

Lúpus eritematoso sistêmico grave em um paciente do sexo masculino

Severe systemic lupus erythematosus in a male patient

Beatriz Moura e Sucupira, Sílvia Tanaka Okubo

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, com frequente comprometimento renal. Apresenta morbidade e mortalidade variáveis a depender dos órgãos acometidos. O presente estudo propõe-se a apresentar e discutir o caso de paciente de 21 anos, com lúpus eritematoso sistêmico acompanhado no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, que manifestou acometimento renal e hematológico grave. Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura baseada na consulta às seguintes bases de dados: MEDLINE, PubMed, LILACS, COCHRANE e SciELO. Concluiu-se que o diagnóstico precoce e a terapia agressiva inicial elevam sobremaneira o índice de sucesso clínico.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; nefrite lúpica.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic, systemic inflammatory disease of unknown cause and of an autoimmune nature, with frequent renal impairment. It presents variable morbidity and mortality depending on the affected organs. The present study proposes to present and discuss the case of a 21-year-old patient with systemic lupus erythematosus followed up at the State Public Servant Hospital "Francisco Morato de Oliveira" in São Paulo, between December 2020 and January 2021, who manifested severe renal and haematological. For that, a literature review was carried out based on the consultation of the following databases: MEDLINE, PubMed, LILACS, COCHRANE and SciELO. It was concluded that early diagnosis and initial aggressive therapy greatly increase the clinical success rate.

Keywords: lupus erythematosus systemic; lupus nephritis.

Correspondência:

Beatriz Moura e Sucupira
E-mail: beatrizsucupira@gmail.com
Data de submissão: 10/05/2021
Data de aceite: 21/08/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de auto-anticorpos, especialmente os direcionados contra antígenos nucleares (fator antinuclear - FAN), o DNA, histonas e ribonucleoproteínas (RNP). A prevalência varia de 14 a 50 por 100.000 habitantes em estudos norte-americanos. Acomete de nove a dez vezes mais mulheres que homens, principalmente na idade reprodutiva. A doença pode ocorrer em todas as raças e não apresenta uma área de maior incidência pelo mundo ¹. Suas manifestações polimórficas e a inexistência de um exame laboratorial sensível e específico dificultam seu diagnóstico. Ocasionalmente, alguns pacientes não preenchem inicialmente os critérios clínicos e sorológicos para estabelecer esse diagnóstico, já que pode apresentar apenas manifestações isoladas de acometimento de órgãos-alvo.

A nefrite lúpica (NL) é o resultado de alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. O ataque a esse último compartimento por complexos imunes está bastante relacionado às manifestações clínicas da NL. A literatura reforça que essa afecção costuma aparecer de 6 a 36 meses após o diagnóstico de LES, mas pode ocorrer como manifestação inicial da doença. O envolvimento renal no LES acontece em cerca de 60% dos casos. Entretanto, alterações histopatológicas são vistas em até 90-100% dos pacientes ². Sua importância reside no valor para o prognóstico do paciente. É o preditor mais importante no aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com LES ³.

O diagnóstico de NL é definido laboratorialmente pela presença de um ou mais dos seguintes achados: proteinúria persistente superior a 500mg/24h ou $\geq 3+$ no sedimento urinário e presença de cilindros celulares (hemáticos, leucocitários, epiteliais

ou granulosos). A severidade da nefrite varia muito, desde lesões discretas com doença subclínica a formas com potencial de progredir para doença renal crônica (DRC) terminal.

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de lúpus eritematoso sistêmico grave, que evoluiu com nefrite lúpica em um paciente jovem do sexo masculino, e realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema, priorizando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

METODOLOGIA

Trata-se de um relato de caso cujas informações foram colhidas diretamente com o paciente durante a internação e por meio da revisão do prontuário, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021. O acompanhamento foi realizado no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, de São Paulo, SP, Brasil.

Realizou-se uma revisão de literatura baseada na consulta às seguintes bases de dados: MEDLINE, PubMed, LILACS, COCHRANE e SciELO. Os indexadores para a pesquisa foram selecionados segundo os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH).

RELATO DE CASO

Paciente de 21 anos, sexo masculino, solteiro, estudante, natural e procedente de São Paulo. Não referia comorbidades prévias. Iniciou quadro dois meses antes da internação com inapetência, astenia e percepção de massa em região axilar esquerda com aumento progressivo de volume. Há um mês da internação, começou a apresentar febre diária, vespertina, mensurada em 38,0 – 39,0 °C. Procurou assistência médica após um mês de persistência do quadro. No atendimento do

pronto socorro, foi evidenciada pancitopenia em hemograma. Foi admitido em dezembro de 2020 na enfermaria de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo com a hipótese diagnóstica de leucemia linfocítica aguda.

À ectoscopia, verificava-se erupção cutânea eritematosa fotossensível em região malar e adenomegalia dolorosa axilar à esquerda. O abdome era flácido, distendido e com hepatoesplenomegalia palpável. À ausculta pulmonar, presença de discretos estertores crepitantes basais e bilaterais com murmúrio vesicular reduzido em bases.

Realizado mielograma para elucidação diagnóstica que evidenciou aplasia medular que descartou a hipótese inicial de leucemia.

Durante a internação, o paciente percebeu surgimento de edema em ambos os pés,

além de alterações como a urina espumosa, hematúria macroscópica e diminuição do volume urinário.

Elaborou-se então a hipótese clínica de lúpus eritematoso sistêmico (LES), devido aos achados sugestivos de lúpus cutâneo agudo (rash fotossensível em região malar) e uma síndrome edemigênica de possível etiologia glomerular.

Dando prosseguimento à investigação acerca da hipótese de lesão renal por LES, foram solicitados: fator anti-nuclear (FAN), anti-DNA, anti-SM, frações de complemento e proteinúria (Tabela 1). Os resultados mostraram anemia importante, leucopenia, FAN reagente com padrão pontilhado fino denso, anti-DNA nativo reagente, anti-SM reagente, consumo de complemento, análise urinária com hematúria dismórfica e proteinúria de 24 horas em faixa subnefrótica (1,17 g/24h).

Tabela 1 – Resultados dos Exames laboratoriais

Exames laboratoriais/ Resultados			
Hb: 8,2 mg/dL	Anti Jo: NR	Anti HIV: NR	Urina I
Ht: 25,0%	Anti CCP: NR	Anti HCV: NR	Proteínas +++
Leucócitos: 1.530/mm ³	Anti RNP: +	Anti HTLV: NR	Hemoglobina +
Plaq: 41.000/mm ³	Anti LA: NR	VRDL: NR	Nitrito: negativo
FAN + 1/160	Anti Ro: +	Anti Toxoplasmose: NR	Hemácias: 9.000/mL
C3: 23 mg/dL	Anti SM: +	Anti HBs: NR	Leucócitos: 6.000/mL
C4: 1 mg/dL	Anti SCL70: NR	Anti HBc: NR	
Fator Reumatóide: NR	Anticardiolipina: NR		Proteinúria: 1,17 g/24h

NR: não reagente

Na investigação da etiologia do quadro anêmico, foi descartada origem hemolítica, com reticulócitos, DHL e haptoglobina em níveis normais. Devido ferritinemia elevada associada a hepatoesplenomegalia foi questionada a presença de síndrome de ativação macrofágica.

Foram solicitados exames de imagem complementares para avaliar a presença de

serosite. O ultrassom abdominal evidenciou hepatoesplenomegalia, sinais de nefropatia aguda, com rins de tamanhos normais e relação cortico-medular preservada e ainda achado de derrame pleural bilateral. O ecocardiograma transtorácico apresentava derrame pericárdico.

Dessa forma, confirmou-se a hipótese diagnóstica de LES baseando-se nos novos

critérios de 2019 da *American College of Rheumatology* (ACR). O paciente apresentou o critério obrigatório de FAN reagente, além de: lúpus cutâneo agudo, serosite (derrame pleural e efusão pericárdica), acometimento renal com glomerulonefrite (proteinúria e hematúria), leucopenia, anti-DNAe anti-SM reagentes e complemento reduzido (frações C3 e C4).

Prescreveu-se, então, terapia de indução com corticóide e micofenolato de mofetila. Instituiu-se inicialmente pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 1g intravenoso (IV) por 3 dias (entre os dias 3 e 5 de dezembro de 2020) associada a imunoglobulina 400mg/kg por 5 dias (de 4 a 8 de dezembro de 2020). O paciente evoluiu com boa resposta clínica e laboratorial. Apresentou melhora da função renal sem necessidade de terapia de substituição renal. Recebeu alta hospitalar no dia 8 de janeiro de 2021, em bom estado geral, em uso de prednisona 40 mg/dia, hidroxiquina 200mg/dia e micofenolato de mofetila 1g/dia e com programação de seguimento ambulatorial.

REVISÃO DE LITERATURA

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica crônica, cuja característica mais marcante, do ponto de vista clínico e patológico, é o desenvolvimento de focos inflamatórios em vários órgãos e tecidos. A doença evolui com períodos de exacerbações e remissões comprometendo principalmente pele, articulações, serosas, glomérulos e sistema nervoso central ⁴.

Em última análise, o LES é resultado da ação de diversos autoanticorpos produzidos por um desequilíbrio do sistema imunológico. Tais autoanticorpos ligam-se a seus autoantígenos, formando imunocomplexos que ativam o sistema complemento e dão início ao processo de quimiotaxia e inflamação tecidual ⁵.

Atualmente, seu diagnóstico é baseado nos critérios de classificação do *American*

College of Rheumatology (ACR 2019). Para receber um diagnóstico de LES, é preciso ter como critério obrigatório a presença de FAN reagente associado a um somatório de pontos maior ou igual a 10, baseado em manifestações de pele/mucosas, envolvimento articular, de serosas, renal, neuropsiquiátrico, hematológico e imunológico.

A imunopatogênese das lesões glomerulares autoimunes envolve dois mecanismos: acúmulo e deposição de imunocomplexos circulantes pré-formados e a ligação de autoanticorpos a antígenos no endotélio glomerular.

O padrão de lesão glomerular da nefrite lúpica é descrito a partir da Classificação Histológica da *International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society* (ISN/RPS) de 2003 e é essencialmente relacionado ao local dos depósitos dos imunocomplexos ¹. Eles podem ocorrer no mesângio, no compartimento subendotelial ou no compartimento subepitelial do glomérulo. Depósitos no mesângio e no espaço subendotelial são proximais à membrana basal glomerular (MBG) e estão, por conseguinte, em comunicação com o espaço vascular ⁶. Como resultado, a ativação do complemento, com a geração das frações quimiotáticas C3a e C5a, promove o influxo de neutrófilos e de células mononucleares. Essas alterações se manifestam histologicamente por glomerulonefrite mesangial focal ou glomerulonefrite proliferativa difusa e, clinicamente, por um sedimento urinário apresentando hemácias, leucócitos, cilindros celulares e granulares, além de proteinúria e, muitas vezes, um declínio agudo da função renal ⁷.

No espaço subepitelial, embora os depósitos também possam ativar o complemento, não há influxo importante de células inflamatórias, já que os fatores quimiotáticos estão separados da circulação pela MBG. Desse modo, limita-se a lesão às células epiteliais glomerulares, sendo a principal manifestação clínica a proteinúria, muitas vezes na faixa nefrótica. Histologicamente, esses pacientes têm

mais comumente nefropatia membranosa. Eventos vasculares inflamatórios e trombóticos podem se sobrepôr à lesão tecidual quando os auto-anticorpos apresentam também atividade antifosfolípide ¹.

Os padrões histológicos da nefrite lúpica são extremamente diversificados, incluindo seis classes histológicas distintas. Observa-se também uma capacidade de mudança, de evolução ou involução do padrão histológico, de maneira espontânea ou como resultado do tratamento realizado. Essas informações podem ser obtidas através da biópsia renal.

A avaliação e condução clínica dos pacientes com suspeita de NL são bastante facilitadas através da biópsia renal. Alguns clínicos defendem que as informações clínicas e os dados laboratoriais são suficientes para determinar a presença de envolvimento renal significativo. Entretanto, a biópsia renal pode ser utilizada não só para confirmar a presença de comprometimento renal, mas também para avaliar o grau de atividade, o estágio de cronicidade, determinar o prognóstico e orientar a terapêutica mais adequada para a doença ⁶.

Normalmente, manifestações sistêmicas isoladas precedem o acometimento renal. As alterações urinárias são proteinúria, micro-hematúria ou ambas. As manifestações renais são muito variáveis, podendo apresentar-se desde uma proteinúria mínima com alterações urinárias assintomáticas até uma glomerulonefrite rapidamente progressiva.

É importante ressaltar que a apresentação clínica da nefrite lúpica pode não refletir com precisão a gravidade dos achados histológicos. Pacientes com proteinúria inferior a 500 mg/dia e sedimento de urina sem alterações marcantes, que não necessitam ser submetidos à biópsia renal, podem apresentar uma classe de nefrite que merece terapia imunossupressora. Esses pacientes apenas serão identificados como candidatos a essa terapêuti-

ca se uma piora da função renal for observada durante exames de acompanhamento ⁶.

O prognóstico é estabelecido principalmente pela presença de creatinina elevada no início do seguimento. Raça negra, desenvolvimento de glomerulonefrite e baixo nível socioeconômico, têm sido apontados como indicadores de pior prognóstico ⁶. Outros fatores estudados como sexo, idade e presença de hipertensão arterial à época da biópsia apresentam valor prognóstico discutível.

Em relação ao tratamento, dois conceitos importantes devem ser estabelecidos, tendo em vista que serão essenciais na avaliação da eficácia do tratamento: remissão completa e remissão parcial ¹. O objetivo principal do tratamento é alcançar a remissão completa, que deve ser atingida idealmente durante o chamado “período de indução” (6 meses) e mantida durante o “período de manutenção”. Esse resultado implica geralmente em bom prognóstico a longo prazo. No entanto, apesar dos esquemas terapêuticos atuais, menos de 50% dos pacientes com NL obtêm remissão completa nos primeiros seis meses de tratamento.

Os esquemas terapêuticos são orientados de acordo com a agressividade do acometimento renal.

Nas formas proliferativas da NL (classes III e IV), o risco de evolução para lesão renal é alto. Portanto, o tratamento é urgente e deve ser intensivo, mesmo na ausência de comprovação histológica ⁸.

O tratamento inicial deve incluir pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 0,5–1 g via intravenosa (IV) durante três dias. A seguir, administra-se prednisona entre 0,5 a 1 mg/kg/dia por três a quatro semanas, com redução subsequente, objetivando alcançar a dose de 5–10 mg/dia em seis meses. Em conjunto com o corticosteroide, inclui-se ciclofosfamida IV 0,5–1 g/m² de superfície corporal, mensalmente durante seis meses

ou ciclofosfamida IV 0,5 g a cada 15 dias durante três meses. Outra opção seria incluir o micofenolato de mofetila, na dose de 2–3 g/dia. Atualmente, não existe estudo que demonstre superioridade de uma dessas duas drogas em relação à outra. A ausência de resposta ou agravamento da doença renal após três meses de terapia adequada sugerem a necessidade de considerar mudança precoce do protocolo de indução. Após seis meses de tratamento nesta fase, se a remissão completa ou remissão parcial não tiverem sido alcançadas, considera-se refratariedade na indução. Recomenda-se então uma nova terapia com metilprednisolona e substituição da ciclofosfamida por micofenolato de mofetila, ou do micofenolato de mofetila pela ciclofosfamida ⁹.

Para manutenção, a azatioprina ou o micofenolato de mofetila estão indicados para os pacientes que tenham alcançado remissão total ou parcial na fase de indução. Vale ressaltar que o micofenolato de mofetila se mostra superior à azatioprina, e é o tratamento de escolha nesses casos. A azatioprina deve ser reservada para casos que apresentem intolerância ou contra-indicação ao uso do micofenolato, como pacientes grávidas. O tempo de uso desses fármacos deve ser no mínimo de 36 meses. A sua suspensão apenas deve ser realizada quando o paciente atingir e manter remissão completa sustentada ¹⁰.

A terapia renal substitutiva se faz necessária em cerca de 10% a 29% dos pacientes com NL, especialmente naqueles pacientes que desenvolvem doença renal crônica.

CONCLUSÃO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, com envolvimento multisistêmico, caracterizado por uma desregulação do sistema imune, ativando células B com consequente produção de auto-anticorpos.

Diante do exposto, foi apresentado um caso de lúpus eritematoso sistêmico grave, em

um paciente jovem do sexo masculino que iniciou o quadro com alterações hematológicas importantes, que sugeriram leucemia linfocítica aguda, porém evoluiu com nefrite lúpica, e fechou critérios para úpus eritematoso sistêmico com necessidade de pulsoterapia com corticóide e micofenolato. A evolução clínica do caso relatado foi favorável, com nítida melhora clínica e recuperação progressiva da função renal e dos padrões hematológicos.

REFERÊNCIAS

1. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lúpus nephritis. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(1):1–21.
2. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R143.
3. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, Vargas-Arenas RE, Daboin I, Barrios Y, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(12):845–51.
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):797–808.
5. Shirai T, Hirose S. Molecular pathogenesis of SLE. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;28(2):79–82.
6. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lúpus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2028–35.
7. Keusseyan SP, Silva NP, Hilário MO, Okuda EM, Terreri MT, Andrade LE. Diagnostic performance and clinical associations of antibodies to the chromatin antigenic system

in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):703–12.

8. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med.* 2006;119(4):355.e 25-33.

9. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as

continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1076–84.

10. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886–95.