

Envolvimento mucocutâneo no lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com auto-anticorpos^{*}

Mucocutaneous involvement in systemic lupus erythematosus and its association with autoantibodies^{}*

Ana Paula Bachtold Machado¹
Nadine Vandresen³

Michelle Totti Dykyj²
Thelma L Skare⁴

Resumo: FUNDAMENTOS - As manifestações mucocutâneas são comuns em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, podendo assumir espectro bastante variado.

OBJETIVOS - Estudar a prevalência de lesões mucocutâneas no lúpus eritematoso sistêmico e verificar suas possíveis associações com auto-anticorpos.

MÉTODOS - Submeteram-se 113 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico a anamnese dirigida para envolvimento mucocutâneo e exame ectoscópico. Seus prontuários foram examinados para dados demográficos e perfil de auto-anticorpos como anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, antiDNA e anti-Sm.

RESULTADOS - Os achados mais prevalentes foram os de fotossensibilidade (83,1%), alopecia (65,4%), eritema em vesperfílio (54,3%) e fenômeno de Raynaud (53,9%). Em 46,9% existia algum tipo de queixa mucocutânea no momento do diagnóstico da doença. Encontrou-se associação entre a ocorrência de lúpus cutâneo subagudo e presença do anti-Ro/SS-A ($p = 0,03$), do fenômeno de Raynaud e o anticorpo anti-Sm ($p = 0,05$) e do eritema em vesperfílio e o anticorpo antiDNA ($p = 0,03$).

CONCLUSÃO - Os achados mucocutâneos estão presentes na maioria dos pacientes com lúpus sistêmico, existindo em aproximadamente metade deles no momento do diagnóstico. As lesões mais comuns foram fotossensibilidade, alopecia, eritema em vesperfílio e fenômeno de Raynaud.

Palavras-chave: Anticorpos antinucleares; Dermatopatias; Lúpus eritematoso cutâneo; Lúpus eritematoso sistêmico; Membrana mucosa

Abstract: BACKGROUND - Mucocutaneous manifestations are very common in systemic lupus erythematosus and vary widely.

OBJECTIVES - To study the prevalence of mucocutaneous lesions in systemic lupus erythematosus and to verify their possible association with autoantibodies.

METHODS - One hundred and thirteen patients with systemic lupus erythematosus underwent clinical history directed to skin disorders and ectoscopic examination. Their charts were reviewed for demographic data and autoantibody profile (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-DNA and anti-Sm).

RESULTS - The most prevalent findings were photosensitivity (83.1%), alopecia (65.4%), butterfly rash (54.3%) and Raynaud's phenomenon (53.9%). In 46.9% of patients there was mucocutaneous complaint upon diagnosis. We found an association between subacute cutaneous lupus and anti-Ro/SS-A ($p=0.03$), Raynaud's phenomenon and anti-Sm ($p=0.05$), butterfly rash and anti-DNA ($p=0.03$).

CONCLUSION - Mucocutaneous lesions are present in most systemic lupus patients and in almost half of them they are present at diagnosis. The most common findings were photosensitivity, alopecia, butterfly rash and Raynaud's phenomenon.

Keywords: Antibodies, antinuclear; Lupus erythematosus, cutaneous; Lupus erythematosus, systemic; Mucous membrane; Skin diseases

Recebido em 21.06.2007.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 15.07.2008.

^{*} Trabalho realizado nos Serviços de Dermatologia e Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Médica R2 do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

² Médica R1 do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

³ Médica R2 do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Titular da disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença auto-imune com espectro extremamente variado de expressões clínicas, variando de doença branda cutâneo-articular até formas graves com doença renal, do sistema nervoso central, hemólise e plaquetopenia.¹

O envolvimento mucocutâneo aparece em torno de 70% dos pacientes, sendo seu achado extremamente útil para o diagnóstico dessa entidade.² Em cerca de um quarto dos pacientes a manifestação de pele está presente ao diagnóstico, sendo a segunda mais freqüente, só superada pelas manifestações articulares.³ Sua importância fica bastante explícita ao se observar que quatro dos 11 critérios da classificação para essa doença proposta pelo Colégio Americano de Reumatologia são dermatológicos: fotossensibilidade, eritema malar, úlceras orais e lesões discóides.¹ Em certos casos, a lesão cutânea oferece, também, ajuda no prognóstico e na previsão de envolvimento de determinados órgãos internos.^{4,5}

As manifestações cutâneas podem ser divididas em lesões específicas e inespecíficas.³ Entre as lesões específicas encontram-se o lúpus eritematoso discóide (LED), o lúpus cutâneo subagudo e o lúpus cutâneo agudo. Nas lesões inespecíficas incluem-se alopecia, vasculite, livedo reticular, lesões urticariformes, entre outras.³

A manifestação discóide pode permanecer como doença exclusiva da pele, ou esses pacientes podem evoluir para a forma sistêmica da doença,¹ o que acontece em cinco a 10% dos casos,² principalmente quando essas lesões são disseminadas.²

As lesões do lúpus cutâneo subagudo estão relacionadas à presença dos anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B e são associadas a doença sistêmica menos grave, na qual o envolvimento renal é raro.⁵ Todavia, pacientes do sexo feminino com essa forma de envolvimento, quando engravidam, podem transmitir esses anticorpos, via placentária, para o concepto, o qual, desenvolvendo uma síndrome de auto-imunidade transitória, pode apresentar bloqueio cardíaco congênito irreversível, além de lesões cutâneas transitórias de lúpus subagudo.⁶

A fotossensibilidade tem sido relacionada por alguns autores ao anticorpo anti-Ro/SS-A. Essa associação, entretanto, não está bem estabelecida, uma vez que nem todos os autores puderam confirmá-la.^{7,9}

As lesões inespecíficas, por sua vez, como a alopecia e a urticária-vasculite, são aquelas que prenunciam a atividade clínica da doença sistêmica.³ A presença de urticária-vasculite associada à diminuição de níveis séricos de C1q sugere predisposição ao aparecimento de lesões renais.⁴ O livedo reticular pode surgir associado à presença de anticorpos antifosfolípidos, que ocorrem em cerca de 30 a 40% dos pacien-

tes com LES e pioram o prognóstico da doença.¹⁰

Dessa maneira, conhecer o espectro das manifestações cutâneas de um paciente com LES é muito importante porque a análise desse componente clínico, facilmente acessível à inspeção, pode fornecer pistas essenciais para o entendimento do paciente.

O objetivo deste estudo foi analisar o espectro das manifestações mucocutâneas de pacientes com LES, procurando correlacionar seu aparecimento com o perfil de auto-anticorpos e as características demográficas por eles apresentados.

METODOLOGIA

Foram observados 113 pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com pelo menos quatro critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação da doença.¹ Esses pacientes foram submetidos à anamnese e examinados ectoscopicamente por dermatologista, que preencheu protocolo preestabelecido em que constavam dados demográficos, as principais lesões mucocutâneas possíveis de ser encontradas, assim como as manifestações presentes no momento do diagnóstico. Seus prontuários foram revistos para dados demográficos (idade, tempo de diagnóstico, sexo), manifestação inicial da doença, achados mucocutâneos anteriores e auto-anticorpos (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-RNP, anti-Sm e anti-DNA).

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por meio de tabelas de freqüência e contingência com auxílio do software Graphpad Prism, versão 4.0. Para estudo da associação entre dados não contínuos foram utilizados os testes de Fisher ou qui-quadrado (de acordo com o número da amostra obtido) e para estudo da associação entre dados contínuos o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A população estudada compunha-se de 110 mulheres e três homens entre seis e 73 anos (média de $31,8 \pm 11,5$ anos), todos com diagnóstico de LES estabelecido. O tempo de doença variou entre o mínimo de quatro e o máximo de 364 meses (média de $54,4 \pm 55,7$ meses).

Em 53 pacientes (46,9%), a manifestação mucocutânea estava presente no momento do diagnóstico da doença.

As manifestações encontradas no decorrer da doença e sua prevalência estão descritas na tabela 1.

Observando-se a tabela 1, conclui-se que as manifestações mais comuns foram fotossensibilidade, alopecia, eritema em vespertílio e fenômeno de Raynaud.

TABELA 1: Ocorrência de manifestações mucocutâneas em 113 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Achado mucocutâneo	N	%
Fotossensibilidade	94	83,18
Alopecia	74	65,48
Eritema em vespertílio	62	54,38
Fenômeno de Raynaud	61	53,98
Úlceras orais	58	51,3
Livedo reticular	37	32,74
Telangiectasias	34	30,08
Lesões ungueais	20	17,69
Úlceras nasais	16	14,15
Lúpus discóide	15	13,27
Urticária	14	12,38
Lúpus cutâneo subagudo	13	11,5
Vasculite de extremidades	10	8,84
Eritema periungueal	7	6,19
Lúpus discóide de mucosa	6	5,30
Bolhas	5	4,42
Gengivites	4	3,53
Anetoderma	3	2,65
Atrofia branca	3	2,65
Lúpus profundo	2	1,76

a) Estudo do perfil de auto-anticorpos e das características demográficas em relação a fotossensibilidade e lesões fotossensíveis

A correlação das lesões fotossensíveis (fotossensibilidade em geral, eritema em vespertílio, LED e lúpus cutâneo subagudo) com auto-anticorpos encontra-se resumida na tabela 2.

Analisando-se a ocorrência de fotossensibilidade, não se encontrou associação com idade do paciente ao diagnóstico do LES ($p = 0,43$, Mann-Whitney), o que também aconteceu com a erupção em vespertílio ($p = 0,13$; Mann-Whitney), LED ($p = 0,41$; Mann-Whitney) e lúpus cutâneo subagudo ($p = 0,53$; Mann-Whitney).

TABELA 2: Associação entre auto-anticorpos e lesões fotossensíveis em 113 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Anticorpo	Positivo	Negativo	p
Fotossensibilidade em geral (n = 94)			
Anti-Ro (n = 112)	41	53	0,08 (*)
Anti-La (n = 111)	21	72	0,11 (*)
Anti-Sm (n = 104)	18	68	1 (*)
AntiDNA (n = 100)	22	61	0,37 (§)
Eritema em vespertílio (n = 62)			
Anti-Ro (n = 112)	27	35	0,65 (§)
Anti-La (n = 111)	16	45	0,06 (§)
Anti-Sm (n = 104)	12	45	0,80 (§)
AntiDNA (n = 100)	11	45	0,03 (*)
Lúpus discóide (n = 15)			
Anti-Ro (n = 112)	7	8	0,3 (§)
Anti-La (n = 111)	2	12	0,73 (*)
Anti-Sm (n = 104)	2	12	0,73 (*)
AntiDNA (n = 100)	3	10	1 (*)
Lúpus cutâneo subagudo (n = 13)			
Anti-Ro (n = 112)	9	4	0,03 (*)
Anti-La (n = 111)	5	8	0,07 (*)
Anti-Sm (n = 104)	4	9	0,28 (*)
AntiDNA (n = 100)	1	10	0,17 (*)

(*) teste de Fisher

(§) teste de qui-quadrado

Dos pacientes com fotossensibilidade, 65,9% tinham eritema malar.

b) Estudo do perfil de auto-anticorpos e das características demográficas das lesões em relação ao envolvimento vascular predominante

Nesse grupo foram incluídas as lesões de fenômeno de Raynaud, cicatrizes estelares, telangiectasias, livedo reticular e vasculites de extremidades. O estudo da associação desses achados e auto-anticorpos está demonstrado na tabela 3.

O estudo das lesões com componente vascular predominante mostrou que sua ocorrência não depende da idade do paciente ao diagnóstico do LES (teste de Mann-Whitney com $p = 0,74$ para fenômeno de Raynaud; $p = 0,86$ para livedo reticular, $p = 0,38$ para telangiectasias e $p = 0,71$ para vasculites de extremidades).

c) Estudo do perfil de auto-anticorpos e das características demográficas em relação às lesões mucocutâneas

Algum tipo de lesão mucosa havia em 62 pacientes (54,38%). A prevalência de lesões mucosas foi de 51,3% ($n = 58$) para úlceras orais, de 14,15% ($n = 16$)

para úlceras nasais, de 5,3% ($n = 6$) para lesões discóides de mucosa e de 3,53% ($n = 4$) para gengivites.

As lesões mucosas constituíam-se de úlceras orais isoladas em 41 pacientes (66,12% dos casos com lesões mucosas) e de úlcera nasal isolada em três (4,8% dos casos com lesões mucosas). Em 18 pacientes (29,03%) existia mais de um tipo de lesão mucosa (úlceras oral, nasal, gengivite e LED de mucosa). Todos os casos de LED de mucosa ($n = 6$) e de gengivite ($n = 4$) estavam associados a outras lesões mucosas.

A análise do perfil de auto-anticorpos em pacientes com lesões mucocutâneas mais comuns está resumida na tabela 4.

O estudo das lesões mucosas em relação à idade do paciente ao diagnóstico do LES mostrou $p = 0,36$ para úlceras orais, $p = 0,70$ para úlceras nasais, $p = 0,91$ para LED de mucosa e $p = 0,65$ para gengivite (teste de Mann-Whitney).

DISCUSSÃO

Os dados observados neste estudo ressaltam a importância das manifestações dermatológicas no LES. Na forma sistêmica da doença, quase metade dos pacientes tem algum tipo de lesão de pele ao diagnóstico, e cerca de 80% deles desenvolvem essa forma de

TABELA 3: Associação entre auto-anticorpos e lesões com componente vascular predominante em 113 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Anticorpo	Positivo	Negativo	P
Fenômeno de Raynaud (n = 61)			
Anti-Ro (n = 112)	23	38	0,34 (§)
Anti-La (n = 111)	13	47	0,28 (§)
Anti-Sm (n = 104)	14	37	0,05 (§)
AntiDNA (n = 100)	15	40	0,84 (§)
Livedo reticular (n = 37)			
Anti-Ro (n = 112)	15	21	0,13 (§)
Anti-La (n = 111)	10	26	0,14 (§)
Anti-Sm (n = 104)	6	29	0,30 (§)
AntiDNA (n = 100)	8	28	0,33 (§)
Telangiectasias (n = 34)			
Anti-Ro (n = 112)	13	21	0,95 (§)
Anti-La (n = 111)	8	25	0,44 (*)
Anti-Sm (n = 104)	3	29	0,11 (*)
AntiDNA (n = 100)	4	27	0,06 (*)
Vasculites de extremidades (n=10)			
Anti-Ro (n=112)	6	4	0,19 (*)
Anti-La (n=111)	6	4	0,003 (*)
Anti-Sm (n=104)	4	6	0,11 (*)
Anti-DNA (n=100)	2	8	0,72 (*)

(*) teste de Fisher

(§) teste do qui-quadrado

TABELA 4: Associação entre auto-anticorpos e lesões mucosas em 113 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Anticorpo	Positivo	Negativo	p
Úlceras orais (n=58)			
Anti-Ro (n=112)	21	37	0,33 (§)
Anti-La (n=111)	10	47	0,51 (§)
Anti-Sm (n=104)	7	44	0,12 (§)
Anti-DNA (n=100)	15	38	0,91 (§)
Úlceras nasais (n=16)			
Anti-Ro (n=112)	6	9	0,55 (§)
Anti-La (n=111)	5	11	0,28 (*)
Anti-Sm (n=104)	2	15	0,51 (*)
Anti-DNA (n=100)	5	11	0,71 (*)
LED de mucosa (n=6)			
Anti-Ro (n=112)	4	2	0,22 (*)
Anti-La (n=111)	2	4	0,34 (*)
Anti-Sm (n=104)	0	5	0,002 (*)
Anti-DNA (n=100)	0	5	0,31 (*)
Gengivites (n=4)			
Anti Ro (n=112)	2	2	1,0 (*)
Anti La (n=111)	1	3	1,0 (*)
Anti Sm (n=104)	1	2	0,53 (*)
Anti DNA (n=104)	2	1	0,17 (*)

(§): teste do qui-quadrado.

(*): teste de Fisher

LED: lúpus eritematoso discóide

manifestação no decorrer da doença. Dubois e col. observaram que 71,5% de 520 pacientes estudados tinham lesões dermatológicas no decorrer da doença,¹ e, segundo Patel e col., as mais comuns foram eritema malar (40%), alopecia (24%) e úlceras orais (19%).² No presente estudo, fotossensibilidade foi a queixa mais comumente encontrada, em cerca de 83% dos pacientes. Todavia, sob o termo fotossensibilidade, incluíram-se também, de maneira bem ampla, todas as lesões fotossensíveis específicas, como o próprio eritema malar, LED e lúpus subagudo. Ao achado de fotossensibilidade seguiu-se alopecia, Raynaud e eritema malar.

Como pode ser observado, esta casuística demonstrou que as queixas mais comuns, com exceção do eritema malar, são as de lesões inespecíficas para a doença. Isso deve manter o dermatologista alerta para o diagnóstico de LES mesmo quando essa probabilidade não se apresenta de maneira bem declarada.

Interessantemente, os achados de fotossensibilidade do presente estudo não se correlacionaram com a presença dos auto-anticorpos anti-Ro/SS-A. A literatura, aliás, é bastante controversa nesse aspecto.⁷⁻⁹ Existem vários mecanismos pelos quais a radiação ultravioleta induz apoptose em queratinócitos: via for-

mação de radicais de oxigênio livre, por apoptose mediada por receptores ou, ainda, mediante dano direto ao DNA. Prejuízo na depuração dessas células apoptóticas é encontrado em pacientes com lúpus, e isso serve como estímulo inflamatório contínuo.¹¹ Tem sido demonstrado que auto-anticorpos como o anti-Ro/SS-A se ligam a esses queratinócitos, potencializando o processo inflamatório.¹¹ Todavia, um estudo de 170 pacientes japoneses com lúpus sistêmico não encontrou, assim como este, associação entre a presença do anticorpo anti-Ro/SS-A e fotossensibilidade clínica. Entretanto, a associação do anti-Ro/SS-A permanece evidente com as lesões de lúpus cutâneo subagudo,^{1,5} como a aqui demonstrada.

Fato curioso observado na presente análise foi a associação da presença do eritema malar com antiDNA. Não são encontrados dados similares na literatura. O eritema malar é achado muito sugestivo da forma sistêmica da doença, e o anticorpo antiDNA é considerado um dos mais específicos para o lúpus sistêmico, sugerindo, aliás, atividade renal.¹

Outro dado relevante foi a alta prevalência do fenômeno de Raynaud na população estudada, que apresentou associação com a presença do anticorpo anti-Sm. Embora a constatação do fenômeno de Raynaud seja achado comum a todas as colagenoses,

sua presença sugere o diagnóstico de esclerodermia, a qual ocorre em até 95% dos casos.¹² No lúpus sistêmico, a literatura registra prevalência entre 18 e 45%.¹

Por último, é necessário observar que, nessa população, a idade ao diagnóstico não influenciou no aparecimento de nenhuma das lesões cutâneas observadas. Como a amostra analisada compunha-se de pacientes com ampla variação de idade ao diagnóstico (dos seis aos 73 anos), pode-se inferir que o perfil dessa forma de manifestação não difere entre crianças, adultos e idosos.

CONCLUSÕES

A presente análise demonstra que, no Brasil, as queixas cutâneas estão presentes em 83% dos pacien-

tes com LES, sendo a fotossensibilidade, a alopecia, o fenômeno de Raynaud e o eritema malar as formas mais comuns.

Em 46,9% dos pacientes existia queixa mucocutânea à apresentação da doença.

O achado de fotossensibilidade não guardou associação com nenhum dos anticorpos estudados (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, antiDNA e anti-Sm). O lúpus cutâneo subagudo foi mais freqüente em pacientes com anti-Ro/SS-A, o fenômeno de Raynaud foi mais observado em pacientes com anticorpo anti-Sm, e o achado de eritema malar estava associado à presença do anticorpo antiDNA.

A idade do paciente ao diagnóstico não interferiu no perfil das manifestações mucocutâneas apresentadas. □

REFERÊNCIAS

- Dubois EL, Wallace DJ. Clinical and laboratory manifestation of systemic lupus erythematosus. In: Dubois EL, Wallace DJ, editors. *Dubois' Lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea e Febiger; 2002. p. 317-449.
- Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002;20:373-85.
- Zecević RD, Vojvodić D, Ristić B, Pavlović MD, Stefanović D, Karadaglić D. Skin lesions: an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2001;10:364-7.
- Enríquez R, Sirvent AE, Amorós F, Pérez M, Matarredona J, Reyes A. Crescentic membranoproliferative glomerulonephritis and hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Nephrol*. 2005;18:318-22.
- Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25 year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of systemic lupus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev*. 2005;4:253-63.
- Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:207-13.
- Furukawa F. Photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus: lessons from mice and men. *J Dermatol Sci*. 2003;33:81-9.
- Furukawa F, Yosimasu T, Hiroi A. SLE and photosensitivity. *Allergy Immun*. 2001;4:83-9.
- McCauliffe DP. Cutaneous diseases in adults associated with anti Ro/SS-A autoantibody production. *Lupus*. 1997;6:158-66.
- Khamashta MA, Hugues GRV. The clinical aspects of antiphospholipid syndrome In: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus*. London: Elsevier; 2004. p. 1017-23.
- Bijl M, Kallenberg CGM. Ultraviolet light and cutaneous lupus. *Lupus*. 2006;15:724-7.
- Rocco V, Hurd ER. Scleroderma and scleroderma-like disorders. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;16:22-69.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Theilma L. Skare
 Rua João Alencar Guimarães, 796
 80310420 Curitiba - PR
 Tel.: (41) 3274-1659
 tskare@onda.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Machado APB, Dykyj MT, Vandresen N, Skare TL. Envolvimento mucocutâneo no lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com auto-anticorpos. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):323-8.