

Causas biológicas de depressão em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico: um estudo de revisão

Braga J¹, Campar A²

ACTA REUMATOL PORT. 2014;39:218-226

ABSTRACT

The high prevalence of depression in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) may result from the psychosocial impact of this chronic disease as well as from a lesion of the central nervous system (CNS). Recently, the biological basis of depression in SLE has been confirmed, under the influence of several factors, which will be reviewed here. Published evidence points to the participation of biochemical and neurophysiological changes, induced by cytokines, in the development of neuropsychiatric symptoms. Through activation of the enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), the alteration of neurotransmitters' bioavailability, the modification of neuroplasticity and neurogenesis and the overstimulation of certain neural circuits, cytokines are capable of causing mood swings and depression. On the other hand, associated with the immune deregulation, the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis dysfunction correlates with neurophysiological changes involved in depression. Moreover, cerebro-reactive autoantibodies present in the cerebrospinal fluid (CSF), such as anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) and anti-ribosomal P, can cause significant damage to neurons in brain areas which are relevant to humour and behaviour, potentially leading to depressive symptoms. In neuroanatomical terms, brain lesions in areas of the limbic system present in lupus patients, despite their unclear etiology, suggest impairment of cerebral achievement in emotional and behavioral functions. In summary, several biological changes are able to cause depression in SLE and their identification is essential to the management of the disease.

1. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
2. Medicina Interna/Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António

Keywords: Autoantibodies; Systemic Lupus Erythematosus; Cytokines; Neurological dysfunction; Inflammation; Depression

RESUMO

A elevada prevalência de depressão em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) pode resultar tanto do impacto psicossocial desta doença crónica como de lesão do sistema nervoso central (SNC). Recentemente, a base biológica de depressão no LES tem vindo a ser confirmada, sob influência de vários factores, que serão revistos neste artigo. A evidência publicada aponta para a participação de alterações bioquímicas e neurofisiológicas, induzidas por citocinas, no desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos no LES. Através da ativação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), da alteração da biodisponibilidade de neurotransmissores, da modificação da neuroplasticidade e neurogénese e da sobrestimulação de determinados neurocircuitos, as citocinas são capazes de provocar alterações do humor e depressão. Por outro lado, associada à desregulação imune, a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) correlaciona-se com alterações neurofisiológicas envolvidas na depressão. Adicionalmente, autoanticorpos cérebro-reactivos presentes no líquido cefalo-raquídeo (LCR), como os anti-(N-metil-D-aspartato)NMDA e anti-proteína P ribossómica, podem causar lesão de neurónios em áreas cerebrais relevantes no humor e comportamento, podendo originar sintomas depressivos. Em termos neuroanatômicos, lesões cerebrais de áreas do sistema límbico em doentes com LES, embora de etiologia não esclarecida, sugerem atingimento cerebral com comprometimento de funções emocionais e comportamentais. Concluindo, inúmeras alterações biológicas podem causar depressão

no LES, sendo a sua identificação fundamental na abordagem desta patologia.

Palavras-chave: Disfunção neurológica; Autoanticorpos; Lúpus Eritematoso Sistémico; Depressão; Inflamação; Citoquinas

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica com manifestações clínicas diversas, dominadas pela inflamação e disfunção vascular^{1,2}. A sua incidência varia de 2,2 a 5,8 casos 2,2 a 7,6 casos por 100 000 habitantes por ano, na Europa e nos EUA, respectivamente³. Em Portugal, a frequência das principais manifestações clínicas é semelhante à relatada noutras populações predominantemente caucasianas⁴.

O LES tem uma etiologia multifactorial, envolvendo factores genéticos, imunológicos, hormonais, ambientais e epidemiológicos. Imunologicamente caracteriza-se pela produção de autoanticorpos contra constituintes intracelulares acompanhada de alterações celulares (nomeadamente células T auxiliares, células B e células T reguladoras) e alterações de factores inflamatórios, quimiocinas e citocinas^{5,6}. Os anti-dsDNA são os autoanticorpos mais estudados, embora muitos outros estejam implicados nas diversas manifestações clínicas [anti-nucleossomas, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-receptor N-metil-D-aspartase (anti-NMDAr), anti-fosfolipídicos (APL), entre outros]^{6,7}.

O lúpus neuropsiquiátrico (LESNP) corresponde ao envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico (SNP), que afecta 37% a 95% dos adultos com LES e inclui um total de 19 síndromes classificados pelo *American College of Rheumatology* (ACR)⁸. As manifestações variam desde cefaleias a manifestações altamente debilitantes resultantes de vasculopatia (lesões focais), inflamação ou acção de autoanticorpos com reactividade cerebral (lesões difusas), podendo ocorrer independentemente de outras manifestações de actividade clínica ou serológica da doença⁸⁻¹². O diagnóstico do LESNP, na ausência de biomarcadores ou dados laboratoriais/imagiológicos específicos, baseia-se na suspeita clínica e na exclusão de outras causas dos sintomas neuropsiquiátricos¹³. O tratamento do LESNP é muitas vezes empírico com recurso a terapia sintomática (antipsicóticos, antidepressivos ou anticonvulsivantes), estando a imunossupressão indi-

cada apenas em caso de doença activa^{10,13}.

Sintomas depressivos como tristeza, apatia, anedonia, desinteresse, ou alterações de comportamento, constituem uma reacção natural a situações de *stress* ou luto. O diagnóstico de Depressão estabelece-se quando estes sintomas persistem, são infundados, incompreensíveis, ou se associam a alterações cognitivas ou sintomas somáticos^{14,15}. A nível mundial, 6% da população apresenta critérios de diagnóstico para distúrbio depressivo *major* ao longo da vida¹⁵. Em doentes com LES, a prevalência de depressão é de 11,5% a 47%, constituindo o sintoma psiquiátrico mais comum do LESNP¹⁶.

Várias evidências sugerem uma base biológica auto-imune no desenvolvimento de depressão em doentes com LES. A caracterização de causas biológicas de depressão permite uma nova visão da patologia depressiva nesta população contribuindo para o diagnóstico, optimização da terapêutica e melhoria da qualidade de vida.

IMPORTÂNCIA DA DEPRESSÃO EM DOENTES COM LES

Devido à natureza potencialmente debilitante do LES, ao predomínio em idades precoces e à imprevisibilidade da sua evolução, a doença impõe muitas dificuldades a nível psicossocial, podendo comprometer os objectivos de vida na idade adulta. Sintomas depressivos e de ansiedade são frequentes nesta população e podem estar associados às limitações físicas ou ao *stress* de viver com uma doença crónica¹⁷. Contudo, mecanismos biológicos incluindo vasculite por complexos imunes, anticorpos cérebro-reactivos e efeitos iatrogénicos da corticoterapia também podem causar sintomas psiquiátricos¹⁸.

A corticoterapia, utilizada no controlo da doença, pode desencadear sintomas psiquiátricos, estando descritos: alterações de memória, da concentração e da atenção, hipomania, depressão, irritabilidade, ansiedade, psicose e insónia. O tipo de sintomas, a sua instalação, duração e severidade, são independentes da dose de corticóides, podendo surgir rapidamente após exposição a baixas doses de corticóides^{19,20}. A distinção entre estes efeitos laterais e possíveis manifestações neuropsiquiátricas do LESNP assenta na sua relação temporal com o início da corticoterapia e na sua resolução após interrupção da terapêutica²¹.

A depressão como comorbilidade é um factor de mau prognóstico, por comprometer a adesão terapêutica, agravar o impacto da doença e piorar a recuperação geral do doente²². Em doentes com LES, a depressão está

associada a maior fadiga, maior incapacidade física e prejuízo do funcionamento pessoal e familiar, causando importante diminuição da qualidade de vida²³⁻²⁶.

DEPRESSÃO COMO DOENÇA ORGÂNICA NO LES

Para que seja consequência directa de uma condição médica, a depressão deve ocorrer após o início da doença, na presença dum mecanismo plausível entre as duas¹⁸. Hua-XinGao e colaboradores, num estudo realizado com ratos lupus-prone MRL/lpr, verificaram que sintomas depressivos ocorrem precocemente no desenvolvimento do LES estando associados a elevação dos títulos de anticorpos anti-dsDNA, anti-NMDAr e anti-cardiolipina²⁷. Adicionalmente, a severidade destes sintomas está associada à elevação dos títulos de anticorpos anti-ribossoma P, anti-cardiolipina e anti-NMDAr⁷. Em humanos, os estudos revelam que a depressão pode ser a primeira manifestação do LES^{23,26}. Petri M e colaboradores verificaram ainda que a prevalência de depressão em doentes recentemente diagnosticados com LES é semelhante à encontrada em coortes com maior tempo de doença²⁸.

Num estudo retrospectivo, doentes com LES deprimidos apresentaram envolvimento do SNC mais frequentemente do que doentes sem depressão²⁹. Adicionalmente, Kozora E. e colaboradores, verificaram que doentes com LESNP têm níveis mais elevados de depressão, fadiga, dor e alterações cognitivas percebidas do que doentes com LES sem envolvimento neuropsiquiátrico. Estes resultados sugerem que depressão, disfunções cognitivas e dor em doentes com LESNP podem representar alterações do SNC²³.

A actividade da doença também tem sido correlacionada com depressão, podendo constituir factor de risco para o seu desenvolvimento. Esta associação sugere que alterações neuroquímicas no SNC em fases mais activas da doença podem ter impacto no humor, não excluindo no entanto que a sintomatologia depressiva possa resultar da sintomatologia intensa e incapacidade física que caracterizam os *flares*^{16,17,28-30}.

POTENCIAIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DEPRESSÃO NO LES

O PAPEL DA INFLAMAÇÃO

A elevada prevalência de depressão em doentes com patologias de base inflamatória motivou o estudo da relação entre citocinas e depressão. Evidências crescentes sugerem que alterações bioquímicas induzidas por

citocinas podem ter um papel importante no desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos³¹⁻⁴⁴.

O comportamento de doença (*sickness behavior*, SBh) define-se como o conjunto de alterações do comportamento em resposta a infecções agudas e lesões orgânicas, e caracteriza-se por sintomas de tipo depressivo (letargia, isolamento, astenia, inibição, anorexia, ansiedade e redução da função reprodutora), sobreponíveis a sintomas de depressão. Contudo, e ao contrário desta, no SBh ocorre sensibilização de vias imuno-inflamatórias com neurodegeneração progressiva – neuroprogressão^{14,43}. Este comportamento instintivo, típico de espécies mamíferas, representa um exemplo da relação inflamação-depressão⁴⁵.

Outra forte evidência do efeito das citocinas na depressão é a elevada prevalência de sintomas depressivos (20 a 50%) em doentes sob terapia crónica com interferão (IFN)- α ^{31,33,34}.

Em contexto de inflamação, as citocinas acedem ao SNC através de: difusão por espaços abertos na barreira hemato-encefálica (BHE), transporte activo por transportadores específicos no epitélio cerebral, activação de células endoteliais e libertação de segundos mensageiros no parênquima cerebral, transmissão de sinais através de fibras aferentes como o nervo vago ou entrada no parênquima cerebral de monócitos periféricos activados^{31-33,43}. Um substrato neuronal constituído por neurónios, microglia e astrócitos capazes de produzir, expressar e amplificar sinais de citocinas constitui a base da patofisiologia dos distúrbios neuropsiquiátricos decorrentes de alterações periféricas³².

CITOCINAS E ENZIMA INDOLEAMINA DIOXIGENASE

A activação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), através da degradação do triptofano (TRP), estabelece a ligação entre a activação imune e o sistema serotoninérgico^{44,46}. Estimulada por citocinas pró-inflamatórias, a IDO converte TRP em quinurenina (KYN), posteriormente convertido em vários compostos, nomeadamente ácido quinurínico (KA), ácido quinolínico (QUIN) e 3-hidroxiquinurenina (3-OH-KYN)⁴⁶⁻⁴⁸. QUIN e 3-OH-KYN são compostos neurotóxicos. O QUIN é um potente agonista dos NMDAr, cuja sobrestimulação causa dano neuronal, e o 3-OH-KYN leva à produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS). O KA, cuja produção é limitada pela actividade da enzima KYN aminotransferase (KAT), é antagonista dos NMDAr e diminui a sua excitotoxicidade. Assim, a toxicidade final de KYN depende do

balanço entre QUIN, 3-OH-KYN e KA^{37,48}. O aumento de KYN no líquido cefalo-raquídeo (LCR) está relacionado com a depressão³². Evidências da passagem de KYN pela BHE e da sua metabolização no SNC demonstram que a activação periférica da IDO pode causar neurotoxicidade⁴⁸. Adicionalmente, a actividade da IDO, medida pela diminuição da razão TRP/KYN, está correlacionada com o desenvolvimento de sintomas depressivos em doentes sob terapia com IFN- α ^{31,48}.

CITOCINAS E NEUROTRANSMISSORES

A activação da IDO influencia a síntese de serotonina através da diminuição do seu substrato, o TRP^{31-33,37,43,46}. Adicionalmente, a biodisponibilidade de serotonina diminui pelo aumento do *reuptake*, via *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), estimulado por citocinas. Estudos revelaram que a activação da via de sinalização celular do p38 aumenta a expressão de transportadores membranares de serotonina, aumentando a depuração de serotonina extracelular. Concluindo, as citocinas exercem uma dupla acção sob o sistema serotoninérgico: redução da quantidade de substrato para a síntese de serotonina e diminuição da disponibilidade final do neurotransmissor. A depleção de TRP, assim como a redução da biodisponibilidade da serotonina, estão associadas a sintomas depressivos³¹⁻³³.

As citocinas podem ainda influenciar a síntese de dopamina (DA), igualmente implicada na génese da depressão. O principal mecanismo é através da indução da produção de óxido nítrico (ON) pela microglia. A síntese de ON requer a utilização de tetrahydrobiopterina (BH4), que é também o principal cofactor da enzima tirosina-hidroxilase, essencial na síntese de DA. O aumento da síntese de ON leva à diminuição de BH4 disponível e, conseqüentemente, diminuição da síntese de DA. Adicionalmente, tal como para a serotonina, a activação de MAPK leva ao aumento do *reuptake* de DA^{31,32}.

Além dos efeitos indirectos pela acção do QUIN, as citocinas estimulam a síntese de glutamato pelas células da glia e reduzem o seu *reuptake* pela diminuição de transportadores. O glutamato em excesso pode aceder aos NMDAr extrasinápticos e causar excitotoxicidade, assim como diminuir a síntese de factores tróficos, nomeadamente em áreas cerebrais associadas ao humor^{31,32}.

CITOCINAS E ALTERAÇÕES NEUROFISIOLÓGICAS

Os gânglios da base (GB) e o córtex do giro cingulado

anterior (dACC), ou área de Brodmann, são duas áreas alvo das citocinas. Estudos de neuroimagem com ressonância magnética funcional (RMf) e tomografia por emissão de positrões (PET) revelaram alterações de actividade neuronal nestas áreas após administração prolongada de IFN- α e de vacinação com *Salmonella typhi*. As alterações nos GB estão associadas a diminuição da actividade psicomotora e fadiga. O aumento da actividade do dACC associa-se a ansiedade, neuroticismo, humor depressivo, distúrbios obsessivo-compulsivos e doença bipolar, compatível com a função de sistema de alarme desta área^{31,32,45}. O efeito das citocinas nestes neurocircuitos pode explicar as alterações típicas do comportamento de doença, bem como algumas patologias depressivas⁴⁵.

A elevação crónica de citocinas associa-se ainda à diminuição de factores tróficos e alteração da neurogénese em áreas cerebrais associadas ao humor. A redução de neurogénese no hipocampo é a alteração típica de animais de laboratório expostos a *stress* crónico, na qual a interleucina (IL)-1 e glucocorticóides endógenos, parecem ter papel determinante³².

Em suma, é provável que o estado de inflamação crónica que caracteriza o LES tenha influência no comportamento e no humor destes doentes e que confira uma susceptibilidade aumentada para depressão. Suportando esta hipótese, a expressão de citocinas pró-inflamatórias encontra-se alterada em doentes com LES e depressão, verificando-se concentrações elevadas de IL-1, IL-2, IL-6, factor de necrose tumoral (TNF)- α e IFN- α ^{34,35,48}. Além da elevação de citocinas com comprovada influência na depressão, os doentes com LES apresentam frequentemente actividade aumentada da IDO⁴⁹.

IMPACTO DA DESREGULAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL (HHA)

Várias evidências associam activação imune a desregulação do eixo HHA⁴⁴. A elevação crónica de citocinas, nomeadamente IL-6 e INF- α , está associada ao achatamento da curva de cortisol e à diminuição da sua supressão após teste com dexametasona, alterações sugestivas de dessensibilização a glucocorticóides e diminuição do *feedback* negativo^{31,32}. Esta dessensibilização está bem documentada em doentes com depressão e ocorre principalmente por alteração da síntese e expressão de receptores de corticosteróides (CR)^{38-42,50}. Estudos com biomarcadores inflamatórios sugerem que esta alteração pode ser mediada por citocinas em resposta a *stress* continuado ou em contex-

to de inflamação crónica^{15,31,32,40}.

Dada a importância dos glucocorticóides endógenos na inibição da resposta inflamatória, a sua dessensibilização pode levar a exacerbação e perpetuação da inflamação³². A resistência a glucocorticóides pode ainda determinar a activação crónica da resposta ao stress, resultando em atrofia do hipocampo e redução da neurogénese e da plasticidade sináptica¹⁵.

Em doentes com LES, a desregulação do eixo HHA é uma alteração secundária à disfunção do sistema imune envolvida na susceptibilidade e progressão da doença^{6,45,51}. Estando associada a depressão, esta alteração neuroendócrina pode conferir maior susceptibilidade para depressão nestes doentes. Contudo, a avaliação do eixo HHA nesta população é enviesada pela corticoterapia, o que dificulta a identificação de distúrbios do mesmo e possíveis implicações fisiopatológicas.

AUTO-ANTICORPOS

Embora algumas alterações sejam visíveis no estudo de imagem, distúrbios emocionais e comportamentais podem ocorrer sem alterações morfológicas/estruturais evidentes no SNC, sugerindo a existência de patologias difusas, causadas por mediadores inflamatórios e autoanticorpos²⁷. Existe evidência experimental da presença de anticorpos anti-neuronais no LCR de doentes com LESNP e da sua toxicidade directa sobre o SNC⁸. Ratos NZW88, derivados da estirpe NZB/NZWF1, desenvolvem alterações comportamentais antes da instalação de lesão renal, possibilitando o seu estudo livre de influências metabólicas sobre o SNC. Os NZW88 expressam autoanticorpos específicos para diversos antigénios cerebrais e manifestam comportamentos depressivos e ansiosos em fases precoces de doença, constituindo um modelo animal de depressão causada por autoanticorpos⁵².

O conceito de reactividade cerebral subentende três pressupostos: 1) acesso dos autoanticorpos do soro ao SNC após disrupção da BHE; 2) efeitos distintos dos mesmos anticorpos consoante a área cerebral atingida; 3) disrupção da BHE regional e não difusa⁵³.

Actualmente, conhecem-se diversos autoanticorpos cérebro-reactivos, correlacionados com o LESNP, nomeadamente: anti-gangliosídeos, anti- α -tubulina, anti-NMDAr, anti-endoteliais incluindo anti-Nedd5, anti-triofosfato (anti-TPI), anti-proteína P ribossómica (anti-P), anti-proteína glial ácida fibrilar (Anti-GFAP), anti-16/6ID (subtipo de anti-DNA) e anti-proteína associada a microtúbulos 2 (anti-MAP2)^{8,13,52-66}. Destes anticorpos, os anti-gangliosídeos IgM, anti-

-NMDAr, anti-Nedd5 e anti-P, estão ainda correlacionados com depressão^{8,53-56,58,59,61-64}.

Os NMDAr são canais iónicos dependentes de voltagem com local de ligação para o glutamato. Aquando da despolarização membranar, a ligação de glutamato causa influxo de cálcio, activando sinais intracelulares envolvidos no ciclo neuronal, plasticidade e regulação sináptica. Os NMDAr possuem 3 tipos de subunidades (NR1, NR2 e NR3A) com diferente distribuição no SNC. Os neurónios do hipocampo, amígdala anterior, hipotálamo e cerebelo expressam a maior densidade de NR2, correspondendo a áreas envolvidas na emoção, memória e comportamento⁵³⁻⁵⁵.

Actualmente, reconhece-se a existência de dois tipos de autoanticorpos anti-NMDAr: anti-DNA com reactividade cruzada para a subunidade NR2 e anti-NR2 puros⁵⁴. Ambos parecem ser agonistas dos NMDAr, com sinergia para o glutamato. O efeito dos anti-NMDAr depende da dose, verificando-se que concentrações baixas alteram a resposta intracelular e a plasticidade neuronal, enquanto doses altas causam excitotoxicidade e apoptose⁵³⁻⁵⁶. Ensaios em ratos com títulos elevados de anti-NMDAr demonstraram que o efeito depende ainda do local de lesão da BHE. A imunização com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), que altera a permeabilidade da BHE no hipocampo, causa alterações de memória. Por outro lado, a administração repetida de epinefrina, que perturba a BHE ao nível da amígdala, associa-se a alterações de comportamento⁵³.

Em doentes com LES, níveis elevados de anti-NMDAr no LCR associam-se a depressão e a manifestações difusas agudas de LESNP incluindo convulsões, estado confusional agudo, psicose, cefaleias e doença cerebrovascular, correlacionando-se ainda com a severidade destes sintomas^{53-56,58}. O papel dos anti-NMDAr na patogénese de sintomas depressivos é ainda suportado pela evidência de melhoria destes sintomas após administração de memantina e quetamina, ambos antagonistas de NMDAr^{53-55,58}.

Os anticorpos anti-P ribossómicos são autoanticorpos específicos para proteínas P ribossómicas (P0, P1, P2) da subunidade 60S. Estes são detectados em 6% a 36% dos doentes com LES e têm sido associados a manifestações difusas de LESNP, incluindo alterações cognitivas, psicose e depressão^{7,8,59,61} embora esta correlação não tenha sido confirmada em todos os estudos^{7,9,53,54}. Na população portuguesa, por exemplo, não foi demonstrada associação entre estes anticorpos e alterações neurológicas prévias, nem valor preditivo da

positividade anti-P para o desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos nos 3 anos seguintes⁶⁷. Apesar desta controvérsia, um possível mecanismo patogénico dos anti-P é a sua penetração em células vivas, causando inibição da síntese proteica, indução da apoptose, produção de citocinas e consequente disfunção e dano tecidual⁷. Recentemente, Katzav e colaboradores, num estudo experimental com ratos, mostraram que a injeção intra-cerebroventricular de anti-P causa comportamentos depressivos e alterações olfactivas. Adicionalmente, a análise imunohistoquímica de cortes cerebrais revelou marcação específica de neurónios de áreas do sistema límbico envolvidas na patogénese de depressão⁵⁹. No mesmo ano, foi identificado um novo alvo dos anti-P: *neuronal surface P antigen* (NSPA), uma proteína membranar neuronal envolvida na cascata apoptótica, exclusivamente expressa em neurónios do neocórtex, hipocampo e amígdala⁶¹. Assim, anti-P e anti-NSPA podem desencadear apoptose neuronal em áreas ligadas à cognição, memória e emoção, e causar depressão em doentes com LES^{7,53,54,59,61}.

Os anticorpos anti-endoteliais (AECAs) são anticorpos heterogéneos específicos para diversos antígenos endoteliais, detectados no LES e associados a nefrite, vasculite e LESNP^{8,63}. Recentemente, os AECAs mostraram correlação com manifestações psiquiátricas, concretamente psicose e perturbações depressivas^{62,63}. Recentemente, foi identificada a região C-terminal da proteína intracitoplasmática Nedd5, da família das septinas, como um antígeno específico dos AECAs correlacionado com aqueles sintomas psiquiátricos⁶⁴. O Nedd5 é predominantemente expresso no SNC e pode tornar-se um autoantígeno aquando da sua alocação na membrana plasmática de células em apoptose. Os anti-Nedd5 podem levar à activação de células endoteliais, aumentando a sua expressão de moléculas de adesão e produção de citocinas^{63,64}. Contudo, o mecanismo lesional dos anti-Nedd5 permanece por esclarecer, podendo estes constituir parte da patogénese de depressão ou apenas um fenómeno associado⁶³.

Estudos correlacionais entre a presença de anticorpos anti-gangliosídeos (AAG) e manifestações neuropsiquiátricas no LES têm revelado resultados contraditórios⁶⁸. Contudo, Aguilera-Pickens e colaboradores, numa revisão bibliográfica de 2013, referem que AAG IgM foram associados a depressão, enquanto AAG IgG foram associados a cefaleia, demência e neuropatia periférica⁸.

Em suma, autoanticorpos cérebro-reactivos podem estar na origem de depressão em doentes com LES,

contudo, a origem intratecal ou periférica destes anticorpos permanece por esclarecer. Vários estímulos podem causar lesão da BHE permitindo a passagem de autoanticorpos para o SNC: trombose microvascular, activação imune do endotélio, infecções, nicotina, álcool, *stress*, hipertensão, entre outros^{7,53,54}. Encontra-se ainda descrita a presença de anti-P na superfície de células endoteliais, podendo a ligação de anti-P à superfície endotelial constituir um mecanismo de entrada destes anticorpos no LCR⁶³.

ALTERAÇÕES NEUROANATÓMICAS

O trato límbico-cortical-estriatal-palidal-talâmico (TLCEPT) é um circuito neuroanatômico envolvido na regulação do humor e comportamento e lesões neste circuito podem potencialmente induzir depressão. Os mecanismos de lesão descritos são: atrofia decorrente de hipercortisolemia crónica/recorrente; diminuição de factores neurotróficos, redução da neurogénese e diminuição do componente glial com aumento da susceptibilidade ao glutamato⁶⁹. Como referido anteriormente, todos estes mecanismos podem ser desencadeados pela elevação de citocinas em contexto de *stress* ou inflamação.

O estudo imagiológico do SNC de doentes com LES revela que as áreas cerebrais afectadas incluem regiões do TLCEPT, cuja lesão se correlaciona com o desenvolvimento de depressão⁴⁵. Diversas alterações tem sido reportadas: atrofia cerebral, hiperintensidades da substância branca (SB), enfartes e hemorragias, alterações volumétricas difusas e regionais e distúrbios do metabolismo cerebral regional⁷⁰. Assim, a depressão no LES poderá ter na sua base alterações neuroanatômicas. Suportando esta hipótese, Giovancchini e colaboradores, através de tomografia computadorizada com emissão de positrões (SPECT), demonstraram que doentes com LES e depressão apresentam redução do fluxo sanguíneo cerebral no giro pré-central direito e giro temporal superior esquerdo, comparativamente aos doentes com LES não deprimidos¹⁸. Paralelamente, o estudo do volume cerebral e cerebeloso tem demonstrado que a perda de volume é frequente nos primeiros 4 anos de LESNP sendo independente do uso de corticoterapia em crianças e adolescentes⁷¹. Apesar do grau de perda de volume cerebral ter sido associado à presença de autoanticorpos e à duração de doença, a etiologia destas alterações permanece por esclarecer⁷⁰.

Como referido anteriormente, os anti-NMDAr podem causar perda neuronal por apoptose na amígdala

e no hipocampo^{9,72}. A amígdala está envolvida no processamento de estímulos emocionais e intervém na modulação do comportamento social e elaboração de respostas sociais apropriadas. Em doentes com LES, a disfunção da amígdala pode provocar distúrbios afectivos e psicossociais, com disfunção social, podendo ser responsável por manifestações neuropsiquiátricas englobadas no LESNP.⁷⁰ Por sua vez, a atrofia do hipocampo, frequentemente descrita nestes doentes como consequência do dano inflamatório no SNC e potenciada pela corticoterapia prolongada, correlaciona-se com a duração da doença, dose total de corticosteróides e história de LESNP⁷³. Contudo, a atrofia hipocampal poderá também resultar da acção dos anti-NMDAr sobre estes neurónios. Adicionalmente, as conexões excitatórias entre a amígdala e o hipocampo possibilitam que a lesão de uma destas estruturas provoque disfunção de ambas⁶⁹.

A depressão tem sido associada a lesões isquémicas, em particular no córtex pré-frontal. O termo depressão vascular, sugerido em 1997 pela equipa de Krishnan K., refere-se à associação de factores de risco cardiovascular (FRCV) e presença aumentada de hiperintensidades em ponderação T2 (HT2) na RM com sintomas depressivos⁶⁹. No LES, a presença de anticorpos APL está associada à ocorrência de fenómenos tromboembólicos, incluindo enfartes cerebrais, estando estes correlacionados com manifestações neuropsiquiátricas focais e alterações cognitivas^{7,8,9,13,74}. Adicionalmente, o LES está associado a aterosclerose acelerada e prematura. Os doentes apresentam frequência aumentada dos FRCV convencionais sendo o risco real superior ao calculado pelos critérios de Framingham²⁶. O estudo retrospectivo das alterações imagiológicas presentes ao diagnóstico de LESNP revelou hiperintensidades focais da SB ou SB e SC e hiperintensidades dispersas da SB como achados mais frequentes⁷⁵. As HT2 focais são indicativas de pequenos enfartes ou edema e estão associadas a hipertensão, síndrome anti-fosfolipídico e doença valvular cardíaca^{71,75}. Assim, a presença de HT2, FRCV e anticorpos APL sugere que a doença vascular cerebral pode ser uma causa de depressão em alguns doentes com LES. Estudos correlacionais e etiopatogénicos poderão no futuro confirmar esta associação.

CONCLUSÃO

Inúmeras evidências apontam para a influência de fac-

tores biológicos na génese da depressão em doentes com LES. A elevada prevalência de depressão no início da doença e a sua associação com a elevação de títulos de autoanticorpos e índices de actividade de doença, sugerem que esta possa constituir uma manifestação da disfunção imune e não resultar apenas do seu impacto psicossocial. A favor desta hipótese estão as alterações dos neurotransmissores, disfunções neurofisiológicas e hormonais e alterações neuroanatômicas com implicações no desenvolvimento de depressão, que têm sido demonstradas em doentes com LES. Estudos em modelos animais de Lúpus têm igualmente evidenciado uma relação entre a presença de autoanticorpos e sintomas depressivo-like.

A identificação de causas biológicas para depressão permite avanços significativos no diagnóstico e terapêutica das manifestações neuropsiquiátricas do LES. O conhecimento de mecanismos etiológicos, como a acção de autoanticorpos cérebro-reactivos, possibilita o delineamento de estratégias terapêuticas mais eficazes e específicas. Adicionalmente, a futura identificação dos antigénios cerebrais elucidará sobre os factores e funções neuronais associados a alterações comportamentais.

A clarificação destes mecanismos etiopatogénicos justifica, por um lado, a eficácia verificada, e por outro, a necessidade, da associação de medicação anti-depressiva e anti-psicótica à imunossupressão no âmbito do tratamento das alterações neuropsiquiátricas do LES, nomeadamente das perturbações do humor. Estudos randomizados prospectivos poderão fortalecer esta evidência empírica.

Em suma, apesar dos progressos na detecção das causas biológicas da depressão em doentes com LES, este permanece ainda um campo de investigação desafiador e complexo.

CORRESPONDÊNCIA PARA

Ana Campar
Largo Prof. Abel Salazar,
4099-001, Porto, Portugal
E-mail: anaccampar@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358:929-939
2. Yik-Bun Hoi A. Systemic lupus erythematosus - When to consider and management options. *Australian Family Physician* 2013; 42:696-700
3. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010; 24:841-855
4. Santos MJ, Capela S, Figueira R et al. Caracterização de uma população Portuguesa de Doentes com Lupus Eritematoso Sistémico

- mico. *Act Reum Port* 2007; 32:153-161
5. Mak A, Chun Man Ho R, Sing Lau C. Clinical implications of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Advances in Psychiatric treatment* 2009; 15:451-458
 6. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-490
 7. Rekvig OP, Putterman C, Casu C et al. Autoantibodies in lupus: Culprits or passive bystanders? *Autoimmunity Reviews* 2012; 11:596-603
 8. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Physiopathogenic and Therapeutic Basis. *Reumatol Clin.* 2013; (6):331-333
 9. Popescu A, H. Kao A. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Current Neuropharmacology*, 2011, 9, 449-457
 10. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-2082
 11. Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol* 2009; 19:457-468
 12. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM. Cognitive and Neurologic Status in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Without Major Neuropsychiatric Syndromes. *Arthritis Care & Research* 2008; 59:1639-1646
 13. Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus* 2010; 19:1399-1403
 14. Maes M, Berk M, Goehler L. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Medicine* 2012; 10:66-85
 15. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine* 2013; 11:129-143
 16. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 799-804
 17. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 822-829
 18. Giovacchini G, Mosca M, Manca G, et al. Cerebral Blood Flow in Depressed Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37:1844-1851
 19. Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons. *J Neurooncol* 2012; 109:439-447
 20. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:1361-1367
 21. Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2003;61:104-107
 22. Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Daini S. Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(Suppl1):65-85
 23. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, Fatigue, and Pain in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Relationship to the American College of Rheumatology SLE Neuropsychological Battery. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:628-35
 24. Jump RL, Robinson MR, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: Contributions of Disease Activity, Pain, Depression, and Perceived Social Support. *J Rheumatol.* 2005 32; 1699-705
 25. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2012; 7: 217-227
 26. Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14(Suppl 4):S4
 27. Gao HX, Campbell SR, Cui MH, et al. Depression is an Early Disease Manifestation in Lupus-Prone MRL/lpr Mice. *J Neuroimmunol.* 2009; 207: 45-56.
 28. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, et al. Depression and Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37:2032-2038
 29. Shen B, Tan W, Feng, et al. The Correlations of Disease Activity, Socioeconomic Status, Quality of Life, and Depression/Anxiety in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:270878.
 30. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehensive Psychiatry* 2007; 48:14-19
 31. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732-741
 32. Capuron L, Miller AH. Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications. *Pharmacol Ther.* 2011; 130: 226-238
 33. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27: 24-31
 34. Raison CL, Borisov AS, Majer M, et al. Activation of CNS Inflammatory Pathways by Interferon-alpha: Relationship to Monoamines and Depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 65: 296-303
 35. Rizzo SJS, Neal SK, Hughes Za, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry* (2012) 2, e199
 36. Fragoso-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narváez A, et al. Interleukin-6 and Chemokines in the Neuropsychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56:1242-1250
 37. Sublette ME, Postolache TT. Neuroinflammation and Depression: The Role of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) as a Molecular Pathway. *Psychosom Med.* 2012; 74:668-672
 38. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5:357-373.
 39. Ron de Kloet E, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6:463-475
 40. Kato TA, Hayakawa K, Monji A, Kanba S. Missing and possible link between neuroendocrine factors, neuropsychiatric disorders, and microglia. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7:53
 41. Pace TWW, Miller AH. Cytokines and Glucocorticoid Receptor Signaling: Relevance to Major Depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179: 86-105
 42. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann NY Acad Sci.* 2012; 1261:55-63.
 43. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis.* 2010; 37: 519-533

44. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: Possible interactions in depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 48:268-76
45. Miller AH, Timmie WP. Mechanisms of Cytokine-Induced Behavioral Changes: Psychoneuroimmunology at the Translational Interface Norman Cousins Lecture. *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 149-158
46. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195-205
47. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Medical Hypotheses* 2003; 61:519-525
48. Wichers MC, Koek GH, Robaeya G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon- α -induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular Psychiatry* 2005; 10:538-544.
49. Pertovaara M, Hasan T, Raitala A. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity is increased in patients with systemic lupus erythematosus and predicts disease activation in the sunny season. *Clin Exp Immunol*. 2007;150:274-278
50. Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid Dysregulations and Their Clinical Correlates: From Receptors to Therapeutics. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179:1-18
51. Härle P, Straub RH, Wiest R, et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:51-56.
52. Lawrence DA, Bolivar VJ, Hudson CA, Mondal TK, Pabello NG. Antibody induction of lupus-like neuropsychiatric manifestations. *J Neuroimmunol*. 2007; 182: 185-194.
53. Aranow C, Diamond B, Mackay M. Glutamate Receptor Biology and its Clinical Significance in Neuropsychiatric SLE. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36: 187-201
54. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol* 2012; 259:622-629
55. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies, Cognitive Dysfunction, and Depression in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2505-2514
56. Martinez-Martinez P, Molenaar PC, Losen M, et al. Autoantibodies to neurotransmitter receptors and ion channels: from neuromuscular to neuropsychiatric disorders. *Front Genet*. 2013; 4:181.
57. Kivity S, Katzav A, Arango MT, et al. 16/6-idiotype expressing antibodies induce brain inflammation and cognitive impairment in mice: the mosaic of central nervous system involvement in lupus. *BMC Medicine* 2013; 11:90
58. Lakhan SE, Caro M, Hadzimechalis N. NMDA receptor activity in neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2013; 4:52.
59. Katzav A, Solodov I, Brodsky O, et al. Induction of Autoimmune Depression in Mice by Anti-Ribosomal P Antibodies via the Limbic System *Arthritis Rheum*. 2007; 56:938-948.
60. Gono T, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Discoveries in the pathophysiology of neuropsychiatric lupus erythematosus: consequences for therapy. *BMC Medicine* 2013, 11:91
61. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *JEM* 2007; 204:3221-3234
62. Conti F, Alessandri C, Bompane D, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R366-R372
63. Valesini G, Alessandri C, Celestino D, Conti F. Anti-Endothelial Antibodies and Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1069:118-128
64. Margutti P, Sorice M, Conti F, et al. Screening of an endothelial cDNA library identifies the C-terminal region of Nedd5 as a novel autoantigen in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations. *Arthritis Research & Therapy* 2005; 7:R896-R903
65. Shirai T, Fujii H, Ono M, et al. A novel autoantibody against fibronectin leucinerich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14:R157
66. Ndhlovu M, Preuß BE, Dengjel J, Stevanovic S, Weiner SM, Klein R. Identification of α -tubulin as an autoantigen recognized by sera from patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011; 25: 279-285
67. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhão H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Medicine* 2013; 11:98.
68. Labrador-Horrillo M, Martinez-Valle F, Gallardo E, Rojas-Garcia R, Ordi-Ros J, Vilardell M. Anti-ganglioside antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and neurological manifestations. *Lupus* 2012; 21:611-615
69. Sheline YI. Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain. *Biol psychiatry* 2003; 54:338-352
70. Watson P, Storbeck J, Mattis P, Mackay M. Cognitive and Emotional Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus: Evidence for Amygdala Dysfunct. *Neuropsychol Rev* 2012; 22:252-270
71. Muscal E, Traipe E, De Guzman MM, Myones BL, Brey RL, Hunter JV. Cerebral and Cerebellar Volume Loss in Children and Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinically Acquired Brain Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol* 2010; 37:1768-1775
72. Emmer BJ, van der Grond J, Steup-Beekman GM, Huizinga TWJ, van Buchem MA. Selective Involvement of the Amygdala in Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS Med*. 2006; 3:e499.
73. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LTL, Cenés F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1585-1589
74. Conti F, Alessandri C, Perricone C, et al. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PLoS One*. 2012; 7:e33824
75. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Lessons Learned From Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63:722-732.