

ASPECTOS CLÍNICOS DO LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO

CESAR COSTA *

O autor faz uma revisão dos conhecimentos atuais sobre Imunologia Clínica do Lupus Eritematoso Sistêmico; procura ressaltar os parâmetros imunológicos úteis para o diagnóstico e para a monitorização da atividade da doença.

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), integrante do grupo heterogêneo das chamadas «Doenças Difusas do Colágeno», é uma entidade patológica de etiologia desconhecida que atinge, predominantemente, mulheres jovens; é multissistêmica, polimorfa e evolui com fases de exacerbação e remissão; sua gravidade é variável e depende da localização e intensidade das lesões lúpicas; cerca de 40 a 50% dos pacientes evoluem para o êxito letal num período de 10 anos.

Incontáveis têm sido, nos últimos anos, os estudos clínicos-imunológicos feitos em portadores de LES. O presente trabalho visa, basicamente, fornecer uma atualização sumária desses estudos, que possa ser de utilidade ao Internista em sua tarefa de compreender, diagnosticar e tratar seus pacientes lúpicos.

— Noções Preliminares

Está hoje estabelecido (16) que o organismo possui um mecanismo fisiológico de regulação da autoimunidade; ele é constituído por células capazes de reconhecer autoantígenos e de induzir respostas autoimunes do tipo humoral ou celular; daí decorre que indivíduos normais possuem autoanticorpos fisiológicos.

O soro de pacientes lúpicos contém um número enorme de autoanticorpos diferentes, em quantidade ou em qualidade, daqueles presentes em sôros de indivíduos normais (2,8); são anticorpos contra constituintes nucleares, em especial o DNA; contra constituintes citoplasmáticos como mitocôndrias e microssomas; contra fatores de coagulação, leucócitos, eritrócitos, plaquetas, RNA, etc.. Acredita-se que a maioria dos antígenos são de origem endógena mas não está afastada a possibilidade de que alguns sejam exógenos (5,15,17). É interessante observar, neste contexto, que títulos elevados de anticorpos antivírus e que estruturas microtubulares intracitoplasmáticas, semelhantes a vírus, têm

* Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia da UFRGS. Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

sido encontradas em pacientes com LES; adicionalmente, existem em animais duas doenças virais espontâneas (doenças do camundongo negro da Nova Zelândia e da marta das Aleutas) cujas manifestações muito se assemelham às do LES humano.

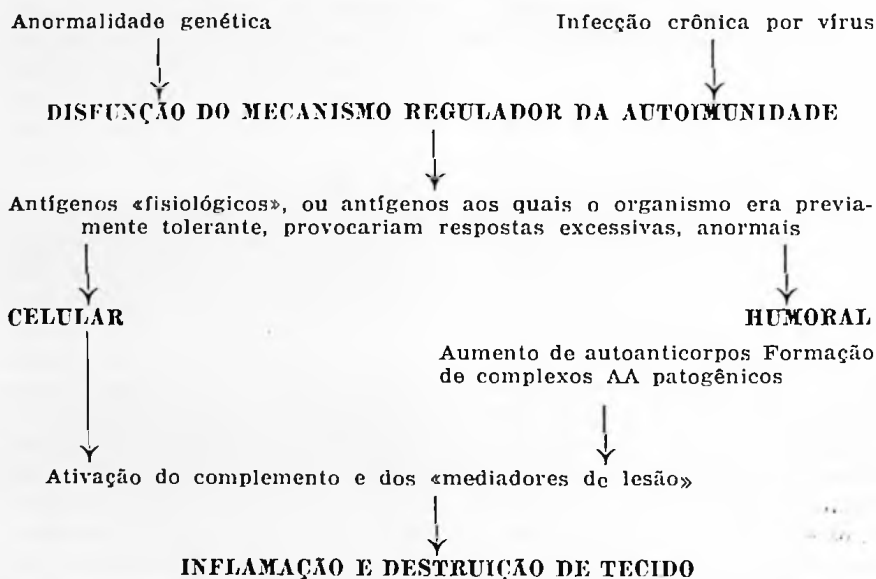
Finalmente, fatores genéticos têm sido apontados como predisponentes

ou contribuidores na gênese do LES (diátese lúpica): ocorrência de vários casos em sua mesma família ou em gêmeos idênticos (3,9).

Procurando integrar elementos imunológicos, virais e genéticos na patogenia do LES, Decker et al (3) formularam uma hipótese que, de maneira simplificada, é exposta no Quadro I

QUADRO I

HIPÓTESE SOBRE A ETIOPATOGENIA DO LES



O LES é, pois, uma doença de hipersensibilidade do tipo III de Gell e Coombs (8). Os complexos AA solúveis, patogênicos, ativam o sistema do complemento e põem em ação os chamados «mediadores de lesão» (aminas

vaso-ativas, cininas, prostaglandinas, leucócitos, monócitos, macrófagos, fatores de coagulação intravascular etc). que resultam em inflamação imunológica e destruição de tecidos.

— **Parâmetros** — em especial imunológicos, usados no diagnóstico e na monitorização do LES.

Na prática clínica, vários são tais parâmetros:

— **Sintomas e sinais** — emagrecimento, hipertermia, artralgias, poliartrite, eritema facial em vespertilio ou lupus discóide, alopecia, fotosensibilidade, fenômeno de Raynaud, polioserosite, úlceras orais ou nasais, sinais neurológicos focais e/ou convulsões, comportamento psicótico, etc.

— **Exames subsidiários** — em especial imunológicos — anticorpos antinucleares, complemento, células LE e outros.

— **Exame histopatológico** — em especial os achados vistos em material obtido por punção biópsia de rim, sob microscopia de luz e imunofluorescente.

Anticorpos antinucleares-A Tabela I contém os principais anticorpos antinucleares estudados em casos de LES; ela permite que se conclua que tais

pacientes possuem em seus sôros um número grande e heterogêneo de antígenos nucleares. Tal fato decorre não só da natureza dos antígenos mas também da seletividade e sensibilidade das técnicas de estudo empregadas.

Parece hoje evidente que o anticorpo antinuclear mais importante no LES, por sua especificidade, é o anti-DNA nativo (2). Sua determinação é feita pelo método de Farr (precipitação pelo sulfato de amônia) ou por radioimunoensaio. Em condições normais, o DNA é sabidamente um antígeno fraco; no LES, no entanto, ele induz a produção de grande quantidade de anticorpos. Estudos prospectivos (18), feitos durante períodos variáveis, revelaram que o DNA e o anti-DNA nunca aparecem juntos no sôro dos pacientes lúpicos: ou se encontra um ou se encontra outro. Este fato pode ser interpretado da seguinte maneira: em certas fases da doença formam-se complexos AA, que são depositados nos tecidos, em presença de um excesso de antígeno; noutras, formam-se complexos AA na presença de um excesso de anticorpos.

Existe um bom paralelismo entre sintomas e sinais de atividade do LES e taxas séricas de anticorpos anti-DNA; por isto, elas são utilizadas na monitorização da atividade laboratorial da doença. Para MacKay et al (11) os anticorpos anti-DNA são «a marca sorológica do Lupus» e sua determinação o índice laboratorial mais informativo. Após estudarem 50 pacientes, os autores referidos verificaram que a redução das taxas de anticorpos anti-DNA a níveis normais indica remissão da doença; raros pacientes, no entan-

TABELA I

ANTICORPOS ANTINUCLEARES NO LES

AntiDNA nativo (espiral dupla)
AntiDNA desnaturado (espiral única)
Antihistona
Antinucleoproteína (solúvel ou em partículas)
Antiglicoproteína nuclear (Antígeno Sm)
Antiantígeno nuclear extrafvel (ENA)

to, mostra-se assintomáticos («inativos») e os anticorpos antiDNA permanecem elevados; outros, inversamente, mostram evidências clínicas de atividade, apesar de níveis normais de anticorpos. Tais fatos, como é fácil compreender, criam situações difíceis quanto a decisões diagnósticas, terapêuticas e prognósticas.

Com exceção dos anticorpos antiDNA, os demais referidos na Tabela I ou não têm importância clínica ou a tem limitada ou sua utilidade não foi ainda estabelecida. Notman et al (13) recentemente publicaram um trabalho sobre a prevalência dos diferentes anticorpos antinucleares em pacientes com LES, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica progressiva, dermatomiosite e doenças mistas do tecido conjuntivo; concluíram, entre outras coisas, que o antígeno Sm é encontrado quase que exclusivamente em casos de LES e sugerem que seja utilizado como «marcador» desta doença.

Complemento — O complemento é ativado no LES por complexos AA patogênicos, como exposto anteriormente. Na prática clínica, as determinações das taxas de complemento hemolítico total do sêro (CH50) e da fração C3 (uma das 9 que formam o sistema do complemento) constituem índices importantes de monitorização do LES (4,7). Os níveis séricos de CH50 e C3 variam no sentido inverso dos anticorpos antiDNA: níveis baixos de complemento são encontrados na maioria dos pacientes lúpicos com doença ativa. Estudos recentes (7) têm eviden-

ciado que, nestas circunstâncias, existe um hipermetabolismo de C3, reversível com a melhora espontânea ou induzida pela corticoterapia; com relação à síntese, ela estaria normal ou diminuída. Para alguns autores, os anticorpos antiDNA são o melhor índice de atividade do LES e o complemento o melhor índice de atividade da nefropatia lúpica.

Células LE — Tais células nada mais são que neutrófilos polimorfonucleares em processo de fagocitose de material nuclear; podem ser encontradas na medula óssea ou no sangue periférico e sua formação depende de um anticorpo que reage com o DNA. Quando o sangue de um paciente com LES é incubado a 37°C, o referido anticorpo reage com os núcleos de linfócitos e os destrói; o material nuclear resultante é fagocitado e formam-se as células LE. Elas não são específicas do LES (ocorrem em cerca de 60% dos casos) pois podem ser encontradas em outras colagenoses e em doenças associadas a processos inflamatórios crônicos, como a lepra por exemplo.

Outros anticorpos — (8) — Anticorpos anticoagulantes (anti-fator VIII e IX) têm sido encontrados em pacientes lúpicos; não são clinicamente importantes pois ocorrem raramente e não se expressam por complicações hemorrágicas.

Outras alterações imunopatológicas incluem: presença de crioglobulinas, teste de Coombs positivo, reação de Wassermann falsamente positiva e

presença de fator reumatóide. Tais anormalidades, no entanto, não ocorrem na maioria dos pacientes e não têm implicações diagnósticos, prognósticas ou terapênticas

Exame Histopatológico — As alterações patológicas mais importantes e estudadas sob o ponto de vista clínico são as que ocorrem nos rins; além destas, os pacientes lúpicos apresentam necrose fibrinóide de arteríolas em vários órgãos, fibrinose peri-arteriolar no baço, placas de atrofia na epiderme, com degeneração colágena da derme em áreas expostas ao sol.

O material obtido por punção biópsia renal em portadores de LES, quando analisado pela microscopia de luz, pode revelar glomerúlos normais ou com as seguintes alterações: lesões mínimas, glomerulonefrite proliferativa, focal ou difusa, e glomerulopatia membranosa (12).

Estudos de correlação clínico-patológica têm demonstrado que:

1. Os pacientes com lesões mínimas e glomerulonefrite proliferativa focal apresentam apenas alterações urinárias e, como regra, o prognóstico é bom.
2. Os portadores de glomerulonefrite proliferativa difusa são os mais graves e apresentam alterações urinárias, síndrome nefrótica, hipertensão arterial; quase todos evoluem para uremia terminal.
3. Pacientes com glomerulopatia membranosa apresentam síndro-

me nefrótica e alguns evoluem para uremia.

Os parâmetros usados para graduar a atividade histológica das lesões lúpicas incluem: necrose fibrinóide, proliferação mesangial, endotelial ou epitelial, corpúsculos hematoxilínicos, lesões em «alça de arame», trombos hialinos, infiltração celular intersticial e lesões tubulares agudas. Existe boa correlação entre a atividade histológica e a atividade clínica da doença.

Estudos feitos com microscopia imunofluorescente têm revelado que em todas as formas histológicas acima referidas, (e mesmo em casos sem lesões à microscopia de luz) existem depósitos glomerulares e peritubulares de IgG e C3 (4). Outras imunoglobulinas e outros componentes do sistema do complemento, bem como properdina, podem também ser encontrados. Depósitos de imunoglobulinas e complemento são encontrados, também, em tecidos extra-renais como nos vasos, na membrana basal da pele e nos plexos coróides.

Testes de imunofluorescência indireta têm sido bastante empregados no estudo do LES; neles, coloca-se o soro do paciente em contato com um determinado tecido (fígado de rato é o mais usado), ocorrendo fixação de anticorpos (imunoglobulinas) do soro ao tecido em questão. A localização das tais imunoglobulinas é feita pela adição de anticorpos antiimunoglobulinas marcadas com fluoresceína. Vários padrões de localização têm sido descritos, porém seu significado clínico permanece obscuro; não se pode

ainda evidenciar um padrão específico que corresponda ao LES.

Hill et al (7) estudaram 78 biópsias renais, obtidas de 59 pacientes lúpicos, procurando estabelecer uma correlação histo e imunopatológica. As conclusões a que chegaram foram, em suma, as seguintes:

1. Os níveis séricos de anticorpos antiDNA aumentam rapidamente até o momento que as lesões renais atingem um grau moderado; se estas evoluem para estágios mais severos, os anticorpos não aumentam de maneira correlata mas permanecem em «plateau».
2. No que se refere ao complemento, as lesões renais mantêm uma relação inversa: quanto mais severas as alterações histológicas mais baixas as taxas de complemento sérico.

Concluem os autores que existe uma boa correlação entre dados imunológicos e histopatológicos renais no LES.

A partir de 1954, têm-se constatado que várias drogas de uso corrente podem induzir o aparecimento de uma síndrome clínica, laboratorial e histopatológica indistinguível do LES espontâneo (1); tais drogas são: hidralazina, procainamida, isoniazida, fenilhidantoína, mesantoína, tridione, primidona, sulfas, penicilina, tetraciclina, estreptomicina, griseofulvina, fenilbutazona, metiltiouracil, propiltiouracil, reserpina, metildopa, anticoncepcionais orais, etc.

Segundo Hahn et al (16) existem três possíveis explicações para o LES induzido: indução de fenômenos imunológicos ou tóxicos, ativação de LES

subclínico ou de uma «diátese lúpica». Os pacientes com LES hidralazina-induzido apresentam anticorpos anti-hidralazina bem como antiDNA nativo. Com relação aos anticorpos antinucleares, Perry et al (14) verificaram que seu aparecimento guarda relação direta com a atividade da acetiltransferase hepática e, como consequência, com o índice de degradação da hidralazina; verificaram, também, que 55% dos indivíduos normais são lentoacetiladores. Poder-se-ia especular que estes, por permitirem uma maior ação da droga sobre proteínas nucleares, teriam mais possibilidade de torná-las antigênicas e de desenvolver o quadro do LES induzido.

O LES induzido pode associar-se a hipocomplementenemia, é potencialmente reversível e raramente se acompanha de lesões renais importantes.

Tratamento — O tratamento do LES ativo é feito, basicamente, com corticosteróides e imunodepressores (azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, etc.). Tais drogas melhoram as manifestações clínicas da doença, atenuam ou suprimem as alterações imunológicas e prolongam a vida dos pacientes. Seus efeitos colaterais, no entanto, são numerosos e potencialmente graves. O presente artigo não tem por finalidade a abordagem da terapêutica do LES; as facetas imunológicas da mesma, no entanto, merecem alguns comentários. Os corticosteróides e os imunodepressores (10) atenuam, de maneira mais ou menos intensa conforme a droga usada, uma ou mais das etapas da resposta imunológica do organismo, ou seja, a fase de indução, a fase proliferativa e a fa-

se efetora. Além disso, possuem ação não-imunológica, em especial efeito anti-inflamatório inespecífico, mediado ou por inibição de células precursoras de granulócitos e macrófagos ou por bloqueio de componentes usuais de um processo inflamatório (por exemplo, estabilização da membrana dos lisossomos).

Uma parcela importante de pacientes com LES evoluem para insuficiência renal crônica terminal; nestas circunstâncias são tratados com métodos dialíticos e transplante renal. Recentemente, Wilson (19) analisou os resultados, bastante gratificantes,

de 60 transplantes feitos em 56 pacientes lúpicos e observou um fato curioso: não havia sinais de recorrência da doença em nenhum dos rins enxertados que foram a exames histopatológicos (necropsia ou biópsia). É possível que a terapêutica anti-rejeição seja uma explicação parcial para esse fato.

SUMMARY

The author reviews the available data on SLE clinical immunology; special emphasis is given to immunologic parameters used for diagnosis and monitorization of disease activity.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ALARCÓN-SEGOVIA, D. — Drug-induced lupus syndromes. *Mayo Clinics Proceedings*, 44(9):664-81, Sept. 1969.
2. ARANA, R. & SELIGMANN, M. — Antibodies to native and denatured deoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Clinical Investigation*, 46(11):1867-82, 1967.
3. DECKER, J. et alii — Systemic lupus erythematosus: contrasts and comparisons. *Annals of Internal Medicine*, 82(3):391-404, Mar. 1975.
4. FEARON, D. T. et alii — The functional significance of complement. In: HAMBURGER, J.; GROSNIER, J.; MAXWELL, M. H. — *Advances in Nephrology*, Chicago, Year Book Medical, 1974, cap.2, p.15-35.
5. GOODMAN, J. R. et alii — Virus-like structures in lymphocytes of patients with systemic and discoid lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 79(3):396-402, Sept. 1973.
6. HAHN, B. H. et alii — Immune responses to hydralazine and nuclear antigens in hydralazine-induced lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 76(3):365-74, Mar 1972.
7. HILL, G. S. et alii — Systemic lupus erythematosus: correlation of renal biopsies with immunologic data at the time of biopsy (abstract). *Kidney International*, 8(6):449, Dec. 1975.
8. HUGHES, G. R. V. & LACHMANN, P. J. — Systemic lupus erythematosus. In: GELL, P. G. H. & COOMBS, R. R. A. — *Clinical aspects of immunology*, 3.ed. Oxford, Blackwell, 1973, cap.40, p.1117-45.
9. LEONHARDT, T. — Family studies in systemic lupus erythematosus. *Acta Médica Scandinavica*, 176(supplement 416), 1964.

10. LERGIER, J. E. — Immunosuppressive therapy. Basic concepts and recent advances. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, 64:48-52, Mar. 1972.
11. MACKAY, I. R. — Chronic lupus erythematosus. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T. H.; BECKER, E. L. — **Glomerulonephritis**. New York, John Willey, 1972. part 2. p.1211-7.
12. MEADOWS, R. — **Renal Histopatology**. London, Oxford University, 1973.
13. NOTMAN, D. D. et alii — Proliferation of antinuclear antibodies in rheumatic diseases. *Annals of Internal Medicine*, 83(4):464-9, Oct. 1975.
14. PERRY, H. M. et alii — Relationship of acetylating enzyme to hydralazine toxicity. *Laboratory and Clinical Medicine*, 70(6):1020-1, 1967.
| Abstract |
15. PHILLIPS, P. E. — The virus hypothesis in systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 83(5):709-15, Nov. 1975.
16. STILLER, C. R. et alii — Autoimmunity: present concepts. *Annals of Internal Medicine*, 82(3):405-10, Mar. 1975.
17. TISHER, C. C. et alii — Intraendothelial inclusions in Kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 75(4):537-47, Oct. 1971.
18. TURK, J. L. — **Immunology in clinical medicine**. London, William Heinemann Medical Books, 1969.
19. WILSON, R. E. — Transplantation in patients with unusual causes of renal failure. *Clinical Nephrology*, 5(2):51-3, Feb. 1976.

CESAR COSTA

Rua Paulino Teixeira, nº 256

90.000 — Porto Alegre — RS — Brasil