

O LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO

(A propósito da revisão de 49 casos)

LUÍS DUTSCHMANN, CARLOS FERREIRA, MARGARIDA FEIJÓ PINTO, OLÍVIA BORDALO E SÁ, MANUELA RIBEIRO, NOGUEIRA DA COSTA

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam um estudo de 49 doentes com Lupus Eritematoso Disseminado que incidiu sobre processos do Arquivo e Consulta Externa do Serviço de Medicina I. A todos os doentes foram aplicados os critérios revistos da ARA. Na série estudada a relação sexo masculino, sexo feminino foi de 1 para 15 e a idade média dos doentes de 31 anos. Todos eram de raça branca. As manifestações iniciais mais frequentes foram: as articulares (77,5 %), serosite [pericardite (28,5 %) e pleurisia (20,4 %)], febre (59,1 %) e alterações cutâneas (34,6 %) contrastando com as manifestações hematológicas que tiveram baixa incidência inicial [anemia (6,1 %), trombocitopenia (4 %) e purpura vascular (2 %)]. Das expressões clínicas cumulativas da doença salientam-se as musculo-esqueléticas (97,1 %); hematológicas (83,6 %); cutâneas (79,8 %); cardiovasculares (38,7 %), das quais a pericardite é predominante; pulmonares (40,8 %); renais (69,3 %) e neuropsiquiátricas (32,6 %) salientando-se uma alta incidência de neuropatia periférica (10,2 %). Foi possível fazer follow-up em apenas 28 doentes. Verificou-se que a sobrevivência aos cinco anos foi de 42,9 %. Faleceram dez doentes dos quais oito em insuficiência renal. Observamos na história pregressa destes doentes amigdalite aguda em 30 % dos casos.

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus — a review of 49 cases

The authors present a study of 49 patients with SLE involving the files of Medicina I Department, Santa Maria Hospital. All patients fulfilled the revised ARA criteria and had a male/female ratio of 1: 15 with an average age of 31 years. All were caucasians. Arthralgia (77.5 %), serositis — pericarditis (28.5 %) and pleurisy (20.4 %); fever (59.1 %) and cutaneous disorders (34.6 %) were the most common initial symptoms opposed to the haematological features with a small initial incidence — anemia (6.1 %), thrombocytopenia (4 %) and vascular purpura (2 %). The cumulative clinical features of disease included: Musculo-articular (97.1 %); haematological (83.6 %); cutaneous (79.8 %); renal (69.3 %); pulmonary (40.8 %); cardiovascular (38.7 %) predominance of pericarditis and neuro-psychiatric (32.6 %) with a high number of peripheral neuropathies (10.2 %). A follow-up of 28 patients was done. The five years survival was 42.9 %. Ten patients died, eight of them with renal failure. Acute Tonsillitis in past history was observed in 30 % of patients.

INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso Disseminado (LED) é uma doença com modo de apresentação e manifestações clínicas pleiomórficas, que afecta múltiplos órgãos em especial: pele, articulações, serosas, coração, pulmões, rins e o sistema nervoso central. Uma característica da doença consiste no desenvolvimento de anticorpos para múltiplos antígenos nucleares, citoplasmáticos e membrana celular.

Tradicionalmente, o Serviço de Medicina I, antigo Serviço de Clínica Médica do Hospital de Santa Maria tem, desde há longa data, polarização para o estudo das doenças ditas do Conectivo, em especial o LED cuja identificação tem sido frequente. Esta doença é, no nosso entender, um dos exemplos da importância da actividade multidisciplinar do internista.

O objectivo deste trabalho pretende ser um contributo para o estudo mais actualizado destes doentes, assim como, comparar os nossos resultados com os de outras séries publicadas.

MÉTODOS

Fizemos a revisão da documentação clínica de 115 doentes com o diagnóstico de LED. Estes processos estavam distribuídos pelo arquivo (enfermaria) e consulta externa do Serviço de Medicina I, do Hospital de Santa Maria de Lisboa.

A todos os doentes estudados foram aplicados os critérios clínicos para o diagnóstico de LED, definidos pela American Rheumatism Association (ARA) (Quadro 1).

A estes critérios juntamos a prova histológica quer por biopsia renal (14 casos) quer por necropsia (5 casos). Do número total de processos consultados com o diagnóstico de LED foram excluídos 66 por não obedecerem aos critérios da ARA.

Como se sabe o diagnóstico de LED faz-se quando estão presentes 4 ou mais dos 11 critérios simultânea ou seriadamente, durante qualquer intervalo de observação.

QUADRO 1 Critérios revistos da ARA para a classificação do Lupus Eritematoso Disseminado

Critério	Definição
(1) Rash malar	Eritema fixo, plano ou elevado sobre as regiões malares, tendendo a estender-se aos sulcos naso-labiais.
(2) Lupus discoide	Manchas eritematosas elevadas com descamação queratósica, aderente e acumulação folicular; nas lesões antigas pode surgir cicatrização atrófica.
(3) Fotosensibilidade	O rash cutâneo pode surgir como reacção à luz solar observado pelo médico ou referido pelo doente.
(4) Úlceras orais	Ulceração oral ou naso-faríngea que é normalmente indolor.
(5) Artrite	Artrite não crónica envolvendo duas ou mais articulações periféricas caracterizada por dor, edema ou derrame.
(6) Serosite	Pleurisia: História convincente de dor pleurítica ou atrito ou sinal de derrame. Pericardite: confirmação por ECG, atrito, ou sinais de derrame.
Alterações renais	<i>Proteinúria persistente</i> > 0,5 g/dia ou > +++ se não houver quantificação. <i>Cilindros celulares</i> : leucocitos, hemoglobina, granulocitos, tubulares ou mistos.
Alterações neurológicas	Convulsões — na ausência de Iatrogenia, ou alterações metabólicas por ex.: Urémia, cetoacidose, psicose ou desequilíbrio electrolítico.
Alterações hematológicas	Anemia Hemolítica com Reticulocitose Leucopenia: < 4000 c/mm ³ em duas ou mais ocasiões; Linfopenia: < 1500 c/mm ³ em duas ou mais ocasiões; Trombocitopenia: < 150 000 mm ³ na ausência de Iatrogenia.
Alterações imunológicas	Células LE: positivas; Anticorpos ANTI-ADN (anticorpos para o ADN nativo em títulos anormais); Anticorpos ANTI-Sm (presença do anticorpo para o antígeno nuclear Sm); Teste serológico para a sífilis falso/positivo, pelo menos há seis meses, e confirmado pela imobilização do treponema pallidum ou pela FTA-ABS.
Anticorpos anti-nucleares (ANA)	Imunofluorescência com títulos anormais de ANA ou prova equivalente em qualquer altura na ausência de fármacos que induzam um síndrome lupico.

RESULTADOS

Dos 49 doentes estudados, todos de raça branca, três eram do sexo masculino e 46 do sexo feminino. A idade de início, definida como a data em que surgiram as primeiras manifestações clínicas da doença, estava compreendida entre os 12 e os 59 anos. A idade média dos doentes é de 31,55 e o desvio padrão $\pm 12,37$.

Foram consideradas manifestações iniciais as queixas do doente na primeira abordagem médica (Quadro 2).

QUADRO 2 Manifestações iniciais do L.E.D. em 49 doentes

Manifestação	Casos	%
Artrite ou Artralgia	38	77,55
Febre	29	59,18
Pericardite	14	28,57
Cutâneas	17	34,69
Pleurisia	10	20,41
Nefrite	8	16,33
Raynaud	7	14,2
Anemia	3	6,12
Púrpura Trombocitopénica	2	4,08
Púrpura Vascular	1	2,04
VDRL	2	4,08

As manifestações articulares encontravam-se presentes em 77,5 % dos casos e estavam muitas vezes associadas a sinais gerais. Salientamos que os sintomas hematológicos surgiram com baixa frequência inicial.

Das manifestações clínicas cumulativas, as músculo-articulares foram as mais frequentes surgindo em 48 doentes, seguindo-se logo por ordem de frequência as manifestações cardiológicas em 44 doentes e hematológicas em 41 doentes. A percentagem e distribuição destas manifestações estão sensivelmente de acordo com as séries de outros autores^{1, 2, 3, 4} (Quadro 3).

QUADRO 3 Manifestações clínicas cumulativas do L.E.D. em 49 doentes

Manifestações	Casos	%
Mucocutâneas	39	79,59
Musculo-esqueléticas	48	97,96
Hematológicas	41	83,6
Renais	34	69,39
Pulmonares	20	40,82
Neuropsiquiátricas	16	32,65
Cardiovasculares	44	89,8*

MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS

As lesões cutâneas do Lupus ocorrem em 71,5 % a 85 % dos casos, constituindo manifestação inicial em 23 % a 25 % dos doentes.^{1, 2, 4, 6, 7} São pleiomórficas e percorrem toda a gama do campo dermatológico, do simples eritema a máculas e bolhas.^{1, 5, 8}

A erupção eritematosa máculo-papulosa difusa é uma das manifestações cutâneas mais frequentes e surge particularmente nas áreas expostas, adquirindo na face o aspecto característico. É constituída por manchas eritematosas com bordo bem delimitado, por vezes infiltradas, com descamação fina nas regiões malares e dorso do nariz, desenhando a imagem clássica de borboleta.⁹ A sua incidência é de 36,7 % a 52 % dos doentes e pode preceder de semanas ou meses o início da restante sintomatologia.⁵

Outras manifestações cutâneas do LED incluem: fotossensibilidade (33 %), Lupus Discoide (19 % a 33 %), Alopecia difusa (21,3 % a 60 %), petéquias, púrpura e equimoses (19,8 %), lesões das mucosas (19,1 % a 36 %), úlceras da perna (5,6 % a 10 %), fenómeno Raynaud (18 % a 33 %), nódulos subcutâneos (5 %), vasculite dos pequenos vasos e livedo reticular.

As lesões cutâneo-mucosas surgiram em 39 casos do grupo de doentes por nós estudado. O eritema facial constituiu a manifestação cutânea mais frequente, 23 casos (46,94 %), logo seguido pelo fenómeno Raynaud em 15 doentes (30,61 %). Este último sintoma foi sempre ligeiro, nunca se verificando complicações graves, nomeadamente gangrena digital ou úlceras crônicas dos dedos.

QUADRO 4 Manifestações mucocutâneas do L.E.D. em 49 doentes

Manifestação	Casos	%
Eritema Facial	23	46,94
Fenómeno de Raynaud	15	30,61
Vasculite Cutânea	9	18,37
Alopecia	8	16,33
Fotossensibilidade	5	10,2
Púrpura	5	10,2
Nódulos Subcutâneos	4	8,16

A vasculite cutânea, a terceira manifestação em frequência da nossa casuística foi reconhecida em 9 doentes (18,37 %) e apresentou-se quer como lesões peri-ungueais, quer como vasculite digital. Num dos casos surgiu na sequência do emprego de β -bloqueantes para o controlo da hipertensão arterial.

A ocorrência da alopecia apenas em 8 casos (16,33 %) é baixa, quando comparada com outros autores.^{1, 3, 7} Esta discrepância pode ser explicada por uma observação menos cuidada nesse sentido. Um destes casos surgiu após terapêutica com imunossuppressores. A púrpura surgiu apenas em cinco casos e encontrava-se associada a trombocitopenia em 4 casos e a trombocitose num caso.

MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Surgiram em 48 doentes (97,16 %). As artralguas e a poliartrite não deformante encontraram-se em 45 doentes (91,84 %). A artrite deformante ocorreu em 6 doentes (12,24 %), a mialgia, fraqueza e atrofia muscular em 10 casos (20,41 %) e a tenosinovite apareceu apenas num doente.

Um dos nossos doentes teve alterações articulares secundárias a um processo de vasculite dos *vasa nervorum*, o que condicionou atrofia dos músculos das mãos e mão neurológica (comprovado por biopsia muscular e do nervo). Esta doente foi internada por suspeita de apendicite aguda e o estudo histológico da peça operatória revelou vasculite da artéria apendicular. Outro doente teve necrose avascular de um dedo do pé direito (1.^a e 2.^a falange), sem terapêutica corticoesteróide. Nos nossos doentes nunca se verificaram níveis elevados das enzimas musculares.

MANIFESTAÇÕES PULMONARES

Os sintomas respiratórios surgem com mais frequência no LED do que em qualquer outra doença do conectivo. As manifestações extra pulmonares podem apresentar-se como derrame pleural e, ou compromisso do diafragma.^{10, 11, 12}

O derrame pleural tem normalmente um aspecto claro, embora raramente possa apresentar-se hemorrágico. A elevação gradual do diafragma com apagamento dos ângulos costo-frênicos é um achado radiológico desta doença (*shrinking-lung*).^{10, 11} Nos pulmões são muito frequentes as lesões lúpticas que correspondem a vários processos patológicos inespecíficos: broncopneumonias, pneumonias intersticiais, atelectasias e hemorragias.¹³

Na nossa casuística as manifestações pulmonares atribuíveis ao LED surgiram em 20 doentes (40,82 %). O derrame pleural foi a mais frequente e apareceu em 18 casos. Infiltrados pulmonares difusos foram observados em dois casos. Num doente ocorreu elevação acentuada das hemicúpulas diafragmáticas.

Só em muito poucos doentes foram feitas provas de função respiratória o que nos impede de considerar a sua valorização. Sabe-se que as anomalias funcionais do pulmão são frequentes^{10, 11, 12} sendo as mais comuns a diminuição da capacidade vital, hipoxemia e redução da difusão pulmonar.

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

O compromisso do coração é bastante frequente no LED, tal como o comprovam os dados clínicos e de autópsia. Os imunocomplexos parecem ter um papel importante nos mecanismos patogénicos da lesão cardíaca.¹⁴ As manifestações cardíacas podem ser obscurecidas pelos sinais e sintomas de outros órgãos.^{15, 16, 17, 18, 19}

Foram observadas manifestações cardiológicas em 44 (89,80 %) doentes. Destas a pericardite constituiu o sintoma mais frequente, surgindo em 19 casos (38,78 %). Apenas uma foi suficientemente grave para justificar a pericardio-centese, dado que havia risco de tamponamento cardíaco. Nos restantes casos a pericardite cedeu bem à corticoterapia.

Mesmo na ausência de sintomas clínicos ou de alterações electrocardiográficas devemos pensar e suspeitar de pericardite, tornando-se mandatário a realização de Ecocardiograma.²⁰

Os sopros sistólicos são relativamente frequentes em doentes com LED e estão presumivelmente relacionados com a taquicardia, febre, anemia, miocardite e disfunção papilar.^{16, 18} Os sopros sistólicos foram observados em 13 doentes e tinham uma intensidade que variava de grau 1/6 a 4/6; dois destes correspondiam a insuficiência mitral valvular comprovada por ecocardiografia e necropsia.

QUADRO 5 Manifestações cardiovasculares do L.E.D. em 49 doentes

Manifestações	Casos	%
Pericardite	19	38,78
Sopros		
Sistólicos	15	30,67
Diastólicos	2	4,08
Taquicárdia	10	20,41
Hipertensão Arterial	11	22,45
Aumento da Sombra Cardíaca (sem Pericardite)	8	16,33
Precordialgia	7	14,29
Palpitações	4	8,16
Insuficiência Cardíaca		
Congestiva	6	12,24
Endocardite de Liebman-Sachs	2	(cinco necrósias)

Os sopros diastólicos surgiram em dois casos, um com estenose mitral e outro com insuficiência aórtica e constituíram mera associação.

Em dez doentes surgiu hipertensão arterial que nos pareceu secundária a nefropatia e não desencadeada pelos corticoesteróides, embora estes últimos nalguns casos a agravassem.

A cardiomegalia na ausência de pericardite surgiu em cinco casos e pareceu-nos ser secundária à hipertensão arterial e provavelmente a cardiomiopatia. A cardiomiopatia lúpica parece ser mais frequente do que se pensa. Afecta as propriedades contrácteis intrínsecas do miocárdio e pode existir sem sinais clínicos evidentes de disfunção cardíaca.^{19, 21, 22} A sua única manifestação pode ser a taquicárdia ou alterações electrocardiográficas não específicas, como por exemplo a depressão do segmento ST, inversão da onda T, prolongamento do PR e por vezes baixa voltagem dos complexos.

A insuficiência cardíaca congestiva é pouco frequente e parece ser condicionada pela hipertensão arterial, miocardite e terapêutica corticoesteróide prolongada.^{15, 16, 19, 22} Surgiu-nos em seis doentes e destes apenas dois tinham hipertensão arterial maligna. Dois tinham insuficiência mitral e um miocardite.

A endocardite verrugosa tem uma evolução subclínica, é um diagnóstico de autópsia,^{15, 16, 17, 20} e apenas foi encontrada em duas das cinco necrósias.

MANIFESTAÇÕES RENAI

O compromisso renal no LED constitui um aspecto importante e é uma causa maior de morbilidade e mortalidade nesta doença.^{1, 23, 24, 25, 27}

A nefrite lúpica desenvolve-se em 40% a 75% dos doentes, a maioria dentro dos cinco primeiros anos e uma pequena minoria (3% a 6%) como manifestação inicial.^{1, 25, 26, 27}

Quase todos doentes com LED mostram anomalias glomerulares, que na maior parte dos casos consistem em alterações mínimas (irregularidades da membrana basal), ou alterações mesangiais (depósitos, hiperplasia ou aumento da matriz), mesmo na ausência de sinais clínicos e laboratoriais. Isto quer dizer que a nefropatia lúpica é clinicamente silenciosa num grande número de doentes.^{26, 27, 28, 29, 30}

Na nossa série, o compromisso renal foi definido por um ou mais dos seguintes parâmetros:

1 — Sedimento anormal (cilindros granulosos, leucocitos superiores a cinco por campo; eritrocitos superiores a cinco por campo (hematúria).

2 — Creatinina plasmática superior a 1,5 mg/100 ml.

3 — Proteinúria superior a 1g nas 24 horas.

4 — Histologia renal anormal.

QUADRO 6 Manifestações renais do L.E.D. em 49 doentes

Manifestações	Casos	%
Proteinúria (1,5g/24 h.)	26	53,06
Sedimento Patológico	26	53,06
Aumento da Creatinina Sérica	19	38,78
Histologia Patológica	15	30,61

Baseados nestes parâmetros tivemos oito casos de nefropatia lúpica como manifestação inicial. As manifestações renais desenvolvidas no decurso da doença encontram-se em 34 casos (69,39%) com a distribuição expressa no Quadro 6.

De um modo geral a indicação para biópsia renal foi fundamentada na tentativa de colheita de elementos para uma terapêutica e um prognóstico em face de uma função renal persistentemente anormal. Os padrões histológicos das 15 biópsias renais realizadas foram os seguintes: Glomerulonefrite Proliferativa (13 casos), dos quais duas eram membranoproliferativa, duas focais e uma segmentar, Glomerulonefrite Membranosa um caso e Glomerulonefrite avançada Esclerosante de difícil classificação, um caso.

Desta nossa série de doentes, oito tinham Insuficiência Renal Crónica e destes dois entraram em regime de hemodiálise, três faleceram e os restantes mantiveram-se equilibrados.

Das vinte e seis proteinúrias encontradas, quatro corresponderam a síndrome nefrítico. Destes, três tinham na biópsia renal um padrão de Glomerulonefrite Proliferativa Difusa.

MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As manifestações Neuro-psiquiátricas do LED tem uma incidência que oscila entre 25% a 60% dos doentes.^{1, 31, 32}

A sua patogénese não está bem esclarecida. Não há uma classificação universal aceite para o compromisso do SNC³² e parece não haver correlação entre este e as outras manifestações do Lupus.³ As manifestações neurológicas podem surgir como acontecimentos isolados, ou mais frequentemente associar-se às manifestações psiquiátricas e acompanhar-se de outros aspectos clínicos da actividade da doença.³² Os sintomas mentais podem anteceder de vários anos as manifestações melhor identificados do Lupus, razão porque frequentemente não são valorizadas.³¹ O compromisso neurológico pode ser primário ou secundário (hipertensão arterial, infecções, febres, urémia e terapêutica medicamentosa).

Na nossa casuística foram detectadas quatro psicoses. Uma traduziu-se por síndrome depressivo com tentativa de suicídio, outra por esquizofrenia, outra por alterações do comportamento e finalmente outra teve uma psicose atribuída à terapêutica corticoesteróide.

Os três casos de convulsões explicam-se por encefalopatia hipertensiva, sendo dois deles acompanhados por síndrome urémico.

QUADRO 7 Manifestações neuropsiquiátricas do L.E.D. em 49 doentes

Manifestação	Casos	%
Convulsões	3	6,12
Psicose	4	8,16
Coma	3	6,12
Confusão Mental	2	4,08
Neuropatia Periférica	5	10,20
Ataxia	1	2,04

Dos comas um foi atribuído a vasculite cerebral (confirmado por necrópsia, outro a causa multifactorial (dislipidémia, vasculite e encefalopatia hipertensiva) e outro a encefalopatia hipertensiva. A confusão mental surgiu apenas nos doentes com encefalopatia hipertensiva.

Das neuropatias periféricas, quatro manifestaram-se inicialmente por parestesias periféricas e uma cursou com um quadro de mononeuropatia múltipla.

MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Das alterações hematológicas, a anemia, tal como em outras séries^{3, 33} foi a mais frequente e quase sempre foi normocítica e normocrómica.¹¹ Em quatro doentes a anemia foi hemolítica.

A anemia no LED tem na maioria dos casos mecanismos não imunológicos, como: anemia de doença crónica, hiperesplenismo, défice de ferro secundário a perdas sanguíneas pelo tubo digestivo, doença renal ou induzida por drogas. Parece que só em poucos casos a origem da anemia é auto-imune. Esta pode ser por anticorpos antieritrocitários a quente e complemento e por aglutininas a frio e complemento e por fármacos que induzem teste de Coombs positivo.³³

QUADRO 8 Manifestações hematológicas do L.E.D. em 49 doentes

Manifestação	Casos	%
Anemia	34	63,39
Anemia Hemolítica	4	8,16
Leucopenia	23	46,9
Linfopenia	14	28,57
Linfadenopatias	8	16,33
Esplenomegalia	7	14,29
Trombocitopenia	2	4,08

A leucopenia surgiu em quase metade dos doentes, o que está de acordo com outras séries.^{1, 3, 33} A linfopenia, ao contrário de outras séries tem uma incidência baixa.

A trombocitopenia teve também uma incidência baixa.

Na nossa série não foram encontradas complicações hemorrágicas, embora se saiba que, elas possam existir nalguns doentes.³⁴ Também não foram detectados fenómenos trombóticos.

LABORATÓRIO

As alterações laboratoriais do LED podem ser subdivididas em três grupos:

- Bioquímicas (ureia, creatinemia, uricemia, etc.);
- Hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia, etc.);
- Serológicas (imunológicas, VDRL, Proteína C reactiva, etc.).

As duas primeiras alíneas já foram consideradas anteriormente. Merece realce a citação da Velocidade de Sedimentação que surge elevada em 90% dos indivíduos com doença activa,^{1, 11, 35} embora nalguns (10%) os seus valores possam ser normais. Esta razão poderá limitar o valor deste parâmetro na avaliação da actividade da doença e, ou eficácia terapêutica. No nosso estudo 83,67% (41) doentes tinham Velocidade de Sedimentação elevada.

QUADRO 9 Manifestações serológicas do L.E.D. em 49 doentes

Manifestação	Casos	%
Anticorpos Antinucleares	28 (30)*	93
Anticorpos Anti-DNA	6 (12)	50
Células LE	41 (49)	80,67
Crioglobulinas	4 (8)	50
VDRL Falso Positivo	3 (16)	18,75
R. A. Teste	13 (36)	36,11
Hipergamaglobulinemia	36 (49)	73,47
Hipocomplementemia	6 (10)	60
Teste de Coombs Positivo	3 (17)	61,64
Proteína C Reactiva	16 (22)	72,72

* Número de casos em que foram pesquisados.

As principais anomalias imunológicas estão indicadas no Quadro 9. As séries de Grigor e Hughes indicam percentagem de anticorpos anti-nucleares (AAN) e de anticorpos anti-DNA (A-DNA) à volta dos 100% e de Hipocomplementemia de cerca de 56%.

A discrepância dos nossos resultados atribui-se ao facto destas análises só nos últimos anos serem realizadas nos nossos laboratórios. Dois casos tiveram AAN negativos, por técnicas de imunofluorescência, embora com anticorpos anti-ADN nativo positivos. Ambos são seguidos na nossa consulta e tem envolvimento sistémico pouco grave, como é próprio destas situações.³⁶

O falso teste biológico para a Sífilis encontra-se presente em cerca de 8% a 30% consoante os autores, em especial nos doentes com anticoagulantes circulantes.^{11, 33, 34, 37, 38} Sem lhe compreendermos, por enquanto, o significado, o fenómeno apresenta-se como uma profunda perturbação imunológica que faz parte integrante da doença.³⁹ Um falso teste positivo para a Sífilis define-se como um teste positivo num doente sem evidência clínica ou anamnésica de Sífilis cujo FTA-ABS é negativo. Este falso positivo pode ser agudo (menos de 6 meses) e aparece em casos de pneumonia atípica, malária, infecções bacterianas ou virais e vacinações; ou crónica (para cima de seis meses), como nas doenças autoimunes: LED, tiroidite, lepra, toxicomanos e velhos. Por outro lado há uma incidência aumentada no FTA-ABS falsos positivos no LED. Estes doentes têm quase sempre um VDRL negativo.³⁸

Embora o Factor Reumatóide se encontre em cerca de 40 % de doentes, na nossa série foi detectado em 36,11 % dos casos, o que corresponde à incidência encontrada por outros autores.¹¹ A hipergamaglobulinemia surgiu em 73,47 % dos casos. A proteína C reactiva (PCR) surgiu em 72,72 % dos casos.

Este dado laboratorial foi recentemente revalorizado, pois encontra-se com títulos elevados nos doentes com infecção associada. A inflamação e a destruição tecidual no LED acompanha-se, regra geral de discretas elevações do PCR; por consequência a PCR pode contribuir para o reconhecimento de infecção intercorrente no LED.^{40, 41}

As células LE encontram-se em cerca de 70 % a 80 % dos doentes com LED.^{1, 5, 6, 7, 9, 11, 27, 37} e como se sabe resultam da presença no sangue do anticorpo IgG para o complexo ADN-histona, necessitando para a sua formação de complemento. Embora por um lado possam existir situações que se acompanham de células LE como: lupus por drogas, lupus discóide, hepatite crónica activa, artrite reumatóide, S. Sjögren e mais raramente outras doenças do conectivo e reacções a drogas, por outro lado o achado de muitas células LE em várias amostras laboratoriais é fortemente sugestivo do diagnóstico de LED, o que as torna um dos critérios de diagnóstico da ARA.⁴² Na nossa série foram encontradas em 83,67 % dos casos.

A imunofluorescência directa da pele (Lupus Band Test) merece certa atenção. Os depósitos de imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) e complemento podem ser encontrados na junção dermo epidérmica nos doentes com LED.^{43, 44}

O padrão varia consoante o tipo e duração da lesão cutânea, local da biopsia e actividade da doença.^{45, 46} O achado de IgG, IgM e IgA com complemento é muito sugestivo de LED. A IgM é a mais frequente, contudo a IgG é a mais específica.

Em doentes com doença activa a presença de depósitos de imunoglobulinas e/ou complemento, em pele aparentemente sã, parece estar relacionada com o compromisso renal, embora, de momento esta relação seja controversa.^{43, 44, 45, 46}

A imunofluorescência directa da pele foi realizada em quatro doentes e apenas num foi positiva.

TERAPÊUTICA

No momento actual não dispomos de medicamento específico para o LED.

O LED é, como se sabe, uma doença que tem remissões espontâneas, pelo que, nos indivíduos com escassa sintomatologia a abstenção terapêutica talvez seja a atitude mais prudente. Perante queixas clínicas mais graves somos obrigados a recorrer a vários medicamentos. Os corticoesteróides constituem os fármacos cujos resultados são mais compensadores. A dosagem que se emprega varia consoante a patologia subjacente. A atitude mais correcta consiste em administrar Prednisona na dose de 0,5 a 1 mg por kg/peso sem ultrapassar os 60 mg/dia, na maioria dos casos. Uma vez iniciada a remissão, proceder-se-á à redução gradual para uma dose de manutenção baixa, entre 5 e 10 mg/dia. Deste modo se evitam as consequências de altas dosagens de corticoesteróides.

Dos nossos doentes, 45 foram submetidos à terapêutica corticoesteróide, dos quais a sete se teve de associar posteriormente por evolução clínica grave, imunossuppressores (Azatioprina - 150 mg/dia). Em dois doentes foi realizada plasmaferese em virtude da falência da terapêutica corticoesteróide e imunossupressora, sem que obtivéssemos benefício clínico evidente para os doentes.

Dos fármacos analgésicos anti-inflamatórios não esteróides foram utilizados indistintamente o ácido acetil-salicílico, a indometacina, o naproxeno e a fenilbutazona. Os antimaláricos foram utilizados em seis casos. Na nossa série, dois doentes entraram em regime de hemodiálise.

EVOLUÇÃO

Apesar do controlo da evolução em regime de consulta externa ser difícil, porque muitos dos doentes do nosso estudo são oriundos de regiões distantes do nosso hospital, foi possível estabelecer a evolução da maioria dos doentes.

Dez doentes faleceram, destes oito em insuficiência renal, dos quais dois chegaram a fazer hemodiálise. Um doente morreu em insuficiência cardíaca refractária e outro por acidente cérebro vascular secundário a vasculite generalizada.

Dos falecidos, seis têm duração de doença inferior a um ano, três duração de cinco anos e um evolução de 12 anos.

Quatro doentes tiveram alta a pedido, piorados em insuficiência renal e não conseguimos obter informação da evolução posterior. Destes, dois tiveram uma evolução superior a dois anos.

Dos restantes, catorze são seguidos, na nossa consulta, destes, oito têm sobrevivência de cinco anos e seis, entre 1 e 4 anos.

Podemos afirmar que o aparente bom prognóstico de uma parte substancial destes casos pode ser explicado pelo facto de se reconhecerem formas ligeiras e precoces da doença.

QUADRO 10 Manifestações clínicas comparadas com séries prévias

	Estes e Christian 1971	Dubois et al. 1974	Lee et al. 1977	Hughes et al. 1977	Dutschmann et al. 1983
Casos	150	520	110	50	49
MANIFESTAÇÕES					
Lesão da Pele	81	71.5	86.3	84	79.59
Artrite	95	91.9	61.8	98	97.06
Nefrite	53	46.1	49	40	69.39
Pericardite	38	30.5	34.5	20	38.78
Pleurisia	48	45	30.9	52	36.3
Neuropsiquiátricas	59	25.5	40.0	50	32.63

Quadro adaptado de Grigor R. et al.

DISCUSSÃO

Os 49 doentes da nossa série eram, como já afirmámos, todos de raça branca. Surpreende-nos o facto de não existir nenhum indivíduo de raça negra tendo em conta por um lado a sua percentagem elevada no nosso país, e por outro a opinião de alguns autores da maior prevalência na população negra dos Estados Unidos e das Índias Ocidentais.¹¹

O LED é uma doença pouco frequente no sexo masculino com a incidência de 1 para 9 em relação ao sexo feminino.⁴⁶ Na nossa série esta relação foi de 1 para 15 e o perfil da doença foi idêntico em ambos os sexos. A idade média (31 anos) da nossa casuística corresponde sensivelmente à apontada por outros autores. Das manifestações iniciais as artralguas, serosite, febre e alterações cutâneas foram as mais frequentes. Salienta-se o facto já referido da baixa incidência de manifestações iniciais hematológicas.

Das expressões clínicas cumulativas destacam-se as musculoesqueléticas, cardiovasculares, hematológicas e mucocutâneas (Quadros 3 e 10).

A sintomatologia musculoesquelética surgiu em 48 doentes (97,16%) o que está de acordo com os resultados de outros autores.^{1, 2, 3, 4} (Quadro 10).

O compromisso cardiovascular é bastante frequente (38,78%), e deste salienta-se a pericardite. (Quadro 10).

Embora raras como manifestações iniciais as alterações hematológicas cumulativas são bastante frequentes, constituindo (83,6%) dos casos. Destas manifestações realça-se a anemia que surgiu em (69,39%) coincidindo com outras casuísticas nomeadamente Dubois e Tuffanelli (56,5%) e Hughes (62%).

A anemia hemolítica surge apenas em (8,16%) dos casos. A leucopenia sobretudo à custa da série linfocitária é a segunda manifestação hematológica mais frequente (46,95). (Quadro 8).

As lesões cutâneas foram observadas em (79,59%) com predomínio do eritema facial. (Quadro 4). Das restantes manifestações cumulativas referimos ainda as pulmonares (40,82%), renais (69,39%), e neuropsiquiátricas (32,65%). Das primeiras o derrame pleural que constituiu a quase totalidade daquelas alterações (36,30%).

O compromisso renal surgiu em (69,39%) dos casos. Perante função renal persistentemente anormal foram feitas biopsias em 15 doentes com fins de avaliação prognóstica e instituição terapêutica. A glomerulonefrite proliferativa constitui a grande maioria destas nefropatias.

As expressões neuropsiquiátricas surgiram em (32,65%). A neuropatia periférica e a psicose foram as alterações mais frequentes.

Na nossa série verificou-se uma percentagem elevada de amigdalites agudas de repetição (30%) na história progressiva dos doentes, tendo conduzido nalguns casos a amigdalectomia. Cremos que este facto será merecedor de posterior reflexão.

No nosso estudo a velocidade de sedimentação surgiu elevada em 83,7% dos doentes.

Das alterações imunológicas salientamos os anticorpos anti-nucleares positivos em 93% dos casos em que foram pesquisados, e realçamos dois casos de anticorpos anti-nucleares negativos com padrão clínico desta situação. As células L.E. foram positivas em 83,6% dos casos. A proteína C reactiva surgiu em 72,7% dos casos em que foi pesquisada (Quadro 9). De um modo geral o estudo laboratorial dos nossos doentes coincide com o dos outros autores, pese ainda o deficiente apoio laboratorial imunológico do nosso meio hospitalar.

Os objectivos terapêuticos foram dirigidos, tal como em outras séries já referenciadas, para o controlo das agudizações e prevenção das exacerbações. Os corticoesteróides foram utilizados em 91,8% dos doentes e só em sete se associou posteriormente a azatioprina. Se bem que os anti-maláricos estejam indicados no tratamento do Lupus discóide e nas formas cutâneas e articulares do LED, na nossa série foram empregues apenas em seis casos e como anti-inflamatórios não esteróides.^{48, 49}

Apesar deste estudo englobar doentes seguidos regularmente na consulta externa e a revisão dos processos de arquivo, foi possível estabelecer num número significativo de doentes (28) um controlo da sua evolução clínica (follow-up):

Dez doentes faleceram, 8 em insuficiência renal, um em insuficiência cardíaca refractária e um com acidente vascular cerebral; quatro pioraram e tiveram alta em insuficiência renal, catorze são seguidos em regime de consulta externa.

Dos 28 doentes cuja evolução clínica se pode vigiar podemos afirmar que a sobrevivência aos 5 anos era de 42,9%. Esta última é aparentemente baixa quando comparada com as séries de Grigor e Hughes (98%), Estes e Christian (78%) e Lee (91%).^{2, 3, 4} Iguamente a mortalidade é aparentemente elevada quando comparada com as mesmas séries ou aparentemente baixa quando comparada com a série de Dubois.¹ Estes dados podem ser justificados porque:

1 — Na maioria destes doentes, o LED foi diagnosticado tardiamente com nefropatia evoluída.

2 — A maioria dos doentes falecidos em insuficiência renal, principal causa de morte da nossa série, por motivos que nos transcenderam e em parte pelo nosso estudo ser retrospectivo, não tiveram acesso à hemodiálise.

3 — Salientamos que o universo estatístico a que se reporta a percentagem de óbitos e sobrevivência aos cinco anos diz respeito apenas aos 28 doentes sujeitos a *follow-up* e não à totalidade dos doentes estudados.

Nenhum dos doentes faleceu com o diagnóstico estabelecido de infecção, que é uma causa frequente de morbilidade e mortalidade no LED.⁵⁰

No nosso entender, o *follow-up* destes doentes é importante pois não só permite uma avaliação mais global deste tipo de patologia mas também permite uma melhor compreensão da sua história natural.

BIBLIOGRAFIA

- DUBOIS, E. L.; TUFFANELLI, D. L.: Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA* 1964; 190: 104-111.
- ESTES, D.; CHRISTIAN, C. L.: Pneumologia (*Propedêutica Médica, Vol. II*), 1971. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian.
- GRIGOR, R.; EDMONDS, J.; LEWKONIA, R.; BRESNIHAN, B.; HUGHES, G. R. V.: Systemic Lupus Erythematosus. A prospective analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 1978; 37: 121-128.
- LEE, P.; UROWITZ, A. M. B.; BOOKMAN, A. A. M.; KOEHLER, B. E.; SMYTHE, H. A.; GORDON, D. A.; ORGRYZLO, M. A.: Systemic Lupus Erythematosus. *Quarterly Journ. Medicine* 1977; 46: 1-32.
- ROTHFIELD, N. F.: in *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick et al. Mc Graw-Hill, 1979; 1273-1298.
- ROWELL, N. R.: in *Textbook of Dermatology*. Ed. Rook, A.; Ebling, F. G. Blackwell Sc. Public, 1979; 1171-1198.
- TUFFANELLI, D. L.; DUBOIS, E. L.: Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Dermat.* 1964; 90: 377-386.
- GILLIAM, J. N.; SONTHEIMER, R. D.: Skin Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Rheum. Dis.* 1982; 8, 1: 207-217.
- ESTEVEZ, J. A.; BATISTA, A. P.; RODRIGO, F. G.: *Dermatologia*, 1980. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian.
- GIBSON, G. J.; EDMONDS, J. P.; HUGHES, G. R. V.: Diaphragm Function and Lung Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Ame. J. Med.* 1977; 63: 926-932.
- HUGHES, G. R. V.: Connective Tissue Disease. *Blackwell Scientific Publications*, 2nd Edition.
- TURNER-STOKES, L.; TURNER-WARNIC, M.: Intrathoracic Manifestations of SLE. *Clin. Rheum. Dis.* 1982; 8, 1: 229-242.
- DUCLA-SOARES, A.; VILLAR, T. C.: Pneumologia (*Propedêutica Médica, Vol. II*), 1971. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian.

14. BIDANI, A. K.; ROBERTS, J. L.; SCHWARTZ, M. M.; LEWIS, E. J.: Immunopathology of Cardiac Lesions in Fatal SLE. *Ame. J. Med.* 1980; 69: 848-858.
15. BRIGDEN, W.; BYWATERS, E. G. L.; LESSOF, M. H.; ROSS, I. P.: The Heart in Systemic Lupus Erythematosus. *Brit. Heart J.* 1960; 22: 1-16.
16. HEJTMANCIK, M.; WRIGHT, J. C.; QUINT, R.; JENNINGS, F. L.: The Cardiovascular Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Am. Heart J.* 1964; 68, 1: 119-130.
17. PAGET, S. A.; BULKLEY, B. H.; GRAUER, L. E.; SENNINGEN, R.: Mitral Valve Disease of SLE. A Cause of Severe Congestive Heart Failure Reversed by Valve Replacement. *Ame. J. Med.* 1975; 59: 134-139.
18. SHEARN, M. A.: The Heart in Systemic Lupus Erythematosus. *Am. Heart J.* 1959; 58: 452-466.
19. STOLLERMAN, G. H.: Connective Tissue Disease of the Cardiovascular System. In *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Braunwald, Ed. 1980.
20. ESTES D, CHRISTIAN C. L.: Natural History of SLE by a prospective Analysis 1971; 50:85.
21. STRAUER, B. E.; BRUNE, I.; SCHENK, H.; KNOLL, D.; PERINGS, E.: Lupus Cardiomyopathy Cardiac Mechanics, Hemodynamics and Coronary Blood Flow in Uncomplicated Systemic Lupus Erythematosus. *Am. Heart J.*, 1976; 92: 715.
22. BULKLEY, B. H.; ROBERTS, W. C.: The Heart in SLE and the Changes Induced in It by Corticosteroid Therapy. A Study of 36 Necropsy Patients. *Ame. J. Med.*, 1975; 58: 243-264.
23. COPLON, N. S.; DISKIN, C. J.; PETERSEN, J.; SWENSON, R.: The Long Term Clinical Course of SLE in End-stage Renal Disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 186-190.
24. APPEL, G. B.; SILVA, G. F.; PIRANI, C. L.; MELTZER, J. I.; ESTES, D.: Renal involvement in SLE: A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine*, 1978; 57, 5: 371-410.
25. BALDWIN, D. S.; GLUCK, M. C.; LOWENSTEIN, J.; GALLO, G. R.: Lupus Nephritis. Clinical Course as Related to Morphologic Forms and Their Transition. *Ame. J. Med.*, 1977; 62: 12-30.
26. ADU, D.; CAMERON, J. S.: Lupus Nephritis. *Clin. Rheum. Dis.*, 1982; 8, 1: 153-182.
27. DUBOIS, E. L.; WIERZCHOWIECKI, M.; COX, M. B.; WEINER, J. M.: Duration and Death in Systemic Lupus Erythematosus. An Analysis of 249 Cases. *JAMA*, 1974; 227, 12: 1399-1402.
28. DECKER, J. L.; STEINBERG, A. D.; REINERTSEN, J. L.; PLOTZ, P. H.; BALOW, J. E.; KLIPPEL, J. H.: Systemic Lupus Erythematosus: Evolving Concepts. *Ann. Int. Med.*, 1979; 91: 587-604.
29. LEEHEY, D. J.; KATZ, A. I.; AZARAN, A. H.; ARONSON: SPARGO, B. H.: Silent Diffuse Lupus Nephritis: Long-Term Follow-Up. *Advances in Systemic Lupus Erythematosus.* Edited by Hayslett, J. P.; *Hardin, J. A.* 1981; Grune & Stratton.
30. MAHAJAN, S. K.; ORDONEZ, N. K.; FEITELSON, P. J.; LIM, V. S.; SPARGO, B. H.; KATZ, A. I.: Lupus nephropathy without Clinical Renal involvement. *Medicine*, 1977; 56: 4933.
31. BENNETT, R.; HUGHES, G. R. V.; BYWATERS, E. G. L.; HOLT, P. J. L.: Neuropsychiatric Problems in Systemic Lupus Erythematosus. *Brit. Med. J.*, 1972; 4: 342-345.
32. BRESNIHAN, B.: CNS Lupus. *Clin. Rheum. Dis.*, 1982; 8, 1: 183-195.
33. BUDMAN, R. D.; STEINBERG, A. D.: Hematologic Aspects of SLE. *Current Concepts. Ann. Int. Med.*, 1977; 86: 220-229.
34. BYRON, M. A.: The Clotting Defect in SLE. *Clin. Rheum. Dis.* 1982; 8, 1: 137-151.
35. FRIES, J. F.; WEYL, S.; HOLMAN, H. R.: Estimating Prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Ame. J. Med.*, 1974; 74: 561-565.
36. MADDISON, M. J.: ANA — Negative SLE. *Clin. Rheum. Dis.*, 1982; 8, 1: 105-119.
37. SCHUR, P. H.: Systemic Lupus Erythematosus in *Cecil Textbook of Medicine*, 16th Edit., 1982, Saunders.
38. SPARLING, F. P.: Syphilis in *Cecil Textbook of Medicine*, 16th Ed.
39. CORDEIRO, A.: Doenças do Conectivo. *Temas de Medicina Atrial*, 1963; 5/6: 85-109.
40. PEREIRA DA SILVA, J. A.; ELKON, K.; HUGHES, GHV, DYCK, R. F.; PEPYS, M. B.: CRP Levels in SLE. A classification Criterion? *Arthr. Rheum.*, 1980; 21: 37-44.
41. PEPYS, M. B.; LANHAN, J. C.; BEER, F. C.: C-Reactive Protein in SLE. *Clin. Rheum. Dis.*, 1982; 8, 1: 91-103.
42. WECHSLER, H. L.: Lupus Erythematosus — A Clinician's Coign of Vantage. *Arch. Dermat.*, 1983; 119: 877-882.
43. HALBERG, P.; ULMAN, S.; JORGENSEN, F.: The Lupus Band Test as a Measure of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Dermatol.* 1982; 118: 572-576.
44. TUFFANELLI, D. L.: Cutaneous Immunopathology: Recent observations. *J. Invest. Dermat.*, 1975; 65: 143-153.
45. DAHL, M. V.: Usefulness of Direct Immunofluorescence in Patients with Lupus Erythematosus. *Arch. Derma.* 1983; 119: 1010-1017.
46. JACOBS, M. I.; SCHNED, E. S.; BYSTRYN, J. C.: Variability of the Lupus Band Test. *Arch. Der. Atol.*, 1983; 119: 883-889.
47. MILLER, M. M.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D.; KILLINGER, D. W.: Systemic Lupus Erythematosus in Males. *Medicine*, 1983; 62, 5: 327-334.
48. DUBOIS, E. L.: Anti-Malarials in Management of Discoid and Systemic Lupus Erythematosus. *Semi. Arthr. and Reumath.* 1978; 8: 33.
49. LANHAM, J. G.; HUGHES, G. R. V.: Antimalarial Therapy in SLE. *Clin. Rheum. Dis.*, 1982; 8, 1: 279-298.
50. FISH, A. J.; BLAU, E. B.; WESTBERG, N. G.; BURKE, B. A.; VERNIER, R. L.; MICHAEL, A. F.: Systemic Lupus Erythematosus Within the First Two Decades of Life. *Ame. J. Med.*, 1977; 62: 99-117.

Pedido de separatas: Luís Dutschmann
 Serviço de Medicina I
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa
 Portugal