



NEFRITE LÚPICA EM HOMEM, IDOSO, CAUCASIANO COM FATOR ANTINUCLEAR NEGATIVO

JURANDIR CRUZ; MARIANA ABDO; JOÃO BERTACCHI; BRUNO ALVIM

RESUMO

INTRODUÇÃO: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica com ampla manifestação clínica. Critérios diagnósticos propostos por órgãos internacionais como a European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) sugere critérios diagnósticos para LES baseado em sete domínios: constitucional (febre), hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, musculoesquelético, serosal e renal. **OBJETIVO:** Como o LES pode manifestar-se em todas faixas etárias e com diferentes perfis epidemiológicos, esse trabalho visa discutir os critérios diagnósticos para grupo de LES em grupos epidemiologicamente atípicos. **METODOLOGIA.** Por meio revisão de relato de caso, discutiremos o diagnóstico de LES em homem, caucasiano, idoso com FAN negativo. Abordaremos criticamente os limites dos testes diagnósticos e a necessidade de avaliação clínica ampla para o diagnóstico em apresentações atípicas da doença. **DISCUSSÃO:** Parte importante das manifestações clínicas considerada para critérios diagnósticos advém de estudos de coortes. Em avaliação desses estudos nota-se que a maioria considerável dos pacientes incluídos correspondem a mulheres em idade reprodutiva, padrão epidemiológico mais comum da doença. **CONCLUSÃO:** Os critérios diagnósticos propostos internacionalmente possuem alta sensibilidade e especificidade para grupos epidemiológicos típicos. A ampliação de tais critérios para grupos epidemiológicos atípicos pode levar a falsos diagnósticos ou intervenções terapêuticas e diagnósticas inadequadas.

Palavras Chaves: LES, FAN Negativo, Lúpus, Nefrite lúpica, Limites de testes diagnósticos

1 INTRODUÇÃO

Lúpus é uma doença autoimune que afeta mais de 5 milhões de pessoas ao redor mundo¹, sendo cerca de 90% dos diagnósticos realizados em mulheres em idade reprodutiva¹⁻⁷. As manifestações clínicas são variadas e podem se subdividida em quatro grandes formas de apresentação da doença: lúpus eritematoso limitado a pele (LEC), lúpus induzido por drogas (LID) e lúpus eritematoso neonatal (LEN), lúpus eritematoso sistêmico (LES)⁸⁻¹³. Nesse trabalho abordaremos exclusivamente manifestações clínicas associadas ao LES.

O Center of Disease Control (CDC) estima cerca de 16 000 novos casos anualmente de LES nos EUA, com prevalência de até 322 000 casos no país^{1,14}. O LES manifesta-se como doença autoimune de amplo espectro podendo afetar diversos órgãos e sistemas, como por exemplo rim, coração, pulmão, sistema músculo-articular^{15,16,17,18}.

O pulmão em pacientes LES é afetado em até 90% dos casos e apresenta ampla gama de manifestações com manifestações tanto crônicas quanto agudas¹⁹⁻²³. A pneumonite lúpica aguda apresenta a forma mais grave das apresentações, com mortalidade de até 50% se não

diagnosticada^{4,23}. Cronicamente, o lúpus pulmonar pode manifestar-se por doença pulmonar intersticial, sendo o padrão PIU-Não específico e a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização padrões típicos²⁴. A serosite crônica levando a síndrome do pulmão encolhido caracteriza outra manifestação característica do LES em paciente com atividade de doença por longo período^{23,24}.

Cardiologicamente, o LES pode acometer todos os tecidos cardíacos, todavia a pericardite é a manifestação cardiológica mais frequente da doença e afeta cerca de 25% dos pacientes LES durante o curso da doença^{25,26}. A endocardite trombótica não bacteriana (endocardite marântica ou Libman Sacks) é outro achado típico da doença²⁷.

A vasculite lúpica pode afetar vasos de pequeno, médio ou grande calibre com predisposição anatômica para vasos sanguíneos de pequeno calibre²⁸. Estima-se que entre 11 e 36% dos pacientes com LES manifestem vasculites durante o ciclo da doença^{15,28,29}. As manifestações mucocutâneas constituem a principal forma de apresentação clínica da vasculite e está presente em 89% dos casos de vasculite lúpica^{28,29}.

O envolvimento hematológico é frequente no LES e envolve as três linhagens sanguíneas: plaquetas, hemácias, leucócitos^{30,31}. Anemia de doença crônica é o achado hematológico mais frequente e está presente em 57-78% dos pacientes com LES³⁰⁻³². A leucopenia manifesta por linfopenia ou neutropenia pode estar presente em até 50% dos casos e sugere atividade de doença³². Plaquetopenia manifesta-se em 15 a 25% dos pacientes lúpicos, habitualmente de forma leve, sem necessidade de hemotransfusão³⁰. Fenômenos trombóticos com acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) são mais frequentes em pacientes com LES e pode sugerir sobreposição de LES com Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide (SAF)³³⁻³⁵.

A nefrite lúpica pode afetar tanto a porção glomerular quanto tubular do néfron e pode estar presente em até 50% dos pacientes com LES^{4,15,16,36}. A fisiopatologia da doença é multifatorial e pode ocorrer essencialmente via três mecanismos: depósitos de imunocomplexos, ataque de anticorpos contra tecido glomerular e ligação de anticorpo anti dsDNA contra DNA presente na matriz glomerular^{36,37}.

O Fator anti-nuclear (FAN) está presente em cerca de 98% dos pacientes com LES e constitui o exame laboratorial mais sensível para a doença¹⁸⁻²⁰. O exame de FAN foi desenvolvido em 1950 e tornou-se essencialmente fundamental para o diagnóstico de LES¹⁸. A European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) propõe em seu fluxograma diagnóstico FAN ou teste equivalente positivo como critério inicial para abertura de fluxograma diagnóstico de LES²¹. Todavia, vários desses testes equivalentes não são claramente descritos e suscitam dúvidas diagnósticas em paciente com quadro clínico e histopatológico sugestivo de LES com FAN negativo^{4,20-22}.

Nosso estudo descreve o relato de um homem caucasiano de 59 anos que em investigação para síndrome nefrótica apresentou biópsia renal com achados de nefrite lúpica classe IV e V na vigência de FAN negativo. Discutiremos limitações do FAN e alternativas diagnósticas para apresentações atípicas do LES.

2 RELATO DO CASO

Trata-se de homem de 59 anos, casado, caucasiano, morador da cidade de São Paulo.

Antecedente pessoal de obesidade grau 1, linfedema crônico em membros inferiores e doença de parkinson diagnóstica em 2013 em tratamento com levodopa e benserazida. Referia ainda diagnóstico de lúpus aos 15 anos com seguimento ambulatorial inicial com hidroxicloroquina e corticoide em Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP) tendo recebido alta do serviço em 2006 por inatividade da doença após suspensão de medicação. Tendo mantido sem sinais de atividade de doença desde alta.

Em fevereiro/2023 apresentou febre aferida intermitente, sem relação causal e que respondia a uso de paracetamol. Em seguida, houve surgimento de edema e úlceras bilaterais em MMII (Não possui foto de lesão), sendo internado em hospital geral de rede particular por 2 dias e recebendo alta com diagnóstico de erisipela, tendo inicialmente recebido tratamento internado com oxacilina e após alta com clindamicina 900mg/dia. Esposa relata que não houve melhora após uso de antibiótico por 10 dias, tendo iniciado, prednisona 40-20mg com melhora de lesão cutânea.

Em tratamento domiciliar apresentou quadro sincopal e foi trazido ao nosso serviço. Familiares relataram piora de sintomas parkinsonianos, confusão mental, febre intermitente, incontinência urinária, edema simétrico de membros inferiores, úlcera e hiperemia de membros inferiores bilateralmente. Ao exame físico, paciente estava febril, confuso, com hiperemia em membro inferior direito e úlcera em 2º pododáctilo direito em aspecto de remissão (escore de LRINEC 9). Estava em uso de prednisona oral há 30 dias, atualmente na dose de 20mg/dia.

Suspeitado inicialmente de sepse (escore SOFA 3/ News de alto risco) de foco cutâneo. Paciente transferido para Sala de Emergência e iniciado protocolo sepse com coleta de exames, hidratação endovenosa e antibioticoterapia (piperacilina/tazobactam e vancomicina). Paciente manteve estabilidade hemodinâmica, sem necessidade de drogas vaso ativas ou suporte ventilatório tendo sido transferido para enfermaria de Clínica Médica para seguimento de cuidado.

Durante antibioticoterapia, apresentou lesão renal aguda (IRA KDIGO III) com creatinina máxima de 4,2 associada a hematúria com dismorfismo eritrocitário, e proteinúria (6g/24h). Optado por iniciar investigação reumatológica para LES. Marcadores de atividade e doença negativos - FAN, Anti-DNA negativos, C3 e C4 sem consumo. A Cistoscopia para investigação de hematúria não evidenciou possíveis sítios de sangramento. Como paciente manteve em exames subsequentes proteinúria nefrótica e hematúria com dismorfismo eritrocitário, optado por realização de biópsia renal guiada por ultrassonografia via rádio intervenção. Microscopia de biópsia renal compatível com glomerulonefrite lúpica, focal e membranosa (Classes IV e V) confirmado por 2 patologistas experientes do serviço. As figuras 1,2,3 obtidas via microscopia optica correspondem a fragmentos renais obtidos do paciente descrito no presente estudo.

3 DISCUSSÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Segundo a European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), o diagnóstico de LES inicia-se com investigação de FAN e/ou teste equivalente²². O FAN no LES deve apresentar título igual ou superior a 1:80 (auto anticorpos o soro diluído 80 vezes) e padrão nuclear pontilhado homogêneo a imunofluorescência, o que pode significar a presença de anticorpo anti dsDNA. Ressalta-se que o anti dsDNA sugere atividade renal lúpica da doença¹⁸.

Paciente com FAN ou teste equivalente positivo deverá ser classificado segundo manifestações clínicas da doença em 7 domínios^{3,4,22}: constitucional (febre), hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, musculoesquelético, serosal e renal. Cada categoria recebe o

maior ponto possível, isto é, não se somam os pontos dentro do mesmo domínio. Por exemplo, paciente com a manifestação mucocutânea úlcera oral (pontua 2 pontos) e lúpus cutâneo agudo (pontua 6 pontos) irá pontuar 6 pontos dentro da categoria mucocutânea. O critério clínico pontua de 0 a 39 pontos.

Adicionalmente, classificamos o paciente quanto a três critérios imunológicos²²: Presença de anticorpos anti fosfolípidos, consumo de complemento C3 e/ou C4, presença de anticorpo anti dsDNA ou anti-Smith. Os critérios imunológicos pontuam de 0 a 12 pontos. Pacientes que acumulam 10 ou mais pontos são diagnosticados com LES. As Coortes para validação de tais critérios tiveram sensibilidade de 96,1% e especificidade de 93,4%²².

Os critérios diagnósticos internacionalmente propostos baseiam em grupos populacionais específicos e não devem ser considerados para grupos não amplamente contemplados no estudo. Nosso paciente possui baixa representatividade epidemiológica nas principais coortes para LES, a utilização de tais critérios pode erroneamente conduzir a falsos diagnósticos. Embora o presente estudo restrinja-se a descrição de um unico caso, frequentemente no meio médico testes diagnósticos são utilizados para populações não contempladas em coortes de validação. A aplicação de testes em populações inadequadas pode levar tanto a falsos diagnósticos que postegam a terapeutica adequada quanto a diagnósticos incorretos que levam a intervenções inadequadas e frequentemente que acarretam prejuízos físicos e psicológicos aos pacientes, prevenção quartenária.

4 CONCLUSÃO

Estudos de validação de critérios diagnósticos propostos e validados internacionalmente baseiam-se em coortes. Cerca de 90% dos pacientes acometidos por LES são mulheres em idade reprodutiva^{18,39,40}. Lúpus possui desencadeantes multifatoriais que envolvem a herança genética, estímulo ambiental e a influência de ambos levando a alterações epigenéticas ainda pouco compreendidas⁴¹. A extensão de tais critérios diagnósticos para grupos Epidemiologicamente atípicos pode reduzir a sensibilidade diagnóstica do LES.

Nosso estudo reforço a relevância da correta avaliação médica pré teste diagnóstico tanto com o objetivo de obter diagnósticos precisos quanto para evitar intervenções inadequadas que oneram o sistema de saúde e podem levar a prejuízos psicologicos e físicos ao bem estar do paciente.

REFERÊNCIAS

Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y. & Lu, Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis* **82**, 351 (2023).

Barber, M. R. W. *et al.* Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* **17**, 515–532 (2021).

Vale, E. C. S. do & Garcia, L. C. Lúpus eritematoso cutâneo: revisão dos aspectos etiopatogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)* **98**, 355–372 (2023).

Daniel J Wallace, Mdd. D. G. M. F. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults.

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus->

erythematosus-in-ad ults (2023).

Author(s): Dr Amanda Oakley, D. N. Z. F. 2015. U. Z. A.-A. M. S. H. A. P. P. J. D. M. H. and D. of M. T. U. of A. N. Zealand. Discoid lupus erythematosus. <https://dermnetnz.org/topics/discoid-lupus-erythematosus> (2022).

Francisca Crispim Lé Côrte-Real. Lúpus eritematoso induzido por fármacos: revisão da literatura. (2019).

Solhjoo M, G. A. C. K. Drug-Induced Lupus Erythematosus. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441889/>. in.

Borchers, A. T., Keen, C. L. & Gershwin, M. E. Drug-Induced Lupus. *Ann N Y Acad Sci* **1108**, 166–182 (2007).

Lee, L. A. Neonatal Lupus. *Pediatric Drugs* **6**, 71–78 (2004).

Habib, S. M. & Vermeer, M. H. A baby with red plaques on the face and a first-degree heart block: neonatal lupus. *The Lancet* **396**, 1432 (2020).

Frankovich, J., Sandborg, C., Barnes, P., Hintz, S. & Chakravarty, E. Neonatal Lupus and Related Autoimmune Disorders of Infants. *Neoreviews* **9**, e206–e217 (2008).

Fernandez, S. A. V. *et al.* Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* **58**, 315–319 (2003).

Alnajashi, H. & Alshamrani, F. Prevalence of antinuclear antibody in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* **57**, 27 (2021).

Barber, M. R. W., Falasinnu, T., Ramsey-Goldman, R. & Clarke, A. E. The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology* **62**, i4–i9 (2023).

Navarra, S. V & King, J. O. An overview of clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Asia. *APLAR Journal of Rheumatology* **9**, 336–341 (2006).

Dubois, E. L. & Tuffanelli, D. L. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Computer Analysis of 520 Cases. *JAMA* **190**, 104–111 (1964).

Santacruz, J. C. *et al.* A Practical Overview of the Articular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus* (2023) doi:10.7759/cureus.44964.

Abozaid, H. S. M. *et al.* Negative ANA-IIF in SLE patients: what is beyond? *Clin Rheumatol* **42**, 1819–1826 (2023).

Fessel, W. J. ANA-negative systemic lupus erythematosus. *Am J Med* **64**, 80–86 (1978).

Choi, M. *et al.* 400 Ana-negative sle: re-evaluation in an international inception cohort. *Lupus Science & Medicine* **4**, A182 (2017).

Aringer, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* **71**, 1400–1412 (2019).

Abdwani, R., Al Masroori, E., Abdullah, E., Al Arawi, S. & Al-Zakwani, I. Evaluating the performance of ACR, SLICC and EULAR/ACR classification criteria in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology* **19**, 141 (2021).

Shin, J. Il *et al.* Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med* **11**, 6714 (2022).

Alamoudi, O. S. B. & Attar, S. M. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology* **20**, 474–480 (2015).

Falcão, C. A., Lucena, N., Alves, I. C., Pessoa, Â. L. & Godoi, E. T. Lupus carditis. *Arq Bras Cardiol* **74**, (2000).

Zagelbaum Ward, N. K. *et al.* Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology and Treatment Options. *Cardiol Rev* **30**, 38–43 (2022).

Moyssakis, I. *et al.* Libman-Sacks Endocarditis in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence, Associations, and Evolution. *Am J Med* **120**, 636–642 (2007).

Rahman, A. Chapter 55 - Vasculitis in Lupus. in *Systemic Lupus Erythematosus* (ed. Tsokos, G. C.) 481–483 (Academic Press, 2016). doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00055-3>.

Changal, K. H., Sofi, F., Altaf, S. S., Raina, A. & Raina, Ab. H. ANA Negative Systemic Lupus Erythematosus Leading to CTEPH, TTP-Like Thrombocytopenia, and Skin Ulcers. *Case Rep Rheumatol* **2016**, 4507247 (2016).

Sasidharan, P. K., Bindya, M. & Sajeeth Kumar, K. G. Hematological Manifestations of SLE at Initial Presentation: Is It Underestimated? *ISRN Hematol* **2012**, 961872 (2012).

Michael, S. R. *et al.* The Hematologic Aspects of Disseminated (Systemic) Lupus Erythematosus. *Blood* **6**, 1059–1072 (1951).

Fayyaz, A. *et al.* Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* **2**, e000078–e000078 (2015).

Petri, M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus* **19**, 419–423 (2010).

Joseph, F. G. & Scolding, N. J. Neurolupus. *Pract Neurol* **10**, 4–15 (2010). Muscal, E. & Brey, R. L. Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults.

Neurol Clin **28**, 61–73 (2010). Wilson, H. R. & Lightstone, L. Manifestations of lupus in the kidney and how to manage them. *Nephrology Dialysis Transplantation* **32**, 1614–1616

(2017).

Nowling, T. K. & Gilkeson, G. S. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* **13**, 250 (2011).

Bajema, I. M. *et al.* Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* **93**, 789–796 (2018).

Appenzeller, S. & Costallat, L. T. L. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* **44**, 198–205 (2004).

Sauma, M. de F. L. da C., Nunes, N. A. C. & Lopes, L. F. de M. Estudo retrospectivo das manifestações clínicas e laboratoriais de 104 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), em Belém, PA, Brasil (1990-1999). *Rev Bras Reumatol* **44**, 192–197 (2004).

Long, H., Yin, H., Wang, L., Gershwin, M. E. & Lu, Q. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *J Autoimmun* **74**, 118–138 (2016).

ANEXOS:

Figura 1: Figura 1: Glomérulos com alterações proliferativas endocapilares e mesangiais. HE. 400X. Exame histológico revela parênquima renal cortical e medular representado por até cinco glomérulos. Estes apresentam volume normal com aumento da celularidade endocapilar focalmente às custas de células mesangiais e alguns mononucleares. Compatível com Glomerulonefrite lúpica classe IV e V.

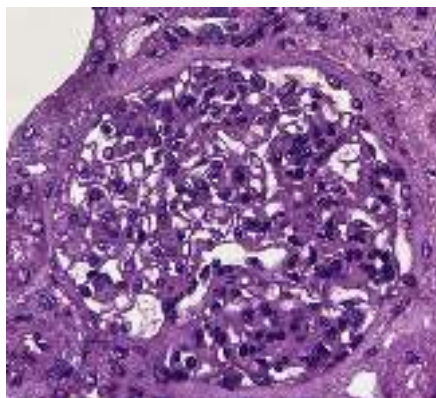


Figura 2: Coloração PAMS evidenciando componente membranoso com espículas. 2000X (óleo de imersão)

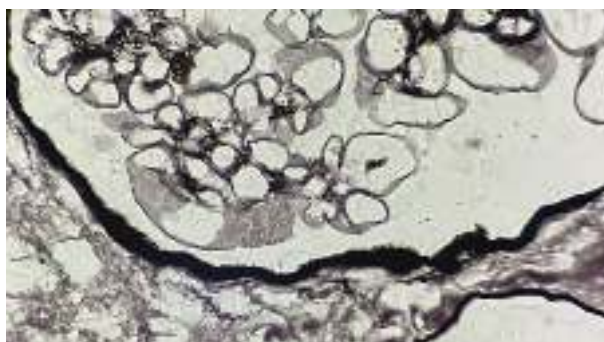


Figura 3: Infiltrado linfoplasmocitário focal em interstício. HE. 400X. Compartimentos tubular e intersticial, têm atrofia e fibrose discretas. O interstício tem permeação focal por linfócitos e plasmócitos. O epitélio tubular apresenta alterações degenerativas discretas e raros cilindros proteicos de aspecto incaracterísticos. Ramos vasculares arteriais não foram representados. As arteríolas são normais.

