metabolismo cerebral. O oxidativo aumenta a formação de radicais livres derivados do oxigênio, levando a peroxidação lipídica e o metabólico é responsável pela imparidade do metabolismo energético, como por exemplo, déficit mitocondrial na doença de Alzheimer. O estresse tem sido mostrado como prejudicial ao transporte de glicose nos neurônios, no entanto se são causa ou consequência isso ainda não está claro [85,101-103].

A serotonina liberada pelo estresse ou a corticosterona podem interagir pré ou pós-sinapticamente com o glutamato liberado pelo estresse ou corticosterona, assim o caminho final pode envolver receptores interativos da serotonina e glutamato no dendritos dos neurônios de CA3 inervados pelas fibras musgosas do giro denteado. Desta forma, parece que a atrofia do hipocampo é resultado da interação entre glicocorticoides, serotonina e aminoácidos excitatórios [85].

Assim, descrevemos alguns dos possíveis mecanismos desencadeadores da atrofia hipocampal, no entanto devido à falta de trabalhos na literatura, estes mecanismos não parecem estar claros no LES.

Em um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa, foi demonstrada a presença de atrofia cerebral associada com o tempo da doença, o tratamento medicamentoso (corticosteroides) e características neurológicas. Observou-se também a presença de atrofia hipocampal em adultos associados com a presença de comprometimento cognitivo no LES [104]. No entanto, a prevalência de atrofia no hipocampo e sua relevância clínica em crianças e adolescente não foram avaliadas. Na verdade, não há relatos na literatura em que a atrofia hipocampal no LESj tenha sido avaliada.

## **5.0 OBJETIVOS**

- **Objetivo Geral:**

- Avaliar a presença de alterações hipocampais no LESj.

- **Objetivos Específicos:**

- Determinar a prevalência de atrofia hipocampal no LESj.
- Investigar a presença de esclerose hipocampal no LESj.
- Analisar as manifestações clínicas e laboratoriais e o tratamento medicamentoso associados às alterações hipocampais no LESj.



## **6.0 JUSTIFICATIVA**

O comprometimento neurológico é prevalente em pacientes com LES, independente da faixa etária e está intimamente relacionado a um pior prognóstico nesses pacientes.

Não há estudos na literatura avaliando a prevalência de atrofia hipocampal no LESj, o que temos para direcionamento é apenas um estudo em adultos realizado pelo nosso grupo de pesquisa. O presente estudo tem como propósito analisar os achados de atrofia hipocampal no LESj e seus fatores associados.

Assim, com esse trabalho poderemos contribuir na melhor compreensão dos fatores envolvidos na atrofia hipocampal em crianças e adolescentes com LES e melhorar o prognóstico e qualidade de vida de ambos.

## **7.0 SUJEITOS E MÉTODOS**

### **7.1 DESENHO DO ESTUDO:**

Trata-se de um estudo caso-controle.

### **7.2 SELEÇÕES DOS PACIENTES:**

Foram convidados pacientes com LESj entre julho de 2009 a julho de 2013, seguidos de acordo com os critérios classificatórios estabelecidos pelo CAR, com início da doença até os 18 anos de idade, em seguimento no ambulatório de Reumatologia pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

**7.3 SELEÇÕES DOS CONTROLES:** Foram convidados 40 voluntários saudáveis, sem história de doença autoimune na família, pareados por idade, sexo e nível socioeconômico. Esses indivíduos concentravam-se nas sub-regiões dos nossos pacientes, sendo recrutados por familiares, amigos, pesquisadores e filhos de funcionários do Hospital de Clínicas da Unicamp.

#### **7.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Foram excluídos da pesquisa sujeitos em que apresentavam:

- ✓ Contraindicações para realização dos exames, como presença de marca passo e cliques metálicos;
- ✓ Claustrofobia (n=8);
- ✓ *Diabetes mellitus*;
- ✓ Qualquer outra patologia que pudesse dificultar a interpretação adequada dos resultados e que precedessem ao diagnóstico do LES e não estivessem relacionadas com a atividade da doença, como hipóxia perinatal, *status epilepticus* e anormalidades estruturais no cérebro.

#### **7.5 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Ciências Médicas/ Unicamp (920/2007). Todos os pacientes e voluntários ou seus

respectivos responsáveis quando necessário, foram previamente informados e assinaram o TCLE.

## **7.6 ANÁLISES CLÍNICA, LABORATORIAL E TRATAMENTO**

As informações sobre sexo, raça, idade de início e tempo de doença foram coletadas de cada paciente pela revisão cuidadosa dos prontuários clínicos.

O tempo de doença foi definido como o tempo desde a primeira manifestação claramente atribuível ao LES até a data de aquisição das imagens cerebrais por ressonância magnética.

Todos os pacientes foram avaliados em um intervalo de duas semanas da aquisição das imagens cerebrais. A avaliação incluiu uma investigação clínica e laboratorial realizada por reumatologistas pediátricos e a avaliação neuropsicológica por psicólogos qualificados.

Foram consideradas manifestações relacionadas ao início da doença quando apresentadas até seis meses ao diagnóstico da doença, após isso foram classificadas como manifestações presentes na evolução da doença.

### **7.6.1 ANÁLISE CLÍNICA:**

As seguintes manifestações clínicas foram avaliadas de acordo com as definições estabelecidas pelo CAR [13-14]: febre (37,8°C); artrite (não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, observadas pelo médico); eritema malar (eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas naso-labiais); lesões

discoides (placas eritematosas com descamação podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico); fotossensibilidade (rash cutâneo resultado da exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada pelo médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5 g/L em 24 horas, aumento progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde); hipertensão arterial: pressão sistólica maior que o percentil para a idade; síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3 g/L em 24 horas); serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentada no exame clínico e por imagem); outras manifestações cardíacas como miocardite, endocardite própria do LES e infarto do miocárdio. Foram considerados também alterações oculares e a presença do fenômeno de Raynaud.

#### **7.6.2 ANÁLISE LABORATORIAL:**

Todos os exames laboratoriais e de autoanticorpos rotineiramente realizados nos pacientes para diagnóstico e monitoramento do LES foram realizados de acordo com as técnicas utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia/UNICAMP. As alterações hematológicas foram atribuídas ao LES apenas na ausência de supressão da medula óssea.

Foram considerados: leucopenia ( $<4000$  células/mm<sup>3</sup>); linfopenia ( $<1500$  células/mm<sup>3</sup>); anemia hemolítica (bilirrubinemia indireta, LDH elevada, Coombs direto positivo) e trombocitopenia ( $<100000$  células/mm<sup>3</sup>).

Os anticorpos anti-nucleares (FAN) foram determinados por imunofluorescência indireta utilizando células HEp 2 como substrato, sendo considerados positivo se maior que 1:80. Os anticorpos anti-dsDNA foram determinados por imunofluorescência indireta como substrato utilizando *Crithidia luciliae*, sendo considerados positivo, valores maiores que 1:20.

Os anticorpos precipitantes para antígenos nucleares extraíveis, incluindo Ro (síndrome de Sjogren A), La (síndrome de Sjogren B) e Sm foram detectados por imunodifusão.

Os anticorpos anticardiolipina da imunoglobulina G, M e a glicoproteína  $\beta_2$ , foram medidos por método imunoenzimático conforme descrito [105].

O anticoagulante lúpico foi detectado por ensaios de coagulação em plasma sem plaquetas obtidos pela dupla centrifugação, seguindo a recomendação da *Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Homeostasis* [106].

### **7.6.3 ANÁLISE DE TRATAMENTO**

O tratamento prescrito no momento da avaliação foi considerado. As doses de corticosteroides orais e parenterais foram analisadas de duas formas. (1) foram convertidas todas as dosagens para doses equivalentes de prednisona, sendo considerada a dose diária (kg) e a dose cumulativa (total). A dose cumulativa foi

calculada pela soma das dosagens diárias versus o tempo (dias) de tratamento.

(2) O uso de pulso metilprednisolona também foi considerado, no entanto analisamos apenas sua prescrição no diagnóstico da doença e na evolução até a data da RM, não calculamos a dose cumulativa.

O uso de imunossupressores, tais como a hidroxicloroquina, sulfato de cloroquina, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina e metrotexato também foram avaliados.

## **7.7 ANÁLISE DE ATIVIDADE DA DOENÇA**

A atividade da doença foi avaliada pela revisão criteriosa dos prontuários clínicos através do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI 2K) e a doença foi considerada ativa se a somatória de pontos do SLEDAI fosse  $\geq$  três pontos [107]. Foram atribuídas manifestações clínicas decorrentes da doença, aquelas em que fossem reversíveis e desencadeadas diretamente pelo processo inflamatório. O SLEDAI 2K verifica a presença ou ausência de 24 manifestações clínicas em sistemas orgânicos variados, incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais, utilizando uma pontuação ponderada de acordo com a gravidade dos órgãos acometidos e variações de 0 a 105 pontos [108].

## **7.8 ANÁLISE DE DANO CUMULATIVO**

O dano cumulativo foi avaliado através da revisão criteriosa dos prontuários clínicos por meio de um questionário especificamente desenvolvido

para este fim, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SDI) (SLICC/ACR-DI) [109].

Estabeleceram-se como dano, alterações irreversíveis ou cumulativas, presentes por pelo menos seis meses, sendo elas: anatômicas, fisiológicas ou patológicas decorrentes do processo inflamatório prévio, resultando em atrofia, cicatrizes ou fibrose, bem como complicações no tratamento [110].

O SDI quantifica o dano cumulativo irreversível ocorrido em 12 diferentes domínios desde quando o diagnóstico do LES foi estabelecido. A pontuação varia de 0 a 47 pontos. Atribuímos a presença de dano, pontuações  $\geq 1$  ponto [109].

## **7.9 ANÁLISE DE ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

As manifestações do SNC foram analisadas de acordo com a nomenclatura e classificação do ACR [55].

### **7.9.1 AVALIAÇÃO COGNITIVA**

Os distúrbios cognitivos foram avaliados pelas Escalas de Inteligência Wechsler, por psicólogos habilitados utilizando testes cognitivos validados em português e aplicados de acordo com a faixa etária.

A avaliação cognitiva foi previamente agendada com todos os participantes ou responsáveis (quando necessário) e realizada no ambulatório de reumatologia pediátrica com duração aproximada de 90 minutos.

As **Escala de Inteligência Wechsler** são aplicáveis em crianças (*WISC-*

III – com idade  $\leq 16$  anos e 9 meses ) [111] e adultos (*WAIS-III* – com idade  $\geq 16$  anos e 10 meses [112-113]. São consideradas importantes instrumentos de avaliação do quociente intelectual (QI), constituindo-se em um valioso recurso diagnóstico na identificação de habilidades cognitivas [114]. É constituído de 15 subtestes, agrupados em dois conjuntos: verbal e de execução, avaliando as 13 funções cognitivas: raciocínio temporal (organização e integração lógica e sequencial); velocidade de processamento; percepção visual (discriminação de elementos essenciais e não essenciais); raciocínio espacial (capacidade de análise e síntese e resolução de problemas); memória imediata e de trabalho; memória semântica, antecedentes educacionais e inteligência geral; organização perceptual, planejamento e praxia construtiva; memória visográfica (capacidade de evocação não-verbal) [115]; reconhecimento visual e capacidade de nomeação [116]; fluência verbal-fonológica [117]; rastreamento visual, atenção sustentada(memória operacional) e destreza motora, além do reconhecimento de letras e números e capacidade de sequenciamento [118]; atenção seletiva, controle inibitório e flexibilidade mental [119].

Cada subteste tem escores brutos e ponderados computados individualmente, o que viabiliza sua aplicação em separado; nesse caso, não se pode calcular o QI do examinando, mas avaliar qualitativamente seu desempenho.

As normas publicadas ajustadas por idade foram utilizadas para determinar o desempenho dos sujeitos em cada um dos testes neuropsicológicos formais, com resultados expressos em Z scores.

A soma da pontuação do domínio Z foi utilizada para estimar o desempenho cognitivo global.



Os sujeitos foram categorizados de acordo com a função cognitiva. Foi atribuída disfunção cognitiva quando uma função cognitiva pontuasse um Z escore médio  $\leq -2$  desvio padrão (DP) ou duas ou mais funções com Z escore médio entre -1 e -2 DP [120].

### **7.9.2 AVALIAÇÕES DE ALTERAÇÕES DO HUMOR E ANSIEDADE**

A presença de sintomas depressivos em sujeitos com idade  $\leq 16$  anos foi avaliada pelo *Children's Depression Inventory* – CDI [121-123], sendo uma adaptação do *Becks Depression Inventory* (BDI), proposto por Kovacs em 1983. Os cinco fatores que compõem esse instrumento são: humor negativo, problemas interpessoais, inefetividade, anedonia e auto-estima negativa [124], já para indivíduos com idade  $\geq 17$  anos foi utilizada o *Becks Depression Inventory* (BDI) [125-126]. A pontuação do CDI é atribuída de 0 a 54 pontos, sendo adotado o ponto de corte 17, conforme sugerido por Cruvinel M *et al*; 2008 [127]. Consecutivamente a classificação para o BDI foi: 0 - 9 sintomas mínimos e/ou ausentes; 10 -18: depressão leve; 19 - 29: depressão moderada e 30 - 63: depressão severa.

Sintomas de ansiedade foram avaliados pelo *Beck Anxiety Inventory* (BAI), devido sua alta correlação com o BDI, já que não existe um instrumento padronizado para a faixa etária infantil [128-129].

A avaliação clínica é composta por 21 itens enfatizando sintomas somáticos (sensação de constrição, respiratória, hiperventilação, espasmo muscular, dor de causa desconhecida, tremor e manifestações autonômicas:

taquicardia, sudorese, aumento da frequência urinária) e cognitivos (preocupação com a ocorrência de eventos adversos a si próprios ou a outros, pensamentos frequentes de inadequação ou incapacidade de executar adequadamente suas tarefas). A pontuação varia de 0 a 63 pontos, sendo 0 - 7: sintomas mínimos e/ou ausentes de ansiedade; 8 - 15: ansiedade leve, 16 - 25: ansiedade moderada e 26 - 63: ansiedade severa.

## **8.0 INVESTIGAÇÕES POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Todos os pacientes e controles foram submetidos ao exame de RM. As imagens foram obtidas utilizando-se um aparelho de 3 Tesla (Philips), com aquisições em plano coronal, sagital e axial, além de aquisições em 3 D (volumétricas), que permitiu a reconstrução das imagens em qualquer plano ou inclinação quando se fez necessário.

Os parâmetros de imagens utilizados para nossas aquisições foram:

- Imagens coronais foram definidas a partir das imagens sagitais. Imagens sagitais ponderadas em T2 multi echo (3 mm de espessura); tempo de repetição (TR)= 3550; tempo de eco (TE), 30/60/90/120/150; matriz de 200x176; “field of view” (FOV)=180x180cm. Imagem do tipo “inversion recovery” ponderada em T1: 3mm de espessura; TR:3550; TE, 15; tempo de inversão=400; fator TSE=7; matriz: 240x229; FOV: 180x180.

- Imagens no plano axial: FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) com supressão de gordura; 4mm de espessura; TR=12000; TE=140; matriz=224x160 e FOV= 220x186.
- Aquisições em 3D obtidas no plano sagital: ponderada em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm de espessura; flip angle= 8°; TR= 7,1; TE= 3,2; matriz= 240x240 e FOV= 240x240 e ponderada em T2 com voxels isotrópicos de 1,5mm; TR=1800; TE=342; matriz=140x139 e FOV= 210x210.

## 8.1 ANÁLISES DAS IMAGENS

Com o propósito de que o envelhecimento possa causar algum efeito desfavorável nas estruturas cerebrais, todos os indivíduos avaliados foram também pareados pela idade, além do sexo e nível socioeconômico [104,130].

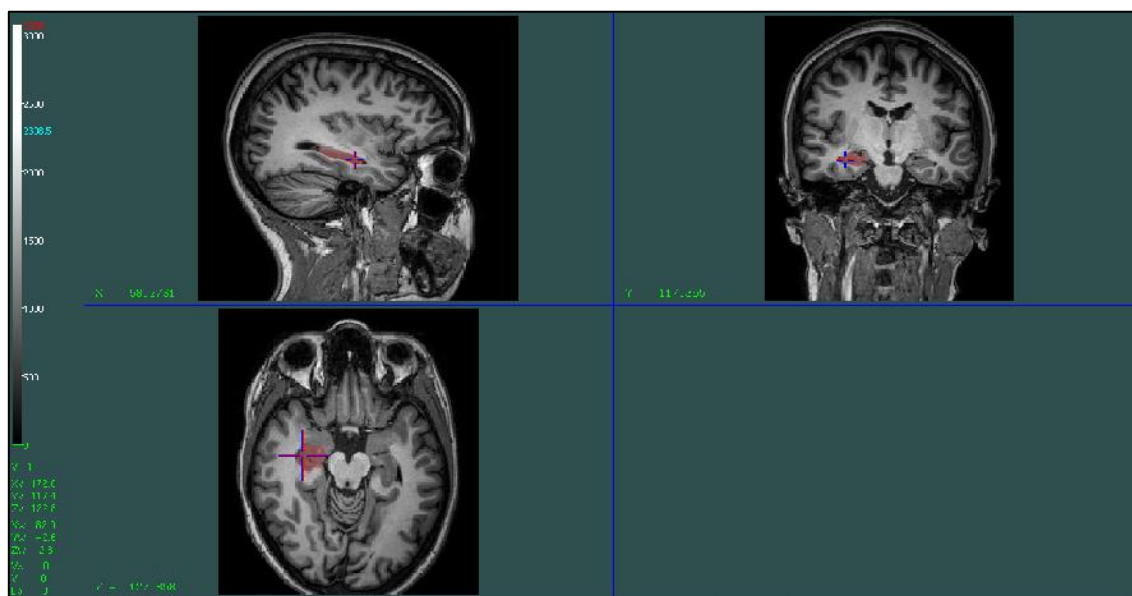
O estudo volumétrico foi a principal forma de análise das RM estruturais.

Essas imagens após aquisição foram convertidas do formato DICOM para MINC (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>), para compatibilidade com o programa de segmentação manual Display (*Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute*) (David McDonald, [www.bic.mni.mcgill.ca/software/](http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/)) de imagens comerciais e públicos disponíveis no laboratório de neuroimagem/Unicamp.

As delimitações anatômicas foram direcionadas por um protocolo anteriormente descrito e utilizado [131].

O programa Display permite a visualização das imagens nos três planos (coronal, sagital e axial), possibilitando alterações na intensidade e contraste do

brilho nas imagens. Ao estabelecer uma região de interesse, a mesma região é delimitada nos três planos, auxiliando na visualização e segmentação hipocampal, conforme ilustrado na figura abaixo (**Figura 1**):



**Figura 1:** Layout do programa de segmentação DISPLAY. Hipocampo direito segmentado no plano coronal e visualização nos três planos.

Os hipocampus de todos os indivíduos foram segmentados no plano coronal e posteriormente corrigidos no plano sagital.

O volume das estruturas foi obtido automaticamente pelo Display, no entanto para determinar a atrofia do hipocampo, mesmo na presença de atrofia difusa e também para corrigir variações individuais do tamanho da cabeça foi calculado o volume intracraniano total (VIT).

O VIT foi calculado através de imagens convertidas para o formato ANALYZE, onde as substâncias branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano foram segmentados pelo software SPM8.

Essa correção para o volume cerebral assume uma relação linear entre o hipocampo e o volume cerebral [132].

Assim, o volume hipocampal (VH) obtido pela segmentação manual foi corrigido para o VIT utilizando o seguinte cálculo:

$$\text{VH corrigido} = \text{VH unilateral do indivíduo} \times \frac{(\text{média do VIT do grupo controle})}{(\text{VIT do indivíduo})}$$

Após obtermos o volume hipocampal corrigido, calculamos o *Z score* para atribuição ou não de atrofia hipocampal da seguinte forma:

$$\text{Z score} = \frac{\text{VH corrigido} - \text{média do VH dos controles corrigido}}{\text{Desvio Padrão dos controles corrigido}}$$

A avaliação da volumetria foi realizada sem conhecimento prévio da identificação e história clínica dos pacientes e controles, objetivando não influenciar na análise dos dados.

Os resultados das análises das RM foram comparados entre os grupos. O padrão de normalidade foi obtido a partir das estruturas de interesse dos voluntários saudáveis.

Definimos a atrofia quando o volume hipocampal apresentou um volume  $\leq$  2 desvio padrão da média obtida das estruturas dos indivíduos controles.

Após a determinação dos pacientes em que apresentaram atrofia hipocampal foi realizada a avaliação da estrutura interna do hipocampo projetando instituir a ausência ou não de esclerose hipocampal.

Executamos uma análise sistemática visual e cuidadosa de todos os exames de ressonância magnética. A avaliação visual da integridade do hipocampo levou em conta a estrutura interna, forma e o eixo do hipocampo. A atenção especial foi dedicada à forma do hipocampo ao longo do seu eixo inteiro. A análise morfológica foi realizada por três pesquisadores distintos, sendo um neurologista, com experiência em neuroimagem, especialmente em epilepsia e atrofia hipocampal. Todavia, a avaliação da presença e intensidade do sinal (T2 e Flair) das mesmas imagens cerebrais foram realizadas por um radiologista experiente do nosso grupo de pesquisa.

Definimos assim, forma anormal e rotação, bem como a perda da estrutura interna baseada em análise visual, comparando com a aparência normal do hipocampo do nosso banco de dados compostos por indivíduos controles saudáveis.

A estrutura interna normal foi considerada aquela em que a visualização proporcionasse uma distinção das substâncias cinzenta e branca, geralmente em um aspecto encaracolado. Em última análise a forma e rotação foram consideradas normais quando apresentassem um aspecto ovoide e orientado transversalmente conforme na figura abaixo.

A estrutura interna alterada foi determinada pela ausência das estruturas internas bem definidas. A forma e rotação anormais do hipocampo foram definidas seguindo os direcionamentos propostos por Baulac M *et al*; 1998 [133]. Assim a

forma anormal seria a posição do hipocampo próximo à linha média ou seu formato anormalmente arredondado ou piramidal e a rotação anormal seria o hipocampo orientado verticalmente.

## **9.0 ANÁLISES ESTATÍSTICAS:**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Systat (versão 12). Foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade das variáveis. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos e correlação de Spearman para variáveis contínuas. Os volumes do hipocampo e as variáveis categóricas foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. Os valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Medições volumétricas foram expressas em  $\text{cm}^3$  e apresentadas como média e desvio padrão.

## **10.0 RESULTADOS**

### **Demográficos:**

Foram incluídos 72 pacientes com LESj (65 meninas), com média de idade 16,51 (DP  $\pm 3,69$  anos); com tempo de doença de 4,14 (DP  $\pm 4,00$  anos) e 40 controles (31 meninas), com média de idade 20,25 (DP  $\pm 4,86$  anos). Na data da RM 23 (31,9%) pacientes apresentaram atividade da doença e 17 (23,6%)

pacientes apresentaram dano cumulativo, sendo a catarata (n=6) e alopecia (n=4) os danos mais frequentes (**Tabela 5**).



**Tabela 5: Dados demográficos e clínicos dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e respectivos controles.**

<b>Variáveis</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Controles</b>
<b>Feminino:</b>	65: 07	-	-	31: 09
<b>Masculino</b>				
<b>Idade diagnóstico (média/anos)</b>	12,45 (DP± 3,30)	13	11,71 - 13,25	-
<b>Tempo de doença (média/anos)</b>	4,14 (DP± 4,00)	3	3,18 - 5,0	-
<b>Idade atual (média/anos)</b>	16,51 (DP± 3,69)	16	15,71 - 17,48	20,25
<b>Caucasianos</b>	58	-	-	38
<b>Negros</b>	4	-	-	-
<b>Miscigenado*</b>	9	-	-	2
<b>Atividade da doença:</b>				-
<b>Data da RM<sup>1</sup></b>	23	-	-	
<b>(Intervalo)</b>	(4-12)			
<b>Dano cumulativo</b>	17	-	-	
<b>(Intervalo)</b>	(1-2)			

\*Qualquer outra combinação/<sup>1</sup> Ressonância Magnética

### **Dados clínicos, laboratoriais e de tratamento.**

Os dados clínicos, laboratoriais e de tratamento estão descritos nas **tabelas 6 e 7**. Os nossos pacientes pediátricos mostraram uma variabilidade de manifestações neuropsiquiátricas, estiveram presentes em 58 (80,55%) dos 72 pacientes avaliados na evolução da doença. A cefaleia, ansiedade e o déficit cognitivo foram os mais observados.

Na data da RM, apenas 5 (6,94%) dos pacientes avaliados apresentaram manifestação neuropsiquiátrica ativa/nova, sendo a cefaléia (n=4), convulsão (n=1) e síndrome orgânica cerebral (n=1) as MNP constatadas. A convulsão e síndrome orgânica cerebral foram apresentadas em um único paciente.

Em relação às manifestações neuropsiquiátricas apresentadas no decorrer da doença foram observadas: cefaléia (n=52), ansiedade (n=23), déficit cognitivo (n=22), depressão (n=13), convulsões (n=11), doença cerebrovascular (n=9), psicose (n=4), coreia (n=3), estado confusional agudo (n=1), meningite asséptica (n=1), neuropatia craniana (n=1) e polineuropatia (n=1).

**Tabela 6: Manifestações clínicas e laboratoriais no Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil.**

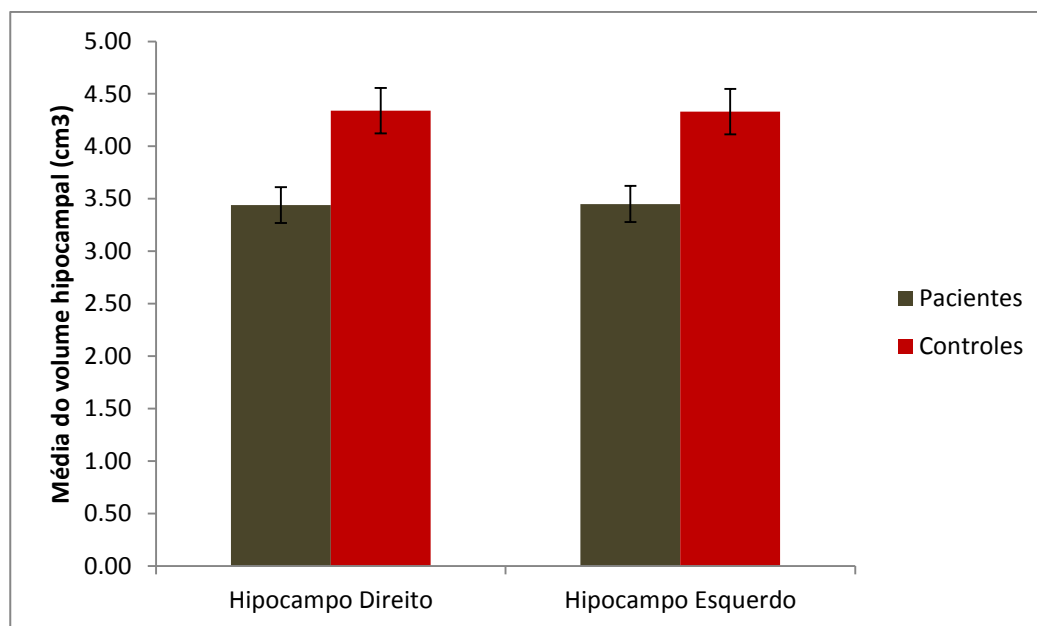
<b>Manifestações</b>	<b>Data da RM</b>	<b>Cumulativas</b>
	<b>N= 72(%)</b>	<b>N= 72 (%)</b>
<b>CLÍNICAS</b>		
Artrite não-erosiva	2 (2,77)	46 (63,88 )
Rash malar	5 (6,94)	41 (56,94)
Alopécia	4 (5,55)	31 (43,05 )
Úlcera oral	-	26 (36,11)
Fotossensibilidade	-	24 (33,33)
Nefrite	-	23 (31,94)
Serosite	1 (1,38)	10(13,88)
<b>LABORATORIAIS</b>		
Proteinúria	5 (6,94)	37 (51,38)
Hipocomplementemia	13 (18,05)	31(43,05)
Plaquetopenia	-	19 (26,38)
Hematúria	7 (9,72)	16 (22,22)
Síndrome antifosfolípide	-	6(8,33)
<b>IMUNOLÓGICOS</b>		
Anticorpo antinuclear	-	61 (84,72)
Anti-DNA de cadeia dupla	2 (2,77)	41 (56,94)
Anticoagulante lúpico	-	31 (43,05)
Anticardiolipina	-	23 (31,94)
Anti- Smith	-	15 (20,83)
Anti- Ro	-	11 (15,27)

**Tabela 7: Tratamento medicamentoso no Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil.**

<b>Drogas</b>	<b>Data da RM</b>	<b>Cumulativas</b>
	<b>N= 72 (%)</b>	<b>N= 72 (%)</b>
Prednisona	31 (43,05)	65 (90,27)
Hidroxicloroquina e Cloroquina	14 (19,44)	63 (87,50)
Pulso metilprednisolona	1 (1,38)	18 (25,00)
Azatioprina	8 (11,11)	26 (36,11)
Micofenolato Mofetil	2 (2,77)	14 (19,44)
Ciclofosfamida	-	7 (9,72)
Ciclosporina	4 (5,55)	6 (9,72)
Metotrexato	1 (1,38)	5 (6,94)

## **ATROFIA HIPOCAMPAL**

Os volumes dos hipocampus direito (média do volume 3,44 cm<sup>3</sup>; DP ± 5,09) e esquerdo (média do volume 3,45 cm<sup>3</sup>; DP ± 5,88) dos pacientes com LESj foram significativamente menores quando comparados aos volumes dos hipocampus direito (média do volume 4,34 cm<sup>3</sup>; DP ± 6,33; p<0,001) e esquerdo (média do volume 4,33 cm<sup>3</sup>; DP ± 6,11 p<0,001) dos controles (**Figura 2**).



**Figura 2: Média dos volumes hipocampais de pacientes e controles.**

A linha com barra vertical acima de cada barra representa um desvio padrão ( $p < 0,001$ ).

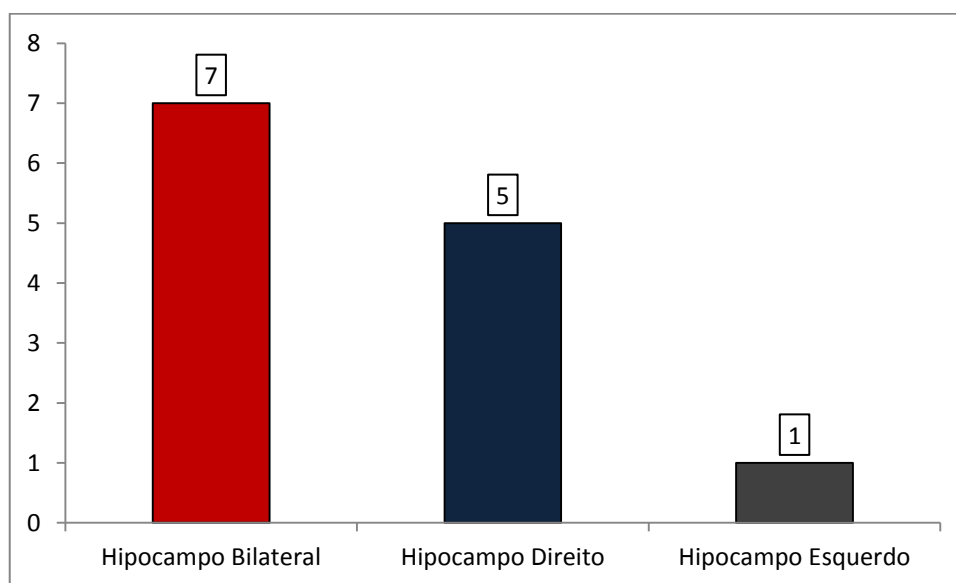
A atrofia hipocampal foi identificada em 25 pacientes (34,72%), sendo atrofia hipocampal unilateral direita em 4 pacientes (5,55%) e atrofia hipocampal esquerda também em 4 pacientes (5,55%). A atrofia bilateral foi identificada em 17 (23,61%) pacientes. Já no grupo controle, 1 indivíduo (1,38%) apresentou atrofia hipocampal unilateral direita. Não houve atrofia hipocampal esquerda e bilateral nos indivíduos controles.

A presença de atrofia hipocampal foi associada à idade de início da doença ( $p = 0,038$ ), dano cumulativo ( $p = 0,040$ ), hipocomplementemia ( $p = 0,018$ ), presença de anticoagulante lúpico ( $p = 0,017$ ), pulso metilprednisolona ( $p = 0,008$ ), uso de micofenolato ( $p = 0,012$ ), ciclosporina ( $p = 0,018$ ) e ciclofosfamida ( $p = 0,037$ ).

A atrofia bilateral apresentou associação com idade de início da doença ( $p=0,034$ ), dano cumulativo ( $p=0,044$ ) e pulso metilprednisolona ( $p=0,038$ ).

Quanto à investigação da estrutura interna dos pacientes com atrofia hipocampal, apenas  $n=1$  (4%) paciente apresentou alteração na forma do hipocampo bilateralmente.

Em relação à análise da intensidade do sinal  $n=13$  (52%) dos pacientes apresentaram hipersinal na região hipocampal (**Figura 3**).



**Figura 3: Alterações da intensidade do sinal em pacientes com atrofia hipocampal.**

A esclerose hipocampal apresentou relação com a função cognitiva organização perceptual, planejamento e praxia ( $p<0,001$ ), pulso metilprednisolona no início da doença ( $p=0,023$ ) e uso de ciclofosfamida ( $p=0,023$ ).

Em relação aos domínios cognitivos, o raciocínio espacial apresentou uma correlação inversa com o volume hipocampal esquerdo ( $p=0,041$ ;  $r= -0,281$ ). A memória visográfica apresentou uma correlação direta com o volume hipocampal direito ( $p=0,042$ ;  $r=0,281$ ). A velocidade de processamento associou-se com atrofia hipocampal ( $p=0,026$ ). O raciocínio temporal demonstrou uma associação com atrofia hipocampal direita ( $p=0,015$ ), atrofia bilateral ( $p=0,012$ ), e uma correlação inversa com o volume hipocampal direito ( $p=0,008$ ;  $r= -0,359$ ) e volume hipocampal esquerdo ( $p=0,003$ ;  $r= -0,400$ ).

O hipersinal na estrutura do hipocampo demonstrou associação com atrofia hipocampal ( $p=0,024$ ), volume hipocampal direito ( $p=0,024$ ), volume hipocampal esquerdo ( $p=0,007$ ), no entanto a presença de hipersinal no hipocampo esquerdo apresentou associação apenas com dose total de corticosteroides ( $p=0,034$ ).

## 11.0 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar a atrofia e esclerose hipocampal no LESj.

A atrofia hipocampal foi identificada em 34,72% dos nossos pacientes com predomínio bilateral e 1,38% com predomínio unilateral direita no nosso grupo controle.

O que temos para comparação é um estudo realizado por Appenzeller *et al*; 2006 [104] avaliando a prevalência de atrofia hipocampal em pacientes adultos com LES. A atrofia hipocampal mostrou-se prevalente nesses pacientes, no

entanto foi predominante no hemisfério unilateral esquerdo no início do estudo, mas com predomínio bilateral no seu acompanhamento [104].

Em referência à idade de início da doença, observou-se que os pacientes com uma menor média de idade ao diagnóstico (intervalo 4-16) e menor tempo de doença tiveram atrofia mais severa do hipocampo quando comparados aos pacientes com maior idade ao diagnóstico. Desta forma propomos que quando mais precoce a doença seja manifestada, mas significativa poderá ser a atrofia hipocampal, reforçando os dados de que as manifestações clínicas são mais graves em crianças e adolescentes quando comparados aos adultos.

No entanto, é pertinente ressaltar que resultados anteriores em adultos com LES pelo nosso grupo de pesquisa confirmou que os pacientes com maior tempo de doença apresentaram prejuízo no volume do hipocampo mais significativo quando comparado com os pacientes com menor tempo de doença [104].

Uma possibilidade para explicar tal resultado seria o uso de pulso metilprednisolona, metade desses pacientes que apresentaram uma atrofia hipocampal mais significativa fizeram uso do medicamento, podendo sugerir que dose maiores de corticosteroides podem desencadear um comprometimento mais expressivo na estrutura hipocampal. Todavia um estudo longitudinal é necessário para comparações do volume hipocampal desses pacientes pediátricos auxiliando em melhores esclarecimentos.

Da mesma forma, danos cumulativos corroboraram para a atrofia hipocampal nos nossos pacientes. Há evidências de que danos cumulativos em indivíduos com LESj sejam significativamente mais prováveis em indivíduos que



apresentam MNP no início do diagnóstico, um tempo maior de doença e pulsos intravenosos de ciclofosfamida [134].

Em referência as manifestações clínicas, a hipocomplementemia foi considerada uma das manifestações mais comuns no nosso grupo. Esta manifestação mostrou associada à atrofia hipocampal no início da doença, onde os pacientes pediátricos tiveram maior atividade.

O sistema complemento também tem sido associado com a inflamação e degeneração do sistema nervoso central em doenças autoimunes [135-136]. Alguns estudos mostraram que a inibição do complemento atenua sintomas no cérebro [137-138]. Pesquisas experimentais [139-140] solidificam uma associação entre a ativação do complemento e lesão cerebral no lúpus. A apoptose e eventos patológicos quando combinados em cérebros de ratos são dependentes do complemento. Conjuntamente a ativação da cascata de complemento de forma descontrolada pode ser destrutiva além da susceptibilidade a infecções. Assim, sugere-se que o sistema complemento possa ser um fator contribuinte para o desenvolvimento de atrofia do hipocampo de pacientes com LES. A literatura mostra que o sistema do complemento está associado a alterações cognitivas [141-144]. A ativação anormal da microglia pode resultar na perda neuronal e declínio cognitivo [145].

Estudos experimentais em ratos MRL/lpR com lúpus propõem uma relação entre o desequilíbrio imunológico e alterações neurológicas [146-149]. Vários mecanismos patogênicos podem explicar como isso tenha ocorrido, como mudanças na apoptose e neuroinflamação que podem prejudicar a neurogênese por microglia ativada e citocinas pró-inflamatórias [146-147].

Verificou-se que o anticoagulante lúpico também contribuiu para atrofia hipocampal nos nossos pacientes.

Achados na literatura fundamentam nossos resultados. Os anticorpos antifosfolípidos são considerados fatores clínicos preditores de manifestações neuropsiquiátricas no LES [150-154], principalmente de doenças vasculares [155] e acarretam na patogênese de fano focal no LESNP [152-154,156-157].

A presença dos anticorpos antifosfolípidos com ou sem eventos trombóticos induz um estado pró-inflamatório e pró-coagulante em células endoteliais microvasculares no cérebro humano. A BHE é rompida devido à formação de trombos em microvasos, acarretando em isquemia local e ativação do sistema complemento. A presença dos anticorpos antifosfolípidos prejudica a sinapse, induz neurotoxicidade através da ativação de receptores do glutamato e age diretamente nos lipídeos cerebrais. Mais adiante, atenção especial é dada ao anticoagulante lúpico quando o assunto são doenças cerebrais isquêmicas, tem se mostrado fortemente associado [158-161].

A terapia medicamentosa também esteve relacionada com a atrofia hipocampal nos nossos pacientes.

O uso de imunossupressores é usualmente descrito na literatura com um desempenho notável em amenizar ou até mesmo anular alterações neurológicas [162-164].

Esses medicamentos apresentam uma ampla variedade de mecanismos potenciais, sendo um deles a neuroproteção. Os corticosteróides e o micofenolato tem mostrado efeito protetor sobre os neurônios por meio das suas ações diretas ou até mesmo, atenuando os efeitos tóxicos dos mediadores da inflamação [165-

166]. Verifica-se que essas drogas promovem efeitos inibitórios diretos sobre as células microgliais, onde esses efeitos são principalmente desencadeados pela inibição da proliferação da microglia ou a secreção de substâncias neurotóxicas da microglia, como as citocinas pró-inflamatórias e do óxido nítrico [167].

Em contrapartida, esses medicamentos também têm sido associados às manifestações neurológicas, principalmente o uso de corticosteróides [104,168-171]. A atrofia hipocampal bilateral nos nossos pacientes foi associada ao uso de corticosteróides, sugerindo uma relação entre esse medicamento e o envolvimento do sistema nervoso nos nossos pacientes, sendo confirmado em estudo prévio do nosso grupo em pacientes adultos [104].

A disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e a hipersecreção de glicocorticoides são descritas como relacionados a lesões hipocampais. Regiões do hipocampo quando expostas a glicocorticoides podem induzir alterações no circuito do glutamato e na sinapse [172-177]. Além disso, podem induzir lesões e alterações metabólicas neuronais confirmadas em modelo animal [178]. Assim, reforçamos a ideia de que atrofia hipocampal seja potencializada pelo uso de corticosteróides conforme sugerido por Appenzeller *et al*; 2006 [104].

No que diz respeito à análise das imagens por RM, uma das nossas principais descobertas é que a redução do volume hipocampal é frequente nesses pacientes, porém não houve a frequência de esclerose hipocampal. A anormalidade da estrutura interna foi identificada apenas em um paciente.

A esclerose hipocampal é uma anormalidade estrutural frequentemente estudada na epilepsia, caracterizada por lesões no lobo temporal mesial e consequente comprometimento da memória [179-183].

Nos nossos pacientes, a esclerose hipocampal demonstrou-se relacionada ao uso de corticosteróides, ciclofosfamida e a função cognitiva organização perceptual, planejamento e praxia.

Nosso desafio é explicar como os pacientes que tiveram um prejuízo na volumetria do hipocampo não apresentaram alterações na estrutura interna, dado que a gliose e a perda neuronal também ocorrem no hipocampo com lúpus [53,146,175-178, 184-192].

A nossa hipótese é a de que o uso de corticosteróides rotineiramente utilizados por pacientes com LES possa causar atrofia cerebral difusa, no entanto predominantemente no hipocampo.

Atrofia cerebral no LES tem sido associado a vários fatores, tais como o tempo de doença [53], os anticorpos antifosfolípides, déficit cognitivo [193], convulsões, doença vascular cerebral [194] e história de comprometimento neurológico [53,195].

A relação entre atrofia cerebral e corticosteroides é descrita por alguns pesquisadores, sendo prevalente em pacientes adultos com LES [193-194,196 ]. Ainda assim, outro trabalho demonstrou que gravidade da atrofia cerebral foi independente da dose de corticosteroides e duração do tratamento; além do que, sugere-se que a própria doença contribui para a gravidade do processo, mas não para o desenvolvimento de atrofia cerebral [196].

Nossos resultados suportam o pressuposto de que a exposição a glicocorticoides está intimamente associada com lesões cerebrais, particularmente no hipocampo. Sua exposição causa dano neuronal, atrofia dendrítica, comprometimento na neurogênese e plasticidade sináptica [197-207]. Assim, sugerimos que a atrofia cerebral frequente em pacientes com LES é predominante na estrutura do hipocampo. Por isso, a característica da morfologia do hipocampo em pacientes com LESj difere da esclerose hipocampal, explicando a não relação com a epilepsia.

A atrofia hipocampal não foi associada à presença de déficit cognitivo. Dos pacientes que apresentaram déficit cognitivo, apenas 5 apresentaram atrofia hipocampal.

Alterações na função cognitiva são frequentemente observadas em pacientes com LES, no entanto estabelecer os fatores associados a sua ocorrência é considerada uma tarefa de maior complexidade. Complicações decorrentes da própria doença, o tratamento medicamentoso e suas comorbidades parecem agentes potencialmente motivadores para sua ocorrência [208].

Alguns estudos descrevem o déficit cognitivo associado ao uso de corticosteroides [104,209-211], no entanto outros trabalhos consideram que a alta prevalência de déficit cognitivo no LES possa ser uma evidência subclínica da doença com comprometimento no SNC [212].

Todavia, ao analisamos por domínios cognitivos, apenas a velocidade de processamento esteve associada com a atrofia hipocampal e os outros domínios, memória visográfica e raciocínio temporal a alterações do volume hipocampal

direito. Dentre esses domínios que apresentaram associação com alterações da volumetria hipocampal, segundo o ACR, a velocidade de processamento é considerada um domínio cognitivo associado ao LES, sugerindo uma possível relação com a doença [55].

Não encontramos na literatura nenhum trabalho que associasse micofenolato e atrofia hipocampal.

Outro medicamento usualmente utilizado por pacientes com LES é a ciclosporina e tem mostrado possuir propriedades neuroprotetoras através da sua capacidade para bloquear o poro de transmissão de permeabilidade mitocondrial, responsável pela morte neuronal [213-216].

No entanto, a atrofia hipocampal nos nossos pacientes esteve associada à ciclosporina.

Não encontramos nenhum trabalho que justificasse nossos resultados, porém outros estudos têm demonstrado alterações cerebrais decorrentes do uso desse medicamento, como presença de hipersinal, tendo recuperação clínica e radiológica completa após a interrupção da droga [217], lesão axonal difusa e hemorragia cerebral também são mencionadas [218].

Nossos resultados também observaram uma associação de atrofia hipocampal e o uso de ciclofosfamida, porém não há relatos na literatura de outros trabalhos associando o uso desse medicamento e alterações hipocampais.

Não obstante, a ciclofosfamida é considerada um agente neurotóxico, devido a sua permeabilidade na BHE. Estudos pré-clínicos sugerem que a ciclofosfamida possa induzir alterações na mielinização e comprometimento

cognitivo [219-222] sugerindo um possível caminho para a compreensão dos nossos resultados.

Assim, reforçamos a idealização de que estudos experimentais se fazem necessários em razão de que esses medicamentos são essenciais no tratamento de pacientes com LES, mas em contrapartida demonstram papel motivador para lesões e alterações metabólicas neuronais.

## **12.0 CONCLUSÃO**

Com esse trabalho, podemos concluir que:

- A atrofia hipocampal é frequente em pacientes com LESj .
- A esclerose hipocampal não está associada à redução da volumetria hipocampal no LESj.
- A atrofia hipocampal no LESj está intimamente associada a idade de início da doença, tratamento medicamentoso e anticorpos antifosfolípidos.

### 13.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Bonakdar ZS, Mohtasham N, Karimifar M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. J Res Med Sci. 2011Mar;16 Suppl 1: S427–32.
- 2- Pitsetsky DS, Gilkeson G, St Clair EW. Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment. Med Clin North Am. 1997 Jan; 81 (1): 113-28.
- 3- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2008 Feb; 358(9): 929-39.
- 4- Frieri M. Mechanisms of disease for the clinician: systemic lupus erythematosus. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Apr; 110(4):228-32.
- 5- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007 Feb; 369(9561):587-96.
- 6- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum. 1998 May; 41(5):778-99.
- 7- Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56 (6):2092-4.
- 8- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39 (4):257-68.



- 9- Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Reumatologia: Diagnóstico e tratamento. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008: 364-85.
- 10- Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002; 11( 8): 528- 32.
- 11- Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn J. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Aug; 5(4):210-33.
- 12- De Carvalho JF, Viana VST, Neto EFB, Leon EP, Bueno C, Bonfá E. Estudo longitudinal do anticorpo antilipoproteína lipase e sua relação com atividade da doença nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico sem anticorpos anti-dsDNA. *Rev Bras de Reumatol* 2009; 49(1):39-47.
- 13- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, *et al*. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov; 25(11):1271-7.
- 14- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep; 40 (9):1725.
- 15- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al*. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8):2677-86.

- 16- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus- are there differences in presentation genetics, response to therapy, damage accrual compared to adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb; 36(1):53-80.
- 17- Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr*. 2011 Nov 11; 48(11): 879-87.
- 18- Drenkard C, Alarcón-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J*. 2000 May; 2(5):382-7.
- 19- von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct; 23 (5):699-708.
- 20- Fonte J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, *et al*. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. 1998 Aug; 57(8):456-9.
- 21- Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vila LM, McGwin G, Apte M, *et al*. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008 Apr; 17(4):314-22.
- 22- Bader –Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné –Paut I, *et al*. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May; 146 (5):648-53.
- 23- Hoffman IE, Lauwerys BR, De keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, *et al*. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and

serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar; 68(3):412-5.

24- Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009 Jul; 5(4):391-403.

25- Pande I, Sekharan NG, Kailash S, Uppal SS, Singh RR, Kumar A, *et al.* Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with SLE adults. *Lupus.* 1993 Apr; 2(2):83-7.

26- Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol.* 1994 Apr; 8(2):230-49.

27- Carreno L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, *et al.* Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of Systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999; 8(4):287-92.

28- Zappitelli M, Duffy CM, Bernard C, Gupta IR. Evaluation of activity, chronicity and tubulointerstitial indices for childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jan; 23(1):83-91.

29- Rood MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, den Ouden EJ, Ouwerkerk FE, Breedveld FC, *et al.* Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28(4):222-6.

30- Weiss JE. Pediatric Systemic lupus Erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev.* 2012 Feb; 33(2):62-73.

31- Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Dec; 64(12):1787-93.

- 32- Schenatto CB, Xavier RM, Bredemeier M, Portela LV, Tort AB, Dedavid e Silva TL, *et al.* Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun; 65 (6): 829-31.
- 33- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, *et al.* Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar; 69 (3): 529–35.
- 34- Ainiala H, Loukkol J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001 Aug 14; 57(3), 496-500.
- 35- Brey RL, Holliday SL, Sakalad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL *et al.* Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002 Apr 23; 58(8):1214-20.
- 36- Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Aug; 32(8):1459-6.
- 37- Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:268436.
- 38- Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010 Feb; 28(1):61-73.
- 39- Fernandes H, Brito I. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Neuropsychiatric manifestations. *Acta Reumatol Port.* 2012 Apr-Jun; 37(2):117-25.

- 40- Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuroparmacol*. 2011 Sep; 9(3):449-57.
- 41- Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of Neuropsychiatric syndromes in Systemic lupus Erythematosus. *Neurology*. 2001 Aug; 57:496-99.
- 42- Brey R, Holliday SL, Sakalad AR. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002 Apr; 58(8):1214-20.
- 43- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, *et al*. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan; 56(1):265-273.
- 44- Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestation incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May; 48(5):564-68.
- 45- Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2004 Dec; 43 (12):1555-60.
- 46- Sibbit WL, 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 Jul; 29(7):1536-42.
- 47- Benseler S, Silverman E. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16(8):564-71.
- 48- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008 Apr; 152(4): 550–56.

- 49- Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, *et al.* Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*. 1999; 8(1):11-9.
- 50-Zardi EM, Taccone A, Marigliano B, Margiotta DP, Afeltra A. Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus: Tools for the diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr 3 pii: S1568-9972(14)00103-7.
- 51 - Appenzeller S, Costallat LT. Primary central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2003; 43:20-25.
- 52- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-RD, Stalloworth CL, *et al.* Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002 Apr 23; 58(8): 1214-20.
- 53- Appenzeller S, Rondina JM, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep; 52(9): 2783-9.
- 54- Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman- Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug; 41(1):1-11.
- 55- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr; 42(4):599-608.
- 56- Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011 Sep; 25(9):721-36.
- 57- Emmer BJ, Steens SC, Steup-Beekman GM, van der Grond J, Admiraal-Behlouf F, Olofsen H, *et al.* Detection of change in CNS involvement in neuropsychiatric SLE: a magnetization transfer study. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Oct; 24(4):812-6.

- 58- Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric Lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front Immunol*. 2013 Dec 25; 4:484.
- 59- Kitagawa Y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1990 Nov; 21(11):1533-9.
- 60- Huizinga TW, Steens Sc, van Buchem MA. Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13 (5):383-8.
- 61- Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, *et al*. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Dec;41(12):1357-66.
- 62- Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Jun;3 (3):205-12.
- 63- Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp JT Dis*. 2007; 65(3):194-9.
- 64- Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Jun; 34(3):361-8. Review.
- 65- Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, Mohammed AK. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol*. 2010 Oct 8; 227(1-2):195-201.
- 66- Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, *et al*. Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62 (12):3730-40.

- 67- Padovan M, Castellino G, Bortoluzzi A, Caniatti L, Trotta F, Govoni M. Factors and comorbidities associated with central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus:a retrospective cross-sectional case-control study from a single center. *Rheumatol Int.* 2012 Jan; 32(1):129-35.
- 68- Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(5):457-68.
- 69- Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009 Jun; 36(6):1195-9.
- 70- Escalante A, Brey RL, Mitchell BD Jr, Dreiner U. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1995 Jun; 98(6):559-65.
- 71- Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med.* 1996 Dec; 101(6):576-83.
- 72- Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C ,Conti F, *et al.* Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in Systemic lupus Erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology(Oxford).* 2012 Jan; 51(1):157-68.
- 73- Katzav A, Shoenfeld Y, Chapman J. The pathogenesis of neural injury in animal models of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr; 38(2-3):196-200.



74- Tatsukawa H, Ishii K, Haranaka M, Kumagi M, Hino I, Yoshimatsu H. Evaluation of average amount of cerebral blood flow measured by brain perfusion index in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(6):445-9.

75- Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992 May; 19(5):732-41.

76- Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, Steup-Beekman GM, Bollen EL, van der Grond J, *et al*. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar; 63(3):722-32.

77- Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borrelli M, Trotta F. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13 (3):149-58.

78- Bertsias GK, Ioannadis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, *et al*. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69 (12):2074-82.

79- Rhiannon JJ. Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation. Pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Jun; 34(3):356-60.

80- Sewell KL, Livneh A, Aranow CB, Grayzel AL. Magnetic resonance imaging versus computed tomographic scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1989 May; 86(5):625-6.

81- Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Dec; 167(6):1573-8.

82- Cotton F, Bouffard-Vercelli J, Hermier M, Tebib J, Vital Durand D, Tran Minh VA et al. MRI of central nervous system in a series of 58 systemic lupus erythematosus (SLE) patients with or without overt neuropsychiatric manifestations. *Rev Med Interne*. 2004 Jan; 25(1):8-15.

83- Muscal E, Traipe E, de Guzman MM, Myones BL, Brey RL, Hunter JV. Cerebral and cerebellar volume loss in Children and adolescents with Systemic lupus erythematosus: a review of clinically acquired brain magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2010 Aug; 37(8):1768-75.

84- Gilbert PE, Brushfield AM. The role of the CA3 hippocampal subregion in spatial memory: a process oriented behavioral assessment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug; 33(5):774-81.

85- Anand KS, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: an overview. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Oct; 15 (4):239-46.

86- Mark LP, Daniels DL, Naldich TP, Yetkin Z, Borne JA. The hippocampus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993 May-Jun; 14 (3):709-12.

87- Rivest C, Lew RA, Wesling PMJ, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, *et al*. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Mar; 27 (3): 680–4.

88- Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001 Aug;57 (3):496-500.

- 89- Last RJ. Hippocampal anatomy. 10th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 1999.460p.
- 90- An atlas of human anatomy. 1st ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone CBS; 2003.460p.
- 91- Hippocampus & Limbic circuit. 39th ed. Elsevier's Sciences; 2003.
- 92- Bonfanti L, Peretto P. Adult neurogenesis in mammals-a theme with many variations. Eur J Neurosci. 2011 Sep; 34(6):930-50.
- 93- Sommer W. Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr. 1880; 10:631-675.
- 94- Onyike CU, Pletnikova O, Sloane KL, Sullivan C, Troncoso JC, Rabins PV. Hippocampal sclerosis dementia: An amnesic variant of frontotemporal degeneration. Dement Neuropsychol. 2013 Mar; 7 (1):83-7.
- 95- Cendes F. Magnetic resonance imaging in the evaluation of temporal lobe epilepsy. BJECN. 1995, 1:7-15.
- 96- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, *et al.* Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. Neurology. 1993 Jun;43 (6):1083-87.
- 97-Vernet O, Farmer JP, Montes JL, Villemure JG, Meagher-Villemure K. Dysgenetic mesial temporal sclerosis: an unrecognized entity. Childs Nerv Syst. 2000 Nov; 16 (10-11):719-23.
- 98- Jackson GD, Berkovic SF, Duncan JS, Connelly A. Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging. Am J Neuroradiol.1993 May-Jun;14 (3):753-62.

- 99- Tasker JG, Herman JP. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Stress*. 2011 Jul; 14(4):398-406.
- 100- Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar; 12(1):56-70.
- 101- Tran TT, Srivareerat M, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress triggers cognitive impairment in a novel at-risk model of AD. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar; 37(3):756–63.
- 102- Hiramatsu M, Edamatsu R, Mori A. Free radicals, lipid peroxidation, SOD activity, neurotransmitters and choline acetyltransferase activity in the aged rat brain. *EXS*. 1992; 62:213–8.
- 103- Srivareerat M, Tran TT, Alzoubi KH, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress exacerbates impairment of cognition and long- term potentiation in beta-amyloid rat model of AD. *Biol Psychiatry*. 2009 Jun; 65(11):918-26.
- 104- Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec; 65(12):1585-9.
- 105- Harris E N, Gharavi A E, Patel S P, Hughes G R. Evaluation of the anticardiolipine antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clin Exp Immunol*. 1987 Apr; 68 (1)215–22.
- 106- Brandt J T, Triplett D A, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1995 Oct; 74 (4):1185–90.
- 107- Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, *et al*. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active

disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May; 50 (5):982-8.

108- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun; 35 (6):630–40.

109- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, *et al*. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 May; 40 (5):809–13.

110- Machado C, Ruperto N. Consenso em Reumatologia Pediátrica parte II – definição de melhora clínica para o lúpus eritematosos sistêmico e dermatomiosite juvenil. *Res Bras Reumatol*. 2005; 45:14-9.

111- Wechsler D. The Wechsler intelligence scale for children—third edition. The Psychological Corporation. 1991. San Antonio.

112- Wechsler D. WAIS-III. Wechsler Adults Intelligence Scale WAIS-III. Editions du Centre de Psychological Corporation Paris. 1997.

113- Nascimento E. *WAIS-III: Wechsler Intelligence Scale for adults: manual / David Wechsler: Adaptation and standardization of a Brazilian sample*. 1.ed. São Paulo: Psychologist House, 2004.

114- Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

- 115- Oliveira M (org.). Figuras Complexas de Rey - Teste de Cópia e Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas: Adaptação Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.
- 116- Morris JC, Heyman A, Mohs RC. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I – Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159-65.
- 117- Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological test: Administration, norms and commentary. 2<sup>a</sup>ed. New York: Oxford University Press, 1998.
- 118- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- 119- Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. Stroop Neuropsychological Screening Test Psychological Assessment. Odessa: Psychological Assessment Resources (PAR), 1989.
- 120- Brunner HI, Ruth NM, German A, Nelson S, Passo MH, Roebuck-Spencer T, *et al.* Initial validation of the pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15; 57(7):1174-82.
- 121- Kovacs M. Children's Depression Inventory Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 1992.
- 122- Kovacs M. Children's Depression Inventory (CDI): Technical Manual Update. Toronto: Multhi-Health Systems Inc. 2003.
- 123- Gouveia R, Barbosa L, Almeida HJF, Gaião AA. Child Depression Inventory - CDI: Study of Adaptation to School of João Pessoa. *J Bras Psiquiatr.* 1995; 44: 345-9.

- 124- Wathier JL, Dell'aglio DD, Bandeira DR. Análise fatorial do Inventário de Depressão Infantil (CDI) em amostra de jovens brasileiros. *Aval Psicol.* 2008; 7:75-84.
- 125- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-71.
- 126- Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012 Dec; 34(4):389-94.
- 127-Cruvinel M, Boruchovitch E, Santos AAA. Inventário de Depressão Infantil (CDI): análise dos parâmetros psicométricos. *Fractal Rev Psicol.* 2008; 20: 473-90.
- 128- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56:893-7.
- 129- Quintão S, Delgado AR, Prieto G. Validity study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch Rating Scale model. *Psicol Reflex Crit.* 2013; 26: 305-10.
- 130- Lemaître H, Crivello F, Grassiot B, Alpérovitch A, Tzourio C, Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage.* 2005 Jul; 26(3):900-11.
- 131- Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, *et al*/Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1992 Sep; 42(9): 1743–50.
- 132- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, *et al*. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1994 Aug; 117 (Pt4):739–46.

133- Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzimanoglou A, *et al.* Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol.* 1998 Aug; 44(2):223-33

134- Ravelli A, Duarte- Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR *et al.* Assessment of damage in juvenile-onset Systemic lupus Erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15; 49 (4):501-7.

135- Nataf S, Stahel PF, Davoust N, Barnum SR. Complement anaphylatoxin receptors on neurons: new tricks for old receptors? *Trends Neurosci.* 1999 Sep; 22 (9): 397-402.

136- Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargalló N, Cervera R. Neuropsychiatric Systemic lupus Erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmun Rev.* 2013 Oct; 12 (12):1166-70.

137- Alexander JJ, Zwingmann C, Quigg R. MRL / *lpr* mice have alterations in brain metabolism as shown with [1H-13C] NMR spectroscopy. *Neurochem Int.* 2005 Jul; 47 (1-2):143-51.

138- Alexander JJ, Jacob A, Vezina P, Sekine H, Gilkeson GS, Quigg R J. Absence of functional alternative complement pathway alleviates lupus cerebritis. *Eur J Immunol.* 2007 Jun; 37 (6): 1691-1701.

139- Alexander JJ, Jacob A, Bao L, MacDonald RL, Quigg RJ. Complement-dependent apoptosis and inflammatory gene changes in murine lupus cerebritis. *J Immunol.* 2005 Dec; 175 (12): 8312-19.



140- Jacob A, Hack B, Chiang E, Garcia JG, Alexander JJ. C5a alters blood-brain barrier integrity in experimental lupus. *FASEB J*. 2010 Jun; 24 (6): 1682-8.

141- Shen Y, Yang L, Li R. What does complement do in Alzheimer's disease? Old molecules with new insights. *Transl Neurodegener*. 2013 Oct; 2 (1):21.

142 - Loeffler DA, Camp DM, Bennett DA. Plaque complement activation and cognitive loss in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2008 Mar; 5:9.

143- Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Gobbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun*. 2008 Mar; 22 (3): 301-11.

144- Wang Y, Hancock AM, Bradner J, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, *et al*. Complement 3 and factor h in human cerebrospinal fluid in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple-system atrophy. *Am J Pathol*. 2011 Apr; 178 (4):1509-16.

145- Crehan H, Hardy J, Pocock J. Microglia, Alzheimer's disease, and complement. *Int J Alzheimers Dis*. 2012; 2012:983640.

146- Stanojic M, Burstyn-Cohen T, Nashi N, Lemke G, Boris Sakic B. Disturbed distribution of proliferative brain cells during lupus-like disease. *Brain Behav Immun*. 2009 Oct; 23 (7):1003–13.

147- Sled JG, Spring S, van Eede M, Lerch JP, Ullal S, Sakic B. Time course and nature of brain atrophy in the MRL mouse model of central nervous system lupus. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun; 60 (6):1764-74.

148- Sakic B, Kolb B, Whishaw IQ, Gorny G, Szechtman H, Denburg JA. Immunosuppression prevents neuronal atrophy in Lupus -prone mice: evidence for brain damage induced by autoimmune disease? J Neuroimmunol. 2000 Nov; 111 (1-2):93-101.

149- Ballok DA, Sakic B.. Purine receptor antagonist modulates serology and affective behaviors in lupus -prone mice: evidence of autoimmune-induced pain? Brain Behav Immun. 2008 Nov; 22 (8): 1208-16.

150- Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargalló N, Cervera R. Neuropsychiatric Systemic Erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. Autoimmun Rev. 2013 Oct; 12(12):1166-70.

151- Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford ). 2004 Dec;43(12):1555-60.

152- Rekvig OP, Putterman C, Casu C, Gao HX, Ghirardello A, Mortensen ES, *et al.* Autoantibodies in lupus: culprits or passive bystanders? Autoimmun Rev. 2012 Jun; 11(8):596-603.

153- Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. Compr Psychiatry. 2007 Jan-Feb; 48(1):14-9.

154- Zaccagni H, Fried J, Cornell J, Padilla P, Brey RL. Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. Front Biosci. 2004 May;9:1654-9.

- 155- Wielgat P, Walesiuk A, Braszko JJ. Effects of chronic stress and corticosterone on sialidase activity in the rat hippocampus. *Behav Brain Res*. 2011 Sep; 222 (2):363-7.
- 156- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GRV: Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42 (2): 200-13.
- 157-Bruyn GA: Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis*. 1995 Mar; 54 (3): 159-67.
- 158- Muscal E, Brey RL. Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. *Lupus*. 2010 Apr; 19(4):406-11.
- 159- Horstam LL, Jy W, Bidot CJ, Ahn YS, Kelley RE, Zivadinov R, *et al*. Antiphospholipid antibodies:paradigm in transition. *J Neuroinflammation*. 2009 Jan;6:3.
- 160- Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, *et al*. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke*. 2004 Mar;35 (3):736–41.
- 161- Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009 Nov; 8 (11):998–1005.
- 162- Trysberg E, Houghlund K, Svenungsson E, Blennow K, Tarkowski A. Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid protein in cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(2):R129-36.

163- Jung S, Yang H, Him BS, Chu K, Lee SK, Jeon D. The immunosuppressant cyclosporine A inhibits recurrent seizures in an experimental model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*. 2012 Nov; 529(2):133-8.

164- Willians LR, Oostveen JA, Hall ED, Jolly RA, Satoh PS, Petry TW. Cyclophosphamide is neuroprotective in a gerbil model of transient severe focal cerebral ischemia: correlation with effects of tirilazad mesylate (U-74006F). *J Neurotrauma*. 1996 Feb;13(2):103-13.

165- Gupta YK, Chauhan A. Potential of immunosuppressive agents in cerebral ischaemia. *Indian J Med Res*. 2011 Jan; 133:15-26. Review.

166- Chauhan A, Sharma U, Reeta KH, Jagannathan NR, Mehra RD, Gupta YK. Neuroimaging, biochemical and cellular evidence of protection by mycophenolate mofetil on middle cerebral artery occlusion induced injury in rats. *Eur J Pharmacol*. 2012 Jun 5; 684(1-3):71-8.

167- Hailer NP. Immunosuppression after traumatic or ischemic CNS damage: it is neuroprotective and illuminates the role of microglial cells. *Prog Neurobiol*. 2008 Mar; 84(3):211-33. Review.

168- Abdul-Sattar AB, Goda T, Negm MG. Neuropsychiatric manifestations in a consecutive cohort of systemic lupus erythematosus; a single center study. *Int J Rheum Dis*. 2013 Dec; 16 (6): 715-23.

169- Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C, Conti F, *et al*. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in Systemic lupus Erythematosus: does a risk profile exist? A large multicenter retrospective cross-sectional study on 959 italian patients. *Rheumatology*. 2012 Jan; 51(1): 157-68.

- 170- Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, Lehtimäki T, Korpela M, Peltola J, *et al.* Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2005 Sep-Oct; 34(5):376-82.
- 171- Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol.* 2004 Nov; 31(11):2156-62.
- 172- Gilbert PE, Brushfield AM. The role of the CA3 hippocampal subregion in spatial memory: a process oriented behavioral assessment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Aug; 33 (5):774-81.
- 173- Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci.* 1995 Jan; 15 (1Pt1):61–9.
- 174- Kant GJ. Effects of psychoactive drugs or stress on learning, memory, and performance as assessed using a novel water maze task. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44:287–95.
- 175- Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Nov; 13 (1): 22-37.
- 176- Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int.* 2011 Aug; 59 (2):138-49.
- 177- McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology.* 2012 Jan; 62(1): 3-12.

178- Ballok DA, Sakic B. Purine receptor antagonist modulates serology and affective behaviors in lupus-prone mice: evidence of autoimmune-induced pain? *Brain Behav Immun*. 2008 Nov; 22 (8): 1208-16.

179- Memarian N, Thompson PM, Engel J Jr, Staba RJ. Quantitative analysis of structural neuroimaging of mesial temporal lobe epilepsy. *Imaging Med*. 2013 Jun; 5 (3).

180- Oliveira LP, Cordeiro EFC, Souza GR, Santana TTA, Neto CPS. Hippocampal sclerosis and epilepsy mesial temporal lobe: a literature review. *Science Health New Hope*. 2013; 11: 106-11.

181- Blumcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002 Apr; 12 (2): 199–211.

182- Engel J; Jr Surgical treatment for epilepsy: too little, too late? *JAMA*. 2008 Dec; 300 (21): 2548–50.

183- Yoo SY, Chang KH, Song IC, Han MH, Kwon BJ, Lee SH, *et al*. Apparent diffusion coefficient value of the hippocampus in patients with hippocampal sclerosis and in healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 May; 23 (5):809-12.

184- Prakash A, Kumar A. Role of nuclear receptor on regulation of BDNF and neuroinflammation in hippocampus  $\beta$ -amyloid animal model of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*. 2014 May; (4)335-47.

185-Meneghini V, V Bortolotto, Francese MT, Dellarote A, Carraro L, Terzieva S, *et al*. High-mobility group box-1 protein and  $\beta$ -amyloid oligomers promote neuronal differentiation of adult hippocampal neural progenitors via receptor for advanced

glycation end products/nuclear factor- $\kappa$ B axis: relevance for Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2013 Apr; 33 (14): 6047-59.

186- Das S, Dutta K, KL Kumawat, Ghoshal A, Adhya D, Basu A. Abrogated inflammatory response promotes neurogenesis in a murine model of Japanese encephalitis. *Plos One*. 2011 Mar; 6 (3):e17225.

187- Gilbert PE, Brushfield AM. The role of the CA3 hippocampal subregion in spatial memory: a process oriented behavioral assessment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug; 33 (5):774-81.

188- Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci*. 1995 Jan;15 (1Pt1):61-9.

189- Kant GJ. Effects of psychoactive drugs or stress on learning, memory, and performance as assessed using a novel water maze task. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993 Feb; 44 (2):287–95.

190- Lapter S, Marom A, Meshorer A, Elmann A, Sharabi A, Vadai E, *et al*. Amelioration of brain pathology and behavioral dysfunction in mice with lupus following treatment with a tolerogenic peptide. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec; 60(12): 3744-54.

191- Sakic B, Szechtman H, Denburg JA, Gorny G, Kolb B, Whishaw IQ. Progressive atrophy of pyramidal neuron dendrites in autoimmune MRL-lpr mice. *J Neuroimmunol*. 1998 Jul; 87 (1-2):162-70.

192- Ballok DA, Woulfe J, Sur M, Cyr M, Sakic B. Hippocampal damage in mouse and human forms of systemic autoimmune disease. *Hippocampus*. 2004; 14 (5): 649-61.

- 193- Appenzeller S, Bonilha L, Rio AP, Min LL, Costallat LT, Cendes F. Longitudinal analysis of gray white matter loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Neuroimage*. 2007 Jan; 34 (2):694-701.
- 194- Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, Lehtimäki T, Korpela M, Peltola L, *et al*. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand Rheumatol*. 2005 Sep-Oct; 34 (5):376-82.
- 195- Ostrov SG, Quencer RM, Gaylis NB, Altman RD. Cerebral atrophy in systemic lupus erythematosus: steroid-or-disease-induced phenomenon? *AJNR AM J Neuroradiol*. 1982 Jan-Feb; 3(1):21-3.
- 196- Zanardi VA, Magna LA, Costallat LT. Cerebral atrophy related to corticotherapy in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2001; 20 (4):245-50.
- 197- Bentosn J, Reza M, Winter J, Wilson G. Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr* . 1978 Jan; 2 (1):16-23.
- 198- Surid D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience*. 2013 Jun; 239:196-213.
- 199- Martinez-Claros M, Steinbusch HW, van Selm A, van den Hove DL, Prickaerts J, *et al*. Adrenalectomy and corticosterone replacement differentially alter CA3 dendritic morphology and new cell survival in the adult rat hippocampus. *J Chem Neuroanat*. 2013 Mar; 48-49:23-8.
- 200- Wielgat P, Walesiuk A, Braszko JJ. Effects of chronic stress and corticosterone on sialidase activity in the rat hippocampus. *Behav Brain Res*. 2011 Sep; 222 (2):363-7.



- 201- Huang CW, Lui CC, Chang WN, Lu CH, Wang YL, Chang CC. Elevated basal cortisol level predicts lower hippocampal volume and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci*. 2009 Oct; 16 (10):1283-6.
- 202- Morales –Medina JC, Sanchez F, Flores G, Dumont Y, Quirion R. Morphological reorganization after repeated corticosterone administration in the hippocampus, nucleus accumbens and amygdala in the rat. *J Chem Neuroanat*. 2009 Dec; 38 (4):266-72.
- 203- Patil CG, Lad SP, Katznelson L, Laws ER Jr. Brain atrophy and cognitive deficits in Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2007; 23:E11.
- 204- Yut IT, Lee SH, Lee YS, Son H. Differential effects of corticosterone and dexamethasone on hippocampal neurogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Apr; 317 (2):484-90.
- 205- Brown ES, J Woolston D, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, *et al*. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar; 55 (5):538-45.
- 206- Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct; 57 (10):925-35.
- 207- Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, *et al*. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*. 1998 May; 1 (1):69-73.
- 208- Mikdashi JA, Esdaile JM, Alarcón GS, Crofford L, Fessler BJ, Shanberg L, *et al*. Ad hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Subcommittee. Proposed criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus trials. *Lupus*. 2007;16 (6):418-25.

- 209- Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, Glanz B, Carlen P, Noldy N, *et al.* Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000 Oct; 27 (10):2367-71.
- 210-Mc Laurin EY, Holliday, Williams P, Brey RL *et al.* Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2005; 64: 297-303.
- 211- Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino S, Sanges L, Di Iorio L. Cognitive impairment in Systemic lupus Erythematosus: a follow-up study. *J Neurol.* 2000; 247:273-9.
- 212- Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis.* 1986; 174:357-64.
- 213- Osman MM, Lulic D, Glover L, Stahl CE, Lau T, van Loveren H, Borlongan CV. Cyclosporine-A as a neuroprotective agent against stroke: its translation from laboratory research to clinical application. *Neuropeptides.* 2011 Dec;45 (6):359-68.
- 214- Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, Springer JE. Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res.* 2005 Jan;79(1-2):231-9.
- 215- Ferrand-Drake M, Zhu C, Gido G, Hansen AJ, Karlsson JO, Bahr BA *et al.* Cyclosporin A prevents calpain activation despite increased intracellular calcium concentrations, as well as translocation of apoptosis-inducing factor, cytochrome c and caspase-3 activation in neurons exposed to transient hypoglycemia. *J Neurochem.* 2003 Jun; 85(6):1431-42.

216- Okonkwo DO, Povlishock JT. An intrathecal bolus of cyclosporine A before injury preserves mitochondrial integrity and attenuates axonal disruption in traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999 Apr;19(4):443-51.

217- Shin KC, Choi HJ, Bae YD, Lee JC, Lee EB, Song YW. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia treated with cyclosporine. *J Clin Rheumatol.* 2005 Jun; 11(3):164-6.

218- Mori A, Tanaka J, Kobayashi S, Hashino S, Yamamoto Y, Ota S, *et al.* Fatal cerebral hemorrhage associated with cyclosporin-A/FK 506-related encephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 2000 Oct; 79(10):588-92.

219- Briones TL, Woods J, Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2014 Jan; 35:23-32.

220- Briones TL, Woods J. Chemotherapy –induced cognitive impairment is associated with decreases in cell proliferation and histone modifications. *BMC Neurosci.* 2011 Dec 9;12:124.

221- Seigers R, Schagen SB, Beerling W, Boogerd W, van Tellingen O, van Dam FS, *et al.* Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behav Brain Res.* 2008 Jan;186(2):168-75.

222- Seigers R, Pourtau L, Schagen SB, van Dam FS, Koolhaas JM, Konsman JP, *et al.* Inhibition of hippocampal cell proliferation by methotrexate in rats is not potentiated by the presence of a tumor. *Brain Res Bull.* 2010 Mar;81(4-5):472-6.

