

Lupus Eritematoso Sistémico – Revisão Casuística do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Systemic Lupus Erythematosus – Casuistic Review of Vila Nova de Gaia Hospital Center

Margarida Câmara*, **Isabel Pinho Tavares****, **Marina Santos*****, **Ludovina Paredes******, **Rui Abreu*******, **Graça Ferrand*******, **Merlinde Madureira*******

Resumo

O lupus eritematoso sistémico (L.E.S.) é uma doença multissistémica, crónica, progressiva, de etiologia desconhecida, que acarreta grande morbidade. O diagnóstico, baseado em critérios clínico-laboratoriais, é por vezes difícil, sobretudo porque nas fases precoces, na doença oligossintomática e na influência da terapêutica sobre as manifestações clínicas e analíticas, o L.E.S. pode não ser considerado nas hipóteses de diagnóstico.

Relativamente aos doentes em vigilância no C.H.V.N.G., os autores realizaram uma análise retrospectiva dos processos clínicos de doentes com o diagnóstico de L.E.S., com o objectivo de conhecer a prevalência das principais características clínico-patológicas nessa população, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (A.C.R.).

Palavras chave: lupus eritematoso sistémico, critérios A.C.R..

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-system, chronic, progressive disease, of unknown

* **Interna Complementar de Medicina Interna**

** **Interna Complementar de Nefrologia**

*** **Assistente Hospitalar de Medicina Interna**

**** **Assistente Hospitalar Medicina Interna**

***** **Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna**

Trabalho apresentado nas 1^{as} Jornadas de doenças auto-imunes no âmbito da Medicina Interna. Coimbra, Junho de 1999.

Departamento de Medicina Interna, Unidade Bdo Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Recebido para publicação a 21/07/2000

aetiology. It has a high associated morbidity. Diagnosis is based on clinical and laboratory criteria and can be difficult in the early phases, in oligo-symptomatic disease and when therapeutic interventions influence the clinical and analytic manifestations of the disease.

Regarding patients followed in the Vila Nova de Gaia Hospital Centre (C.H.V.N.G.), the authors made a retrospective analysis of clinic processes of patients with the diagnosis of SLE, with the aim of determining the prevalence of the principal clinical and laboratorial features in our population, according to the current A.C.R. criteria.

Key words: systemic lupus erythematosus, American College of Rheumatology criteria (A.C.R.).

Introdução

O LES é uma doença crónica associada a diversas manifestações clínicas e laboratoriais, com uma evolução e prognóstico variáveis, embora na maioria dos casos a evolução da doença se caracterize por períodos de exacerbação e de quiescência relativa. Patogenicamente caracteriza-se por uma hiperreactividade das células T e B, com produção de auto-anticorpos com especificidade para determinantes antigénicos e anomalias das células T. Os tecidos e as células são lesados através da deposição de auto-anticorpos e complexos imunes patogénicos. É provável que factores genéticos, ambientais e as hormonas sexuais tenham alguma importância patogénica¹.

Em Portugal têm sido publicadas várias casuísticas de lupus, das quais os autores salientam a revisão de 49 casos de Luís Dutschmann e colaboradores², a revisão de 20 casos por Faustino N. Ferreira e colaboradores³, e a revisão de 232 casos clínicos por JA Pereira da Silva e colaboradores⁴.

Os AA pretenderam com o actual trabalho conhecer, na população com lupus do respectivo hospital, a prevalência das principais características clínico-laboratoriais, de acordo com os critérios A.C.R.

Material e métodos

Estudaram retrospectivamente os doentes com o diagnóstico de L.E.S. seguidos em consulta externa de medicina interna e nefrologia do C.H.V.N.G. entre março de 1989 e março 1999. Para tal analisaram os respectivos processos clínicos, dando particular ênfase às características demográficas (idade e sexo), às manifestações iniciais da doença, latência entre as manifestações iniciais e o estabelecimento do diagnóstico definitivo, à sintomatologia, achados do exame físico e alterações laboratoriais relevantes de acordo com os critérios actualizados do A.C.R.^{5,6} (Quadro1).

Quadro 1 - Critérios A.C.R. atualizados em 1997, para a classificação do L.E.S.

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
Erupção malar	Eritema não transitório plano ou elevado sobre as proeminências malares.
Erupção discóide	Placas eritematosas elevadas, descamativas, podem ocorrer cicatrizes atróficas.
Fotosensibilidade	Erupção cutânea após exposição solar.
Úlceras orais	Inclui úlceras orais e da nasofaringe.
Artrite	Não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas. Caracterizada por dor, edema ou derrame.
Serosite	a) Pleurite b) Pericardite
Alterações renais	a) Proteinúria persistente > 0.5 g/dia ou > 3 se quantificação não realizada; b) Cilindros celulares.
Alterações neurológicas	a) Convulsões; b) Psicose.
Alterações hematológicas	a) Anemia hemolítica com reticulocitose; b) Leucopenia (<4000/mm ³ em mais de duas ocasiões); c) Linfopenia (<1500/mm ³ em mais de duas ocasiões); d) Trombocitopenia (< 100000/mm ³ na ausência de efeitos colaterais de drogas).
Alterações imunológicas	a) Anti-ADN; ou b) Anti-Sm; ou c) Anticorpo antifosfolípido presente, com base em: 1) nível sérico anormal de aCL IgG ou IgM; 2) teste positivo para o AL; ou 3) teste serológico para a sífilis falso ou positivo, conhecido há pelo menos 6 meses.
AAN	Um título anormal de AAN por imunofluorescência ou ensaio equivalente em qualquer altura e na ausência de drogas conhecidas por induzirem AAN.

Resultados

Dos 38 doentes estudados, todos de raça caucasiana, 16% eram do sexo masculino e 84% do sexo feminino (proporção mulher/homem de 5.3:1).

A idade de início, definida como a data em que surgiram as primeiras manifestações clínicas da doença³, estava compreendida entre os 17 e os 64 anos, sendo a idade média de 34.2 anos (Fig. 1).

A demora diagnóstica, definida como o tempo que decorreu entre o aparecimento das primeiras manifestações clínicas e o diagnóstico definitivo da doença, foi na maioria dos casos inferior a 1 ano (Fig.2).

Não foi encontrada incidência familiar na nossa amostra.

Manifestações iniciais

Das manifestações clínicas iniciais, consideradas como as queixas do doente na 1ª abordagem médica², as mais frequentes foram as manifestações constitucionais (61%), seguidas pelas osteoarticulares: artrite (45%) e artralguas (42%). O eritema em “asa de borboleta” e as serosites (pleurite e pericardite), ocorreram em 21% dos casos.

O envolvimento renal, caracterizado por proteinúria persistente > 0.5 g/24h, foi encontrado em 13%.

Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas encontradas discriminam-se no Quadro 2.

Manifestações músculo-esqueléticas

Oito doentes não apresentaram envolvimento músculo-esquelético. A manifestação mais frequente foi a artrite (55%), com predomínio assimétrico. O envolvimento extra-articular estava registado em 5% dos doentes, salientando-se a necrose asséptica em 3% (Quadro 3).

As articulações mais atingidas foram as das mãos, com envolvimento preferencial das interfalângicas proximais (82%), sobreponível ao esperado (Quadro 4).

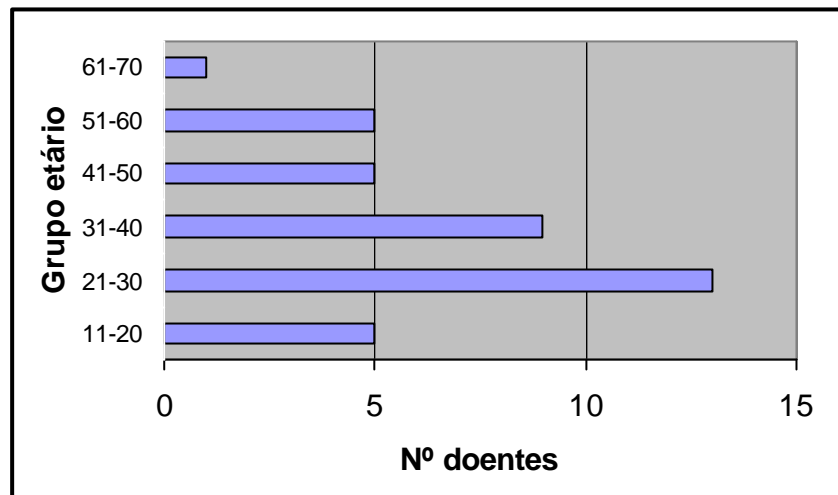
Manifestações renais

Quarenta por cento dos doentes revistos apresentavam insuficiência renal, estando a proteinúria presente na maioria, pelo que 11/12 doentes foram submetidos a biopsia renal, encontrando-se padrão histológico que permitiu a classificação na classe IV(OMS) em 8 doentes, classe III B (OMS) em 2 doentes e na classe I (OMS) em 1 doente. Apenas 1 doente com insuficiência renal e com indicação formal para biopsia, recusou o procedimento.

Manifestações neuro-psiquiátricas

As manifestações neurológicas centrais, como convulsões e cefaleias, foram raras, encontrando-se apenas três doentes com registo de convulsões e um com cefaleias do tipo migratório. Em três doentes ocorreram acidentes vasculares cerebrais isquémicos e, numa doente com síndrome antifosfolípido, trombose venosa do seio lateral.

Figura 1 - Distribuição Etária



As manifestações psiquiátricas surgiram em quatro doentes, tendo sido a psicose a manifestação mais frequente.

Manifestações cardiovasculares

O lupus atinge as três estruturas cardíacas, com predileção pelo pericárdio, sendo menos frequente o envolvimento do mio e endocárdio.

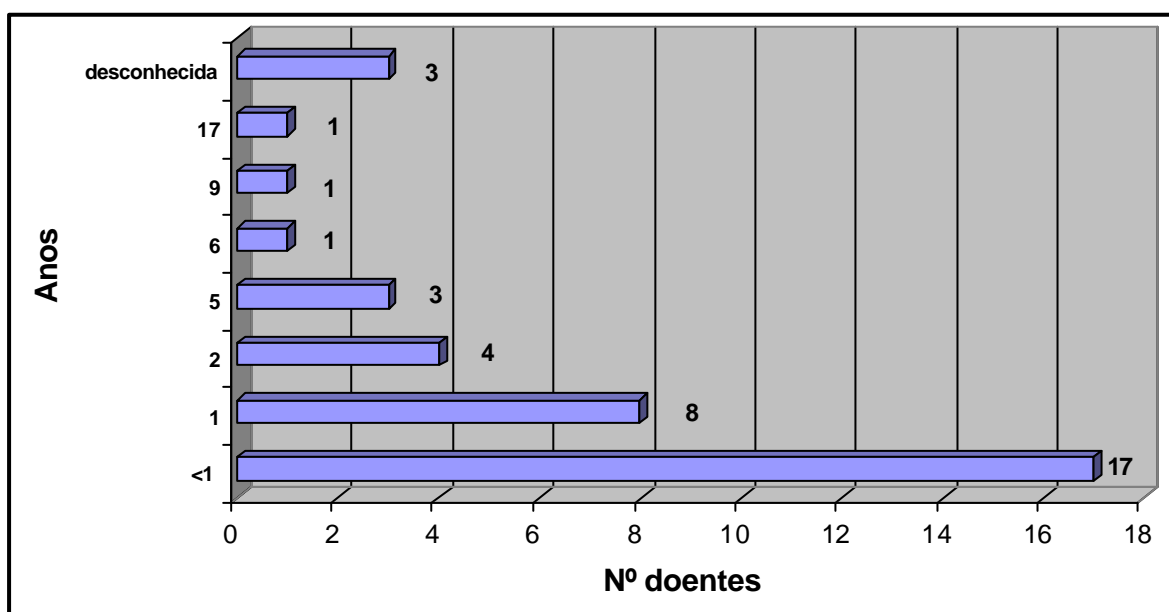
Nesta população a pericardite afectou 10 doentes, 4 dos quais com insuficiência renal concomitante. A miocardite foi diagnosticada em 5% dos doentes, em nenhum deles foi realizada biopsia miocárdica, tendo o diagnóstico sido

efectuado com base em alterações da condução, do ritmo, da frequência e pela elevação dos enzimas musculares. A endocardite de Liebman-Sachs foi encontrada apenas em um doente. (Quadro 5)

Manifestações pleuropulmonares

O envolvimento seroso mais frequente foi ao nível da pleura. Vinte e quatro por cento dos doentes desenvolveram derrame pleural, que foi unilateral em 56%. Duas doentes desenvolveram pneumonite lúpica aguda, sem isolamento de agente infeccioso, e fatal em um dos casos.

Figura 2 - Demora Diagnóstica



Quadro 2 - Manifestações Cutâneas

Inespecíficas	
Alopécia	18%
Úlceras mucosas	5%
Vasculite dérmica	11%
Urticária	0%
Livedo reticularis	5%
Específicas	
L.E. agudo	
Eritema em asa de borboleta	50%
Eritema generalizado	5%
L.E. subagudo	0%
L.E. crónico	
Discóide localizado	11%
Discóide generalizado	3%
Profundo	3%

Alterações laboratoriais

A presença de anticorpos antinucleares foi de 100%. Em 95% houve aumento da velocidade de sedimentação e em 79% hipergamaglobulinemia. Estes indicadores de inflamação, não constituindo critérios de diagnóstico, são úteis na avaliação do grau de actividade global de doença.

As alterações hematológicas ocorreram nas seguintes proporções: anemia normocítica normocrómica (66%), leucopenia (53%), linfopenia (32%), anemia hemolítica (29%) e trombocitopenia em 16%.

A reacção VDRL foi falsamente positiva em 6%.

Os anticorpos anti-ADN de dupla hélice foram critério de diagnóstico em 64% dos casos, os anticorpos anti-Sm em 26%. A doença lúpica pode fazer-se acompanhar de uma variedade de outros auto-anticorpos. Na nossa

Quadro 4 - Distribuição Topográfica das Manifestações Articulares

Localização	Simétricas	Assimétricas	Total
Mãos	41%	59%	57%
Joelhos	33%	67%	40%
Punhos	36%	64%	37%
Tornozelos	25%	75%	27%
Cotovelos	83%	17%	20%
Ombros	67%	33%	10%
Coxofemurais	33%	67%	10%
Pés	67%	33%	10%

Quadro 3 - Manifestações Músculo-esqueléticas

Articulares	
Artrite	55%
Artralgias	24%
Deformações	18%
Extra-articulares	
Mialgias	5%
Nódulos subcutâneos	5%
Necrose asséptica	3%

população os anticorpos anti-Rnp estiveram presentes em 40% e os anticorpos anti-histona em 42%. A incidência do anticorpo anticardiolipina foi de 42% e a do anticorpo anticoagulante lúpico de 11%.

O factor reumatóide foi detectado em 13% dos casos. Dos Ac AAN o padrão mais frequentemente encontrado foi o homogéneo, em 45%, seguido pelo mosqueado em 12%. O padrão anelar foi o menos frequente, como o esperado (Quadro 6).

Seis doentes desenvolveram síndrome antifosfolípídico, sendo as manifestações trombóticas associadas as apresentadas no Quadro 7.

Mortalidade

Faleceram 4 doentes, sendo as causas infecciosas a principal causa de morte (Quadro 8).

Discussão e conclusões

A nossa amostra era constituída por 38 doentes, todos de raça caucasiana, com predomínio do sexo feminino, sendo a proporção mulher:homem de 5.3:1. Esta proporção nos adultos é frequentemente relatada como sendo da ordem de 10:1⁷. No L.E.S. com início na infância algumas séries registam um maior envolvimento do sexo masculino⁸, mas este dado não tem sido verificado uniformemente⁹, tal como na nossa amostra.

A idade média de diagnóstico (34.2 anos), é sobreponível à apontada por outros autores.

Como forma de apresentação da doença, as manifestações constitucionais, as articulares e as cutâneas, em ordem decrescente, foram as mais frequentes. Se em alguns

Quadro 5 - Manifestações Cardiovasculares

Pericardite	26%
Miocardite	5%
Endocardite	3%

Quadro 6 - Alterações Laboratorias

Hematológicas	
Anemia normocítica	66%
Anemia hemolítica	29%
Leucopenia	53%
Linfopenia	32%
Trombocitopenia	16%
Serológicas	
Hipocomplementemia	61%
Hipergamaglobulinemia	79%
Anti-ANA	100%
Anti-DNA	64%
Anti-SM	26%
Anticardiolipina	26%
Anticoagulante lúpico	11%
PCR positivo	68%
RA teste	21%
VDRL	5%

casos as manifestações iniciais eram típicas de lupus outras houve em que a forma de apresentação foi atípica (p. ex. Púrpura trombocitopénica em um doente).

As lesões cutâneas foram observadas em 50% dos casos, com predomínio do eritema facial.

O envolvimento articular foi sobretudo caracterizado por artrite predominantemente oligo ou poliarticular, com envolvimento assimétrico, não deformante e mais referenciada às articulações interfalângicas proximais e joelhos. A baixa incidência de manifestações extra-articulares reflecte provável subvalorização.

A nível renal 92% dos doentes com alterações bioquímicas da função renal foram submetidos a biopsia renal, tendo sido a glomerulonefrite proliferativa difusa a forma mais frequente.

O atingimento neuro-psiquiátrico teve uma expressão reduzida. A incidência das manifestações neurológicas e psiquiátricas foi inferior à esperada. A não valorização das queixas por parte dos doentes e clínicos, a dificuldade em se saber o tipo de personalidade antes do início da doença, e de as alterações poderem ser explicadas por uma reacção ou efeito iatrogénico, podem explicar a baixa incidência de manifestações psiquiátricas.

Quadro 7 - S. Antifosfolipídico - Manifestações Trombóticas

Evento	Nº doentes
Abortos de repetição	1
AVC isquémico	2
TVP	2
TEP	1
Total	6

A serosite (pleurite e/ou pericardite) foi o atingimento predominante a nível cardiopulmonar.

As manifestações hematológicas foram frequentes, acometendo 79% dos doentes em algum momento da evolução da doença. Destas manifestações realça-se a anemia que surgiu em 30 doentes, coincidindo com outros estudos. A anemia hemolítica foi diagnosticada em 29%, superior ao que tem sido descrito (10-20%)¹⁰. A leucopenia essencialmente à custa da linfopenia foi frequente. Analiticamente, a presença de anti-ANA foi observado em todos os doentes. A presença de anti-ADN e o consumo de complemento foi verificado nos doentes mais jovens e naqueles com pior evolução.

Em 16% dos doentes foi identificado síndrome antifosfolipídico, o que demonstra a importância deste síndrome associado ao L.E.S.. A prevalência de anticorpo antifosfolipídico foi de 11%, semelhante à relatada por outros autores¹¹. No entanto pode haver diferenças na positividade do anticoagulante lúpico justificadas pelas diferenças na sensibilidade da técnica usada no seu doseamento ou no ponto de "cut-off" escolhido para designar um valor positivo. Essas diferenças podem ainda reflectir efeitos do tratamento¹².

Quatro doentes faleceram, sendo as causas infecciosas as principais responsáveis, o que está de acordo com o facto de a infecção constituir uma causa frequente de morbilidade e mortalidade de L.E.S.

Quadro 8 - Causas de Morte

Infecção respiratória por agente não isolado	1
Sepsis	1
C.I.D.	1
Pneumonite lúpica	1

Bibliografia

1. Wallace D. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus, 5 th edition, Baltimore: Williams and Wilkins 1997: 627 - 633.
2. Dutschmann L, Ferreira C, Pinto M, Bordalo O, Ribeiro M, Nogueira da Costa J. Lupus eritematoso disseminado-a propósito da revisão de 49 casos. Acta Med Port 1984; 5: 263-270.
3. Ferreira FN, Martins JR, Riso MN, Soromenho FC, Riscado M, Baptista LM M. Lupus eritematoso disseminado. Revisão de 20 casos. Acta Med Port 1988; 1: 17-28.
4. Pereira da Silva JA, Santos MJ, Alves de Matos A, Viana de Queiroz M. Lupus eritematoso sistémico na década de oitenta. Revisão de 232 casos clínicos. Acta Reuma Port 1992;XVII, (1): 41-44.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1992 criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis rheum. 1982; 25: 1271 - 1277.
6. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis rheum 1997; 40(9): 1725.
7. Font J, Cervera R, Espinosa G, PallarésL, Ramos-Casals M, Jiménez S et al. Lupus eritematoso sistémico na infância: análise de dados clínicos e imunológicos em 34 doentes e comparação com as características de L.E.S. no adulto. Doenças Reum 1998; V: 173-178.
8. Costallat LTL, Coimbra AMV.. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects to age at disease onset. Clin Exp Rheumatol 1994; 12: 603-607.
9. Pande I, Sekharan NG, Kailash S, Uppal SS, Singh RR, Kumar A et al. Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with SLE in adults. Lupus 1993; 2: 83-87.
10. Coyle C, Wernick R. Systemic lupus erythematosus-recognizing the clinical signs. Hospital medicine 1999; 35(3): 48 - 54.
11. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus(SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. Ann Intern Med 1990; 112: 682-98.
12. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A et al. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: clinical and imunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Medicine 1993; 72: 113-124.