Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 03/09/2020
Data de Aprovação: 18/09/2020

RELATO DE CASO

Lúpus eritematoso sistêmico infantil precoce com diferentes fatores desencadeantes
Early-onset childhood systemic lupus erythematosus with different triggering factors

Bárbara Geane Alves Fonseca[1], Gabriela Coutinho Gondim da Justa[2], Francisco Afranio Pereira-Neto[2], Larissa Elias Pinho[2], Miria Paula Vieira Cavalcante[2], Marco Felipe Castro da-Silva[2], Carlos Nobre Rabelo-Júnior[2]

Palavras-chave:
Lúpus Eritematoso Sistêmico, Pediatria, Doenças de Imunodeficiência Primária

Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi) é uma condição autoimune multissistêmica que afeta predominantemente adolescentes do sexo feminino, com altas morbidade e mortalidade. O início do LES é incomum antes dos 10 anos de idade e ainda mais raro antes dos 5 anos de idade (LESip). Neste artigo relatamos 6 casos de LES, incluindo achados clínicos e laboratoriais, esquemas de tratamento e possíveis fatores patogênicos. Entre 2012 e 2020, 142 pacientes foram diagnosticados com LESi e acompanhados em nosso serviço. Seis destes (4,2%; F=4, M=2) eram LESip. A idade variou de 2,3 a 4,4 anos (início dos sintomas), e de 2,8 a 4,9 anos (diagnóstico). Todos os pacientes apresentavam artrite ao diagnóstico e testaram positivo para FAN e anti-dsDNA de padrão nuclear homogêneo, além de hipocomplementemia. Todos foram tratados com hidroxicloroquina e glicocorticóides. Três imunossupressores necessários. A presença de fatores de risco conhecidos (principalmente imunodeficiências primárias) em todos os pacientes pode explicar o início precoce do LES, destacando a necessidade de mais pesquisas neste subgrupo e para o desenvolvimento de melhores ferramentas de diagnóstico e tratamentos.

Keywords:
Lupus Erythematosus, Systemic, Pediatrics, Primary Immunodeficiency Diseases.

Abstract

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a multisystemic autoimmune condition predominantly affecting female teenagers, with high morbidity and mortality. SLE onset is uncommon before the age of 10, and even rarer before the age of 5 (EocSLE). In this paper we report 6 cases of EocSLE, including clinical and laboratory findings, treatment regimens and possible pathogenic factors. Between 2012 and 2020, 142 patients were diagnosed with cSLE and followed at our service. Six of these (4.2%; F=4, M=2) were EocSLE. Age ranged from 2.3 to 4.4 years (onset of symptoms) and from 2.8 to 4.9 years (diagnosis). All patients had arthritis at diagnosis and tested positive for homogeneous nuclear pattern ANA and anti-dsDNA, in addition to hypocomplementemia. All were treated with hydroxychloroquine and glucocorticosteroids. Three required immunosuppressants. The presence of known risk factors (mainly primary immunodeficiencies) in all patients may explain the early onset of SLE, highlighting the need for more research in this subgroup and for the development of better diagnostic tools and treatments.

[1] Universidade Estadual Paulista - Escola de Medicina de Botucatu, Serviço de Reumatologia Pediátrica - Botucatu - São Paulo - Brasil.
[2] Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Reumatologia Pediátrica - Fortaleza - Ceará - Brasil.

Endereço para correspondência:
Gabriela Coutinho Gondim da Justa.
Hospital Geral de Fortaleza. Rua Professor Otávio Lobo, 77 - Papicu, Fortaleza - CE, Brasil. CEP: 60176-050. E-mail: gabrielajusta@globo.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n4-464

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi) é uma condição autoimune multissistêmica que afeta predominantemente adolescentes do sexo feminino, com alta morbidade e mortalidade. O início do LES é incomum antes dos 10 anos de idade e ainda mais raro antes dos 5 anos de idade (LES de início precoce ou LESip).[1] Os pacientes com LESip geralmente apresentam sintomas clínicos inespecíficos, mas bastante graves, com extenso envolvimento cutâneo, hematológico e renal.[1,2] Os mecanismos fisiopatológicos e desencadeadores envolvidos no LESi têm sido objeto de muitas pesquisas com o objetivo de desenvolver novos tratamentos. Sabe-se que as imunodeficiências primárias (IDP), especialmente as deficiências do complemento, estão associadas ao LESi e ao LESip.[3] Outros fatores patogênicos, como infecções e o antígeno leucocitário humano (HLA)-B27, também foram descritos.[4,5] Vários fatores podem aumentar o risco de desencadear LESi e LESip, mas até o momento nenhum estudo identificou fatores etiopatogênicos como possíveis causas de LESip em populações do Nordeste do Brasil.

RELATOS DE CASOS

De 2012 a junho de 2020, 2.160 pacientes foram avaliados no serviço de reumatologia pediátrica de nosso hospital, 142 (6,5%) dos quais foram diagnosticados com LESi de acordo com os critérios do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Em 6 deles (4,2%), o início ocorreu antes dos cinco anos de idade, com predominância do sexo feminino (2:1). A idade variou de 2,3 a 4,4 anos (início dos sintomas) e de 2,8 a 4,9 anos (diagnóstico). Neste artigo relatamos 6 casos de LESip, com informações sobre achados clínicos e laboratoriais, esquemas terapêuticos e possíveis fatores patogênicos (Tabela 1).

CASO 1

Uma menina de 2 anos apresentou queixas de febre, mal-estar, cefaléia, perda de peso, hepatoesplenomegalia, oligoartrite, úlceras orais, alopecia, leucopenia e trombocitopenia. Exames laboratoriais revelaram anticorpos antinucleares (FAN) de padrão nuclear homogêneo (1:1280), anti-DNA dupla fita (anti-dsDNA) e hipocomplementemia. A paciente também apresentava infecção recorrente do trato urinário (ITU) e dermatite atópica. A triagem para IDP em medições seriadas resultou em imunoglobulina A (IgA) sérica indetectável. A remissão clínica e laboratorial foi obtida após o início da prednisolona (2 mg/kg/dia) e hidroxicloroquina (HCQ), além da profilaxia antibiótica para ITU recorrente. Medicado apenas com HCQ, a paciente está atualmente em remissão, sem mais surtos da doença.

CASO 2

Uma menina de 4 anos apresentou inicialmente dois meses de poliartrite simétrica crônica nas mãos, punhos, joelhos e tornozelos, associada a rigidez matinal, não responsiva ao ibuprofeno. Os exames laboratoriais mostraram positividade para FAN (1:640) com padrão nuclear homogêneo, anti-dsDNA e anticardiolipina IgG, além de hipocomplementemia. A paciente estava negativa para fator reumatóide (FR) e antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-PCC), mas positiva para HLA-B27. A introdução de prednisolona (1 mg/kg/dia) e HCQ levou à remissão clínica e laboratorial.

CASO 3

Um menino de 3 anos apresentou febre, erupção cutânea malar, oligoartrite simétrica aguda recorrente nos joelhos, vasculite cutânea e testicular (edema testicular doloroso), eritema nodoso, linfadenopatia cervical e hepatomegalia. A investigação laboratorial confirmou FAN de padrão nuclear homogêneo (1:160), positividade para anti-dsDNA e anti-Sm, hipocomplementemia e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear (p-ANCA). Foi introduzida prednisolona (2 mg/kg/dia) e HCQ, com melhora parcial. Azatioprina (AZA) foi iniciada devido à recorrência de orquite e vasculite cutânea (2 anos de uso). Infelizmente, o paciente desenvolveu hipotrofia testicular e micropênis durante a infância. As frações do complemento foram analisadas, revelando deficiência de C1s. Três anos após a remissão, apresentou proteinúria leve (900mg/24h), sendo reintroduzido AZA (2mg/kg/dia) e glicocorticóide (GC), com boa resposta. Atualmente, o paciente encontra-se em remissão e medicado com AZA e HCQ.

CASO 4

Uma menina de 3 anos foi internada com artrite, erupção malar, úlceras orais, pericardite e síndrome nefrítica. Os achados laboratoriais incluíram pancitopenia, hipocomplementemia, padrão nuclear homogêneo FAN (1:160), anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, teste de Coombs direto positivo e sorologia IgM positiva para Epstein-Barr e Chikungunya. Testes adicionais revelaram deficiência de C2. A paciente evoluiu com síndrome de ativação macrofágica (SAM) sendo tratada com pulsoterapia de metilprednisolona por 3 dias, além de HCQ, com melhora clínica progressiva. Durante o acompanhamento, houve recidiva da artrite e foi prescrito MTX. Atualmente, a paciente está assintomática, em uso de MTX e HCQ.

CASO 5

Uma menina de 2 anos apresentou febre, erupção malar, oligoartrite, vasculite cutânea grave e alopecia difusa. A investigação laboratorial mostrou hipocomplementemia, padrão nuclear homogêneo FAN (1:320), anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La e teste de Coombs direto positivo, em além da deficiência de C1q. Devido à extensa doença de pele, foram administrados GC, HCQ, MTX, AZA, ciclofosfamida e ciclosporina A, sem resposta. A talidomida foi utilizada com razoável sucesso no controle das manifestações cutâneas, deixando apenas lesões residuais. Dez meses depois, a paciente desenvolveu doença renal (nefrite lúpica classe II). GC e AZA foram reintroduzidos, mantendo a remissão da nefrite.

Tabela 1: Achados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, particularidades e possíveis fatores patogênicos de 6 pacientes om LESi de início precoce.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Sexo	F	F	M	F	F	M
Idade de início (anos)	2.9	4.4	3.8	3.4	2.3	4.4
Idade do diagnóstico (anos)	3.6	4.8	4.8	3.5	2.8	4.9
Idade atual (anos)	11.2	11.1	17.5	6.6	6.5	6.0
Principais características ao diagnóstico	Artrite, úlceras orais, alopecia, alterações hematológicas	Artrite	Artrite, eritema malar, orquite, eritema nodoso, vasculite cutânea	Artrite, eritema malar, úlceras orais, síndrome nefrítica, pericardite, alterações hematológicas	Artrite, eritema malar, vasculite cutânea, alopecia, alterações hematológicas	Artrite, eritema malar, úlceras orais, alterações hematológicas
Auto-anticorpos	ANA 1:1280, anti-dsDNA	ANA 1:640, anti-dsDNA, anticardiolipina IgG	ANA 1:1280, anti-dsDNA, anti-Sm, p-ANCA	ANA 1:160, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, teste de Coombs direto	ANA 1:320, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, teste de Coombs direto	ANA 1:80 , anti-dsDNA, anti-Ro, anti-RNP, anti-Sm
Medicações	GC, HCQ	GC, HCQ	GC, HCQ, AZA	GC (pulsoterapia), HCQ, MTX	GC, HCQ, AZA, MTX, CFM, CsA, TLD	GC, HCQ
Particularidades	Dermatite atópica, infecções recorrentes do trato urinário	Poliartrite simétrica crônica isolada, história familiar positive de espondiloartrite.	Hipotrofia testicular, micropênis, doença renal ao seguimento	Síndrome de ativação macrofágica	Vasculite cutânea grave refratária, doença renal ao seguimento	Infecção recorrente de vias aéreas, história familiar de LES e deficiência de C1q
Possíveis fatores patogênicos	Deficiência seletiva de IgA	HLA-B27	P-ANCA, deficiência de C1s	Chikungunya IgM e EBV IgM serologia, deficiência de C2	Deficiência de C1q	Deficiência de C1q

LESip=Lúpus Eritematoso Sistêmico de início Precoce; ANA=anticorpos antinucleares; dsDNA=DNA de fita dupla; p-ANCA=anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares; GC=glicocorticóides; HCQ=hidroxicloroquina; MTX=metotrexato: AZA=azatioprina; CsA=ciclosporina A; CFM=ciclofosfamida; TLD=talidomida; IgA=imunoglobulina A; HLA-B27=antígeno leucocitário humano B27; EBV=Vírus Epstein-Barr; IgM=imunoglobulina M.

CASO 6

Um menino de 4 anos apresentou história de 7 meses de oligoartrite recorrente, fotossensibilidade e úlceras orais, além de infecções recorrentes das vias aéreas (faringite, sinusite, pneumonia). A família do paciente (mãe, irmão de 12 anos e irmã de 17 anos) apresentava extensa história de LES e deficiência de C1q, com envolvimento renal em todos os casos. Os achados incluíram hipocomplementemia, padrão nuclear pontilhado fino ANA (1:80), anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e C1q indetectável. GC e HCQ de baixa dose foram iniciados. Até agora, a resposta tem sido boa, apesar do diagnóstico recente.

DISCUSSÃO

O LES em crianças (LESi e LESip) é mais grave, geralmente requer tratamento mais agressivo e tem piores resultados do que o LES em adultos.[6,7] O LESip é muito raro e pode ser difícil de diagnosticar devido à ausência de sintomas específicos no início, a existência de vários diagnósticos diferenciais e ausência de suspeição. A prevalência de LESip observada em nosso serviço (4,6% de todos os pacientes com LESi) coincide com um estudo multicêntrico brasileiro recentemente publicado.[8] Epidemiologicamente falando, a predominância universalmente documentada do sexo feminino no LES é menos pronunciada entre as crianças. Em nossa amostra de pacientes com LESip, a relação mulher/homem foi de 2:1, mas foram relatadas relações ainda mais baixas (1,2:1).[2]

O LESip está principalmente associado a sintomas clínicos inespecíficos e envolvimento hematológico, cutâneo e renal, mas em nossa casuística a artrite aguda foi a manifestação mais comum. A prevalência de manifestações mucocutâneas e articulares foi compatível com dados nacionais,[8] mas superior a dois estudos de outros países.[2,9] O envolvimento renal foi observado em um paciente no momento do diagnóstico e posteriormente em outros dois, mas nenhum foi tratamento grave ou necessário com ciclofosfamida, em contraste com outros estudos que mostram que a doença renal é mais grave nesse subgrupo de pacientes. Além disso, a ausência de sintomas neuropsiquiátricos, a resposta clínica ao tratamento com GC e HCQ (maioria dos casos), a pequena necessidade de imunossupressores (metade dos casos) e o baixo índice de complicações em geral sugerem um fenótipo leve em nossa amostra de pacientes com LES.

Dois de nossos pacientes apresentavam deficiência de C1q, sendo um deles com história familiar de primeiro grau para LES e deficiência de C1q. Este último paciente atendeu à definição de LES monogênico, uma etiologia que deve ser considerada no diagnóstico de pacientes com LESi.[9] Cerca de 90% dos pacientes com deficiência homozigótica de C1q desenvolvem LES ou síndrome semelhante ao lúpus, e acredita-se que C1q tenha uma função anti-inflamatória na imunidade adaptativa, solubilizando complexos imunes e elimi-

nando detritos apoptóticos.[10] Curiosamente, duas condições raras podem apresentar um quadro clínico semelhante ao LES em crianças pequenas, mimetizando um LES monogênico: SLAI (Síndrome Linfoproliferativa Autoimune) e SAG (Síndrome de Aicardi-Goutières), com citopenias autoimunes e encefalopatia, respectivamente.[11]

A deficiência de C1s foi detectada em um dos dois meninos (caso 3), que também apresentou a maior variedade de manifestações clínicas.[11] A condição foi associada a sintomas semelhantes ao lúpus em metade dos nossos casos. Curiosamente o caso 3 foi positivo para ANCA, que também foi observado recentemente em 30% dos pacientes com LES e com nefrite. Este é um indicativo de envolvimento renal mais grave e presença de vasculite, necessitando de tratamento mais agressivo.[12] Embora o paciente não apresentasse envolvimento renal no início da doença, a presença de orquite e eritema nodoso é sugestiva de dano vascular.

A deficiência seletiva de IgA é a IDP mais prevalente na população geral e em pacientes com doenças autoimunes, especialmente LES. Se a IgA sérica protege contra a autoimunidade, ajudando a controlar a inflamação, então baixos níveis de IgA favorecem o desenvolvimento da autoimunidade e a produção de autoanticorpos.[13] Em nosso paciente, a deficiência de IgA se manifestou como dermatite atópica e ITU recorrente, em vez de sintomas característicos de infecções respiratórias recorrentes, asma e rinite.

Amplamente associado à artrite relacionada à entesite e à espondiloartrite juvenil, o HLA-B27 também foi detectado em pacientes com LES e foi até proposto como fator etiopatogênico. Pouco se sabe sobre o HLA-B27 como fator de risco para LES, mas o fato de aumentar a produção de IL-17 pode ser significativo.[5] Uma de nossas pacientes (caso 2) apresentava poliartrite crônica como manifestação clínica primária e única, reforçando a importância do LES como diagnóstico diferencial, principalmente quando o FAN é positivo. Em um estudo recente, a positividade do HLA-B27 foi encontrada em 6 de 9 pacientes adultos com LES com espondilite anquilosante concomitante, todos mulheres jovens. Embora nenhum desses casos tenha sido relatado em populações pediátricas, o que não seria um achado inesperado.[14]

CONCLUSÃO

A patogênese do LESi não é totalmente compreendida, mas uma série de fatores genéticos e ambientais têm sido sugeridos. Defeitos genéticos são mais prováveis de serem observados em pacientes com LESip do que em adultos, destacando a necessidade de mais investigações sobre possíveis fatores genéticos subjacentes ao LESi para auxiliar no desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico e tratamentos.[15] Embora incomum, o LESip não deve ser negligenciado em crianças jovens com sintomas multissistêmicos. A presença de fatores de risco autoimunes conhecidos (especialmente IDP) em todos os nossos pacientes aponta para a existência de gatilhos do desenvolvimento precoce da doença neste subgrupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hedrich CM, Zappel H, Straub S, Laass MW, Wieezorek, K, Hahn G, et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. Clin Rheumatol. 2011; 30: 275-283. https://doi.org/10.1007/s10067-010-1576-2.
2. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. Lupus 2007; 16: 550-555. https://doi.org/10.1177/0961203307080636.
3. Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LEC, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2011; 20: 1275-1284. https://doi.org/10.1177/0961203311411598.
4. Doaty S, Agrawal H, Bauer E, Furst DE. Infection and Lupus: Which Causes Which? Curr Rheumatol Rep. 2016; 18: 13. https://doi.org/10.1007/s11926-016-0561-4.
5. Park SJ, Kim JH, Pai KS, Shin JI. The link of HLA-B27 with interleukin-23/interleukin-17 axis in coexisting systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis. Lupus 2011; 20: 1566. https://doi.org/10.1177/0961203311420319.
6. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008; 58: 556-562. https://doi.org/10.1002/art.23204.
7. Hui-Yuen JS, Imundo LF, Avitabile C, Kahn PJ, Eichenfield AH, Levy DM. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome. Lupus 2011; 20: 952-959. https://doi.org/10.1177/0961203311403022.
8. 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; 68: 1736-1741. https://doi.org/10.1002/acr.22881.
9. Alperin JM, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. Front Immunol. 2018 Oct 30;9:2496. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02496.
10. Torgerson TR. Immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. Pediatr Clin N Am 2012; 59:493-507. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.010
11. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune diseases as a manifestation of primary immunodeficiency. Front Immunol 2015; 24;6:185. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00185.
12. Itikyala S, Pattanaik D, Raza S. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis (AAV) Overlap Syndrome: Case Report and Review of the Literature. Case Rep Rheumatol. 2019 Jan 6;2019:5013904. https://doi.org/10.1155/2019/5013904.
13. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. Mol Med 2011;17(11-12):1383-96. https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00195.
14. Tarhan F, Argın M, Can G, Özmen M, Keser G. Coexistence of systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis: another case report and review of the literature. Eur J Rheumatol. 2014 Mar;1(1):39-43. http://doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.008.
15. Ferreira JCOA, Trindade VC, Espada G, Morel Z, Bonfá E, Magalhães CS, et al. Epidemiology and management practices for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a survey in Latin America. Clin Rheumatol. 2018 Dec;37(12):3299-3307. https://doi.org/10.1007/s10067-018-4254-4.