

Atteintes neurologiques centrales et maladies systémiques

Luc Mouthon

Pôle de Médecine Interne, hôpital Cochin, Paris,
UPRES EA 4058, Université Paris-Descartes, Paris



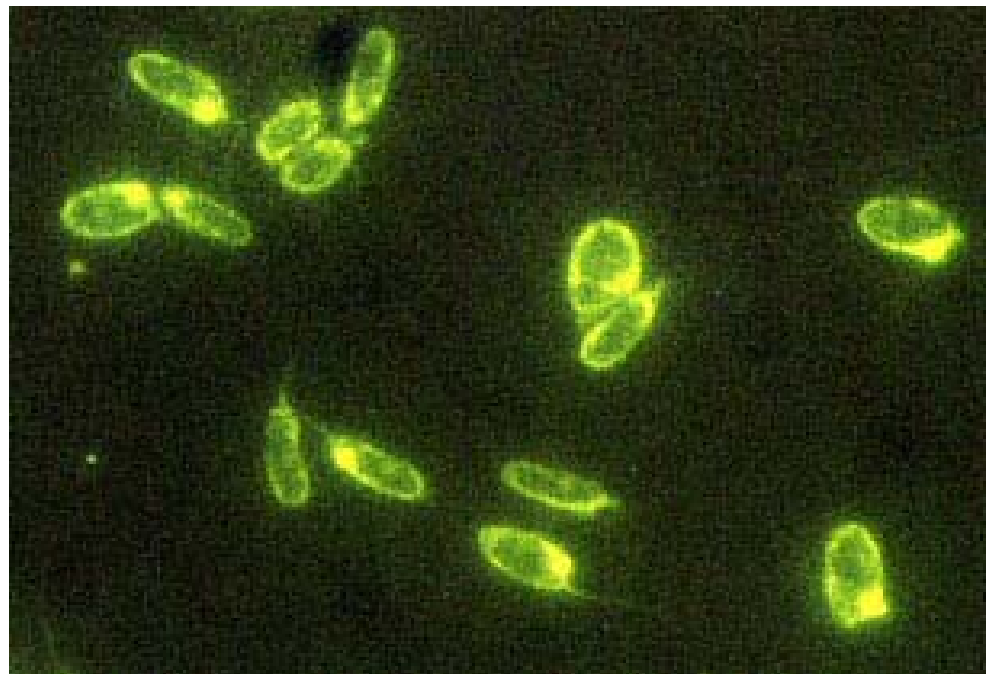
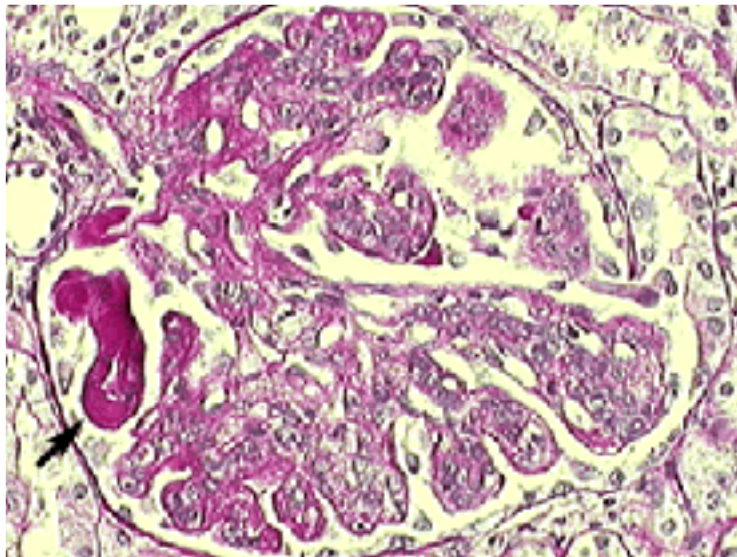
Introduction

- Les maladies systémiques (vascularites systémiques, connectivites) peuvent entraîner des manifestations neurologiques centrales, cérébrales ou médullaires.
- La traduction des atteintes du SNC peut être neurologique et/ou psychiatrique.
- Ces atteintes devront faire envisager la survenue d'une complication intercurrente, en particulier d'une complication infectieuse, d'un effet secondaire d'un médicament.
- Devant des manifestations neuro-psychiatriques le diagnostic de maladie systémique est d'autant plus difficile à évoquer qu'elles peuvent être inaugurales.

Connectivites

- Lupus érythémateux systémique
- Syndrome des anti-phospholipides
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Connectivites mixtes (syndrome SHARP)
- Sclérodermie systémique
- Myopathies inflammatoires
- Polyarthrite rhumatoïde

Lupus érythémateux systémique



Critères de classification du LES (ARA 1982)*

- Rash malaire
- Lupus discoïde
- Photosensibilité
- Ulcérations orales ou naso-pharyngées
- Arthrite non érosive ≥ 2 articulations périphériques
- Pleurésie ou péricardite
- Protéinurie $\geq 0,5$ g/j ou cylindrurie
- Convulsions ou psychose**
- Anémie hémolytique *ou*
Leucopénie $< 4000/\mu\text{l}$ à 2 reprises *ou*
Lymphopénie $< 1500/\mu\text{l}$ à 2 reprises *ou*
Thrombopénie $< 100000/\mu\text{l}$
- Cellules LE *ou*
Anticorps anti-ADN natif *ou*
Anti-Sm *ou*
Sérologie syphilitique dissociée à 2 reprises en 6 mois
- AAN à un titre anormal en l'absence de drogues inductrices

**4 critères simultanés/successifs pour évoquer le diagnostic de LED
(sensibilité et spécificité de 96%).*

LED: symptômes intéressant le SNC

Isshi K Arthritis Rheum 1996

- **Accident vasculaire cérébral**
- **Céphalées**
- **Chorée, mouvements anormaux**
- **Comitialité**
- **Méningite aseptique**
- **Myélopathie**
- **Syndrome de démyélinisation**
- **Syndrome confusionnel**
- **Trouble anxieux**
- **Trouble cognitif**
- **Trouble de l'humeur**
- **Trouble psychotique**

Demographic and Clinical Factors SLE with APLS vs SLE without APLS

	SLE with APLS	SLE without APLS	P
Mean age (range), years	32.4 (17.5–58.25)	32.8 (14.9–60.9)	NS
Gender (female/male)	38/1	28/4	NS
Duration of disease			
Mean $\pm$ SD (months)	87.3 ($\pm$ 83.7)	55.4 ($\pm$ 58.6)	.064
Median (IQR)	62.5 (25.5 – 125.5)	32.0 (16.5 – 80)	.061
MEX-SLEDAI	4.10 (0–19)	2.56 (0–17)	NS
Time from diagnosis (months)	40.4	30.6	NS
Number of reactivations of SLE	1.9	3.0	.08
Past neurological history			
Migraine	7 (23.3)	0	.002
Seizures	10 (31.3)	6 (15.4)	.096
Myelopathy	1 (3.3)	3 (7.7)	N.S.
Peripheral neuropathy	7 (23.3)	1 (2.6)	.018

Findings on MRI

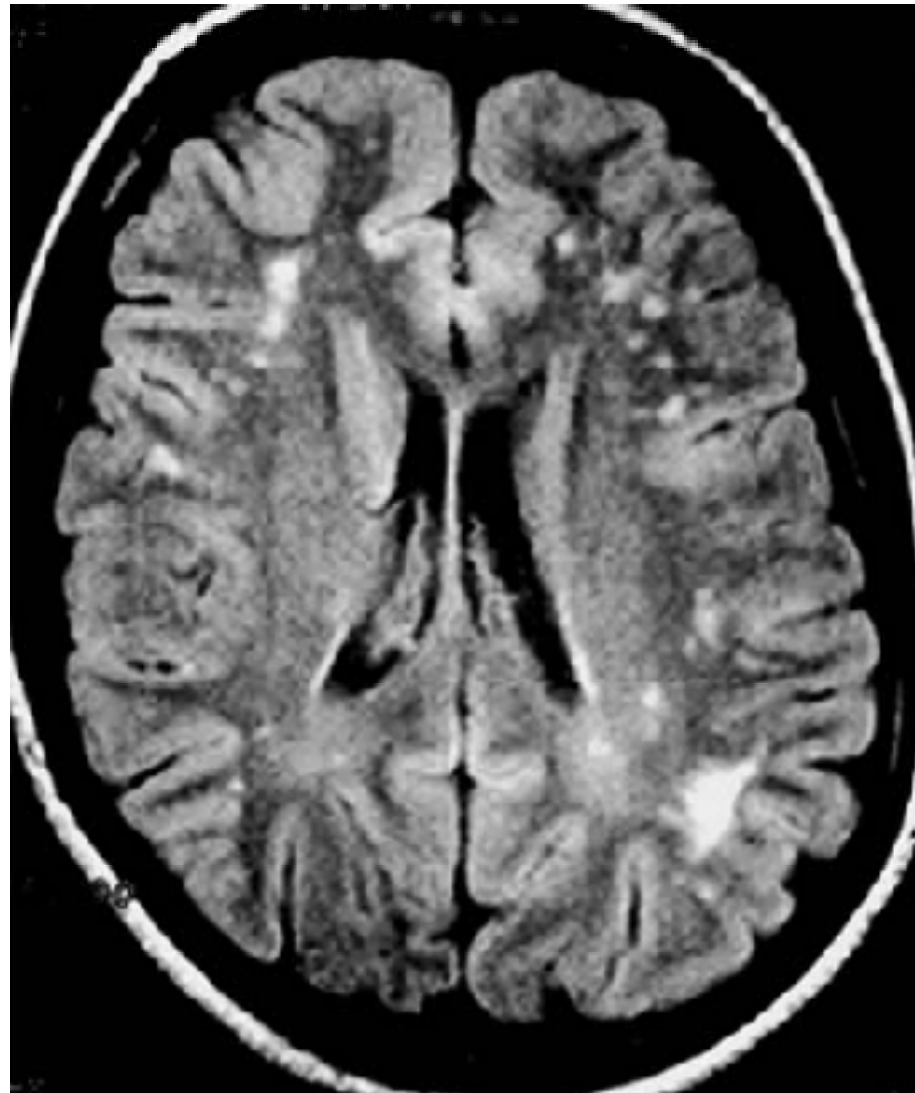
SLE with APLS vs SLE without APLS

MRI finding	SLE with APLS (n = 32)		SLE without APLS (n = 39)		P
	n	%	n	%	
Cortical atrophy	22	68.7	35	89.7	NS
Mild	8	25	16	41	NS
Moderate	10	31.3	15	38.5	NS
Severe	4	12.5	4	10.3	NS
WMH	15	46.9	17	43.6	.78
Territorial infarcts	7	21.9	1	2.6	.019*
Coexistence of WMH and territorial infarcts	4	12.5	0	0	.037
Leukoaraiosis	3	9.4	0	0	.086

*OR = 10.6 (CI 95% 1.2-91.8).

NS = non-significant.

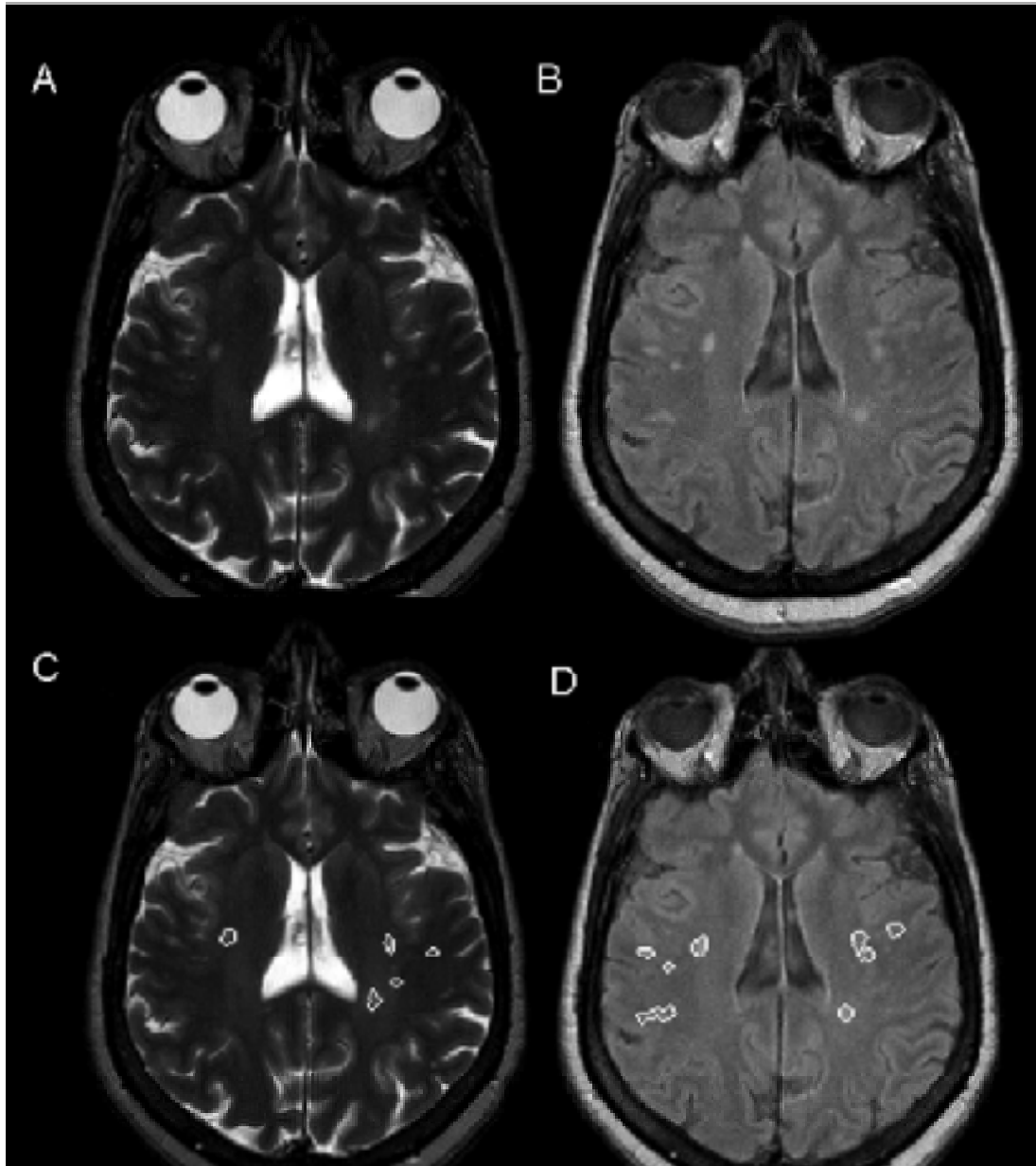
SLE. Multiple nonspecific high intensity FLAIR lesions in white matter



Quantitative MRI in SLE

Appenzeller S et al
Ann neurol 2008

Small hyperintense WM lesions in SLE are associated with CNS symptoms and antiphospholipid antibodies, and progress over time in patients with more severe SLE. Therefore, in the context of SLE, these lesions are likely consequences of central nervous system damage and not mere incidental finding



Examples of white matter (WM) lesions in T2- weighted (A) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (B) images and volumetric segmentation of the lesions (C, D) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

LED: manifestations psychiatriques

Marra D, Annales Médico-psychologiques 2004

- **Troubles psychiatriques: 10-75%**
- **Dépression: 16-52% (contre 17 à 42% dans la PR)**
- **Psychose: 5-11%**
- **Expression typique**
 - **Syndrome hallucinatoire, syndrome délirant, syndrome confusionnel**
 - **Souvent précoce, parfois révélateur**
- **Éléments discriminants:**
 - **Chronologie d'installation des troubles**
 - **Autres atteints physiques**
 - **Circonstances de survenue**
 - **Si trouble dépressif comorbide: changement dans la symptomatologie psychiatrique habituelle**

Mécanismes à l'origine des troubles psychiatriques dans le LED

(Piette JC 2003)

- **Neurolupus**
- **Troubles liés indirectement au lupus**
 - ✓ Infarctus cérébral (SAPL >>> vascularite)
 - ✓ Insuffisance rénale sévère
 - ✓ HTA maligne
 - ✓ SAPL catratrophique
 - ✓ Microangiopathie thrombotique
 - ✓ Hémorragie intra-cranienne (thrombopénie)
- **Troubles sans lien direct avec le LED**
 - ✓ Méningo-encéphalite infectieuse
 - ✓ Endocardite infectieuse
 - ✓ Surdosage médicamenteux
 - ✓ Intolérance aux corticoïdes, aux anti-malariques
 - ✓ Lymphome cérébral
 - ✓ Hypothyroïdie
 - ✓ Trouble psychiatrique comorbide

LES: anomalies biologiques

- Anémie hémolytique *ou*
Leucopénie < 4000/ μ l à 2 reprises *ou*
Lymphopénie < 1500/ μ l à 2 reprises *ou*
Thrombopénie < 100000/ μ l
- AAN à un titre anormal en l'absence de drogues inductrices
- Anticorps anti-ADN natif *ou*
Anti-Sm *ou*
Sérologie syphilitique dissociée à 2 reprises en 6 mois
- Anti-coagulant circulant, Anti-cardiolipine, anti- β 2-Gp1
- Consommation voie classique du complément
- Ac anti-ribosome p

Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment

Kowal C et al PNAS 2006

- Previously, we developed a murine model of neuropsychiatric lupus based on Abs that cross-react with dsDNA and the NMDA receptor (NMDAR). We showed that these murine Abs impair cognition when they access the CNS through a breach in the blood–brain barrier (BBB) triggered by lipopolysaccharide.
- SLE patients possess anti- NMDAR Abs in their serum and cerebrospinal fluid
- The IgG bound DNA and NMDAR and caused neuronal apoptosis when injected into mouse brains.
- We examined 4 brains of patients with neuropsychiatric lupus and found that they displayed endogenous IgG colocalizing with anti-NMDAR Abs.
- SLE patients have circulating anti-NMDAR Abs capable of causing neuronal damage and memory deficit, if they breach the BBB, and that the Abs exist within patients' brains.

Troubles psychiatriques au cours du LED

- Effet secondaire des corticoïdes: diminuer la dose
- Neurolupus: augmenter la dose
- Contexte le plus difficile: aggravation des symptômes psychiatriques chez un patient ayant un neurolupus en début de traitement
- **Penser à l'insuffisance surrénale**

Syndrome des anti-phospholipides

Défini par l'association d'au moins une des manifestations cliniques et au moins une des manifestations biologiques suivantes :

Signes cliniques

- ≥ 1 mort foetale inexpliquée > 10 semaines
- ≥ 1 naissance prématurée < 34 semaines
- ≥ 3 fausses couches spontanées successives du 1er trimestre

Thrombose artérielle et/ou veineuse

Signes biologiques

- Ac anti-prothrombinase dépisté par les tests de coagulation (allongement du TCA non corrigé par l'addition de plasma témoin)
- Ac anti-cardiolipine
- TPHA négatif, VDRL positif
- Ac anti-β2 glycoprotéine 1

Syndrome de Gougerot-Sjögren

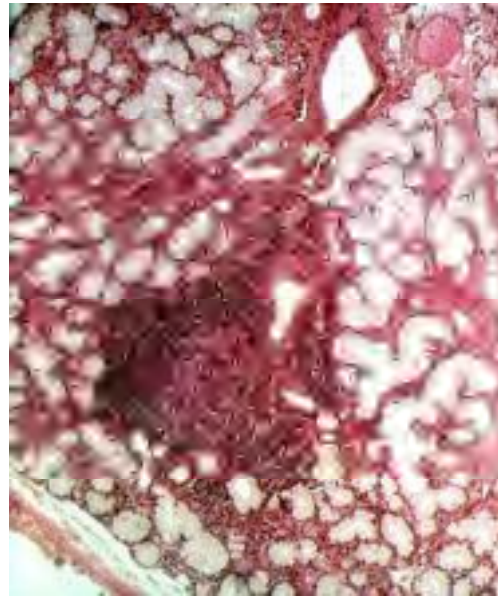
Syndrome de Gougerot- Sjögren

- **Exocrinopathie auto-immune**
- **Xérostomie, xérophtalmie, arthralgies, asthénie**
- **Une maladie fréquente :**
 - **Prévalence : 0.2 % ?**
- **Sexe ratio : 9 femmes / 1 homme**
- **Primitif ou secondaire à :**
 - **Polyarthrite rhumatoïde**
 - **LED**
 - **Myopathie inflammatoire**
 - **Sclérodermie systémique**

SGS: critères diagnostiques (critères Européens)

- 1.Symptômes oculaires
- 2.Symptômes buccaux
- 3.Signes cliniques ophtalmologiques
- 4.Atteinte des glandes salivaires (flux, scinti)
- 5.BGSA
- 6.Anticorps anti-SSA ou anti-SSB

4/6 critères et au moins critère 5 ou 6 présents



Présentation clinique

- Syndrome sec...
- Une patiente qui présente une manifestation systémique du SGS amenant à poser le diagnostic
- 20% de manifestations neurologiques au cours du syndrome de Sjögren primitif
- Les manifestations neurologiques peuvent être inaugurales

Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome : A Study of 82 Patients

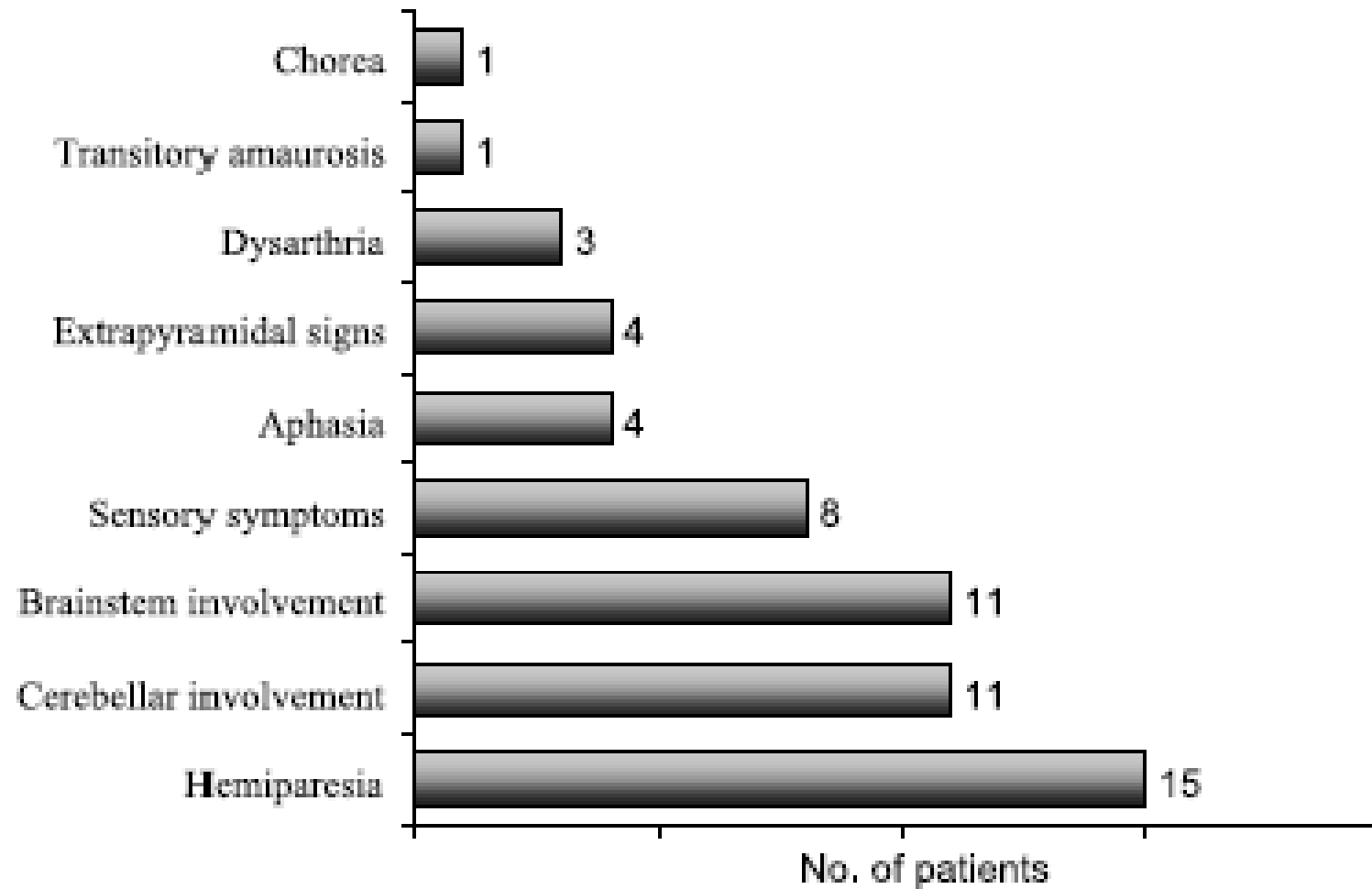
- 82 patients (65 women and 17 men) with neurologic manifestations associated with primary SS
- Neurologic involvement frequently preceded the diagnosis of SS (81% of patients).
- 56 patients had CNS disorders, which were mostly focal or multifocal. Twenty-nine patients had spinal cord involvement (acute myelopathy [n = 12], chronic myelopathy [n = 16], or motor neuron disease [n = 1]).
- 33 patients had brain involvement and 13 patients had optic neuropathy.
- The disease mimicked relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) in 10 patients and primary progressive MS in 13 patients.
- diffuse CNS symptoms were recorded
 - seizures (n = 7),
 - cognitive dysfunction (n = 9),
 - encephalopathy (n = 2).

Neurologic Symptoms*

	No. (%)
Central nervous system involvement	56 (68)
Spinal cord involvement	28 (34.1)
Motor neuron disease	1 (1.2)
Focal or multifocal brain involvement	33 (40.2)
Optic neuritis	13 (16)
Cognitive impairment	9 (11)
Seizures	7 (8.5)
Encephalitis	2 (2.4)
Peripheral nervous system involvement	51 (62)
Neuropathy	36 (44.5)
Cranial nerve involvement	16 (19.5)
Muscular disease	2 (2.4)
Radiculopathy	2 (2.4)

*One or more manifestations.

Focal brain Symptoms



Sjögren syndrome: CNS involvement



Brain MRI on FLAIR showing white matter lesions and severe atrophy suggestive of but not specific to multiple sclerosis in a patient with relapsing-remitting symptoms



Spinal cord MRI on T2-weighted images showing an extended hypersignal in the cord in a patient with acute myelopathy

Manifestations psychiatriques du SGS

- Somatisation, hostilité
- Anxiété (20-60%)
- Dépression (20-40%)
- Symptômes obsessionnels compulsifs
- Symptômes paranoïdes
- Symptômes hystéroïdes dysphoriques

Manifestations psychiatriques du SGS:

- **Troubles cognitifs fréquents (20-100%)**
- **Corrélation entre troubles psychiatriques et symptômes neurologiques discutée**
 - ✓ Drosos AA, Clin Exp Rheum 1989: oui
 - ✓ Malinow KL, Ann Intern Med 1985: non
- **Support anatomique aux troubles psychiatriques ?**

SGS: diagnostic différentiel

- Médicaments (psychotropes +++)
- Infection VIH
- Hépatite C
- Hémopathies lymphoïdes

Sclérodermie systemique

Critères diagnostiques de sclérodermie systémique

Masi et al. Arthr Rheum, 1980

Critère majeur

Sclérose cutanée proximale

Critères mineurs

Sclérodactylie

Cicatrices digitales, pertes de substance

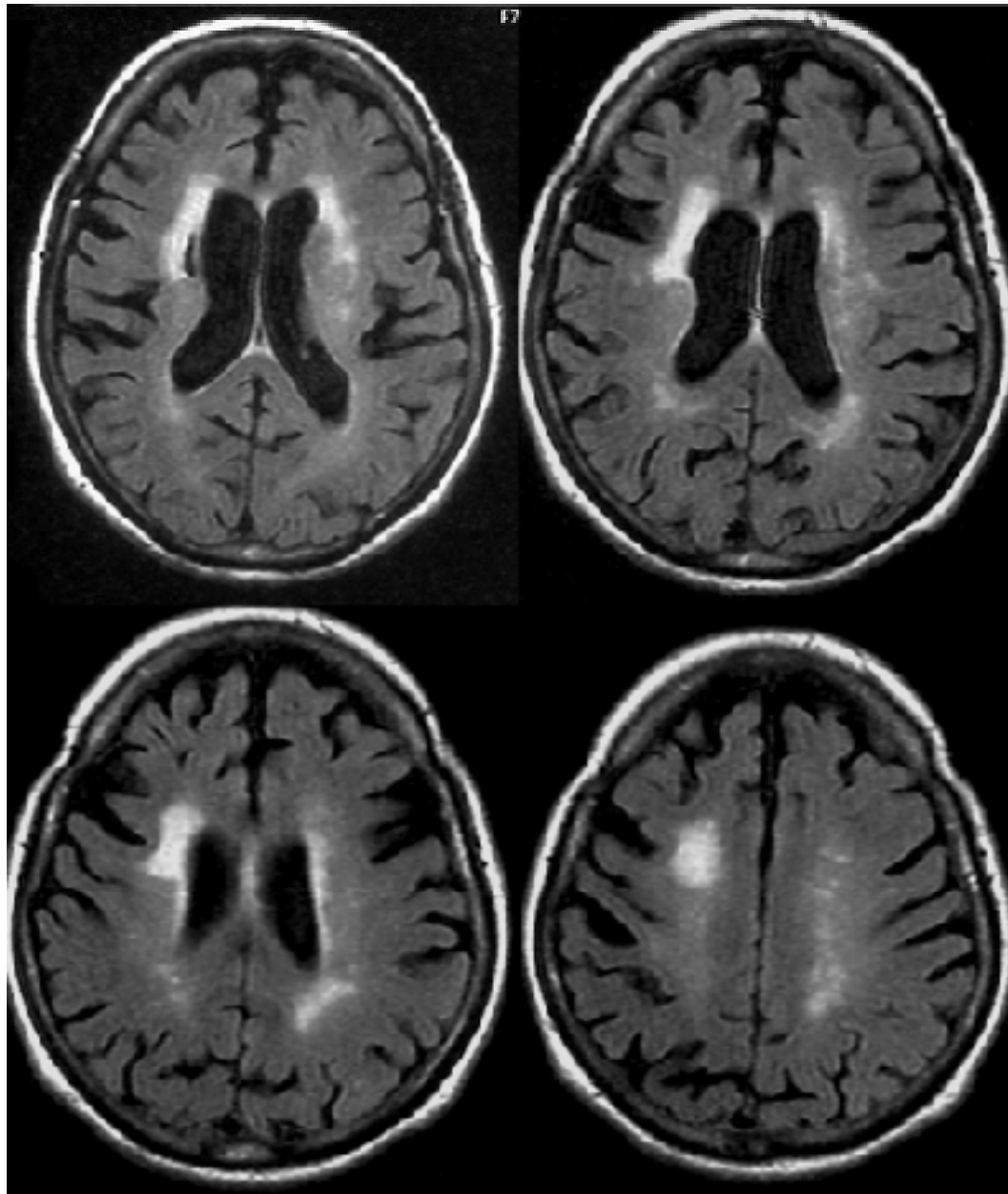
Fibrose pulmonaire des bases

**Sclérodermie systémique si un critère majeur ou deux
critères mineurs**



Cas clinique

- Femme de 70 ans
- Pas d'antécédent majeur
- 2008 œdème des mains, arthralgies inflammatoires, Ac anti-topoisomérase 1
- Crise rénale sclérodermique, dialysée
- Troubles cognitifs sévères
- Mélancolie ?
- Leucoaraïose sévère à l'IRM cérébrale

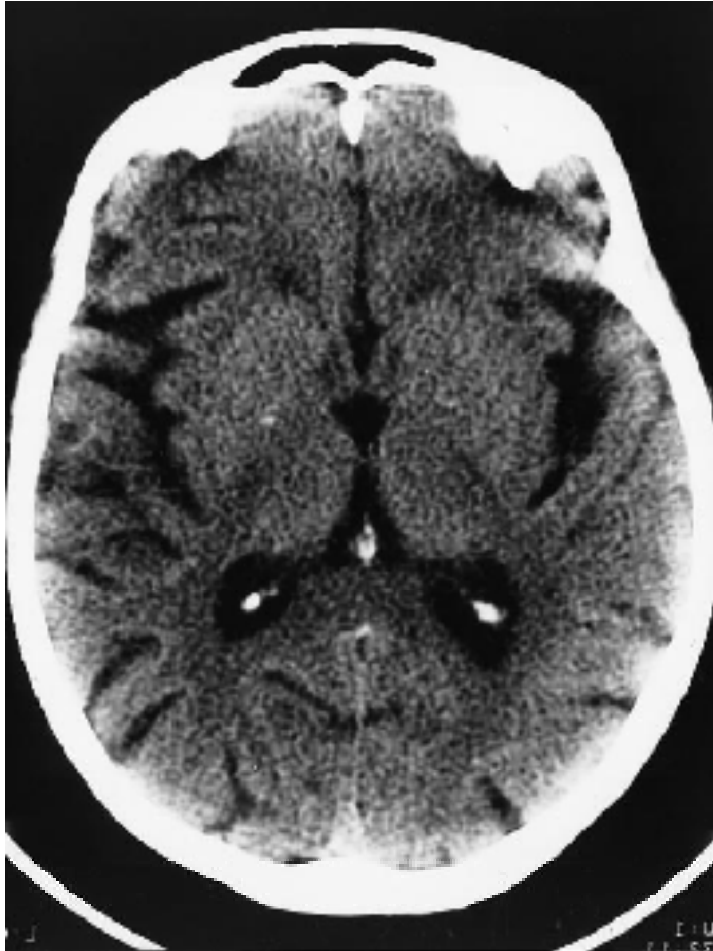


IRM cérébrale

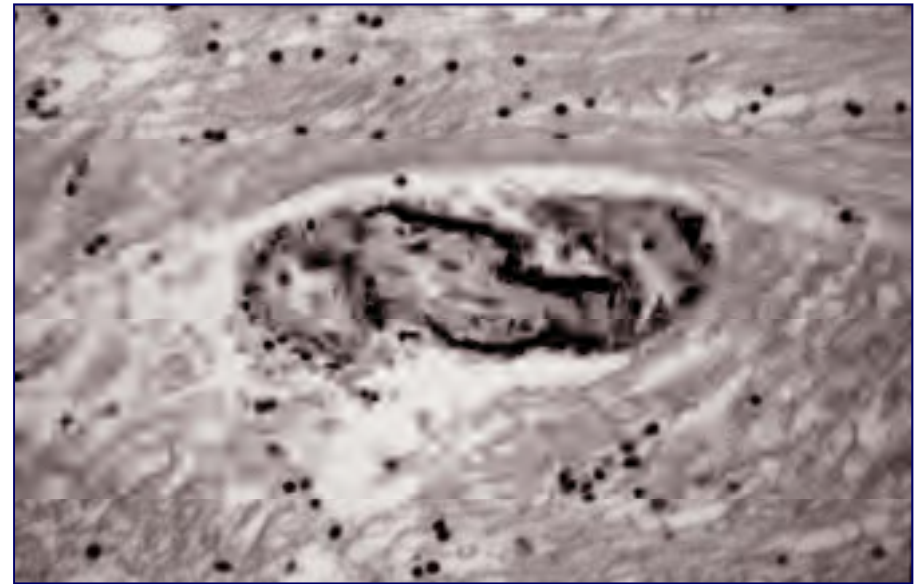
Echelle
de Fazekas

**Leucoaraïose
sévère**

Atteinte du cerveau au cours de la sclérodermie systémique (II)



Scanner cérébral: calcifications modérées du globus pallidus gauche (patiente 2)



Microscopie optique: calcifications de la paroi des petites artères des basal ganglia (patiente 1) (hematoxyline-éosine, agrandissement 3250).

Les lésions neuropathologiques identifiées chez ces 2 patients suggèrent que la ScS pourrait induire des anomalies vasculaires cérébrales dont les calcifications pourraient constituer un marqueur

Heron E et al. Stroke. 1998;29:719-721

Résultats

Variables associées à la sévérité de la leucoaraïose en IRM

Leucoaraïose	Absente ou faible n = 14	Modérée n = 28	Sévère n = 10	p
Age au moment de l'imagerie	44,0 ± 13,0	52,4 ± 10,7	59,3 ± 12,6	0,025
Ulcérations digitales	36 (5)	36 (10)	20 (2)	0,64
Infarctus digital	0 (0)	14 (4)	10 (1)	0,33
HTA	0 (0)	21 (6)	10 (1)	0,15
Diabète	0 (0)	7 (2)	0 (0)	0,41
HTAP	7 (1)	7 (2)	50 (5)	0,003
CRS	0 (0)	11 (3)	20 (2)	0,25 (tendance p = 0,097)
HTAP et/ou CRS	7 (1)	18 (5)	70 (7)	0,0009

Données similaires obtenues en TDM

Résultats

- Après ajustement pour l'âge et l'hypertension artérielle, les lésions de vasculopathie cérébrale sévères étaient encore associées à un risque accru de manifestations vasculaires sévères
 - odds ratio (OR) 32, 95% intervalle de confiance (CI) 3.45–297, $p = 0.002$ pour la TDM;
 - OR 26, 95% CI 1.71–394, $p = 0.019$ pour l'IRM.

ScS: manifestations psychiatriques

- *Symptômes dépressifs* chez 19 à 48% des patients
- *Symptômes anxieux* chez 35 à 46%

Roca RP. Arthritis Rheum 1996

Angelopoulos NV. Psychother Psychosom 2001

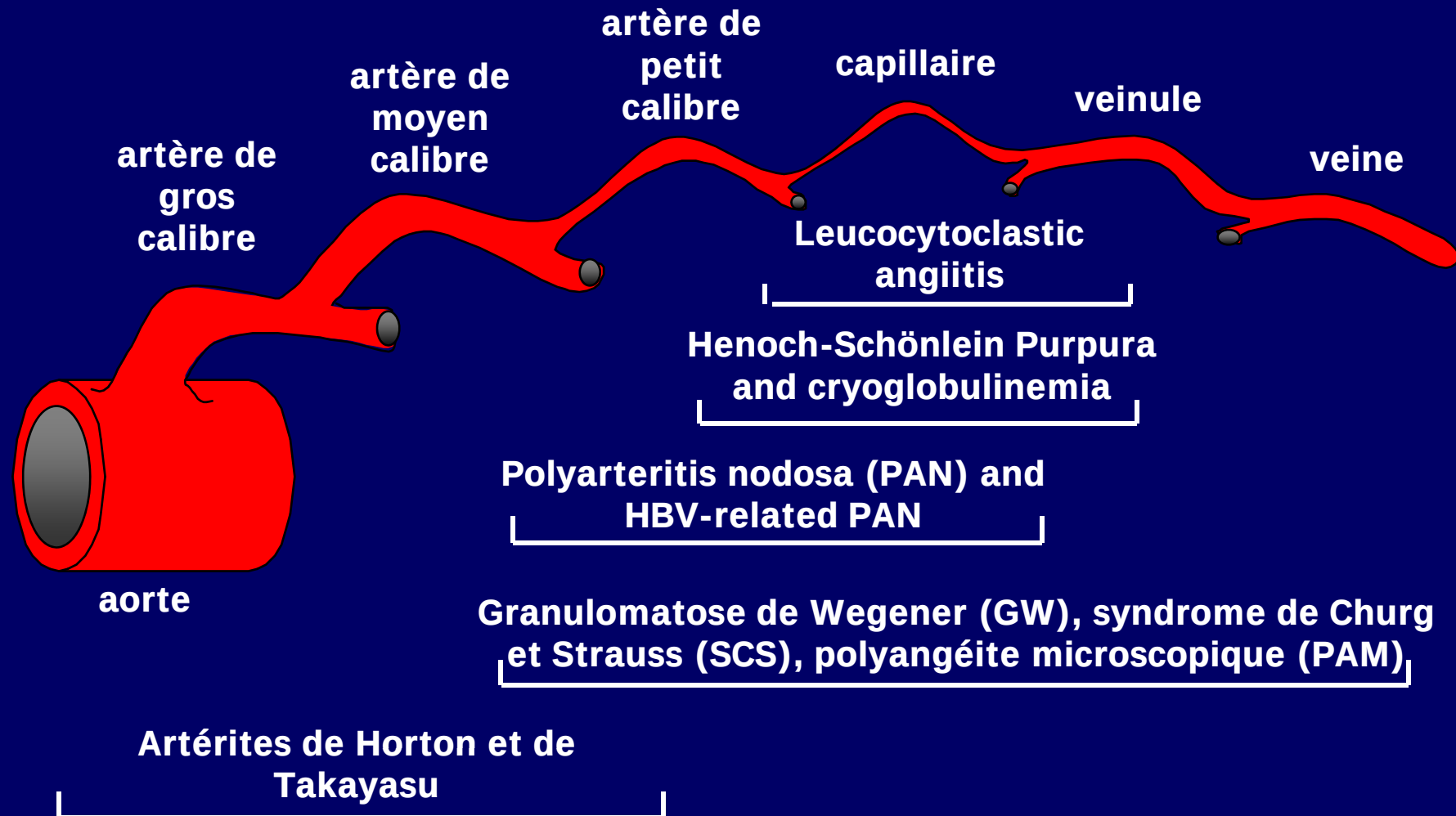
Herrick A. Arthritis Rheum 2001

Matsuura E. J Rheumatol 2003

Nietert PJ. J Rheumatol 2005

CHAPEL HILL CLASSIFICATION

(Jennette JC *Arthritis Rheum* 1994)



VASCULARITES DU SNC

- **Périartérite noueuse**
- **Polyangéïte microscopique**
- **Syndrome de Churg et Strauss**
- **Syndrome de Sjögren ?**
- **Autres maladies systémiques**

VASCULARITES DU SNC

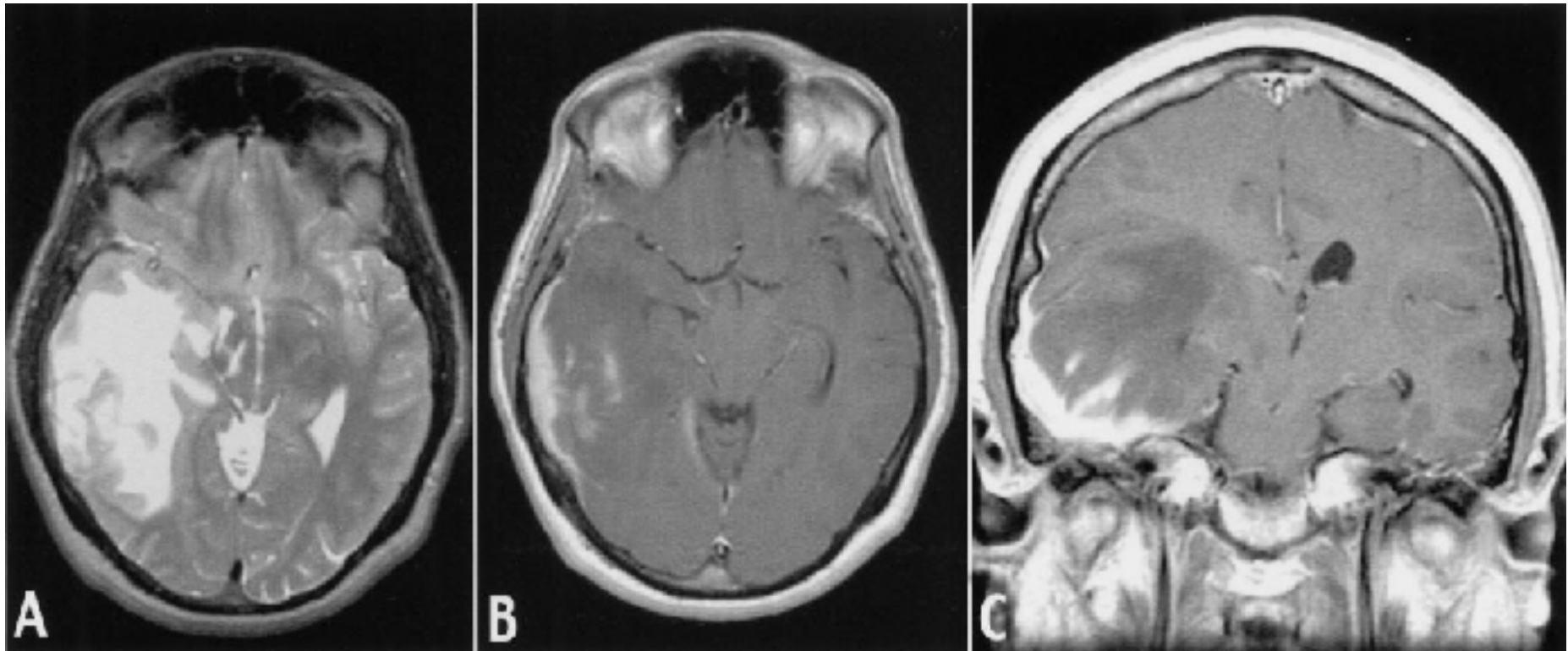
- **Vascularite des vaisseaux de moyen calibre (artériographie +)**
- **Vascularite des vaisseaux de petit calibre (artérioles, veinules: IRM +)**
- **Granulomatose associée (parfois)**



Wegener's granulomatosis

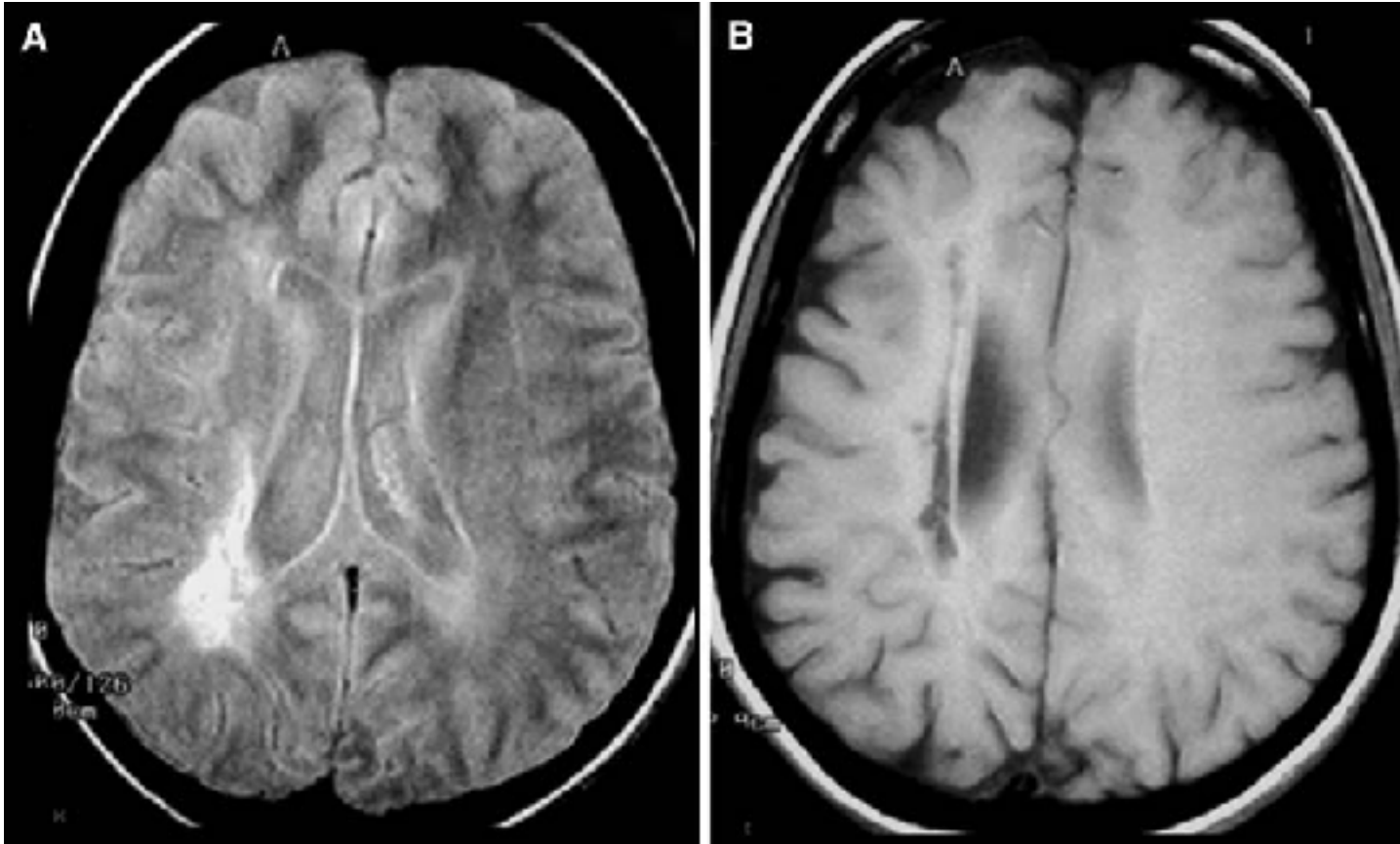
- Central nervous system (CNS) involvement is an uncommon manifestation of WG, reported in 7%-11% of patients.
- Three major mechanisms have been incriminated as causing CNS disease in WG: contiguous invasion of granuloma from extracranial sites, remote intracranial granuloma, and CNS vasculitis.
- 6 patients with WG-related CNS involvement
 - 2 had chronic hypertrophic pachymeningitis
 - 3 pituitary involvement
 - 1 cerebral vasculitis.
- CNS involvement was present at disease onset in 2 patients and occurred 5-18 years after WG diagnosis in the remaining 4.

Meningeal Involvement in Wegener's Granulomatosis



A. Axial T2 weighted image showing vasogenic edema throughout the temporal lobe and into the right cerebral peduncle and midbrain. The third ventricle is shifted across the midline from the mass effect. B. Axial T1 weighted post-contrast scan with dural and pial arachnoid enhancement. The right temporal horn is pushed forward and medially with midbrain compression. C. Coronal T1 weighted post-contrast scan showing pachymeningeal, pial-arachnoid, and parenchymal enhancement (bright high signal) and parenchymal edema (low signal) with subfalcine shift

Polyarteritis nodosa



PAN. **a** Periventricular high signal lesion on FLAIR. **b** hypointense lesion on T1WI causing regional atrophy

VASCULARITES DU SNC

- Dans la PAN, la polyangéïte microscopique et le syndrome de Churg et Strauss l'atteinte du SNC est un élément de mauvais pronostic

VASCULARITES DU SNC

- Dans la granulomatose de Wegener, la présence de signes neurologiques centraux peut être une vascularite ou la conséquence d'atteintes focales ou infectieuses.

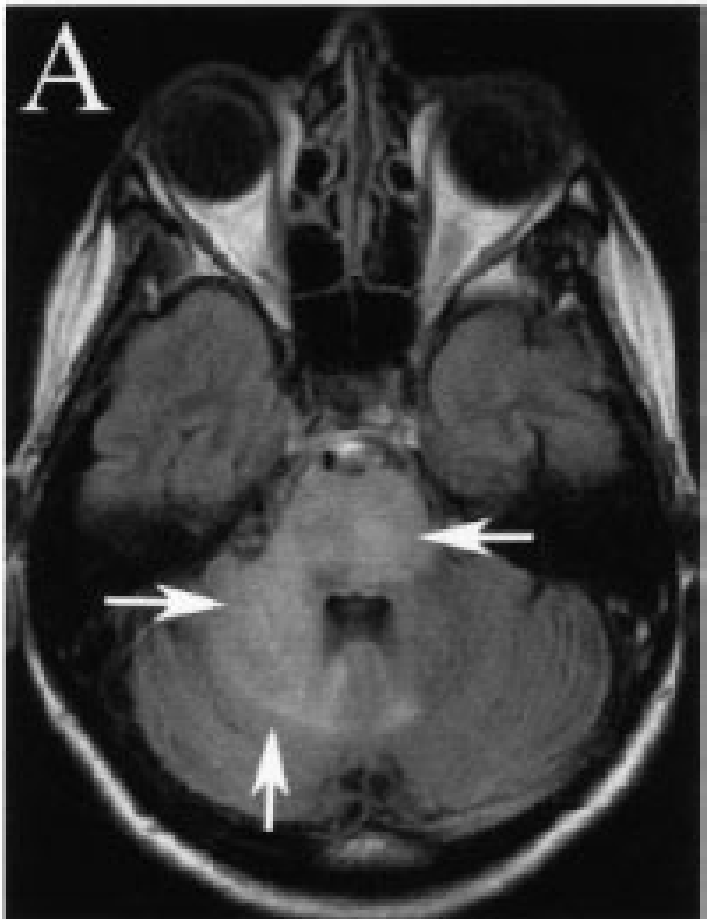
VASCULARITES DU SNC

- Infections virales
- Tuberculose
- Infections fongiques
- SIDA (inf. primitive ou secondaire)
- Toxicomanie (cocaïne...)
- Vaccins (HBV)

Diagnostic différentiel: infection

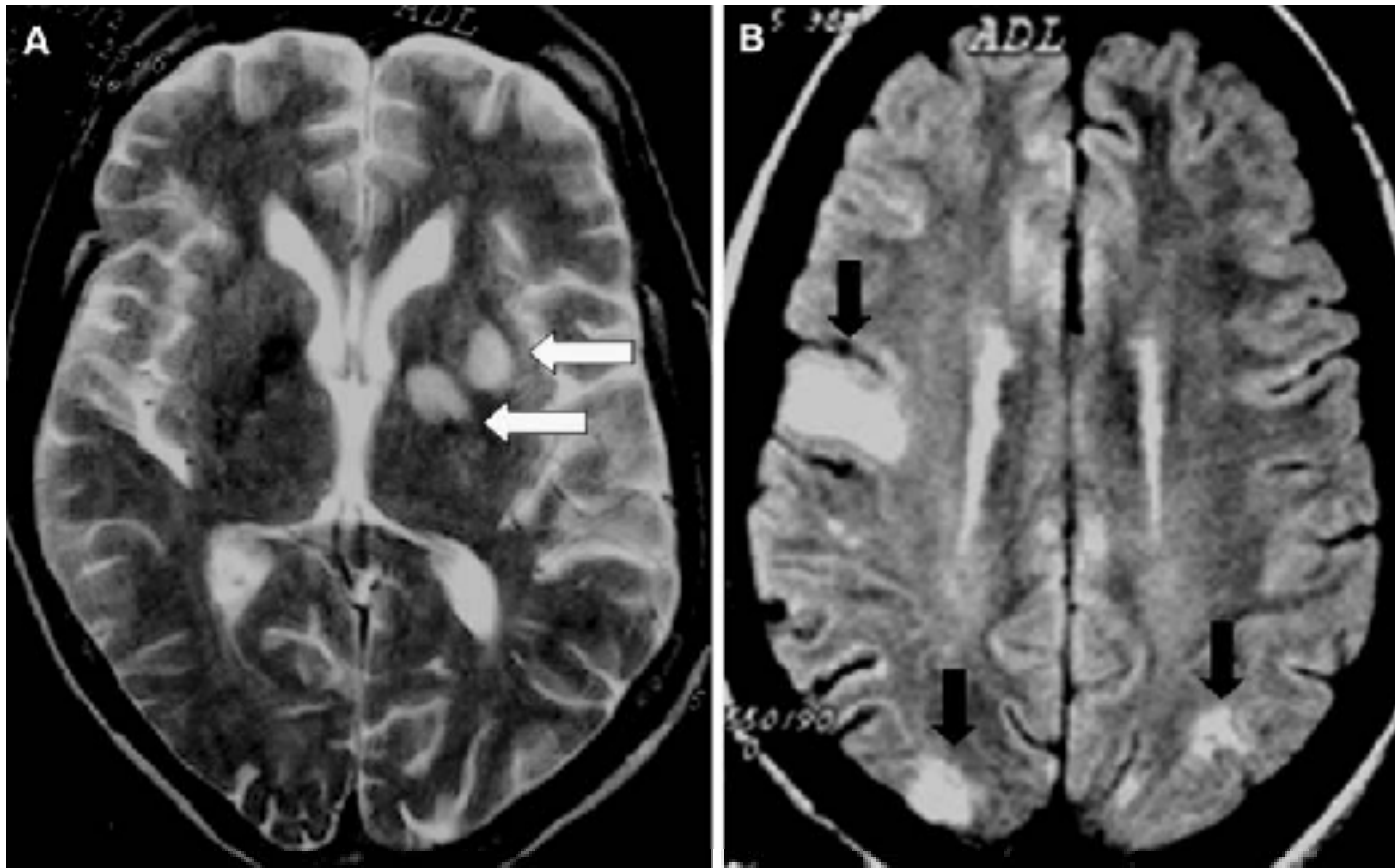
- infection opportuniste
- d'autant plus que le patient a reçu plusieurs lignes d'immunosuppresseurs, une ou des biothérapies
 - toxoplasmose cérébrale
 - tuberculose
 - leucoencéphalopathie multifocale progressive
 - Cryptococcose
 - CMV
- Discuter les images avec les neuro-radiologues
- Faire à chaque fois que possible une ponction lombaire à la recherche d'un agent pathogène opportuniste
- Fond œil
- PCR CMV...

Neurolupus/LEMP



Magnetic resonance imaging of the brain of a 42-year-old woman with systemic lupus erythematosus who was admitted to the Cleveland Clinic because of a rapidly progressive neurologic decline and was diagnosed as having progressive multifocal leukoencephalopathy.

Tuberculosis



Tuberculosis. **a** Basal ganglia areas of infarction on T2WI in a patient with basal meningitis. **b** Hyperintense subcortical lesions on FLAIR in a patient with meningitis with predominate in convexities

Diagnostic différentiel: médicament

- psychose induite par la corticothérapie
- leucoencéphalopathie aiguë bénigne réversible
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH

Reversible cerebral vasoconstriction syndromes (RCVS)

- Comprise a group of diverse conditions, all characterized by
 - reversible multifocal narrowing of the cerebral arteries heralded by sudden (thunderclap),
 - severe headaches with or without associated neurologic deficits.
- RCVS affect young persons and can be complicated by ischemic or hemorrhagic strokes.
- The differential diagnosis
 - intracranial atherosclerosis
 - cerebral vasculitis.
 - Misdiagnosis as primary cerebral vasculitis and aneurysmal subarachnoid hemorrhage is common because of overlapping clinical and angiographic features.
- RCVS is usually self-limited
- Resolution of headaches and vasoconstriction occurs over a period of days to weeks.

Conclusions

- L'atteinte du SNC est relativement fréquente dans le LES et le syndrome de Sjögren, le SAPL, rare dans les vascularites.
- Défi diagnostique lorsque les manifestations du SNC sont inaugurales
- Atteinte du SNC: critère de gravité
- Diagnostic différentiel: infections, médicaments, en particulier lorsque les manifestations surviennent dans le cours évolutif d'une connectivite traitée.
- Ne pas oublier le reste de la médecine....