

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**PROTEÍNA S100B SÉRICA: ASSOCIAÇÃO COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Carmen Both Schenatto

**Orientador: Prof. Ricardo Machado Xavier
Co-orientador: Prof. João Carlos Tavares Brenol**

Dissertação de Mestrado

2004

Dedico este trabalho a Jaime e Antônio.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Ricardo Machado Xavier e João Carlos Tavares Brenol pela orientação, apoio e motivação durante a realização deste estudo, pelo seu entusiasmo em relação à pesquisa em medicina e pela oportunidade de conviver em um ambiente científico com pessoas com extraordinária formação em Reumatologia.

Ao professor Markus Bredemeier pelas horas de trabalho compartilhadas, pelos valiosos conhecimentos transmitidos e por sua amizade.

Ao professor Diogo Souza por ter me recebido de forma tão gentil no Departamento de Bioquímica da UFRGS.

Ao professor Luis Valmor Cruz Portela (o Roska) pela sua sabedoria, bom humor e capacidade de motivar.

Ao Dr. Adriano Tort e a acadêmica Débora V. Schaf pela contribuição especial na realização deste trabalho.

Ao acadêmico Tiago L. Dedavid e Silva pela sua colaboração e dedicação a este trabalho.

À Dra. Lílian Scussel Lonzetti pela convivência, amizade e apoio recebidos desde os tempos de faculdade.

Aos Drs. Tamara Mucenic, Max Brener, Tatiana Karenini Muller, Karina Gatz Capobianco e Claiton Viegas Brenol pelo apoio e encaminhamento de pacientes.

Às secretárias do Serviço de Reumatologia do HCPA, Juliana Nunes Rios e Leila Krammer, pela sua grande disposição em ajudar.

Aos pacientes do Serviço de Reumatologia do HCPA pela contribuição inestimável à realização deste estudo.

Aos professores, colegas e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas pelo incansável trabalho e aprendizado que me proporcionaram.

Aos meus pais, Thomaz e Eneida, pelos ensinamentos de vida, e ao meu irmão, Flávio, pela sua amizade.

Aos meus amigos, em especial às queridas Luciane e Tatiana, pelo carinho e motivação.

A Jaime, por tornar minha vida maravilhosa, e a Antônio, pela sua doçura.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE QUADROS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
1.INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. Epidemiologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	13
2.2. Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.....	15
2.2.1. Suscetibilidade genética.....	15
2.2.2. Fatores ambientais	16
2.2.3. Auto-antígenos e auto-anticorpos.....	17
2.2.4. Sexo.....	18
2.2.5. Hiperatividade das células T e B.....	18
2.2.6. Defeitos nos mecanismos regulatórios imunológicos.....	19
2.3. Patogênese do lúpus neuropsiquiátrico.....	19
2.3.1. Depósito de imunocomplexos.....	20
2.3.2. Disfunção do plexo coróide.....	21
2.3.3. Auto-anticorpos antineuronais.....	21
2.3.4. Vasculopatia oclusiva.....	24
2.3.5. Toxicidade por aminoácidos.....	26
2.3.6. Citotoxicidade.....	27
2.3.7. Disfunção do sistema neuro-endócrino.....	27
2.4. Manifestações clínicas do lúpus neuropsiquiátrico.....	28
2.4.1. Sistema nervoso central.....	32
2.4.1.1. Desordens psiquiátricas.....	32

2.4.1.2. Déficits cognitivos.....	33
2.4.1.3. Estado confusional agudo.....	34
2.4.1.4. Convulsões.....	35
2.4.1.5. Cefaléia.....	35
2.4.1.6. Síndrome desmielinizante.....	36
2.4.1.7. Desordens do movimento.....	37
2.4.1.8. Mielopatia.....	37
2.4.1.9. Meningite asséptica.....	37
2.4.1.10. Doença cerebrovascular.....	38
2.4.2. Sistema nervoso periférico.....	38
2.4.2.1. Neuropatias cranianas.....	39
2.4.2.2. Polineuropatia periférica.....	39
2.4.2.3. Mononeuropatia única ou múltipla.....	39
2.4.2.4. Miastenia gravis.....	39
2.4.2.5. Desordem autonômica.....	40
2.4.2.6. Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré).....	40
2.5. Diagnóstico das manifestações neuropsiquiátricas.....	41
2.5.1. Exames laboratoriais.....	41
2.5.2. Exames de neuroimagem.....	42
2.5.2.1. Tomografia computadorizada.....	42
2.5.2.2. Tomografia computadorizada com emissão única de fóton (SPECT).....	42
2.5.2.3. Ressonância nuclear magnética.....	43
2.5.2.4. Ressonância magnética por espectroscopia.....	43
2.5.2.5. Imagem por transferência de magnetização.....	44
2.5.2.6. Angiorressonância nuclear magnética.....	44

2.5.3. Eletroencefalograma.....	44
2.6. Tratamento do lúpus neuropsiquiátrico.....	45
2.6.1. Tratamento das manifestações do sistema nervoso central.....	45
2.6.2. Tratamento das manifestações do sistema nervoso periférico.....	48
2.7. Proteína S100.....	48
2.7.1. Propriedades estruturais.....	49
2.7.2. Propriedades funcionais.....	52
2.7.3. Proteína S100B como marcador bioquímico.....	54
3. JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA.....	61
4. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	62
4.1. Objetivo geral.....	62
4.2. Objetivo específico.....	62
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	63
6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....	86
7. VERSÃO DO ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	106
APÊNDICES.....	127
APÊNDICE A – Protocolo de Pesquisa.....	128
APÊNDICE B – Termo de Consentimento.....	136

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACR – *American College of Rheumatology* – Colégio Americano de Reumatologia
- ATPase – adenosina trifosfato sintetase
- AVE – acidente vascular encefálico
- EEG – eletroencefalograma
- GABA – *gamma-aminobutyric acid* - ácido gama-aminobutírico
- GFAP – *glial fibrillary acidic protein* - proteína glial fibrilar ácida
- HLA – *human leukocyte antigens* - antígeno leucocitário humano
- HTLV-I – *human T-cell lymphotropic virus-I* - vírus linfotrófico de células T humanas - I
- IFN – interferon
- IgG – imunoglobulina G
- IL – interleucina
- LES – lúpus eritematoso sistêmico
- LESNP – lúpus neuropsiquiátrico
- MHC – *major histocompatibility complex* - complexo maior de histocompatibilidade
- PCR – parada cardiorrespiratória
- RAGE – *receptor for advanced glycation end products* - receptor para produtos finais da glicação
- RNM – ressonância nuclear magnética
- SAF – síndrome antifosfolipídica
- SNC – sistema nervoso central
- TC – tomografia computadorizada
- TCE – traumatismo crânio-encefálico
- TGF – *tumor growth factor* - fator de necrose tumoral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura de dímero da S100B.....	49
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Diagnóstico diferencial de LESNP.....	29
Quadro 2. Manifestações de LESNP segundo o Colégio Americano de Reumatologia – 1999	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos avaliando a prevalência de lúpus neuropsiquiátrico.....	14
Tabela 2. Frequência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com LES.....	32
Tabela 3. Membros da família S100.....	51

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune com comprometimento inflamatório de múltiplos sistemas. Apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, caracterizadas por evolução crônica com períodos de remissões e exacerbações [1].

A prevalência do LES varia em diferentes populações, ficando em torno de 40 casos por 100.000 pessoas [2]. Um número de indivíduos equivalente ao dos pacientes com diagnóstico estabelecido apresenta uma doença similar ao lúpus (*lupus-like*), contudo ainda sem preencher critérios e, provavelmente, receberão o diagnóstico de LES se permanecerem em observação. Negros e hispânicos são mais suscetíveis à doença e apresentam maior morbidade quando comparados aos brancos [3]. As mulheres são acometidas 3 a 5 vezes mais freqüentemente do que os homens [4].

A patogênese do LES é complexa e provavelmente envolve a interação de múltiplos genes de susceptibilidade com fatores ambientais [5]. Ocorre ativação de linfócitos T e B e a subsequente formação de auto-anticorpos e imunocomplexos, bem como a infiltração de tecidos alvo por linfócitos T e monócitos/macrófagos. As características estruturais e propriedades fisiológicas de muitos auto-anticorpos e imunocomplexos são conhecidas, mas não está claro se as diferenças entre indivíduos saudáveis e pacientes com LES são mais quantitativas ou qualitativas [5].

Entre os fatores etiológicos implicados no desenvolvimento da doença, o sexo feminino é o mais importante [5]. No LES idiopático, a exposição à luz ultravioleta está associada com exacerbações da doença [6]. O papel de substâncias químicas e agentes virais não tem documentação científica [7, 8].

Os pacientes com LES têm manifestações clínicas principais na pele, nos sistemas músculo-esquelético, renal, neurológico, cardiovascular, pulmonar, hematológico e gastrointestinal, além dos sintomas constitucionais [1]. O quadro clínico inicial da doença é, com freqüência decrescente, articular, cutâneo e constitucional (fadiga, febre, mal estar,

emagrecimento) [9]. O LES tem curso crônico, onde qualquer sistema pode ser acometido sem um padrão previsível. A melhora progressiva no prognóstico e sobrevida, bem como na qualidade de vida dos pacientes com LES, é um reflexo da identificação e tratamento da doença em estágios mais iniciais [10]. O envolvimento renal é o fator preditivo mais importante de prognóstico desfavorável [11].

Existe um crescente interesse no envolvimento neuropsiquiátrico do LES, pois tanto o entendimento das diversas apresentações quanto seu diagnóstico representam um desafio ao reumatologista. Lúpus neuropsiquiátrico (LESNP) também tem sido associado a menor sobrevida [12, 13]. As limitações intelectuais e psicológicas, além das situações graves com mortalidade elevada, causam um importante impacto sobre o indivíduo e a sociedade. O LESNP, independente da sua frequência ou gravidade, é subdiagnosticado e pobremente entendido. O sistema nervoso, quando comparado aos demais sistemas, encontra-se em desvantagem no que se refere ao investimento em pesquisas. Uma explicação seria a impossibilidade de acesso ao tecido acometido, o que o diferencia do envolvimento renal, onde estudos com biópsias viabilizaram avanços valiosos no entendimento da glomerulonefrite lúpica. Este cenário é bastante motivador da busca de alternativas viáveis e fidedignas para o diagnóstico e classificação do LESNP.

Recentemente, em estudo piloto realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi descrita elevação de níveis séricos da proteína astrogliar S100B em pacientes com LESNP [14]. O uso desta proteína como marcador bioquímico de dano no sistema nervoso central (SNC) vem sendo sugerido em diferentes afecções neurológicas. O presente estudo visa a melhor estudar as concentrações séricas da proteína S100B em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com e sem envolvimento neuropsiquiátrico, utilizando uma amostragem maior. Desta forma, teremos uma compreensão melhor da potencial utilidade clínica deste marcador bioquímico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia do lúpus eritematoso sistêmico

Os relatos avaliando a prevalência do LES têm variabilidade elevada na literatura, incluindo desde valores baixos, como 17 por 100.000 pessoas na Nova Zelândia [3], até valores bem mais elevados, como 42 por 100.000 pessoas na Suécia [16]. Os prováveis motivos para esta variabilidade são as diferenças nas metodologias empregadas nos diversos estudos, bem como potenciais diferenças populacionais e ambientais. Dois estudos, originados nos Estados Unidos e Suécia, utilizaram registros hospitalares para o diagnóstico dos casos, encontrando resultados similares de prevalência em torno de 40 casos em 100.000 pessoas [2, 16].

Dados internacionais demonstram que a incidência de LES triplicou nas últimas décadas. Entre 1950 -1979 o índice encontrado era de 1,5 por 100.000 pessoas/ano, aumentando para 5,56 entre 1980 -1992 [10]. O maior número de casos identificados certamente tem relação com a melhora na avaliação diagnóstica e identificação da doença, principalmente em suas formas mais sutis.

Embora a morbidade relacionada ao LES permaneça elevada, dados referentes à sobrevida em 5 anos têm refletido uma evolução significativa, crescendo de 51% na década de 1950 para 88% nos estudos recentes [17]. A mortalidade devido ao LES apresenta um padrão bimodal, com um primeiro pico no início da doença dentro do primeiro ano após o diagnóstico, provocado pelas complicações diretas e por infecções, e um segundo pico mais tardio, em média 8 anos após o diagnóstico, causado por complicações vasculares [18]. Rosner *et al* [12] relataram, em um estudo multicêntrico, a etiologia de 222 mortes devido ao LES, em que 31% foram atribuídas ao comprometimento sistêmico da doença e 33% à infecção. Envolvimento renal e do SNC foram as principais causas de óbito relacionado ao LES. Em publicação recente de uma grande amostra brasileira, as taxas de sobrevida em 5 e 20 anos foram, respectivamente, 88% e 75%. As principais causas de mortalidade foram

sepsis (43,1%) e insuficiência respiratória (24,1%). Os fatores prognósticos para o óbito foram, ao diagnóstico da doença: a ausência de sintomas gerais, a presença de nefrite, a presença de hipertensão arterial sistêmica, a presença de acidente vascular cerebral e a presença de plaquetopenia. Durante a evolução da doença, as variáveis associadas ao óbito foram: a ausência do uso de antimaláricos, a presença de infecções, o uso de pulsoterapia com corticóide e com ciclofosfamida. O acometimento neuropsiquiátrico não diminuiu a sobrevida, embora a presença de convulsões tenha mostrado uma leve tendência para um pior prognóstico (19).

A frequência das alterações neurológicas e psiquiátricas varia muito na literatura (18-83%), provavelmente devido às diferenças na seleção de pacientes, na avaliação e na classificação dos quadros clínicos encontrados. A tabela 1 demonstra os resultados de vários estudos, incluindo dados de uma grande amostra de pacientes da população brasileira.

Tabela 1. Estudos avaliando a prevalência de lúpus neuropsiquiátrico

Referências	Ano	No.de pacientes	LESNP(%)
Dubois e Tuffanelli [1]	1964	520	25
Gibson e Myers [20]	1975	80	51
Tan <i>et al</i> [21]	1978	110	40
Abel <i>et al</i> [22]	1980	180	43
Hochberg <i>et al</i> [23]	1985	150	83
Sibley <i>et al</i> [24]	1992	266	18
Futrell <i>et al</i> [25]	1992	91	69
West <i>et al</i> [26]	1995	196	21
Lindal <i>et al</i> [27]	1995	65	49
Rood <i>et al</i> [28]	1999	191	20
Brey <i>et al</i> [4]	2002	128	80
Appenzeller e Costallat [29]	2003	527	75

2.2. Patogênese do lúpus eritematoso sistêmico

No LES, o dano tecidual é mediado por auto-anticorpos, imunocomplexos, células T auto-reativas, citocinas e outras moléculas pró-inflamatórias, como radicais livres e produtos da ativação do complemento. A característica principal nos indivíduos que desenvolvem a doença é a disfunção na regulação da produção e eliminação dos auto-anticorpos, imunocomplexos e células T ativadas [5].

Vários fatores estão envolvidos na etiologia do LES. A seguir, uma discussão sobre os aspectos considerados atualmente como os mais importantes.

2.2.1. Suscetibilidade genética

A agregação familiar do LES está documentada em estudos [30] com resultados demonstrativos de uma forte evidência para a predisposição hereditária nesta desordem imunológica. Estudos em gêmeos monozigóticos demonstram um índice de concordância variando entre 24% a 58%, comparado a 2% a 5% em gêmeos dizigóticos [31].

Em um pequeno percentual de pacientes um único gene causa a suscetibilidade. Praticamente todos indivíduos homozigóticos para deficiência de C1q, um componente inicial do complemento, desenvolvem LES. Cerca de 50% dos indivíduos com deficiência homozigótica de C2 evolui para síndromes similares ao LES, enquanto deficiências completas ou parciais de C4 predispõem à doença [32].

Os genes do antígeno leucocitário humano (HLA) desempenham uma clara ação na suscetibilidade das doenças auto-imunes e têm sido estudados no LES. A presença dos genes de classe II do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) HLA-DR2 e HLA-DR3 aumenta em três vezes o risco de desenvolver a doença. Em diferentes populações as associações clínicas podem diferir. O MHC de classe II pode estar mais fortemente associado a determinados auto-anticorpos do que às manifestações clínicas. Estudos demonstraram que a associação do HLA-DR3 com a presença combinada de anti-Ro/SS-A

e anti-La/SS-B ocorre freqüentemente em pacientes com início da doença em idade avançada, enquanto que a associação do HLA-DR2 com anti-Ro/SS-A na ausência de anti-La/SS-B é encontrado em pacientes jovens [23, 33]. Brenol *et al* demonstraram, em estudo realizado no HCPA com pacientes com LES, uma forte associação com HLA-DR3, presente em 72% dos casos [34]. Esta associação foi ainda mais significativa naqueles pacientes que apresentavam anti-dsDNA reagente (91%, $p=0,0001$). Sob o ponto de vista clínico, o HLA-DR3 teve associação com nefrite e fenômeno de Raynaud.

Freqüência aumentada dos alelos HLA-DR7, DR4 e DRw53 foi descrita na síndrome antifosfolipídica (SAF) primária e secundária ao LES [35]. Vários alelos de classe II têm sido implicados na associação com os anticorpos anti-Sm (haplótipo HLA-DR2, DQw6 em negros), e anti-RNP (HLA-DR4 e DQw8 em caucasóides e HLA-DQw5 em negros) [36]. A associação de anticorpos anti-dsDNA com HLA-DR3, DR2 e DR7 foi relatada [37].

Os dados relatados acima, combinados com recentes descrições de associações com diversos polimorfismos, especialmente em genes relacionados à resposta imune, indicam que o LES surge na presença de susceptibilidade multigênica, onde cada gene é responsável por uma pequena inadequação da resposta imune e regulatória, ou mesmo pelo aumento da expressão ou exposição dos auto-antígenos alvos em determinados tecidos. Esta hipótese também é sustentada por achados em estudos com modelos murinos [38].

2.2.2. Fatores ambientais

Apesar da etiologia viral ser atrativa, em especial as associações com os vírus Epstein-Baar e citomegalovírus, não existe evidência científica definitiva para comprovação desta hipótese [7].

Um fator ambiental químico é indiscutível na síndrome de lúpus induzido por medicamentos, mais comumente por hidralazina, procainamida, e isoniazida. Entretanto, no lúpus idiopático nenhuma evidência confirma a associação inequívoca com substâncias químicas, hábitos dietéticos ou implantes de próteses mamárias [8].

A luz ultravioleta, especialmente UVB, causa exacerbações da doença, não estando claramente associada com o surgimento da doença. Sua ação na pele altera a localização e estrutura química do DNA, assim como a exposição às células do sistema imune de auto-antígenos intracelulares, como o Ro/SS-A e RNP [6].

2.2.3. Auto-antígenos e auto-anticorpos

Níveis elevados de anticorpos antinucleares no soro de pacientes com LES estão presentes em mais de 98% dos casos, sendo que anticorpos contra DNA de dupla hélice (dsDNA) são raramente encontrados em outras doenças. Os pacientes com LES podem produzir tipos diferentes de auto-anticorpos contra antígenos intra e extracelulares. Muitos auto-anticorpos podem ser usados como marcadores da presença de determinadas manifestações clínicas. Assim, o anti-dsDNA é marcador de nefrite lúpica, o anti-Ro/SS-A de envolvimento cutâneo e o anti-U1RNP de fenômeno de Raynaud [39]. Alguns auto-anticorpos, como anti-dsDNA, antifosfolipídeos, antineuronais, anti-Ro/SSA, antieritrócitos, antilinfócitos e antiplaquetas, são anticorpos que reconhecidamente apresentam ação patogênica direta.

A apoptose, ou morte celular programada, parece ser uma importante indutora da formação de auto-anticorpos no LES [40]. Durante o processo de apoptose, antígenos intracelulares migram do citoplasma até a membrana celular. Nesta posição, antígenos usualmente crípticos são expostos e podem ativar a resposta imune na presença de linfócitos T auto-reativos. Muitos auto-antígenos têm sido descritos nesta situação, tais como o Ro/SSA, nucleossoma e U1-RNP. Bave *et al* demonstraram que células apoptóticas, originadas de pacientes com leucemia mielóide, quando combinadas à imunoglobulina G (IgG) de pacientes lúpicos, induzem a produção de interferon (IFN)- α . A capacidade das imunoglobulinas de induzirem a produção de IFN- α está associada à presença de antirribonucleoproteínas, mas não claramente à presença de anti-dsDNA [41].

2.2.4. Sexo

Em todas populações o predomínio do sexo feminino é evidente no LES. Em vários mamíferos, as fêmeas têm uma formação de anticorpos mais vigorosa após a imunização, quando comparada aos machos. O sexo feminino pode ser um fator relacionado à hiperatividade de células T e B [5]. O metabolismo dos hormônios sexuais é anormal em alguns pacientes com LES. Em modelos animais foi demonstrado que o estradiol pode comprometer a tolerância das células B, induzindo um fenótipo similar ao lúpus. Adicionalmente, o tratamento com estradiol resultou em elevação dos títulos de anti-dsDNA e depósitos de imunoglobulinas nos glomérulos renais [42].

2.2.5. Hiperatividade das células B e T

São vários os possíveis mecanismos causadores de hiperatividade das células T e B [5]. A persistência de auto-antígenos expostos durante um processo de apoptose alterado tem sido apontada como um dos fatores principais na ativação sustentada das células T e B. Além disso, os linfócitos B podem atuar como células apresentadoras de antígenos às células T. Existe ainda o processo de ativação sustentada por espalhamento do epítipo (*epitope spreading*), onde um único antígeno inicia a resposta imunológica que, na ausência de mecanismos regulatórios normais, envolve progressivamente um número maior de especificidades de células T e B [43].

O aumento da expressão de moléculas ativadoras na superfície celular também pode contribuir na hiperatividade dos linfócitos. Células apresentadoras de antígenos ativadas e linfócitos B expressam quantidades elevadas de receptores HLA de classe II que podem ativar as células T auxiliares. Linfócitos de pacientes com LES também expressam níveis altos de CD40L na superfície, podendo resultar em mais ativação celular e síntese de imunoglobulinas [5].

A fosforilação anormal de múltiplos substratos da cascata de ativação intracelular podem, adicionalmente, estimular a síntese de produtos de ativação celular como citocinas e imunoglobulinas em ambos linfócitos B e T [44].

Tanto em modelos murinos, quanto em pacientes com LES, foram identificadas células T com múltiplos fenótipos de superfície mediando ajuda para produção de auto-anticorpos. Participam as clássicas células T $CD4^+CD8^-$, mas também as $CD4^-CD8^+$ e as células duplo-negativas ($CD4^-CD8^-$) [45].

Os defeitos na produção de citocinas podem estar diretamente relacionados às funções exacerbadas dos linfócitos. São identificadas anormalidades na produção de interleucina (IL) -2 necessária para atividade regulatória das células T, ausência de fator transformador de crescimento (TGF) $-\beta$ para mediar supressão e produção excessiva de IL-6 e IL-10 para promover maturação de células B e secreção de imunoglobulinas [5].

2.2.6. Defeitos nos mecanismos regulatórios imunológicos

Tanto em humanos, quanto em modelos murinos, defeitos na eliminação de imunocomplexos são encontrados. Nesta função, a ação dos receptores Fc γ e CR1 foi ressaltada pela associação de predisposição ao LES com a presença de alelos do FcR com déficit de ligação à IgG, assim como de mutações nos alelos CR1. Anormalidades na inibição da produção de novos anticorpos, por defeitos na ligação cruzada dos receptores de célula B com receptores Fc e na indução da rede antiidiotípica são descritas [46].

2.3. Patogênese do lúpus neuropsiquiátrico

A patogênese da disfunção do SNC no LES não é bem conhecida. O hábito de designar LESNP como “cerebrite lúpica” ou “vasculite do SNC” causou nos anos passados a associação indevida entre envolvimento do SNC e vasculite. Johnson e Richardson [47] realizaram um estudo *postmortem* de 24 pacientes com LESNP, encontrando anormalidades ao exame anatomopatológico em 80% dos casos. Os principais achados foram microinfartos multifocais e aumento de células microgliais pericapilares. Os autores descreveram alterações destrutivas e proliferativas nas arteríolas e capilares, contudo não consideraram

vasculite verdadeira como um fator relevante. Características desta vasculopatia são hialinização das arteríolas mesangiais, subcorticais e corticais, infiltrado linfocítico perivascular, proliferação endotelial, trombose, espessamento da parede capilar e, raramente, vasculite. Vasculite com células inflamatórias dentro da parede vascular foi encontrada em apenas 3 das 24 autópsias. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos subseqüentes [48-50].

Os estudos anatomopatológicos coincidem em vários aspectos importantes. Nenhum deles aponta um achado típico ou lesão patognomônica do LESNP, e as alterações degenerativas e proliferativas dos pequenos vasos cerebrais não podem ser diferenciadas daquelas encontradas na encefalopatia hipertensiva. Ainda, as manifestações clínicas neuropsiquiátricas não podem ser explicadas na sua totalidade pelos achados patológicos. Particularmente, os pacientes com alterações difusas podem ter autópsia pouco ou nada alterada [51].

A patogênese do LESNP pode envolver diversos mecanismos ocorrendo de maneira isolada ou conjuntamente: depósito de imunocomplexos, disfunção do plexo coróide, ação direta de auto-anticorpos antineuronais, vasculopatia oclusiva, toxicidade por aminoácidos, citotoxicidade e disfunção do sistema neuro-endócrino [51].

2.3.1. Depósito de imunocomplexos

Em modelos animais foi evidenciado que a barreira hematoencefálica pode ficar alterada na presença de imunocomplexos, permitindo o ingresso de auto-anticorpos produzidos sistemicamente, com possível prejuízo da função neuronal [52]. A falha da barreira hematoencefálica em pacientes com LESNP tem sido relatada, com achados de aumento da produção intratecal de IgG quando comparado a pacientes com LES sem envolvimento clínico do SNC [53].

2.3.2. Disfunção do plexo coróide

O plexo coróide possui um leito capilar fenestrado e células gliais com receptores para imunocomplexos, características que o diferenciam da barreira hematoencefálica [52]. Análises *postmortem* demonstraram depósitos de gamaglobulinas no plexo coróide de pacientes com LESNP. Após a adição de DNAase foi sugerido que o antígeno responsável pela ligação de alguns imunocloplexos é composto de DNA [54]. Estas alterações poderiam comprometer as propriedades de secreção e transporte do plexo coróide ou resultar em liberação de citocinas no SNC. Contudo a relevância patogênica destes achados ainda não foi esclarecida.

2.3.3. Auto-anticorpos antineuronais

Estudos em modelos animais demonstraram alterações comportamentais e convulsões após infusão venosa de anticorpos contra constituintes cerebrais [55]. Muitos auto-anticorpos reacionais às células neuronais já foram descritos no soro ou líquido de pacientes com LES. Alguns anticorpos antineuronais podem ser gerados a partir de antígenos neuronais liberados do tecido cerebral. Normalmente, a barreira hematoencefálica previne o contato direto dos anticorpos antineuronais com o tecido cortical, mas esta barreira pode ser lesada nos locais de microinfartos, permitindo o influxo dos anticorpos séricos. Um mecanismo adicional seria a facilitação do transporte de imunoglobulinas séricas para o líquido devido à presença de isquemia (sem infarto) e dos níveis aumentados de serotonina dos trombos plaquetários [51].

Investigadores encontraram anticorpos antineuronais de classe IgG no líquido de mais de 90% dos pacientes com LESNP, mas em menos de 10% dos pacientes com LES sem envolvimento do SNC [26, 56]. Eles podem ser divididos em anticorpos linfocitotóxicos com reação cruzada ao tecido cerebral e anticorpos neuronais com reatividade contra antígenos da membrana ou componentes citoplasmáticos dos neurônios [56-59]. Como os estudos histopatológicos não mostram morte celular, é provável que os auto-anticorpos ligados às

estruturas de superfície neuronal prejudiquem a função celular, interferindo na habilidade das células de responderem ou propagarem os sinais neuronais [60].

Auto-anticorpos com reatividade à membrana celular (como anticorpos contra eritrócitos, linfócitos e plaquetas) são identificados no LES, sendo responsáveis pelas alterações hematológicas freqüentemente presentes [61]. Reações cruzadas entre anticorpos linfocitotóxicos e o tecido cerebral foram descritas inicialmente por Bluestein e Zvaifler [62]. Em 1979, Bluestein demonstrou pelo menos seis diferentes anticorpos com especificidade a antígenos de superfície neuronal [63]. Associações de déficits visuais e cognitivos com anticorpos linfocitotóxicos já foram descritas no LESNP, inclusive em pacientes brasileiros [57, 64, 65]. Contudo, também existe relato de não haver diferença na expressão destes anticorpos em pacientes lúpicos com e sem envolvimento neuropsiquiátrico [58]. Variações metodológicas dos estudos podem justificar estes resultados divergentes.

Auto-anticorpos contra antígenos da membrana neuronal foram descritos no soro de pacientes com LESNP [66], assim como no líquido [56]. Estudos clínicos sugerem que LESNP em atividade tem melhor correlação com níveis elevados de anticorpos antineuronais no líquido do que no soro. Tanto a passagem dos anticorpos através da barreira hematoencefálica quanto a síntese *in situ* pelas células B dentro do SNC contribuem para a elevação da concentração líquórica [56]. A maioria dos estudos usou células da linhagem do neuroblastoma como substrato. Existem dúvidas quanto à presença destes antígenos tumorais nas células cerebrais. A diversidade antigênica é grande. Alguns estudos demonstraram auto-anticorpos com reatividade a antígenos neuronais com 50 kDa [67], não ficando claro se estes seriam similares aos anticorpos linfocitotóxicos com reatividade em 50 –52 kDa [68, 69]. Outro estudo aponta um antígeno com 97 kDa presente em células neuronais reconhecido pelo soro de pacientes com LES [58]. Denburg *et al* [70] descrevem, em um estudo prospectivo, a associação de anticorpos antineuronais IgG séricos e disfunção cognitiva em 97 pacientes com LES. Sua ação na patogênese de psicose por LES [61] e em desordens graves, como convulsões [67], já foi sugerida.

Elevação dos níveis de anticorpos antineuronais no líquido tem sido relatada em pacientes com manifestações difusas do SNC [26, 56].

Anticorpos contra componentes intracitoplasmáticos das células neuronais já foram descritos no soro e líquido dos pacientes com LES e incluem anti-P ribossomal [71], anticorpos antineurofilamento [72], anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B [73]. Como os anticorpos anti-Ro/SS-A podem causar bloqueio cardíaco, sua interferência em processos celulares é aceita. Estes anticorpos contra componentes intracitoplasmáticos poderiam entrar nas células neuronais por um mecanismo não conhecido ou poderiam reagir com antígenos da membrana neuronal expressando epítopos da proteína P ou de neurofilamento. Em 1985, dois grupos de investigadores [74, 75] identificaram independentemente as fosfoproteínas ribossomais, P0 (38 kDa), P1 (19 kDa) e P2 (17 kDa), localizadas na subunidade maior (60S) dos ribossomas eucarióticos. Anticorpos anti-P reagem com pelo menos um epítipo comum às três proteínas, correspondente a um único determinante antigênico presente na seqüência de 22 aminoácidos carboxiterminais [76]. Os antígenos dos anticorpos anti-P são citoplasmáticos, sendo que um estudo demonstrou *in vitro* a inibição da síntese de proteínas quando estes anticorpos foram adicionados a um sistema sintetizador protéico ou a células intactas. A inibição foi reversível com a adição de ribossomas [77]. Estes achados sugerem que a disfunção cerebral pode ser causada por interferência na síntese protéica. O mecanismo pelo qual os anticorpos anti-P entram nas células ainda não é claro. Schneebaum *et al* [78] sugeriram que os anticorpos anti-P causam desordens psiquiátricas devido a uma reação cruzada com antígeno de membrana cerebral. Contudo, não foram encontradas proteínas do tecido cerebral com homologia ao epítipo da proteína P. Relatos de expressão de epítopos da proteína P na superfície de células neuronais sugerem a possibilidade dos anticorpos anti-P exercerem um efeito direto na função das células. Bonfá *et al* demonstraram em 1987, num estudo retrospectivo, a associação altamente específica dos anticorpos anti-P ribossomais séricos e psicose lúpica [79]. Estudos posteriores mostraram resultados controversos sobre a correlação clínica destes anticorpos. Alguns autores identificaram uma associação significativa entre os anticorpos anti-P e a presença

de psicose ou depressão grave causadas pelo LES [76, 78, 80], contudo outros não confirmaram estes achados [71, 81]. Conclusões comuns a todos os estudos foram a especificidade dos anticorpos anti-P ribossomais ao LES e sua ausência em psicose e depressão causadas por outras doenças [76]. Já anticorpos contra proteínas do neurofilamento, constituintes do citoesqueleto das células neuronais, não são específicos para o envolvimento neuropsiquiátrico, podendo ocorrer também em doenças como Alzheimer e Creutzfeldt-Jakob [72].

2.3.4. Vasculopatia oclusiva

A lesão mais freqüentemente associada à oclusão vascular é uma vasculopatia não-inflamatória com marcada proliferação endotelial, fibrose obliterativa da íntima, trombose e, ocasionalmente, infiltrado linfocítico perivascular. Alguns autores têm sugerido que estas lesões seriam o resultado de vasculite prévia ou representariam uma resposta das arteríolas cerebrais aos depósitos de imunocomplexos [51]. Todavia, a semelhança destes achados com as alterações observadas nos pacientes com anticorpos antifosfolípídeos sugere seu papel na fisiopatogenia [82]. Os anticorpos antifosfolípídeos foram originalmente descritos em 1983 [83], quando a associação entre pacientes lúpicos apresentando fenômenos trombóticos e trombocitopenia com o anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina (classes IgG, IgM e IgA) foi demonstrada. As manifestações neurológicas da SAF primária ou secundária são conseqüências de pequenos infartos causadores do dano focal do SNC. Os achados histopatológicos são fibrose obliterativa do lúmen arterial, hiperplasia endotelial proeminente, lâmina elástica interna preservada e ausência de infiltrado vascular inflamatória, de necrose fibrinóide ou dilatação aneurismal [82]. Pierangeli *et al* demonstraram *in vivo*, utilizando um modelo animal de microcirculação, a trombogenicidade dos anticorpos anticardiolipina através do estímulo à adesão de leucócitos ao endotélio e, *in vitro*, o aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície vascular [84]. Uma outra possível explicação para o espessamento endotelial seria a elevação dos níveis plasmáticos do fator de von Willebrand estimulada por IL-1, auto-anticorpos,

imunocomplexos e IgG presentes no soro de pacientes com LES [85]. Proteínas plasmáticas, como β 2-glicoproteína I e protrombina, ambas com alta afinidade por fosfolípidos com carga negativa, podem aderir à superfície lipídica das células endoteliais, expondo novos epítomos e perpetuando a resposta imune. Testes imunohistoquímicos usando anticorpos monoclonais demonstraram a presença de CD 31 (células endoteliais), antígeno do fator VIII, e CD 61 (glicoproteína IIIa de membrana plaquetária) nos vasos espessados, indicando a incorporação de fragmentos de plaquetas no trombo [86]. Evidências histopatológicas sugerem que a elevação dos níveis de anafilotoxinas (C3a e C5a) no plasma contribuem para a vasculopatia encontrada em pacientes com comprometimento agudo do SNC [87].

Em pacientes com LESNP de longa evolução, as anormalidades dos pequenos vasos cerebrais podem estar relacionadas aos microinfartos encontrados [47, 48, 86]. Recentemente, foi demonstrada a ação de anticorpos antifosfolípidos purificados do soro de pacientes com SAF na permeabilização e despolarização de sinaptoneurossomas cerebrais de murinos, sugerindo a capacidade destes anticorpos em alterar a função neuronal por ação direta nos terminais nervosos [88]. Esta seria uma justificativa para as manifestações não trombóticas associadas à presença dos anticorpos antifosfolípidos. Harris *et al* [89] descreveram, na década de 1980, a primeira correlação dos anticorpos antifosfolípidos com manifestações focais e convulsões em pacientes com LESNP. Posteriormente, o grupo de Hughes observou a presença destes anticorpos em 55% dos pacientes com LESNP e em apenas 20% daqueles sem manifestações neuropsiquiátricas ($p < 0,001$) [90]. As manifestações clínicas mais frequentemente associadas são acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e acidente isquêmico transitório (AIT). Coréia, demência, enxaqueca, disfunção cognitiva, mielite transversa, convulsões, trombose venosa cerebral e síndrome da artéria espinhal anterior também têm sido associados [91-93]. Outras causas da vasculopatia oclusiva são a ativação de células inflamatórias pelas anafilatoxinas C3a e C5a, resultando em leucotrombose e embolia de origem cardíaca, como nas vegetações de Libman-Sacks [51].

Microhemorragias são identificadas, freqüentemente, enquanto que hemorragias maiores, subaracnoideas, intracerebrais e subdurais, ocorrem em 0,4 a 7% dos pacientes com LESNP [91]. Vários casos de aneurisma de Berry foram descritos no LES, no entanto não está definido se são mais freqüentes nos pacientes com LES do que na população em geral [95].

2.3.5. Toxicidade por aminoácidos

Recentemente, DeGiorgio *et al* identificaram a reação cruzada dos anticorpos anti-dsDNA com o subtipo NMDA (N-metil-D-aspartato) de receptores com ligação ao glutamato [96]. Esta reação cruzada induz dano da célula neuronal. Usando uma biblioteca de peptídeos expressos em fagos, estes investigadores haviam observado previamente uma reação cruzada do anti-dsDNA com o pentapeptídeo Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tir-Ser/Gli. Uma seqüência consensual é encontrada no domínio extracelular dos receptores NMDA NR2a e NR2b em humanos e murinos. Estes receptores são importantes no processo de aprendizagem e na memória. Antagonistas sintéticos com ligação aos receptores NR2 funcionam como um agente psicomimético e causam alucinações e paranóia. Um anticorpo monoclonal contra este pentapeptídeo causou dano neuronal após injeção direta no hipocampo de modelos animais, bem como induziu apoptose em cultura de células neuronais. Anticorpo anti-dsDNA de quatro pacientes com LES, selecionados para reatividade com o pentapeptídeo, produziu efeitos similares. O dano neuronal parece estar relacionado à estimulação do receptor NMDA, semelhante ao visto na toxicidade por aminoácidos excitatórios. Os autores também encontraram anticorpos com as mesmas características no líquido de um paciente com LES e disfunção cognitiva. Baseado nestes achados, foi proposta uma nova via de dano neuronal no LES, que poderia explicar parte da variabilidade nos sintomas.

2.3.6. Citotoxicidade

Citocinas também parecem estar envolvidas no desenvolvimento ou manutenção das alterações do lúpus neuropsiquiátrico. Pacientes com LESNP ativo podem apresentar elevação nos níveis de quininas [97], interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) [98, 99] e IFN- α no líquido [100]. A IL-1 tem ações no dano e reparo de células neuronais, causa liberação de neurotransmissores e através da prostaglandina E, leva à liberação do hormônio liberador da corticotropina no hipotálamo. A IL-6 pode estimular a diferenciação de células B no SNC e tem as mesmas ações da IL-1 no hipotálamo. As citocinas na circulação sistêmica podem alterar o hipotálamo, causando prejuízo da barreira hematoencefálica e ou da microvasculatura cerebral e levando à expressão e ativação das moléculas de adesão [51]. Estes efeitos podem facilitar o recrutamento de linfócitos ativados, monócitos e macrófagos para o tecido cerebral através da barreira hematoencefálica. Achados em modelos animais [98] demonstraram a piora da doença auto-imune causada pela ação de interferons. A observação dos efeitos colaterais no SNC, em particular psicose, de pacientes em uso de interferon para tratamento de hepatite viral e câncer [102] enfatiza a hipótese de seu papel patogênico no LESNP. Contudo, ainda não existe um consenso quanto ao papel etiopatogênico das citocinas no LES.

2.3.7. Disfunção do sistema neuro-endócrino

A ativação do sistema imunológico no LES pode resultar numa exposição crônica ao estresse, com excitação persistente do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e sistema noradrenérgico. Elevações sustentadas dos níveis de glicocorticóides podem levar à atrofia do hipocampo, com diminuição da memória [103]. Cortisol em excesso também diminui a recaptação de glutamato nas sinapses, causando a elevação dos níveis de glutamato, com possível dano neuronal mediado por toxicidade de aminoácidos excitatórios [104]. O glutamato é o aminoácido excitatório com ação neurotransmissora mais relevante no cérebro. Tem importância em várias funções do SNC, mas sua produção em excesso pode resultar em influxo aumentado de água e íons com carga positiva, causando edema, dano e

até morte das células neuronais. Os neurônios do hipocampo são os mais vulneráveis à toxicidade dos aminoácidos excitatórios. Este mecanismo causador de desordens neurológicas ainda não foi bem estudado no LES [105].

2.4. Manifestações clínicas do lúpus neuropsiquiátrico

O primeiro relato de desordens do SNC data de 1875, quando Hebra e Kaposi descreveram cefaléia, delírio e coma em pacientes com diagnóstico de LES [51]. As manifestações do LESNP apresentam um amplo espectro, abrangendo alterações do sistema nervoso central, periférico e autonômico e síndromes psiquiátricas. O mesmo indivíduo pode ser acometido por uma única ou várias desordens neuropsiquiátricas [106].

Os eventos do sistema nervoso podem ser categorizados em difusos e focais. As manifestações difusas representam uma disfunção global do SNC, tais como: convulsões, estado convulsional agudo e disfunção cognitiva. O envolvimento focal inclui neuropatias cranianas e periféricas, desordens do movimento, mielite transversa e doença cerebrovascular [107]. A apresentação clínica pode ser abrupta ou insidiosa e seu surgimento pode preceder, ocorrer concomitantemente ou algum tempo após o início da doença, coincidindo ou não com os períodos de atividade em outros órgãos [108].

Além do envolvimento do LES, outras causas de dano do sistema nervoso devem ser consideradas, já que não é rara a presença de comorbidades (quadro 1) [106]. Em qualquer das síndromes neuropsiquiátricas estas situações devem ser claramente afastadas para o estabelecimento de um diagnóstico de LESNP. As únicas manifestações clínicas neuropsiquiátricas que fazem parte dos critérios diagnósticos são convulsão e psicose [109, 110].

Quadro 1. Diagnóstico diferencial de LESNP [106]

Deficiência de vitamina B12
Diabetes
Distúrbios hidroeletrolíticos
Distúrbios metabólicos (uremia, feocromocitoma, hiper e hipotireoidismo)
Doença psiquiátrica ou neurológica prévia
Efeitos colaterais de medicamentos
Encefalopatia hipertensiva
Estressor psicossocial grave
Infecções do SNC ou septicemia
Neoplasia do SNC
Sarcoidose
Síncope cardiovasculares
Trauma crânio-encefálico
Uso de substâncias psicotrópicas ou síndrome de abstinência

Historicamente, as alterações do LESNP são agrupadas em neurológicas ou psiquiátricas. Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta ambos envolvimento. Esta diversidade nas formas de apresentação dificulta o diagnóstico e a investigação clínica. Uma definição consensual do LESNP e uma nomenclatura mais precisa seriam importantes neste sentido. Na última década, dois sistemas de classificação do LESNP foram propostos. O primeiro, estabelecido em 1990 por Singer e Denburg, consiste em uma lista de 29 síndromes ordenadas conforme sua importância no diagnóstico de LES [111]. O segundo foi apresentado em 1999 pelo Comitê de Pesquisa do Colégio Americano de Reumatologia (“American College of Rheumatology” - ACR) com o objetivo de construir uma nomenclatura padronizada [106] (quadro 2).

Quadro 2. Manifestações de LESNP segundo o Colégio Americano de Reumatologia–1999
[106]

A. Sistema nervoso central

1. Meningite asséptica
2. Doença cerebrovascular
3. Síndrome desmielinizante
4. Cefaléia (incluindo enxaqueca e hipertensão intracraniana benigna)
5. Desordem do movimento (coréia)
6. Mielopatia
7. Desordens convulsivas
8. Estado confusional agudo
9. Desordem de ansiedade
10. Disfunção cognitiva
11. Desordem do humor
12. Psicose

B. Sistema nervoso periférico

1. Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré)
2. Desordem autonômica
3. Mononeuropatia (múltipla ou única)
4. Miastenia gravis
5. Neuropatia craniana
6. Plexopatia
7. Polineuropatia

Uma modificação da classificação do ACR foi recentemente proposta por Jennekens e Katter [112]. Nesta proposta, a nomenclatura foi baseada apenas nos aspectos clínicos, evitando-se misturar dados etiológicos e ou patogênicos. Algumas síndromes que haviam sido agrupadas na classificação do ACR foram separadas.

Apesar de existirem críticas, principalmente no sentido de não haver correlação com mecanismos etiopatogênicos, a nova nomenclatura e definição de casos proposta pelo ACR

tem sido adotada mundialmente nos estudos recentes. A comparação da frequência das manifestações de LESNP nas publicações anteriores e posteriores ao surgimento desta nova classificação é praticamente inviável, pois as diferenças metodológicas são muito comprometedoras. De uma maneira geral, os envoltimentos mais brandos, tais como: cefaléia leve a moderada, disfunção cognitiva e distúrbios psiquiátricos leves, eram excluídos nos estudos anteriores a 1999, com conseqüente menor registro de prevalência de LESNP.

As prevalências das diversas síndromes englobadas pelo LESNP foram descritas em alguns estudos recentes (tabela 2). A elevada concordância entre os relatos confirma a reprodutibilidade da classificação do ACR (1999). Appenzeller e Costallat [108] descreveram, em uma amostra de 527 pacientes brasileiros com LES, o achado de pelo menos uma síndrome neuropsiquiátrica em 75% dos pacientes, semelhante à prevalência de 91% do estudo finlandês com 46 pacientes de Ainiala et al [113] e de 80% da coorte do estudo SALUD [4], composta por 128 pacientes dos EUA. Disfunção cognitiva, detectada por uma bateria de testes neuropsicológicos, foi a manifestação de LESNP mais freqüente nos três estudos, sendo sua presença identificada em 75%, 80% e 79% dos pacientes, respectivamente, nos relatos brasileiro, finlandês e norte-americano. Cefaléia e distúrbios psiquiátricos também apresentaram prevalência elevada.

Tabela 2. Frequência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com LES

Manifestações	Appenzeller e Costallat (n=527) [106]	Ainiala (n=46) [111]	SALUD (n=128) [4]
Meningite asséptica	0,4%	2%	Nenhum
Doença cerebrovascular	2,5%	15%	2%
Síndrome desmielinizante	0,2%	2%	Nenhum
Cefaléia	62,5%	54%	57%
Coréia	0,8%	2%	1%
Mielopatia	1%	Nenhum	Nenhum
Desordens convulsivas	7,4%	9%	16%
Estado confusional agudo	3%	7%	Nenhum
Desordem de ansiedade	70%	13%	24%
Disfunção cognitiva	75%	80%	79%
Desordem do humor	75%	44%	48%
Psicose	5,3%	Nenhum	5%
Síndrome de Guillain-Barré	0,2%	Nenhum	Nenhum
Desordem autonômica	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Mononeuropatia	1,3%	Nenhum	8%
Miastenia gravis	0,2%	2%	Nenhum
Neuropatia craniana	1,5%	7%	2%
Plexopatia	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Polineuropatia	4%	28%	22%

Conforme as definições do ACR, manifestações do LESNP podem ser descritas da seguinte maneira:

2.4.1. Sistema nervoso central

2.4.1.1. Desordens psiquiátricas

No LES várias desordens psiquiátricas são encontradas, incluindo distúrbios do humor, psicose e ansiedade. Diferenciar estas alterações de uma resposta adaptativa à presença de doença crônica representa um verdadeiro desafio para o clínico que trata estes pacientes, sendo inúmeras vezes necessária uma avaliação psiquiátrica. O impacto

psicossocial do LES foi descrito por Liang *et al* em 66 pacientes ambulatoriais, identificando uma elevada frequência de fatores estressores, como fadiga, medo da morte, alterações na aparência física, interferência na gestação e planejamento familiar, perda de funções físicas, isolamento, dificuldade nas relações familiares, restrição nas atividades sociais e mudanças na situação financeira [114]. Ward *et al* encontraram associação entre sintomas de depressão e ansiedade com atividade do LES em vinte e três pacientes acompanhadas em um período de dez meses [115]. Contudo, não identificaram evidências sugestivas de que o estresse psicológico seja a causa do aumento na atividade do LES.

O diagnóstico das desordens psiquiátricas observadas no LES é estabelecido conforme o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease*, quarta edição (DSM-IV) [116]. Na avaliação, devem ser utilizados os instrumentos sugeridos pelo ACR [106].

Desordens do humor

São distúrbios persistentes e proeminentes do humor caracterizados por depressão ou diminuição importante do interesse e ou prazer na maioria das atividades, bem como humor irritável, expansivo ou exaltado [106].

Psicose

É um distúrbio grave na percepção da realidade, caracterizado por delírio e alucinações. O início súbito de um quadro psicótico em um paciente com LES sem história prévia de doença psiquiátrica ou outro fator desencadeante é indicativo de LESNP [106].

Desordem de ansiedade

Caracterizada pela antecipação de perigo ou insucesso, acompanhada de apreensão, tensão e disforia. Inclui ansiedade generalizada, desordem do pânico, ataques de pânico e desordens obsessivo-compulsivas [106].

2.4.1.2. Déficits cognitivos

Pacientes com LES demonstram defeitos cognitivos em qualquer ou em todas as funções cognitivas: atenção simples ou complexa, raciocínio, habilidades executivas (planejar, organizar, seqüenciar), memória, processamento espacial visual, linguagem e velocidade psicomotora [106]. Disfunção cognitiva abrange desde quadros leves até demência. Os déficits cognitivos podem causar vários graus de prejuízo nas atividades sociais, educacionais ou ocupacionais, dependendo da função afetada e da intensidade do déficit. Vários estudos demonstraram a presença de déficits cognitivos em até mais de 66% dos pacientes adultos [4, 108, 113, 117]. Na maioria dos indivíduos, estas alterações são subclínicas e não prejudicam a qualidade de vida. Carbotte *et al* identificaram disfunção cognitiva em mais de 40% dos pacientes com LES sem evidência clínica de LESNP em qualquer momento de sua evolução [118]. Demência progressiva pode ser o resultado final de episódios recorrentes de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, associados à presença de anticorpos antifosfolipídeos [119].

Alguns investigadores têm associado distúrbios cognitivos a anticorpos linfocitotóxicos, anticorpos antineuronais classe IgG (no líquido e soro) e anticorpos antifosfolipídeos [69, 70, 91, 120]. Entretanto, estes achados não são constantes na literatura, com resultados demonstrando a ausência de associação entre disfunção cognitiva e parâmetros imunológicos, incluindo anticorpos antifosfolipídeos [121].

Testes neuropsicológicos são sugeridos pelo ACR e a interpretação dos resultados deve ser realizada por um profissional da neuropsiquiatria. Esta avaliação pode ser repetida periodicamente para monitorização da resposta terapêutica ou a identificação precoce de reativações da doença [106].

2.4.1.3. Estado confusional agudo

É definido como o distúrbio da consciência ou nível de lucidez, caracterizado pela redução na capacidade de focalizar, manter ou mudar a atenção, acompanhada de distúrbios cognitivos, do humor, afeto e comportamento. Esta síndrome normalmente tem início rápido, flutua durante o dia e varia desde leves alterações da consciência até estupor,

delirium tremens ou coma [106]. O diagnóstico é clínico e deve seguir os instrumentos sugeridos pelo ACR.

2.4.1.4. Convulsões

São descargas paroxísticas anormais dos neurônios no cérebro alterando suas funções normais. Convulsões isoladas são diferenciadas de epilepsia. Epilepsia é uma desordem crônica caracterizada pela tendência anormal a convulsões recorrentes, usualmente estereotipadas e sem um agente causal secundário. No LESNP são mais comuns as convulsões generalizadas e parciais complexas [51].

Os anticorpos antifosfolípídeos foram associados à patogênese das convulsões em alguns estudos, embora o mecanismo mais claro ainda seja a isquemia cerebral [92].

Segundo o ACR, o diagnóstico deve ser firmado através da história do paciente e descrição de uma testemunha confiável, EEG, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio e resposta favorável às drogas anticonvulsivantes [106].

2.4.1.5. Cefaléia

Cefaléia é um achado comum em pacientes com LES, ocorrendo em mais da metade dos pacientes [4, 29, 113, 122]. Durante muitos anos, a presença das cefaléias foi atribuída ao LES [123]. Contudo, ausência de associação entre enxaqueca e qualquer variável clínica, laboratorial ou imunológica do LES já foi relatada, bem como a semelhança das características clínicas destes pacientes com as da população em geral [124]. Da mesma forma, outros estudos descrevem a prevalência de todas as formas de cefaléia, incluindo enxaqueca e cefaléia tensional, como sendo similar entre pacientes lúpicos e controles normais [125, 126].

Na definição de casos do ACR foram incluídos todos os subtipos de cefaléia encontrados no LES, tais como: enxaqueca e hipertensão intracraniana benigna. O termo “cefaléia lúpica”, usado para descrever cefaléia grave, limitante, persistente e não

responsiva a analgésicos narcóticos, é desaconselhado, podendo ser substituído pelo subtipo cefaléia intratável inespecífica [106]. O ACR recomenda o uso do Sistema Internacional de Classificação para definição dos tipos de cefaléia [127], com diagnóstico através da anamnese, exame físico e fundoscopia, enquanto punção lombar, exames de imagem e anticorpos antifosfolídeos podem ser realizados quando indicados [106].

2.4.1.6. Síndrome desmielinizante

Durante muitos anos, o termo “esclerose lupóide” foi empregado para descrever uma síndrome similar à esclerose múltipla nos pacientes com diagnóstico de LES [128]. Alguns achados clínicos, laboratoriais e de imagem são encontrados nas duas doenças, tais como: anticorpos antinucleares, níveis liquóricos de IgG elevados, bandas oligoclonais no líquido e alterações na RNM [128]. Anticorpos antifosfolídeos foram descritos em pacientes com síndrome desmielinizante, contudo sua atuação na patogenia desta desordem neurológica não é clara [129]. O diagnóstico diferencial das síndromes desmielinizantes pode ser difícil, mas a presença de anticorpos antinucleares, hipocomplementemia ou anticorpos antifosfolídeos é um alerta para a possibilidade de um diagnóstico alternativo, como LES, síndrome antifosfolípídica primária ou síndrome de Sjögren [51].

O ACR define síndrome desmielinizante como sendo uma encefalomielite desmielinizante aguda ou recidivante, com evidência de lesões neurológicas discretas [106]. As alterações esperadas são múltiplas áreas de lesões discretas na substância branca do SNC, causando fraqueza com perda sensorial de um ou mais membros, mielopatia transversa, neuropatia óptica, diplopia causada por paralisia nervosa isolada ou oftalmoplegia internuclear, acometimento do tronco cerebral com vertigem, ataxia, disartria ou disfagia, e paralisia de pares cranianos. O diagnóstico é estabelecido na presença de dois ou mais achados ocorrendo em momentos diferentes, ou um ocorrendo em pelo menos duas ocasiões diferentes [106].

2.4.1.7. Desordens do movimento

As desordens do movimento, incluindo coréia, hemibalismo, ataxia cerebelar e doença de Parkinson, são manifestações raras do LESNP. Coréia é a mais comumente observada, especialmente em mulheres jovens, na gestação ou puerpério, e em crianças [130]. É definida como movimentos irregulares, involuntários e súbitos, envolvendo qualquer segmento do corpo em seqüência aleatória. Cada movimento é breve e imprevisível.

A coréia pode ser o resultado de múltiplos infartos nos gânglios basais, levando a um defeito no controle do tálamo. Associação com anticorpos antifosfolípídeos foi descrita, mas estes anticorpos não estão presentes em todos pacientes acometidos [131].

O diagnóstico é firmado pela observação deste quadro clínico, pesquisa de anticorpos antifosfolípídeos e RNM quando indicada.

2.4.1.8. Mielopatia

Cerca de 1-2% dos pacientes com LES desenvolvem mielite transversa. Apesar de incomum, é causadora de morbidade importante, freqüentemente resultando em paraplegia e perda do controle esfinteriano [132-134]. Esta síndrome está fortemente associada aos anticorpos antifosfolípídeos [135]. A associação com neurite óptica foi descrita [132]. Caracteriza-se por paraparesia e ou déficit sensitivo de evolução rápida, com um nível do acometimento sensitivo e ou motor demonstrável, com ou sem envolvimento esfinteriano. É diagnosticada pela anamnese e exame físico, RNM, TC ou mielografia e análise do líquido [106].

2.4.1.9. Meningite asséptica

Definida como uma síndrome com febre, cefaléia de início agudo ou subagudo acompanhada de fotofobia, rigidez de nuca e sinais de irritação meníngea. A análise do líquido demonstra pleocitose, usualmente menor de 200-300 células/mm³, com predomínio de linfócitos, glicose normal e testes culturais normais [51]. Diagnóstico estabelecido pelo quadro clínico e análise do líquido.

2.4.1.10. Doença cerebrovascular

É caracterizada como o desenvolvimento de déficits neurológicos em decorrência de insuficiência ou oclusão arterial, oclusão venosa ou ainda hemorragia. Causam principalmente déficits focais, contudo em casos recorrentes estes podem ser multifocais [106]. AVE têm frequência de 5-15% nos pacientes com LES. Os acidentes vasculares ocorrem usualmente nos primeiros 5 anos da doença, e até 64% dos pacientes acometidos terão recorrência do quadro vascular isquêmico com morbidade e mortalidade significativas [136, 137]. Fatores associados que contribuem para o aumento do risco de AVE em pacientes lúpicos são presença de anticorpos antifosfolídeos, tabagismo, diabetes, hipertensão, dislipidemia, doença valvular cardíaca, doença aterosclerótica, AVE prévio e idade maior que 60 anos [137].

O diagnóstico é firmado pela anamnese e exame físico, TC ou RNM, angiografia quando indicada, pesquisa de anticorpos antifosfolídeos e punção lombar quando indicada [106].

2.4.2. Sistema nervoso periférico

Cerca 5-27% dos pacientes com LES apresentam envolvimento do sistema nervoso periférico [4, 113]. As alterações mais frequentes, responsáveis por dois terços dos casos, são neuropatia craniana, principalmente comprometendo a inervação ocular, e polineuropatia leve a moderada, envolvendo predominantemente fibras sensitivas [107]. Mononeurite múltipla ou única é responsável por quase um terço das disfunções do sistema nervoso periférico. As demais síndromes são condições raramente identificadas [138]. Huynh *et al* [139] e Campello *et al* [140] demonstraram em estudos recentes que neuropatia periférica é uma manifestação subclínica na maioria dos pacientes.

Vasculite necrosante do *vasa nervorum* tem sido implicada na patogenia do envolvimento dos nervos periféricos [107].

2.4.2.1. Neuropatias cranianas

Definida como desordem na função sensitiva e ou motora de um nervo craniano específico. O diagnóstico é baseado na anamnese e exame físico [106].

2.4.2.2. Polineuropatia periférica

Caracterizada por déficit distal sensitivo e motor dos nervos periféricos com curso agudo ou crônico, distribuição distal e sinais e sintomas simétricos. A eletroneuromiografia demonstra denervação muscular ou neuropatia axonal ou desmielinizante. O diagnóstico é estabelecido pela anamnese e exame físico e confirmação através de exames eletrofisiológicos [106].

2.4.2.3. Mononeuropatia única ou múltipla

Distúrbio funcional de um ou mais nervos periféricos, resultando em déficit motor ou disfunção sensitiva, devido a bloqueio na condução dos nervos motores ou perda axonal. O bloqueio da condução é relacionada à desmielinização com preservação da continuidade axonal. Remielinização pode ser rápida e completa. Se a interrupção axonal é instalada, degeneração axonal ocorre abaixo do local da interrupção e a recuperação é freqüentemente lenta e incompleta. Os sintomas e as perdas sensitivas podem afetar todas as modalidades ou ficarem restritas a certas formas de sensibilidade. A demonstração clínica de distúrbios motores/sensitivos no trajeto do nervo periférico e ou anormalidades na condução nervosa nos estudos eletrofisiológicos são necessários para o diagnóstico [106].

2.4.2.4. *Miastenia gravis*

É uma desordem na transmissão neuromuscular caracterizada pela presença flutuante de fraqueza do músculo bulbar e outros músculos voluntários sem alterações nos reflexos, na sensibilidade ou em outra função neurológica. A *miastenia gravis* é uma desordem auto-imune, mediada por anticorpos contra os receptores de acetilcolina. Ela pode coexistir com outras doenças de etiologia imunológica. O diagnóstico é definido pela identificação de um ou mais achados clínicos e um ou mais exames complementares alterados. São eles:

- Sinais e sintomas clínicos:

- a) Diplopia, ptose, disartria, fraqueza mandibular, dificuldade na deglutição, fraqueza muscular com reflexos tendinosos profundos preservados e, menos freqüentemente, fraqueza da extensão e flexão cervical e fraqueza dos músculos torácicos;
- b) Piora da fraqueza durante os exercícios e uso repetitivo, com restauração, ao menos parcial, após o repouso;
- c) Melhora dramática da força muscular após a administração de drogas anticolinesterásicas.

- Exames complementares:

- a) Eletroneuromiografia e estimulação repetitiva de nervo periférico demonstrando um decréscimo característico, com reversão após o uso de anticolinesterásico.
- b) Presença de anticorpos contra receptores de acetilcolina.

Nos casos confirmados de *miastenia gravis* é indispensável a solicitação de TC de tórax para pesquisa de timoma.

2.4.2.5. Desordem autonômica

Caracterizada como desordem do sistema nervoso autonômico com hipotensão postural, disfunção esfinteriana, erétil ou ejaculatória, anidrose, intolerância ao calor e constipação. O ACR sugere o uso de testes provocativos clínicos para estabelecer o diagnóstico [106].

2.4.2.6. Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré)

É definida como uma síndrome desmielinizante inflamatória aguda das raízes espinhais, dos nervos periféricos e, ocasionalmente, dos pares cranianos. Caracterizada por polirradiculopatia progressiva, normalmente ascendente e com predomínio motor, com intensidade máxima em 21 dias ou menos. Existe perda dos reflexos tendinosos profundos e

tem distribuição simétrica, podendo envolver os músculos torácicos, levando à insuficiência ventilatória. A análise do líquido demonstra aumento de proteínas sem pleocitose e o estudo da condução nervosa evidencia uma ou mais anormalidades típicas em pelo menos três nervos.

2.5. Diagnóstico das manifestações neuropsiquiátricas

O diagnóstico de LESNP é difícil de ser estabelecido devido à diversidade de manifestações no sistema nervoso e pela possibilidade de existência de comorbidades. Não existe um único teste capaz de definir o diagnóstico, por isso a combinação de achados clínicos, laboratoriais e radiológicos é a melhor maneira de atingir uma avaliação precisa. A importância do diagnóstico diferencial recebeu ênfase nas definições de casos propostas pelo ACR [106].

2.5.1. Exames laboratoriais

Conforme as diretrizes propostas pelo ACR em 1999 [106], a avaliação laboratorial deve ser abrangente com o objetivo de definir o estado clínico do paciente e afastar outras causas de distúrbios neuropsiquiátricos. É constituída por hemograma com plaquetas, dosagem de eletrólitos, creatinina, glicose, enzimas hepáticas, uroanálise, complemento sérico, anticorpos anti-dsDNA e antifosfolípídeos e análise do líquido (celularidade, proteínas, glicose, IgG, bandas oligoclonais, VDRL e culturas). Quando indicados, devem ser pesquisados testes para hipercoagulabilidade (dosagem de proteína C, proteína S, teste para mutação da protrombina, antitrombina-III, fator V de Leiden e homocisteína), anticorpos anti-P ribossomal e crioglobulinas.

As associações dos auto-anticorpos presentes no soro ou líquido com síndromes clínicas específicas foram discutidas anteriormente, havendo ainda muitas controvérsias em relação à sua utilidade na prática clínica. Além disso, a disponibilidade de vários destes

marcadores imunológicos, tais como: anticorpos anti-P, antineuronal, antineurofilamento e antilinfocitotóxicos, é bastante restrita.

No LESNP as alterações esperadas no líquido incluem aumento de proteínas (presente entre 22-50% dos pacientes) e, menos comumente, pleocitose (entre 6-34%). Os níveis de glicose são normais na maioria dos casos. Na presença da associação de pleocitose, glicose reduzida e aumento de proteínas, a suspeita de infecção do SNC deve ser considerada antes de atribuir-se estes achados ao LES [51].

2.5.2. Exames de neuroimagem

2.5.2.1. Tomografia computadorizada

A TC do encéfalo tem utilidade maior na investigação de deterioração neurológica aguda, com o objetivo de afastar sangramentos, abscessos, infartos ou lesões tumorais [141]. É um exame executável rapidamente e mais amplamente disponível, mas tem desempenho diagnóstico considerado inferior ao da RNM. A atrofia cerebral é o achado predominante do LESNP na TC, todavia também pode ser consequência do uso crônico de corticóides ou de alcoolismo [142-144].

2.5.2.2. Tomografia computadorizada com emissão única de fóton (SPECT)

O SPECT é uma técnica capaz de visualizar anormalidades na perfusão cerebral. A sensibilidade do exame é elevada, cerca de 33 a 100% dos pacientes com LESNP apresentam áreas de hipoperfusão. Entretanto, mais de 50% dos pacientes sem evidência clínica de envolvimento neurológico ou psiquiátrico também apresentam anormalidades [145, 146]. Outros aspectos limitantes do método são a impossibilidade de diferenciar os achados de disfunção neuropsiquiátrica no LES de causas secundárias e a impossibilidade de caracterização das lesões como agudas ou crônicas [141]. Em estudo realizado pelo Serviço de Reumatologia do HCPA avaliando pacientes com LES com e sem envolvimento neuropsiquiátrico, os achados do SPECT foram anormais (lesões de hipoperfusão) em 61,5% dos casos de LESNP. Os lobos parietais, frontais e temporais foram as áreas mais

acometidas. As anormalidades foram identificadas tanto no SPECT quanto na RNM em 8 de 13 pacientes com síndromes neuropsiquiátricas [147].

2.5.2.3. Ressonância Nuclear magnética

A RNM de crânio ou medula espinhal com uso de gadolínio é superior à TC na identificação de edema, isquemia, hemorragia e mielite transversa. Contudo, a especificidade desta técnica também é baixa, pois não existem achados típicos do LESNP, e disfunções causadas por outras etiologias podem ter o mesmo aspecto à RNM [148]. As anormalidades mais freqüentemente encontradas são lesões focais pequenas na substância branca, provavelmente correspondentes às áreas de infarto e lesão neuronal, seguidas em prevalência por atrofia cortical, alterações na substância branca periventricular, dilatação ventricular, alterações difusas na substância branca e isquemia [141, 149]. RNM anormal é identificada em até 78% dos pacientes com LESNP. Entretanto manifestações difusas no SNC podem não causar nenhuma alteração identificável [141].

Recentemente, realizamos um estudo com 55 pacientes apresentando LES, sendo 19 (38%) com envolvimento neuropsiquiátrico grave (convulsão, acidente vascular encefálico, estado confusional agudo e distúrbios do humor importantes) [147]. A RNM demonstrou achados anormais em 65,2% dos 23 pacientes lúpicos submetidos a este exame, resultado similar ao relatado por Chinn *et al* [150], onde a RNM de encéfalo estava alterada em 63,8% dos casos de LES. No nosso estudo a anormalidade mais comum foi a presença de lesões na substância branca subcortical, presente em 70% dos pacientes. Também observamos uma associação entre a presença de manifestações neuropsiquiátricas e um maior número de lesões consideradas extensas (diâmetro igual ou maior que 6 mm), dado compatível com outros relatos da literatura [151, 152].

2.5.2.4. Ressonância Magnética por espectroscopia

A ressonância magnética por espectroscopia de prótons fornece informações a partir dos núcleos de hidrogênio e fósforo dos componentes químicos cerebrais. Desta forma,

pode demonstrar alterações teciduais metabólicas, enquanto a RNM detecta as alterações estruturais [141]. Os sinais são obtidos através da análise dos núcleos de hidrogênio do ácido N-acetilaspartato (NAA), creatina, colina, lactato, inositol, glutamato, glutamina, macromoléculas e lipídios. O NAA é quase exclusivamente encontrado nos neurônios no cérebro adulto e sua redução sugere a presença de dano ou morte neuronal. No LESNP, este achado tem sido associado às lesões focais na substância branca, indicando dano ou morte tecidual [153, 154]. Aumentos de colina são evidenciados em pacientes com LESNP e RNM convencional normal e estão associados com lesões isquêmicas, LESNP em atividade e processo inflamatório. A RMS utilizando fósforo em pacientes com LESNP demonstra diminuição de ATP e fosfocreatina, um achado compatível com isquemia cerebral, dano e morte neuronal [141].

2.5.2.5. Imagem por transferência de magnetização

É uma técnica quantitativa de RNM baseada na transferência de imagem por magnetização. Tem a vantagem de identificar danos cerebrais estruturais difusos muito iniciais não demonstráveis na RNM qualitativa convencional. Bosma *et al* [155] descreveram recentemente a associação entre a estimativa de dano cerebral global através da detecção de volume do tecido cerebral anormal e disfunções neurológicas, psiquiátricas e cognitivas.

2.5.2.6. Angiorressonância nuclear magnética

É uma alternativa não invasiva à angiografia convencional. Pode identificar vasculite de artérias de grande calibre ou embolia cerebral. Em pacientes com suspeita de embolia, deve ser realizada investigação adicional com ecocardiografia transesofágica e ecografia com Doppler de carótidas para afastar outras fontes embólicas [51].

2.5.3. Eletroencefalograma

Alterações são identificadas em até 91% dos pacientes com LESNP ao EEG [51]. Porém, não existem achados específicos, nem maneira de diferenciá-los dos de outras etiologias. A anormalidade mais comum é a lentificação difusa com aumento da atividade

beta e delta basal. O EEG quantitativo pode melhorar a sensibilidade e especificidade do método [156]. Glanz *et al* [157] sugeriram um predomínio de alterações no EEG quantitativo no hemisfério esquerdo de pacientes com diversas formas de LESNP. Os potenciais evocados visuais, auditivos, somatossensoriais e do tronco cerebral podem ajudar na detecção de disfunções corticais leves [51].

2.6. Tratamento do lúpus neuropsiquiátrico

O tratamento do LESNP permanece essencialmente sem documentação de sua eficácia através de ensaios clínicos randomizados [158]. A maioria das abordagens terapêuticas descritas na literatura é baseada em análises retrospectivas, com resultados obtidos de protocolos empíricos, ou relatos com números reduzidos de casos.

A escolha da melhor forma de tratamento difere dependendo da apresentação clínica e patogenia envolvida. É comum a dúvida quanto à presença de causas secundárias de disfunção do sistema nervoso. Ao mesmo tempo, a rapidez na definição do diagnóstico é essencial, pois dependendo da causa das manifestações neuropsiquiátricas, sejam elas de origem primária ou secundária, a resposta ao tratamento poderá ser mais satisfatória quando este for iniciado em fases precoces.

2.6.1. Tratamento das manifestações do sistema nervoso central

Pacientes com apresentações difusas graves ou progressivas, tais como: estado confusional agudo, convulsões, psicose, depressão maior e coma necessitam de drogas imunossupressoras. O uso de prednisona em doses elevadas (1 mg/kg/dia) está indicado, e, nos casos mais graves, pulsoterapia de metilprednisolona (1g/dia por 3 dias) pode ser necessária [159]. Não existindo melhora, a substituição de prednisona por dexametasona pode ter benefício adicional, pois esta penetra mais facilmente na barreira hematoencefálica [51]. Se ainda assim o quadro clínico não reverter, estão indicadas drogas citotóxicas e ou

plasmaferese. Pulsoterapia com ciclofosfamida (0,75 a 1,0 g/m² de superfície corporal), com repetição em intervalos de 3-6 semanas, é superior à azatioprina [160, 161]. Plasmaferese, com ou sem ciclofosfamida associada, tem sido utilizada nos casos refratários, com sucesso em até 74% dos casos [162].

Medicações psicotrópicas devem ser associadas nos pacientes apresentando quadros psicóticos ou convulsivos. Haloperidol é o agente neuroléptico mais utilizado e normalmente é efetivo para controle dos sintomas psicóticos. Para agitação grave pode ser necessária a associação de clorpromazina. As desordens convulsivas do lúpus são geralmente contornadas com drogas anti-convulsivantes usuais. Apesar de seu efeito na indução de síndromes lúpicas, a fenitoína não está associada à piora das manifestações do lúpus idiopático e pode ser utilizada no tratamento das convulsões do LESNP [107].

Nos quadros difusos leves, tais como: cefaléia, ansiedade, depressão e distúrbios cognitivos leves, o uso de medicações imunossupressoras é desnecessário. Nestas situações, o mais indicado é o acompanhamento com avaliação periódica das queixas presentes, suporte psicológico e utilização de analgésicos e drogas psicotrópicas quando indicadas [51].

Medidas preventivas de comprometimento mental já foram propostas em pacientes com LES. São elas: melhorar as relações familiares, informar-se sobre a doença, os objetivos do tratamento e, principalmente, os aspectos relacionados ao uso de corticóide [163]. Aparentemente, pacientes com suporte social satisfatório têm redução significativa no risco de desenvolver depressão e um prognóstico funcional melhor [164].

Entre as apresentações focais, acidente vascular isquêmico tem maior associação com anticorpos antifosfolípídeos e trombose arterial. Nestes casos, o tratamento apropriado é a anticoagulação plena continuada, inicialmente parenteral e posteriormente oral. Os índices de recorrência de processos isquêmicos encefálicos são elevados após a interrupção da anticoagulação [165]. O uso de corticóide em doses elevadas ou outros imunossupressores não diminui o número de recidivas nesta situação [166].

Coréia e mielite transversa também são apresentações focais relacionadas aos anticorpos antifosfolipídeos. Os resultados terapêuticos na coréia são de difícil avaliação, pois esta manifestação costuma ter resolução espontânea em algumas semanas. De forma empírica, é utilizado corticóide e haloperidol. Também é sugerido o uso de anti-agregantes plaquetários [51].

Mielite transversa deve ser tratada agressivamente com pulsoterapia com metilprednisolona seguida de doses elevadas de corticóide e pulsoterapia mensal de ciclofosfamida. Este tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível [51]. Como exemplo, tivemos a oportunidade de relatar dois casos de mielite transversa em que os desfechos terapêuticos foram completamente opostos, dependendo do momento em que a terapia foi iniciada [134]. Na paciente que recebeu esquema imunossupressor dentro de dias desde o início da sintomatologia, a recuperação funcional foi completa, enquanto que a paciente com o reconhecimento e encaminhamento para tratamento bastante retardado (três meses), permaneceu com paraplegia e incontinência esfinteriana irreversíveis com o mesmo esquema terapêutico.

Nos pacientes com anticorpos antifosfolipídeos e outras manifestações da síndrome antifosfolipídica (abortos de repetição, episódios trombóticos prévios, trombocitopenia e livedo reticular) a anticoagulação continuada deve ser considerada [167].

As neuropatias cranianas costumam responder bem às doses elevadas de glicocorticóides. Contudo, a neurite óptica necessita uma abordagem ainda mais agressiva, incluindo pulsoterapia com metilprednisolona e, nos casos refratários, ciclofosfamida em bolus [107].

Várias alternativas terapêuticas têm surgido na literatura para os casos refratários às abordagens convencionais. Alguns estudos relatam o tratamento de pacientes com manifestações graves do SNC com injeção intratecal de metotrexate e dexametasona, com melhora significativa em mais de 90% dos pacientes [168, 169]. Funachi *et al* [170] descrevem o uso de injeção intratecal de prednisolona isolada no tratamento de alterações difusas do SNC. Plasmaferese, realizada três vezes na semana durante três semanas,

também pode ser considerada como uma opção, especialmente naqueles pacientes que necessitam de estabilização de sua condição até o início da ação das drogas citotóxicas. O uso de imunoglobulina endovenosa, em doses de 400 mg/kg/dia por 5 dias consecutivos, já foi relatado como alternativa à plasmaferese [51]. Mais recentemente, foram descritos casos isolados onde os pacientes com LESNP resistente foram tratados com transplante de célula tronco da medula óssea [171] ou ciclofosfamida em doses elevadas (50 mg/kg/dia por 4 dias consecutivos) sem transplante da célula tronco [172].

2.6.2. Tratamento das manifestações do sistema nervoso periférico

As polineuropatias periféricas, comprometendo predominantemente fibras sensitivas, costumam ter apresentação leve e não progressiva. Nestes casos, tratamento mais agressivo não está associado à melhora dos sintomas e apenas drogas sintomáticas são empregadas [107]. Pacientes com mononeurite múltipla devem receber ciclofosfamida quando houver resistência ao glicocorticoide em doses elevadas. Síndromes de desmienilização, tipo Guillain-Barré, podem requerer imunoglobulina endovenosa ou plasmaferese [51, 107, 138].

2.7. Proteína S100

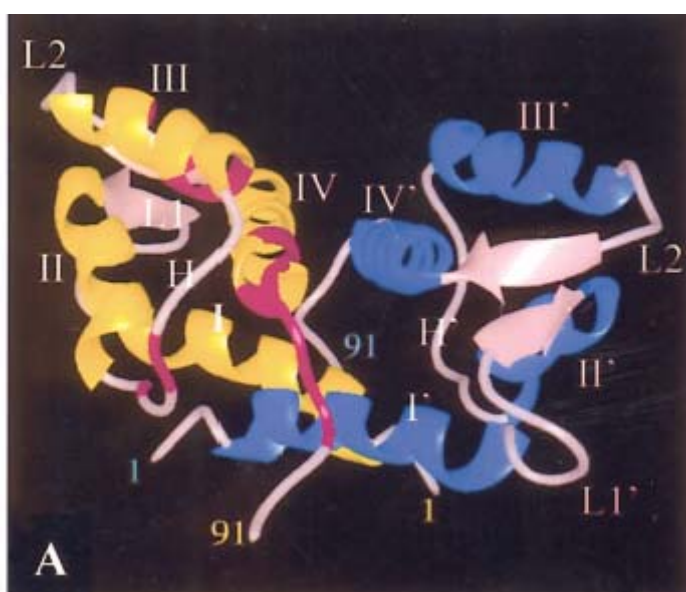
A proteína S100 foi descrita primeiramente por Moore (1965), durante um experimento de mapeamento protéico em extratos solúveis de cérebro e fígado, na tentativa de identificar proteínas específicas do sistema nervoso [173]. O isolamento foi feito por cromatografia em colunas de troca iônica seguido de eletroforese em gel de amido. Uma banda de proteína em especial chamou a atenção por apresentar deslocamento mais rápido, sem sobreposição de outras proteínas, e por estar presente exclusivamente nos extratos de cérebro. Foi denominada “S100” devido à solubilidade parcial em solução de

sulfato de amônio 100% saturado com pH neutro. Moore sugeriu ser uma proteína neuronal não pertencente à bainha de mielina.

2.7.1. Propriedades Estruturais

As proteínas S100 são uma família multigênica de proteínas moduladas pelo íon cálcio, não-ubíquas, presentes exclusivamente em vertebrados. O sítio de ligação ao cálcio é formado por uma alça altamente conservada, flanqueada por duas alfa hélices. Este complexo é conhecido como *EF-hand*. As proteínas S100 possuem dois distintos *EF-hand* por subunidade. O *EF-hand* no carboxi-terminal, constituído por 12 aminoácidos, possui 6 resíduos com capacidade para ligar cálcio e é descrito como sítio de ligação de alta afinidade, enquanto que o *EF-hand* no amino-terminal, formado de 13-14 aminoácidos com 5 resíduos ligantes de cálcio, é descrito como um sítio de baixa afinidade [174] (figura 1).

Estudos demonstraram que as proteínas S100 contêm uma mistura de dois polipeptídeos, α e β , constituindo as três isoformas da S100: A0 (dímero α - α), A1 (dímero α - β) e B (dímero β - β). A semelhança estrutural e a homologia na seqüência de aminoácidos sugerem uma relação de proximidade no processo evolutivo destas subunidades [175, 176].



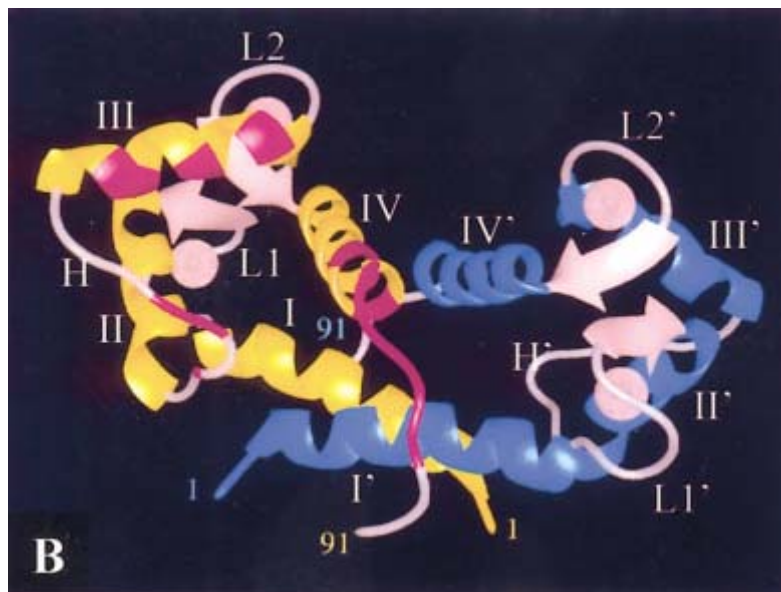


Figura 1. Estrutura do dímero de S100B sem (A) e com (B) o íon cálcio (Ca^{2+}) ligado. Um monômero de S100B está em amarelo e o outro em azul. As hélices estão indicadas em números Romanos (I – IV em um monômero e I' – IV' no outro). A ligação do Ca^{2+} causa em cada monômero de S100B uma reorientação da hélice III, relativamente às demais hélices, com conseqüente reorientação da região "hinge" (H) (compare a figura A com a figura B). Estas alterações resultam na exposição de uma superfície ligante ao Ca^{2+} definida pelos resíduos das hélices III e IV, a região "hinge" e o carboxi-terminal (B). Resíduos das hélices II e I do outro monômero (I') também participam na formação da região de ligação. O Ca^{2+} e as alças ligantes são representados em rosa. Observa-se que o dímero ligado ao Ca^{2+} é mais longo que o livre [178].

No SNC formam um grupo de proteínas ligantes de cálcio de baixo peso molecular (10-20 kDa), de ponto isoeletrico entre 4 e 5, diferindo basicamente nas suas subunidades alfa e beta [177, 178].

Informações estruturais indicam que a maioria das proteínas S100 existe na forma de homodímeros dispostos antiparalelamente (em alguns casos são heterodímeros), capazes de realizar pontes cruzadas com duas proteínas alvo homólogas ou heterólogas de uma maneira dependente do íon cálcio [179].

Desde o isolamento e caracterização dos dois membros originais, S100A1 e S100B, 21 proteínas da família S100 já foram descritas, com base na semelhança de suas propriedades estruturais e na homologia da seqüência de aminoácidos (tabela 3). São proteínas ligantes de cálcio com implicação em várias funções intra e extracelulares. [180].

Tabela 3. Membros da família S100¹ [179]

Proteína S100	Funções intracelulares	Secreção/funções Extracelulares
S100B	Sim	Sim/Sim
S100A1	Sim	ND/Sim
S100A2	Sim	ND/Sim
S100A3	ND	ND
S100A4	Sim	ND/Sim
S100A5	ND	ND
S100A6	Sim	ND
S100A7	Sim	ND/Sim
S100A8	Sim	Sim/Sim
S100A9	Sim	Sim/Sim
S100A10	Sim	ND/Sim
S100A11	Sim	ND/Sim
S100A12	Sim	ND/Sim
S100A13	Sim	ND
S100A14	ND	ND
S100P	ND	ND
S100Z	ND	ND
Calbindina D _{9k}	Sim	ND
Profilagrina	Sim	ND
Trichialina	Sim	ND
Repetina	Sim	ND

¹ND, não determinado.

A proteína S100A1 tem localização predominantemente neuronal, mas também pode ser encontrada em músculos estriados, coração, rins e células epiteliais salivares, e pode ser encontrada elevada nas miocardiopatias [181, 182, 183].

Duas proteínas S100 que são expressadas em neutrófilos e monócitos, proteína relacionada a mielóide 8 (MRP8 ou S100A8) e 14 (MRP14 ou S100A9), têm sido consideradas como marcadores de processo inflamatório ativo em artrite reumatóide juvenil pauciarticular [184] e de início sistêmico [185]. Mais recentemente, Foell *et al* [186] relatou a

associação de níveis séricos elevados da proteína S100A12 com ativação de neutrófilos e atividade da doença em pacientes com artrite reumatóide juvenil.

No cérebro humano a S100B constitui 96% do total das proteínas S100, estando presente em altas concentrações nos astrócitos. A S100B também é imunodetectada em menor quantidade em células de Schwann, melanócitos, adipócitos, condrócitos e células epidermais de Langerhans.

No SNC há dois grupos de células gliais: a macroglia, constituída de astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais, e a microglia. Os astrócitos são as células em maior número, desempenhando, além do suporte estrutural, um importante papel na homeostasia e na integração dos processos neuroquímicos. Estão intimamente relacionados aos neurônios, sendo que algumas atividades bem definidas dos astrócitos incluem liberação de fatores neurotróficos e citocinas, direcionamento do desenvolvimento neuronal e do crescimento axonal, regulação do metabolismo dos neurotransmissores e dos níveis dos íons extracelulares [15]. Os astrócitos apresentam seu pico de proliferação durante o desenvolvimento embrionário do cérebro, mantendo esta capacidade por toda vida adulta. Em condições fisiológicas, a maioria das células gliais tem proliferação discreta na vida adulta, com o objetivo de repor a perda astrocitária normal. Contudo, em situações de dano cerebral agudo (trauma, isquemia, convulsões), bem como em processos neurodegenerativos crônicos (doença de Alzheimer, doença de Parkinson), ocorre uma ativação astrocitária intensa, denominada de gliose reativa. Nestas condições, há um aumento da síntese e secreção de proteínas astrocitárias, incluindo IL-1, IL-6, TNF- α , interferon-gama (IFN- γ) e proteína S 100B [187, 188].

2.7.2. Propriedades funcionais

Apesar de descritas há mais de 30 anos, as funções biológicas das proteínas S100 ainda não foram totalmente identificadas e compreendidas. Existem evidências de atividades tanto intra como extracelulares.

Embora detectada extracelularmente, a concentração intracelular é muito maior, sugerindo que neste compartimento exerça sua função primordial na ligação dos íons de cálcio [189].

Dentro das células, de acordo com experimentos *in vitro*, as proteínas S100 têm sido relacionadas com funções biológicas tais como: (a) regulação da fosforilação de proteínas constituintes do citoesqueleto, como a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e proteínas associadas a microtúbulos; (b) modulação da atividade de enzimas como adenosina trifosfato sintetase (ATPase), adenilato ciclase e aldolase; (c) modulação do ciclo celular [180, 181].

O íon cálcio atua como segundo mensageiro na transdução de sinais intracelulares, onde o aumento transitório de cálcio controla uma multiplicidade de processos celulares, incluindo contração, secreção, divisão e crescimento celular. O cálcio desenvolve essas funções através da ligação com proteínas receptoras. As proteínas ligantes de cálcio, como a S100B, atuam como moléculas moduladoras das ações intracelulares do cálcio. A união do íon cálcio com a proteína S100 induz mudanças conformacionais nesta última, levando à exposição de resíduos hidrofóbicos correspondentes aos sítios de ligação das proteínas-alvo, também denominadas proteínas efetoras. Esta interação resulta na alteração da atividade da proteína efetora e, conseqüentemente, uma resposta celular [189]. A afinidade desta ligação pode ser influenciada por fatores como pH e presença de cátions metálicos como Zn^{2+} , Mg^{2+} e K^+ [190]. Algumas doenças, como a doença de Alzheimer, neoplasias e doenças inflamatórias, podem estar associadas à alteração dos níveis intracelulares de cálcio e às mudanças na expressão de suas proteínas ligantes [184 - 186, 191, 192].

No meio extracelular, a proteína S100B pode ter ação reguladora nas células inflamatórias, neurônios, astrócitos, microglia, células endoteliais e epiteliais. A proteína S100B é expressada abundantemente nos astrócitos, onde sua secreção é estimulada por receptores agonistas de 5-hidroxitriptamina, glutamato, adenosina e ácido lisofosfatídico. Exerce efeitos distintos nos neurônios, dependendo da sua concentração, ou seja, ação protetora neurotrófica em doses nanomolares (nM) e ação tóxica através do estímulo à

apoptose neuronal em doses micromolares (μM). Um receptor de membrana, receptor para produtos finais da glicação (RAGE), têm sido apontado como um potencial receptor de S100B com capacidade de transmitir os efeitos desta proteína nas células inflamatórias e neurônios. Os mecanismos que envolvem a secreção da S100B e ativação destes processos não são totalmente conhecidos. Adicionalmente, foi demonstrado que a proteína S100B causa a expressão e secreção de IL-6 pelos neurônios e secreção de óxido nítrico pelas células microgliais [177].

Estes dados sugerem fortemente que a S100B desempenha um importante papel no desenvolvimento e diferenciação neuronal, bem como no processo de reparo cerebral. As alterações nas concentrações extracelulares resultantes de injúria cerebral levam à amplificação do dano, agindo sinergicamente com outros fatores envolvidos nos processos neurodegenerativos [177].

No nosso meio, pesquisadores do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) têm desenvolvido uma linha de pesquisa sobre aspectos como a modulação, secreção e mecanismos de ação da proteína S100B. Entre estes trabalhos, têm destaque os achados do efeito inibitório da S100B sobre a fosforilação da GFAP e vimentina como possível mecanismo regulador do ciclo polimerização/despolimerização dos filamentos intermediários [193], os estudos em cultura de astrócitos de cerebelo, demonstrando maior secreção e imunoconteúdo da proteína S100B [194] e sobre a atividade extracelular da S100B [195].

2.7.3. Proteína S100B como marcador bioquímico

Nos últimos anos, tem sido crescente o interesse em esclarecer o envolvimento da S100B nos processos neurodegenerativos, como a síndrome de Down e doença de Alzheimer.

Na síndrome de Down, estudos em modelos animais e humanos demonstram a expressão aumentada da proteína S100B e associam a sua presença com a etiopatogenia da doença [196-198]. Também foram verificados níveis elevados de proteína S100B no

líquido amniótico de fetos com síndrome de Down quando comparado a controles normais [199, 200], sugerindo sua utilização diagnóstica no acompanhamento de gestantes.

Na doença de Alzheimer, estudos *postmortem* evidenciaram, por análise imunohistoquímica, que a S100B está localizada primariamente nos astrócitos ativado circundando as placas neuríticas [201, 202]. Estes resultados sugerem que a expressão aumentada da proteína S100B no cérebro é específica para determinadas áreas e relacionada à ativação dos astrócitos, com associação ao grau de envolvimento neuropatológico nas diferentes regiões cerebrais. Peskind *et al* [203] defendem a hipótese de os níveis da S100B refletirem a progressão do processo degenerativo cerebral na doença de Alzheimer. Através da análise do líquido de pacientes com diferentes estágios da doença observaram que nos casos de demência leve ou moderada, ou seja, em fases iniciais da formação de placas neuríticas, os níveis de S100B são mais altos quando comparados a estágios avançados, com demência grave, e a controles idosos normais.

Doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e síndrome de Down, apresentam mecanismos envolvidos na elevação da proteína S100B com vários aspectos em comum. O aumento da expressão de S100B pelos astrócitos ativado está associado ao crescimento neurítico anormal nas placas de beta-amilóide, que correspondem a um dos principais achados neuropatológicos da doença de Alzheimer. Da mesma forma, estas placas estão presentes em virtualmente todos pacientes com síndrome de Down de meia idade [198]. Os astrócitos ativado, expressando em excesso a molécula neurotrófica S100B, são invariavelmente encontrados nas placas beta-amilóide da doença de Alzheimer. Este processo é estimulado por níveis elevados de IL-1, originada da microglia ativada presente nas placas beta-amilóide. Padrões similares de ativação astrocitária com maior expressão de S100B e ativação microglial com liberação de IL-1 são encontrados em condições que conferem risco ao desenvolvimento de doença de Alzheimer (envelhecimento, trauma cerebral, síndrome de Down), em condições que predisõem ao aparecimento de alterações neuropatológicas similares à doença de Alzheimer (epilepsia crônica, infecção por HIV) e em modelos animais de doença de Alzheimer [204]. Além disso, na síndrome de Down é

descrita a expressão aumentada de genes localizados em um segmento do cromossoma 21. Algumas das lesões neurodegenerativas da síndrome de Down, incluindo arborização dendrítica aberrante, depósito de placas beta-amilóide e morte celular por apoptose, estão associadas a maior expressão de genes localizados no cromossoma 21, que codificam o precursor da proteína amilóide, a superóxido dismutase I e a proteína S100B.

Em situações de dano cerebral agudo, tais como: AVE, isquemia após parada cardiorrespiratória (PCR) e trauma crânio-encefálico (TCE), existem inúmeros relatos de aumento sérico e no líquido da proteína S100B, representativos da sua utilização como marcador bioquímico de dano ao tecido cerebral e de seu valor prognóstico na recuperação das seqüelas neurológicas em algumas condições.

Em pacientes com AVE isquêmico foram identificadas elevações da proteína S100B no líquido entre 1 a 7 dias desde o evento, com pico máximo em 1 a 2 dias [205]. Em estudo realizado por Persson *et al* [206] em 45 pacientes internados com hemorragia subaracnóide, a maioria devido à ruptura de aneurisma, a proteína S100B foi quantificada no líquido de forma seriada. Pacientes com níveis de S100B de até 20 ng/mL durante o curso da doença tiveram um prognóstico favorável, enquanto aqueles em que uma ou várias medidas foram maiores que 100 ng/mL evoluíram para o óbito ou permaneceram com seqüelas neurológicas graves.

AVEs isquêmicos são complicações graves das cirurgias cardiovasculares, com incidência variando entre 1,2 % a 5,7 % [207]. Muitas vezes, o paciente fica com déficits neurológicos irreversíveis. Por outro lado, lesões isquêmicas pequenas em localizações favoráveis podem apresentar uma boa evolução, permanecendo seqüelas mínimas ou recuperação total. Disfunção cognitiva leve pós-operatória nestas cirurgias é freqüente, chegando a 50% dos pacientes quando testes neuropsicológicos são utilizados [208]. A proteína S100B foi testada como um potencial marcador de lesões isquêmicas, e seus níveis aumentados estiveram associados a pior evolução clínica pós-operatória [209, 210]. Alguns autores atribuíram a elevação dos níveis séricos da S100B nas primeiras horas após a cirurgia à contaminação de tecidos extracerebrais [211, 212]. Nestas situações, os

pacientes recebem autotransfusões de sangue coletado do mediastino e do coletor da cardiectomia, onde tecidos como gordura e pele traumatizada também podem secretar S100B. Jönsson *et al* sugerem a coleta em 48 horas após a cirurgia como o melhor momento para utilização da S100B sérica como marcador preditivo de dano isquêmico [210]. Após este intervalo não haveria mais o risco de elevação da S100B por sítios extracerebrais, pois a autotransfusão é realizada no máximo até 20 horas após o procedimento cirúrgico (o tempo de meia vida da proteína é cerca de 25 min). Outro argumento seria o tempo necessário para detecção de níveis elevados na circulação sistêmica, já que o dano da barreira hematoencefálica é estabelecido em 24 a 48 horas. Neste mesmo estudo foi evidenciada a correlação de níveis séricos elevados da proteína S100B com o tamanho do infarto do tecido cerebral, e seu valor preditivo negativo na sobrevivência dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foi destacado.

Estudos em pacientes com TCE leve têm demonstrado associação da elevação da proteína S100B com lesão cerebral e sintomas após concussão [213 - 215]. Ingebrigtsen *et al* [214] identificaram sintomas neurológicos após concussão em 67% dos pacientes que tiveram níveis de S100B $\geq 0.5 \mu\text{g/L}$ na admissão, enquanto que somente 36% dos pacientes sem aumento da proteína ($\leq 0.5 \mu\text{g/L}$) apresentaram alterações após concussão. O valor como marcador prognóstico a médio e longo prazo em TCE também tem sido investigado. Déficit cognitivo detectado um ano após TCE leve foi associado ao aumento da proteína S100B dosada no momento do primeiro atendimento médico [216]. Em coletas seriadas nos primeiros 5 dias de TCE grave, Raabe *et al* [217] relataram associação do aumento de S100B ($>2,0 \mu\text{g/L}$) no soro dos pacientes com evolução desfavorável (desenvolvimento de seqüela neurológica incapacitante, vida vegetativa e morte). Neste estudo, a S100B foi um fator preditivo independente de má evolução pós-TCE.

O uso da proteína S100B como marcador da evolução clínica após PCR também tem sido avaliado [218, 219]. O desempenho diagnóstico e prognóstico de vários marcadores bioquímicos na lesão cerebral foi avaliado em um estudo através de análises concomitantes

de S100B e enolase específica neuronal no soro e líquido de pacientes após PCR. Como desfechos foram considerados o tempo para recuperação da consciência e evolução para vida vegetativa ou morte. Verificou-se que a S100B sérica usada apresentou valor preditivo positivo para mau prognóstico comparável às dosagens de S100B e enolase no líquido [218]. Rosén *et al* [219] demonstrou a associação do aumento dos níveis séricos de S100B, em coleta seriada nos primeiros três dias após o evento, com o dano cerebral global por hipóxia. O tempo de hipóxia estava associado com os níveis de S100B dosados no primeiro e segundo dias. Usando o valor de 0,2 µg/L como ponto de corte, observou-se que 100% dos pacientes com níveis elevados de S100B no segundo dia morreram dentro de 14 dias desde o evento, enquanto 90% dos pacientes com valores abaixo deste ponto de corte sobreviveram. Poucos marcadores foram capazes de estimar precocemente a mortalidade após a internação hospitalar de maneira tão eficiente quanto a proteína S100B.

Estudos em modelos animais têm demonstrado alterações histopatológicas no tecido cerebral após os eventos agudos com dano neurológico. Liu *et al* [220] demonstraram que a disfunção astrogliar em fases iniciais do processo isquêmico após oclusão da artéria cerebral média em ratos parece desempenhar um papel relevante na evolução da lesão isquêmica. Isto ocorre através do prejuízo das interações entre células neuronais e glias ativadas, importantes na manutenção da homeostasia e sobrevivência neuronal após dano cerebral por isquemia focal. A presença de astrócitos reativos em grande quantidade no tecido cerebral de murinos em período neonatal após traumatismo craniano difuso também foi relatada [221]. Neste estudo, o trauma cerebral causou hemorragia subaracnoidea difusa acompanhada de astrogliose cerebral e dano axonal. Hinkle *et al* estudaram a resposta na expressão dos genes da GFAP e da proteína S100B no córtex cerebral e hipocampo após contusão cortical unilateral [222]. Dentro de 24 horas, foi observada elevação significativa dos níveis de RNA mensageiro da proteína S100B no tecido lesionado em ambas regiões cerebrais, demonstrando a resposta astrocitária em fases iniciais do processo traumático.

A concentração sérica de S100B também foi avaliada em pacientes com distúrbios psiquiátricos. Níveis elevados foram identificados em pacientes com esquizofrenia [223,

224], depressão [225] e doença afetiva bipolar [226]. Os possíveis mecanismos envolvidos na elevação da proteína S100B em distúrbios psiquiátricos são vários. Modificações na síntese de óxido nítrico já foram descritas em situações de estresse psicológico e agressividade. Astrócitos com altas concentrações de S100B resultam em ativação da enzima óxido nítrico sintetase, podendo induzir morte astrocitária em cultura de células [227]. A proteína S100B está associada ao sistema serotoninérgico, mediando os efeitos tróficos estimulados pela serotonina e exercendo influência na manutenção das conexões sinápticas do hipocampo controladas por estímulo serotoninérgico. Níveis elevados de S100B foram identificados no líquido de pacientes com esquizofrenia, sugerindo disfunção da barreira hematoencefálica [224, 226].

No Departamento de Bioquímica da UFRGS, em conjunto com os Serviços de Neurologia, Psiquiatria e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, têm sido realizados vários estudos clínicos descrevendo a expressão da proteína S100B em doenças crônicas que cursam comprometendo o SNC [14, 200, 226, 228]

Portela *et al* [200] demonstraram a elevação significativa dos níveis de S100B no líquido amniótico de 9 fetos com síndrome de Down, comparados a 47 controles de gestações com fetos normais. Foi proposta a possível utilização desta técnica para detecção de síndrome de Down nos programas de triagem pré-natal.

Walz *et al* relataram a elevação dos níveis séricos da proteína S100B em pacientes com diagnóstico de paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-I [228]. Os autores relacionaram o aumento da S100B com a presença de vários fatores implicados na síntese, distribuição e metabolismo da proteína no SNC, incluindo a lise dos astrócitos secundária à reação imunológica crônica, ação direta do HTLV-I levando à disfunção astrocitária, destruição tecidual e lesão da barreira hematoencefálica.

Portela *et al* estudaram os níveis séricos de S100B em pacientes com epilepsia devido à neurocisticercose crônica, epilepsia idiopática e controles normais [229]. Diferenças entre os valores dos três grupos não foram evidenciadas. Contudo, analisando os níveis de S100B em todos os pacientes com epilepsia (secundária ou idiopática), foi

observado que aqueles com alterações bilaterais ao EEG apresentaram valores mais elevados quando comparados aos pacientes com achados unilaterais ou ainda com EEG normal. Uma possível explicação seria a maior área cerebral envolvida e, conseqüentemente, maior intensidade na reação astrogliar.

Mais recentemente, foi identificado que os valores séricos da proteína S100B apresentam variação dependente da idade [230]. A amostra foi constituída de indivíduos normais de diversas faixas etárias, incluindo 19 neonatos, 25 crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos e 85 adultos entre 18 e 70 anos. Níveis mais elevados foram encontrados numa faixa etária entre os neonatos até os 20 anos de idade. Indivíduos com mais de 21 anos não apresentaram variação dos níveis de S100B conforme sua idade. Também não foi verificada diferença relacionada ao sexo. O aumento da proteína nas primeiras décadas de vida pode estar relacionado ao processo de desenvolvimento neurológico mais intenso na infância e adolescência.

3. JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

O presente estudo, avaliando a proteína S100B em pacientes com LES, foi motivado pela observação preliminar da S100B sérica em pacientes com LES do Serviço de Reumatologia do HCPA [14]. Neste primeiro trabalho, foram analisadas amostras do soro de 32 pacientes com LES, onde seis apresentavam LESNP de início recente (AVE, mielite transversa e coréia), 13 com LES em atividade (sem envolvimento neuropsiquiátrico) e 13 com LES inativo, bem como amostras de 15 controles normais pareados quanto a sexo e idade. Os resultados evidenciaram valores significativamente maiores de S100B no soro dos três grupos de pacientes com LES, comparativamente aos controles. O aumento de S100B nos pacientes com LES sem evidências de manifestações neuropsiquiátricas foi um achado inesperado. Entre os pacientes lúpicos, aqueles com LESNP apresentaram níveis séricos de S100B mais elevados do que nos casos de LES com atividade (sem LESNP) e LES sem atividade ($P < 0,005$). Não foi possível avaliar o comportamento da proteína S100B em síndromes neuropsiquiátricas menos graves ou com acometimento difuso do SNC, como psicose ou distúrbios cognitivos, já que incluiu apenas casos graves, com dano neurológico focal.

Considerando estes resultados iniciais, ficou clara a necessidade de novos estudos com número maior de pacientes com diagnóstico de LES, abrangendo um espectro mais amplo de manifestações de LESNP. A utilização de um exame complementar de fácil execução, seguro e com custos acessíveis pode ser valioso na avaliação diagnóstica de LESNP. Além disso, em conjunto com os diversos trabalhos da literatura internacional, existe a busca de conhecimentos em relação à potencialidade da proteína S100B como marcador bioquímico na prática médica.

4. OBJETIVOS DO ESTUDO

4.1. Objetivo geral

Verificar os níveis séricos da proteína S100B em uma amostra de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

4.2. Objetivo específico

Verificar possíveis associações dos níveis séricos da proteína S100B e a presença de manifestações clínicas de LESNP.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases. *Jama* 1964;190:104-11.
2. Michet CJ, Jr., McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT, Brey RL, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60(2):105-13.
3. Hart HH, Grigor RR, Caughey DE. Ethnic difference in the prevalence of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1983;42(5):529-32.
4. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58(8):1214-20.
5. Hahn BH. An overview of pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2002. p. 87-96.
6. Sontheimer RD. Photoimmunology of lupus erythematosus and dermatomyositis: a speculative review. *Photochem Photobiol* 1996;63(5):583-94.
7. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100(12):3019-26.
8. Rus V, Hochberg M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: William and Wilkins; 2002. p. 65-83.
9. Wallace DJ. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 6th edition ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2002. p. 621-628.

10. Uramoto KM, Michet CJ, Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):46-50.
11. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzes S, Dubois EL. Systemic lupus erythematosus--survival patterns. Experience with 609 patients. *Jama* 1981;245(9):934-8.
12. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982;25(6):612-7.
13. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976;55(4):323-39.
14. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(1):164-6.
15. Portela LV, Souza DO, Goncalves CA. Marcadores periféricos de dano ao sistema nervoso central: a proteína S100B e atividades ectonucleotídicas [Doctorate]. Porto Alegre/RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.
16. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(3):141-50.
17. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989;48(6):443-5.
18. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60(2):221-5.
19. Appenzeller S, Costallat LT. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* 2004;44(3):198-205.

20. Gibson T, Myers AR. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1975;35(5):398-406.
21. Tan RF, Gladman DD, Urowitz MB, Milne N. Brain scan diagnosis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1978;37(4):357-62.
22. Abel T, Gladman DD, Urowitz MB. Neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1980;7(3):325-33.
23. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(5):285-95.
24. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19(1):47-52.
25. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42(9):1649-57.
26. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99(2):153-63.
27. Lindal E, Thorlacius S, Steinsson K, Stefansson JG. Psychiatric disorders among subjects with systemic lupus erythematosus in an unselected population. *Scand J Rheumatol* 1995;24(6):346-51.
28. Rood MJ, Breedveld FC, Huizinga TW. The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of 49 hospitalized patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(1):55-61.
29. Appenzeller S, Costallat LT. Primary central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2003;43:20-25.

30. Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus. 1. Heritability. *J Rheumatol* 1987;14(5):913-21.
31. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35(3):311-8.
32. Tsao BP, Cantor RM, Kalunian KC, Wallace DJ, Hahn BH, Rotter JI. The genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110(2):113-7.
33. Hamilton RG, Harley JB, Bias WB, Roebber M, Reichlin M, Hochberg MC, et al. Two Ro (SS-A) autoantibody responses in systemic lupus erythematosus. Correlation of HLA-DR/DQ specificities with quantitative expression of Ro (SS-A) autoantibody. *Arthritis Rheum* 1988;31(4):496-505.
34. Brenol JC, Rigato M. Os marcadores HLA-DR do lúpus eritematoso sistêmico do brasileiro caucasóide adulto do Rio Grande do Sul. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1989.
35. Galeazzi M, Sebastiani GD, Tincani A, Piette JC, Allegri F, Morozzi G, et al. HLA class II alleles associations of anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9(1):47-55.
36. Olsen ML, Arnett FC, Reveille JD. Contrasting molecular patterns of MHC class II alleles associated with the anti-Sm and anti-RNP precipitin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36(1):94-104.
37. Schur PH, Meyer I, Garovoy M, Carpenter CB. Associations between systemic lupus erythematosus and the major histocompatibility complex: clinical and immunological considerations. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;24(2):263-75.
38. Mohan C, Morel L, Yang P, Watanabe H, Croker B, Gilkeson G, et al. Genetic dissection of lupus pathogenesis: a recipe for nephrophilic autoantibodies. *J Clin Invest* 1999;103(12):1685-95.
39. Brenol JC, Rigato M, Gabriel AJ. Frequência dos auto-anticorpos antinucleares e suas associações com manifestações clínico-laboratoriais numa população de pacientes

com lúpus eritematoso sistêmico do Rio Grande do Sul [Doutorado]. Porto Alegre/RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.

40. Andrade F, Casciola-Rosen L, Rosen A. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2):215-27, v.
41. Bave U, Alm GV, Ronnblom L. The combination of apoptotic U937 cells and lupus IgG is a potent IFN-alpha inducer. *J Immunol* 2000;165(6):3519-26.
42. Bynoe MS, Grimaldi CM, Diamond B. Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(6):2703-8.
43. Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. *Immunol Rev* 1999;169:107-21.
44. Mishra N, Khan IU, Tsokos GC, Kammer GM. Association of deficient type II protein kinase A activity with aberrant nuclear translocation of the RII beta subunit in systemic lupus erythematosus T lymphocytes. *J Immunol* 2000;165(5):2830-40.
45. Mohan C, Datta SK. Lupus: key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77(3):209-20.
46. Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annu Rev Immunol* 2000;18:423-49.
47. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1968;47(4):337-69.
48. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955--1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8(3):212-21.
49. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988;23(4):380-4.
50. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19(5):732-41.

51. West SG. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: William and Wilkins; 2002. p. 693-738.
52. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(7):862-6.
53. Golombek SJ, Graus F, Elkon KB. Autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29(9):1090-7.
54. Atkins CJ, Kondon JJ, Quismorio FP, Friou GJ. The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972;76(1):65-72.
55. Karpiaik SE, Serokosz M, Rapport MM. Effects of antisera to S-100 protein and to synaptic membrane fraction on maze performance and EEG. *Brain Res* 1976;102(2):313-21.
56. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70(2):240-6.
57. Long AA, Denburg SD, Carbotte RM, Singal DP, Denburg JA. Serum lymphocytotoxic antibodies and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990;49(4):249-53.
58. Winfield JB, Brunner CM, Koffler D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978;21(3):289-94.
59. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):159-67.
60. Hanly JG, Rajaraman S, Behmann S, Denburg JA. A novel neuronal antigen identified by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31(12):1492-9.

61. Bresnihan B, Oliver M, Williams B, Hughes GR. An antineuronal antibody cross-reacting with erythrocytes and lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22(4):313-20.
62. Bluestein HG, Zvaifler NJ. Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1976;57(2):509-16.
63. Bluestein HG. Heterogeneous neurocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1979;35(2):210-7.
64. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1311-20.
65. Louzada Júnior P, Magalhães MB, Takaki LP, Silva LMd, Voltarelli JC, Carvalho IFd, et al. Pesquisa de anticorpos linfocitotóxicos em pacientes com lúpus neuropsiquiátrico e não-neuropsiquiátrico. *Rev Bras Reumatol* 2003;43(1):8-13.
66. How A, Dent PB, Liao SK, Denburg JA. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28(7):789-95.
67. Hanson VG, Horowitz M, Rosenbluth D, Spiera H, Puszkin S. Systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement show autoantibodies to a 50-kD neuronal membrane protein. *J Exp Med* 1992;176(2):565-73.
68. Denburg JA, Behmann SA. Lymphocyte and neuronal antigens in neuropsychiatric lupus: presence of an elutable, immunoprecipitable lymphocyte/neuronal 52 kd reactivity. *Ann Rheum Dis* 1994;53(5):304-8.
69. Denburg SD, Behmann SA, Carbotte RM, Denburg JA. Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Relationship of lymphocyte antibody specificities to clinical disease. *Arthritis Rheum* 1994;37(3):369-75.
70. Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SD. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1987;37(3):464-7.
71. van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol Int* 1991;11(1):1-11.

72. Robbins ML, Kornguth SE, Bell CL, Kalinke T, England D, Turski P, et al. Antineurofilament antibody evaluation in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Combination with anticardiolipin antibody assay and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1988;31(5):623-31.
73. Mevorach D, Raz E, Shalev O, Steiner I, Ben-Chetrit E. Complete heart block and seizures in an adult with systemic lupus erythematosus. A possible pathophysiologic role for anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1993;36(2):259-62.
74. Elkon KB, Parnassa AP, Foster CL. Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J Exp Med* 1985;162(2):459-71.
75. Francoeur AM, Peebles CL, Heckman KJ, Lee JC, Tan EM. Identification of ribosomal protein autoantigens. *J Immunol* 1985;135(4):2378-84.
76. Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. *Arthritis Rheum* 1994;37(3):307-15.
77. Stacey DW, Skelly S, Watson T, Elkon K, Weissbach H, Brot N. The inhibition of protein synthesis by IgG containing anti-ribosome P autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients. *Arch Biochem Biophys* 1988;267(1):398-403.
78. Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, Blodgett JK, Allen LG, Cheronis JC, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991;90(1):54-62.
79. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317(5):265-71.
80. Nojima Y, Minota S, Yamada A, Takaku F, Aotsuka S, Yokohari R. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51(9):1053-5.
81. Press J, Palayew K, Laxer RM, Elkon K, Eddy A, Rakoff D, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis Rheum* 1996;39(4):671-6.

82. Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR. Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. *Arthritis Rheum* 1992;35(9):1038-41.
83. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2(8361):1211-4.
84. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation* 1999;99(15):1997-2002.
85. Lindsey NJ, Dawson RA, Henderson FI, Greaves M, Hughes P. Stimulation of von Willebrand factor antigen release by immunoglobulin from thrombosis prone patients with systemic lupus erythematosus and the anti-phospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(2):123-6.
86. Ellison D, Gatter K, Heryet A, Esiri M. Intramural platelet deposition in cerebral vasculopathy of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 1993;46(1):37-40.
87. Hopkins P, Belmont HM, Buyon J, Philips M, Weissmann G, Abramson SB. Increased levels of plasma anaphylatoxins in systemic lupus erythematosus predict flares of the disease and may elicit vascular injury in lupus cerebritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(5):632-41.
88. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus* 1999;8(2):127-33.
89. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Boey ML, Hughes GR. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2(1):47-51.
90. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GR. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;99(4):397-401.

91. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):735-41.
92. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GR. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):568-71.
93. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(4):833-50.
94. Tsokos GC, Tsokos M, le Riche NG, Klippel JH. A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1986;16(1):70-8.
95. Hashimoto N, Handa H, Taki W. Ruptured cerebral aneurysms in patients with systemic lupus erythematosus. *Surg Neurol* 1986;26(5):512-6.
96. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7(11):1189-93.
97. Dellalibera-Joviliano R, Dos Reis ML, Cunha Fde Q, Donadi EA. Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 2003;30(3):485-92.
98. Alcocer-Varela J, Aleman-Hoey D, Alarcon-Segovia D. Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlate with local late T-cell activation markers. *Lupus* 1992;1(2):111-7.
99. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000;9(7):498-503.
100. Lebon P, Lenoir GR, Fischer A, Lagrue A. Synthesis of intrathecal interferon in systemic lupus erythematosus with neurological complications. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6400):1165-7.

101. Sergiescu D, Cerutti I, Efthymiou E, Kahan A, Chany C. Adverse effects of interferon treatment on the life span of NZB mice. *Biomedicine* 1979;31(2):48-51.
102. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987;2(8569):1175-8.
103. Harbuz MS, Lightman SL. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. *J Endocrinol* 1992;134(3):327-39.
104. Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK. Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J Neurochem* 1993;61(5):1957-60.
105. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330(9):613-22.
106. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608.
107. Bluestein HG. The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Weisman MH, Weinblatt ME, editors. *Treatment of the Rheumatic Diseases*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 128-136.
108. Costallat LT, Appenzeller S, Bértolo MB. Neuropsychiatric lupus according to the new nomenclature and case definition given by the American College of Rheumatology: review of 527 patients. *Rev Bras Reumatol* 2001;41:133-141.
109. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7.
110. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
111. Singer J, Denburg JA. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. The Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. *J Rheumatol* 1990;17(10):1397-402.

112. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):619-30.
113. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57(3):496-500.
114. Liang MH, Rogers M, Larson M, Eaton HM, Murawski BJ, Taylor JE, et al. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27(1):13-9.
115. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(2):184-8.
116. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Quarta edição ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
117. Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum* 1997;40(8):1542-3.
118. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(6):357-64.
119. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, Sheehan N, Gharavi AE, Harris EN, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987;46(8):605-11.
120. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):728-34.
121. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(4):411-5.
122. Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, Lew RA, Khoshbin S. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache* 2001;41(3):285-9.

123. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, McKeran RO, Royston JP. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41(1):30-2.
124. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Somatic and psychological features of headache in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28(4):772-9.
125. Fernandez-Nebro A, Palacios-Munoz R, Gordillo J, Abarca-Costalago M, De Haro-Liger M, Rodriguez-Andreu J, et al. Chronic or recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus* 1999;8(2):151-6.
126. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos HM. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol* 1998;37(3):300-3.
127. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:1-96.
128. Rolak LA. The diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996;14(1):27-43.
129. Marullo S, Clauvel JP, Intrator L, Danon F, Brouet JC, Oksenhendler E. Lupoid sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. *J Rheumatol* 1993;20(4):747-9.
130. Bruyn GW, Padberg G. Chorea and systemic lupus erythematosus. A critical review. *Eur Neurol* 1984;23(6):435-48.
131. Khamashta MA, Gil A, Anciones B, Lavilla P, Valencia ME, Pintado V, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988;47(8):681-3.
132. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59(2):120-4.
133. Warren RW, Kredich DW. Transverse myelitis and acute central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27(9):1058-60.

134. Oliveira EA, Gaviolli IL, Tourinho TF, Xavier RM, Brenol JC. Associação de mielite transversa e lúpus eritematoso sistêmico: relato de dois casos. *Rev Bras Reumatol* 1998;38(1):26-30.
135. Lavallo C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990;17(1):34-7.
136. Kitagawa Y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990;21(11):1533-9.
137. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989;20(5):583-91.
138. Omdal R, Loseth S, Torbergsen T, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus--a longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 2001;103(6):386-91.
139. Huynh C, Ho SL, Fong KY, Cheung RT, Mok CC, Lau CS. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16(2):164-8.
140. Campello I, Almarcegui C, Velilla J, Hortells JL, Oliveros A. [Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus]. *Rev Neurol* 2001;33(1):27-30.
141. Sibbitt WL, Jr., Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2026-38.
142. Omdal R, Selseth B, Klow NE, Husby G, Mellgren SI. Clinical neurological, electrophysiological, and cerebral CT scan findings in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1989;18(5):283-9.
143. Carette S, Urowitz MB, Grosman H, St Louis EL. Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982;9(6):855-9.
144. Zanardi VA, Magna LA, Costallat LT. Cerebral tomographic alterations in systemic lupus erythematosus patients: the role of cerebral atrophy. *Rev Bras Reumatol* 2003;43:1-7.

145. Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Dovigo L, Trotta F, Tola MR, et al. Brain single-photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: relations with EEG and MRI findings and clinical manifestations. *Eur J Nucl Med* 1995;22(1):17-24.
146. Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, Manger B, Grebmeier J, Engelhardt A, et al. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36(9):1253-62.
147. Jakowski A, Xavier R, Kapczynski F, Abreu MR, Souza DO, Portela LV, et al. Proteína S100B no lúpus eritematoso sistêmico com envolvimento neuropsiquiátrico. *Rev Bras Reumatol* 2003;43(1):14-19.
148. Stimmler MM, Coletti PM, Quismorio FP, Jr. Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(5):335-49.
149. Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL, Jr. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998;209(1):79-84.
150. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MN, Shortall E, Carter S, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):36-46.
151. Karassa FB, Ioannidis JP, Touloumi G, Boki KA, Moutsopoulos HM. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Qjm* 2000;93(3):169-74.
152. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999;8(1):11-9.

153. Sibbitt WL, Jr., Haseler LJ, Griffey RR, Friedman SD, Brooks WM. Neurometabolism of active neuropsychiatric lupus determined with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(7):1271-7.
154. Sabet A, Sibbitt WL, Jr., Stidley CA, Danska J, Brooks WM. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1998;29(11):2254-60.
155. Bosma GP, Middelkoop HA, Rood MJ, Bollen EL, Huizinga TW, van Buchem MA. Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2665-72.
156. Ritchlin CT, Chabot RJ, Alper K, Buyon J, Belmont HM, Roubey R, et al. Quantitative electroencephalography. A new approach to the diagnosis of cerebral dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35(11):1330-42.
157. Glanz BI, Laoprasert P, Schur PH, Robertson-Thompson A, Khoshbin S. Lateralized EEG findings in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr* 2001;32(1):14-9.
158. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for the treatment of neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3):CD002265.
159. Navarrete MG, Brey RL. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2(5):473-485.
160. Ramos PC, Mendez MJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GR. Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(3):295-9.
161. Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, Borenstein DG. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98(1):32-41.

162. Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Therap Apher Dial* 2003;7(2):173-82.
163. Ishikura R, Morimoto N, Tanaka K, Kinukawa N, Yoshizawa S, Horiuchi T, et al. Factors associated with anxiety, depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. *Clin Rheumatol* 2001;20(6):394-400.
164. McCracken LM, Semenchuk EM, Goetsch VL. Cross-sectional and longitudinal analyses of coping responses and health status in persons with systemic lupus erythematosus. *Behav Med* 1995;20(4):179-87.
165. Asherson RA, Chan JK, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985;44(12):823-5.
166. Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome: five year follow up. *Ann Rheum Dis* 1991;50(11):805-10.
167. Brey RL, Levine SR. Treatment of neurologic complications of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996;5(5):473-6.
168. Dong Y, Zhang X, Tang F, Tian X, Zhao Y, Zhang F. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl)* 2001;114(7):764-6.
169. Valesini G, Priori R, Francia A, Balestrieri G, Tincani A, Airo P, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. *Springer Semin Immunopathol* 1994;16(2-3):313-21.
170. Funauchi M, Ohno M, Nozaki Y, Sugiyama M, Kinoshita K, Kanamaru A. Intrathecal corticosteroids for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *J Rheumatol* 2003;30(1):207-8.
171. Trysberg E, Lindgren I, Tarkowski A. Autologous stem cell transplantation in a case of treatment resistant central nervous system lupus. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):236-8.

172. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):166-73.
173. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;19(6):739-44.
174. Kretsinger RH. Structure and evolution of calcium-modulated proteins. *CRC Crit Rev Biochem* 1980;8(2):119-74.
175. Isobe T, Ishioka N, Okuyama T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein. *Eur J Biochem* 1981;115(3):469-74.
176. Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of the alpha subunit in bovine brain S-100a protein. *Eur J Biochem* 1981;116(1):79-86.
177. Donato R. S-100 proteins. *Cell Calcium* 1986;7(3):123-45.
178. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003;60(6):540-51.
179. Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of S-100 protein (PAP I-b protein) and its relation to the calcium-binding proteins. *Eur J Biochem* 1978;89(2):379-88.
180. Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996;21(4):134-40.
181. Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. Review article. *Cell Calcium* 1991;12(10):713-26.
182. Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem* 1984;43(5):1494-6.
183. Jensen R, Marshak DR, Anderson C, Lukas TJ, Watterson DM. Characterization of human brain S100 protein fraction: amino acid sequence of S100 beta. *J Neurochem* 1985;45(3):700-5.
184. Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):628-37.

185. Frosch M, Vogl T, Seeliger S, Wulffraat N, Kuis W, Viemann D, et al. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2622-6.
186. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1286-95.
187. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9(3-4):259-75.
188. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36(2):180-90.
189. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;37(4):417-29.
190. Baudier J, Gerard D. Ions binding to S100 proteins. II. Conformational studies and calcium-induced conformational changes in S100 alpha alpha protein: the effect of acidic pH and calcium incubation on subunit exchange in S100a (alpha beta) protein. *J Biol Chem* 1986;261(18):8204-12.
191. Azmitia EC, Griffin WS, Marshak DR, Van Eldik LJ, Whitaker-Azmitia PM. S100 beta and serotonin: a possible astrocytic-neuronal link to neuropathology of Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1992;94:459-73.
192. Heizmann CW. Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochem Res* 1999;24(9):1097-100.
193. Ziegler DR, Innocente CE, Leal RB, Rodnight R, Goncalves CA. The S100B protein inhibits phosphorylation of GFAP and vimentin in a cytoskeletal fraction from immature rat hippocampus. *Neurochem Res* 1998;23(10):1259-63.
194. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J, Goncalves CA, et al. Immunocontent and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS Lett* 2000;486(3):203-7.
195. Goncalves DS, Lenz G, Karl J, Goncalves CA, Rodnight R. Extracellular S100B protein modulates ERK in astrocyte cultures. *Neuroreport* 2000;11(4):807-9.

196. Marks A, O'Hanlon D, Lei M, Percy ME, Becker LE. Accumulation of S100 beta mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;36(2):343-8.
197. Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, Gerlai R, Roder J, Azmitia EC. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 beta show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res* 1997;776(1-2):51-60.
198. Royston MC, McKenzie JE, Gentleman SM, Sheng JG, Mann DM, Griffin WS, et al. Overexpression of s100beta in Down's syndrome: correlation with patient age and with beta-amyloid deposition. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25(5):387-93.
199. Gazzolo D, Bruschetti M, Corvino V, Lituania M, Sarli R, Bruschetti P, et al. Amniotic fluid levels of S100B protein in normal and trisomy-21 fetuses. *Clin Chim Acta* 2003;330(1-2):131-3.
200. Portela LC, Tort AB, Neto EC, Kessler RG, Penchaszadeh V, Souza DO, et al. High immunocontent of S100 beta protein in amniotic fluid of pregnancies with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(6):590-2.
201. Van Eldik LJ, Griffin WS. S100 beta expression in Alzheimer's disease: relation to neuropathology in brain regions. *Biochim Biophys Acta* 1994;1223(3):398-403.
202. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. S100 beta protein expression in Alzheimer disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques. *J Neurosci Res* 1994;39(4):398-404.
203. Peskind ER, Griffin WS, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001;39(5-6):409-13.
204. Mrak RE, Griffin WS. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22(6):903-8.

205. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991;22(10):1254-8.
206. Persson L, Hardemark H, Edner G, Ronne E, Mendel-Hartvig I, Pahlman S. S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;93(3-4):116-22.
207. McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM, Jr., Mellits ED, Brookmeyer R, Quaskey SA, et al. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 1997;63(2):516-21.
208. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(2):340-8.
209. Kumar P, Dhital K, Hossein-Nia M, Patel S, Holt D, Treasure T. S-100 protein release in a range of cardiothoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(5):953-4.
210. Jonsson H, Johnsson P, Birch-lensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1433-7.
211. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S. S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 1999;68(6):2202-8.
212. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1512-7.
213. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(1):103-4.

214. Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. *J Neurosurg* 1996;85(5):945-8.
215. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand* 2001;103(3):175-9.
216. Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(1):26-31; discussion 31-2.
217. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):930-2.
218. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29(11):2363-6.
219. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998;29(2):473-7.
220. Liu D, Smith CL, Barone FC, Ellison JA, Lysko PG, Li K, et al. Astrocytic demise precedes delayed neuronal death in focal ischemic rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;68(1-2):29-41.
221. Adelson PD, Jenkins LW, Hamilton RL, Robichaud P, Tran MP, Kochanek PM. Histopathologic response of the immature rat to diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001;18(10):967-76.
222. Hinkle DA, Baldwin SA, Scheff SW, Wise PM. GFAP and S100beta expression in the cortex and hippocampus in response to mild cortical contusion. *J Neurotrauma* 1997;14(10):729-38.

223. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45(11):1508-11.
224. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 2001;35(1):11-4.
225. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord* 2001;66(1):89-93.
226. Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Goncalves CA, Soares JC, Kapczinski F, et al. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(3):269-72.
227. Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem* 1997;69(6):2294-301.
228. Walz R, Portela LV, Tort AB, Neto EC, Fernandes LN, Goncalves CA, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000;54(10):2021-2.
229. Portela LV, Tort AB, Walz R, Bianchin M, Trevisol-Bittencourt PC, Wille PR, et al. Interictal serum S100B levels in chronic neurocysticercosis and idiopathic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;108(6):424-7.
230. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002;48(6 Pt 1):950-2.

6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

ELEVATED SERUM S100B PROTEIN LEVELS IN NEUROPSYCHIATRIC LUPUS

Carmen B. Schenatto¹, MD, Ricardo M. Xavier^{1,*}, MD, PhD, Markus Bredemeier¹, MD, Luis V. C. Portela², PhD, Adriano B. L. Tort², MD, Tiago L. Dedavid e Silva¹, Diogo O. Souza², MD, PhD, João C. T. Brenol¹, MD, PhD.

¹Division of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Biochemistry Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

* Corresponding Author (Reprint Requests):

Serviço de Reumatologia
Faculdade de Medicina
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 645 A
CEP: 90035-903 - Porto Alegre, RS

Brazil

Telephone: +55 51 2101-8340

Fax: +55 51 3331-3834

E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

This work was supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to compare serum levels of the astroglial S100B protein in patients with and without neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) and controls. **METHODS:** 87 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 23 with and 64 without neuropsychiatric involvement, and 25 control individuals were prospectively evaluated. NPSLE diagnosis was made according to the American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. Blood samples of patients with NPSLE were collected within one week of the index clinical event. Serum S100B protein levels were determined using a luminescence immunoassay. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. **RESULTS:** among NPSLE patients, 9 presented psychosis; 4, cranial neuropathy; 3, cerebrovascular disease; 1, seizures; 1, chorea; 1, peripheral polyneuropathy; 1, multiplex mononeuropathy; 3, dementia . Serum concentrations of S100B protein were significantly higher in patients with NPSLE (median = 0.164 ng/ml, interquartile range = 0.113-0.332) than in non-NPSLE patients (median = 0.062 ng/ml, interquartile range = 0.026-0.109) and than in control subjects (median = 0.088 ng/ml, interquartile range = 0.013-0.124) ($P < 0.001$). Patients with anti-dsDNA antibodies had higher S100B protein levels ($P = 0.001$). This difference was particularly marked in the subgroup of patients with NPSLE ($P = 0.009$). There were no significant associations of lupus activity (among non-NPSLE), antiphospholipid antibodies, and reduced complement levels with S100B concentration. **CONCLUSIONS:** serum S100B protein level is raised in NPSLE, possibly reflecting ongoing neurological damage among these patients. The association of anti-dsDNA antibodies with higher S100B protein concentration deserves further study.

Key indexing terms: systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, S100B protein.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a diffuse connective tissue disease affecting multiple organ systems. Involvement of the nervous system is an important source of morbidity and mortality (1) and has a prevalence as high as 83% in some series of SLE patients (2-4). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) has a broad spectrum of manifestations, including psychiatric disorders and neurologic syndromes of the central, peripheral, and autonomic nervous system. Clinical presentations range from stroke, seizures, peripheral neuropathy, chorea, psychosis, dementia, and depression to more subtle cognitive abnormalities such as attention and memory disturbances (5).

Although many hypotheses have been proposed, the pathogenesis of NPSLE remains incompletely understood (6). Mechanisms implicated are immune complex mediated vasculopathy, neuron reactive autoantibodies, thrombosis associated with antiphospholipid antibodies and cytokine enhanced autoimmunity (7). There are no pathognomonic histopathological findings, but a bland vasculopathy, characterized by vascular hyalinization, vessel tortuosity, endothelial proliferation, and by pericapillary gliosis, has been consistently observed (6, 8, 9). The diagnosis of NPSLE is difficult to be established due to the frequent association with other conditions and to the diversity of psychiatric and neurologic manifestations. Moreover, there are no specific diagnostic tests or markers of disease activity for NPSLE.

S100B is a 21 kDa calcium binding protein, produced and released predominantly by astrocytes (10), that has been considered a biochemical marker of central nervous system (CNS) injury. Elevated levels have been reported in several psychiatric and neurological diseases with different etiologies (traumatic, vascular, and degenerative) (11-13). In a recent pilot study, our group has described elevated S100B serum levels in a small sample of patients with systemic lupus erythematosus, especially in those with severe NPSLE (14). The

present work was performed in order to further investigate S100B serum levels in a larger group of SLE patients.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. Eighty-nine patients with SLE according to the 1982 American College of Rheumatology (ACR) criteria (15, 16), and 25 controls were prospectively evaluated in an incident case-control study. In-patients and out-patients cared by the rheumatology service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were recruited between January 2000 and December 2002. Patients with overlapping syndromes, acute or chronic CNS infections, sepsis, metabolic or electrolyte disturbances, delirium or psychosis induced by drugs, malignancies, or by hypertensive encephalopathy were excluded. Controls were healthy blood donors recruited at the blood bank center of HCPA. All patients (or responsible relatives) and controls signed written informed consent. The study was approved by the Research Ethics Committee of the HCPA.

Clinical evaluation. Patients were interviewed and examined by the same researcher (CBS) according to a protocol specifically designed for the study. Clinical interview and complete physical examination, including detailed neurological examination, were performed with attention for multisystem damage. Disease activity was measured using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (17). Assessment of depression was based on the Beck Depression Inventory (BDI) (18). On BDI, scores from 10 or more were considered to indicate depression. Mini-Mental State Examination (MMSE) was performed to evaluate cognitive function (19). The diagnosis of the different neuropsychiatric syndromes was made as suggested by the ACR Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes (5). Patients with psychiatric disturbances were further evaluated by a staff psychiatrist in order to certify the diagnosis. Cases of NPSLE were classified as acute (recent

onset or worsening of neuropsychiatric manifestations) or chronic (stable neuropsychiatric manifestations for more than three months).

Serum S100B protein levels. Blood samples (5 ml) were collected without anticoagulant by venipuncture. The samples from patients with NPSLE were collected within one week of the index clinical event. In four patients more than one measurement was performed during different clinical phases of their disease. For the final analysis, only measurements temporally associated with acute neuropsychiatric symptoms were considered. Serum was obtained by centrifugation at 3000 xg for 5 minutes and kept frozen at -70°C until analysis. Levels of S100B protein in serum were determined in duplicate using a luminescence immunoassay (LIAmat; BYK-Sangtec, Broma, Sweden) as previously described (20). The S100B calibration curve was linear up to 20 ng/mL. The coefficient of variation across the entire concentration range for the calibrators and samples was <5%.

Serology. Presence of antinuclear antibodies (ANA) was tested by the indirect immunofluorescence method (HEp-2 cells as substrate). ANA was considered positive in titers $\geq 1:80$. Anti-dsDNA was determined by indirect immunofluorescence on *Crithidia luciliae*. Serum complement protein levels (C3, C4) were measured by laser nephelometry. Anticardiolipin antibodies (IgG and IgM isotypes) were determined by direct binding ELISA. The screening of lupus anticoagulant was made with the test for the activated partial thromboplastin time (PTT) and with the dilute Russell's viper venom test.

Statistical analysis. Data were analyzed using EPI-INFO version 6 and SPSS for Windows version 9. Categorical variables were presented as numbers and proportions. Quantitative variables were tested graphically (with normal probability plots) and statistically (with Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test) for the normality of their distribution. Quantitative variable with normal distribution was presented as mean and standard deviation (SD). Non-normal quantitative variables are presented as median and interquartile range (IQR). Kruskal-

Wallis (followed by Dunn's test) and Mann-Whitney test were applied to perform between groups comparisons of S100B protein levels. A two-tailed P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Two out of 89 patients were excluded from the study - one presented corticosteroid induced psychosis and the other eventually fulfilled diagnostic criteria of multiple sclerosis. A description of the 87 remaining patients is given in tables 1 and 2. Controls were 23 females and 2 males, with a mean age of 38.3 (SD=12.27) years.

Three patients initially included in the non-NPSLE group developed neuropsychiatric manifestations (stroke, seizure disorders and, psychosis) after the first measurement of S100B levels. In all these patients, a large increase in S100B was observed at retesting, after the onset of CNS manifestations. A patient with personality disorder and previous episodes of psychosis had high levels of S100B before and during an episode of acute psychotic depression (0.134 and 0.127 ng/mL, respectively). For the final analysis, these patients were included in the NPSLE group and only the second measurement was considered.

The prevalence of the neuropsychiatric syndromes in the current sample is described in table 3. Psychosis was the most frequently observed syndrome.

Patients with NPSLE (either acute or chronic) had significantly higher S100B levels than non-NPSLE and controls (table 4 and figure 1). This elevation was observed even if acute cerebrovascular disease patients, which are *a priori* expected to have elevated S100B titers, were excluded from the analysis ($P < 0.001$). There was no significant difference in serum levels between acute and chronic NPSLE (figure 1), although there were only five patients in the latter group. Therefore, in table 4 we present the combined data for chronic and acute NPSLE.

Patients with anti-dsDNA antibodies had higher serum S100B protein levels (table 4). This difference was particularly marked among patients with NPSLE (median = 0.383, IQR = 0.203-0.496, N = 6 in anti-dsDNA positive patients versus median = 0.127, IQR = 0.061-0.187, N = 17 in anti-dsDNA negative patients; $P = 0,009$). No associations were found between MMSE, BDI, antiphospholipid antibodies, and S100B level (table 4). Comparisons of the S100B levels in different CNS syndromes could not be performed due to the small number of patients within each group (table 3).

DISCUSSION

The present study was designed to evaluate the levels of S100B protein in patients with SLE (with or without neuropsychiatric involvement). In a preliminary report, we have observed higher serum levels of S100B in patients with SLE independently of the presence of CNS manifestations (14). The highest levels were found in patients with NPSLE. Our present results, with a larger sample of SLE patients, confirmed elevated levels almost exclusively in lupus patients with well defined neuropsychiatric syndromes, irrespectively of the presence of stroke, event which has previously been associated with elevated S100B levels (21, 22).

In acute brain damage conditions (trauma, ischemia, seizures), as well as in chronic neurodegenerative diseases (Alzheimer's and Parkinson's diseases), it occurs an intensive astrocytic activation called reactive gliosis. Under these conditions, there is an increase of astrocytic proteins synthesis and secretion, such as interleukin-1, interleukin-6, α -tumor necrosis factor, γ -interferon and, S100B protein (23, 24). Thus, elevated levels of S100B in cerebrospinal fluid (CSF) and serum could indicate reactive gliosis, astrocytic death and/or blood-brain-barrier (BBB) dysfunction (25), which allows to use it as a potential peripheral CNS marker of several acute and chronic injuries. Elevations of S100B have been described in traumatic brain injury (11), brain ischemia (12) and hemorrhage (26), Alzheimer's disease

(13), multiple sclerosis (27), psychiatric diseases (20, 28) and, HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (29).

Several mechanisms in the NPSLE pathogenesis could explain the observed elevation of serum S100B. The coexistence of alterations in the normal BBB and serum antibodies directed against brain tissue might be an important aspect in CNS disease (9). Studies in animal models (30) and in NPSLE patients (31) have demonstrated rising IgG concentrations in the CSF, suggesting a breach in the BBB. Besides, antineuronal and glial antibodies have been recognized in SLE patients (9). The presence of perivascular gliosis reported in histopathologic studies (6, 8) can also be pointed as related to S100B elevation. There are evidences suggesting that focal white matter lesions in NPSLE represent neuronal injury (32). In fact, the degree of generalized neuronal injury in NPSLE correlates more closely with these small subcortical focal lesions than with other abnormalities seen in imaging (33).

Accordingly, we have found an association of the number and size (total diameter) of small focal hyperintensities seen in the white matter using magnetic resonance imaging (MRI) with the presence of symptomatic neuropsychiatric SLE and with serum S100B levels (unpublished observation).

An important increase in S100B levels was observed during serial determinations in three patients after the development of acute and severe NPSLE. This raises the possibility of using serial S100B measurements as a marker of NPSLE activity and prognosis. There are several reports associating serum levels with the extension of acute injury or with post-event prognosis. Patients with stroke have been found to have elevation of S100B protein in CSF from days 1 to 7, with the peak occurring within 1-2 days (21). In a study performed by Persson et al (22), including patients with subarachnoid hemorrhage, those with CSF S100B levels below 20 ng/mL had a favorable prognosis, whereas the patients with titers higher than 100 ng/mL died or remained with severe neurological deficits. Publications about patients

with traumatic brain injuries have also demonstrated association of protein S100B increase with worse outcome and late cognitive deficit (11, 34-37).

Interestingly, we have found an association between increased S100B levels and the presence of anti-dsDNA antibodies, which was stronger in patients with neuropsychiatric involvement. There is no clear explanation for this finding. However, a recently proposed hypothesis for the pathogenesis of the central nervous system injury in NPSLE (38) may offer some clues to understand this issue. The authors have reported cross-reactivity between anti-dsDNA antibodies and an amino acid sequence present in murine and human *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) subtype of glutamate receptors. These cross-reactive antibodies could induce neuronal apoptosis *in vivo* and *in vitro* (38). In a variety of pathologic conditions, excessive activation of glutamate receptors may mediate neuronal injury or death. In this context, it is appropriate to consider that neuronal injury in NPSLE may be caused at least in part by overstimulation of receptors for excitatory amino acids, mainly glutamate. Moreover, astrocytes, which are the main source of S100B protein, are known to play a major role in maintaining extracellular glutamate concentrations below neurotoxic levels (39). Future research might clarify if the association shown in our study reflects this neurological injury pathway.

We have observed some increase in S100B serum levels in few patients with SLE without clinically identifiable neuropsychiatric involvement. Since we have not employed high sensitivity instruments for evaluation of more subtle manifestations, such as mild mood or cognitive disorders and headache, it is possible to speculate that these patients actually represent subclinical forms of NPSLE. Another limitation of this study is that the number of patients with different neuropsychiatric syndromes was insufficient to inquire possible differences in S100B levels. This would have importance to better understand the mechanisms involved in the increase of S100B protein in SLE.

There are many reports on the S100B protein use as a biochemical marker of tissue damage in several neurologic injury/disease situations. As a matter of fact, this test is commercially available and routinely used in many centers. Although we do not expect that S100B may become a specific test for the differential diagnosis of neuropsychiatric lupus, our data indicate its potential usefulness as a nonspecific marker of central nervous injury in these patients, in a way reminiscent of the use of hepatic enzymes for liver diseases. Particularly valuable for clinical practice would be additional data on correlation of serum levels with the diverse spectrum of NPSLE involvement, as well as other medical conditions that frequently co-occurs in these patients, and more data on temporal correlation with the progression of neurological damage. Future studies with larger samples and with prospective designs will be necessary to address such issues. Additionally, comprehension of the mechanisms of S100B elevation in NPSLE, perhaps including studies with animal models, would also be important for the assessment of the utility of the test in routine care.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Drs. Tamara Mucenic, Max Brener, Claiton Viegas Brenol, Tatiana Karenini Müller, Karina Gatz Capobianco and Lílian Scussel Lonzetti, by their valuable support. We also thank Débora Schaf, Juliana Nunes Rios and Leila Krammer.

REFERENCES

1. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982;25(6):612-7.
2. Appenzeller S, Costallat LT. Primary central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2003;43:20-25.
3. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58(8):1214-20.
4. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(5):285-95.
5. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608.
6. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19(5):732-41.
7. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):159-67.
8. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1968;47(4):337-69.
9. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(7):862-6.
10. Heizmann CW. Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochem Res* 1999;24(9):1097-100.
11. Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. *J Neurosurg* 1996;85(5):945-8.
12. Jonsson H, Johnsson P, Birch-Iensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1433-7.
13. Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi CR, Kozlowska E, Van Eldik LJ, Griffin WS. Human brain S100 beta and S100 beta mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17(3):359-63.
14. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(1):164-6.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
17. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-40.

18. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996;29(4):453-7.
19. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(1):1-7.
20. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 2001;35(1):11-4.
21. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991;22(10):1254-8.
22. Persson L, Hardemark H, Edner G, Ronne E, Mendel-Hartvig I, Pahlman S. S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;93(3-4):116-22.
23. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9(3-4):259-75.
24. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36(2):180-90.
25. Wong CH, Rooney SJ, Bonser RS. S-100beta release in hypothermic circulatory arrest and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1911-4; discussion 1919-21.
26. Gazzolo D, Di Iorio R, Marinoni E, Masetti P, Serra G, Giovannini L, et al. S100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med* 2002;30(6):1356-60.
27. Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D, Keir G, Chapman M, Lazeron RH, et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain* 2002;125(Pt 7):1462-73.
28. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord* 2001;66(1):89-93.
29. Walz R, Portela LV, Tort AB, Neto EC, Fernandes LN, Goncalves CA, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000;54(10):2021-2.
30. Harbeck RJ, Hoffman AA, Hoffman SA, Shucard DW. Cerebrospinal fluid and the choroid plexus during acute immune complex disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;13(4):413-25.
31. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70(2):240-6.
32. Sibbitt WL, Jr., Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2026-38.
33. Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL, Jr. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998;209(1):79-84.
34. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(1):103-4.

35. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand* 2001;103(3):175-9.
36. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):930-2.
37. Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(1):26-31; discussion 31-2.
38. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7(11):1189-93.
39. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330(9):613-22.

TABLES

Table 1. Clinical, demographic and, laboratory features of the 87 patients with systemic lupus erythematosus.

	NPSLE		Non-NPSLE	
	Acute (n=18)	Chronic (n=5)	Active (n=37)	Inactive (n=27)
Female – N (%)	17 (94.4)	5 (100)	30 (81.1)	26 (96.3)
Caucasians – N (%)	13 (72.2)	3 (60)	29 (78.8)	21 (77.8)
Age (years) – mean (SD)	30.2 (9.8)	34.6 (7.2)	39.8 (13.7)	42.7 (9.7)
Disease duration (years) – median (IQR)	6.5 (2 -14)	4 (1-7)	8 (4-13)	9 (7 – 11)
SLEDAI score – median (IQR)	12 (9-16)	0 (0-14)	5 (3-6)	0 (0-0)
MMSE score – median (IQR)	25.5 (22 – 28)	25 (27 - 27)	27 (25 – 28)	27 (26 – 29)
BDI score – median (IQR)	22.75 (12 –37)	5 (4 – 7)	10 (8 – 23)	13 (10 – 20)
Anti-dsDNA antibodies – N (%)	5 (27.8)	1 (20)	5 (13.5)	0 (0)
Anti-phospholipid antibodies – N (%)	5 (27.8)	0 (0)	8 (21.6)	3 (11.1)
Reduced complement levels – N (%)	10 (55.6)	1 (20)	23 (62.2)	1 (3.7)
Current prednisone use – N (%)	17 (94.4)	5 (100)	32 (86.5)	14 (51.9)
Current immunosuppressive drugs – N (%)	15(83.3)	4 (80)	26 (70.3)	3 (11.1)

Table 2. Cumulative clinical features of the 87 patients with systemic lupus erythematosus.

	NPSLE		Non-NPSLE	
	Acute (n=18)	Chronic (n=5)	Active (n=37)	Inactive (n=27)
Previous history of NPSLE – N (%)	12 (66.7)	4 (80)	5 (13.5)	6 (22.2)
Clinical Features – N (%)				
Arthritis	15 (83.3)	5 (100)	27 (73)	24 (88.9)
Mucocutaneous lesions	13 (72.2)	4 (80)	31 (83.8)	23 (85.2)
Serositis	4 (22.2)	2 (40)	12 (32.4)	5 (18.5)
Nephritis	9 (50)	4 (80)	16 (43.2)	8 (29.6)
Hematologic disease	13 (72.2)	4 (80)	29 (78.4)	22 (81.5)
Vasculitis/Livedo	3 (16.7)	1 (20)	6 (16.2)	3 (11.1)

Table 3. Neuropsychiatric features of the 23 patients with NPSLE*.

	NPSLE		
	Acute (n=18)	Chronic (n=5)	Median
Cerebrovascular disease	3	0	0.191
Psychosis	8	1	0.127
Seizures	1	0	1.320
Cognitive dysfunction (dementia)	0	3	0.135
Polyneuropathy	0	1	0.054
Neuropathy, cranial	4	0	0.144
Chorea	1	0	0.203
Mononeuropathy, multiplex	1	0	0.187

* Values represent number of patients.

Table 4. Comparison of serum levels of S100B protein according to clinical and laboratory abnormalities in patients with SLE.

Abnormalities	Present			Absent			<i>P</i> value
	N	Median	IQR	N	Median	IQR	
Neuropsychiatric SLE	23	0.164	0.113-0.332	64	0.062	0.026-0.109	<0.001
SLEDAI \geq 0	57	0.101	0.044-0.166	30	0.063	0.021-0.097	0.075
MMSE \geq 24	17	0.100	0.056-0.194	70	0.070	0.027-0.138	0.200
BDI \geq 10	56	0.076	0.026-0.152	31	0.072	0.039-0.150	0.076
Antiphospholipid antibodies	16	0.109	0.035-0.152	71	0.071	0.028-0.150	0.532
Anti-dsDNA antibodies	11	0.203	0.135-0.434	76	0.069	0.028-0.465	0.001
Reduced complement levels	35	0.072	0.039-0.164	52	0.076	0.026-0.131	0.388

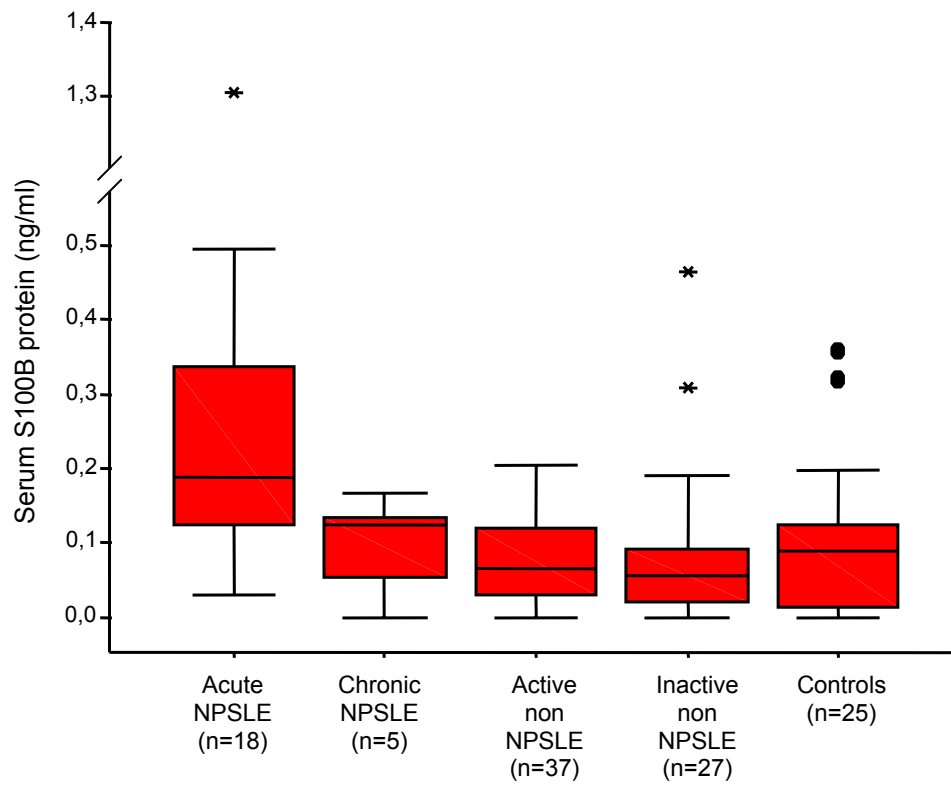


Figure 1. Comparison of S100B protein levels in different groups of patients and controls*.

* Kruskal-Wallis, $P < 0.001$. Acute NPSLE group statistically different from controls and non-NPSLE groups ($P < 0.05$) by Dunn's test.

7. VERSÃO DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

PROTEÍNA S100B SÉRICA ELEVADA EM LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO

Carmen Both Schenatto¹, Ricardo Machado Xavier², Markus Bredemeier³, Luis Valmor Cruz Portela⁴, Adriano B. L. Tort⁵, Tiago Luís Dedavid e Silva⁶, Diogo O. Souza⁷, João Carlos Tavares Brenol⁸

1. Médica Reumatologista, Mestranda em Clínica Médica, HCPA/UFRGS.
2. Professor Adjunto, PhD em Imunologia, Médico Reumatologista, Serviço de Reumatologia HCPA/UFRGS.
3. Médico Reumatologista, Doutorando em Clínica Médica, HCPA/UFRGS.
4. Professor Adjunto, PhD em Bioquímica, Departamento de Bioquímica, UFRGS.
5. Médico, Mestrando em Bioquímica, Departamento de Bioquímica, UFRGS.
6. Estudante de Medicina, Bolsista de Iniciação Científica, UFRGS.
7. Professor Adjunto, PhD em Bioquímica, Chefe do Departamento de Bioquímica, UFRGS.
8. Professor Adjunto, Médico Reumatologista, PhD em Clínica Médica, Chefe do Serviço de Reumatologia, HCPA/UFRGS.

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência:

Dr. Ricardo M. Xavier

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/ sala 645

Porto Alegre/RS – 90035-003

E-mail: rmxavier@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

OBJETIVO: estudar os valores séricos da proteína astrogliar S100B em pacientes com e sem lúpus neuropsiquiátrico (LESNP) e controles. **MÉTODOS:** 87 pacientes com lúpus eritematosos sistêmico (LES), 23 com e 64 sem envolvimento neuropsiquiátrico, e 25 controles foram prospectivamente avaliados. O diagnóstico de LESNP foi realizado conforme a Nomenclatura e Definições de Casos para Síndromes de Lúpus Neuropsiquiátrico do Colégio Americano de Reumatologia. As amostras de sangue dos pacientes com LESNP foram coletadas em até uma semana após o início do quadro clínico. Os níveis séricos de proteína S100B foram determinados utilizando um ensaio de luminescência. A análise estatística foi realizada usando os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. **RESULTADOS:** entre os pacientes com LESNP, 9 apresentavam psicose, 4 neuropatia craniana, 3 doença cerebrovascular, 3 demência, 1 convulsões, 1 coréia, 1 polineuropatia periférica e 1 mononeuropatia múltipla. As concentrações séricas da proteína S100B foram significativamente mais elevadas nos pacientes com LESNP (mediana = 0,164 ng/mL, amplitude interquartis = 0,113-0,332) quando comparados aos pacientes sem LESNP (mediana = 0,062 ng/mL, amplitude interquartis = 0,026-0,109) e aos controles (mediana = 0,088 ng/mL, amplitude interquartis = 0,013-0,124) ($P < 0,001$). Pacientes com anticorpos anti-dsDNA apresentaram valores maiores de proteína S100B ($P = 0,001$). Esta diferença foi, particularmente, marcada no subgrupo de pacientes com LESNP ($P = 0,009$). Não foram verificadas associações significativas dos níveis séricos da proteína S100B com atividade lúpica (entre os pacientes sem LESNP), anticorpos antifosfolípidos e complemento reduzido. **CONCLUSÕES:** os níveis séricos de S100B estão elevados no LESNP, refletindo, possivelmente, dano neurológico ativo nestes pacientes. A associação de anticorpos anti-dsDNA com níveis maiores da proteína S100B necessita ser mais estudada em pesquisas futuras.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to compare serum levels of the astroglial S100B protein in patients with and without neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) and controls. **METHODS:** 87 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 23 with and 64 without neuropsychiatric involvement, and 25 control individuals were prospectively evaluated. The diagnosis of NPSLE was made according to the American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. Blood samples of patients with NPSLE were collected within one week of the index clinical event. Serum S100B protein levels were determined using a luminescence immunoassay. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. **RESULTS:** among NPSLE patients, 9 presented psychosis, 4 cranial neuropathy, 3 cerebrovascular disease, 1 seizures, 1 chorea, 1 peripheral polyneuropathy, 1 multiplex mononeuropathy, and 3 dementia. The serum concentrations of S100B protein were significantly higher in patients with NPSLE (median = 0.164 ng/ml, interquartile range = 0.113-0.332) than in non-NPSLE patients (median = 0.062 ng/ml, interquartile range = 0.026-0.109) and in control subjects (median = 0.088 ng/ml, interquartile range = 0.013-0.124) ($P < 0.001$). Patients with anti-dsDNA antibodies had higher S100B protein levels ($P = 0.001$). This difference was particularly marked in the subgroup of patients with NPSLE ($P = 0.009$). There were no significant associations of lupus activity (among non-NPSLE), antiphospholipid antibodies and reduced complement levels with S100B concentration. **CONCLUSIONS:** serum S100B protein level is raised in NPSLE, possibly reflecting ongoing neurological damage among this patients. The association of anti-dsDNA antibodies with higher S100B protein concentration deserves further study.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, lúpus neuropsiquiátrico, proteína S100B sérica.

INTRODUÇÃO

LES é uma doença do tecido conjuntivo com acometimento de múltiplos sistemas. O envolvimento do sistema nervoso resulta em morbidade e mortalidade elevadas (1), com prevalência de até 83% em alguns estudos (2-4). LESNP tem um amplo espectro de manifestações, incluindo desordens psiquiátricas e síndromes neurológicas do sistema nervoso central (SNC), periférico e autonômico. As apresentações clínicas variam de acidente vascular encefálico, neuropatia periférica, coréia, psicose, demência e depressão até anormalidades subclínicas, como déficits de atenção e memória (5).

Apesar da existência de inúmeras hipóteses, a patogênese do LESNP permanece apenas parcialmente conhecida (6). Os mecanismos fisiopatogênicos implicados compreendem vasculopatia mediada por imunocomplexos, auto-anticorpos antineuronais, trombose associada à presença de anticorpos antifosfolípidos e autoimunidade mediada por citocinas (7). Não existem achados histopatológicos patognomônicos, contudo uma vasculopatia inexpressiva, caracterizada por hialinização e tortuosidade vascular, proliferação endotelial e gliose pericapilar, tem sido observada (6, 8, 9). O diagnóstico de LESNP apresenta dificuldades na sua definição, devido à freqüente associação com outras condições clínicas e à diversidade de manifestações psiquiátricas e neurológicas. Adicionalmente, não existem testes diagnósticos específicos ou marcadores de atividade do LESNP.

S100B é uma proteína ligante de cálcio com 21 kDa produzida e secretada, predominantemente, por astrócitos (10), considerada um marcador de dano ao SNC. Níveis elevados da proteína S100B têm sido identificados em várias doenças neurológicas e psiquiátricas com diferentes etiologias (traumática, vascular e degenerativa) (11-13). Recentemente, nosso grupo descreveu o achado de níveis aumentados de S100B no soro de pacientes com LES, especialmente aqueles com LESNP grave (14). O presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de verificar os níveis de proteína S100B em um número maior de pacientes com LES, incluindo diferentes síndromes neuropsiquiátricas.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes. Oitenta e nove pacientes com LES (conforme critérios diagnósticos do ACR de 1982) (15, 16) e 25 controles foram avaliados prospectivamente em um estudo de caso-controle com casos incidentes. Foram incluídos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002, os pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), provenientes do ambulatório e internação. Todos pacientes eram brasileiros e a maioria procedente da zona metropolitana de Porto Alegre (RS). Foram excluídos pacientes com diagnóstico de síndromes de sobreposição, infecção aguda ou crônica do SNC, septicemia, distúrbios metabólicos ou hidroeletrólíticos, delírio ou psicose induzidos por drogas, neoplasias ou encefalopatia hipertensiva. Os controles foram doadores de sangue do hemocentro do HCPA. Todos os pacientes (ou familiares responsáveis) e controles assinaram termo de consentimento informado. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Avaliação Clínica. Todos pacientes foram entrevistados e examinados pela mesma pesquisadora (CBS) conforme protocolo desenvolvido especificamente para o estudo. A anamnese avaliou a presença de envolvimento de múltiplos sistemas, seguida de exame físico geral e neurológico completo (incluindo oftalmoscopia). Atividade da doença foi mensurada através do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* (17). Avaliação de depressão foi baseada no Inventário de Depressão de Beck (IDB) (18). Na IDB, escores ≥ 10 foram considerados indicativos de depressão. Mini exame do estado mental (Mini-Mental) foi aplicado para avaliar disfunção cognitiva (19). O diagnóstico das diferentes síndromes neuropsiquiátricas foi realizado de acordo com a Nomenclatura e Definição de Casos para Síndromes de Lúpus Neuropsiquiátrico do ACR (5). Pacientes com distúrbios psiquiátricos foram também avaliados pela equipe de Psiquiatria do HCPA para confirmação diagnóstica. Os casos de LESNP foram classificados em agudos (manifestações neuropsiquiátricas de início ou piora recente) ou crônicos (manifestações neuropsiquiátricas presentes por, no mínimo, três meses).

Níveis séricos da proteína S100B. As amostras de sangue (5ml) foram coletadas sem anticoagulante através de venopunção. As amostras dos pacientes com LESNP foram coletadas num período de até uma semana após o início dos sintomas. Em quatro pacientes, mais de uma coleta foi efetuada durante diferentes fases da evolução clínica da doença. Nestes casos, apenas as coletas associadas temporalmente com o episódio agudo de sintomatologia neuropsiquiátrica foram consideradas. O soro foi obtido através de centrifugação a 3000 x g por 5 minutos e mantidas sob congelamento à -70°C até a análise. Níveis séricos de S100B foram determinados usando um ensaio de imunoluminescência (LIAmat; BYK-Sangtec, Broma, Sweden) conforme descrição prévia (20). A curva de calibração para o ensaio de dosagem da proteína S100B foi linear até 20 ng/mL. Os coeficientes de variação para as duplicatas e padrões, em todas as concentrações analisadas, foram menores do que 5%.

Sorologia. A presença de anticorpos antinucleares (ANA) foi pesquisada por imunofluorescência indireta (células HEp-2 como substrato). ANA foram considerados positivos em títulos $\geq 1:80$. Anti-dsDNA foi determinado através de imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae*. Níveis de complemento sérico (C3, C4) foram detectados por nefelometria. Anticorpos anticardiolipina (isotipos IgG e IgM) foram pesquisados por ELISA. O teste de triagem para detecção de anticoagulante lúpico foi o tempo de tromboplastina ativada parcial (ATTP) complementado pelo teste com veneno de víbora de Russell.

Análise estatística. Os dados foram analisados usando as versões 6 dos programas EPI-INFO e SPSS para Windows versão 6. Variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções. Variáveis quantitativas foram testadas graficamente (com curvas de probabilidade normal) e estatisticamente (com teste de *goodness-of-fit* de Kolmogorov-Smirnov) quanto à normalidade de suas distribuições. A variável quantitativa com distribuição normal foi apresentada com média e desvio padrão (DP). Variáveis quantitativas com distribuição não-normais foram apresentadas com mediana e amplitude interquartis (AIQ). Os testes de Kruskal-Wallis (seguidos pelo teste de Dunn) e Mann-Whitney foram

aplicados para realizar as comparações dos níveis de S100B entre os grupos. Um valor de $P \leq 0.05$ (bicaudal) foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Duas pacientes foram excluídas dos 89 pacientes selecionados inicialmente para o estudo (uma apresentava psicose induzida por corticosteróides e a outra preencheu critérios diagnósticos para esclerose múltipla). A descrição dos 87 pacientes é detalhada nas tabelas 1 e 2. Os controles foram constituídos de 23 mulheres e 2 homens, com a média da idade (desvio padrão) de 38,3 (12,27) anos.

Três pacientes, inicialmente incluídos no grupo sem manifestações de LESNP, desenvolveram síndromes neuropsiquiátricas (doença cerebrovascular, convulsões e psicose) após a primeira dosagem dos níveis de proteína S100B. Na segunda dosagem, após o início do envolvimento do SNC, foi identificado um aumento importante (maior que cinco vezes o valor inicial) nos níveis de S100B. Outra paciente com diagnóstico de distúrbio de personalidade e episódios prévios de psicose apresentou níveis elevados de S100B antes e durante um novo episódio agudo de psicose (0,134 e 0,127 ng/mL, respectivamente). Para a análise definitiva, estes pacientes foram incluídos no grupo de LESNP e apenas a segunda medida foi considerada.

A prevalência das síndromes neuropsiquiátricas na presente amostra está descrita na tabela 3. Psicose foi a síndrome mais freqüentemente observada.

Pacientes com LESNP (agudo ou crônico) apresentaram níveis significativamente maiores que pacientes sem LESNP e controles (tabela 4 e figura 1). Esta elevação foi observada, mesmo quando os pacientes com doença cerebrovascular, os quais *a priori* apresentariam títulos maiores de S100B, foram excluídos da análise ($P < 0.001$). Não houve diferença significativa entre os grupos com LESNP agudo e crônico (figura 1), contudo existiam apenas cinco pacientes no segundo grupo. Desta forma, apresentamos os dados unificados dos grupos com LESNP agudo e crônico na tabela 4.

Pacientes com anti-dsDNA apresentaram valores maiores da proteína S100B (tabela 4). Esta diferença foi particularmente marcada entre os pacientes com LESNP (mediana = 0.383, AIQ = 0.203-0.496, N = 6 em pacientes com anti-dsDNA positivo patients *versus* mediana = 0.127, AIQ = 0.061-0.187, N = 17 em pacientes com anti-dsDNA negativo; $P = 0,009$). Não foram observadas associações entre os níveis de S100B e escore do Mini-Mental, IDB e presença de anticorpos antifosfolipídeos (tabela 4). Comparações dos níveis de S100B nas diferentes síndromes neuropsiquiátricas não foram possíveis, devido ao número reduzido de pacientes (tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar os níveis séricos de proteína S100B em pacientes com LES (com e sem envolvimento neuropsiquiátrico). Previamente, nosso grupo relatou o achado de níveis elevados de S100B em pacientes com LES, com e sem LESNP (14), contudo, os níveis mais elevados foram observados nos indivíduos com LESNP. Os resultados atuais demonstram níveis elevados de S100B quase exclusivamente em pacientes lúpicos com síndromes neuropsiquiátricas bem definidas. A elevação da S100B foi independente da presença de eventos como doença cerebrovascular, já associada a títulos altos de S100B (21, 22).

Em situações de dano cerebral agudo (trauma, isquemia, convulsões), assim como em doenças neurodegenerativas (doenças de Alzheimer e Parkinson), ocorre uma ativação astrocitária intensa, denominada gliose reacional. Este processo causa o aumento da síntese e secreção de proteínas astrocitárias, como: interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama e proteína S100B (23, 24). Desta forma, níveis elevados de S100B no líquido e soro podem indicar gliose reativa, morte astrocitária e ou disfunção da barreira hemato-encefálica (25), permitindo a sua utilização como um potencial marcador periférico de dano agudo e crônico do SNC. Elevações da S100B têm sido relatadas em trauma cerebral (11), processos isquêmicos cerebrais (12), hemorragias

cerebrais(26), doença de Alzheimer (13), esclerose múltipla (27), doenças psiquiátricas (20, 28) e mielopatia associada ao HTLV-I (29).

Vários mecanismos patogênicos podem explicar o aumento da S100B no LESNP. A coexistência de alterações na barreira hemato-encefálica e a presença de anticorpos contra componentes cerebrais é possivelmente um aspecto importante no envolvimento neuropsiquiátrico (9). Estudos em modelos animais (30) e em pacientes com LESNP (31) demonstraram elevação das concentrações de IgG no líquido, sugerindo falha na barreira hemato-encefálica. Adicionalmente, anticorpos antineuronais e contra células gliais foram descritos em pacientes com LES (9). A presença de gliose perivascular relatada em estudos histopatológicos (6, 8, 9) também pode ser considerada uma possível causa de elevação na S100B. Existem evidências sugerindo que as lesões focais na substância branca de pacientes com LESNP, identificadas na ressonância nuclear magnética (RNM), representam dano neuronal (32). Além disso, o grau de dano neuronal no LESNP está mais correlacionado com estas pequenas lesões focais subcorticais do que com qualquer outra anormalidade identificada à RNM (33). Neste sentido, observamos a associação de níveis séricos de S100B e presença de LESNP com o número e tamanho (diâmetro total) das pequenas lesões focais na substância branca à RNM (estudo não publicado).

Três pacientes apresentaram um aumento importante na S100B após o desenvolvimento de LESNP agudo e grave. Esta observação sugere a possibilidade do uso de dosagens seriadas da proteína S100B como marcador de atividade e prognóstico no LESNP. Existem vários relatos da associação de níveis séricos da proteína S100B com a extensão do dano cerebral agudo e sua evolução. Níveis líquóricos aumentados de S100B foram identificados entre o 1º e 7º dias após acidente vascular isquêmico, com pico máximo entre 1-2 dias (21). Em um estudo realizado por Persson *et al* (22), analisando prospectivamente pacientes com hemorragia subaracnóideia, aqueles com níveis líquóricos da S100B até 20 ng/mL tiveram evolução favorável, enquanto que os pacientes com níveis acima de 100 ng/mL evoluíram para o óbito ou seqüelas neurológicas graves. Publicações

sobre pacientes com traumatismo cranio-encefálico também têm demonstrado associação da elevação de proteína S100B com prognóstico pior e déficit cognitivo tardio (11, 34-37).

A associação de aumento nos níveis de S100B e a presença de anticorpos anti-dsDNA foi observada, sendo mais marcada em pacientes com LESNP. Não existe uma explicação clara para este achado, contudo uma nova hipótese para a patogenia no LESNP com dano no SNC proposta por DeGiorgio *et al* (38) pode contribuir para o entendimento desta associação. Os autores relataram uma reação cruzada entre anticorpos anti-dsDNA e uma seqüência de aminoácidos presentes em receptores do glutamato do subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de murinos e humanos. Esta reação cruzada causa apoptose neuronal *in vivo* e *in vitro*. Em várias condições patológicas, a excessiva ativação dos receptores de glutamato podem mediar dano ou morte neuronal. Neste contexto, é apropriado considerar que o dano neuronal em várias desordens neurológicas pode ser uma conseqüência, ao menos parcialmente, da estimulação em excesso causada por aminoácidos excitatórios, em especial o glutamato. Além disso, os astrócitos, os quais são as células com maior concentração de proteína S100B, exercem uma função de transporte do glutamato, mantendo suas concentrações extracelulares abaixo dos níveis neurotóxicos (39). Futuras pesquisas poderão auxiliar a esclarecer se a associação encontrada no nosso estudo reflete uma nova via de dano neuronal.

Nós identificamos valores séricos aumentados da proteína S100B em poucos pacientes com LES sem evidência clínica de envolvimento neuropsiquiátrico. Considerando que não foram utilizados instrumentos com maior sensibilidade no diagnóstico de manifestações subclínicas, assim como desordens do humor ou cefaléia, é possível inferir que estes pacientes na verdade também apresentavam formas brandas de LESNP. Outra limitação do estudo está relacionada ao número insuficiente de pacientes com síndromes neuropsiquiátricas distintas para pesquisarmos as possíveis diferenças nos níveis de S100B. Este dado poderia ser relevante no entendimento dos mecanismos envolvidos no aumento da proteína S100B no LES.

Existem vários relatos do uso da proteína S100B como um marcador de dano tecidual em doenças neurológicas. Na prática, este teste é comercialmente disponível e utilizado rotineiramente em vários centros. Apesar de não considerarmos a proteína S100B um teste com especificidade para o diagnóstico diferencial do LESNP, nossos resultados sugerem sua utilidade potencial como um marcador inespecífico do dano do sistema nervoso nestes pacientes, comparável ao uso de enzimas hepáticas nas doenças do fígado. Estudos adicionais sobre a correlação dos níveis séricos da proteína S100B com as diversas síndromes do LESNP e sua associação temporal na evolução do dano neurológico, assim como com as outras co-morbidades freqüentes nos pacientes com LES serão particularmente valiosos para a prática clínica. Investigações posteriores, com amostras maiores e delineamentos prospectivos, são necessárias no esclarecimento destes aspectos. Adicionalmente, o entendimento dos mecanismos de elevação da proteína S100B no LESNP, talvez incluindo pesquisas em modelos animais, também seria importante para a avaliação da utilidade do teste na rotina médica.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos aos Drs. Tamara Mucenic, Max Brener, Claiton Viegas Brenol, Tatiana Karenini Müller, Karina Gatz Capobianco e Lílian Scussel Lonzetti, pelo seu valioso auxílio. Também agradecemos a Débora Schaf, Juliana Nunes Rios and Leila Krammer.

REFERÊNCIAS

1. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):612-7.
2. Appenzeller S, Costallat LT. Primary central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43:20-25.
3. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002;58(8):1214-20.
4. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(5):285-95.
5. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
6. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19(5):732-41.
7. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(3):159-67.
8. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1968;47(4):337-69.
9. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(7):862-6.
10. Heizmann CW. Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochem Res.* 1999;24(9):1097-100.
11. Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. *J Neurosurg.* 1996;85(5):945-8.
12. Jonsson H, Johnsson P, Birch-lensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5):1433-7.

13. Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi CR, Kozłowska E, Van Eldik LJ, Griffin WS. Human brain S100 beta and S100 beta mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996;17(3):359-63.
14. Portela LV, Brenol JC, Walz R, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(1):164-6.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
17. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40.
18. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(4):453-7.
19. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7.
20. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res*. 2001;35(1):11-4.
21. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke*. 1991;22(10):1254-8.
22. Persson L, Hardemark H, Edner G, Ronne E, Mendel-Hartvig I, Pahlman S. S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;93(3-4):116-22.
23. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998;9(3-4):259-75.

24. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia*. 2001;36(2):180-90.
25. Wong CH, Rooney SJ, Bonser RS. S-100beta release in hypothermic circulatory arrest and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1911-4; discussion 1919-21.
26. Gazzolo D, Di Iorio R, Marinoni E, et al. S100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1356-60.
27. Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D, et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1462-73.
28. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001;66(1):89-93.
29. Walz R, Portela LV, Tort AB, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology*. 2000;54(10):2021-2.
30. Harbeck RJ, Hoffman AA, Hoffman SA, Shucard DW. Cerebrospinal fluid and the choroid plexus during acute immune complex disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1979;13(4):413-25.
31. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1981;70(2):240-6.
32. Sibbitt WL, Jr., Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2026-38.
33. Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL, Jr. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology*. 1998;209(1):79-84.
34. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(1):103-4.
35. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(3):175-9.

36. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(6):930-2.
37. Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(1):26-31; discussion 31-2.
38. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001;7(11):1189-93.
39. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*. 1994;330(9):613-22.

TABELAS

Tabela 1. Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos 87 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

	LESNP		não-LESNP	
	Agudo (n=18)	Crônico (n=5)	Ativo (n=37)	Inativo (n=27)
Sexo feminino – N (%)	17 (94.4)	5 (100)	30 (81.1)	26 (96.3)
Cor branca – N (%)	13 (72.2)	3 (60)	29 (78.8)	21 (77.8)
Idade (anos) – média (DP)	30.2 (9.8)	34.6 (7.2)	39.8 (13.7)	42.7 (9.7)
Duração da doença (anos) – mediana (AIQ)	6.5 (2 -14)	4 (1-7)	8 (4-13)	9 (7 – 11)
SLEDAI escore – mediana (AIQ)	12 (9-16)	0 (0-14)	5 (3-6)	0 (0-0)
Minimental escore – mediana (AIQ)	25.5 (22 – 28)	25 (27 - 27)	27 (25 – 28)	27 (26 – 29)
Inventário de Depressão de Beck Escore – mediana (AIQ)	22.75 (12 –37)	5 (4 – 7)	10 (8 – 23)	13 (10 – 20)
Anticorpos anti-dsDNA – N (%)	5 (27.8)	1 (20)	5 (13.5)	0 (0)
Anticorpos antifosfolípídeos – N (%)	5 (27.8)	0 (0)	8 (21.6)	3 (11.1)
Níveis reduzidos de complemento – N (%)	10 (55.6)	1 (20)	23 (62.2)	1 (3.7)
Uso de corticosteróides – N (%)	17 (94.4)	5 (100)	32 (86.5)	14 (51.9)
Uso de drogas imunossupressoras – N (%)	15(83.3)	4 (80)	26 (70.3)	3 (11.1)

Tabela 2. Características clínicas cumulativas dos 87 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

	LESNP		Não-LESNP	
	Agudo (n=18)	Crônico (n=5)	Ativo (n=37)	Inativo (n=27)
História prévia de LESNP – N (%)	12 (66.7)	4 (80)	5 (13.5)	6 (22.2)
Características clínicas – N (%)				
Artrite	15 (83.3)	5 (100)	27 (73)	24 (88.9)
Lesões mucocutâneas	13 (72.2)	4 (80)	31 (83.8)	23 (85.2)
Serosite	4 (22.2)	2 (40)	12 (32.4)	5 (18.5)
Nefrite	9 (50)	4 (80)	16 (43.2)	8 (29.6)
Hematológico	13 (72.2)	4 (80)	29 (78.4)	22 (81.5)
Vasculite/Livedo	3 (16.7)	1 (20)	6 (16.2)	3 (11.1)

Tabela 3. Características neuropsiquiátricas de 23 pacientes com LESNP*

	LESNP		
	Agudo (n=18)	Crônico (n=5)	Mediana
Doença cerebrovascular	3	0	0.191
Psicose	8	1	0.127
Convulsões	1	0	1.320
Disfunção cognitiva (demência)	0	3	0.135
Polineuropatia	0	1	0.054
Neuropatia craniana	4	0	0.144
Coréia	1	0	0.203
Mononeuropatia múltipla	1	0	0.187

* Valores representam o número de pacientes.

Tabela 4. Comparações dos níveis séricos da proteína S100B considerando as anormalidades clínicas e laboratoriais dos pacientes com LES.

Anormalidades	Presente			Ausente			<i>P</i>
	N	Mediana	AIQ	N	Mediana	AIQ	
LES neuropsiquiátrico	23	0.164	0.113-0.332	64	0.062	0.026-0.109	<0.001
SLEDAI \geq 0	57	0.101	0.044-0.166	30	0.063	0.021-0.097	0.075
Mini-mental \geq 24	17	0.100	0.056-0.194	70	0.070	0.027-0.138	0.200
IDB \geq 10	56	0.076	0.026-0.152	31	0.072	0.039-0.150	0.076
Anticorpos antifosfolípídeos	16	0.109	0.035-0.152	71	0.071	0.028-0.150	0.532
Anticorpos anti-dsDNA	11	0.203	0.135-0.434	76	0.069	0.028-0.465	0.001
Níveis reduzidos de complemento	35	0.072	0.039-0.164	52	0.076	0.026-0.131	0.388

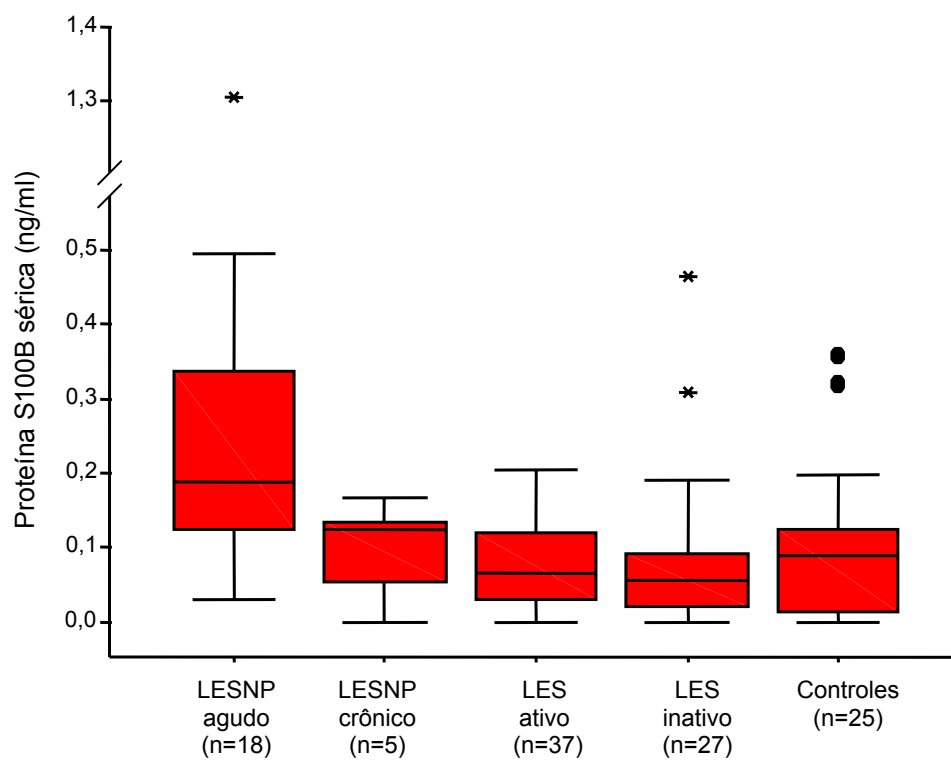


Figura 1. Comparação dos níveis da proteína S100B nos diferentes grupos de pacientes e controles*.

* Kruskal-Wallis, $P < 0.001$. Grupo com LESNP agudo estatisticamente diferente dos controles e grupo não-LESNP ($P < 0.05$) pelo teste de Dunn.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Protocolo de Pesquisa

Caso: _____
 Nome: _____ Prontuário: _____
 Data da entrevista: ___/___/___ Data Nascimento: ___/___/___
 Data início LES: ___/___/___
 Sexo: ___ Cor: ___ Fone: _____ Endereço: _____
 Cidade: _____ CEP: _____
 Medicções em uso: _____

Pulso nos últimos 6 meses: () não () sim: data: ___/___/___
 () ciclofosfamida () metilprednisol.

A. Critérios diagnósticos (82) presentes:

- () Rash malar () Serosite
 () Rash discóide () Nefropatia
 () Fotossensibilidade () Psicose ou convulsão
 () Úlceras orais () Anemia hemolítica/leucopenia/linfopenia
 () Artrite () Anti-dsDNA/anti-Sm/VDRL falso positivo
 () FAN

B. Manifestações clínicas

B.1. Sintomas Constitucionais

- () Febre () Fadiga () Emagrecimento () Linfadenomegalias

B.2. Manifestações Muco-cutâneas

- () Fotossensibilidade
 () Rash malar
 () Lúpus cutâneo subagudo – rash máculo-papular anular ou lesões pápulo-descamativas
 () Lúpus discóide
 () Alopecia
 () Vasculite cutânea (incluindo púrpura palpável, eritema periungueal e livedo reticular)
 () Úlceras em mucosa oral/nasal
 () Fenômeno de Raynaud
 () Xerostomia

B.3. Manifestações Músculo-esqueléticas

- () Artrite () Artralgia () Necrose óssea avascular
 () Mialgias () Miosite () Tenossinovite

B.4. Manifestações Córdio-vasculares

- () Pericardite () HAS (início após o diagnóstico de LES)
 () Miocardite () Endocardite de Libman-Sacks
 () Trombose venosa profunda

B.5. Manifestações pulmonares

- () Derrame pleural () Pneumonite
 () Hipertensão arterial pulmonar () Fibrose pulmonar

B.6. Manifestações Renais (histologia renal)

- () I. Normal
 () II. Alterações mesangiais
 () III.A. GN segmental focal
 () III.B. GN proliferativa focal
 () IV. GN proliferativa difusa
 () V. GN membranosa
 () VI. GN esclerosante

B.7. Manifestações Gastrointestinais

Caso: _____

- Náusea/vômitos persistentes
- Diarréia persistente
- Vasculite mesentérica
- Ascite
- Pancreatite
- Hepatomegalia/esplenomegalia
- Aumento não-medicamentoso de enzimas hepáticas

B.8. Manifestações Oculares

- Conjuntivite/episclerite
- Vasculite retiniana
- Neurite óptica

B.9. Manifestações ginecológicas e obstétricas

- Distúrbios menstruais
- Amenorréia
- Abortamento espontâneo de repetição
- Natimorto
- Lúpus neonatal

B. 10. Manifestações Neuropsiquiátricas

- Meningite asséptica
- Doença cerebrovascular
- Síndrome desmielinizante
- Cefaléia
- Desordens do movimento (coréia)
- Mielopatia
- Convulsões
- Estado confusional agudo
- Desordem de ansiedade
- Disfunção cognitiva
- Desordem do humor
- Psicose
- Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda (Guillain Barre)
- Desordem autonômica
- Mononeurite (múltipla ou única)
- Miastenia gravis
- Neuropatia craniana
- Plexopatia
- Polineuropatia periférica

C. Exames Complementares**C.1. Hematologia**

- Anemia normocrômica e normocítica
- Anemia hemolítica
- Leucopenia/linfopenia
- Plaquetopenia
- Hemossedimentação: _____

C.2. Imunologia

- Anti-dsDNA ↓ C3 ↓ C4
- Anticoagulante lúpico
- Anticardiolipina IgG
- Anticardiolipina IgM

C.3. Análise urinária (considerando urocultura negativa)

- Hematúria
- Proteinúria/24 h: _____
- Cilindrúria → hemáticos hialinos granulosos Piúria

C.4. Bioquímica**Caso:** _____

- () creatinina elevada: _____
() uréia elevada: _____
() aumento de enzimas hepáticas → TGO: _____ TGP: _____ FA: _____ GGT: _____
() aumento de enzimas musculares → Aldolase: _____ CPK: _____

C.5. Avaliação Neurológica (na presença de sintomas)

1. Tomografia computadorizada do encéfalo: _____

2. Análise do Líquor (na ausência de infecção do SNC):

- () Pleocitose
() Proteínas elevadas

3. Eletroneuromiografia: _____

4. SPECT: _____

5. Eletroencefalograma: _____

SLEDAI

Caso: _____

- 8 () Convulsões
- 8 () Psicose
- 8 () Síndrome cerebral orgânica
- 8 () Alterações visuais (vasculite retiniana rite óptica)
- 8 () Alterações de pares cranianos(motora ou sensitiva)
- 8 () Enxaqueca/cefaléia grave(não responsiva a analgésicos opióides)
- 8 () AVE
- 8 () Vasculite
- 4 () Artrite
- 4 () Miosite
- 4 () Cilindrúria
- 4 () Hematúria
- 4 () Piúria
- 2 () Rash cutâneo
- 2 () Alopécia
- 2 () Úlceras mucosas
- 2 () Pleurisia
- 2 () Pericardite
- 2 () Complemento baixo
- 2 () Presença de anti-dsDNA
- 1 () Febre (> 38°)
- 1 () Trombocitopenia (<100.000)
- 1 () Leucopenia (<3.000)

ESCORE = _____

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

Caso:_____

APLICADO PELO ENTREVISTADOR

ORIENTAÇÃO (Marque 1 ponto para a resposta correta)

1. Em que ano estamos? () 1 ponto
2. Qual é a estação do ano? () 1 ponto
3. Qual é a data? () 1 ponto
4. Qual é o dia da semana? () 1 ponto
5. Qual é o mês? () 1 ponto
6. Onde estamos? Prédio de escritórios ou hospital? () 1 ponto
7. Onde estamos? Em que piso? () 1 ponto
8. Onde estamos? Nome da cidade? () 1 ponto
9. Onde estamos? Bairro? () 1 ponto
10. Onde estamos? Estado? () 1 ponto

REGISTRO (Marque 1 ponto para cada objeto identificado corretamente,máximo é 3 pontos)

11. O entrevistador cita o nome de três objetos na razão de um a cada segundo(CASA, BOLA, ÁRVORE). Após pede que o paciente os repita.
() 1 ponto-1 objeto () 2 pontos-2 objetos () 3 pontos-3 objetos

ATENÇÃO E CÁLCULOS (Marque 1 ponto para cada resposta correta-cada subtração ou cada letra correta- até o máximo de 5 pontos)

12. Subtraia séries de 7 a partir de 100, até chegar em 65.
() 1 ponto-93 () 2 pontos-86 () 3 pontos-79 () 4 pontos-72 () 5 pontos-65
Alternativa se o paciente não compreender a anterior: soletre MUNDO de trás para a frente
() 1 ponto-O () 2 pontos-D () 3 pontos-N () 4 pontos-U () 5 pontos- M

RECORDAÇÃO (Marque 1 ponto para cada resposta correta, máximo de 3)

13. Pergunte se o paciente lembra o nome dos três objetos citados na questão 11.
() 1 ponto-1 objeto () 2 pontos- 2 objetos () 3 pontos- 3 objetos

LINGUAGEM

14. Aponte para uma caneta e um relógio. Peça que o paciente cite o nome de cada um dos objetos. () 1 ponto-1 objeto () 2 pontos- 2 objetos
15. Faça com que o paciente repita "Os sinos soam sempre". Marque um ponto,se correto.
() 1ponto
16. Faça com que o paciente obedeça um comando em três etapas:
1) Toma o papel em sua mão direita. () 1 ponto; 2) Dobre o papel no meio. () 2 pontos;
3) Coloque o papel no chão. () 3 pontos
17. Escreva o seguinte em letras grandes: "FECHE SEUS OLHOS". Peça para o paciente ler e executar a tarefa. Marque 1 ponto se correto. () 1 ponto
18. Peça que o paciente escreva uma frase de sua própria escolha. Marque 1 ponto se a frase contiver um sujeito, um objeto e um verbo. () 1 ponto
19. Desenhe a figura abaixo. Peça que o paciente copie o desenho. Marque 1 ponto se todos os lados e ângulos estiverem preservados e se os lados de interseção formarem um quadrângulo.
() 1 ponto

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Caso: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo ao redor do número(0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve a melhor maneira que você tem se sentido na **ÚLTIMA SEMANA, INCLUINDO HOJE**. Se várias afirmações num grupo parecem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracasso.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insastifeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enjoado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais que o habitual. Caso: _____
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico irritado ou aborrecido mais facilmente do que costumava.
2 Agora me sinto irritado o tempo todo.
3 Não me irrita mais com as coisas que costumava me irritar.
12. 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo interesse pelas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões tão bem como antes.
1 Adio tomada de decisões mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldade de tomar decisões do que antes.
3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não acho que de qualquer modo pareça pior do que antes.
1 Estou preocupado em estar sem atrativos.
2 Acho que há mudanças permanentes na minha vida.
3 Acredito que pareço feio.
15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
2 Tenho me esforçado muito para fazer alguma coisa.
3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
16. 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
1 Não durmo tão bem como costumava.
2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado do que o habitual.
1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.
2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.
1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
2 Meu apetite é muito pior agora.
3 Absolutamente, não tenho mais apetite.
19. 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum quilo.
1 Perdi mais do que 2 quilos.
2 Perdi mais do que 5 quilos.
3 Perdi mais do que 7 quilos.

Estou tentando perder peso de propósito, fazendo dieta:

Sim _____ Não _____

20. 0 Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual. Caso: _____
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação (prisão de ventre).
 - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos, e é difícil pensar em outra coisa.
 - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21. 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
 - 2 Estou muito menos interessado por sexo agora.
 - 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO

Caso: _____

Estamos convidando o Senhor(a) para participar de estudo clínico sobre a doença lúpus eritematoso sistêmico. Nesse estudo será avaliado um exame de sangue que poderá ajudar no diagnóstico de alterações do sistema nervoso causadas pelo lúpus eritematoso sistêmico. Os procedimentos realizados são a coleta de sangue e entrevista com exame físico por médico reumatologista em uma consulta única e revisão do prontuário. Os riscos que o senhor(a) está exposto(a) ao participar deste estudo são mínimos e relacionam-se à coleta de sangue que pode causar desconforto pela punção da veia com agulha e raramente hematoma (mancha arroxada da pele) ou inflamação superficial da veia.

Todas as informações obtidas do estudo acima têm importância na avaliação de sua doença, sendo que todos os resultados alterados serão comunicados exclusivamente ao Senhor(a) e ao seu médico.

CONSENTIMENTO PARA PESQUISA:

Eu, _____, autorizo a utilização dos dados coletados durante a investigação de minha doença, estando ciente que serão utilizados com finalidade científica e clínica, sem revelar minha identidade e respeitando todos os preceitos da ética.

Assinatura:

Data: ____ / ____ / ____

Telefones para contato: Dr. Ricardo M. Xavier – Fone: 33313834
Carmen Both Schenatto – Fone: 3225.8894/33468645