MÁRIO SÉRGIO FERREIRA SANTOS

**Neuropatia periférica em pacientes com síndrome
antifosfolípide primária**

Tese apresentada À Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Processos imunes e infecciosos

Orientador: Dr. Jozélio Freire de Carvalho

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
©reprodução autorizada pelo autor

S a n t o s, Mário Sérgio Ferreira
Neuropatia periférica em pacientes com síndrome antifosfolípide primária
/ Mário Sérgio Ferreira Santos. -- São Paulo, 2009.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.
Área de concentração: Processos imunes e infecciosos
Orientador: Jozélio Freire de Carvalho.

Descritores: 1.Síndrome antifosfolipídica 2.Polineuropatias 3.Eletrofisiologia
4.Estudo de condução nervosa

USP/FM/SBD-335/09

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco Aírton Castro da Rocha, que ofereceu sua generosa força criadora, para execução desse projeto de pesquisa.

Ao Dr. Jozélio Freire de Carvalho, por sua corajosa dedicação, pela orientação, pela incrível disposição para a realização.

À Prof^a. Dr^a. Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, que nos acolheu, acreditou que seria possível e contribuiu, com intervenções e orientações valiosas, na redação desse trabalho científico.

Ao Marcos Antonio Araújo, que pois o melhor da estatística ao nosso dispor.

Ao Dr. Luiz Antonio Perucci Cataia, um dos pioneiros da Eletroneuromiografia no Brasil com quem aprendemos muito.

Ao amigo José Tupinambá, companheiro de longa jornada e uma pessoa inspiradora.

Às secretárias da Reumatologia: Fátima e Cláudia, pela valiosa colaboração.

Aos colegas Natália, Creuza e João Batista, solidários na melhor utilização dos recursos digitais.

Aos amigos paulistanos, João Norberto, Amparo e Adib.

À Angélica, Mário e Clarice, pela relação afetuosa.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Pacientes e métodos	5
3.1. Pacientes	6
3.2. Métodos	8
3.3. Análise estatística	10
4. Resultados	11
5. Discussão	18
6. Conclusões	24
7. Anexo	26
8. Referências.....	31

Resumo

Santos MSF. Neuropatia periférica em pacientes com síndrome antifosfolípide primária (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

O envolvimento do sistema nervoso periférico em diversas doenças auto-imunes é bem estabelecido. No entanto, não existem estudos, com desenho metodológico apropriado, que tenham investigado a relação entre síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e neuropatia periférica. Nosso objetivo nesse trabalho foi investigar a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes com SAFP. Vinte e seis pacientes com SAFP (critérios de Sapporo) e vinte controles, saudáveis, pareados por sexo e idade, foram recrutados em dois centros de referência. Foram excluídas as causas secundárias de neuropatia periférica e um exame neurológico completo, seguido de estudo de neurocondução, foi realizado em todos os indivíduos. Parestesias foram observadas em oito pacientes (31%). Leve fraqueza distal e anormalidades nos reflexos tendíneos profundos, foram observados em três (11,5%) pacientes. Evidência eletrofisiológica de neuropatia periférica foi observada em nove (35%) pacientes: quatro (15,5%) pacientes apresentaram neuropatia sensitiva ou sensitivo-motora axonal distais (em dois deles, com a superposição de síndrome do túnel do carpo), um (4%) paciente apresentou neuropatia sensitivo-motora, axonal e desmielinizante, acometendo os membros superiores e inferiores, enquanto que em quatro

(15,5%) pacientes, observou-se a presença isolada de síndrome do túnel do carpo. As alterações clínicas e sorológicas dos pacientes com SAFP não guardaram qualquer correlação, com as alterações eletrofisiológicas. Em conclusão, neuropatia periférica, em geral assintomática, é comum na SAFP. Estudo de condução nervosa deve ser considerado na avaliação desses pacientes.

Descritores: Síndrome antifosfolípide, Polineuropatia, Eletrofisiologia, Estudo de condução nervosa

Summary

The involvement of the peripheral nervous system in diverse autoimmune diseases is well established. However, no appropriately designed studies have been performed in primary antiphospholipid syndrome (PAPS)-related peripheral neuropathy. We aimed to investigate the occurrence of peripheral neuropathy in patients diagnosed with PAPS. Twenty-six consecutive PAPS (Sapporo's criteria) patients and twenty age- and gender-matched healthy controls were enrolled at two referral centers. Exclusion criteria were secondary causes of peripheral neuropathy. A complete clinical neurological exam followed by nerve conduction studies (NCSs) were performed. Paresthesias were reported in 8 patients (31%). Objective mild distal weakness and abnormal symmetric deep tendon reflexes were observed in three (11.5%) patients. With regard to the electrophysiological evidence of peripheral neuropathy, nine (35.0%) patients had alterations: four (15.5%) had pure sensory or sensorimotor distal axonal neuropathy (in two of them a carpal tunnel syndrome was also present) and one (4%) had sensorimotor demyelinating and axonal neuropathy involving upper and lower extremities, while four patients (15.5%) showed isolated carpal tunnel syndrome. Clinical and serological results were similar in all PAPS patients, regardless of the presence of electrophysiological alterations. In conclusion, peripheral neuropathy is a common asymptomatic abnormality in PAPS patients. The routine performance of NCS may be considered when evaluating such patients.

Key-words: Antiphospholipid syndrome, Polyneuropathy, Electrophysiology,
Nerve conduction studies

1. INTRODUÇÃO

Síndrome antifosfolípide (SAF) é uma desordem auto-imune sistêmica, definida pela presença de trombose arterial ou venosa e/ou perda fetal recorrente, acompanhada por anticorpos antifosfolípidos, como o anticoagulante lúpico, a anticardiolipina, ou a anti-beta2-glycoproteína.¹ Quando ocorre isoladamente, recebe a designação de SAF primária (SAFP); e quando associada com doença sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, é denominada SAF secundária.²

Diversas manifestações neurológicas têm sido atribuídas à SAFP.^{3,4,5,6} Teoricamente, o envolvimento dos nervos periféricos na SAFP poderia ocorrer devido à isquemia trombótica do *vasa nervorum*, por vasculite ou pelo dano causado pelos anticorpos antineuronais. A associação de SAF e vasculite é descrita,⁷ bem como mononeuropatia múltipla, ligada à vasculite mediada por anticorpos anticardiolipina.⁸ Ademais, a descrição de anticorpos anticardiolipina, em pacientes com síndrome de Guillain-Barré, sugere um papel patogenético desses anticorpos no envolvimento do sistema nervoso periférico.^{9,10} Até onde conhecemos não existem estudos, documentando a existência de acometimento do sistema nervoso periférico em pacientes com SAFP.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo, foi avaliar a presença de neuropatia periférica e sua possível associação clínica e laboratorial, em pacientes com SAFP.

2. OBJETIVOS

- 1. Avaliar a frequência de neuropatia periférica, numa população de pacientes com síndrome antifosfolípide primária**
- 2. Correlacionar neuropatia periférica, com variáveis demográficas, clínicas e sorológicas**

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram incluídos vinte e seis pacientes, recrutados consecutivamente, com diagnóstico de SAFP, segundo os critérios de Sapou,¹¹ acompanhados nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Para o grupo controle, foram selecionados vinte indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O termo de consentimento por escrito foi obtido de todos os indivíduos. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram documentados no início do estudo e os registros médicos foram revisados cuidadosamente. Para inclusão no estudo era necessário atender aos critérios de SAFP, estabelecido em Sapporo em 1998.¹¹ Foram excluídos do estudo pacientes com história de doença reumatológica (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, vasculite sistêmica, esclerose sistêmica, espondilartrite, ou doença mista do tecido conectivo),¹² e condições que pudessem produzir neuropatia periférica, incluindo diabetes melito, doença da tireóide, doença hepática ou renal, amiloidose, abuso de consumo de álcool, uso de substâncias ilegais ou potencialmente tóxicas (como, solventes industriais, organofosforados), amitriptilina, cimetidina, cisplatina, colchicina, dapsona, disulfiran, etambutol, ouro, hidralazina, isoniazida, lítium, paclitaxel, fenitoina, nitrofurantoina, metronidazol, talidomida ou deficiência nutricional.^{13,14} Amostras de sangue foram coletadas para avaliação de

contagem de células, glicose, creatinina, hormônio tireoidiano, enzimas hepáticas, vitamina B12 e níveis séricos de ácido fólico.

Anticorpos antifosfolípides: Anticorpos anticardiolipina IgG e IgM foram detectados utilizando um ensaio ELISA *in-house*, como descrito anteriormente.¹⁵ Resumidamente, 50 µL de cardiolipina (Sigma St. Louis, MO, USA), 50 µg / mL em etanol, foram utilizados para sensibilizar as placas de microtítulo de poliestireno, que foram deixadas para secar durante a noite, à temperatura de 4°C. Sítios de ligação não específicos foram bloqueados utilizando 30% de soro fetal bovino inativado em salina tamponada com fosfato (PBS) (FCS/PBS) por uma hora; 50 µL de amostras de soro diluída 1:50 em FCS/PBS foram adicionados em duplicata, seguido por fosfatase alcalina de cabra conjugada com anti-IgG humana (Sigma, St Louis, MO, USA). Soros de indivíduos saudáveis foram incluídos para determinar o ponto de corte. Detecção de anticorpos anti-beta2-glicoproteína IgG e IgM, foram realizados utilizando um kit ELISA disponível comercialmente (Quanta Lite, Inova Diagnostics Inc, CA, USA). Soros cujos títulos de anticardiolipina e anti-beta2-glycoproteína fossem >20 U/I (> 99th percentil) eram considerados positivos. A detecção do anticoagulante lúpico seguiu o protocolo estabelecido em diretriz internacional, utilizando o tempo de tromboplastina parcial ativado (APTT-Diagnostica Stago, France) e o tempo do veneno da víbora de Russel diluído (dRVVT-Trinity Biotech, Wiclow, Ireland, UK).¹⁶

Anticorpos antinucleares (AAN)

Amostras para AAN, utilizando imunofluorescência indireta (IFI), foram inicialmente rastreadas para diluição de 1:40, tendo células HEp-2 como substrato. Anticorpos anti-dsDNA foram detectados por IFI, utilizando *Chritidia luciliae* como substrato.¹⁷ Detecção de auto-anticorpos para antígenos solúveis em salina (Ro/SSA e La/SSB) foram realizados por contraímunoeletroforese utilizando extrato de baço de cão como substrato.¹⁸ Ensaio de hemaglutinação, com extrato de timo de coelho, foi utilizado para detectar anticorpos para proteínas SM e RNP.^{19,20} Soros de referência monoespecífico, foram utilizados em cada ensaio, para caracterizar a especificidade do auto-anticorpo.

3.2. Método

Exame neurológico

Todos os pacientes foram submetidos a um exame clínico e neurológico. Todos foram questionados para identificar sintomas de neuropatia periférica tais como parestesias, dormência, perda de equilíbrio e fraqueza. No exame físico foram avaliadas a força muscular, sensibilidade superficial e profunda e reflexos tendíneos profundos de membros superiores e inferiores

Estudo de condução nervosa (ECN) ou *estudo eletrofisiológico*

Realizou-se ECN convencional, através da avaliação dos nervos mediano, ulnar, radial superficial, sural, peroneiro e tibial posterior direito e esquerdo. As respostas tardias, onda F (a partir do abdutor do hallux) e reflexo H (obtido do gastrocnêmio/sóleo) foram avaliadas em todos os indivíduos, como descrito previamente (Preston e Shapiro utilizando um Nicolet Viking machine - Nicolet Biomedical, WI, U.S.A.).²¹ Foram registradas as amplitudes, velocidades e latências das fibras nervosas sensitivas e motoras. As latências foram registradas, tanto na base, como no pico do potencial. Os potenciais de ação muscular compostos (PAMCs) e potenciais de ação nervoso sensitivos (PANSSs), foram medidos a partir da base, até o pico da deflexão negativa. A temperatura das extremidades (membros superiores e inferiores) era sempre monitorada e ajustada, quando necessária, entre 33°C e 34°C.

O diagnóstico de neuropatia periférica foi estabelecido a partir dos seguintes critérios: sintomas, déficit motor e/ou sensitivo e anormalidades eletrofisiológicas. Neuropatia clínica era diagnosticada, na presença de pelo menos dois dos critérios citados acima.^{22,23,24} Reflexos tendíneos abolidos e anormalidades da sensibilidade vibratória profunda foram considerados como os sinais mais importantes de envolvimento do sistema nervoso periférico. Neuropatia subclínica foi estabelecida com base em anormalidades restritas ao ECN, em um ou mais nervos, na ausência de sinais ou sintomas clínicos

de neuropatia.²⁵ Os valores de referência dos parâmetros eletrofisiológicos foram obtidos de Preston e Shapiro.²¹

3.3. Análise estatística

Os resultados são apresentados em media $\pm$ desvio-padrões (DP) para variáveis contínuas e em porcentagem (%) para variáveis categóricas. Para comparação dos dados, utilizou-se os testes “t” de Student ou Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram trabalhadas, utilizando-se o chi-square ou o teste exato de Fisher. $P < 0.05$ foi considerado significativo.

4. RESULTADOS

Dados demográficos e avaliação neurológica

No presente estudo, o gênero feminino foi prevalente, ocorreu em 92% e a idade não diferiu comparando-se pacientes com controles ($38,6 \pm 8,5$ vs. $43,4 \pm 8,2$ anos, $P= 0,220$) as distribuições foram semelhantes em pacientes e controles. Observou-se um aumento no índice de massa corpóreo (IMC) no grupo de pacientes com SAFP em comparação ao grupo controle ($28,4 \pm 8,5$ vs. $24,2 \pm 8,2\text{kg/m}^2$, $P= 0,017$). Os pacientes com SAFP apresentaram duração de doença de $8,6 \pm 3$ anos.

Oito (31 %) pacientes apresentaram alterações clínicas, compatíveis com envolvimento neurológico: oito (31%) relataram parestesias nos membros superiores; desses, dois queixaram-se de envolvimento concomitante dos membros inferiores; três (11,5%) pacientes apresentaram leve fraqueza distal, restrita aos membros inferiores (dois deles, num padrão simétrico) associado à parestesias; dois (8%) apresentaram perda sensorial, numa distribuição braquio-crural, ambos com história prévia de acidente vascular cerebral isquêmico; em três (11,5%) observou-se hiporreflexia ou ausência do reflexo aquileu, bilateralmente; em nenhum paciente observaram-se anormalidades da sensibilidade vibratória ou proprioceptiva. Anormalidades clínicas estiveram sempre ausentes no grupo controle (Tabela 1).

Estudo de condução nervosa

Alterações no ECN foram encontradas em nove (35,0%) pacientes: cinco (19%) apresentaram neuropatia sensitivomotora; quatro (15,5%) exibiram um padrão axonal, sensitivo e sensitivomotor, de leve intensidade, distal, acometendo os membros inferiores; um (4,0%) paciente apresentou um padrão axonal e desmielinizante, acometendo fibras sensitivas e motoras, de membros superiores e inferiores, enquanto quatro pacientes (15,5%) tiveram apresentação isolada de síndrome do túnel do carpo, que também esteve presente, em superposição, em dois pacientes com neuropatia sensitivomotora. A única anormalidade, observada no grupo controle, foi síndrome do túnel do carpo, diagnosticada em um paciente. Traçados do estudo de neurocondução, representativos de um paciente e um controle, são apresentados na figura 1. A análise específica de cada potencial de ação nervoso revelou cinco pacientes com amplitude reduzida (n=4) ou resposta abolida (n=1) para o nervo sural, e dois pacientes, com amplitudes e velocidades de condução motoras reduzidas, para o nervo fíbula, numa distribuição bilateral e simétrica. O aumento da cronodispersão de fibras sensitivas e redução das amplitudes motoras, foram encontrados em diversos nervos, no paciente com neuropatia axonal e desmielinizante. As alterações observadas no nervo mediano foram aquelas compatíveis com síndrome do túnel do carpo (Tabela 2).

Alterações clínicas e sorológicas nos pacientes com SAFP

A comparação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais, nos pacientes com SAFP e neuropatia periférica, (n=9) e aqueles sem neuropatia periférica, (n=17), é mostrada na tabela 2. A média de idade, frequência de gênero e da etnia branca, bem como a duração de doença, foram similares em ambos os grupos. Os subgrupos de pacientes com SAFP, foram comparáveis segundo evento arterial (44% vs. 53%; $P=0,876$) e evento obstétrico (33% vs. 35%, $P=0,975$). Não houve diferenças quanto à presença de anticoagulante lúpico e anticardiolopina, nos pacientes com SAFP com e sem neuropatia periférica. Anticorpos antnucleares foram encontrados no soro de seis pacientes: padrão salpicado fino em cinco, e padrão homogêneo em um paciente, em títulos entre 1:80 e 1:160. A pesquisa dos anticorpos Anti-dsDNA, anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro/SS-A, e anti-SS-B, revelou-se negativa em todos os pacientes.

Associação entre achados clínicos e eletrofisiológicos

Entre os nove pacientes com alterações eletrofisiológicas compatíveis com neuropatia periférica, três (34%) também exibiram anormalidades clínicas (neuropatia clínica), enquanto seis (66%) não apresentaram anormalidades clínicas (neuropatia subclínica).

Tabela 1. Alterações clínicas e eletrofisiológicas nos nervos periféricos, em pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e controles.

	SAFP N= 26	Controles N= 20	P
Avaliação Neurológica			
Parestesias, n (%)	8 (31)	0	0.787
Fraqueza objetiva, n (%)	3 (11,5)	0	0.532
Perda sensorial, n (%)	2 (8)	0	0.899
Reflexos tendíneos profundos abolidos ou ausentes n, (%)	3 (11.5)	0	0.999
Diagnóstico eletrofisiológico			
Neuropatia sensitiva e sensitivomotora axonal e distal n (%)	4 (15)	0	0.555
Polineuropatia sensitivomotora axonal e desmielinizante, n (%)	1 (4)	0	0.899
Síndrome do túnel do carpo, n (%)	6 (23)	1 (4)	0.913
Nervo sural			
Amplitude reduzida/ausente, n (%)	5 (19)	0	0.983
Redução da velocidade de condução, n (%)	0	0	0.844
Atraso da latência distal, n (%)	0	0	0.734
Nervo fibular (motor)			
Amplitude reduzida/ausente, n (%)	2 (8)	0	0.682
Redução da velocidade de condução, n (%)	2 (8)	0	0.388
Atraso da latência distal, n (%)	0	0	0.999
Nervo mediano (sensitivo)			
Amplitude reduzida, n (%)	2 (8)	0	0.777
Redução da velocidade de condução, n (%)	2 (8)	1 (4)	0.756
Nervo mediano (motor)			
Amplitude reduzida, n (%)	1 (4)	0	0.999
Redução da velocidade de condução, n (%)	0	0	0.888
Atraso da latência distal, n (%)	4 (15)	1 (4)	0.812

Tabela 2. Achados clínicos e demográficos em pacientes com SAFP, com e sem neuropatia periférica

	SAFP com neuropatia N=9	SAFP sem neuropatia N=17	<i>P</i>
Média de idade (anos)	43 ± 2.4	50 ± 3.1	0.792
Sexo feminino, n (%)	9 (100)	15 (88)	0.798
Raça branca, n (%)	2 (22)	5 (29)	0.912
Duração da doença (anos)	9 ± 0.1	6 0.1	0.964
Evento arterial, n (%)	4 (44)	9 (53)	0.876
Evento venoso, n (%)	6 (67)	5 (29)	0.954
Evento obstétrico, n (%)	3 (33)	6 (35)	0.975
Positividade do anticoagulante lúpico n, (%)	2 (22)	7 (41)	0.889
Anticardiolipina IgG	9 (100)	10 (59)	0.963
Média ± DP (GPL)	49.4 ± 2.3	50 ± 3.1	0.902
Anticardiolipina IgM	4 (44)	8 (47)	0.741
Média ± DP (MPL)	41 ± 2.1 MPL	48.7 ± 3.7 MPL	0.876

O diagnóstico de neuropatia periférica nos pacientes com SAFP e controles, foi baseado em alterações clínicas e eletrofisiológicas (ECN)

Figura 1 – Traçados representativos do estudo de condução nervosa. A e B, foram obtidos de um paciente com SAFP, sem neuropatia periférica. PAMCs normais dos nervos mediano esquerdo (A1) e direito (A3); nervos ulnar direito (A2) e esquerdo (A4). PANSs normais dos nervos mediano (B1), ulnar (B2), radial superficial (B3) e sural (B4) nervos. Os traçados em C e D são de um paciente com SAFP e polineuropatia desmielinizante e axonal. Aumento da cronodispersão dos nervos mediano, ulnar e radial superficial esquerdo/direito são mostrados em C1, C2, e C3 respectivamente. Em C4, nervo sural com amplitudes dos PANSs (esquerdo/direito) reduzidas. As amplitudes da panca do nervo fibular esquerdo (D1) e direito (D3) estão reduzidas. As amplitudes da panca do nervo tibial posterior aparecem normais em D2 (esquerdo), e D4 (direito).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo, um desenho de corte transversal, é o primeiro a demonstrar a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes com diagnóstico de SAFP. Esses pacientes apresentaram neuropatia periférica manifestada, ora como neuropatia sensitivomotora, ora como neuropatia compressiva. A maioria era assintomática e sem anormalidades no exame físico, indicando a presença de neuropatia subclínica.

O desenho desse estudo apresenta várias vantagens, destacando-se a inclusão estrita de pacientes com SAFP, que atendessem aos critérios vigentes.¹¹ Igualmente importante foi a exclusão de casos de SAF associada às doenças do tecido conectivo, particularmente lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e síndrome de Sjögren, bem como infecções parasitárias, virais e bacterianas, desordem linfoproliferativa, doença crônica do fígado ou rins e certas drogas, dado a bem conhecida ligação entre esses eventos e neuropatia periférica.²⁶ Outras comorbidades potencialmente confundidoras, tais como diabetes melito, deficiência nutricional específica e/ou consumo excessivo de álcool, foram também excluídas.

Deve-se ressaltar que o ECN é considerado o padrão ouro e a mais importante ferramenta dentro do eletrodiagnóstico, para a identificação de neuropatia periférica; além disso, evita a subjetividade, que acontece durante o exame clínico.²⁷ Apesar de causar algum desconforto ao paciente, o método é considerado não invasivo e permite avaliar, tanto as fibras sensitivas, como as fibras motoras, o que também contribui para evitar

interpretações subjetivas. Dessa forma, o ECN representa um instrumento de valor inestimável para a investigação de neuropatia periférica.²⁷

É importante enfatizar, que os resultados do ECN, podem sofrer influências de fatores intrínsecos, tais como idade, IMC, altura e sexo, bem como de fatores extrínsecos, exemplificados pela temperatura e técnica utilizada durante o exame.²⁸ O presente estudo foi realizado por examinador com vasta experiência em eletrodiagnóstico e os níveis de temperatura das extremidades foram sempre controladas, excluindo a interferência desses fatores. Acredita-se que a quantidade de tecido adiposo que circunda o epineuro, guarde relação com a quantidade de gordura corporal.^{28,29} Entretanto, essa influência só é observada na comparação de pacientes, do mais baixo, para o mais alto IMC.²⁸ Dessa forma, é muito improvável que a pequena diferença no IMC observada entre os pacientes com SAFP e os controles saudáveis, possa ter influenciado significativamente nossos resultados.

Nervos periféricos são alvos potenciais para dano tecidual nas doenças auto-imunes.³⁰ Os mecanismos patogénéticos envolvidos no dano neural são variados, e via de regra, não bem definidos. Vasculite necrotizante, levando à mononeuropatia múltipla é um mecanismo comum no âmbito das doenças auto-imunes.^{12,30} Neuropatia sensitivomotora axonal distal, bem como neuropatias compressivas (particularmente síndrome do túnel do carpo) são as mais freqüentes neuropatias no lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do tecido conectivo, incluindo artrite reumatóide

e síndrome de Sjögren.³⁰ Similarmente, esse padrão foi o mais frequentemente encontrado no nosso grupo de pacientes com SAFP

O espectro de síndromes neurológicas associadas aos anticorpos antifosfolípides inclui acidente vascular cerebral isquêmico, migrânea, epilepsia, coréia, e síndrome de Guillain-Barré.^{3,31,32} É possível que determinantes antigênicos comuns presentes na estrutura fosfolipídica dos nervos, como esfingomielina e cefalina, representem alvos potenciais para o desenvolvimento de anticorpos anticardiolipina, que por sua vez iniciariam o dano às estruturas do tecido neural.^{10,33} No entanto, isso precisa ainda ser comprovado. Em concordância com esse pressuposto, um de nossos pacientes apresentou-se com neuropatia desmielinizante e axonal crônica. A detecção de anticorpos antifosfolípides no soro de pacientes com neuropatia crônica imune mediadas (polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica, neuropatia motora multifocal, e polineuropatia associada à gamopatia monoclonal) sugere que tais anticorpos possam ter um papel patogênico nessas doenças. As propriedades de ligação neural, presentes nos anticorpos antissulfatídicos, dão suporte à essa teoria.³⁴ Entretanto, a possibilidade de que esses anticorpos sejam secundários ao dano à bainha de mielina, não pode ser excluído. Da mesma maneira, anticorpos, num mecanismo de reação cruzada contra a bainha de mielina, fariam o papel de “agressores” inocentes

A frequência de neuropatia periférica (aproximadamente 35%) em nossa série de casos está próxima do percentual observado para essa

mesma manifestação, em pacientes com artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico.^{13,30,36} Na verdade, a frequência de síndrome do túnel do carpo (23%) é quatro vezes maior que aquela encontrada na população geral, estimada entre 3.4 e 5.8%.^{37,38} É difícil acreditar que isso se deva ao acaso. Nesse sentido, esses números sugerem que haja envolvimento clínico relevante, dos nervos periféricos, em pacientes com SAFP.

Nós detectamos uma associação entre dados eletrofisiológicos e achados do exame neurológico. Achados semelhantes foram apresentados em estudos de pacientes com artrite reumatóide, onde envolvimento subclínico dos nervos periféricos foi também encontrado.³⁶ Redução simétrica das amplitudes dos PANSs do nervo sural, em associação com redução das velocidades de condução nervosa dos nervos sural e peroneiro, foram as mais freqüentes anormalidades eletrofisiológicas encontradas em nossos pacientes.

É possível especular que a semelhança de anormalidades eletrofisiológicas entre nossos pacientes com SAFP e aquelas descritas em pacientes com desordens auto-imunes, indiquem um mecanismo patogênético comum. Oclusão do *vasa nervorum*, secundária à trombose ou vasculite, associada à reação inflamatória devido à ligação de autoanticorpos levaria ao dano neural independentemente do alvo do autoanticorpo primário. Contudo, é preciso lembrar que esse processo deva ser multifatorial. Assim, outros mecanismos, como dano neural direto pelos anticorpos antifosfolípidos, podem estar envolvidos.

Em conclusão, esse é o primeiro estudo a utilizar um desenho de corte transversal para documentar a ocorrência de envolvimento dos nervos periféricos em pacientes com SAFP. Se esses achados estão associados a complicações, é uma questão a ser respondida em futuros ensaios prospectivos.

6. CONCLUSÕES

A frequência de neuropatia periférica, no grupo de pacientes com SAFP foi de 35%.

A comparação dos grupos de SAFP, com e sem neuropatia periférica, não mostrou diferenças nas variáveis demográficas, clínicas e sorológicas, exceção feita, ao índice de massa corpórea.

7. ANEXO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO

Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .

ESTUDO DE NEUROCONDUÇÃO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA.....

PESQUISADOR: Profa. Eloísa Bonfá

Anexo I

NIDADE DO HCFMUSP:

Reumatologia.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO		RISCO MÍNIMO X	
RISCOMÉDIO	RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)			
4.DURAÇÃO	DA	PESQUISA	:
anos.....			02

Anexo I

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: Queremos descobrir se a mesma síndrome antifosfolípide, que produz trombose nos vasos sanguíneos, atinge também os nervos, ainda que não haja sintomas. Essas descobertas poderão ajudar outros pacientes, esclarecendo mais cedo a sua doença e quem sabe, oferecendo um tratamento mais efetivo e realizado mais cedo.
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: No exame eletromiográfico tradicional, primeiro examinamos os nervos e depois os músculos. Na nossa pesquisa, não estudaremos os músculos. Isso evitará desconforto das picadas da agulha, utilizada nessa parte do exame. Para o estudo dos nervos, pequenos discos ou barras são colocados na pele sobre os nervos e músculos e as respostas são registradas estimulando os nervos com pequenos choques elétricos, que vai lhe causar uma sensação de surpresa, de algo inesperado, mas perfeitamente suportável, a exemplo do que acontece quando alguém acidentalmente bate o cotovelo numa superfície dura.
3. desconfortos e riscos esperados: O procedimento não oferece riscos. Haverá o desconforto provocado pelo estímulo do nervo, que causa uma sensação de surpresa, um susto passageiro, a exemplo do que acontece quando batemos o cotovelo numa superfície dura.

4. benefícios que poderão ser obtidos: Melhor compreensão da “doença”, com possíveis benefícios no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento desse problema.
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Não há.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. É nossa obrigação informá-lo sobre todos os aspectos relacionados à essa pesquisa que provoque dúvidas ou receios em sua mente. Esteja à vontade para fazer qualquer pergunta.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. A sua participação nesse projeto de pesquisa é totalmente livre e voluntária. Isso quer dizer que no momento que quiser desistir a sua vontade será satisfeita, sem prejuízo para a assistência que essa Instituição lhe presta e continuará prestando de acordo com sua vontade.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Os pesquisadores envolvidos nesse projeto tratarão com zelo direitos que entendemos como sagrados. Isso quer dizer que a sua participação nesse projeto será mantida em segredo. A ninguém falaremos sua enfermidade, nem sobre a sua participação voluntária no nosso projeto de pesquisa.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. No caso de acontecer qualquer problema à sua saúde, durante esse pesquisa, esse Hospital lhe garante toda assistência necessária para o restabelecimento de sua saúde.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: Não há.

Mário Sérgio Ferreira Santos: FACIME-UESPI (Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí), Rua Olavo Bilac, 2335-Centro. Teresina-PI. Fone: (86) 3221-7783 e 3232-7967. Email: m.cla@uol.com.br

.

Profª Eloísa Bonfá: Profª. Titular da Reumatologia da FMUSP. Contato na própria Instituição, à Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, Sala 3133. Cerqueira César, São Paulo-SP. Fone: (11) 30667492.

E-mail: reumato@edu.usp.br

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8. REFERÊNCIAS

1. Harris NE, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors. Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2003. p. 1445–1453.
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; **346**: 752–763.
3. Levine SR, Welch KM. The spectrum of neurologic disease associated with atiphospholipid antibodies. Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; **44**: 876–883.
4. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; **7**: S67–S74.
5. Shrot S, Chapman J, Shoenfeld Y. Central nervous system involvement in an- tiphospholipid syndrome. *Harefuah* 2001; **140**: 40–44.
6. Chapman J, Shoenfeld Y. Neurological and neuroendocrine-cytokine inter-relationship in the antiphospholipid syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; **966**: 415–424.
7. Rees JD, Lança S, Marques PV, et al. Prevalence of the antiphospholipid syndrome in primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 109-111.
8. Jeruc J, Popovic M, Viazjac A, Jurcic V, Lestan B, Ferluga D. Multiple mononeuropathy due to vasculitis associated with anticardiolipin antibodies: a case report. *Folia Neuropathol* 2006; **44**:140-143.
9. Nakos G, Tziakou E, Maneta-Peyret L, et al. Anti-phospholipid antibodies in serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 1401-1408.

10. Gilburd B, Stein M, Tommer Y, *et al.* Autoantibodies to phospholipid and brain extract in patients with the Guillain-Barré syndrome: cross-reactive or pathogenic? *Autoimmunity* 1999; **16**: 23-27.
11. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309-1311.
12. Olney RK. Neuropathies in connective tissue disease. American Association of Electrodiagnostic Medicine (Minimonograph # 38). Rochester, MN 1992.
13. Mendell JR, Kissel JT, Comblath DR. Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders. New York (USA): Oxford University Press, Inc. 2001: p. 10-29.
14. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutic and industrial agents. *Neurol Clin* 2007; **25**: 257-276
15. Harris EN, Pierangeli S. The anticardiolipin ELISA test. *Clin Immunol Newsletter* 1991; **11**: 33-44.
16. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002; **108**: 263-271.
17. Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TE. Immunology of DNA. III. *Crithidia lucillae*, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann N Y Acad Sci* 1975; **254**: 505-515.

18. Elkon KB, Culhane L. Partial immunochemical characterization of the Ro and La proteins using antibodies from patients with the sicca syndrome and lupus erythematosus. *J Immunol* 1984; **132**: 2350-2356.
19. Hoffman RW, Rettenmaier LJ, Takeda Y, et al. Human autoantibodies against the 70kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1990; **35**: 94-101.
20. Kurata N, Tan EM. Identification of antibody to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 1976; **19**: 574-580.
21. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, 2nd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2008. p. 25-45.
22. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetes. *Muscle Nerve* 1988; **11**:21–32.
23. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; **45**:1115–1121.
24. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes care* 2007; **30**: 2613-2618.
25. Albers JW, Garabrant DH, Schweitzer S, Garrison RP, Richardson RJ, Berent S. Absence of sensory neuropathy among workers with occupational exposure to chlorpyrifos. *Muscle Nerve* 2004; **29**: 677-686.

26. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;**112**: 682-698.
27. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, *et al*. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; **64 (2)**: 199-207.
28. Buschbacker RM. Body mass index effect on common nerve conduction study measurements. *Muscle Nerve* 1998;**21**:1398-1404.
29. Dumitru D: Nerve conduction studies, in Dumitru D (ed): *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia (USA): Hanley and Belfus; 1995. p. 111–209.
30. Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 154-169.
31. Harris EN, Englert H, Derve G, Hughes GR, Gharavi A. Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1983;**2**:1361-1362.
32. Frampton G, Winer JB, Cameron JS, Hughes RA. Severe Guillain Barré syndrome: an association with IgA-anticardiolipin antibody in a series of 92 patients. *J Neuroimmunol*. 1988;**19**:133-139.
33. Chaleomchan W, Hemachudha T, Sakulramrung R, Deesomchok U. Anticardiolipin antibodies in patients with rabies vaccination induced neurological complications and other neurological diseases. *J Neurol Sci* 1990; **96**:143-51.

34. Nakajima H, Shinoda K, Doi Y, Tagami M, Furutama D, Sugino M, et al. Clinical manifestations of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-cardiolipin antibodies. *Acta Neurol Scand* 2005;**111**: 258-63.
 35. Matà S, Giudizi MG, Totaro M, Grippo A, Fedi S, Sorbi S. Fine specificity of antibodies against phospholipids and beta-2-glycoprotein I in monoclonal gammopathy associated neuropathies. *J Neuroimmunol* 2007;**182**:219-225.
 36. Lanzillo B, Pappone N, Cresci C, Di Girolano C, Massini R, Caruso G. Subclinical peipheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:1196-1202.
 37. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;**282**:153–158.
 38. De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**:373–376.
-
1. Harris NE, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors. *Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2003. p. 1445–1453.
 2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; **346**: 752–763.
 3. Levine SR, Welch KM. The spectrum of neurologic disease associated with atiphospholipid antibodies. Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; **44**: 876–883.

4. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; **7**: S67–S74.
5. Shrot S, Chapman J, Shoenfeld Y. Central nervous system involvement in antiphospholipid syndrome. *Harefuah* 2001; **140**: 40–44.
6. Chapman J, Shoenfeld Y. Neurological and neuroendocrine-cytokine interrelationship in the antiphospholipid syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; **966**: 415–424.
7. Rees JD, Lança S, Marques PV, *et al*. Prevalence of the antiphospholipid syndrome in primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 109-111.
8. Jeruc J, Popovic M, Viazjac A, Jurcic V, Lestan B, Ferluga D. Multiple mononeuropathy due to vasculitis associated with anticardiolipin antibodies: a case report. *Folia Neuropathol* 2006; **44**:140-143.
9. Nakos G, Tziakou E, Maneta-Peyret L, *et al*. Anti-phospholipid antibodies in serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 1401-1408.
10. Gilburd B, Stein M, Tommer Y, *et al*. Autoantibodies to phospholipid and brain extract in patients with the Guillain-Barré syndrome: cross-reactive or pathogenic? *Autoimmunity* 1999; **16**: 23-27.
11. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, *et al*: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309-1311.

12. Olney RK. Neuropathies in connective tissue disease. American Association of Electrodiagnostic Medicine (Minimonograph # 38). Rochester, MN 1992.
13. Mendell JR, Kissel JT, Comblath DR. Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders. New York (USA): Oxford University Press, Inc. 2001: p. 10-29.
14. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutic and industrial agents. *Neurol Clin* 2007; **25**: 257-276
15. Harris EN, Pierangeli S. The anticardiolipin ELISA test. *Clin Immunol Newsletter* 1991; **11**: 33-44.
16. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002; **108**: 263-271.
17. Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TE. Immunology of DNA. III. *Crithidia lucilliae*, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann N Y Acad Sci* 1975; **254**: 505-515.
18. Elkon KB, Culhane L. Partial immunochemical characterization of the Ro and La proteins using antibodies from patients with the sicca syndrome and lupus erythematosus. *J Immunol* 1984; **132**: 2350-2356.
19. Hoffman RW, Rettenmaier LJ, Takeda Y, et al. Human autoantibodies against the 70kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1990; **35**: 94-101.

20. Kurata N, Tan EM. Identification of antibody to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 1976;**19**: 574-580.
21. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, 2nd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2008. p. 25-45.
22. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetes. *Muscle Nerve* 1988; **11**:21–32.
23. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; **45**:1115–1121.
24. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes care* 2007; **30**: 2613-2618.
25. Albers JW, Garabrant DH, Schweitzer S, Garrison RP, Richardson RJ, Berent S. Absence of sensory neuropathy among workers with occupational exposure to chlorpyrifos. *Muscle Nerve* 2004; **29**: 677-686.
26. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;**112**: 682-698.
27. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, *et al*. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of

Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; **64** (2): 199-207.

28. Buschbacker RM. Body mass index effect on common nerve conduction study measurements. *Muscle Nerve* 1998;**21**:1398-1404.

29. Dumitru D: Nerve conduction studies, in Dumitru D (ed): *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia (USA): Hanley and Belfus; 1995. p. 111–209.

30. Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 154-169.

31. Harris EN, Englert H, Derve G, Hughes GR, Gharavi A. Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1983;**2**:1361-1362.

32. Frampton G, Winer JB, Cameron JS, Hughes RA. Severe Guillain Barré syndrome: an association with IgA-anticardiolipin antibody in a series of 92 patients. *J Neuroimmunol*. 1988;**19**:133-139.

33. Chaleomchan W, Hemachudha T, Sakulramrung R, Deesomchok U. Anticardiolipin antibodies in patients with rabies vaccination induced neurological complications and other neurological diseases. *J Neurol Sci* 1990; **96**:143-51.

34. Nakajima H, Shinoda K, Doi Y, Tagami M, Furutama D, Sugino M, et al. Clinical manifestations of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-cardiolipin antibodies. *Acta Neurol Scand* 2005;**111**: 258-63.

35. Matà S, Giudizi MG, Totaro M, Grippo A, Fedi S, Sorbi S. Fine specificity of antibodies against phospholipids and beta-2-glycoprotein I in monoclonal gammopathy associated neuropathies. *J Neuroimmunol* 2007; **182**:219-225.
36. Lanzillo B, Pappone N, Cresci C, Di Girolano C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:1196-1202.
37. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999; **282**:153–158.
38. De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**:373–376.

APÊNDICE

PERIPHERAL NEUROPATHY IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID (HUGHES') SYNDROME

Mário Sérgio Ferreira Santos¹, Jozélio Freire de Carvalho¹, Mario Brotto²,
Eloisa Bonfá¹, Francisco Ailton Castro Rocha³.

MSF Santos MD, Research Fellow; JF Carvalho MD, PhD, Assistant Professor; M
Brotto MD, PhD, Associate Professor; E Bonfá MD, PhD, Full Professor; FAC
Rocha D MD, PhD, Associate Professor.

*¹Rheumatology and ²Neurology Divisions, Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.*

*³Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina and Rheumatology
Division of the Hospital Universitário Walter Cantídio of the Universidade
Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil*

Address for correspondence:

Dr Jozélio Freire de Carvalho

Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190

São Paulo, Brazil

01246903

Phone/Fax.: 5511-30617490

E-mail: jotaafc@gmail.com

Head title: Peripheral neuropathy in primary APS

Key-words: antiphospholipid syndrome; Hughes' syndrome; nerve conduction studies; electroneurography.

Abstract

The involvement of the peripheral nervous system in diverse autoimmune diseases is well established. However, no appropriately designed studies have been performed in primary antiphospholipid syndrome (PAPS)-related peripheral neuropathy. We aimed to investigate the occurrence of peripheral neuropathy in patients diagnosed with PAPS. Twenty-six consecutive PAPS (Sapporo's criteria) patients and twenty age- and gender-matched healthy controls were enrolled at two referral centers. Exclusion criteria were secondary causes of peripheral neuropathy. A complete clinical neurological exam followed by nerve conduction studies (NCS) were performed. Paresthesias were reported in 8 patients (31%). Objective mild distal weakness and abnormal symmetric deep tendon reflexes were observed in three (11.5%) patients. With regard to the electrophysiologic evidence of peripheral neuropathy, nine (35.0%) patients had alterations: four (15.5%) had pure sensory or sensorimotor distal axonal neuropathy (in two of them a carpal tunnel syndrome was also present) and one (4%) had sensorimotor demyelinating and axonal neuropathy involving upper and lower extremities, while four patients (15.5%) showed isolated carpal tunnel syndrome. Clinical and serological results were similar in all PAPS patients, regardless of the presence of electrophysiological alterations.

In conclusion, peripheral neuropathy is a common asymptomatic abnormality in PAPS patients. The routine performance of NCS may be considered when evaluating such patients.

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder, defined by the presence of arterial or venous thrombosis and/or recurrent fetal loss, accompanied by antiphospholipid antibodies.¹ These include the lupus anticoagulant, anticardiolipin, and/or anti-beta2-glycoprotein I antibodies.¹ When APS occurs alone, it is considered to be primary APS (PAPS); whereas when it is associated with an underlying systemic disease, mainly systemic lupus erythematosus, it is termed secondary APS.² Neurological manifestations have been reported in PAPS patients.^{3,4,5,6} Theoretically, involvement of peripheral nerves in PAPS could occur as a result of *vasa nervorum* ischemic thrombosis, vasculitis or nerve damage caused by anti-neuronal antibodies. The association of APS and vasculitis has already been described⁷, as has mononeuritis multiplex secondary to anticardiolipin antibody-associated vasculitis⁸. Furthermore, the description of anticardiolipin antibodies in patients with Guillain-Barré syndrome suggests a pathogenetic role for these antibodies in other diseases affecting the nervous system.^{9,10} To our knowledge, no studies have reported the occurrence of peripheral nerve involvement in patients with PAPS.

The objective of the present study was, therefore, to evaluate the presence of peripheral neuropathy and its possible clinical and laboratory associations in patients with PAP.

Patients and Methods

Patients

We included twenty-six consecutive patients diagnosed with PAPS according to Sapporo's criteria¹¹ who were followed in the Outpatient Clinics of the Rheumatology division at both the Hospital das Clínicas of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo and the Hospital Universitário Walter Cantídio of the Universidade Federal do Ceará. Twenty age- and gender-matched healthy individuals were selected as controls. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Written informed consent was obtained from all participants. Demographic, clinical, and laboratorial data were obtained at study entry, and medical charts were extensively reviewed. Inclusion criteria were a diagnosis of PAPS based on the 1998 Sapporo's criteria for this syndrome¹¹. Exclusion criteria were a history of rheumatologic diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic vasculitis, systemic sclerosis, inflammatory spondyloarthropathy, or mixed connective tissue disease)¹², and conditions that might produce peripheral neuropathy, including diabetes mellitus, thyroid disease, kidney or liver disease, amyloidosis, alcohol abuse, use of any illegal or potentially toxic substances (e.g., industrial solvents, organophosphorates), amitriptyline, cimetidine, cisplatin, colchicine, dapsone, disulfiram, ethambutol, gold, hydralazine, isoniazid, lithium, paclitaxel, phenytoin, nitrofurantoin, metronidazole, thalidomide or nutritional deficiency^{13,14}. Blood samples were

collected for assessment of routine blood cell counts, glucose, creatinine, thyrotrophin hormone, liver enzymes, vitamin B12, and folic acid levels.

Antiphospholipid antibodies: IgG and IgM anticardiolipin antibodies were detected using an in-house ELISA assay, as previously described.¹⁵ Briefly, 50 µL of cardiolipin (Sigma St. Louis, MO, USA), 50 µg / mL in ethanol, were used to sensitize polystyrene microtiter plates, which were left to dry overnight at 4°C. Nonspecific binding sites were blocked using 30% heat-inactivated fetal calf serum in PBS (FCS/PBS) for one hour; 50 µL of serum samples diluted 1:50 in FCS/PBS were added in duplicate, followed by alkaline phosphatase-conjugated goat anti-human IgG (Sigma, St Louis, MO, USA). Sera from healthy individuals were included to determine cut-off point. Detection of IgG and IgM anti-beta2glycoprotein antibodies was performed once using a commercial ELISA kit (Quanta Lite, Inova Diagnostics Inc, CA, USA). Sera with titers of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein >20 U / mL (> 99th percentile) were considered positive. The lupus anticoagulant was detected according to international guidelines, using activated partial thromboplastin time (APTT-Diagnostica Stago, France) and diluted Russel's viper venom time (dRVVT-Trinity Biotech, Wiclów, Ireland, UK).¹⁶

Antinuclear antibodies (ANA)

Serum samples were initially screened at 1:40 dilution for antinuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence (IIF) using HEp-2 cells. Anti-dsDNA antibodies were detected by IIF using *Chritidia lucilliae* as

substrate.¹⁷ Detection of autoantibodies to saline-soluble Ro/SSA and La/SSB antigens was performed by counterimmunoelectrophoresis using dog spleen extract as substrate.¹⁸ A hemagglutination assay with rabbit thymus extract was used to detect antibodies to RNP and Sm proteins.^{19,20} Monospecific reference sera were included in each assay to characterize autoantibody specificity.

Neurological examination

Each patient underwent a complete clinical and neurologic examination. A clinical interview was conducted to identify symptoms of neuropathy, such as paresthesias, numbness, imbalance or weakness. The tests specifically included evaluation of muscle strength to assess superficial and deep sensitivity and deep tendon reflexes in the upper and lower extremities.

Nerve Conduction Study (NCS) or Electrophysiologic Study

Conventional NCSs were performed by evaluating right and left median, ulnar, superficial radial, sural, peroneal, and tibial nerves. The late responses, F-wave (from the abductor hallucis) and H-reflex (from the gastrocnemius/soleus) were evaluated in all subjects, as described previously (Preston and Shapiro using a Nicolet Viking machine - Nicolet Biomedical, WI, U.S.A.)²¹. The amplitude, velocity, and latency of the motor and sensory fibers were recorded. Basal and peak sensory latencies were also recorded. Compound muscle action potential (CMAP) and sensory nerve action potential (SNAP) were measured from the baseline to the negative peak.

Limb temperature (palm and leg) was recorded and monitored during the NCS and adjusted when necessary to maintain temperature between 33°C and 34°C.

The diagnosis of peripheral neuropathy was established based on the presence of the following three criteria: symptoms, sensory and/or motor deficits, and electrophysiologic findings. Clinical neuropathy was considered present if at least two of these were detected.^{22,23,24} Absence of tendon jerks and the presence of deep vibratory sensory abnormalities were considered to be the two main signs of peripheral nervous system involvement. Subclinical neuropathy was considered on the basis of NCS abnormalities in one or more nerves, in the absence of symptoms or signs of neuropathy.²⁵ Reference values of neurophysiologic parameters were those provided by Preston and Shapiro.²¹

Statistical analysis

Results are presented as mean $\pm$ SD for continuous variables and as the number (%) for categorical variables. Data were compared using Student's "t" test or Mann-Whitney, as appropriate. For categorical variables, differences were assessed by performing chi-square or Fisher's exact tests. $P < 0.05$ was considered significant

Results

Demographic data and neurological examination

The gender (92% female) and age (38.6 ± 8.5 and 43.4 ± 8.2 years, $P=0.220$) distributions were comparable in patients and controls. A higher BMI was observed in patients from the PAPS group, as compared to controls (28.4 ± 8.5 vs. $24.2 \pm 8.2 \text{ kg/m}^2$, $P=0.017$). Patients with PAPS had 8.6 ± 3 years of disease duration. A total of eight (31 %) patients reported clinical findings compatible with neurologic involvement: eight (31%) had paresthesias in upper limbs and two reported concomitant involvement of lower limbs; three (11.5%) patients had mild distal weakness, restricted to the lower limbs (two of them in a symmetric pattern) associated with paresthesias ; two (8%) had sensory loss in the left brachial-crunal distribution associated with a history of ischemic stroke; three (11.5%) had bilateral decreased or absent response in the Achilles tendon reflex.; no patient had vibratory or proprioceptive abnormalities. Clinical findings were uniformly absent in the control group (Table 1).

Nerve conduction studies

Alterations in NCS were found in nine (35.0%) patients: five (19%) with sensorimotor neuropathy; four (15.5%) with mild distal axonal sensory and sensorimotor neuropathy affecting the lower limb; one (4.0%) with demyelinating and axonal sensorimotor neuropathy involving the upper and lower extremities, while four patients (15.5%) showed isolated carpal tunnel

syndrome, which was also present in a overlapping pattern in two patients with sensorimotor neuropathy. The only abnormality observed in the control group was a carpal tunnel syndrome diagnosed in one patient. Representative illustrations of NCS tracings from one patient and one control is shown in figure 1. The specific analysis of each nerve action potential revealed five patients with reduced (n=4) or absent amplitude (n=1) in the sural nerve, and two patients with reduced amplitude and conduction velocity in the motor fibular nerve with bilateral symmetric distribution. Temporal dispersion, and reduction of the motor amplitude were found in diverse nerves in the patient with demyelinating and axonal neuropathy. The median nerve alterations observed were those compatible with carpal tunnel syndrome (Table 2).

Clinical and serological findings in PAPS patients

The comparison of demographic, clinical and laboratorial findings of nine PAPS patients with and seventeen without peripheral neuropathy are illustrated in Table 2. The mean age, frequency of female gender and of white race, as well as disease duration, were similar in both groups. Both PAPS subgroups were comparable regarding arterial events (44% vs. 53%; $P=0.876$) and obstetric events (33% vs. 35%, $P=0.975$). There was no difference concerning the presence of the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies between PAPS patients with and without peripheral neuropathy. Sera from six patients were positive for the presence of

antinuclear antibodies: a fine speckled pattern in five and a homogeneous pattern in one, all of them in a titer range between 1:80 and 1:160 (data not shown). Anti-dsDNA, antiRNP, anti-Sm, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B antibodies were uniformly negative.

Association between clinical and electrophysiologic findings

Among the nine patients with electrophysiologic alterations compatible with peripheral neuropathy, three (34%) also displayed clinical abnormalities (clinical neuropathy), whereas six (66%) had no clinical findings (subclinical neuropathy).

Discussion

The present study is the first cross-sectional study to demonstrate the occurrence of peripheral neuropathy in patients diagnosed with the PAPS. These patients presented peripheral neuropathy manifested either as sensorimotor neuropathy or compressive neuropathy. Most patients were asymptomatic and had no abnormalities on physical neurological examination, indicating the presence of a subclinical neuropathy.

The design of the present study has several advantages, including the inclusion of only patients with a diagnosis of PAPS according to the currently accepted criteria.¹¹ Exclusion of APS associated with connective tissue diseases, particularly systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and Sjögren's syndrome as well as viral, bacterial, and parasitic infections, lymphoproliferative disorders, chronic liver disease, and certain drugs, was crucial as excluding criteria, due to the well-known link between these events and neuropathy²⁶. Other potential confounding co-morbidities, such as diabetes mellitus, specific nutritional deficiencies, and excessive alcohol consumption, were also excluded.

It should be stressed that NCSs are considered the gold-standard and most informative type of data regarding electrodiagnosis in peripheral neuropathy; the use of a NCS thus avoids subjective bias that may happen during clinical examination.²⁷ Although causing some discomfort to the patient, the NCS method is considered a non-invasive procedure that allows

the possibility of evaluating both sensory and motor nerve fibers and which also avoids subjective interpretation. Thus, the NCS represents an invaluable tool to investigate peripheral neuropathy.²⁷

It is important to emphasize that NCS results may vary depending on intrinsic factors such as age, body mass index (BMI), height and gender as well as on extrinsic factors, such as body temperature and study technique.²⁸ In the present study, the NCSs were performed by the same examiner, and temperature was controlled, thus excluding interference due to this extrinsic factor. It has been proposed that the amount of adipose tissue surrounding the epineurium is to some extent related to the amount of body fat.^{28,29} However, this influence is only observed when comparing patients from the lowest to the highest third of BMI.²⁸ Therefore, it is very unlikely that the mild difference in BMI observed among patients from the PAPS group and healthy controls could have significantly influenced our results.

Peripheral nerves are susceptible targets for damage in autoimmune diseases.³⁰ The pathogenetic mechanisms involved in neural damage are varied and often not well defined. A necrotizing vasculitis leading to a mononeuritis multiplex presentation is a common mechanism of peripheral nerve damage secondary to autoimmune diseases.^{12,30} Distal sensorimotor axonal neuropathy as well as compressive neuropathies (particularly the carpal tunnel syndrome) are the most frequent neuropathies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders, including rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome³⁰. Similarly, this pattern was the

most frequent manifestation in our group of patients diagnosed with the PAPS.

The spectrum of neurologic syndromes associated with antiphospholipid antibodies includes ischemic stroke, migraine, seizures, chorea, and the Guillain-Barré Syndrome.^{3,31,32} Apparently, common antigenic determinants present in phospholipids contained in the nerves, e.g., sphingomyelin and cephalyn, represent potential targets for the development of anticardiolipin antibodies that could in turn initiate damage to the neural structures.^{10,33} However, this remains to be proven. In keeping with this assumption, one of our patients had a chronic demyelinating and axonal neuropathy. The detection of antiphospholipid antibodies in the serum of patients with chronic immune-mediated neuropathies (e.g., chronic demyelinating polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy, and monoclonal gammopathy-associated polyneuropathy) suggests that such antibodies may have a pathogenetic role in these disease states. The nerve binding properties of anti-sulfatide antibodies also lend support to this theory.³⁴ However, the possibility that these autoantibodies are secondary to the myelin damage cannot be excluded. In the same manner cross-reacting antibodies against anti-myelin antibodies may therefore be acting as innocent bystanders.

The frequency of peripheral neuropathy (approximately 35%) in our case series approaches the numbers of this manifestation observed in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.^{13,30,36}

In fact, the frequency of carpal tunnel syndrome (23%) is four times higher than in the general population, which is estimated to vary from 3.4 to 5.8%.^{37,38} It is hard to believe that this happened by chance. Thus, these numbers suggest a direct and clinically relevant involvement of peripheral nerves in patients with PAPS.

We detected an association between the electrophysiologic data and the findings on the neurologic exam. This is similar to other studies in patients with rheumatoid arthritis where a subclinical peripheral nerve involvement was also described.³⁶ Symmetric reduction of the sural sensory nerve action potential in association with a reduction of both the peroneal and sural nerve conduction velocities were the most frequent electrophysiologic abnormalities in our patients.

We may speculate that the similar findings regarding the electrophysiologic abnormalities occurring in our patients with PAPS and those described in patients with other autoimmune diseases indicate a common pathogenetic mechanism. It is possible that occlusion of the *vasa nervorum* secondary to thrombosis or vasculitis associated to the inflammatory reaction resulting from autoantibody binding results in nerve damage, regardless of the target of the primary autoantibody. However, should remember that such processes are probably multifactorial. Thus, this possibility does not rule out other mechanisms, including direct nerve damage caused by the antiphospholipid antibodies.

In conclusion, this report is the first to use a cross-sectional design to document the occurrence of peripheral nerve involvement in patients with PAPS. Whether these findings are associated with future complications in these patients is a question to be answered in future prospective trials.

References

1. Harris NE, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors. Rheumatology. 3rd ed.. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2003. p. 1445–1453.
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; **346**: 752–763.
3. Levine SR, Welch KM. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; **44**: 876–883.
4. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; **7**: S67–S74.
5. Shrot S, Chapman J, Shoenfeld Y. Central nervous system involvement in antiphospholipid syndrome. *Harefuah* 2001; **140**: 40–44.
6. Chapman J, Shoenfeld Y. Neurological and neuroendocrine-cytokine inter-relationship in the antiphospholipid syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; **966**: 415–424.
7. Rees JD, Lança S, Marques PV, et al. Prevalence of the antiphospholipid syndrome in primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 109-111.
8. Jeruc J, Popovic M, Viazjac A, Jurcic V, Lestan B, Ferluga D. Multiple mononeuropathy due to vasculitis associated with anticardiolipin antibodies: a case report. *Folia Neuropathol* 2006; **44**:140-143.

9. Nakos G, Tziakou E, Maneta-Peyret L, *et al.* Anti-phospholipid antibodies in serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 1401-1408.
10. Gilburd B, Stein M, Tommer Y, *et al.* Autoantibodies to phospholipid and brain extract in patients with the Guillain-Barré syndrome: cross-reactive or pathogenic? *Autoimmunity* 1999; **16**: 23-27.
11. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309-1311.
12. Olney RK. Neuropathies in connective tissue disease. American Association of Electrodiagnostic Medicine (Minimonograph # 38). Rochester, MN 1992.
13. Mendell JR, Kissel JT, Comblath DR. Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders. New York (USA): Oxford University Press, Inc. 2001: p. 10-29.
14. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents. *Neurol Clin* 2007; **25**: 257-276
15. Harris EN, Pierangeli S. The anticardiolipin ELISA test. *Clin Immunol Newsletter* 1991; **11**: 33-44.
16. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002; **108**: 263-271.

17. Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TE. Immunology of DNA. III. *Crithidia lucilliae*, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann N Y Acad Sci* 1975; **254**: 505-515.
18. Elkon KB, Culhane L. Partial immunochemical characterization of the Ro and La proteins using antibodies from patients with the sicca syndrome and lupus erythematosus. *J Immunol* 1984; **132**: 2350-2356.
19. Hoffman RW, Rettenmaier LJ, Takeda Y, et al. Human autoantibodies against the 70kd polypeptide of U1 small nuclear RNP are associated with HLA-DR4 among connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1990; **35**: 94-101.
20. Kurata N, Tan EM. Identification of antibody to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 1976; **19**: 574-580.
21. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, 2nd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2008. p. 25-45.
22. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetes. *Muscle Nerve* 1988; **11**:21–32.
23. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; **45**:1115–1121.
24. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial

participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes care* 2007; **30**: 2613-2618.

25. Albers JW, Garabrant DH, Schweitzer S, Garrison RP, Richardson RJ, Berent S. Absence of sensory neuropathy among workers with occupational exposure to chlorpyrifos. *Muscle Nerve* 2004; **29**: 677-686.

26. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;**112**: 682-698.

27. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, *et al*. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; **64 (2)**: 199-207.

28. Buschbacker RM. Body mass index effect on common nerve conduction study measurements. *Muscle Nerve* 1998;**21**:1398-1404.

29. Dumitru D: Nerve conduction studies, in Dumitru D (ed): *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia (USA): Hanley and Belfus; 1995. p. 111–209.

30. Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 154-169.

31. Harris EN, Englert H, Derve G, Hughes GR, Gharavi A. Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1983;**2**:1361-1362.

32. Frampton G, Winer JB, Cameron JS, Hughes RA. Severe Guillain Barré syndrome: an association with IgA-anticardiolipin antibody in a series of 92 patients. *J Neuroimmunol*. 1988;**19**:133-139.
33. Chaleomchan W, Hemachudha T, Sakulramrung R, Deesomchok U. Anticardiolipin antibodies in patients with rabies vaccination induced neurological complications and other neurological diseases. *J Neurol Sci* 1990; **96**:143-51.
34. Nakajima H, Shinoda K, Doi Y, Tagami M, Furutama D, Sugino M, et al. Clinical manifestations of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-cardiolipin antibodies. *Acta Neurol Scand* 2005;**111**: 258-63.
35. Matà S, Giudizi MG, Totaro M, Grippo A, Fedi S, Sorbi S. Fine specificity of antibodies against phospholipids and beta-2-glycoprotein I in monoclonal gammopathy associated neuropathies. *J Neuroimmunol* 2007;**182**:219-225.
36. Lanzillo B, Pappone N, Cresci C, Di Girolano C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:1196-1202.
37. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;**282**:153–158.
38. De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**:373–376.

Tabela 1. Alterações clínicas e eletrofisiológicas nos nervos periféricos, em pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e controles.

	SAFP N= 26	Controles N= 20	P
Avaliação Neurológica			
Parestesias, n (%)	8 (31)	0	0.787
Fraqueza objetiva, n (%)	3 (11,5)	0	0.532
Perda sensorial, n (%)	2 (8)	0	0.899
Reflexos tendíneos profundos abolidos ou ausentes n, (%)	3 (11.5)	0	0.999
Diagnóstico eletrofisiológico			
Neuropatia sensitiva e sensitivomotora axonal e distal n (%)	4 (15)	0	0.555
Polineuropatia sensitivomotora axonal e desmielinizante, n (%)	1 (4)	0	0.899
Síndrome do túnel do carpo, n (%)	6 (23)	1 (4)	0.913
Nervo sural			
Amplitude reduzida/ausente, n (%)	5 (19)	0	0.983
Redução da velocidade de condução, n (%)	0	0	0.844
Atraso da latência distal, n (%)	0	0	0.734
Nervo fibular (motor)			
Amplitude reduzida/ausente, n (%)	2 (8)	0	0.682
Redução da velocidade de condução, n (%)	2 (8)	0	0.388
Atraso da latência distal, n (%)	0	0	0.999
Nervo mediano (sensitivo)			
Amplitude reduzida, n (%)	2 (8)	0	0.777
Redução da velocidade de condução, n (%)	2 (8)	1 (4)	0.756
Nervo mediano (motor)			
Amplitude reduzida, n (%)	1 (4)	0	0.999
Redução da velocidade de condução, n (%)	0	0	0.888
Atraso da latência distal, n (%)	4 (15)	1 (4)	0.812

Tabela 2. Achados clínicos e demográficos em pacientes com SAFP, com e sem neuropatia periférica

	SAFP com neuropatia N=9	SAFP sem neuropatia N=17	<i>P</i>
Média de idade (anos)	43 ± 2.4	50 ± 3.1	0.792
Sexo feminino, n (%)	9 (100)	15 (88)	0.798
Raça branca, n (%)	2 (22)	5 (29)	0.912
Duração da doença (anos)	9 ± 0.1	6 0.1	0.964
Evento arterial, n (%)	4 (44)	9 (53)	0.876
Evento venoso, n (%)	6 (67)	5 (29)	0.954
Evento obstétrico, n (%)	3 (33)	6 (35)	0.975
Positividade do anticoagulante lúpico n, (%)	2 (22)	7 (41)	0.889
Anticardiolipina IgG	9 (100)	10 (59)	0.963
Média ± DP (GPL)	49.4 ± 2.3	50 ± 3.1	0.902
Anticardiolipina IgM	4 (44)	8 (47)	0.741
Média ± DP (MPL)	41 ± 2.1 MPL	48.7 ± 3.7 MPL	0.876

O diagnóstico de neuropatia periférica nos pacientes com SAFP e controles, foi baseado em alterações clínicas e eletrofisiológicas (ECN)

Figura 1 – Traçados representativos do estudo de condução nervosa. PAMCs normais, dos nervos mediano esquerdo (A1) e direito (A3); nervos ulnar direito (A2) e esquerdo (A4). PANSs normais dos nervos mediano (B1), ulnar (B2), radial superficial (B3) e sural (B4) nerves. Os traçados em C e D são de um paciente com Polineuropatia desmielinizante e axonal. Aumento da cronodispersão dos nervos mediano, ulnar e radial superficial esquerdo/direito são mostrados em C1, C2, e C3 respectivamente. C4 representa o nervo sural, com amplitude do PANS (esquerdo/direito) reduzida. As amplitudes dos PAMCs do nervo fibular esquerdo (D1) e direito (D3) estão reduzidas. As amplitudes dos PAMCs do nervo tibial posterior aparecem normais em D2(esquerdo), e D4 (direito).