

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil: manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento

Juvenile systemic lupus erythematosus: clinical manifestations, diagnosis and treatment

Eduardo Rafael TASSINARI¹*, Naiara Bozza PEGORARO²*, José Tresoldi NETO¹*

RESUMO

Introdução: Lúpus eritematoso sistêmico juvenil é doença autoimune que se inicia em crianças e jovens com menos de 18 anos. Em comparação com a forma em adultos, ele geralmente apresenta maior morbidade, altas taxas de nefrite lúpica, manifestações reumatológicas e dermatológicas e envolvimento de mucosas.

Objetivo: Revisão narrativa envolvendo alguns dos principais aspectos que concernem na doença.

Métodos: Busca ativa no PubMed e Scielo, com textos em inglês e português entre 2016 e 2022, utilizando os seguintes descritores: lupus, pediatric, childhood, diagnosis. Foram eliminados artigos que não abordavam a população pediátrica ficando selecionados 12 artigos. Foram focados os aspectos gerais da doença, métodos diagnósticos, diagnósticos diferenciais, investigação laboratorial, manifestações clínicas e tratamento.

Conclusão: Lúpus é doença que acomete tanto a população pediátrica quanto a adulta, mas há necessidade de mais estudos em crianças para o melhor entendimento das sutilezas que envolvem a doença em questão. Diante disso, é fundamental que os protocolos tanto de diagnóstico e tratamento, que hoje estão vigentes, sejam melhor entendidos e que mais estudos sejam realizados para aprimorar o manejo desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico. Pediatria. Reumatologia.

Mensagem Central

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil é doença autoimune que se inicia em crianças e jovens com menos de 18 anos. Em comparação com a forma adulta, ele geralmente apresenta maior morbidade, com altas taxas de nefrite lúpica, manifestações reumatológicas e dermatológicas e envolvimento de mucosas.

Perspectiva

Lúpus é doença que acomete tanto a população pediátrica quanto a adulta, mas há necessidade de mais estudos em crianças para o melhor entendimento das sutilezas que envolvem a doença em questão. Diante disso, é fundamental que os protocolos tanto de diagnóstico e tratamento, que hoje estão vigentes, sejam melhor entendidos e que mais estudos sejam realizados para aprimorar o manejo desses pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Juvenile systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that begins in children and younger than 18 years. Compared with the disease in the adult, it usually has a higher morbidity, with high rates of lupus nephritis, rheumatologic and dermatologic manifestations, and mucosal involvement.

Objective: To carry out a bibliographic review involving some of the main aspects concerning the disease.

Methods: The research was carried out using articles in the PubMed and Scielo databases, with texts in English and Portuguese between 2016 and 2022. The search was carried out using the descriptors: lupus, pediatric, childhood, diagnosis. Articles that did not address the pediatric population were excluded. Thus, 12 articles were selected. Searched topics were: general aspects, diagnostic methods, differential diagnoses, laboratory investigation, clinical manifestations and treatment.

Conclusion: Lupus is a disease that affects both the pediatric and adult populations, but there is a need for further studies in children to better understand the subtleties surrounding the disease in question. In view of this, it is essential that the protocols for both diagnosis and treatment, which are in force today, be better understood and more studies must be carried out to improve the management of these patients.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus. Pediatrics. Rheumatology.

INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é doença autoimune que se inicia em crianças e jovens com menos de 18 anos. Estima-se incidência de 0,3-0,9: 100.000 casos por ano e prevalência de 3,3-24:100.000 crianças, variando conforme as regiões do planeta, e considerada doença rara. Em comparação com a forma adulta, o LESJ geralmente apresenta maior morbidade, com altas taxas de nefrite lúpica, manifestações reumatológicas e dermatológicas e envolvimento de mucosas.⁴

Sua fisiopatologia ainda não é completamente esclarecida, mas acredita-se que existam mutações em indivíduos que são geneticamente predispostos à deficiência do sistema complemento (especialmente o C4), diminuindo a depuração de complexos imunes circulantes e dendritos celulares. Por conta disso, tais substâncias em maior quantidade no plasma podem se depositar em tecidos periféricos e ocasionar inflamação local, aumento de citocinas e ativação excessiva de células imunes, especialmente os linfócitos B autorreativos.² Por ser doença com grande envolvimento sistêmico na população pediátrica, diagnóstico efetivo e o conhecimento do curso clínico influenciam diretamente na morbidade e na evolução clínica da doença.

O objetivo deste trabalho foi revisar as principais manifestações clínicas, abordagens e evolução do LESJ.

MÉTODOS

A pesquisa foi feita a partir da seleção dos artigos nas bases de dados PubMed e Scielo, abrangendo artigos em inglês e português. Usou os descritores: lupus, pediatric, childhood, diagnosis. Os artigos selecionados foram publicados 2016 e 2022. Inicialmente na busca, foram descritos centenas de artigos com os descritores citados. Após fase de depuração com filtros específicos para o tema reduziu-se a revisão para 12 artigos.

DISCUSSÃO

Diagnóstico

O diagnóstico de LESJ é um desafio, haja vista que não há critério específico bem definido para ele, bem como há carência de estudos acerca da apresentação clínica em crianças, especialmente em idade inferior a 6 anos.³ Contudo, há tentativas de se adaptar critérios do diagnóstico de lúpus em adultos para os pacientes juvenis.⁵

O Colégio Americano de Reumatologia criou critérios em 1982 para a doença que foram revisados em 1997. Afirmou-se a partir de então que para se dar diagnóstico 4 dos 11 critérios, no mínimo, devem estar presentes no momento do atendimento ou terem sido manifestados antes desse momento. Os parâmetros usados foram: rash malar, rash discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite, doença renal, doença neurológica, doença imunológica e a presença de anticorpos antinucleares (FAN).⁴

No ano de 2012, a Systemic Lupus International Collaborating Clinics, da sigla em inglês SLICC, validou um novo sistema de critérios para o diagnóstico do

lúpus.^{1,5} Esse sistema mostrou sensibilidade superior ao método proposto pelo Colégio Americano e publicações já existem o utilizando na população pediátrica. O SLICC-12 necessita a existência de no mínimo 4 parâmetros presentes dentre os 17 propostos, incluindo ao menos um parâmetro imunológico e um clínico ou biópsia que comprove nefrite lúpica com FAN ou dsDNA positivo. Dentre os critérios clínicos deve haver: lúpus cutâneo agudo, lúpus cutâneo crônico, úlceras orais, alopecia, sinovite de duas ou mais articulações, serosite, acometimento renal, acometimento neurológico, anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia. Os exames imunológicos devem mostrar FAN positivo, Anti dsDNA duas vezes acima do valor de referência, Anti-Sm, anticorpo antifosfolípide, complemento baixo e Coombs direto na ausência de anemia hemolítica.¹

Diagnósticos diferenciais

Eles variam de acordo com a manifestação da doença e podem ser classificados dentre as seguintes categorias: lúpus induzido por drogas, doenças reumatológicas, doenças endócrinas, linfomas e leucemias, infecções e doenças neurológicas.⁹

Suspeita-se de lúpus induzido por drogas em situações em que é sabido que o paciente esteve em contato com drogas que conhecidamente são causadoras de lúpus, desenvolvem anticorpos antinucleares, da sigla FAN e tem ao menos uma característica clínica de lúpus. Dentre as drogas causadoras pode-se citar a hidralazina, isoniazida e os agentes anti-TNF.^{4,9}

Dentre as comorbidades reumatológicas há a doença de Still, artrite idiopática juvenil, doença de Goodpasture e vasculites associadas ao anticorpo anti citoplasmático de neutrófilo (ANCA). Para as endocrinológicas encontra-se a doença autoimune de tireoide. A suspeita de linfomas e leucemias ocorre na situação de febre associada com organomegalia, e das doenças neurológicas citam-se a doença de Guillain-Barré e esclerose múltipla.^{4,9}

Por fim, as infecções por Epstein-Barr vírus e a tuberculose podem ser parecidas com o quadro de lúpus. Porém, não são as únicas infecções que devem ser levadas em consideração, haja vista a potencialidade dos vírus CMV e HIV.⁴

Investigação laboratorial

Ela tem função tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento. Envolve análises hematológicas, função renal e hepática, testes imunológicos e análise de urina.^{4,9}

Acerca dos testes hematológicos pode-se detectar a presença de citopenias em mais da metade dos pacientes; além disso, encontram-se esquizócitos em esfregaço de sangue periférico e aumento dos níveis de lactato desidrogenase. Os testes de função hepática e renal apresentam-se com hipoalbuminemia, elevação de creatinina e de transaminases. No que se trata da análise de urina, procura-se por níveis de proteinúria que sugiram nefrite.⁹

Os testes imunológicos englobam a pesquisa do fator antinuclear (FAN), anticorpos nucleares (ENA), e anti-fita dupla de DNA (dsDNA). O FAN é o anticorpo

mais sensível, e, portanto, resultado negativo nele faz o diagnóstico LESJ improvável. Apesar de sua alta sensibilidade é teste cuja especificidade não é alta, haja vista que de 10-33% da população pode ter FAN positivo em baixos níveis. Além disso, ele pode se encontrar positivo na vigência de outras comorbidades de caráter reumatológico.⁴

O dsDNA por sua vez é mais específico para o LESJ, pode estar presente em até 75% dos pacientes e acontece em estados de inflamação ativa, o que inclui a nefrite lúpica. Os ENA incluem anticorpos como o anti-Ro, anti-La e outros como o anti-histona. O anti-Ro está associado com quadros de leucopenia, linfadenopatias e em nefrite. O anti-La é incomum ser positivado sem o anti-Ro e, por fim, o anti-histona é positivo em até 80% dos pacientes, mas tem ponto negativo por não propiciar a diferença entre o LESJ e o lúpus induzido por drogas.^{4,9}

Manifestações clínicas

O início do LESJ cursa geralmente com manifestações clínicas constitucionais, como febre, perda de peso, mal-estar, fadiga e inapetência. Como esses sintomas não são específicos para LES, é importante excluir processos infecciosos e neoplásicos para correto diagnóstico na criança. Como manifestações iniciais também podem surgir erupções cutâneas e acometimento renal. O LESJ também tende a se iniciar agudamente, acometendo vários órgãos ao mesmo tempo.⁴

O acometimento da pele é comum em pacientes com LESJ e pode permanecer ao longo do curso da doença. A manifestação cutânea mais comum é a erupção malar, também chamada de erupção em asa de borboleta. Úlceras nasais e orais indolores, além de alopecia não cicatricial (especialmente em região frontal) também podem ser observadas. Na população pediátrica, diferentemente dos adultos, uma lesão isolada característica de lúpus discoide é rara.¹⁰

A maioria dos pacientes com LESJ também apresentam artrite (caracterizada principalmente por edema e limitação funcional da articulação acometida), envolvendo pequenas articulações das mãos e dos pés. A rigidez articular matinal ou após períodos de inatividade também é descrita nesses casos, além de dor muscular e miosite. A artropatia de Jaccoud, com desvio ulnar das mãos, é mais rara em crianças (menos de 5% dos pacientes com LESJ).⁶

No LESJ, anemia, leucopenia e trombocitopenia são sinais frequentes, sendo a anemia hemolítica Coombs positiva a manifestação hematológica mais comum nesses pacientes. Distúrbios da coagulação, como síndrome do anticorpo antifosfolípide, tem sua prevalência aumentada, aumentando o risco de eventos tromboembólicos no decorrer da vida.⁴

Os glomerulos renais são as estruturas mais afetadas em pacientes com acometimento renal (nefrite lúpica) no LESJ. As principais manifestações clínicas descritas são proteinúria, hematúria e diminuição da filtração glomerular. Em pacientes pediátricos, esses sintomas podem variar bastante - desde cursos de manifestação lenta até quadros de glomerulonefrite rapidamente progressiva. Casos de síndrome nefrítica, síndrome

nefrítica, injúria renal aguda ou até mesmo doença renal crônica também são descritos. A biópsia renal é indispensável para classificação da nefrite, gravidade do comprometimento renal e auxílio no esquema terapêutico desses pacientes.⁸

O LESJ, semelhante ao LES em adultos, pode cursar com inflamações em tecido cardíaco e em serosas, como endocardite, miocardite, pleurite e pericardite. Achados como hemoptise, hemorragia alveolar e dispneia decorrente de embolia pulmonar são considerados emergências médicas e necessitam de condutas imediatas de tratamento.⁷

Os sintomas mais comuns de LESJ no sistema nervoso central são cefaleia, transtornos de humor, convulsões de início após o diagnóstico da doença, coreia e doença cerebrovascular. O diagnóstico de lúpus neuropsiquiátrico é de exclusão, portanto deve-se eliminar outras causas, como infecções (tanto agudas como crônicas), trauma, drogas que possuem tais manifestações como efeito colateral, doença psiquiátrica primária, malignidade ou distúrbios metabólicos. Exames de imagem, como a ressonância magnética, associados com à clínica e com testes neurocognitivos, ajudam para diagnóstico mais fidedigno nesses casos.¹¹

Tratamento

Por conta de o LESJ não ser tão comum e pelo fato de que não há muitos estudos randomizados significativos e específicos para a população pediátrica, o conhecimento acerca de drogas que são eficazes para a remissão da doença ainda é escasso. As opções de tratamento não são direcionadas para essa população específica, o que pode acarretar efeitos adversos significativos ou toxicidade em relação à terapêutica adulta.²

O tratamento nesta população consiste em diminuir os sinais e sintomas da doença, controlar sua atividade e trazer maior qualidade de vida aos pacientes. Por ser doença heterogênea, o tratamento deve ser individualizado e otimizado de acordo com a gravidade do quadro.¹²

O manejo não farmacológico desses pacientes constitui em proteção solar, adequação na dieta com menor consumo de sódio (devido ao aumento de risco para pressão arterial sistêmica) e atividade física regular. Além disso, os pacientes com lúpus são mais propensos às infecções do que a população geral, devido ao desbalanço imunológico e ao tratamento imunossupressor; por isso, a imunização passiva está fortemente recomendada. As vacinas são sugeridas especialmente antes do início da terapia com imunossupressores, sendo as principais as contra influenza, tétano, hepatite A e B, pneumocócica-10, meningocócica, HPV quadrivalente e COVID-19. Vacinas de vírus atenuados não são indicadas em casos de pacientes imunossuprimidos.¹²

Medicamentos antimaláricos, como a hidroxicloroquina, são os principais agentes imunomoduladores para o LESJ, sendo considerados indicadores de qualidade para o tratamento e recomendados regularmente em todos os pacientes que não possuem contraindicação a essas drogas. Sabe-se

que a retinopatia é o efeito adverso mais importante da hidroxicloroquina; portanto, consulta anual oftalmológica é indicada para seus usuários.¹²

Os glicocorticoides são medicamentos anti-inflamatórios altamente potentes e eficazes, e suas altas doses (terapia imunossupressora) muitas vezes são necessárias para controle rápido e inicial da doença. Contudo, deve-se usar a menor dose para o resultado desejado e, também, no menor tempo possível, visto que possuem grandes efeitos adversos. A pulsoterapia está indicada em manifestações mais graves da doença.¹²

Medicamentos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) estão indicados em pacientes que possuem hipertensão arterial ou proteína, por conta dos seus efeitos nefroprotetores. Em relação aos anticorpos monoclonais, os poucos estudos sobre esse tema evidenciam que o belimumab - estimulante de linfócitos B -, pode ajudar a reduzir a atividade da doença em crianças. Em casos de nefrite lúpica graus III e IV, mofetil micofenolato, ciclofosfamida e azatioprina podem ser necessários para terapia de indução e manutenção.^{2,12}

CONCLUSÃO

Lúpus é doença que acomete tanto a população pediátrica quanto a adulta, mas há necessidade de mais estudos em crianças para o melhor entendimento das sutilezas que envolvem a doença em questão. Diante disso, é fundamental que os protocolos tanto de diagnóstico e tratamento, que hoje estão vigentes, sejam melhor entendidos e que mais estudos sejam realizados para aprimorar o manejo desses pacientes.

Trabalho realizado na

¹ Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

² Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Correspondência:

Eduardo Rafael Tassinari

Email: edutassinari96@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Recebido em: 10/12/2022

Aceito em: 14/02/2023

Contribuição dos autores

Conceituação: Eduardo Rafael Tassinari

Investigação: José Tresoldi Neto

Metodologia: Naiara Bozza Pegoraro, José Tresoldi Neto

Redação [esboço original]: Naiara Bozza Pegoraro, José Tresoldi Neto

Redação [revisão e edição]: Eduardo Rafael Tassinari

Como citar:

Tassinari ER, Pegoraro NB, Tresoldi Neto J. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil: manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Rev. BioSCIENCE 2023; 81(1):

REFERÊNCIAS

1. Aberle T, Bourn RL, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, Bean K, et al. Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Sci Med.* 2017 Mar 17;4(1):e000176. doi: 10.1136/lupus-2016-000176.
2. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Feb 10;23(3):20. doi: 10.1007/s11926-021-00985-0.
3. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Nov;68(11):1736-1741. doi: 10.1002/acr.22881
4. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018 May;196:22-30. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045.
5. Levinsky Y, Broide M, Kagan S, Goldberg O, Scheurman O, Tal R, et al. Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a paediatric population-a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Nov 3;60(11):5142-5148. doi: 10.1093/rheumatology/keab140
6. Li S, Xue Y, Kuang W, Sun B, Liu H, Deng J, et al. Clinical characteristics of 1020 childhood-onset systemic lupus erythematosus: data from a health centre in China. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Oct 13. doi: 10.55563/clinexprheumatol/eip0au.
7. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus.* 2020 Apr;29(5):474-481. doi: 10.1177/0961203320909156.
8. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo SA, Silva ACSE. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol.* 2019 Apr-Jun;41(2):252-265. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0097. Epub 2018 Nov 14.
9. Sawhney S. Childhood Lupus--Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2016 Feb;83(2):146-55. doi: 10.1007/s12098-015-1962-5.
10. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):711-737. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.001