

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Manuela FERREIRA, Ana Bárbara SALGUEIRO, João ESTRADA, José RAMOS,
Lurdes VENTURA, M^a Carmo VALE, Deolinda BARATA

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença multissistémica, auto-imune, caracterizada por inflamação vascular e do tecido conjuntivo, com anticorpos antinucleares. As manifestações clínicas são variáveis, com uma história natural progressiva e imprevisível. Apresentamos o caso de uma adolescente, com antecedentes de artrite dos joelhos, febre e astenia de etiologia não esclarecida, com um ano de evolução. Internada na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos por pneumonia bilateral a *Streptococcus pneumoniae* complicada com derrame pleural, anasarca e hematuria macroscópica. Iniciou antibioticoterapia, com evolução favorável, após o que se verifica agravamento clínico, com reaparecimento do derrame pleural, lesões vesiculares disseminadas sugestivas de etiologia herpética, hipertensão arterial sintomática e convulsão tónico-clónica generalizada.

Da investigação, destaca-se estudo imunológico compatível com LES em actividade, poliserosite, proteinúria nefrótica, nefrite lúpica classe IV e anemia grave.

SUMMARY

LÚPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic Lúpus Erythematosus (SLE) is an auto-immune disorder, with multiple organ involvement, characterized by vascular and connective tissue inflammation, as well as antinuclear antibodies (ANA).

We report a case of a black teenager with a past of arthritis of knees, fever and asthenia during the year previous to this admission. She was admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) for bilateral *Streptococcus pneumoniae* pneumonia complicated by pleural effusion. She also had generalized edema and macroscopic hematuria. She was started on antibiotics, with improvement.

The studies were compatible with active SLE, poliserositis, nephrotic proteinúria, lupic nephritis class IV and serious anemia.

During the admission, she had symptomatic hypertension with tonic-clonic seizure.

She was transferred to Italy, clinically stable, medicated with steroids, anti-hypertensive and anti-convulsant drugs.

M.F., A.B.S., J.E., J.R., L.V.,
M.C.V., D.B.: Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital de Dona Estefânia.
Lisboa

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença auto-imune, caracterizada por inflamação vascular e do tecido conjuntivo e pela presença de anticorpos antinucleares (ANA), em particular anticorpos anti-DNA dupla cadeia (dsDNA). É uma doença multissistémica, recorrente, com uma apresentação clínico extremamente variável e uma história natural imprevisível, sendo progressiva e potencialmente fatal, se não tratada¹.

A etiologia e fisiopatologia do LES não estão completamente determinadas, sabendo-se que factores genéticos, hormonais e ambientais contribuem para a desregulação imunológica nela envolvida, estando descritas algumas associações genéticas (HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3)².

Com uma incidência entre os 0.36 e os 0.53 por 100.000 casos/ano, variável de acordo com os regiões e grupos étnicos, alguns registos referem que corresponde a 1% das doenças reumatológicas em Pediatria no Reino Unido, 1,5 a 3 % no Canadá e 4.5% nos EUA^{1,3}.

Rara antes dos oito anos de idade, é mais frequente no sexo feminino (4:1 antes da puberdade, aumentando para 8:1 a partir dessa altura) e mais grave quando se inicia na infância³.

O diagnóstico é clínico e suportado por alterações laboratoriais específicas. Existem várias classificações da

doença, sendo uma das mais frequentemente utilizadas, a do *American College of Rheumatology*, revista em 1997 (Quadro 1). A abordagem terapêutica depende dos órgãos afectados e da gravidade da doença (Quadro 2) e a extensão da doença renal nem sempre se correlaciona com os achados clínicos, o que torna obrigatório a realização de biópsia renal.

O prognóstico tem vindo a melhorar a par dos progressos ao nível do diagnóstico e tratamento, com uma taxa de sobrevida superior a 90% aos cinco anos. As causas de morte mais frequentes incluem infecções, nefrite, doença neurológica, hemorragia pulmonar e enfarte do miocárdio. Os doentes com classe IV da OMS têm um maior risco de desenvolver doença renal terminal¹⁻³.

CASO CLÍNICO

M.S., sexo feminino, 14 anos, raça negra, quadro clínico de febre, toracalgia e dificuldade respiratória de início súbito, quando em trânsito de Moçambique, sua residência habitual, para Itália. No Serviço de Urgência do Hospital Dona Estefânia é-lhe diagnosticada pneumonia bilateral com derrame à esquerda, sendo transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Dos antecedentes pessoais, salienta-se anemia de etiologia desconhecida desde os seis anos de idade, resistente à terapêutica com ferro oral, e, desde um ano antes do internamento, episódios de poliartrite migratória (joelhos, mãos e pés) associados a febre e astenia.

À entrada estava febril, polipneica, taquicárdica, com edema generalizado, mucosas descoradas, semiologia de derrame pleural à esquerda, hepatomegália e hematuria macroscópica. Efectuada toracocentese com remoção imediata de 240 ml de líquido com características de exsudado, em que se isolou *Streptococcus pneumoniae*, sensível à penicilina, eritromicina e vancomicina. A hemocultura foi positiva para o mesmo agente.

Dos exames complementares de diagnóstico, salienta-se: leucocitose com neutrofilia, PCR e VS elevadas, anemia grave (microcítica, hipocrómica, sem reticulocitose), insuficiência renal (Taxa de Filtração Glome-

Quadro 1 – Critérios de classificação de Lúpus Eritematoso Sistémico (adaptado da referência 2). São necessários, quatro dos 11 critérios

Critérios	Definição
Rash malar	Eritema malar fixo, plano ou elevado. Normalmente poupa os sulcos nasolabiais
Rash discóide	Placas eritematosas com crosta queratósica aderente (cicatrizes atróficas nas lesões antigas)
Fotosensibilidade	Exantema resultante de uma reacção exagerada à exposição solar
Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea habitualmente dolorosa
Artrite	Não erosiva envolvendo 2 ou + articulações periféricas com dor, edema e derrame
Serosite	Pleurite e Pericardite
Alteração renal	Proteinúria persistente >0.5 g/dia ou >=+++ (teste não quantitativo) Cilindrúria (granulares, tubulares, de hemoglobina ou de GV, ou mistos)
Alteração neurológica	Convulsões e Psicose (na ausência de causa tóxica ou metabólica)
Alteração hematológica	Anemia hemolítica com reticulocitose ou Leucopénia <4000/mm ³ ou linfopénia <1500/mm ³ em 2 ou mais ocasiões Trombocitopénia <100 000/mm ³
Alteração imunológica	Anti-corpos anti-DNA dupla cadeia Anti-Sm ou Anticorpos anti-Sm nuclear Falso positivo para sífilis por pelo menos 6 meses* Anticorpos antifosfolípido
Anticorpos-antinucleares	Titulos aumentados em testes de imnofluorescência e na ausência de exposição a fármacos indutores de LES

*Confirmada por Imobilização T. Pallidum ou em teste de absorção de anticorpos por fluorescência

Quadro 2 – Abordagem terapêutica no LES (adaptado da referência 1)

Cuidados gerais	Nutrição e exercício físico adequados Educação e apoio psicológico Uso de protectores solares Vacinação (com vacina anti-pneumocócica) Terapêutica imediata das infecções
AINE (atenção ao risco acrescido de hepatotoxicidade)	Sinais e sintomas musculoesqueléticos
Anticoagulação (Quando títulos de anticorpos anticardiolipina elevados)	AAS (baixas doses) – na ausência de trombose Heparina baixo peso molecula seguida de varfarine – Se existência trombose
Hidroxiquina	Nas manifestações cutâneas e associado aos corticosteróides para tratamento da doença sistêmica
Glucocorticóides (efeitos secundários: hipertensão, gastrite, cataratas, osteopénia, fâcies cunshgoide)	Metilprednisolona 30mg/kg/dose (Max. 1 g), 3 dias → na doença grave Prednisona oral 0.5-2mg/kg/dia em pelo menos 2 doses/dia (de acordo com gravidade e do órgão afectado)
Imunossupressores (efeitos secundários: infecções secundárias, disfunção gonadal e neoplasias)	Azatioprina 1-2 mg /kg/dia (PO) → nos que não respondem aos CE ou com efeitos secundários graves Ciclofosfâmida 1-2 mg/kg/dia (PO) → Glomerulonefrite proliferativa difusa ou doença neurológica grave Ciclofosfâmida 500-1000 mg/M2 1x mês (EV) → Na doença renal ou neurológica resistente ou em quadros graves com risco de vida

regular – TFG - 58.9 ml/1.73m²/min), hipoalbuminemia, proteinúria e eritrocitúria. A prova de *Mantoux* e Adenosina diaminase (ADA) foram negativas, assim como a pesquisa de *Plasmodium* e *Schistosoma Haematobium* (fezes e urina). A electroforese das hemoglobinas revelou uma Hb A2 aumentada (4%, valor de referência <3.5%). A ecografia abdominal mostrou uma hepato-esplenomegália heterogénea e ascite moderada e no ecocardiograma tinha uma pequena lâmina de derrame pericárdico, sem cardiopatia estrutural.

Efectuou antibioticoterapia com Penicilina G Cristalina, de acordo com o antibiograma, num total de 12 dias. Manteve drenagem torácica até D6.

Teve uma boa evolução clínica, laboratorial e radiológica, com apirexia em D9 e normalização da função renal, mantendo contudo hematúria macroscópica e edema generalizado.

Em D10, verifica-se o aparecimento de lesões vesiculares na região do períneo e coxas, com agravamento e generalização pro-



Figura 1 – Herpes cutâneo

gressivas, apesar de medicada com Aciclovir oral e tópico (Figura 1).

Em D11, surge dificuldade respiratória com hipoxémia e novamente com imagiologia compatível com pneumonia e derrame pleural bilateral, mais extenso à direita. Foi realizada nova toracocentese, com drenagem de 430 ml de líquido pleural com características citoquímicas semelhantes ao anterior, mantendo isolamento positivo de *Streptococcus pneumoniae*, com a mesma sensibilidade. Foi medicada com cefotaxime, vancomicina e aciclovir endovenoso. Analiticamente, apresentava anemia moderada, leucopénia com linfopénia e o estudo imunológico com alterações compatíveis com LES em actividade (Quadro 3), pelo que em D12 e apesar da gravidade do quadro infeccioso e da infecção a Herpes, se decidiu iniciar pulsos de metilprednisolona e, após três dias, prednisolona 2 mg/kg/dia oral, com rápida melhoria do estado geral e do edema generalizado. Por manter uma proteinúria nefrótica maciça (138,5mg/m²/h) e a biópsia renal ter revelado uma nefrite lúpica classe IV, Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), manteve-se posteriormente terapêutica com prednisolona na dose de 40 mg/m²/dia.

Das serologias pedidas (VIH 1 e 2, CMV, EBV, Herpes 1 e 2, VDRL, Hepatites A, B e C), foi positiva a do Herpes 1 (IgM e IgG).

Em D21, cefaleias bifrontais contínuas, com fotofobia, associadas a valores tensionais acima do percentil 95 para a idade e sexo, com boa resposta terapêutica ao enalapril e doseamento de renina plasmática normal. Dois dias de-

Quadro 3 – Estudo Imunológico

Estudo Imunológico	Valores
Ig G / Ig A / Ig M (g/l)	15.4 / 3.17 / 2.14
C 3 (N: 0.75 -1.4 g/l)	0.247
C 4 (N: 0.1 – 0.34 g/l)	0.029
ANAs	Positivo (padrão mosqueado 1/1280)
Anti DNA (UI/ml)	> 50 Positivo
Anti-Ena: RNP/Sm +, Sm +, SSA +, SSB -, SCL 70 –	> 50 Positivo
CIC (N < 5)	8.6

pois, tem convulsão tónico-clónica generalizada, controlada com diazepam e difenilhidantoína. O EEG apresentava alterações sugestivas de disfunção encefálica do tipo metabólico e actividade paroxística focal direita escassa e a RMN-CE mostrou *...lesões vasculares isquémicas não agudas, consequência de processo de vasculite, do território da vertebro-basilar...* O estudo dos anticorpos antifosfolípidos (APA), revelou um valor aumentado para o IgM (216,2 PL/nl, N<15). Os anticorpos-anticardiolipina foram negativos.

É transferida em D47 para hospital em Itália clinicamente bem, com os diagnósticos de: LES com nefropatia Lúpica Classe IV, síndrome nefrótico e hipertensão arterial; vasculite cerebral com APA elevados e, como intercorrências associadas, pneumonia pneumocócica com derrame pleural e infecção oportunista a HSV-1.

DISCUSSÃO

A forma de apresentação clínica do LES é muito heterogénea, podendo variar entre a doença crónica e insidiosa, com sinais e sintomas intermitentes e a doença aguda e rapidamente fatal.

A doença renal é uma das formas mais frequentes de apresentação do LES, ocorrendo em 30-70% dos doentes e podendo ser a sua única manifestação. A nefropatia lúpica é mais frequente e grave na criança que no adulto, sendo a Nefrite classe IV da Classificação da OMS a mais comum no grupo pediátrico^{1,2}.

No tratamento das formas mais graves de Nefrite Lúpica (classes III e IV) está preconizada a infusão endovenosa de ciclofosfamida (500-1000 mg/m²) mensal por seis meses, seguida de uma dose trimensal por 18 a 36 meses^{2,6,7}, tendo-se, no caso do nosso doente, decidido iniciar esta terapêutica só após a transferência para o Hospital da área de naturalidade.

As complicações infecciosas são a principal causa de mortalidade no LES. As bactérias gram negativas, fungos e agentes oportunistas (pneumocistose, CMV e vírus do grupo Herpes) são os agentes mais frequentes. A linfopénia (CD4+), a reduzida capacidade fagocítica dos polimorfonucleares, a diminuição do complemento sérico e a asplenia funcional são responsáveis pela frequência e gravidade das infecções. Por outro lado, nos doentes com síndrome nefrótico existe um risco infeccioso acrescido devido à perda urinária de imunoglobulinas e factor B da

properdina, ao defeito na imunidade celular, à malnutrição e ao facto do edema/ascite constituir um potencial meio de cultura¹. Estes mecanismos podem explicar, no caso descrito, a infecção grave a *Streptococcus pneumoniae*, o agente bacteriano mais frequente nestes doentes^{1,2}, assim como a má resposta à terapêutica antibiótica e a infecção oportunista a Herpes simples¹.

Do ponto de vista hematológico, cerca de metade dos doentes com LES tem uma anemia moderada que é habitualmente normocítica e hipocrómica, característica da anemia das doenças crónicas, podendo também ser uma anemia hemolítica auto-imune com Coombs positivo¹⁻³. Tratando-se, neste caso, de uma doente de raça negra com antecedentes de anemia de etiologia desconhecida e com LES e que, à entrada, tinha uma anemia grave microcítica e hipocrómica com arreticulocitose, levou-nos a considerar uma etiologia multifactorial. Dada a existência de uma Hemoglobina A2 aumentada e excluída a homozigotia e heterozigotia para Hemoglobina S, podemos apontar para além da doença crónica, outras causas como a existência de uma β -talassémia *minor*, as perdas urinárias, a infecção aguda e a possibilidade de existência de uma ferropénia associada, frequente neste grupo etário.

Nos doentes com LES podem ocorrer alterações da série plaquetária, habitualmente associadas a um hiperesplenismo, assim como da coagulação, o que não se verificou neste caso.

Vários factores contribuem para um estado de hipercoagulabilidade no LES, tais como a existência de anticorpos antifosfolípido, elevações da homocisteinémia, deficiência de proteína S e mais raramente deficiência de factor II. A existência de um síndrome nefrótico agrava esta situação, levando a um aumento de factores protrombóticos (fibrinogénio, hemoconcentração, imobilização) e uma diminuição dos factores fibrinolíticos (perda urinária de antitrombina III, Proteínas C e S).

A Síndrome antifosfolípido (APLS) é caracterizado pela presença de níveis elevados de anticorpos antifosfolípido (APA), os mais frequentes – anticorpos anticardiolipina e a B2 glicoproteína, e duas ou mais das seguintes manifestações clínicas (trombose venosa ou arterial, úlceras dos membros inferiores, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopénia, abortos espontâneos de repetição)^{8,9}. Neste caso a doente tem valores significativamente altos de APA mas sem clínica sugestiva desta síndrome. Por todos os factores de risco associados, tem indicação para fazer terapêutica anti-agregante plaquetária.

O envolvimento neurológico é, a seguir ao renal, a segunda causa de morbidade e mortalidade nestes doentes. As principais manifestações são as alterações neuropsiquiátricas (depressão, dificuldades de concentração, perda de memória e psicose), cefaleias, convulsões e acidentes vasculares cerebrais^{1,2} (associados a HTA, hemorragia secundária a trombocitopénia ou síndrome antifosfolípido). Neste caso, tanto a clínica como as alterações no EEG e na RMN, são as habitualmente encontradas nesta doença¹⁰.

As recomendações actuais do tratamento do LES na criança baseiam-se sobretudo em estudos retrospectivos, não controlados e extrapolados dos realizados em adultos³.

Um dos aspectos mais importantes na abordagem terapêutica é uma reavaliação clínica e laboratorial frequente e minuciosa, com particular atenção para os aspectos renal e serológico, com o objectivo de detectar e tratar precocemente as recidivas da doença, o que é fundamental para a boa evolução. Para além da detecção de recidivas, os cuidados devem ser dirigidos também em prevenir e minorar os efeitos secundários da terapêutica imunossupressora a longo prazo.

O prognóstico do LES melhorou nas últimas três décadas, sendo o prognóstico individual imprevisível e difícil de determinar durante os primeiros 24 meses da doença.

Neste caso, a existência de nefrite proliferativa e de doença neurológica persistente agravam-no substancialmente.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. CASSIDY JT, PETTY RE: Systemic lúpus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001
2. KLEIN-GITELMAN MS, MILLER LM: Systemic lúpus erythematosus. In: Beharman RE, Kliegman RM, Alvin AM, eds. Nelson – Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004
3. BADER-MEUNIER B, QUARTIER P, DESCHÊNES G et al: Childhood-onset systemic lúpus erythematosus. Arch Pediatr 2003;10(2):147-57
4. TAN EM, COHEN AS, FRIES JF et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lúpus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7
5. HOCHBERG MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lúpus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725
6. ILLEI GG, AUSTIN HA, CRANE M et al: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lúpus nephritis. Ann Intern Med 2001;135:296-98
7. NIAUDET P: Treatment of lúpus nephritis in children. Pediatr Nephro 2000;14:158-166
8. STICHWEH D, PASCUAL V: Systemic lúpus erythematosus in children. An Pediatr (Barc). 2005;63(4):321-9
9. PERFUMO F, MARTINI A: Lúpus nephritis in children. Lúpus 2005;14(1):83-8
10. LALANI TA, KANNE JP, HATFIELD GA, CHEN P: Imaging findings in systemic lúpus erythematosus. Radiographics 2004;24(4):1069-86



Hospital de Dona Estefânia, Lisboa