

Paolo Ruggero Errante

Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de
São Paulo - UNIFESP, São Paulo

*Artigo recebido em agosto de 2016 e
aprovado em setembro de 2016.*

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica, causada pela produção de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos e ativação do Sistema Complemento. Foram acompanhados 315 pacientes com LES e o sexo feminino foi o que mais prevaleceu (90.15 %), com faixa etária entre 31 a 40 anos (32.06%). As manifestações cutâneas (87.61%), articulares (81.58%) e hematológicas (64.12%) foram as mais prevalentes. Enfermidades autoimunes, reumáticas ou não reumáticas foram observados nos pacientes em estudo (18.09%). As infecções acometeram principalmente o trato urinário inferior (7.76%) e as vias aéreas superiores (2.85%). Baixos níveis séricos de C3, IgG, IgM e IgA foram verificados. Foi verificado que o LES permanece com seu perfil epidemiológico acometendo mulheres jovens, complicado por alterações cutâneas, articulares e hematológicas.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Doença Autoimune; Autoanticorpos; Infecção.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease, caused by autoantibody production, immune complex deposition and activation of the complement system. Three hundred and fifteen patients were followed up with SLE and the female was the most prevalent (90.15%), aged between 31-40 years (32.06%). Cutaneous manifestations (87.61%), joint (81.58%) and hematological (64.12%) were the most prevalent. Autoimmune diseases, rheumatic or non-rheumatic were observed in the patients studied (18.9%). Infections Most patients were the lower urinary tract (7.76%) and upper respiratory tract (2.85%). Low levels of serum C3, IgG, IgM and IgA were checked. It was found that the LED remains with its epidemiological profile affects young women, complicated by skin, joint and hematological changes.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Autoimmune Disease; Autoantibodies; Infection.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150

Boqueirão, Santos - São Paulo

11050-071

<http://revista.lusiada.br/portal/index.php/ruep>

revista.unilus@lusiada.br

Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica multi-sistêmica causada pela produção de autoanticorpos contra ribonucleoproteínas e DNA nativo, levando a formação de imunocomplexos que ativa o Sistema Complemento (MIZUNO, 2006). No LES, os imunocomplexos se depositam em diferentes partes do corpo, incluindo parede dos vasos sanguíneos, rins e articulações, causando inflamação (RAHMAN & ISENBERG, 2008). O LES evolui com manifestações polimórficas, que vão desde o acometimento cutâneo, articular, hematológico, renal, imune e neurológico até o comprometimento sistêmico fatal, alternando períodos de exacerbação com remissão (BEZERRA et al., 2005).

Pacientes com LES podem apresentar diferentes tipos de infecção, com diferentes graus de gravidade, em função dos autoanticorpos não serem específicos para patógenos e pelo uso de terapia imunossupressora agressiva para o controle da atividade da doença (DOOLEY & HOGAN, 2003). Estas infecções oportunistas são consideradas uma importante causa de morbimortalidade em pacientes com LES em atividade da doença (RAMOS-CASALS et al., 2008), e sob terapia imunossupressora com diferentes fármacos, isolados ou em combinação (LEN et al., 2002; KIM et al., 2007).

Neste estudo foi avaliado o perfil clínico-laboratorial de pacientes com LES.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

Trezentos e quinze pacientes com LES foram selecionados no Ambulatório de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), e foram acompanhados durante o período de 2010 a 2015. Os dados clínicos foram obtidos a partir de consulta de fichas clínicas. O diagnóstico de LES foi realizado segundo critérios adotados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (HOCHBERG, 1997). O grande número de mulheres incluídas no estudo se deve a maior prevalência da enfermidade em mulheres durante a idade fértil (relação 10:1).

Foram avaliados sinais e sintomas durante a evolução clínica do LES, baseado na determinação do Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (BOMBARDIER et al., 1992) e Systemic Lupus International Collaborating Clinics-Damage Index (SLICC-DI) (BRUNNER et al., 2002). Todos os procedimentos utilizados no presente estudo foram aprovados e supervisionados pela Comissão de Ética em Pesquisa da UNIFESP.

Coleta de sangue, determinação de C3 e atividade do Sistema Complemento

Amostras de sangue foram obtidas a partir de punção de veia periférica para obtenção de sangue periférico em tubos contendo heparina. Após separação da fração plasmática, esta foi avaliada para a determinação da atividade do Complemento pela determinação da capacidade de hemólise radial em placa de agarose contendo eritrócitos de carneiro sensibilizados com soro de coelho (CH100), técnica in house, no Laboratório de Reumatologia-UNIFESP; e avaliação dos níveis séricos de C3 (turbidimetria, kit Cat. OSR6159T Olympus to Au-640, Laboratório Central do Hospital São Paulo-UNIFESP).

Dosagem de imunoglobulinas séricas

Frações de imunoglobulinas séricas foram avaliadas através da técnica de turbidimetria no Laboratório Central do Hospital São Paulo-UNIFESP; IgG (kit Cat. OSR6145T Olympus to Au-640), IgA (kit Cat. OSR6144T Olympus to Au-640) e IgM (kit Cat. OSR6146T Olympus to Au-640).

Estatística

Para análise da significância, os resultados foram submetidos aos testes de Qui-Quadrado e Kolmogorov-Smornov. Foram considerados valores estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ (95%). As informações coletadas foram inseridas no programa PRISMA, versão 5.0 para análise estatística.

RESULTADOS

Foi realizado estudo transversal, durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, onde foram avaliados 315 pacientes com LES acompanhados pela Divisão de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP. Os pacientes em estudo foram predominantemente do sexo feminino (284 mulheres e 31 homens), com média de 39.58 ± 12.54 anos de idade (idade mínima de 18 e máxima de 61 anos); média de presença da doença de 28.81 ± 10.89 anos; diagnóstico e início de tratamento da doença de 10.74 ± 8.11 anos (Tabela 1). A atividade da doença foi avaliada pelo SLEDAI, que variou de 4 a 10 (7.5 ± 3.2).

Tabela 1. Distribuição por sexo e por faixa etária.

Sexo	Número absoluto e percentual
Feminino	284(90.15%)
Masculino	31(9.85%)
Total	315 (100%)
Faixa etária (anos)	
12 a 20	12(3.80%)
21 a 30	76(24.12%)
31 a 40	101(32.06%)
41 a 50	66(20.95%)
Acima de 50	60(19.04%)
Total	315 (100%)

Os pacientes com LES apresentaram alterações clínicas cutâneas (87.61%), articulares (81.58%), hematológicas (64.12%) e renais (53.01%) (Tabela 2).

Tabela 2. Complicações clínicas.

Complicações clínicas	Número absoluto e percentual
Cutânea	276(87.61%)**
Mucosa	64(20.31%)
Articular	257(81.58%)**
Renal	167(53.01%)
Hematológica	202(64.12%)
Serosa	82(26.03%)
Neurológica	64(20.31%)
Infecção	33(10.47%)

** $p < 0,05$ – teste de Kolmogorov-Smornov.

Durante a atividade da doença, foi utilizada terapia imunossupressora isolada ou em combinada em 204 pacientes (64.76%) (Tabela 3).

Tabela 3. Terapia imunossupressora utilizada nos pacientes com LES.

Terapia Imunossupressora	Número absoluto e percentual
Imunossupressão durante o estudo	204(64.76%)
Corticosteróides ≥20 mg prednisona	67(21.26%)
Corticosteróides <20 mg prednisona	67(21.26%)
Micofenolato	26(8.25%)
Azatioprina	66(20.95%)
Metotrexato	52(16.50%)
Leflunomida	16(5.07%)
Ciclosporina	8(2.53%)
Antimalárico *	206(65.39%)
Ciclofosfamida	23(7.30%)
Tacrolimus	4(1.26%)
Dapsona	3(0.95%)
Talidomida	2(0.63%)
Número total de pacientes	315(100%)

*Não é considerado imunossupressor.

Quinze pacientes apresentaram infecção recorrente do trato urinário inferior, 9 apresentaram infecção recorrente das vias respiratórias superiores, e 3 infecção cutânea. Dois pacientes apresentaram infecção oral/genital por Herpes simplex e outros dois infecção por Herpes zoster. Dois pacientes apresentaram infecção micobacteriana, por *Mycobacterium tuberculosis* e por *Mycobacterium leprae* (Tabela 4).

Tabela 4. Infecções nos pacientes com LES.

Infecções	Número absoluto e percentual
Trato urinário inferior	15(7.76%)
Vias aéreas superiores	9(2.85%)
Furunculose	3(0.95%)
<i>Herpes simplex</i>	2(0.63%)
<i>Herpes zoster</i>	2(0.63%)
Tuberculose	1(0.31%)
Hanseníase	1(0.31%)
Total	33(10.47%)

Enfermidades autoimunes em concomitância ao LES foram observadas em 57 pacientes (18.09%) (Tabela 5).

Tabela 5. Enfermidades autoimunes nos pacientes com LES.

Enfermidade reumática autoimune 34 (10.79%)	
Síndrome antifosfolípide	16(5.07%)
Síndrome Sjogren	7(2.22%)
Esclerose sistêmica	4(1.26%)
Artrite reumatóide	4(1.26%)
Polimiosite	2(0.63%)
Artrite psoriática	1(0.31%)
Enfermidade não reumática autoimune 23 (7.30%)	
Hipotireoidismo	15(4.76%)
Psoríase	3(0.95%)
Vitiligo	3(0.95%)
Cirrose biliar primária	1(0.31%)
Nefropatia por IgA	1(0.31%)

O ensaio hemolítico total CH100, apresentou valores normais em todos os pacientes (66.0-125 U CAE) (valor normal de hemólise, 60-144 U CAE), enquanto a dosagem de C3 demonstrou queda dos níveis plasmáticos em todos os pacientes (13.1-58.0 mg/dL) (valor normal de C3, 88-206 mg/dL). A dosagem de IgG variou de 794.37-1518.48 mg/dL, IgM de 43.50-249.65 mg/dL, e IgA de 80.37-375.80 mg/dL (Tabela 6).

Tabela 6. Achados laboratoriais.

Parâmetros laboratoriais	Valores verificados em pacientes com LES	Valores normais em adultos
CH100	66.0-125 U CAE	60-144 U CAE
C3	13.1-58.0 mg/dL	90-200 mg/dL
IgM	43.50-249.65 mg/dL	60.0-350.0 mg/dL
IgG	794.37-1518.48 mg/dL	650.0-1600.0 mg/dL
IgA	80.37-375.80 mg/dL	70.0-400.0 mg/dL

DISCUSSÃO

No estudo foi verificado predomínio do sexo feminino numa relação de 12 mulheres para cada homem, em idade jovem, com predomínio do envolvimento cutâneo, articular e hematológico. Os pacientes com LES apresentaram infecções do trato urinário inferior, seguido do respiratório e outras enfermidades autoimunes, diminuição dos níveis séricos de C3, IgG, IgM e IgA.

Esta relação de 12 mulheres para cada homem está de acordo ao descrito pela literatura (SATO et al., 2006), onde o LES acomete mulheres jovens, limitando suas funções laborativas como reprodutivas.

Quanto à faixa etária, o destaque foi uma grande presença de pacientes entre 31 a 40 anos (32.06%), semelhante ao descrito em literatura (KOSMINSKY et al., 2006).

Neste estudo houve predomínio do comprometimento cutâneo, articular e hematológico a semelhança de BEZERRA e colaboradores (2005), que verificaram em 90.2% dos pacientes manifestação cutânea. As queixas articulares em pacientes lúpicos estão entre os sintomas mais frequentes, comprometendo articulações grandes ou pequenas, no início ou no decorrer da doença (CAZNOCH et al., 2006).

As alterações hematológicas constituem um dos critérios de classificação para o diagnóstico de LES, podendo ser a primeira manifestação da doença e anteceder o diagnóstico em meses a anos e incluem anemia, púrpura trombocitopênica, leucopenia e linfopenia (KIM et al., 2007). Estas manifestações, isoladas ou associadas são considerados fator de gravidade e de pior prognóstico.

Em 53.01% dos pacientes lúpicos do estudo, houve evolução para insuficiência renal, uma das mais importantes manifestações clínicas que acomete metade dos pacientes, podendo evoluir para insuficiência renal crônica em 45% dos casos (MEDEIROS et al., 2004), além de ser uma das formas mais comum de morte de pacientes com LES (APPENZELLER & COSTALLAT, 2004).

Neste estudo mais da metade dos pacientes foi submetida a terapia imunossupressora isolada ou em associação, como azatioprina, metotrexato, prednisona ou pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida. Embora estes fármacos controlem a atividade do LES, elas comprometem a atividade do sistema imune favorecendo o surgimento de

infecções oportunistas (SONG et al., 2003; FEDOR & RUBINSTEIN 2006; CHAKRAVARTY et al., 2013). As infecções oportunistas são outra importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com LES, muitas vezes associada com o controle da atividade da doença pela terapia farmacológica imunossupressora.

O quadro clínico dos pacientes com LES foi complicado por infecções, e o sítio mais acometido foi o trato urinário inferior seguido do respiratório. Embora a população em estudo tenha apresentado uma baixa porcentagem de pacientes com infecção das vias aéreas, este pode ocorrer em mais de 50% dos pacientes lúpicos (COSTA, 2004) sendo uma importante causa de óbito (MEDEIROS et al., 2004).

Quatro pacientes apresentaram herpes, e dois micobacterioses, e a literatura reporta a reativação de infecções por herpesvírus na população lúpica sob regime imunossupressor (LEN et al., 2002; PARK et al., 2004; OPASTIRAKUL & CHARTAPISAK, 2005). Os efeitos de corticosteróides sobre o sistema macrófago-monócito, com inibição da síntese de citocinas, bloqueio de receptores Fc, inibição da função de receptores Fc e da quimiotaxia dos monócitos possuem um importante papel na resposta imune celular, favorecendo o surgimento de infecções por microrganismos intracelulares (KIM et al., 1988).

Foi observado nos pacientes com LES neste estudo outras enfermidades autoimunes como Síndrome antifosfolípide, que pode causar trombose arterial ou venosa recorrentes, aborto de repetição, trombocitopenia, anemia autoimune, alterações cardíacas, neurológicas e cutâneas (SANTAMARIA et al., 2005). Embora seja bem conhecida a associação de doença autoimune sistêmica e órgão específica, o hipotireoidismo é visto como um achado comum em pacientes com LES, o que foi verificado neste estudo. A tireoidite autoimune é comum nos pacientes com LES mesmo naqueles sem doença tireoidiana clínica (VIGGIANO et al., 2008).

Embora a atividade hemolítica tenha se apresentado normal, baixos níveis plasmáticos de C3 foi verificado em todos os pacientes, o que pode estar associado com seu consumo durante a atividade da doença (TRUEDSSON et al., 2007).

Foi verificado um decréscimo nos níveis séricos de IgG, IgM e IgA, o que pode ser um reflexo da terapia imunossupressora utilizados no tratamento da atividade da doença como ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil e corticosteróides (LEN et al., 2002; OPASTIRAKUL & CHARTAPISAK, 2005; KIM et al., 2007), nefrite lúpica e proteinúria com perda de IgG pela urina ou associação com imunodeficiências primárias da síntese de imunoglobulinas como a imunodeficiência comum variável e deficiência seletiva de IgA (YOUNG et al., 2008).

Dessa forma, o LES permanece com seu perfil epidemiológico acometendo principalmente mulheres em idade fértil com curso da doença complicado pelo comprometimento cutâneo, articular e hematológico. As infecções são uma complicação associadas a terapia imunossupressora, aliada ao decréscimo dos níveis de C3 e imunoglobulinas.

REFERÊNCIAS

- APPENZELLER S, COSTALLAT LTL. Análise de Sobrevida Global e Fatores de Risco para Óbito em 509 Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* n.44, v.3, p.198-205, 2004.
- BEZERRA ELM, PEREIRA MJ, BARBOSA OFC, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil clínico-laboratorial dos pacientes do hospital universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol.* n.45, v.6, p.339-342, 2005.
- BOMBARDIER C, GLADMAN DD, UROWITZ MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* n.35, p.630-640, 1992.
- BRUNNER HI, SILVERMAN ED, TO T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* n.46, p.434-436, 2002.
- CAZNOCH CJ, ESMANHOTTO E, SILVA MB, et al. Padrão de comprometimento articular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com a presença de fator reumatóide e hiperelasticidade. *Rev Bras Reumatol.* n.46, v.4, p.261-265, 2006.
- CHAKRAVARTY EF, MICHAUD K, KATZ R, et al. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* n.22, p.238-244, 2013.
- COSTA, CA. Síndrome do pulmão encolhido no lúpus eritematoso sistêmico. *J Bras Pneumol.* n.30, v.3, p.260-263, 2004.
- DOOLEY MA, HOGAN SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol.* n.15, p.99-103, 2003.
- FEDOR ME, RUBINSTEIN A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* n.97, p.113-116, 2006.

- HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* n.40, v.9, p.1725, 1997.
- KIM HA, YOO CD, BAEK HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol.* n.16, v.1, p.9-13, 1998.
- KIM JK, FACÓ MMM, LOTITO APN, et al. Trombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* n.47, v.1, p.10-15, 2007.
- KOSMINSKY S, MENEZES RC, COELHO MRCD. Infecção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. *Rev Assoc Med Bras.* n.52, v.5, p.133-136, 2006.
- LEN CA, TERRERI MT, HILARIO MO. Lupus eritematoso sistêmico juvenil e infecção. *Rev Bras Reumatol.* n.42, p.218-222, 2002.
- MEDEIROS MMC, HOLANDA FFN, MOTA RS, et al. Análise de 95 biópsias renais de pacientes com nefrite lúpica: correlação clínico-histológica e fatores associados a insuficiência renal crônica. *Rev Bras Reumatol.* n.44, v.4, p.268-276, 2004.
- MIZUNO M. A review of current knowledge of the complement system and the therapeutic opportunities in inflammatory arthritis. *Curr Med Chem.* n.13, p.1707-1717, 2006.
- OPASTIRAKUL S, CHARTAPISAK W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol.* n.20, p.1750-1755, 2005.
- PARK HB, KIM KC, PARK JH, et al. Association of reduced CD4 T cell responses specific to varicella zoster virus with high incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* n.31, p.2151-2155, 2004.
- RAHMAN A, ISENBERG DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* n.28, v.358, p.929-939, 2008.
- RAMOS-CASALS M, CUADRADO MJ, ALBA P, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* n.87, p.311-318, 2008.
- SANTAMARIA JR, BADZIAK D, BARROS MF, et al. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol.* n.80, v.3, p.225-239, 2005.
- SATO EI, BONFÁ ED, COSTALLAT LTL, ET AL. Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Rev Assoc Med Bras.* n.52, v.6, p.384-386, 2006.
- SONG J, PARK YB, SUH CH, et al. Transient panhypogammaglobulinaemia and B-lymphocyte deficiency in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus after immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol.* n.22, p.62-66, 2003.
- TRUEDSSON L, BENGTSSON AA, STURFELT G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* n.40, p.560-566, 2007.
- VIGGIANO DPPO, SILVA NA, MONTANDON ACOS, et al. Prevalência de doenças tireoidianas auto-ímmunes em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* n.52, v.3, p.531-536, 2008.
- YOUNG PFK, ASLAM L, KARIM MY, et al. Management of hypogammaglobulinaemia occurring in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* n.47, p.1400-1405, 2008.