ROBERTA CUNHA GOMES

**Características clínicas e laboratoriais de 847 pacientes com
lúpus eritematoso sistêmico juvenil em três grupos etários ao
diagnóstico da doença: um estudo multicêntrico brasileiro**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gomes, Roberta Cunha

Características clínicas e laboratoriais de 847
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil
em três grupos etários ao diagnóstico da doença : um
estudo multicêntrico brasileiro / Roberta Cunha
Gomes. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico
2.Crianças 3.Adolescentes 4.Hepatoesplenomegalia
5.Febre 6.Lúpus eritematoso discoide

USP/FM/DBD-168/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Primeiramente, agradeço a Deus, Mestre e Senhor de todas as horas, por estar presente em todas as minhas decisões e iluminar os meus caminhos.

À Irmã Dulce, nosso Anjo Bom, exemplo de amor ao próximo e caridade, que sempre intercedeu por mim e por minha família.

Aos meus pais, Ana e João, meus principais referenciais de caráter, perseverança, honestidade e dignidade, que sempre me apoiaram incondicionalmente e tornaram a minha caminhada mais serena e segura.

Ao amado Pedro, meu maior admirador nessa vida acadêmica, pelo amor, paciência, companheirismo e incentivo que tem demonstrado ao longo de todos esses anos de convívio.

Às minhas irmãs Nanda e Carla, por serem tão presentes em minha vida e que me deram sobrinhos lindos, alegres e amorosos (Davi, Rafael e Miguel).

Ao tio Clóvis, tão leal e carinhoso, que sempre vibrou intensamente e orgulhosamente por cada conquista.

À minha cunhada Clarissa, que tornou as minhas idas a São Paulo mais prazerosas com a sua companhia e hospitalidade e à minha sogra dona Mirian, que sempre torceu e orou por mim da forma mais verdadeira e genuína.

Por fim, sou eternamente grata a todos que de alguma forma participaram deste projeto, uma importante etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, um verdadeiro LÍDER que sente PAIXÃO pelo que faz e é referência para todos os seus alunos. Sempre firme, humano, otimista, ético, sábio, carinhoso, bem-humorado e incentivador, me mostrou que sou capaz de construir os meus próprios caminhos com confiança e humildade. O meu muito obrigada por sempre ter acreditado em mim!

Às assistentes Dra. Nádia Aikawa, Dra Kátia Kozu, Dra. Ana Paola Lotito, Dra. Lúcia Campos, Dra. Adriana Maluf, Dra. Elizabeth Canova e Dra. Adriana de Jesus, sempre tão generosas ao compartilharem valiosos ensinamentos e experiências que carregarei por toda a vida.

Aos chefes, assistentes e pós-graduandos dos dez centros de Reumatologia Pediátrica no estado de São Paulo participantes do presente estudo, agradeço pela enorme contribuição e disponibilidade em colaborar.

Aos companheiros de especialização Marco Felipe, Priscila Freire, Izabel Buscatti, Camila França, Maria Fernanda Giacomini, Victor Marques, Gabriela Viola e Daniela Mencaroni e à colega Natali Weniger, verdadeiros amigos que tornaram a minha trajetória bem mais prazerosa e agradável.

Ao Dr. Ulysses Dória Filho que me auxiliou nas análises estatísticas com uma enorme generosidade e paciência, o meu agradecimento.

Também sou grata aos amigos Nivaldo Rocha, Mariza Kazue Yoshikawa e Mônica Souza, agentes facilitadores de grande importância para a execução e finalização deste projeto.

"Habitue-se a ouvir a voz do seu coração. É através dele que Deus fala conosco e nos dá a força que necessitamos para seguirmos em frente, vencendo os obstáculos que surgem na nossa estrada."

Irmã Dulce

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. MÉTODOS.....	6
3.1 Delineamento do Estudo.....	7
3.2 Dados Demográficos, Avaliação Clínica e Atividade da Doença no Diagnóstico do LESJ.....	8
3.3 Análise Estatística.....	10
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSSÃO.....	18
6. CONCLUSÃO.....	22
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1=	Dados demográficos, manifestações clínicas e escore de atividade da doença em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com a idade no momento do diagnóstico da doença.....	15
Tabela 2=	Alterações hematológicas, proteínas de fase aguda, níveis de complemento e autoanticorpos em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com a idade no momento do diagnóstico da doença.....	17

Resumo

Gomes RC. *Características clínicas e laboratoriais de 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil em três grupos etários ao diagnóstico da doença: um estudo multicêntrico brasileiro* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A idade ao diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) pode influenciar a expressão da doença em termos de apresentação clínica inicial, padrão de envolvimento de órgãos e achados sorológicos. **Objetivo:** Avaliar dados demográficos, características clínicas e alterações laboratoriais no momento do diagnóstico da doença em três grupos etários diferentes de pacientes com LESJ: grupo A com início precoce (< 6 anos), grupo B com início em idade escolar (≥ 6 e < 12 anos) e grupo C com início em adolescentes (≥ 12 e < 18 anos). **Métodos:** Estudo multicêntrico brasileiro de coorte retrospectiva em 10 centros de reumatologia, incluindo 847 pacientes com o diagnóstico de LESJ. **Resultados:** Os pacientes foram divididos em três grupos: A com 39 (4%), B com 395 (47%) e C com 413 (49%). Dos 39 pacientes com LESJ do grupo A, 3 (8%) tinham < 2 anos, 4 (10%) ≥ 2 e < 3 anos e 32 (82%) ≥ 3 e < 6 anos. Setenta e quatro pacientes com LESJ foram analisados para os níveis séricos de C1q e a deficiência completa de C1q foi observada em 3/74 (4%), todos estes pertencentes ao grupo A. Os grupos foram semelhantes quanto às altas frequências de sexo feminino, nefrite, envolvimento neuropsiquiátrico, SLEDAI-2K (≥ 8), perfil de autoanticorpos, proteínas de fase aguda elevada e baixos níveis de complemento ($p > 0,05$). No entanto, as frequências de febre (78% vs. 61% vs. 47%, $p < 0,0001$), hepatomegalia (42% vs. 29% vs. 14%, $p < 0,0001$), esplenomegalia (28% vs. 12% vs. 4%, $p < 0,0001$) e lúpus discoide (13% vs. 4% vs. 4%, $p = 0,020$) foram significativamente maiores no grupo A em comparação com os grupos B e C. As frequências de perda de peso > 2kg (19% vs. 28% vs. 36%, $p < 0,017$), fotossensibilidade (34% vs. 41% vs. 51% $p < 0,006$), leucopenia < 4.000/mm³ (14% vs. 25% vs. 30%, $p = 0,048$) e linfopenia < 1.500/mm³ (22% vs. 41% vs. 47%, $p = 0,011$) foram significativamente menores no grupo A. **Conclusão:** O presente estudo multicêntrico identificou que a apresentação inicial de LESJ foi caracterizada por alta frequência de envolvimento de órgãos internos nos três grupos estudados e algumas características clínicas e laboratoriais distintas nos grupos de início precoce e adolescentes.

Descritores: lúpus eritematoso sistêmico, crianças, adolescentes, hepatoesplenomegalia, febre, lúpus eritematoso discoide

Abstract

Gomes RC. *Clinical and laboratory features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a brazilian multicenter study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: Age at diagnosis of childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) may influence disease expression in terms of initial clinical presentation, pattern of organ involvement and serological findings. **Objective:** To evaluate demographic data, clinical and laboratory features at disease diagnosis in three different age groups of childhood systemic lupus erythematosus (cSLE): group A early-onset (< 6 years), group B school age (≥ 6 and < 12 years) and group C adolescent (≥ 12 and < 18 years). **Methods:** Brazilian multicenter cohort retrospective study in 10 Pediatric Rheumatology centers, including 847 cSLE patients. **Results:** Patients were divided in three groups: A with 39 (4%), B 395 (47%) and C 413 (49%). Of 39 cSLE patients of group A, 3 (8%) were < 2 years, 4 (10%) ≥ 2 to < 3 years and 32 (82%) ≥ 3 and < 6 years. Seventy-four cSLE patients were analyzed for C1q levels and complete C1q deficiency was observed in 3/74 (4%), all of them of group A. Groups were similar regarding high frequencies of female gender, nephritis, neuropsychiatric involvement, SLEDAI-2K (≥ 8), autoantibody profile, elevated acute phase proteins and low complement levels ($p>0.05$). However, the frequency of fever (78% vs. 61% vs. 47%, $p<0.0001$), hepatomegaly (42% vs. 29% vs. 14%, $p<0.0001$), splenomegaly (28% vs. 12% vs. 4%, $p<0.0001$) and discoid lupus (13% vs. 4% vs. 4%, $p=0.020$) was significantly higher in the group A compared to groups B and C. The frequency of weight loss > 2kg (19% vs. 28% vs. 36%, $p=0.017$), photosensitivity (34% vs. 41% vs. 51%, $p=0.006$), leukopenia < 4,000/mm³ (14% vs. 25% vs. 30%, $p=0.048$) and lymphopenia < 1,500/mm³ (22% vs. 41% vs. 47%, $p=0.011$) was significantly lower in the group A. **Conclusions:** Our large multicenter study identified that the initial presentation of cSLE is characterized by comparable high frequency of internal organ involvement and some distinct clinical and laboratory features in early-onset and adolescent groups.

Descriptors: systemic lupus erythematosus, children, adolescents, hepatosplenomegaly, fever, discoid lupus erythematosus

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune rara, grave, sistêmica e que pode afetar vários órgãos. Ainda que na maioria das vezes seja diagnosticada na idade adulta, cerca de 15 a 20% dos casos ocorrem em crianças e adolescentes, cujas manifestações acontecem habitualmente com maior gravidade durante a evolução da doença^{1,2}.

A incidência anual do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) nos Estados Unidos da América ocorre entre 0,4 e 0,6 casos/100.000 crianças e adolescentes, sendo excepcional antes dos dois anos de idade. Há uma nítida predominância no sexo feminino em todas as faixas etárias. A proporção varia de 4:3 em pacientes menores de 10 anos de idade a 10:1 nos maiores de 10 anos de idade^{1,2}.

Pacientes com LESJ têm maior probabilidade de ter sérias complicações decorrentes do LES comparados aos adultos, incluindo nefrite, hemorragia pulmonar, anemia hemolítica e envolvimento do sistema nervoso central, habitualmente durante a evolução da doença. Em decorrência da doença ativa e de maior gravidade, esses pacientes com LESJ são tratados com elevadas doses de glicocorticóides e ciclofosfamida^{1,2}.

As razões do fenótipo mais grave do LESJ ainda permanecem pouco entendidas. Vários fatores podem influenciar o comportamento inicial e evolutivo da doença, tais como: suscetibilidade genética, influência hormonal estrogênica, alterações do sistema imunológico (inato e adaptativo, assim como deficiências congênitas do complemento) e exposição ambiental (como raios ultravioletas e poluentes atmosféricos)^{1,2}.

Um aspecto relevante é que o LESJ é caracterizado por um envolvimento multiorgânico com grande variabilidade na apresentação da

doença³⁻⁶ e ainda há poucos dados na literatura sobre as manifestações iniciais em pacientes com o diagnóstico da doença antes dos 6 anos de idade⁷⁻⁹.

Estudos retrospectivos sugeriram que a idade de início da doença¹⁰⁻¹³ e a idade ao diagnóstico⁹ podem influenciar a expressão da doença em termos de apresentação clínica inicial, padrão de envolvimento de órgãos e achados sorológicos. Entretanto, o pequeno tamanho amostral desses estudos realizados nas populações com LESJ da América do Norte, Europa e Ásia⁸⁻¹³ impossibilita uma conclusão definitiva sobre seus achados, particularmente no que se refere aos pacientes com LESJ de início precoce (< 6 anos).

2. OBJETIVOS

1. Avaliar dados demográficos, características clínicas e alterações laboratoriais iniciais em três grupos etários diferentes de pacientes com LESJ;
2. Verificar possível associação entre dados demográficos, características clínicas e alterações laboratoriais iniciais em três grupos etários diferentes de pacientes com LESJ.

3. MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico que incluiu 1017 pacientes com LESJ acompanhados em 10 serviços de referência terciária de Reumatologia Pediátrica no Estado de São Paulo. Cento e setenta pacientes foram excluídos devido a prontuários médicos incompletos (n=101), doença do tecido conjuntivo indiferenciado com 3 ou menos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) (n=43), lúpus eritematoso cutâneo isolado (n=11), lúpus eritematoso neonatal (n=8), lúpus induzido por drogas (n=5) e outras doenças auto-imunes (n=2). Os restantes 847 doentes com LESJ constituíram o grupo de estudo. Estes 847 pacientes preencheram os critérios do ACR¹², com início da doença antes dos 18 anos¹.

Realizou-se uma reunião entre os investigadores para este estudo em São Paulo para definir um protocolo que incluísse definições de parâmetros clínicos e da atividade da doença. Um investigador em cada centro supervisionou a coleta de dados para minimizar vieses. As discrepâncias foram elucidadas por uma ou mais reuniões para verificar exatidão e unificação dos dados obtidos. Os dados foram coletados entre novembro de 2012 e outubro de 2014. Os dados dos pacientes registrados nos prontuários médicos foram cuidadosamente revisados de acordo com um extenso protocolo padronizado para dados demográficos, achados clínicos e laboratoriais no momento do diagnóstico de LESJ.

3.2 Dados Demográficos, Avaliação Clínica e Atividade da Doença no Diagnóstico do LESJ

Os dados demográficos incluíram: idade ao diagnóstico de LESJ e sexo do paciente. Os grupos étnicos foram classificados em: brancos (pacientes com ascendentes brancos europeus), afro-latino-americanos (pacientes nascidos na América Latina com pelo menos um ancestral africano), asiáticos (pacientes com pelo menos um antepassado asiático) e outros/desconhecidos.

Definições do *SLE Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) foram utilizadas para pontuar a atividade da doença¹⁵. Outros envolvimento constitucionais incluíram definições de: perda de peso > 2 kg, linfadenopatia (aumento dos linfonodos periféricos > 1,0 cm), hepatomegalia [com exame físico com borda hepática $\geq$ 2 cm abaixo da margem costal direita ou exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada quando disponível)] e esplenomegalia [com base no exame físico com baço palpável ou exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada quando disponível)]. Hepatomegalia e esplenomegalia discretas e moderadas foram definidas como borda hepática até 7 cm abaixo da margem costal direita e borda do baço até 7 cm abaixo da margem costal esquerda, respectivamente. Hepatomegalia e esplenomegalia maciças foram definidas como fígado e borda do baço palpáveis $\geq$ 8 cm abaixo da margem costal direita e esquerda, respectivamente.

O lúpus neuropsiquiátrico incluiu 19 síndromes de acordo com critérios de classificação do ACR¹⁶. A síndrome antifosfolípide foi diagnosticada de acordo com os critérios preliminares para a classificação da síndrome antifosfolípide pediátrica¹⁷. A pressão arterial elevada foi definida como pressão

arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica $\geq 95^{\circ}$ percentil para sexo, idade e altura em mais que três ocasiões¹⁸. Insuficiência renal aguda foi determinada pelo aumento súbito da creatinina sérica acima de 2 mg/dL¹⁹ ou pelos critérios modificados do RIFLE (risco, lesão, falha, perda de função renal e doença renal terminal)²⁰. Insuficiência renal crônica foi definida como anormalidades estruturais ou funcionais do rim por mais que três meses (com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular) ou taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73 m² por mais que três meses²¹.

A avaliação laboratorial incluiu a análise retrospectiva da velocidade de sedimentação (VHS) pela técnica de Westergren e proteína C reativa (PCR) por nefelometria. Foram retrospectivamente avaliadas contagem completa de células sanguíneas, uréia sérica e creatinina, urina tipo I e proteinúria de 24 horas. Os níveis séricos de complemento (CH50, C3 e C4) foram avaliados por imunodifusão, imunoensaio turbidimétrico ou imunonefelometria. Os anticorpos antinucleares (ANA) foram testados por imunofluorescência indireta; anticorpos anti-DNA de dupla-hélice (anti-dsDNA) por imunofluorescência indireta ou pelo ensaio imunoenzimático (ELISA); anticorpos anti-Sm e anti-RNP por hemaglutinação passiva ou ELISA; anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La por contraímuno eletroforese ou ELISA; anticardiolipina (aCL) IgG e IgM por ELISA; e anticorpos anti-P ribossomal (anti-P) por ELISA foram realizadas em cada centro. Os valores de corte do fabricante do kit foram utilizados para definição de anormalidade. O anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia²².

Os níveis séricos de C1q, C2 e C4 foram também avaliados. A deficiência de C1q foi definida como a combinação de níveis séricos

indetectáveis de C1q e níveis normais de outros componentes do complemento em pelo menos duas amostras. A deficiência de C4 e a deficiência de C2 foram definidas como a demonstração de baixos níveis séricos de C4 ou C2 na presença de níveis séricos normais de outras frações do complemento em pelo menos duas amostras distintas e com baixa atividade da doença ou doença inativa (escore SLEDAI-2K abaixo de 4) no momento da coleta da amostra e/ou a descoberta de número de cópias do gene C4 baixo e/ou demonstração de C2D tipo I, respectivamente²³.

3.3 Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com a versão 13.0 do SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Os resultados foram apresentados como um número absoluto (frequência) para variáveis categóricas e mediana (intervalo) ou média $\pm$ DP para variáveis contínuas. Para avaliar o número (frequência) nos três grupos analisados, as comparações de variáveis categóricas foram primeiramente avaliadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson, que exigem que pelo menos 80% das células tenham uma frequência esperada ≥ 5 e nenhuma célula deve ter uma frequência esperada < 1 . Se a análise do subgrupo envolveu menos de 300 indivíduos na coleta de dados e os critérios para o teste do qui-quadrado de Pearson não foram preenchidos, foi utilizado o teste exato de Fisher-Freeman-Halton. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar medianas de variáveis contínuas com distribuição não-normal envolvendo três grupos etários

(análise de variância não-paramétrica unidirecional - ANOVA), seguida de uma análise post-hoc pelo teste de comparação múltipla de Dunn para determinar onde a diferença ocorreu entre os grupos. O nível de significância adotado em todas as análises foi fixado em 5%.

4. RESULTADOS

Todos os 847 pacientes foram divididos em três grupos etários: grupo A 39 (4%), grupo B 395 (47%) e grupo C 413 (49%). Dos 39 pacientes com LESJ do grupo A, 3 (8%) foram < 2 anos, 4 (10%) ≥ 2 e < 3 anos e 32 (82%) ≥ 3 e < 6 anos. Três pacientes com < 2 anos tiveram uma duração média da doença de 14 meses (3-18). Manifestações mucocutâneas (eritema malar, lúpus discoide, alopecia e úlceras orais) e envolvimento neuropsiquiátrico (convulsões) foram as características clínicas mais importantes na apresentação da doença. Não se observou febre com hepatoesplenomegalia nestes pacientes.

Setenta e quatro pacientes com LESJ foram analisados para níveis séricos de C1q. Deficiência congênita completa de C1q foi observada em 3/74 (4%). Setenta e dois pacientes com LESJ foram analisados quanto aos níveis séricos de C2 e C4. Deficiência de C4 foi observada em 2/72 (3%) e deficiência de C2 em 2/72 (3%). Os três pacientes com LESJ com deficiência de C1q foram do grupo A. Um paciente de LESJ com deficiência de C4 e outro com deficiência de C2 também foram do grupo A.

As comparações entre dados demográficos, manifestações clínicas e escore de atividade da doença em 847 pacientes com LESJ de acordo com os grupos etários ao diagnóstico de LESJ foram mostradas na Tabela 1. Os grupos foram semelhantes quanto ao sexo masculino (20% vs. 16% vs. 12%, $p=0,155$) e frequências de envolvimento de órgãos: nefrite (53% vs. 52% vs. 49%, $p=0,555$), envolvimento neuropsiquiátrico (36% vs. 25% vs. 24%, $p=0,236$) (Tabela 1), anemia hemolítica autoimune (19% vs. 23% vs. 19%, $p=0,237$) e trombocitopenia (11% vs. 18% vs. 14%, $p=0,264$) (Tabela 2).

A mediana do SLEDAI-2K foi alta e semelhante nos três grupos [15 (5-41) vs. 15 (0-58) vs. 14 (0-49) $p=0,831$] (Tabela 1).

As frequências de febre (78% vs. 61% vs. 47%, $p<0,0001$), hepatomegalia (42% vs. 29% vs. 14%, $p<0,0001$) e esplenomegalia (28% vs. 12% vs. 4%, $p<0,0001$) foram significativamente maiores no grupo A comparadas aos grupos B e C. Foram observadas hepatomegalia (leve a moderada) e esplenomegalia (leve a moderada) em 14/36 (39%) e 8/36 (22%) no grupo A, 109/387 (28%) e 45/387 (12%) no grupo B e 54/404 (13%) e 18/403 (4%) no grupo C, respectivamente. Foram observadas hepatomegalia e esplenomegalia maciças em 1/36 (3%) e 2/36 (5%) do grupo A, 2/387 (0,5%) e 2/387 (0,5%) do grupo B e 1/404 (0,2%) e 0/403 (0%) do grupo C, respectivamente. O lúpus discoide (13% vs. 4% vs. 4%, $p=0,020$) também foi significativamente maior no grupo A comparado aos outros dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos, manifestações clínicas e escore de atividade da doença em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com a idade no momento do diagnóstico da doença

Variáveis	Grupo A (<6 anos) n=39	Grupo B (≥6 <12anos) n=395	Grupo C (≥12 <18 anos) n=413	P
Dados demográficos				
Idade ao diagnóstico de LESJ, anos, n=847	4,25 (0,25-5,9)	10 (6-11,9)	13,8 (12-17,8)	<0,0001*
Sexo masculino, n=847	8/39 (20)	63/395 (16)	50/413 (12)	0,155
Grupos étnicos, n=825				NA
Branco	28/37 (76)	278/383 (73)	282/405 (70)	-
Afro-latino-americanos	9/37 (24)	101/383 (26)	115/405 (28)	-
Asiáticos	0/37 (0)	2/383 (0,5)	2/405 (0,5)	-
Outros/desconhecidos	0/37 (0)	2/383 (0,5)	6/405 (1,5)	-
Manifestações constitucionais, n=833	34/37 (92)	281/388 (72)	257/408 (63)	<0,0001
Febre, n=833	29/37 (78)	236/388 (61)	191/408 (47)	<0,0001
Perda de peso > 2 kg, n=819	7/36 (19)	106/382 (28)	143/401 (36)	0,017
Linfadenopatia, n=822	6/36 (17)	91/385 (24)	71/401 (18)	0,101
Hepatomegalia, n=827	15/36 (42)	111/387 (29)	55/404 (14)	<0,0001
Esplenomegalia, n=826	10/36 (28)	47/387 (12)	18/403 (4)	<0,0001
Envolvimento mucocutâneo, n=841	38/39 (97)	335/391 (86)	341/411 (83)	0,046
Rash malar, n=838	21/38 (55)	198/390 (51)	232/410 (57)	0,252
Lúpus discoide, n=840	5/38 (13)	14/390 (4)	17/412 (4)	0,020
Fotossensibilidade, n=839	13/38 (34)	161/392 (41)	209/409 (51)	0,006
Úlcera mucosa, n=841	12/39 (31)	142/391 (36)	127/411 (31)	0,250
Alopecia, n=839	9/38 (24)	111/390 (28)	140/411 (34)	0,140
Vasculite, n=841	10/37 (27)	74/393 (19)	87/411 (21)	0,417
Envolvimento mioesquelético, n=846	27/38 (71)	261/395 (66)	290/413 (70)	0,419
Artrite, n=846	27/38 (71)	253/395 (64)	288/413 (70)	0,199
Miosite, n=840	2/37 (5)	18/392(5)	14/411 (3)	0,635
Serosite, n=843	14/39 (36)	113/394 (29)	111/410 (27)	0,486
Pleurite, n=843	8/38 (21)	69/394 (17)	71/411 (17)	0,842
Pericardite, n=842	11/38 (29)	81/394 (21)	74/410 (18)	0,230
Nefrite, n=819	17/32 (53)	198/378 (52)	199/409 (49)	0,555
Hematuria, n=821	13/36 (36)	169/380 (44)	183/405 (45)	0,576
Piúria, n=817	11/36 (30)	132/376 (35)	129/405 (32)	0,590
Cilindros urinários, n=819	8/36 (22)	89/377 (24)	77/406 (19)	0,281
Proteinúria > 500mg/dia, n=801	14/33 (42)	173/370 (47)	186/398 (47)	0,888
Hipertensão arterial, n=836	9/36 (25)	102/389 (26)	89/411 (22)	0,314
Insuficiência renal aguda, n=835	5/35 (14)	50/388 (13)	42/412 (10)	0,435
Insuficiência renal crônica, n=831	1/35 (3)	9/386 (2)	8/410 (2)	0,897
Envolvimento Neuropsiquiátrico, n=844	14/39 (36)	100/395 (25)	97/410 (24)	0,236
Sistema nervoso central, n=844	14/39 (36)	98/393 (25)	96/412 (23)	0,215
Sistema nervoso periférico, n=839	0/37 (0)	5/389 (1)	3/413 (0,7)	NA
Alterações visuais, n=838	0/37 (0)	8/389 (2)	6/412 (1)	NA
Trombose autoimune (SAAF), n=781	0/35 (0)	6/357 (2)	9/389 (2)	NA
Escore de atividade da doença				
SLEDAI-2K, n=777	15 (5-41)	15 (0-58)	14 (0-49)	0,831
SLEDAI-2K ≥ 8, n=777	31/34 (91)	310/358 (87)	326/385 (85)	0,498
Hospitalização ao diagnóstico, n=843	12/39 (31)	155/392 (39)	151/412 (37)	0,459

Resultados são apresentados em n (%) e mediana (variação), SAAF – síndrome antifosfolípide; SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, NA – não aplicável para realização do teste χ^2 - quadrado de Pearson. *Análise post-hoc por teste de comparação múltipla de Dunn mostrou diferença significativa entre todos os grupos etários no momento do diagnóstico de LESJ ($p<0,001$).

Por outro lado, as frequências de perda de peso acima de 2 kg (19% vs. 28% vs. 36%, $p=0,017$) e fotossensibilidade (34% vs. 41% vs. 51%, $p=0,006$) foram significativamente menores no grupo A em comparação com os grupos B e C (Tabela 1). Ao diagnóstico, 318/843 (38%) dos pacientes com LESJ foram hospitalizados e 525/843 (62%) foram atendidos no ambulatório. A frequência de hospitalização foi semelhante entre as três faixas etárias estudadas (31% vs. 39% vs. 37%, $p=0,459$, Tabela 1).

Alterações hematológicas gerais (14% vs. 27% vs. 63%, $p<0,0001$), leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ (14% vs. 25% vs. 30%, $p=0,048$) e linfopenia $< 1.500/\text{mm}^3$ (22% vs. 41% vs. 47%, $p=0,011$) foram significativamente inferiores no grupo A em comparação com os grupos B e C. As frequências de proteínas de fase aguda elevada, baixos níveis de complemento e autoanticorpos foram semelhantes nos três grupos analisados ($p>0,05$, Tabela 2).

Tabela 2 – Alterações hematológicas, proteínas de fase aguda, níveis de complemento e autoanticorpos em 847 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com a idade no momento do diagnóstico da doença

Variáveis	Grupo A (<6 anos) n=39	Grupo B (≥6 <12 anos) n=395	Grupo C (≥12 <18 anos) n=413	P
Alterações hematológicas, n=832	5/36 (14)	103/385 (27)	258/411 (63)	<0,0001
Anemia hemolítica, n=827	7/36 (19)	90/383 (23)	76/408 (19)	0,237
Leucopenia <4.000/mm ³ , n=832	5/36 (14)	96/385 (25)	124/411 (30)	0,048
Linfopenia <1.500/mm ³ , n=830	8/36 (22)	158/384 (41)	191/410 (47)	0,011
Trombocitopenia <100.000/mm ³ , n=830	4/36 (11)	68/385 (18)	57/409 (14)	0,264
Proteínas de fase aguda				
VHS (mm/1 st /hora), n=714	49 (2-123)	51 (1-142)	50 (0-160)	0,817
PCR (mg/dL), n=511	1,0 (0-144)	2,0 (0-413)	2,0 (0-198)	0,369
Níveis de complemento				
C3 baixo, n=610	15/29 (52)	164/277 (59)	204/304 (67)	0,065
C4 baixo, n=599	16/25 (64)	163/274 (59)	190/300 (63)	0,619
CH50 baixo, n=162	7/10 (70)	50/76 (66)	51/76 (67)	0,959
Autoanticorpos				
Anticorpo antinuclear (ANA), n=834	38/38 (100)	381/386 (99)	407/410 (99)	NA
Anti-dsDNA, n=798	20/33 (61)	261/370 (70)	274/395 (70)	0,491
Anti-Sm, n=647	12/28 (43)	106/281 (38)	115/338 (34)	0,471
Anti-RNP, n=609	8/26 (31)	66/263 (25)	82/320 (26)	0,819
Anti SSA/Ro, n=593	12/28 (43)	77/253 (31)	98/312 (31)	0,405
Anti SSB/La, n=578	6/27 (22)	34/246 (14)	40/305 (13)	0,422
Anticoagulante lúpico, n=413	1/11 (9)	34/189 (18)	30/213 (14)	NA
Anticardiolipina IgG, n=495	6/19 (32)	65/224 (29)	63/252 (25)	0,572
Anticardiolipina IgM, n=496	7/20 (35)	54/223 (24)	51/253 (20)	0,236
Anti-P ribossomal (anti-P), n=121	0/3 (0)	10/41 (24)	24/77 (31)	0,555*

Resultados são apresentados em n (%) e mediana (variação), VHS – velocidade de hemossedimentação, PCR – proteína C reativa, NA – não aplicável para realização do teste χ^2 - quadrado de Pearson, *teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo multicêntrico identificou que a apresentação inicial de LESJ possuía algumas apresentações clínicas e laboratoriais distintas em grupos etários. Os pacientes com LESJ de início precoce foram caracterizados por hepatoesplenomegalia febril e lúpus discoide. Pacientes com LESJ de início tardio foram caracterizados por maior perda de peso, fotossensibilidade e alterações hematológicas (leucopenia ou linfopenia).

Um extenso protocolo padronizado (com todas definições para parâmetros clínicos e de atividade da doença) foi um ponto relevante para esta pesquisa. Uma expressiva população de LESJ acompanhada em 10 serviços de reumatologia pediátrica do estado de São Paulo e que incluiu um número significativo de um raro grupo de LESJ (com início precoce da doença) foi também um ponto positivo deste estudo⁹⁻¹¹. Entretanto, a principal fraqueza deste estudo foi o desenho retrospectivo, porém os dados faltantes dos prontuários de alguns casos não pareceram afetar os resultados finais do estudo.

LESJ raramente ocorre antes dos 5 anos de idade, particularmente abaixo dos 2 anos⁸⁻¹⁰. Demonstrou-se pela primeira vez no presente estudo que o lúpus discoide foi uma característica distinta de pacientes com LESJ de início precoce com maior frequência em relação a crianças e adolescentes em idade escolar. Esse foi um achado inesperado no diagnóstico, uma vez que o lúpus discoide é uma manifestação crônica e evolutiva da doença²⁻⁴. De fato, a maioria dos estudos prévios relacionados à idade ao diagnóstico da doença não evidenciou essa manifestação no início da doença⁹⁻¹².

A presença de febre e envolvimento reticuloendotelial no momento do diagnóstico foi outro achado relevante de LESJ de início precoce. Estudo

anterior também relatou esses achados em pacientes chineses⁹. No entanto esta manifestação não foi observada em pacientes da Itália e de Taiwan¹⁰⁻¹³. Assim como doenças metabólicas, infecciosas, tumores e outras doenças autoimunes e autoinflamatórias, o LESJ é um importante diagnóstico diferencial de doenças que apresentam-se com hepatoesplenomegalia febril.

Conforme relatado anteriormente¹, este estudo confirmou uma forte associação entre LESJ de início precoce e deficiências de complemento. Estas deficiências de complemento podem resultar em casos mais graves, maior dano cumulativo da doença e cursos evolutivos crônicos.

A maioria dos estudos relatou que o LESJ começa predominantemente em adolescentes do sexo feminino^{2,5}, provavelmente devido à influência hormonal estrogênica¹, assim como observado no presente estudo. Neste estudo, quase a metade de todos os pacientes apresentou a doença durante a adolescência. Este grupo teve uma maior frequência de envolvimento constitucional, cutâneos e hematológicos. Neste estudo, a linfopenia foi mais frequente em adolescentes em comparação com pacientes mais jovens, conforme também relatado em pacientes chineses com LESJ¹³.

O LESJ de início precoce apresentou-se diferentemente do LESJ de início na adolescência¹⁰. O grupo intermediário (escolar) parece ser um grupo de transição, sem características clínicas e laboratoriais distintas quando comparado com os outros dois grupos.

A característica principal do LESJ é a produção de múltiplos autoanticorpos dirigidos contra histonas, não-histonas, proteínas ligantes de RNA, proteínas citoplasmáticas e nucleares². Um aspecto interessante deste estudo foi que o perfil de todos autoanticorpos não foi diferente nos três grupos

etários avaliados, incluindo a frequência previamente não relatada em outros estudos dos anticorpos anti-proteína P ribossomal⁹⁻¹³.

Os pacientes com LESJ no estudo tinham uma doença multissistêmica com altas frequências de envolvimento de órgãos/sistemas e valores elevados de SLEDAI-2K ao diagnóstico nos três grupos etários. Os pacientes com início precoce foram caracterizados por febre com hepatoesplenomegalia e lúpus discoide. Por sua vez, adolescentes apresentaram perda de peso, fotossensibilidade e leucopenia/linfopenia.

Futuros estudos longitudinais na América Latina de coorte de inepção serão necessários para avaliar as manifestações iniciais, assim como cursos evolutivos, prognóstico, mortalidade e tratamento do LESJ em três diferentes faixas etárias. Adicionalmente, pesquisas avaliando imunogenética destes pacientes também deverão ser realizadas.

6. CONCLUSÕES

1. Início precoce do LESJ foi raro, particularmente abaixo de 2 anos de idade, manifestando-se ao diagnóstico com hepatoesplenomegalia febril e lúpus discoide;
2. Início do LESJ em idade escolar foi frequente e sem manifestações clínicas e alterações laboratoriais peculiares;
3. Início do LESJ na adolescência foi frequente manifestando-se ao diagnóstico com perda de peso, fotossensibilidade e leucopenia ou linfopenia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012;64:1787-93.
2. Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:443-67.
3. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E *et al.* Initial presentation of childhood onset systemic lupus erythmatousus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-53.
4. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, *et al.* Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology* (Oxford) 2014;53:1504-12.
5. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:345-64.
6. Abdwani R, Rizvi SG, El-Nour I. Childhood systemic lupus erythematosus in Sultanate of Oman: demographics and clinical analysis. *Lupus* 2008;17:683-6.
7. Zulian F, Pluchinotta F, Martini G, Da Dalt L, Zacchello G. Severe clinical course of systemic lupus erythematosus in the first year of life. *Lupus* 2008 17:780-6.
8. Hedrich CM, Zappel H, Straub S *et al.* Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. *Clin Rheumatol* 2011;30:275-83.
9. Zhu J, Wu F, Huang X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. *Rheumatol*

- Int* 2013;33:111-5.
- 10.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;16:550-5.
 - 11.Descloux E, Durieu I, Cochat P *et al.* Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009;48:779-84.
 - 12.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;20:952-9.
 - 13.Chiang LL, Lin YT, Chan HY, Chiang BL. Differential manifestations of prepubescent, pubescent and postpubescent pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 96 Chinese children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10:12.
 - 14.Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
 - 15.Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
 - 16.American College of Rheumatology Ad Hoc committee on neuropsychiatric Lupus Syndromes: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
 - 17.Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry:

- the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009;18:894-9.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
19. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002;23:47-60.
20. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL *et al.* Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International* 2007;71:1028-35.
21. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
22. Brandt JT, Triplett DA, Alving B *et al.* Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
23. Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, *et al.* Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2011;20:1275-84.