

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO BOLHOSO: RELATO DE CASO

BULLOUS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CASE REPORT

GABRIELA HERINGER ALMEIDA^{1*}, GIOVANNA DOS SANTOS FLORA¹, LETÍCIA ARAÚJO MACHADO¹, SÉRGIO ALVIM LEITE²

1. Acadêmicas do curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Unifacig – Manhuaçu, Minas Gerais; 2. Médico Cirurgião Vascular, Doutor pela Universidade Federal de Juiz de Fora e Professor de Anatomia Humana do curso de Medicina da Faculdade Univértix - Matipó, Minas Gerais.

*Rua Aparício Caldeira, 180, apartamento 402, Bairro Pinheiro, Manhuaçu, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36902108. gabrielaheringer97@gmail.com

Recebido em 26/06/2020. Aceito para publicação em 30/07/2020.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso é uma manifestação lúpica rara cuja incidência é menor que 0,2 caso por milhão/ ano. Essa patologia tem como principal manifestação as lesões cutâneas, estas apresentando características clínicas e imunopatológicas próprias, sendo relacionada aos anticorpos contra o domínio não colagenoso do colágeno VII. Apresentou-se um relato de caso de uma paciente do sexo feminino cuja hipótese diagnóstica inicial consistia em vasculite lúpica, no entanto após a realização da biópsia de pele e a imunofluorescência, foi possível confirmar o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB). O tratamento do LES é realizado com difosfato de cloroquina e com prednisona. Já quando o paciente abre o quadro de LESB é necessário administrar a dapsona.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus Eritematoso Sistêmico; vasculite; dermatopatias vesiculobolhosas; diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

Bullous systemic lupus erythematosus is a rare lupus manifestation whose incidence is less than 0.2 cases per million / year. This pathology has as main manifestation skin lesions, these has their own clinical and immunopathological characteristics, related autoantibodies against non-collagen domain of type VII collagen. We report a case of a female patient whose initial diagnosis consists of lupus vasculitis, however after performing a skin biopsy and immunofluorescence, it was possible to confirm the diagnosis of bullous systemic lupus erythematosus (SLE). The treatment of SLE is performed with chloroquine diffraction and with prednisone. When the patient opens the LESB condition, it is necessary to administer Dapsona.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; Vasculitis; vesiculobullous skin diseases; differential diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica e de natureza autoimune que ocorre em consequência a danos teciduais causados pelo sistema imune. Pode manifestar afetando a pele, o rim, o sistema nervoso central, o sistema cardiovascular, as serosas e os sistemas hematológicos e imune. A patogênese da doença é compreendida pela produção de autoanticorpos que possuem múltiplas especificidades¹.

Sabe-se que os imunocomplexos, assim como as células do sistema imune e mediadores solúveis, promovem inflamação e dano tecidual. Além disso, o desenvolvimento da doença está ligado a predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos².

O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB) é um subtipo raro do lúpus eritematoso sistêmico (LES) em que durante a evolução deste haverá um surto pruriginoso de bolhas, ou seja, em um momento da doença o sistema imune ataca o colágeno 7 gerando as bolhas pruriginosas. O LESB tem ocorrência predominante em mulheres jovens de 15 a 44 anos e prevalência 2,3 vezes mais frequente em afro-americanos, do que na população de etnia branca³.

Em geral, caracteriza-se por erupção cutânea vesículo-bolhosa, com ou sem prurido, e acometem preferencialmente tronco e região supraclavicular, mas também podem acometer áreas não foto expostas. As bolhas podem ser grandes e tensas, como o penfigoide bolhoso, ou pequenas e agrupadas, semelhantes à dermatite herpetiforme⁴.

No exame histopatológico, há bolhas subepidérmicas ricas em polimorfonucleares com predomínio de neutrófilos, os eosinófilos costumam estar presentes o que explica o prurido no paciente. Do ponto de vista imunológico há o depósito linear de diversos anticorpos na zona lúpica principalmente IgG, IgA e C3³.

É importante ressaltar que durante a abordagem terapêutica inicial do paciente diagnosticado com a patologia, algumas questões são de fundamental importância na conduta médica, como a educação, ou seja, esclarecer o paciente quanto à evolução do quadro,

aos riscos e ao tratamento⁴.

Também é necessária a realização do apoio psicológico, assim como a indicação de bons hábitos de vida, como a realização de atividade física e boa alimentação. Ademais, é importante a orientação quanto à manutenção da proteção contra radiação ultravioleta. Assim como, evitar tabagismo, pois este diminui a eficácia dos antimaláricos, o que favorecerá a manutenção ou a piora das lesões cutâneas. Ou seja, será realizada uma abordagem multidisciplinar com o paciente⁵.

O presente artigo tem como objetivo relatar um caso de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB) com concomitante acometimento vascular, tendo a vasculite lúpica como principal diagnóstico diferencial, além de discutir sobre as manifestações clínicas e os métodos diagnósticos e terapêuticos utilizados no LESB.

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 25 anos, com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) há anos, conforme a ARA - critérios do *American College of Rheumatology* (ACR). Em uso regular de difosfato de cloroquina 250 mg/dia e prednisona 5 mg/dia. Compareceu à consulta com lesões eritematosas e descamativas em áreas foto expostas, com prurido e dor local que evoluíram com lesões bolhosas, hiperemiadas e descamativas em membros inferiores (Figuras 1 e 2), ademais, evidenciava o início de uma gangrena em pé esquerdo.

Inicialmente, por se tratar de lesões bolhosas, pensou-se como diagnóstico diferencial um desenvolvimento da vasculite lúpica, uma vez que a paciente já possuía o diagnóstico de LES. Ademais, outro diagnóstico diferencial que evidenciou-se, foi o pênfigo vulgar, uma vez que se trata também de uma patologia que cursa com formação de bolhas.

Na avaliação laboratorial evidenciou discreta anemia e linfopenia, com plaquetas normais e sem alterações na análise do sangue periférico, foi realizada a Prova de Função Hepática e Renal, sem alteração. Além de desidrogenase láctica, ácido úrico, C3 e C4 normais. Nos exames imunológicos, Anti-DNA: 1:80. Perfil ENA negativo. Parcial de urina sem alterações.

Foi feita a biópsia de pele, constatando infiltrado inflamatório linfocitário na interface derme/epiderme e perivascular da derme. A imunofluorescência direta apresentou IgG positivo em grau moderado, granular, denso e contínuo na zona da membrana basal. Com esses dados da biópsia de pele e a imunofluorescência, foi possível confirmar o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB), sendo considerado uma progressão rara do LES que a paciente já possuía.

Foi mantida prednisona 60 mg/dia e iniciada antibioticoterapia de amplo espectro como tratamento inicial. Durante a hospitalização, houve discreta progressão das lesões dos membros inferiores e acometimento de mucosa oral (Figuras 1 e 2).



Figura 1. Lesão bolhosa em membro inferior esquerdo.



Figura 2. Lesões bolhosas em membro inferior esquerdo.

Mantida a dose alta de corticoide, com melhora gradativa do quadro cutâneo. Após dois meses, iniciou-se diminuição gradual da dose da prednisona. A paciente foi acompanhada ambulatorialmente, sem retorno dos sintomas cutâneos, restando apenas cicatrizes hipercrômicas e hipocrômicas em membros superiores e tronco.

3. DISCUSSÃO

Sabe-se que o Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso (LESB) é uma forma rara de acometimento cutâneo no LES, com incidência menor que 0,2 caso por milhão/ano¹⁰. O quadro clínico apresenta-se com vesículas ou bolhas de conteúdo seroso ou hemorrágico, e pode ser tanto em áreas expostas quanto não expostas ao sol, e possuem duas classificações, específicas ou não específicas, de acordo com a avaliação histológica e morfológica. Podem estar acompanhadas de prurido discreto a grave e afetar as mucosas. As bolhas podem evoluir sem deixar cicatrizes, ou com cicatrizes hipopigmentadas ou hiperpigmentadas⁶.

Acredita-se que a patologia do LESB esteja relacionada aos anticorpos contra o domínio não colagenoso do colágeno VII⁷. Além disso, é notado por meio de exames como a imunofluorescência e o Salt Split Skin o depósito de diversos anticorpos como o IgG, IgA, IgM e C3 na zona lúpica, esta um complemento da zona basal. Sendo que o depósito pode ser predominantemente linear ou, com menor frequência, granuloso⁸.

É proposto que as imunoglobulinas bloqueiem a ligação entre a membrana basal e as papilas da derme

através da ativação do complemento, recrutamento e ativação de neutrófilos, levando a formação da bolha subepidérmica nas papilas dérmicas. Alguns casos apresentam vasculite leucocitoclástica e extravasamento de hemácias⁹.

Ademais, é necessário observar que não existe, necessariamente, correlação entre a presença do lúpus eritematoso sistêmico bolhoso com a atividade do lúpus sistêmico, ou seja, o lúpus sistêmico pode estar controlado e, mesmo assim, surgirem as erupções bolhosas. Também é importante ressaltar que os quadros, tanto de LES como o de LESB podem abrir concomitantemente^{10,12}.

O diagnóstico do LES, que é considerado uma doença crônica autoimune, é feito de acordo com os critérios de classificação revisados pelo American College of Rheumatology, se fundamenta na presença de, pelo menos, quatro dos 11 critérios (Quadro 1)¹¹.

Quadro 1. Critérios de classificação de LES do American College of Rheumatology.

Fonte: Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, *et al.* Rev. Brasileira de Reumatologia 2008; 48 (4): 196-207.

O diagnóstico também pode ser feito associando os seguintes achados: achado clínicos, critérios do ARC, imunofluorescência indireta negativa ou positiva para

Eritema malar	Lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
Lesão discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões policulares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
Serosite	Pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente (>0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
Alterações neurológicas	Convulsão (na ausência de outra coisa) ou psicose (na ausência de outra causa).
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm ³ na ausência de outra causa).
Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNA nativo ou anti- Σ m ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
Anticorpos antinucleares	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

autoanticorpos na zona da membrana basal e imunofluorescência direta revelando IgG e/ou IgM e

IgA na zona de membrana basal. Ademais, a detecção do autoanticorpo que atua contra o colágeno VII também pode ser útil. Também, o uso do método ELISA para detectar anticorpos contra o NC1 e NC2 do colágeno VII demonstraram eficácia¹².

Também serão feitos exames a fim de realizar diagnósticos diferenciais, sendo estes a biópsia, a imunofluorescência e o salt split skin¹¹.

O padrão clássico da vasculite cutânea de pequenos vasos é a vasculite leucocitoclástica que se dá pela deposição de imunocomplexos nas vênulas pós-capilares da derme. A pele é frequentemente o único órgão afetado, com a evolução da doença as lesões podem variar quanto ao tamanho, tornando-se papulosas, vesiculares, bolhosas, pustulosas ou ulceradas¹³.

O tratamento do LES é realizado com difosfato de cloroquina, da classe dos antimaláricos, e com prednisona, da classe dos corticosteroides. Já quando o paciente abre o quadro de LESB é necessário administrar Dapsona, um antibiótico da classe das sulfonas, os pacientes respondem dramaticamente, com interrupção da formação de novas bolhas em um a dois dias e cicatrização das lesões existentes em poucos dias¹¹.

O dapsona é considerada o tratamento de primeira linha no LESB, indicando boas respostas. Portanto, pode apresentar alguns efeitos adversos, como anemia, hepatite e hipersensibilidade¹².

Quando há acometimento dermatológico extensivo é indicado o uso de esteróides, como a ciclosporina, azatioprina e metotrexato, sendo o rituximabe eficaz em casos refratários. As imunoglobulinas intravenosas têm sido menos relatadas nos estudos atuais¹².

As lesões vesico-bolhosas do LESB apresentam características clínicas e imunopatológicas distintas e fazem parte de uma gama de diagnóstico diferencial de inúmeras patologias bolhosas, dentre elas a Epidermólise Bolhosa Adquirida (EBA), o que as diferencia é o local para onde os anticorpos se direcionam contra o colágeno 7 gerando fenótipo clínico diferente, e normalmente as bolhas evoluem em local que houve trauma e evoluem para cicatrizes com aparecimento de milha. No âmbito histológico o padrão de imunofluorescência da EBA é igual a de outros penfigoides, mas pode ocorrer o depósito de outros imunorreagentes e fica idêntico ao lúpus bolhoso, o que irá diferenciar é a realização do Salt Split Skin e a clínica do paciente⁵.

4. CONCLUSÃO

Por tudo isso, nota-se que o LESB é uma doença de baixa incidência, sendo, normalmente, uma das complicações do LES, um quadro crônico e multissistêmico. Havendo o acúmulo de imunoglobulinas na zona da membrana basal, levando ao desenvolvimento das bolhas subepidérmicas nas papilas dérmicas. Além disso, vê-se que para o fechamento do diagnóstico é necessária a realização de exames laboratoriais, como a biópsia, a

imunofluorescência e o mais específico deles, o Salt Split Skin.

O tratamento deve ser individualizado para cada paciente e deve considerar órgãos ou os sistemas acometidos. Logo, baseando-se nos diversos impactos que a doença em questão gera na vida do paciente, será necessária uma abordagem terapêutica multidisciplinar com orientação sobre o tratamento, a evolução da doença e a necessidade de se proteger contra as radiações ultravioleta, além de fornecer apoio psicológico, instruir quanto à realização de atividade física e dieta, evitar o tabagismo e manter o controle rigoroso da glicemia e da hipertensão arterial.

I. An. Bras. Dermatol 2007 [cited 2020 June 19]; 82(5):387-406.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Rodrigues DD, Do Nascimento EC, Carvalho LL, *et al.* Diagnóstico Clínico E Laboratorial Do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista de Patologia do Tocantins* 2017; 4(2): 15-20.
- [2] Brasileiro JL, Mendes AGVC, Chen J, *et al.* Vasculite leucocitoclástica crônica: relato de um caso e revisão bibliográfica. *J Vasc Br, Birmingham* 2004; 3(4):392-396.
- [3] De Risi-Pugliese T, Aubart FC, Haroche J, *et al.* Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 new cases and a literature review of 118 cases. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2018; 48 (1):83-89.
- [4] Rocha ACNDC. Frequência das lesões cutâneas no lúpus eritematoso sistêmico 2017.
- [5] Aleixo GLDS, Sousa ACD, Silva GDM. Abordagem clínica, laboratorial e terapêutica sobre lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão da literatura 2018.
- [6] Cato EE, Lima ADS, Pontes ALL, *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso associado à nefrite lúpica: relato de dois casos. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2007; 82(1):57-61.
- [7] Anyanwu CO, Ang CC, Werth VP. Oral mucosal involvement in bullous lupus. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65(10):2622.
- [8] Cavalcante EDOR. Desenvolvimento de uma técnica imunoenzimática (ELISA) quantitativa para a pesquisa de anticorpos Ig G anti-DNA nativo (DNAds) no lúpus eritematoso sistêmico 2017.
- [9] Santos CED, Velho PHI, Marques FM, *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso em gestante: relato de caso. *Rev Brasileira de Reumatologia* 2013; 53(5):438-440.
- [10] Barbosa WS, Rodarte CM, Guerra JG, *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: diagnóstico diferencial com dermatite herpetiforme. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011; 86(4):92-95.
- [11] Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, *et al.* Consenso de lupus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2008; 48 (4):196-207.
- [12] Odonwodo A, Vashisht P. Bullous Systemic Lupus Erythematosus (BSLE). StatPearls Publishing 2020. [acesso 14 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557445/?report=reader#!po=22.7273>.
- [13] Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, Criado PR, Sotto MN. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos - Parte