

MARIA CAROLINA DE ABREU SAMPAIO MIGUELEZ

**Lúpus eritematoso na infância: estudo retrospectivo
com ênfase em suas manifestações cutâneas,
classificação e evolução**

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

Área de concentração: Dermatologia

Orientadora: Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira

São Paulo

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sampaio-Migueliz, Maria Carolina de Abreu Sampaio

Lúpus eritematoso na infância : estudo retrospectivo com ênfase em suas manifestações cutâneas, classificação e evolução / Maria Carolina de Abreu Sampaio Migueliz. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientadora: Zilda Najjar Prado de Oliveira.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso cutâneo 2.Prognóstico 3.Criança 4.Estudos retrospectivos

USP/FM/SBD-004/08

DEDICATÓRIA

Aos meus amados filhos, **Pedro e Gabriel**

Aos meus queridos avós, **Mário e Ilka**

AGRADECIMENTOS

Agradeço às pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

À **Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira**, minha orientadora, pela confiança em mim depositada, por sua extrema dedicação e valiosos ensinamentos.

À **Dra. Maria Cecília da Matta Rivitti Machado**, que muito me ensinou na área de dermatologia pediátrica, pela gentileza e auxílio na escolha do tema de minha tese e na sua elaboração.

À **Dra. Lúcia Helena Fávaro Arruda**, com quem tive o privilégio de conviver e com quem muito aprendi no âmbito pessoal e profissional, pela amizade, constante apoio e compreensão.

À **Dra. Maria Aparecida Constantino Vilela**, por me receber no seu ambulatório de colagenoses e compartilhar comigo alguns de seus queridos pacientes para a elaboração desta tese.

Ao **Dr. Vitor Manoel Silva dos Reis**, pelos esclarecimentos e auxílio na elaboração de minha tese.

À **Profa. Dra. Mirian Nacagami Sotto**, pela disponibilidade em me ajudar com as ilustrações referentes à histologia e total dedicação ao Programa de Pós-Graduação.

Aos **Drs. Artur Antonio Duarte, Ricardo Romiti e Marcello Menta Simonsen**

Nico, pelas valiosas observações feitas na fase de Qualificação deste trabalho.

Aos meus pais, **Fernando Oliveira de Abreu Sampaio e Maria Lúcia Ferrarini de**

Abreu Sampaio, pela dedicação e apoio constantes.

Ao meu marido, **Javier Miguelez**, que me incentivou a fazer esta tese.

Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 LES na infância	9
3.2 LE com lesões discóides na infância.....	15
3.3 Outras formas de LECC na infância	19
3.4 LECSA na infância	22
3.5 LES bolhoso na infância	24
3.6 Acometimento de mucosas e semimucosas no LE	28
4 MÉTODOS	30
4.1 Coleta de dados	32
4.2 Análise dos dados.....	34
5 RESULTADOS.....	35
5.1 Aspectos gerais.....	42
5.1.1 Classificação	42
5.1.2 Idade ao início do quadro	42
5.1.3 Sexo.....	43
5.1.4 Cor de pele	44
5.1.5 Tempo de seguimento	44
5.2 Casos familiares de LE.....	45

5.3 Aspectos clínicos.....	46
5.3.1 Critérios para LES.....	46
5.3.2 Manifestações cutâneas específicas	46
5.3.3 Manifestações cutâneas não específicas.....	49
5.3.4 Acometimento de mucosas e semimucosas	51
5.3.5 Fotossensibilidade	52
5.3.6 Manifestações sistêmicas	52
5.4 Exames laboratoriais	55
5.4.1 Auto-anticorpos.....	55
5.4.2 Complemento	57
5.5 Histopatologia	58
5.6 Imunofluorescência	60
6 DISCUSSÃO.....	63
6.1 Caracterização da casuística utilizada.....	64
6.1.1 LES.....	64
6.1.2 LE com lesões discóides	67
6.1.3 LP	69
6.1.4 LECSA	70
6.1.5 LES bolhoso	71
6.2 Considerações finais.....	72
7 CONCLUSÕES.....	73
8 ANEXOS.....	76
9 REFERÊNCIAS	88

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

HE	hematoxilina-eosina
IFD	imunofluorescência direta
LE	lúpus eritematoso
LES-B	lúpus eritematoso sistêmico bolhoso
LECA	lúpus eritematoso cutâneo agudo
LECC	lúpus eritematoso cutâneo crônico
LECSA	lúpus eritematoso cutâneo subagudo
LED	lúpus eritematoso discóide
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LP	lúpus profundo
PAS	ácido periódico/ reagente de Schiff

RESUMO

Sampaio-Miguel, MCA. *Lúpus eritematoso na infância: estudo retrospectivo com ênfase em suas manifestações cutâneas, classificação e evolução* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 101p.

O lúpus eritematoso foi pouco estudado na infância, principalmente nas formas cutânea crônica, subaguda e bolhosa que são infreqüentes nessa faixa etária. Este trabalho tem por objetivo estudar as diversas formas de lúpus eritematoso em crianças. Para tanto, realizamos um estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários de pacientes com lúpus eritematoso que teve início até os 16 anos de idade e que foram acompanhados na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo entre 1991 e 2006. Os pacientes incluídos tiveram o diagnóstico feito pelo quadro clínico e confirmado pela histologia cutânea de uma lesão específica. Foram observados 48 pacientes: 33 com lesões discóides, dois com lúpus profundo, quatro com lúpus eritematoso cutâneo subagudo, quatro com lúpus eritematoso cutâneo agudo sem outras lesões específicas e cinco com lúpus eritematoso bolhoso. Analisadas as características clínicas, laboratoriais, histológicas e de imunofluorescência direta. Dezenove casos preencheram critérios para lúpus eritematoso sistêmico. Houve predomínio discreto no sexo feminino. Casos familiares de lúpus eritematoso estavam presentes em 10% dos pacientes. Vinte e quatro por cento das crianças com lesões discóides preencheram critérios para lúpus eritematoso sistêmico, sendo que 75% apresentavam lesões generalizadas. No lúpus eritematoso sistêmico, as manifestações mais freqüentes foram: cutânea, articular e renal. A glomerulonefrite proliferativa difusa foi a forma mais freqüente de nefrite. Foram observadas alterações hematológicas no limite inferior ou abaixo das taxas relatadas na literatura. Acometimento neurológico ocorreu em 68%. Acometimento cardíaco, pulmonar e do sistema digestivo foram pouco freqüentes. O FAN estava positivo em 95% dos casos e o anticorpo anticardiolipina estava presente em 21%. Dois dos quatro pacientes com lúpus eritematoso cutâneo subagudo preencheram critérios para lúpus eritematoso sistêmico e apresentaram convulsões e nefrite, sendo que um necessitou de transplante renal. Todos referiam fotossensibilidade e o anticorpo anti-Ro estava presente em três dos quatro casos. Todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico bolhoso preencheram critérios para lúpus eritematoso sistêmico com acometimento renal e baixos níveis de complemento. Nenhum dos dois pacientes com lúpus profundo apresentou critérios para lúpus eritematoso sistêmico. Ambos apresentavam quadro disseminado com histologia típica. O quadro histológico nos demais casos também foi característico e a IgM foi o imunodépósito mais freqüente à imunofluorescência direta. A coloração de PAS (ácido periódico/reagente de Schiff) mostrou espessamento da membrana basal em 37 dos 40 casos estudados. Concluímos que o lúpus eritematoso da infância é semelhante ao do adulto, porém apresenta algumas peculiaridades como menor predomínio no sexo feminino, alta taxa de história familiar de lúpus eritematoso e maior associação com lúpus eritematoso sistêmico nas crianças com lesões discóides. Crianças com lúpus eritematoso cutâneo subagudo e critérios para lúpus eritematoso sistêmico tiveram acometimento sistêmico grave. O acometimento renal foi freqüente nas crianças com lúpus eritematoso sistêmico bolhoso.

Descritores: lúpus eritematoso cutâneo, prognóstico, criança, estudos retrospectivos

SUMMARY

Sampaio-Miguel, MCA. *Childhood lupus erythematosus: retrospective study with emphasis on cutaneous findings, classification and evolution* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 101p.

Lupus erythematosus was not well studied in childhood, especially in its chronic cutaneous, subacute and bullous forms that are uncommon at this age group. The present work aims to study the various forms of childhood lupus erythematosus. We retrospectively studied through medical records patients with lupus erythematosus whose disease had started until 16 years of age who were followed at Dermatology Division of Hospital das Clínicas of University of São Paulo between 1991 and 2006. The patients included had the diagnosis established on clinical grounds and confirmed by histological examination of a specific lesion. We found 48 patients: 33 with discoid lesions, two with lupus profundus, four with subacute cutaneous lupus erythematosus, four with acute cutaneous lupus erythematosus without other specific lesion and five with bullous lupus erythematosus. We analyzed the clinical, laboratorial, histological and direct immunofluorescence findings. Nineteen cases fulfilled the criteria for systemic lupus erythematosus. There was a slight female predominance. Familiar history of lupus erythematosus was present in 10% of cases. Twenty four percent of children with discoid lesions fulfilled the criteria for systemic lupus erythematosus and 75% showed disseminated lesions. The most frequent clinical manifestations in systemic lupus erythematosus were cutaneous, articular and renal. Diffuse proliferative glomerulonephritis was the most frequent form of nephritis. Hematological involvement was below or in the bottom of normal limits reported in the literature. Neuropsychiatric disease occurred in 68% of patients. Cardiac, pulmonary and gastrointestinal involvement was not frequent. ANA was positive in 95% of cases and anticardiolipin antibodies were present in 21%. Two of four subacute cutaneous lupus erythematosus patients fulfilled the criteria for systemic lupus erythematosus and had convulsions and nephritis; one of them was submitted to renal transplantation. All of them referred photosensitivity and anti-Ro was present in three of four cases. All patients with bullous lupus erythematosus fulfilled the criteria for systemic lupus erythematosus and presented renal involvement and low complement levels. None of the two patients with lupus profundus fulfilled the criteria for systemic lupus erythematosus. Both had disseminated lesions and typical histology. Histological examination was also characteristic in the other cases and IgM was the most frequent immunodeposit at direct immunofluorescence. PAS staining showed thickening of basement membrane in 37 of 40 cases studied. To conclude, childhood lupus erythematosus is similar to adult lupus erythematosus, however shows some peculiarities as lower female predominance, high proportion of familiar history of lupus erythematosus and greater association with systemic lupus erythematosus in children with discoid lesions. Children with subacute cutaneous lupus erythematosus and criteria for systemic lupus erythematosus had severe systemic involvement. Renal disease was frequent in children with bullous systemic lupus erythematosus.

Descriptors: cutaneous lupus erythematosus, prognosis, child, retrospective studies

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença do tecido conectivo, de natureza auto-imune, de etiologia multifatorial e de caráter espectral. Apresenta uma variedade de sintomas e sinais clínicos, desde manifestações exclusivamente cutâneas até quadros sistêmicos graves e fatais. Acomete principalmente mulheres jovens (Sontheimer, 1999).

As diversas manifestações cutâneas do LE podem ser divididas em específicas e não específicas, de acordo com as características clínicas e histológicas (Anexo A) (Sontheimer, 1997). As lesões cutâneas específicas do LE são classificadas como: crônicas, subagudas e agudas e ocorrem exclusivamente no LE, diferentemente das lesões não específicas que são encontradas também em outras doenças (Sontheimer, 1997).

À histologia, as lesões específicas apresentam graus variados de hiperqueratose, atrofia da epiderme, degeneração vacuolar das células da camada basal, espessamento da membrana basal da epiderme, edema dérmico e infiltrado de células mononucleares ao redor de vasos e anexos (Sontheimer, 1999). Pode haver também depósito de mucina na derme que é observado principalmente no LE cutâneo subagudo (LECSA) e no LE cutâneo agudo (LECA), em que o depósito pode ser intenso (Crowson e Magro, 2001).

O acometimento cutâneo é uma das manifestações mais comuns do lúpus eritematoso sistêmico (LES) que auxilia no diagnóstico e, muitas vezes, é a apresentação inicial da doença (Yell et al., 1996). Algumas dessas manifestações fazem parte dos 11 critérios diagnósticos estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (Anexo B) (Tan et al., 1982; Hochberg, 1997).

O LE é menos freqüente na infância, tendo algumas peculiaridades, como: menor predomínio no sexo feminino, diferente perfil de auto-anticorpos e de freqüência de acometimento dos diversos órgãos e sistemas (Jones e Callen, 1991; Barron et al., 1993; Tucker et al., 1995; Klein-Gitelman et al. 2002; Benseler e Silverman, 2005).

A incidência do LES varia de 17-48/ 100.000 habitantes (Tebbe e Orfanos, 1997). O lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) é presumidamente 2-3 vezes mais freqüente que o LES (Tebbes e Orfanos, 1997), porém, na criança, é pouco comum (Van Gysel et al., 2002; Moises-Alfaro et al., 2003). Moises-Alfaro et al. (2003) demonstram, no Instituto Nacional de Pediatria da Cidade do México, um caso de LE com lesões discóides para cada 18 de LES. Aproximadamente 15% dos casos de LES iniciam-se antes dos 16 anos (Tucker et al., 1995) e menos de 3% dos casos de LE com lesões discóides, antes dos 10 anos de idade (Cherif et al., 2003).

Existem relatos conflitantes quanto à prevalência e gravidade dos sintomas sistêmicos do LES na infância. Nessa faixa etária, o LES parece ter apresentação inicial mais grave e curso clínico mais agressivo (Tucker et al., 1995; Klein-Gitelman et al., 2002). A pele, os sistemas músculo-esquelético e renal são descritos como os órgãos mais afetados na criança com LES (Benseler e Silverman, 2005).

Em 1950, Sampaio descreve alguns dos primeiros casos de LES no Brasil. Entre eles, está o de uma menina de 14 anos com LECA e acometimento, principalmente, do sistema hematológico, tendo falecido alguns meses após o diagnóstico.

Quanto ao lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LES-B), apenas cinco crianças são descritas na literatura (Bittencourt et al., 1988; Kettler et al., 1988; Oliveira et al.,

1990; Roholt et al., 1995; Chiminazzo et al., 2007). Destas, quatro apresentam critérios para LES e acometimento renal.

O LECC, classicamente, apresenta-se com lesões de lúpus eritematoso discóide (LED), que, na maior parte dos casos, tem acometimento exclusivamente cutâneo. Porém, na literatura, 24-27% das crianças com lesões de LED apresentavam critérios para LES, sendo que, no adulto, essa porcentagem varia de 5-20% (Patel e Werth, 2002; Van Gysel et al., 2002; Moises-Alfaro et al., 2003). Alguns autores acreditam que, na criança, não há diferença de prognóstico entre as que têm lesões discóides localizadas e generalizadas como ocorre no adulto, em que os sintomas sistêmicos são mais freqüentes naqueles com lesões cutâneas generalizadas, ou seja, que não se limitam à cabeça e ao pescoço (George e Tunnessen, 1993; Patel e Werth, 2002; Moises-Alfaro et al., 2003).

Outras variantes menos freqüentes do LECC são: LED hipertrófico ou verrucoso, lúpus profundo (LP) ou paniculite lúpica, lúpus tímido, perniose lúpica, LED mucoso e LED liquenóide (superposição LE/líquen plano) (Sontheimer, 1999). Essas formas também são pouco freqüentes na infância.

Em relação ao LECSA infantil, apenas nove casos são encontrados na literatura (Siamapoulou-Mavridou et al., 1989; Buckley e Barnes, 1995; Spence et al., 1999; Ciconte et al., 2002; Amato et al., 2003; Freire et al., 2004; Romiti et al., 2004; Rai e Balachandran, 2005; Mseddi et al., 2007). Nenhuma criança apresenta critérios para LES, sete relatam fotossensibilidade e apenas duas têm anti-Ro negativo. Duas crianças são portadoras de deficiência congênita de C₂ que parece ser um fator predisponente para LECSA.

Esta pesquisa descreve as características clínicas, laboratoriais, histológicas e de imunofluorescência direta (IFD) no lúpus eritematoso da infância. A importância principal deste estudo é que são escassos os trabalhos de LE na infância, principalmente em nosso País. Há um maior número de trabalhos de LES na criança, porém com dados conflitantes, não existindo consenso em relação às suas características. Dentre as formas cutâneas, o LED é o mais estudado, talvez por ser a mais freqüente, embora existam poucos trabalhos com um número significativo de pacientes, a maior parte deles apenas de relato de casos. O LECSA, o LES bolhoso e as outras formas de LECC são entidades pouco descritas na infância, sendo praticamente desconhecidas nessa faixa etária.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar os achados clínicos (cutâneos e extracutâneos), laboratoriais, histológicos e de IFD das diversas formas de LE na infância, acompanhados na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre 1991 e 2006.

Objetivos específicos

- 1) Descrever as manifestações cutâneas, de mucosas e semimucosas
- 2) Descrever as manifestações sistêmicas
- 3) Descrever os auto-anticorpos e alterações do complemento
- 4) Descrever os achados histológicos e de imunofluorescência
- 5) Avaliar a relação entre os sexos feminino e masculino
- 6) Estudar a associação entre LE com lesões discóides e LES
- 7) Avaliar a frequência de casos familiares de LE

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 LES na infância

O LES é mais freqüente no sexo feminino, mas, antes da puberdade, a relação entre o sexo feminino e masculino é de 3:1, enquanto que, no adulto, é de 9:1 (Gottlieb e Ilowite, 2006).

Os órgãos mais acometidos no LES da infância são a pele, o sistema músculo-esquelético e renal (Benseler e Silverman, 2005).

No LES da infância, o acometimento cutâneo ocorre em até 90%, com grande variedade de manifestações (Benseler e Silverman, 2005). O LECA localizado (“rash malar”) é a apresentação mais comum, sendo observado em 40-80% dos casos (Wananukul et al., 1998; Benseler e Silverman, 2005). Lesões discóides são observadas em 5-20% e as de LECSA e LES bolhoso são raras (Wananukul et al., 1998; Benseler e Silverman, 2005). Wananukul et al. (1998) relatam LECSA e LES bolhoso em 4% e 2% das crianças com LES, respectivamente. A fotossensibilidade ocorre em, aproximadamente, 35-50% dos casos, queda de cabelo, em 20-40%, fenômeno de Raynaud e vasculite, em 10-20% (Benseler e Silverman, 2005).

A maior parte das crianças com LES apresenta acometimento músculo-esquelético, principalmente na forma de artrite, artralgia ou tenosinovite (Benseler e Silverman, 2005). A artrite ocorre em até 90% dos casos, em geral, como uma poliartrite simétrica, dolorosa, sem alterações radiológicas (Benseler e Silverman, 2005). A mialgia é relatada em 20-30% dos pacientes (Benseler e Silverman, 2005).

A nefropatia, como manifestação inicial do LES, parece ser mais comum na infância (Belculfine et al., 1988; Font et al., 1998). Em aproximadamente 90% dos casos, o acometimento renal ocorre no primeiro ano de doença (Klein-Gitelman et

al., 2002), sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no LES. A forma mais freqüente é a glomerulonefrite proliferativa difusa que é a mais grave (Klein-Gitelman et al., 2002). Na literatura, a presença de nefropatia lúpica na infância varia entre 29-80% dos casos, dependendo se o pesquisador é reumatologista ou nefrologista (Benseler e Silverman, 2005). Barron et al. (1993), num estudo comparativo, mostram que a nefrite lúpica é mais freqüente na infância, enquanto que Benseler e Silverman (2005) relatam que, em sua clínica conjunta de reumatologia e nefrologia, a nefrite lúpica acomete de 50-55% das crianças com LES, incidência semelhante à do adulto.

Jones e Callen (1991) afirmam que as alterações hematológicas ocorrem em 76-90% das crianças. As citopenias são comuns no início do quadro (Gottlieb e Ilowite, 2006). Tucker et al. (1995) mostram que alterações hematológicas importantes são mais freqüentes no LES da infância (39% das crianças x 21% dos adultos), enquanto que Barron et al. (1993) mostram que as alterações hematológicas são menos freqüentes. A leucopenia ocorre numa proporção que varia de 20% até mais de 50% das crianças e pode ser devida à neutropenia ou linfopenia (Jones e Callen, 1991; Benseler e Silverman, 2005). A trombocitopenia é encontrada em 20-30% das crianças (Belculfine et al., 1988; Jones e Callen, 1991) e a anemia em, aproximadamente, 50-60% (Belculfine et al., 1988; Gottlieb e Ilowite, 2006). No adulto, a anemia costuma ser a alteração hematológica mais freqüente e ocorre em mais de 50% dos casos, a leucopenia, em 45%, e a trombocitopenia, em 15-50% (Petri, 2004; Hellmann e Stone, 2005). A anemia de doença crônica é a forma mais comum tanto no adulto como na criança com LES (Petri, 2004; Gottlieb e Ilowite, 2006).

O acometimento do SNC ocorre em 20 a 30% das crianças e adolescentes com LES (Klein-Gitelman et al., 2002) e o LES neuropsiquiátrico, que envolve o SNC e periférico, ocorre em 20-70% (Benseler e Silverman, 2005). Setenta e cinco a 80% dos pacientes com LES neuropsiquiátrico desenvolvem os sintomas no primeiro ano de doença (Benseler e Silverman, 2005). Tucker et al. (1995) encontram, no LES da infância, proporção de acometimento do SNC igual à do adulto, enquanto que Barron et al. (1993) observam proporção menor. A coréia parece ser mais freqüente na infância (Font et al., 1998; Benseler e Silverman, 2005). Outras manifestações que podem ser observadas são: cefaléia (22-95% das crianças com LES neuropsiquiátrico), psicose (30-50%), alterações cognitivas (20-57%), doença cerebrovascular (12-30%), convulsões (10-40%), alterações do movimento (5-10%), entre outros (Benseler e Silverman, 2005). A presença de anticorpos antifosfolípides está associada com coréia e doença cerebrovascular (Klein-Gitelman et al., 2002; Benseler e Silverman, 2005). O envolvimento do sistema nervoso periférico é infreqüente (Benseler e Silverman, 2005).

A real incidência do acometimento do sistema cardíaco e pulmonar no LES da infância é desconhecida. Dados epidemiológicos sugerem maior incidência de doença cardiopulmonar na infância (Klein-Gitelman et al., 2002). Qualquer camada do coração pode estar acometida, sendo o pericárdio a mais comum (Gottlieb e Ilowite, 2006). A pericardite ocorre em 15-25% dos pacientes e, geralmente, apresenta bom prognóstico (Jones e Callen, 1991; Benseler e Silverman, 2005). O acometimento do sistema respiratório ocorre em 25-75% dos casos, sendo a pleurite a manifestação mais freqüente (Benseler e Silverman, 2005). Endocardite de Libman-Sachs, miocardite, doença valvular, vasculite das artérias coronárias,

pneumonite, hemorragia e hipertensão pulmonares, pneumotórax e disfunção do diafragma já foram relatados no LES da infância (Benseler e Silverman, 2005). A criança com LES também parece ter risco de aterosclerose prematura (Benseler e Silverman, 2005; Gottlieb e Ilowite, 2006).

Há comprometimento do sistema digestivo em 20-40% dos pacientes (Benseler e Silverman, 2005). A esplenomegalia ocorre em 20-30% dos casos e pode ser reflexo do estado inflamatório generalizado. Outras manifestações incluem: hepatomegalia (40-50% dos casos), serosite, vasculite, pancreatite, mal-absorção, pseudo-obstrução, íleo paralítico e enterite (Benseler e Silverman, 2005).

Nas últimas décadas, houve melhora nas taxas de sobrevida do LES da infância e, conseqüentemente, aumento da morbidade devido ao maior número de seqüelas pela atividade da doença, terapêuticas mais agressivas ou suas complicações (Klein-Gitelman et al., 2002; González et al., 2005). A melhora da sobrevida é devida, principalmente, ao diagnóstico precoce e à introdução rápida de tratamento imunossupressor agressivo (Benseler e Silverman, 2005). A utilização da ciclofosfamida teve papel importante no aumento de sobrevida (González et al., 2005). Essa droga é usada quando há envolvimento renal grave, que é um dos principais fatores prognósticos no LES (González et al., 2005). O óbito nas crianças se dá, em geral, por complicações do LES e infecções por diferentes patógenos (González et al., 2005). No adulto, ocorre por complicações como: insuficiência renal, infecção, câncer e infarto agudo do miocárdio (Klein-Gitelman et al., 2002). Nos países desenvolvidos, a principal causa de óbito no LES do adulto é a aterosclerose prematura (Petri, 2006).

Os auto-anticorpos ajudam no diagnóstico do LES e no monitoramento do curso da doença. O melhor teste de “screening” é o fator antinúcleo (FAN) e o anti-dsDNA (anti-DNA dupla hélice) é o auto-anticorpo mais específico, além disso, seus títulos estão relacionados à atividade do LES. Outro auto-anticorpo específico do LES é o anti-Sm, mas também são importantes o anti-RNP, anti-Ro e anti-La. O anti-RNP e o anti-Sm parecem estar positivos, com maior frequência, no LES da infância (Tucker et al., 1995; Klein-Gitelman et al., 2002). Porém, Barron et al. (1993), encontram maior frequência de anti-Sm na população adulta. O anti-DNA é encontrado em proporções maiores por Tucker et al. (1995), porém Benseler e Silverman (2005), numa revisão da literatura, mostram taxas semelhantes às dos adultos. O anti-Ro, o anti-La e os anticorpos anticardiolipina são evidenciados em proporções semelhantes às dos adultos (Klein-Gitelman et al., 2002; Benseler e Silverman, 2005). Quanto aos anticorpos antifosfolípidos, um estudo mostra que 65% das crianças com LES apresentam anticorpos anticardiolipina, 62% anticoagulante lúpico e 39% VDRL falso-positivo (Seaman et al., 1995).

Algumas doenças auto-imunes estão associadas ao LES. A associação com a síndrome de Sjögren parece ser mais comum no adulto com LES (Klein-Gitelman et al., 2002), não sendo descrita na infância (Tucker et al., 1995). Na criança, a presença de anticorpos antitiroidianos ocorre em até 35-40% dos casos e o hipotireoidismo, em 10-15% dos casos (Benseler e Silverman, 2005). Tucker et al. (1995) encontram hipertireoidismo em 2,5%. No adulto, alterações na função tiroidiana ou anticorpos antitiroidianos são encontrados em até 45% dos casos (Eberhard et al., 1991).

Diversos casos de ocorrência familiar do LES já foram descritos na literatura. No Brasil, sua incidência é calculada em 12% num estudo, envolvendo 25 famílias, realizado por Sato (1986). Porém, casos familiares de LES que incluem aqueles com início na infância foram pouco relatados (Goldenberg et al., 1988).

3.2 LE com lesões discóides na infância

A primeira revisão sobre LE com lesões discóides na infância, na literatura, em inglês, foi publicada por George e Tunnessen (1993). Nessa revisão, os autores relatam oito casos e incluem mais oito já descritos anteriormente. Em todos, a doença inicia-se antes dos 10 anos de idade, não há predomínio no sexo feminino, observa-se baixa incidência de fotossensibilidade (31%) e risco maior de progressão para LES (50%) que é igual para as crianças com lesões discóides localizadas e generalizadas. Os autores concluem que o LE com lesões discóides, na criança, apresenta curso crônico como no adulto, e que a doença, em geral, permanece ativa na idade adulta. Também ressaltam que, ao evoluir para a forma sistêmica, pode desenvolver quadro grave com nefrite, comprometimento do SNC, cardite, pleurite, vasculite e até óbito.

A segunda revisão foi feita por Van Gysel et al. (2002), que incluem 20 casos descritos na literatura, em inglês, e descrevem mais cinco casos. Não há predomínio no sexo feminino, ocorre fotossensibilidade em 40% e 24 % evoluem para LES. A média da idade de início da doença é de 5,3 anos (10 meses-10 anos). História familiar de LE é relatada em sete dos 19 casos (35%) em que essa informação está disponível. Quatorze pacientes (56%) apresentam lesões discóides localizadas e um tem lesões que seguem as linhas de Blaschko. O FAN é positivo em 26% das crianças. Os tratamentos empregados são: corticóide tópico, intralesional ou sistêmico, além de antimaláricos.

Em 2003, foram publicadas as maiores série de casos, uma com 27 e outra com 16 pacientes com lesões de LED na infância (Moises-Alfaro et al., 2003; Cherif et al., 2003). Até o ano de 2003, apenas 29 crianças com lesões de LED haviam sido

descritas na literatura em inglês (Moises-Alfaro et al., 2003). Atualmente, há aproximadamente 76 casos de LE com lesões discóides descritos na infância.

Moises-Alfaro et al. (2003) estudam 27 casos de LE com lesões discóides na infância. Há predomínio no sexo feminino, com relação feminino:masculino de 2,4:1, sendo maior em crianças com menos de 10 anos de idade (relação de 5:1). A média da idade de início do quadro é de 9 anos e 7 meses (2 anos e 2 meses-16 anos e 6 meses). Lesões discóides localizadas são observadas em 63% dos casos. Vinte e seis por cento das crianças evoluem para LES e a extensão das lesões não se correlaciona com o desenvolvimento da forma sistêmica. História familiar de LE está presente em três (11%) pacientes. Quanto à sorologia, os anticorpos antinucleares são positivos em 63%, não se demonstram células LE nos nove casos pesquisados, há positividade de anti-dsDNA, em nove de 19 casos (47%); de anti-ssDNA, em dois de 14 casos (22%); de anti-ENA, em cinco de 9 casos (33%) e de anti-Ro, em três de 15 casos (20%). Os achados histológicos e de IFD são semelhantes aos descritos em adultos. Os tratamentos utilizados são: fotoprotetores, corticóide tópico, cloroquina e talidomida, com resposta satisfatória em 59%.

Cherif et al. (2003) relatam 16 pacientes com lesões de LED iniciadas antes dos 16 anos de idade. Nesse estudo, os autores não encontram predomínio no sexo feminino e a média da idade de início do quadro é de 10,75 anos (2-15 anos). Não é relatada história familiar de LE e a fotossensibilidade é notada em 81% dos pacientes. As lesões discóides localizadas ocorrem em 75% das crianças. A queilite é observada em cinco casos (31%). Nenhum paciente evolui para a forma sistêmica, porém o período de acompanhamento é curto em muitos casos. Os anticorpos

antinucleares são positivos em nove casos (56%). Os tratamentos utilizados são: fotoprotetores, corticóide tópico, hidroxicloroquina e dapsona.

Após essas publicações, mais oito casos foram descritos (Requena et al., 2002; Evans-Ramsey e Frieden, 2003; Wimmershoff et al., 2003; Badri et al., 2005; Fenniche et al., 2005). Cinco pacientes são do sexo feminino e três, do sexo masculino (relação de 1,7:1), com média da idade de início do quadro de 9,9 anos (15 meses-15 anos). Seis doentes apresentam lesões localizadas na face e pescoço (com trajeto linear em um caso), um lesões plantares e outro, lesões disseminadas. O FAN é positivo em três (37,5%) e a fotossensibilidade é notada em seis casos (75%). Nenhum relata história familiar de LE.

Na literatura latino-americana, são poucos os casos descritos de LECC com lesões discóides na infância, embora existam relatos desde a década de 40 (Pierini, 1965). A maior série de casos foi publicada em uma revista não indexada pela base de dados LILACS, onde são descritos 10 casos de LECC infantil, oito deles, com lesões de LED (González et al., 2004). Pesquisando-se a base de dados LILACS, não foi encontrado nenhum artigo relativo ao LECC infantil na literatura brasileira. Sabemos porém, que existem casos de crianças com lesões de LED no Brasil. Num estudo com 290 pacientes com LECC, acompanhados na clínica de dermatologia da Santa Casa de São Paulo, no período entre 1982 e 1996, Freitas e Proença (2003) encontram dois casos de crianças com início da doença até os 9 anos de idade e 30 casos, com início de 10 a 19 anos. Porém, não fazem uma análise separada e detalhada desses casos. Duarte (2004) também cita, em seu livro, que, na sua experiência de mais de 15 anos na clínica de dermatologia da Universidade de Santo Amaro, encontrou 18 casos de LE na infância, sendo que nove apresentam lesões

discóides (três com critérios para LES). Também cita dois casos de LECSA (todos com LES) e um de LE neonatal. O autor também não faz descrição detalhada dessas crianças.

3.3 Outras formas de LECC na infância

Outras variantes do LECC, segundo a classificação de Gilliam, são: LED hipertrófico ou verrucoso, lúpus profundo ou paniculite lúpica, lúpus tímido, perniose lúpica, LED mucoso e LED líquenóide (superposição LE/líquen plano) (Sontheimer, 1999). O hipertrófico é uma variante rara caracterizada por hiperqueratose exagerada. O lúpus profundo (LP) também é uma forma rara caracterizada por lesões inflamatórias na porção inferior da derme e subcutâneo que acometem principalmente a face e a porção proximal dos membros. Pode ou não haver lesões discóides na pele sobrejacente e, frequentemente, evolui com calcificação distrófica. O lúpus tímido, também raro, apresenta placas eritemato-edematosas que, à histologia, exibem excesso de mucina na derme, com poucas alterações epidérmicas típicas das lesões específicas do LE. A perniose lúpica se caracteriza por lesões na face e dedos precipitadas pelo clima frio e úmido. O LED de mucosas pode acometer a mucosa oral, nasal, conjuntival e genital. As lesões iniciais podem ser confundidas com líquen plano. As lesões crônicas são placas bem delimitadas com bordas esbranquiçadas delicadas e radiadas e depressão central que pode ulcerar e ser dolorosa (Sontheimer, 1999).

Alguns casos de lúpus tímido (Sonntag et al., 2003) e vários de lúpus profundo foram descritos na infância (Cerimele, 1970; Vidal-Pich et al., 1972; Dogliotti et al., 1973; Marks e Levene, 1975; Schnitzler et al., 1978; Bolling, 1979; Koransky e Esterly, 1981; Dor et al., 1982; Simons-Ling et al., 1983; Kind et al., 1986; Taieb et al., 1986; Fox et al., 1987; Burrows et al., 1991; Tada et al., 1991; Bachmeyer et al., 1992; Innocenzi et al., 1997; Nitta, 1997; Muncaster et al., 1998; Nousari et al.,

1999; Wimmershoff et al., 2003; Nagai et al., 2003; Yoo et al., 2004; Kerstan et al., 2007).

Bachmeyer et al. (1992) fazem revisão de 17 casos de lúpus profundo na infância e relatam mais um caso. Os autores, porém, incluem a descrição de Simons-Ling et al. (1983), que parece ser de um LES associado à pancreatite com necrose subcutânea e calcinose cutânea e não de uma paniculite lúpica. Nessa revisão eles concluem que as lesões ocorrem mais no sexo feminino (70%), na face e braços e se caracterizam por nódulos subcutâneos, bem delimitados, que podem se agrupar formando placas. A pele sobrejacente pode ser normal, poiquilodérmica (25%), com lesões discóides (20%) ou ulcerada. Deixam cicatriz atrófica quando regridem. À histologia, observa-se paniculite lobular, com hialinização dos lóbulos adiposos, e nódulos linfóides perivasculares e perianexiais na porção dermo-hipodérmica. A IFD é positiva em 65% dos casos. O FAN e o anti-DNA são positivos em 27% e 15%, respectivamente, e ocorre deficiência de complemento em dois casos (Taïeb et al., 1986; Burrows et al., 1991). O LP está associado a lesões de LED em 53% e ao LES, em 18% dos casos. Um paciente apresenta lesões lineares (Tada et al., 1991). O tratamento com antimaláricos é muito efetivo e os autores sugerem que pode ser usado como teste terapêutico.

Depois dessa revisão, mais 10 casos foram descritos (Durán-Chávez et al., 1993; Nitta, 1997; Innocenzi et al., 1997; Muncaster et al., 1998; Nousari et al., 1999; Nagai et al., 2003; Wimmershoff et al., 2003; Yoo et al., 2004; Kerstan et al., 2007). A relação feminino: masculino é de 2,3:1, a face é o local mais acometido (oito dos 10 casos), seguida dos membros superiores (cinco dos 10 casos). Dois pacientes apresentam lesões lineares (Innocenzi et al., 1997; Nagai et al., 2003),

quatro (40%), lesões discóides e apenas um (10%), critérios para LES. O FAN é positivo em nove casos (90%). Um paciente apresenta LP generalizado e evolui com síndrome do anticorpo antifosfolípide (Nousari et al., 1999) e outro, LP generalizado associado à dermatomiosite (Yoo et al., 2004). Não é observada deficiência de complemento.

Três casos de lúpus tímido são descritos na infância por Sonntag et al. (2003), sendo dois do sexo masculino e um do sexo feminino. Apresentam placas urticariformes na face, recorrentes e desencadeadas pela exposição solar, que regredem sem deixar cicatriz. O exame histológico revela infiltrado linfocitário perivascular e perianexial e depósito de mucina na derme. Não são observadas alterações epidérmicas ou da junção dermo-epidérmica. O FAN, que no lúpus tímido do adulto é positivo em 10% dos casos, é negativo nas três crianças e nenhuma apresenta critérios para LES.

3.4 LECSA na infância

O LECSA representa 7-32% dos casos de LE acompanhados em serviços de dermatologia (Tebbe e Orfanos, 1997). Cerca de 3% dos casos iniciam-se antes dos 20 anos de idade (Tebbe e Orfanos, 1997).

Apenas nove casos de LECSA na infância são descritos na literatura (Tabela 1). Cinco são do sexo feminino e quatro, do sexo masculino. Nenhum deles preenche critérios para LES, mas um apresenta úlceras nos lábios, alopecia, artralgia e paraparesia espástica (Freire et al., 2004). Dois pacientes apresentam deficiência congênita de C₂. Um deles teve tonsilites recorrentes até os 6 anos de idade e um episódio de meningite pneumocócica (Buckley e Barnes, 1995) e o outro teve vários episódios de sinusite, faringite e otite média e um, de meningite pneumocócica (Spence et al., 1999). A criança descrita por Mseddi et al. (2007) apresenta queilite e gengivite e a descrita por Rai e Balachandran (2005), unhas distróficas. O anti-Ro está presente em sete (77,8%) casos. Dois pacientes respondem bem à corticoterapia tópica associada ao uso de protetor solar (Cicone et al., 2002; Buckley e Barnes, 1995). Outros cinco necessitam de hidroxicloroquina (Siamopoulou-Mavridou et al., 1989; Spence et al., 1999; Amato et al., 2003; Rai e Balachandran, 2005; Mseddi et al., 2007). Um paciente usa difosfato de cloroquina, que foi iniciada após pulso de metilprednisolona (Romiti et al., 2004) e outro utiliza prednisolona e talidomida (Freire et al., 2004).

Tabela 1 - Casos de lúpus eritematoso cutâneo subagudo na infância descritos na literatura

Caso	Idade	Sexo	Lesão cutânea	Fotos.	FAN	Anti-Ro	LES	Complemento
Siamapoulou-Mavridou et al., 1989	3 a	F	AP e Ps	Sim	1/640	P	Não	C ₃ e C ₄ normais
Buckley e Barnes, 1995	4 a	M	AP	Sim	Neg.	P	Não	Deficiência congênita de C ₂
Spence et al., 1999	5 a	M	Ps	Sim	Neg	P	Não	Deficiência congênita de C ₂
Ciconte et al., 2002	5 a	F	AP	Sim	1/20	P	Não	Normal*
Amato et al., 2003	7 a	F	Ps	Sim	1/640	P	Não	C ₄ baixo
Freire et al., 2004	4 m	M	Ps	-	1/640	P	Não	C ₃ e C ₄ normais
Romiti et al., 2004	16a	F	AP	Sim	1/1280	P	Não	Normal*
Rai e Balachandran, 2005	6a	M	Ps	Sim	Neg.	A	Não	C ₃ e C ₄ normais
Mseddi et al., 2007	2 m	F	AP	Sim	1/1280	A	Não	Normal*

F: feminino; M: masculino; AP: anular-policíclica; Ps: psoriasiforme; Fotos. fotossensibilidade; Neg.: negativo; P: presente; A: ausente, * não mencionadas as frações do complemento estudadas

3.5 LES bolhoso na infância

O LES bolhoso representa menos de 5% dos casos de LES com manifestações cutâneas (Yell et al., 1995). É uma doença bolhosa adquirida, mediada por auto-anticorpos, que geralmente ocorre em pacientes com LES. É caracterizado, histologicamente, por bolhas subepidérmicas, com infiltrado de neutrófilos na derme, que podem formar microabscessos papilares e apresentar figuras de leucocitoclasia. Há depósito de imunoglobulinas na zona da membrana basal (ZMB) à imunofluorescência direta (IFD). O depósito de IgG é homogêneo, mais espesso do que o do penfigóide bolhoso e da epidermólise bolhosa adquirida e pode haver também depósito de IgA e IgM (Crowson e Magro, 2001). No “salt-split skin”, há marcação no assoalho da clivagem, na maior parte dos casos, indicando que a bolha se localiza abaixo da lâmina lúcida (Yell et al., 1995; Crowson e Magro, 2001). No “Western immunoblotting”, geralmente, há auto-anticorpos contra o componente não colagênico do colágeno VII, mas também já foram demonstrados anticorpos contra antígenos do penfigóide bolhoso (Doebelin et al., 2005). Clinicamente, apresenta vesículas e bolhas nas áreas expostas (principalmente face, pescoço e membros superiores), mas não restritas a essas áreas. Podem surgir sobre pele normal ou eritematosa e as vesículas podem ter arranjo herpetiforme. Há acometimento oral em, aproximadamente, 30% dos casos em adultos (Harris-Stith et al., 2003).

Em relação a crianças, há apenas o relato de dois casos, na literatura, em inglês, e três, na literatura brasileira (Bittencourt et al., 1988; Kettler et al., 1988; Oliveira et al., 1990; Roholt et al., 1995; Chiminazzo et al., 2007) (Tabela 2). Todos preenchem critérios para LES. Há vesículas e/ou bolhas. As lesões, em geral, são disseminadas,

mas um caso apresenta distribuição linear no membro superior direito. Em dois casos, há predomínio nas flexuras (Kettler et al., 1988; Oliveira et al., 1990). As bolhas são tensas ou flácidas, sobre pele normal ou sobre placa eritematosa, urticariforme. Uma criança apresenta bolhas com distribuição serpiginosa com acometimento também das palmas e plantas (Kettler et al., 1988). Há mais de uma mucosa acometida, em quase todos os casos, com exceção de uma criança com distribuição linear das lesões (Chiminazzo et al., 2007). O exame histopatológico revela clivagem subepidérmica com infiltrado de neutrófilos na derme, às vezes, formando microabscessos papilares. Dois casos apresentam também vasculite leucocitoclástica (Bittencourt et al., 1988; Chiminazzo et al., 2007) e outro, infiltrado linfocitário perivascular e leucocitoclasia (Oliveira et al., 1990). A IFD é positiva em todos os casos. A IFI (realizada em quatro casos) não detecta fluorescência na zona da membrana basal. A imunomicroscopia eletrônica direta, realizada em dois casos, mostra depósito de IgG na lâmina basal e abaixo desta, em um caso, e depósito de anticorpos contra fibrilas de ancoragem (abaixo da lâmina densa), no outro caso (Kettler et al., 1988; Roholt et al., 1995). O “Western immunoblotting” realizado nesses dois pacientes mostra anticorpos contra antígenos da epidermólise bolhosa adquirida (EBA) – proteínas dérmicas de 290 e 145 kDa (cadeia α do colágeno VII e seu produto), em um caso, e de 290 kDa, no outro. O “salt split skin” indireto mostra anticorpos anti-zona da membrana basal do lado dérmico da clivagem em um dos casos.

Tabela 2 - Casos de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso na infância descritos na literatura

Caso	Idade/sexo	FAN	Manifestações cutâneas e sistêmicas	Tratamento
Kettler et al., 1988	8a/ F	1/2560	Febre, acometimento de mucosas, glomerulonefrite membranosa, leucopenia, diminuição do C ₃ e C ₄	Dapsona, prednisona, sulfapiridina
Bittencourt et al., 1988	9a/ F	Neg	Febre, emagrecimento, hepatomegalia, queda de cabelos/alopecia cicatricial, acometimento de mucosas, proteinúria, hematúria, piúria, anemia, leucopenia, linfopenia, diminuição do C ₄	Prednisona
Oliveira et al., 1990	16a/ F	1/1000	Exulcerações orais e oculares, alopecia difusa, glomerulonefrite membranosa	Prednisona, plasmaferese, DDS, ciclofosfamida
Roholt et al., 1995	9a/ F	1/5120	Febre, emagrecimento, adenopatia, “rash” malar, artrite, acometimento de mucosas, glomerulonefrite proliferativa focal, anemia, leucopenia, C ₃ e C ₄ baixos	Pulso de metilprednisolona, prednisona, hidroxiquina, dapsona

continua

Tabela 2 - Casos de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso na infância descritos na literatura (conclusão)

Caso	Idade/sexo	FAN	Manifestações cutâneas e sistêmicas	Tratamento
Chiminazzo et al., 2007	9a/F	> 1/320	Febre, anemia, diminuição do C ₃ e C ₄	Dapsona, prednisona

F: feminino; Neg: negativo; C₃: fração C₃ do complemento; C₄: fração C₄ do complemento

3.6 Acometimento de mucosas e semimucosas no LE

O acometimento de mucosas e semimucosas é pouco relatado na literatura, tanto no adulto como na criança. A incidência de lesões mucosas no LES é incerta e varia entre 9-45% (Burge et al., 1989). No LECC, o acometimento de mucosas ocorre em 16-27%, embora, muitas vezes, não seja notado (Burge et al., 1989; Freitas e Proença, 2003). Lourenço et al. (2006) observam lesão da mucosa oral em 11,9% dos 188 casos de LE e em 13 dos 81 pacientes (16%) com LES. A mucosa da boca e o palato são os locais mais freqüentemente atingidos e há grande variedade de manifestações clínicas. As lesões queratóticas e discóides são as mais observadas, seguindo-se as ulceradas.

As lesões discóides nas mucosas são mais freqüentes nos pacientes com lesões cutâneas de LED, sem critérios para LES, e o vermelhão dos lábios é um dos locais mais freqüentemente acometidos (Burge et al., 1989). No LES, Burge et al. (1989) observam que úlceras orais são os achados mais freqüentes e ocorrem em 36% dos casos. Outras lesões observadas são: episclerite (9%), placas mucosas líquen plano-símile (4%), queilite (6%) e acometimento da mucosa nasal (2%).

Benseler e Silverman (2005), numa revisão da literatura sobre LES na infância, encontram úlceras na mucosa oral e nasal em 10-30% dos casos. Porém, há estudos que mostram que essa incidência pode ser ainda maior, de 46%, como encontram Wananukul et al. (1998). O acometimento mucoso pode ser apenas leve, como hiperemia e petéquias no palato duro, chegando até ulcerações nas mucosas oral e nasal (Benseler e Silverman, 2005).

No LECC da infância, as lesões mucosas e de semimucosas foram pouco relatadas. Van Gysel et al. (2002) descrevem uma criança de 2 anos com lesões cutâneas de LED e ulcerações orais e Cherif et al. (2003) observam cinco casos de queilite do lábio inferior nas 16 crianças com lesões cutâneas de LED. Piras e Cottoni (2003) relatam placas eritematosas hiperqueratóticas no palato duro em uma criança com lesões de LED.

4 MÉTODOS

Estudo retrospectivo, foi baseado na revisão de prontuários clínicos dos pacientes com LE, cuja manifestação inicial ocorreu até os 16 anos de idade. Os doentes incluídos foram acompanhados no ambulatório de colagenopatias da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP, entre janeiro de 1991 e junho de 2006. Foram excluídos os casos sem exame histológico compatível com lúpus eritematoso.

Os termos lúpus eritematoso discóide (LED), lúpus profundo (LP), lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) e lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) foram usados para descrever os pacientes que apresentavam lesões discóides, do subcutâneo, subagudas ou agudas, independentemente ou não de preencherem critérios para LES. As lesões discóides foram classificadas como localizadas, quando acometiam apenas a cabeça e o pescoço, e como generalizadas, quando envolviam também outras partes da pele.

Os pacientes foram classificados como portadores de LES, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (Tan et al., 1982; Hochberg, 1997). A fotossensibilidade foi definida como desencadeamento ou exacerbação das lesões cutâneas pela exposição ao sol.

4.1 Coleta de dados

Os dados foram coletados dos prontuários clínicos e referiam-se a:

a) Dados epidemiológicos:

Data de nascimento, sexo, cor de pele, presença de história familiar de LE.

b) Quadro clínico:

Data de aparecimento dos primeiros sinais e sintomas, tempo de seguimento no serviço, presença dos critérios clínicos para LES, tipo de lesões cutâneas (e local no caso de lesões discóides), presença de doenças associadas e causa de óbito (quando pertinente).

c) Exames laboratoriais:

Hemograma, urina I, pesquisa do fator antinúcleo (método de imunofluorescência indireta, usando como substrato células de fígado de rato até setembro de 2000 e depois células humanas de tumor de laringe – HEp-2), detecção dos auto-anticorpos anti-DNA (teste ELISA até 1998 e depois imunofluorescência indireta), anti-Sm (teste ELISA até 1998 e depois hemaglutinação), anti-Ro e anti-La (teste ELISA até 1998 e depois contra-imunoeletroforese), anti-RNP (teste ELISA), anticardiolipina (IgM e IgG), anticoagulante lúpico e dosagem sérica de complemento (C₃ e C₄).

d) Exame histológico:

Cortes com coloração hematoxilina-eosina (HE), PAS (ácido periódico/reagente de Schiff) e “alcian blue”: presença de hiperqueratose, paraqueratose, acantose, atrofia epidérmica, células disqueratóticas na epiderme, exocitose de linfócitos, degeneração hidrópica das células da camada basal, clivagem dermo-epidérmica, espessamento da membrana basal da junção dermo-epidérmica, derrame pigmentar, infiltrado de células mononucleadas na derme com distribuição perivascular e perianexial ou difuso, dilatação dos vasos, edema ou fibrose da derme, depósito de mucina, necrose da epiderme e/ou derme e paniculite nas lesões específicas. Nas lesões bolhosas: presença de clivagem subepidérmica, infiltrado de células polimorfonucleares na derme, microabscessos papilares, vasculite e leucocitoclasia.

e) Imunofluorescência direta:

Composição do depósito na zona da membrana basal – tipo de imunoglobulina e/ou complemento e padrão do depósito – reticulado (ou fibrilar), homogêneo ou granuloso, contínuo ou descontínuo.

f) “Salt split skin” (nos casos de LES bolhoso)

Localização da fluorescência: lado dérmico (assoalho da bolha) ou epidérmico (teto da bolha).

4.2 Análise dos dados

Para a análise dos dados, os doentes foram divididos em grupos, de acordo com a lesão cutânea específica do LE. Os pacientes com lesões bolhosas foram analisados em um grupo separado. No grupo de doentes com LES, foram incluídos pacientes pertencentes aos outros grupos já citados (LECC, LECSA, LECA e LES bolhoso).

Feita a análise descritiva das variáveis categóricas e, para as variáveis contínuas, foram calculadas as medidas de posição e dispersão (média, mediana e desvio padrão).

5 RESULTADOS

As características obtidas com a análise dos prontuários dos doentes estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 – Resumo das características dos pacientes do presente estudo

Caso	Idade ao início do LE	Sexo	Cor	Diagnóstico	AF de LE	Fotossensibilidade	FAN	Seguimento (meses)
1	5 anos	F	N	LES bolhoso	Não	Não	>1/200	30
2	7 anos	F	-	LES bolhoso	Não	Sim	>1/200	4
3	14 anos	F	P	LES bolhoso	Não	Não	>1/200	12
4	15 anos	M	-	LES bolhoso	Não	Sim	1/200	77
5	16 anos	M	B	LES bolhoso	Não	Não	>1/200	48
6	16 anos	F	P	Lúpus profundo	Não	Não	1/160	34
7	5 anos	M	B	Lúpus profundo	Não	Não	1/160	3
8	6 meses	F	P	LED generalizado	Mãe - LED	Sim	Neg	127
9	7 anos	F	B	LED generalizado	Não	Sim	1/160	82
10	12 anos	F	P	LED generalizado	Não	Sim	Neg	60

continua

Tabela 3 – Resumo das características dos pacientes do presente estudo (continuação)

Caso	Idade ao início do LE	Sexo	Cor	Diagnóstico	AF de LE	Fotossensibilidade	FAN	Seguimento (meses)
11	14 anos	F	-	LED generalizado	Não	Não	Neg	24
12	14 anos	F	B	LED generalizado	Não	Sim	1/160	4
13	9 meses	M	P	LED generalizado	Não	Sim	1/40	31
14	8 anos	M	P	LED generalizado	Não	Não	Neg	83
15	14 anos	M	P	LED generalizado	Não	Não	Neg	16
16	5 anos	F	P	LED localizado	Avó - LE	Não	Neg	24
17	7 anos	F	P	LED localizado	Avô - LE	Não	Neg	17
18	8 anos	F	B	LED localizado	Não	Sim	1/40	24
19	9 anos	F	-	LED localizado	Não	Não	Neg	55
20	10 anos	F	B	LED localizado	Não	Sim	Neg	43

continua

Tabela 3 – Resumo das características dos pacientes do presente estudo (continuação)

Caso	Idade ao início do LE	Sexo	Cor	Diagnóstico	AF de LE	Fotossensibilidade	FAN	Seguimento (meses)
21	11 anos	F	B	LED localizado	Não	Sim	Neg	19
22	11 anos	F	-	LED localizado	Não	Não	Neg	44
23	12 anos	F	B	LED localizado	Não	Não	Neg	2
24	14 anos	F	-	LED localizado	Não	Não	Neg	93
25	15 anos	F	N	LED localizado	Não	Não	1/40	100
26	16 anos	F	B	LED localizado	Não	Não	1/40	117
27	5 anos	M	B	LED localizado	Não	Não	Neg	6
28	10 anos	M	N	LED localizado	Mãe - LED	Sim	Neg	37
29	10 anos	M	A	LED localizado	Não	Sim	Neg	14
30	12 anos	M	N	LED localizado	Não	Não	Neg	13

continua

Tabela 3 – Resumo das características dos pacientes do presente estudo (continuação)

Caso	Idade ao início do LE	Sexo	Cor	Diagnóstico	AF de LE	Fotossensibilidade	FAN	Seguimento (meses)
31	12 anos	M	P	LED localizado	Não	Não	Neg	18
32	12 anos	F	B	LES	Não	Sim	1/160	16
33	13 anos	F	P	LES	Não	Sim	>1/200	72
34	15 anos	F	-	LES	Não	Sim	1/1280	44
35	12 anos	M	N	LES	Não	Sim	>1/200	135
36	8 anos	F	B	LES - LED g	Não	Sim	Neg	49
37	15 anos	F	P	LES - LED g	Não	Sim	>1/200	77
38	16 anos	F	B	LES - LED g	Não	Sim	>1/200	70
39	16 anos	F	-	LES - LED g	Não	Sim	1/160	126
40	1 ano	M	A	LES - LED g	Não	Não	>1/200	22

continua

Tabela 3 – Resumo das características dos pacientes do presente estudo (conclusão)

Caso	Idade ao início do LE	Sexo	Cor	Diagnóstico	AF de LE	Fotossensibilidade	FAN	Seguimento (meses)
41	11 anos	M	P	LES - LED g	Não	Não	1/1280	56
42	16 anos	M	P	LES – LED g	Não	Não	Neg	42
43	9 anos	F	B	LES - LED I	Não	Não	>1/1280	50
44	13 anos	F	N	LES - LED I	Não	Sim	>1/200	144
45	12 anos	M	P	LES – LECSA	Não	Sim	>1/200	123
46	16 anos	M	P	LES – LECSA	Não	Sim	1/320	84
47	12 anos	F	B	LECSA	Primo 3º grau- LE	Sim	1/160	51
48	12 anos	F	-	LECSA	Não	Sim	>1/200	24

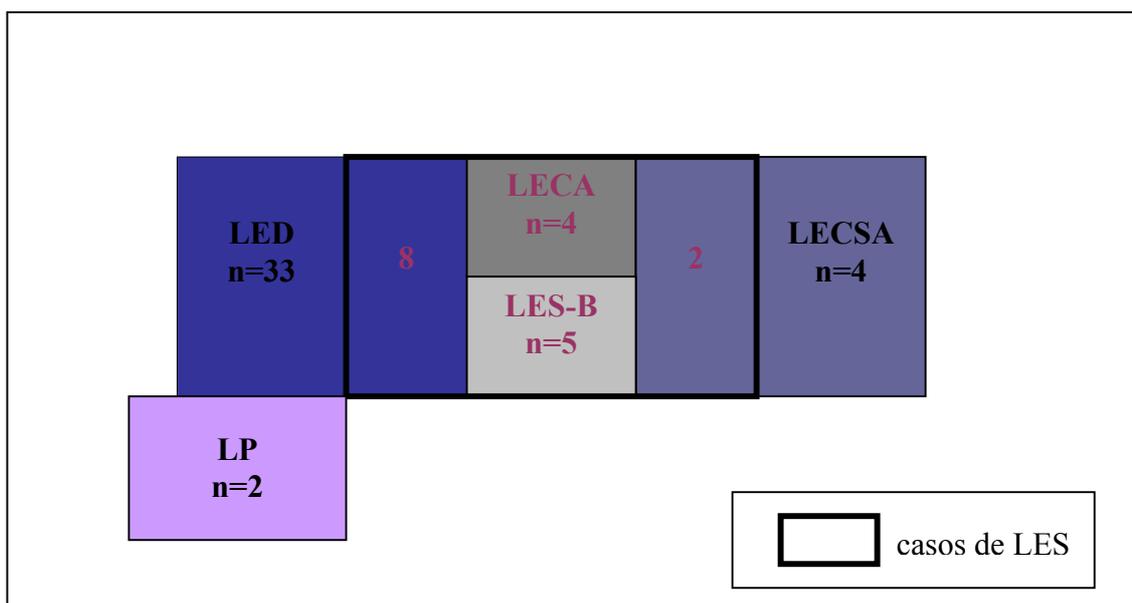
LE: lúpus eritematoso; F: feminino; M: masculino; P: parda; B: branca; N: negra; A: amarela; LES: lúpus eritematoso sistêmico; LED g: lúpus eritematoso discóide generalizado; LED I: lúpus eritematoso discóide localizado; LECSA: lúpus eritematoso cutâneo subagudo; AF de LE: antecedente familiar de lúpus eritematoso; Neg: negativo.

5.1 Aspectos gerais

5.1.1 Classificação

Quarenta e oito crianças com lúpus eritematoso foram incluídas, sendo que 33 apresentaram lesões de LED; duas, lúpus profundo; quatro, LECSA; quatro, LECA sem outras lesões específicas e cinco, LES bolhoso. Destas, 19 preenchiam critérios para LES (Figura 1). Não encontramos casos de lúpus neonatal no período estudado.

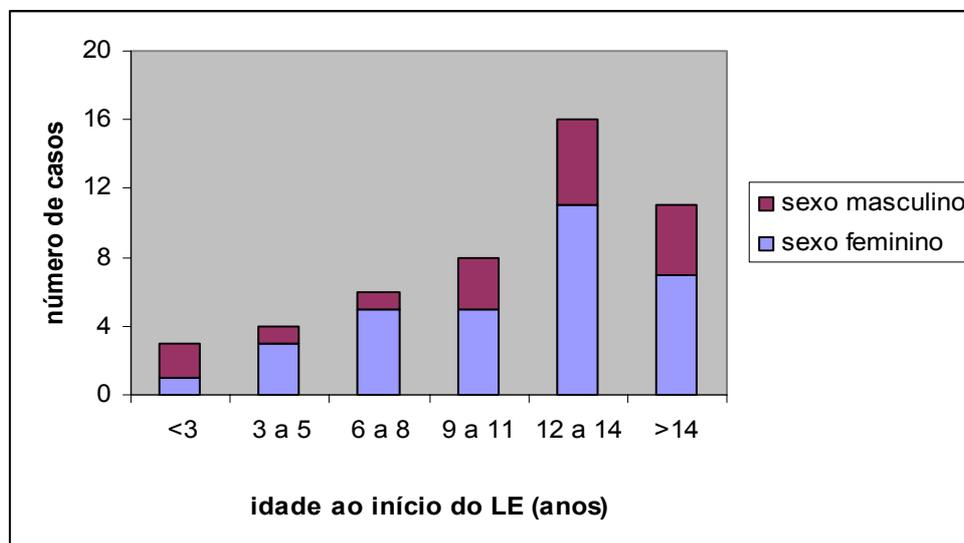
Figura 1 - Número de pacientes em cada grupo de LE e na sobreposição dos grupos



5.1.2 Idade ao início do quadro

A média da idade na época do início do quadro foi de 10,9 anos (seis meses até 16 anos), com mediana de 12 anos e desvio padrão de 4,24. A Figura 2 mostra a distribuição de idade e sexo nos pacientes estudados.

Figura 2 – Distribuição de idade e sexo nas crianças com LE



5.1.3 Sexo

A distribuição em relação ao sexo está contida na Tabela 4 e na Figura 2.

Tabela 4. Distribuição do sexo nas crianças com LE

	LED	LP	LECSA	LES-B	LES
Sexo feminino	22	1	2	3	12
Sexo masculino	11	1	2	2	7
Relação F: M	2: 1	1: 1	1: 1	1,5: 1	1,7: 1

F: feminino; M: masculino

5.1.4 Cor de pele

A distribuição em relação à cor de pele está mostrada na Tabela 5.

Tabela 5. Cor de pele nas crianças com LE

	LED	LP	LECSA	LES-B	LES
Cor branca	11	1	1	1	5
Cor parda	10	1	2	1	6
Cor negra	5	0	0	1	3
Cor amarela	2	0	0	0	1
Não mencionada	5	0	1	2	4

5.1.5 Tempo de seguimento

O tempo médio de seguimento foi de 51 meses (de dois a 144 meses), com mediana de 43,5 meses e desvio padrão de 39,3.

5.2 Casos familiares de LE

Cinco pacientes (10,4%) apresentaram casos familiares de LE. Dos doentes com lesões de LED, dois relataram que a mãe apresentava lesões discóides, um, que a avó apresentava LE (não classificado) e um, que o avô apresentava LE (não classificado). Um paciente com LECSA relatou que um primo de 3º grau apresentava LE. Não foram examinados os familiares, exceto de uma criança com lesões de LED, cuja mãe também apresentava lesões de LED (Figura 3).

5.3 Aspectos clínicos

5.3.1 Critérios para LES

LE com lesões discóides

Oito (24,2%) apresentaram critérios para LES, sendo que seis tiveram lesões de LED, concomitantemente ou após o início do quadro sistêmico, e dois evoluíram para a forma sistêmica posteriormente.

LP

Nenhum deles preencheu os critérios para LES, tinham apenas FAN com títulos de 1/160.

LECSA

Dois pacientes preencheram quatro ou mais critérios para LES e dois apresentaram apenas três.

LES-B

Todos apresentaram quatro ou mais critérios para LES.

5.3.2 Manifestações cutâneas específicas

LE com lesões discóides

Dos 33 pacientes com lesões de LED, 18 (54,5%) apresentaram lesões localizadas e 15 (45,4%), generalizadas. No grupo com critérios para LES, seis (75%) apresentaram lesões generalizadas e dois (25%), a forma localizada. Os 33 doentes apresentavam lesões na cabeça. A Tabela 6 mostra a localização das lesões discóides nas crianças estudadas. Um paciente com lesões de LED também apresentou perniose lúpica.

LP

Os dois pacientes tinham nódulos subcutâneos sem lesão discóide associada. Um apresentou nódulos subcutâneos na face, ombros, mama e porção proximal das coxas, sendo que algumas lesões evoluíram com calcificação e outras com atrofia (Figura 4). O segundo paciente apresentou placas eritemato-violáceas com áreas atróficas disseminadas na face, orelhas, tronco e membros (Figura 5).

LECSA

Três pacientes apresentaram lesões psoriasiformes e um, lesões anulares (Figura 6).

Tabela 6 – Localização das lesões de LED nas crianças estudadas

Localização das lesões discóides	Número de casos (%)
Cabeça	33 (100%)
Região malar	23 (69,7%)
Orelhas	13 (39,4%)
Couro cabeludo	11 (33,3%)
Dorso nasal	10 (30,3%)
Região frontal	6 (18,2%)
Lábios	5 (15,2%)
Pálpebras	4 (12,1%)
Mento	3 (9,09%)
Região retroauricular	3 (9,09%)
Região pré-auricular	2 (6,06%)
Região zigomática	2 (6,06%)
Sobrancelhas	2 (6,06%)
Região temporal	1 (3%)
Pescoço	1 (3%)
Região anterior do tórax	10 (30,3%)
Dorso	4 (12,1%)
Abdome	2 (6,06%)
Membros superiores	13 (39,4%)
Membros inferiores	5 (15,2%)
Palmas	1 (3%)

LES

As lesões específicas de LE observadas nos pacientes com LES estão contidas na Tabela 7.

Tabela 7 - Lesões específicas do LE observadas nos pacientes com LES

Lesão específica	LED	LED e LECA	LECSA	LECSA e LECA	LECA (no LES-B)	LECA
Número de casos	5	3	1	1	1	4

O LECA foi observado em nove dos 19 pacientes (47,4%) com LES, lesões de LED, em oito (42%) e de LECSA, em dois (10,5%).

5.3.3 Manifestações cutâneas não específicas

As manifestações cutâneas não específicas estão resumidas na Tabela 8. A Figura 7 mostra uma criança com LES bolhoso e a Figura 8, uma paciente com lesões Degos-símile.

Tabela 8 - Lesões cutâneas não específicas observadas nas crianças com LE

	LED	LED/LES	LP	LECSA	LECSA/LES	LESB	LES
Fenômeno de Raynaud	4/25	2/8	0	1/2	1/2	0	4/19

continua

5.3.4 Acometimento de mucosas e semimucosas

O acometimento de mucosas e semimucosas nas crianças com LE está resumido na Tabela 9. A Figura 9 mostra uma criança com LES com lesões discóides e episclerite.

Tabela 9 - Acometimento de mucosas e semimucosas nas crianças com LE

	LED	LED/LES	LP	LECSA	LECSA/LES	LESB	LES
Úlceras orais	0	4/8	0	0	0	1/5	6/19
Lesões discóides - lábios	4/25	1/8	0	0	0	0	1/19
Queilite – lábio inferior	0	0	0	0	1/2	0	1/19
Ceratoconjuntivite seca	1/25	0	0	0	0	0	0
Ceratite intersticial	1/25	0	0	0	0	0	0
Episclerite	2/25	1/8	0	0	0	0	1/19
Líquen plano* - mucosa jugal	0	0	0	1/2	0	0	0
Mácula hipercrômica – mucosa jugal	1/25	0	0	0	0	0	0

* lesões clinicamente sugestivas de líquen plano

5.3.5 Fotossensibilidade

As alterações referentes à fotossensibilidade apresentada pelos pacientes estão referidas na Tabela 10.

Tabela 10. Fotossensibilidade nas crianças com LE

	Fotossensibilidade
LED	16/33 (48,5%)
LP	0
LECSA	4/4 (100%)
LES-B	2/5 (40%)
LES	13/19 (68,4%)

5.3.6 Manifestações sistêmicas

As manifestações sistêmicas observadas estão contidas na Tabela 11.

Tabela 11 - Manifestações sistêmicas observadas nas crianças com LE

	LED	LED/LES	LP	LECSA	LECSA/LES	LESB	LES
Artrite	0	3/8	1/2		1/2	3/5	9/19
Artralgia	6/25	5/8	1/2	1/2	2/2	1/5	9/19

continua

Tabela 11 - Manifestações sistêmicas observadas nas crianças com LE (continuação)

	LED	LED/LES	LP	LECSA	LECSA/LES	LESB	LES
Mialgia	0	0	0	0	0	0	1/19
Nefrite	0	3/8	0	0	2/2	4/5	11/19
Outras alterações renais	0	0	0	0	0	2/5	4/19
Serosite	0	1/8	0	0	1/2	0	3/19
Pneumonite	0	1/8	0	0	0	0	1/19
Leucopenia	1/25	2/8	1/2	0	0	0	3/19
Linfopenia	0	1/8	0	0	1/2	0	3/19
Trombocitopenia	0	1/8	0	0	0	0	2/19
Anemia não hemolítica	5/25	4/8	1/2	0	0	3/5	5/19
Anemia hemolítica	0	0	0	0	0	2/5	0
Cefaléia	10/25	5/8	1/2	1/2	1/2	0	8/19
Convulsão	1/25	0	0	0	2/2	3/5	5/19
Depressão	1/25	1/8	0	0	1/2	0	2/19
Alteração do comportamento	0	2/8	0	0	0	0	2/19
Neuropatia periférica	0	0	0	0	0	0	1/19
Epilepsia	0	0	0	0	0	0	1/19

continua

Tabela 11 - Manifestações sistêmicas observadas nas crianças com LE (conclusão)

	LED	LED/LES	LP	LECSA	LECSA/LES	LESB	LES
Fraqueza muscular	1/25	0	0	0	0	0	1/19
Hepatomegalia	0	0	0	0	0	0	1/19
Doença de Graves	0	1/8	0	0	0	0	1/19
Hipotiroidismo	1/25	0	0	0	0	0	0

Lesões de LED e critérios para LES

Um paciente foi a óbito por causa não esclarecida e um, por tromboembolismo pulmonar na vigência de endocardite bacteriana.

LECSA com critérios para LES

Um dos pacientes com nefrite necessitou transplante renal.

LES-B

Um dos pacientes com nefrite necessitou diálise.

LES

Seis pacientes com nefrite foram biopsiados, sendo que quatro apresentaram glomerulonefrite proliferativa difusa, um, glomerulonefrite mesangial e um, glomerulonefrite rapidamente progressiva.

5.4 Exames laboratoriais

5.4.1 Auto-anticorpos

Os auto-anticorpos detectados estão resumidos na Tabela 12.

Lesões de LED (sem critérios para LES)

O FAN foi positivo em cinco pacientes (20%), sendo quatro com padrão pontilhado e título de 1/40, e um, com padrão pontilhado e título de 1/160. O anti-DNA, o anti-Sm, o anti-RNP, o anti-Ro e o anti-La foram negativos em todos. O anticorpo anticardiolipina - IgM foi positivo em um paciente (4 %).

Lesões de LED e critérios para LES

O FAN foi positivo em sete (87,5%), sendo que, em seis, havia títulos superiores a 1/200, com padrão pontilhado, em quatro, e pontilhado e homogêneo, em dois. Um paciente tinha o FAN de 1/160 com padrão homogêneo. O anti-DNA foi positivo em três pacientes (37,5%); o anti-Sm, em cinco (62,5%); o anti-RNP, em cinco (62,5%); o anti-La, em um (12,5%); o anti-Ro, em três (37,5%) e o anticardiolipina – IgG, em dois (25%).

LP

O FAN foi positivo nos dois pacientes com título de 1:160, pontilhado em um e homogêneo e pontilhado em outro. Os outros auto-anticorpos foram negativos.

LECSA sem critérios para LES

O FAN foi positivo nos dois pacientes, com padrão pontilhado e título de 1/160 e $> 1/200$, respectivamente. O anti-DNA e o anticardiolipina foram negativos nos dois pacientes; o anti-Sm, o anti-RNP e o anti-La foram positivos em um e o anti-Ro foi positivo nos dois.

LECSA com critérios para LES

O FAN foi positivo nos dois pacientes com título $> 1/200$, com padrão homogêneo em um e pontilhado e homogêneo no outro. O anti-DNA, o anti-Sm, o anti-Ro, o anticardiolipina foram positivos em um paciente. O anti-RNP e o anti-La foram negativos nos dois pacientes.

LES-B

O FAN foi positivo nos cinco pacientes, com título $> 1/200$ em quatro e título de 1/200 em um. O padrão pontilhado foi observado em três pacientes, o padrão homogêneo em um e o padrão pontilhado e homogêneo em outro. O anti-DNA foi positivo em três pacientes (60%); o anti-Sm, em quatro (80%); o anti-RNP, em dois (40%); o anti-Ro, em três (60%); o anti-La, em um (20%). O anticorpo anticardiolipina não foi detectado em nenhum paciente.

LES

O FAN foi positivo em 18 pacientes (94,7%), com título maior ou igual a 1/160. O padrão pontilhado foi observado em 10 doentes, o homogêneo, em três e o pontilhado e homogêneo, em cinco. O anti-DNA e o anti-Sm foram positivos em 11

pacientes (57,9%), o anti-RNP, em oito (42,1%), o anti-La, em quatro (21%), o anti-Ro, em nove (47,4%) e o anticardiolipina, em quatro (21%).

5.4.2 Complemento

As alterações nos títulos da dosagem das frações C3 e C4 do complemento estão listados na Tabela 12.

Tabela 12 – Presença de auto-anticorpos e dosagem do complemento nas crianças com LE

	LED	LED/LES	LP	LECSA	LECSA/LES	LESB	LES
FAN	5/25	7/8	2/2	2/2	2/2	5/5	18/19
Anti-DNA	0	3/8	0	0	1/2	3/5	11/19
Anti-Sm	0	5/8	0	1/2	1/2	4/5	11/19
Anti-RNP	0	5/8	0	1/2	0	2/5	8/19
Anti-Ro	0	3/8	0	2/2	1/2	3/5	9/19
Anti-La	0	1/8	0	1/2	0	1/5	4/19
Anticardiolipina	1/25	2/8	0	0	0	0	4/19
C ₃ baixo	2/25	3/8	0	0	2/2	3/5	12/19
C ₄ baixo	1/25	2/8	0	0	1/2	5/5	12/19

5.5 Histopatologia

Os achados nas lesões de LED, LECSA e LECA estão resumidos na Tabela 13. A Figura 10 mostra o exame histológico de um paciente com lesões discóides.

LP

No LP, foi observada paniculite predominantemente lobular com adiponecrose, esclerose do colágeno da hipoderme e esboços de granuloma em um dos casos (Figura 11). No outro caso, observou-se dermatite crônica perivascular e perifolicular, com hipodermite lobular com adiponecrose e vasculopatia trombosante e necrotizante. Em ambos, a membrana basal da epiderme encontrava-se espessada ao PAS (Figura 12).

LES-B

Foram observados clivagem subepidérmica e infiltrado de neutrófilos na derme, no exame histológico dos cinco pacientes (Figura 13), microabscessos papilares, em dois, figuras de leucocitoclasia, em três, e vasculite leucocitoclástica, em um. A coloração de PAS foi feita em apenas um paciente, mostrando espessamento da membrana basal da epiderme.

Tabela 13. Achados histológicos nos pacientes com lesões de LED, LECSA e LECA.

	LED n = 33	LECSA n = 4	LECA n = 4
Hiperqueratose	22 (66,7%)	4 (100%)	3 (75%)
Paraqueratose	6 (18,2%)	1 (25%)	1 (25%)
Atrofia da epiderme	11 (33,3%)	2 (50%)	2 (50%)
Acantose	4 (12,1%)	0	0
Disqueratose	4 (12,1%)	1 (25%)	0
Necrose de queratinócitos/ corpos apoptóticos	5 (15,2%)	1 (25%)	1 (25%)
Rolha córnea folicular	17 (51,5%)	2 (50%)	2 (50%)
Exocitose de linfócitos	7 (21,2%)	2 (50%)	1 (25%)
Degeneração hidrópica das células da camada basal	33 (100%)	3 (75%)	4 (100%)
Clivagem dermo-epidérmica	0	1 (25%)	0
Edema dérmico	7 (21,2%)	2 (50%)	0
Fibrose dérmica	1 (3,03%)	2 (50%)	1 (25%)
Necrose da derme	1 (3,03%)	0	
Infiltrado mononuclear perivascular e perianexial	28 (84,8%)	3 (75%)	4 (100%)
Infiltrado mononuclear difuso na derme	3 (9,09%)	1 (25%)	0
Dilatação dos vasos na derme	7 (21,1%)	1 (25%)	1 (25%)
Depósito de mucina na derme	1 (3,03%)	2 (50%)	2 (50%)
Derrame pigmentar	14 (42,4%)	0	1 (25%)

continua

Tabela 13. Achados histológicos nos pacientes com lesões de LED, LECSA e LECA (conclusão)

	LED n = 33	LECSA n = 4	LECA n = 4
PAS – espessamento da membrana basal	29/30 (96,7%)	4/4 (100%)	3/4 (75%)

5.6 Imunofluorescência

Os resultados da imunofluorescência direta estão listados na Tabela 14.

Tabela 14 - Positividade da imunofluorescência direta na pele lesada

	LES							
	LED	LP	LECSA	LED	LECSA	LECA	LESB	TOTAL
IgM	16/30	2/2	3/4	6/8	1/2	2/3	3/3	12/16
IgG	6/30	1/2	1/4	5/8	1/2	1/3	3/3	10/16
IgA	3/30	0	1/4	2/8	1/2	1/3	3/3	7/16
C ₃	6/30	0	1/4	4/8	1/2	2/3	3/3	10/16

LE com lesões discóides

Dezesseis de 30 pacientes testados (53,3%) tiveram IFD positiva na zona da membrana basal (ZMB). A IgM foi positiva em 16 (seis com padrão homogêneo contínuo, nove com padrão granuloso – seis contínuo e um descontínuo e um com padrão reticulado contínuo), a IgG, em seis (quatro com padrão homogêneo

contínuo, um com padrão granuloso descontínuo e um com padrão não descrito), a IgA, em três (padrão granuloso contínuo em um e descontínuo em outro e padrão homogêneo contínuo em um) e o C₃, em seis (dois com padrão granuloso contínuo, quatro com padrão homogêneo contínuo).

LP

A IgM foi positiva nos dois casos, com fluorescência intensa de padrão granuloso contínuo em um caso e padrão homogêneo contínuo no outro. A IgG estava positiva com intensidade moderada e padrão granuloso contínuo em um caso.

LECSA

A IFD foi positiva nos quatro casos. A IgM foi positiva em dois, com padrão granuloso contínuo, a IgG e a IgA em um, com padrão não especificado, e o C₃, com padrão reticulado, em um.

LES-B

A IFD foi positiva nos três pacientes em que esse exame foi realizado. Em dois deles, a IFD foi positiva para: IgG, IgM, IgA e C₃, com fluorescência homogênea intensa contínua na ZMB. No outro paciente, foi positiva para IgG, com fluorescência homogênea intensa segmentar na ZMB, IgM com fluorescência homogênea contínua moderada na ZMB, IgA com fluorescência homogênea contínua intensa na ZMB e C₃ com fluorescência granulosa discreta na ZMB. O “salt-split skin” foi realizado em dois casos. Em um deles, houve fluorescência intensa que se localizou no lado dérmico e, no outro, foi negativa.

LES

A IFD foi realizada em 16 pacientes com LES, sendo positiva em 14 (87,5%). A IFD com IgM foi positiva em 12 casos (sete com padrão homogêneo contínuo, três granuloso – dois contínuos e um não especificado, um reticulado contínuo, e não especificado em um), com IgG em 10 (homogêneo contínuo em sete, homogêneo segmentar em um e não especificado em dois), com IgA em sete (homogêneo contínuo em cinco, granuloso descontínuo em um e não especificado em um) e com C₃ em 10 casos (homogêneo contínuo em seis; granuloso em três – contínuo em um e não especificado em dois; reticulado em um).

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da casuística utilizada

6.1.1 LES

Em relação aos casos de LES, os órgãos mais acometidos foram a pele (este foi um dos critérios de inclusão), o sistema músculo-esquelético e o rim, como está descrito na literatura sobre LES na infância.

Em relação às lesões específicas, observou-se, nas crianças com LES, grande proporção de lesões discóides, provavelmente por se tratar de pacientes de uma clínica dermatológica. Comparando com o LES no adulto, encontramos proporção semelhante de pacientes com lesões de LECSA e LECA.

Em relação às lesões não específicas, havia pacientes com LES bolhoso, alopecia não cicatricial/queda de cabelo, vasculite cutânea, fenômeno de Raynaud, eritema palmar, livedo reticular, eritema periungueal, telangiectasia periungueal, eritema nodoso e lesões cutâneas doença de Degos-símile – manifestação pouco comum. O LES bolhoso foi encontrado numa porcentagem alta de pacientes, provavelmente, pelo fato de o estudo ter sido desenvolvido num centro de referência para doenças bolhosas.

Quanto às lesões mucosas, úlceras orais, queilite e episclerite apresentaram taxas semelhantes às encontradas no adulto com LES. Porém, sabemos que essas taxas podem ser ainda maiores, já que, muitas vezes, as lesões mucosas passam despercebidas por serem assintomáticas. As lesões discóides foram mais frequentes, talvez por haver grande proporção de pacientes com lesões cutâneas de LED em nosso estudo.

A nefrite lúpica foi observada em 58% das crianças, proporção semelhante à do adulto que é de, aproximadamente, 30-50% (Barron et al., 1993; Klein-Gitelman et al., 2002; Tebbe, 2004) e similar à descrita por Benseler e Silverman (2005), no LES da infância. Porém, nossos achados não confirmam a constatação de alguns autores de que a nefrite lúpica é mais freqüente na infância, talvez porque nossos doentes advêm de uma clínica dermatológica (Barron et al., 1993; Klein-Gitelman et al., 2002). A forma mais freqüente foi a glomerulonefrite proliferativa difusa, assim como mostrado na literatura (Klein-Gitelman et al., 2002).

As alterações hematológicas, neste estudo, estiveram no limite inferior ou abaixo das taxas relatadas na literatura. As taxas de leucopenia e trombocitopenia foram semelhantes à descrição de Benseler e Silverman (2005), numa revisão sobre LES na criança, embora menores do que as encontradas no adulto com LES. A linfopenia também costuma ser mais freqüente, como observado por Belculfine et al. (1988), em 63,4% dos pacientes. A anemia, que costuma ser a alteração hematológica mais freqüente (presente em aproximadamente 50-60% dos pacientes com LES), foi encontrada numa porcentagem baixa (Belculfine et al., 1988; Hellmann e Stone, 2005).

Neste estudo, o acometimento neurológico foi observado em 68,4%, porcentagem semelhante à relatada na literatura (20-70%). A cefaléia foi a manifestação mais freqüente, embora não possamos afirmar que essa queixa estivesse relacionada ao LES. Ela tem alta prevalência na população geral (até 40%) e alguns autores não acharam diferença na prevalência dos vários tipos de cefaléia, na população com LES, quando comparados com a população normal (Cuadrado e Sanna, 2003). A neuropatia periférica, que é um achado pouco comum no LES da

infância (Benseler et al., 2005), ocorreu numa percentagem não muito diferente da do adulto que está por volta de 10% (Petri, 2004). A coréia que parece ser mais freqüente na infância não foi notada no presente estudo.

Os acometimentos cardíacos e pulmonares foram pouco freqüentes neste estudo. A serosite foi o sintoma mais comum.

O acometimento do sistema digestivo também foi pouco freqüente, sendo observado apenas um caso de hepatomegalia, que é descrita em 40-50% dos pacientes com LES (Benseler e Silverman, 2005). A esplenomegalia, que ocorre em 20-30% das crianças com LES, não foi notada neste estudo, talvez por envolver análise retrospectiva.

Houve dois casos de óbito nos pacientes com LES, que serão discutidos adiante.

Neste estudo, a presença de anti-Ro (47%), anti-La (21%) e anti-RNP (42%) foi semelhante à encontrada em adultos com LES, em que esses anticorpos ocorrem em 40%, 10-15% e 30-40% dos pacientes, respectivamente (Duarte, 2005). O anti-Sm apresentou maior taxa de positividade (58% x 20-30% nos adultos) e o anti-DNA, taxa um pouco menor (58% x 70-80% nos adultos). O FAN estava positivo em 94,7% dos casos, com título maior ou igual a 1/160. Nossos resultados em relação aos anticorpos antinucleares, podem ter sido influenciados pelo fato de a detecção do FAN por IFD ter utilizado como substrato, por algum tempo, células de fígado de rato que apresentam sensibilidade menor que o HEp-2 e não conseguem expressar alguns antígenos como o Ro/SSA. O anticorpo anticardiolipina estava presente em 21% dos pacientes. Na literatura, o anticorpo anticardiolipina é observado em aproximadamente 50% das crianças com LES (Benseler e Silverman, 2005).

Em relação às doenças auto-imunes, foi constatado apenas um caso de doença de Graves. Tucker et al. (1995) encontraram hipertiroidismo em 2,5% das crianças com LES. Assim como na literatura, não observamos nenhum caso de síndrome de Sjögren.

Os achados histológicos foram semelhantes aos já descritos no adulto. A IFD foi positiva em 87,5%, porcentagem semelhante à descrita no adulto que varia de 60-100% (Sontheimer, 1999). A IgM foi o imunodepósito mais freqüente.

6.1.2 LE com lesões discóides

Em relação às crianças com lesões discóides, 24% dos casos apresentaram LES, proporção maior à observada nos adultos que varia entre 5-20% (Patel e Werth, 2002), porém semelhante à relatada na infância que é de 24-27 % dos casos (Van Gysel et al., 2002; Moises-Alfaro et al., 2003).

Lesões generalizadas foram encontradas numa taxa semelhante à dos adultos e também das crianças relatadas na literatura (Van Gysel et al., 2002; Freitas e Proença, 2003; Moises-Alfaro et al., 2003). Porém, essa porcentagem foi bem maior nos casos que preenchiam critérios para LES, o que sugere que lesões discóides generalizadas na infância também parecem estar relacionadas com um prognóstico menos favorável. Alguns autores, porém, afirmam que, na infância, doentes com lesões discóides localizadas e generalizadas apresentam prognósticos semelhantes (George e Tunnessen, 1993; Moises-Alfaro et al., 2003).

A fotossensibilidade foi observada em 48,5%, sendo que, na literatura, a taxa variou de 30-80% entre as crianças (George e Tunnessen, 1993; VanGysel et al., 2002; Cherif et al., 2003). Já no adulto, ela é observada na maioria dos pacientes.

Os sintomas mais freqüentes, nos pacientes com lesões de LED sem critérios para LES, foram: cefaléia, artralgia, anemia e fenômeno de Raynaud. Naqueles com LES, foram: cefaléia, artrite e nefrite. A alopecia não cicatricial e as úlceras orais também foram queixas comuns nas crianças com lesões de LED e critérios para LES.

Em relação às lesões mucosas, úlceras orais e lesões discóides foram as manifestações mais freqüentes. As úlceras orais acometeram pacientes com LES e as lesões discóides foram mais freqüentes naqueles sem critérios para LES.

Houve dois casos de óbito em pacientes com lesões de LED generalizadas e critérios para LES. Uma das crianças apresentou endocardite bacteriana com tromboembolismo pulmonar e, na outra, a causa não foi determinada. Esse paciente apresentava artralgia, nefrite e episclerite. Isso mostra que, apesar de as lesões discóides indicarem um melhor prognóstico no LES, crianças com tais lesões podem apresentar prognóstico reservado, como observam George e Tunnessen (1993). O acometimento renal, que estava presente no segundo paciente, é um dos principais fatores de mau prognóstico no LES da infância. Já as infecções emergiram, nas últimas décadas, como uma das maiores causas de óbito no LES da infância (González et al., 2005).

Casos familiares de LE estavam presentes em uma grande porcentagem de pacientes com lesões de LED (12,1%). No adulto com lesões de LED, história familiar de LE está presente em 1- 4,4% dos casos (Freitas e Proença, 2003). Na

criança, a proporção relatada na literatura é maior e chega a até 35% dos casos (Van Gysel et al., 2002; Moises-Alfaro et al., 2003).

O FAN foi positivo em 20% dos pacientes com lesões de LED, sem critérios para LES, e em 87,5% dos com critérios para LES. Na literatura, está presente em 26-63% das crianças com lesões de LED (Van Gysel et al., 2002; Cherif et al., 2003; Moises-Alfaro et al., 2003) e em até 20% dos adultos com LECC (Duarte, 2005).

Os achados histológicos foram semelhantes aos encontrados nos adultos. Houve predomínio de depósito de IgM na ZMB à IFD, seguida de C₃ e IgG. A IgM parece ser o depósito mais freqüente no LE, embora seja pouco específica (Crowson e Magro, 2001; Kontos et al., 2005).

6.1.3 LP

Ambos os pacientes portadores de LP apresentavam lesões generalizadas em locais classicamente acometidos como a face e a porção proximal dos membros. Um deles apresentou calcificação distrófica, achado freqüente nos casos de LP. Não exibiam lesão discóide associada. O FAN foi positivo (títulos baixos) nos dois casos e nenhum apresentou deficiência de complemento ou critérios para LES, embora um deles tivesse alterações hematológicas discretas e acometimento articular e o outro, artrite. Os achados histológicos foram típicos com paniculite lobular e adiponecrose. Um deles também apresentava esboços de granuloma e o outro, vasculopatia trombosante, achados descritos no LP (Crowson e Magro, 2001). A IFD foi positiva nos dois casos, sendo que a IgM foi encontrada em ambos. Esta geralmente é

positiva no LP quando há sintomas indicativos de LES ou quando há alterações de interface (Crowson e Magro, 2001).

6.1.4 LECSA

Encontramos quatro casos de LECSA, dois com LES e dois sem critérios para LES. Apesar do pequeno número, eles mantiveram a mesma proporção (aproximadamente 50%) que evolui para a forma sistêmica encontrada nos adultos. Porém, os dois pacientes com LES apresentaram convulsões e nefrite, sendo que um necessitou transplante renal – evolução pouco freqüente no LECSA do adulto, que, quando progride para a forma sistêmica, apresenta, em geral, um quadro mais brando. Três pacientes tinham artrite e/ou artralgia, uma das manifestações extracutâneas mais freqüentes no LECSA. Não houve predomínio no sexo feminino. Todos referiam fotossensibilidade, o que é característico. O anti-Ro, freqüentemente encontrado no LECSA, estava presente em três pacientes (75%). Não houve casos com deficiência de complemento, que parece ser um fator predisponente para o desenvolvimento de LECSA (Sontheimer, 1989) e foi observado em duas crianças descritas na literatura (Buckley e Barnes, 1995; Spence et al., 1999). De maneira geral, as crianças com LECSA deste estudo apresentaram quadro clínico e laboratorial semelhante ao dos adultos, exceto pela presença de acometimento renal grave em um dos casos e ausência de predomínio no sexo feminino, que também não foi observado nas outras crianças descritas na literatura.

6.1.5 LES bolhoso

Os cinco pacientes com lesões bolhosas apresentaram critérios para LES. Em quatro havia nefrite, sendo que um deles necessitou de diálise e o outro apresentava proteinúria, mostrando a alta prevalência de envolvimento renal nessas crianças. Os níveis de C₄ estavam diminuídos em todos e os de C₃, em três, demonstrando que as alterações do complemento também apresentaram prevalência alta nesses pacientes. Quase todas as crianças descritas na literatura também apresentaram acometimento renal e alterações no complemento. A histologia foi característica com clivagem subepidérmica e infiltrado neutrofílico na derme e a imunofluorescência direta foi positiva nos três casos em que foi realizada.

6.2 Considerações finais

Este estudo apresentou um número significativo de casos de lúpus eritematoso na infância, principalmente em relação ao LED, LECSA e LES bolhoso. Porém, por se tratar de pacientes atendidos em uma clínica dermatológica, houve poucos casos de LES, embora, na literatura, o LES na infância seja a forma clínica mais estudada. Por outro lado, ante a escassez de descrições, na literatura, sobre as demais formas de LE, este estudo representa avanço no conhecimento dessa doença, na faixa etária infantil e puberal.

Embora o lúpus eritematoso seja mais estudado em adultos, em muitos casos se inicia na infância ou adolescência, sendo importante se conhecer suas características peculiares, nesse período da vida, além de se alertar para a pesquisa de seu diagnóstico.

7 CONCLUSÕES

1) As manifestações cutâneas foram típicas no LECC (LED e LP), no LECSA e no LES-B. No LES houve alta prevalência de lesões discóides. O acometimento de mucosas no LES apresentou características semelhantes às descritos na literatura; úlceras orais foram as manifestações mais freqüentes. Nos pacientes com lesões cutâneas de LED, as lesões discóides foram as mais observadas nas mucosas e semimucosas.

2) No LES, os órgãos mais atingidos foram a pele, o sistema músculo-esquelético e o rim. Apesar disso, a taxa de acometimento do sistema músculo-esquelético foi menor do que a relatada na literatura. Os sistemas renal e neurológico foram comprometidos numa proporção semelhante à descrita na literatura para o LES da infância. Os acometimentos cardíaco, pulmonar e digestivo foram pouco freqüentes e o hematológico teve baixa porcentagem quando comparada com as taxas descritas na literatura. O acometimento renal foi freqüente nas crianças com LES bolhoso. As crianças com LECSA e critérios para LES apresentaram acometimento sistêmico grave, o que é pouco comum.

3) Os auto-anticorpos apresentaram taxas de positividade semelhantes às descritas na literatura para o adulto com LE. No LES, apenas o anti-Sm apresentou maior taxa de positividade e o anti-DNA apresentou taxa um pouco menor. Alterações do complemento foram freqüentes nos pacientes com LES bolhoso.

4) Os achados histológicos e de imunofluorescência foram semelhantes aos descritos na literatura. A IgM foi o imunodepósito mais comum nos 42 casos estudados.

5) Houve um discreto predomínio no sexo feminino.

6) Vinte e quatro por cento das crianças com lesões de LED apresentaram LES, taxa semelhante à descrita nas crianças com lesões de LED, porém maior que a encontrada no adulto. Lesões discóides generalizadas foram mais freqüentes nos pacientes que preencheram critérios para LES.

7) História de presença de casos familiares de LE estava presente em 10 % dos doentes. Somente uma criança teve o seu familiar acometido examinado.

Anexo A – Classificação de Gilliam das lesões cutâneas associadas ao LE

1. Lesões cutâneas específicas do LE

LE cutâneo agudo (LECA)

Localizado (“rash” malar)

Generalizado

LE cutâneo subagudo (LECSA)

Anular

Pápulo-escamoso

LE cutâneo crônico (LECC)

LE discóide (LED)

LED verrucoso ou hipertrófico

Lúpus profundo ou paniculite lúpica

LED de mucosas

Lúpus tímido

Perniose lúpica

LED liquenóide

2. Lesões cutâneas não específicas do LE

Doença vascular cutânea

Vasculite

Vasculopatia

Telangiectasia periungueal

Livedo reticular

continua

Anexo A – Classificação de Gilliam das lesões cutâneas associadas ao LE
(conclusão)

Tromboflebite

Fenômeno de Raynaud

Eritromelalgia

Alopecia não cicatricial

“Lupus hair”

Eflúvio telógeno

Alopecia areata

Esclerodactilia

Nódulos reumatóides

Calcinose cutânea

Lesões bolhosas não específicas do LE

Urticária

Mucinose pápulo-nodular

Cutis laxa/ anetodermia

Acantose nigricans

Eritema multiforme

Úlceras de perna

Líquen plano

Anexo B - Critérios para classificação do LES estabelecidos pelo *American College of Rheumatology**

Critério	Definição
1. “Rash” malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, com tendência a poupar as pregas nasolabiais
2. Erupção discóide	Placas eritematosas com escamas queratóticas aderentes e espículas córneas foliculares. Pode haver cicatriz atrófica nas lesões mais antigas.
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea como resultado de uma reação incomum à luz solar, pela história do paciente ou pela observação do médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, habitualmente indolor, observada por um médico
5. Artrite	Artrite não-erosiva com acometimento de duas ou mais articulações periféricas caracterizada por hipersensibilidade, tumefação ou derrame

continua

Anexo B - Critérios para classificação do LES estabelecidos pelo *American College of Rheumatology** (continuação)

Critério	Definição
6. Serosite	Pleurite – relato de dor pleurítica ou atrito ouvido por um médico ou evidência de derrame pleural OU Pericardite – documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidências de derrame pericárdico
7. Distúrbio renal	Proteinúria persistente >0,5g/dia ou maior que 3+ OU Cilindros celulares – podem ser hemáticos, de hemoglobina, granulares, tubulares ou mistos
8. Distúrbio neurológico	Convulsões na ausência de medicamentos responsáveis ou distúrbios metabólicos conhecidos ou desequilíbrio eletrolítico OU Psicose na ausência de medicamentos responsáveis ou distúrbios metabólicos conhecidos ou desequilíbrio eletrolítico

continua

Anexo B - Critérios para classificação do LES estabelecidos pelo *American College of Rheumatology** (continuação)

Critério	Definição
9. Distúrbio hematológico	Anemia hemolítica com reticulocitose OU Leucopenia <4000/ μ L em duas ou mais ocasiões Linfopenia < 1500/ μ L em duas ou mais ocasiões OU Trombocitopenia < 100.000/ μ L na ausência de drogas causadoras
10. Distúrbio imunológico	Anti-DNA: anticorpo para DNA nativo em título anormal OU Anti-Sm: presença de anticorpo contra o antígeno nuclear Sm OU

continua

Anexo B - Critérios para classificação do LES estabelecidos pelo *American College of Rheumatology** (conclusão)

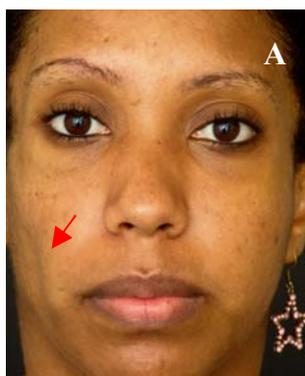
Critério	Definição
11. Anticorpo antinuclear	Anticorpos antifosfolípidos: níveis anormais de anticorpos IgM ou IgG anticardiolipina ou teste positivo para anticoagulante lúpico ou VDRL falso-positivo por pelo menos 6 meses e confirmada por imobilização de <i>Treponema pallidum</i> ou teste de absorção do anticorpo fluorescente para treponema Um título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou ensaio equivalente em qualquer momento no tempo e na ausência de medicamentos sabidamente associados com a síndrome “lúpica induzida por medicamento”

* A classificação se baseia em 11 critérios. Com a finalidade de identificar os pacientes nos estudos clínicos, pode-se dizer que uma pessoa sofre de LES se estiver presente um conjunto de quatro ou mais dos 11 critérios, em série ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação.

Anexo C, Figura 3 - Mãe e filha com lesões de lúpus eritematoso discóide



Anexo D, Figura 4 – Paciente com lúpus eritematoso profundo que teve início na infância e evoluiu com lipoatrofia na face (A, seta vermelha) e membro superior (B, seta vermelha)



Anexo E, Figura 5 - Criança com lúpus eritematoso profundo com acometimento da face, tronco e membros



Anexo F, Figura 6 - Menina com lesões anulares de lúpus eritematoso cutâneo subagudo



Anexo G, Figura 7 – Criança com lúpus eritematoso sistêmico bolhoso



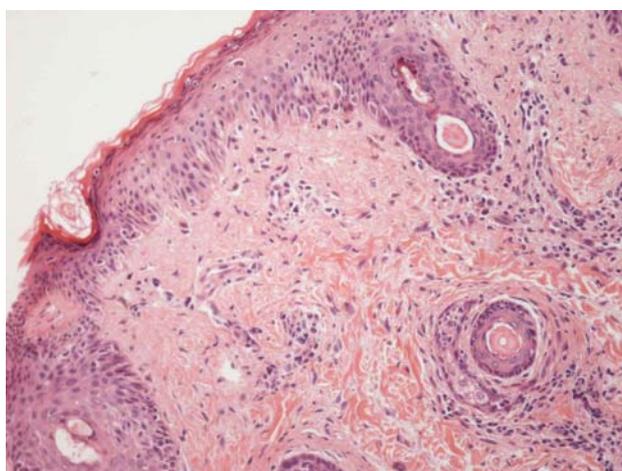
Anexo H, Figura 8 - Paciente com lesões Degos-símile



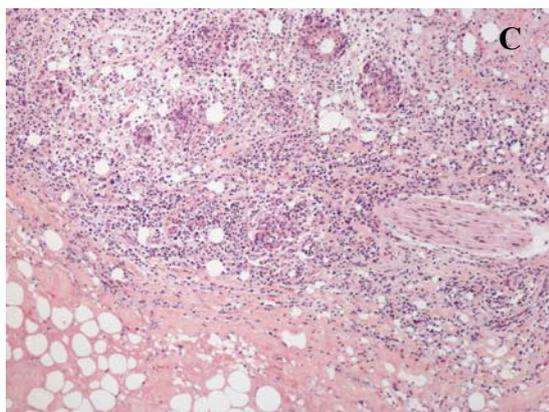
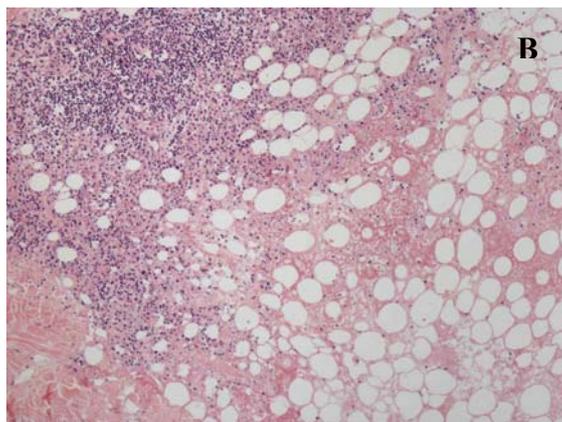
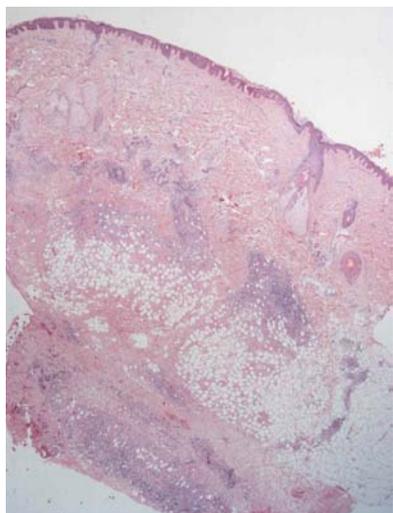
Anexo I, Figura 9 -Criança portadora de LES com lesões discóides e episclerite



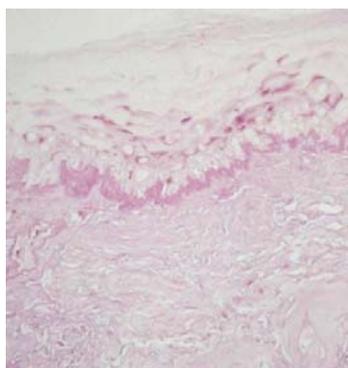
Anexo J, Figura 10 – Lúpus eritematoso discóide – exame anatomopatológico à coloração HE (aumento de 20x) que mostra hiperqueratose ortoqueratósica, rolha córnea folicular, atrofia da epiderme e degeneração hidrópica da camada basal. A derme exibe infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascular e perianexial



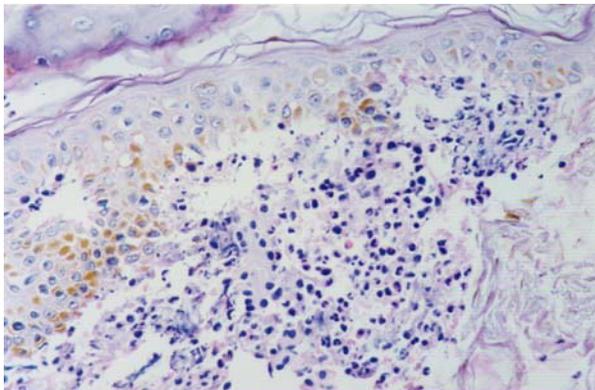
Anexo K, Figura 11 – Lúpus profundo – exame anatomopatológico à coloração HE que mostra paniculite predominantemente lobular com adiponecrose, esclerose do colágeno da hipoderme (A - aumento de 20x; B - aumento de 100x) e esboços de granuloma (C - aumento de 100x)



Anexo L, Figura 12 - Lúpus eritematoso – exame anatomopatológico à coloração de PAS (aumento de 200x) que evidencia espessamento da membrana basal da epiderme.



Anexo M, Figura 13 – Lúpus eritematoso bolhoso -exame anatomopatológico à coloração HE (aumento de 400x), mostrando clivagem subepidérmica com infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos e raros eosinófilos na derme papilar.



9 REFERÊNCIAS

- Amato L, Coronella G, Berti S, Moretti S, Fabbri P. Subacute cutaneous lupus erythematosus in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(1):31-4.
- Bachmeyer C, Aractingi S, Blanc F, Verola O, Dubertret L. Deep lupus erythematosus in children. *Ann Dermatol Venereol*. 1992;119(8):535-41.
- Badri T, Khaddar RK, Bouraoui S, Mokni M, Cherif F, Dhahri ABO. Discoid lupus erythematosus in an infant. *Dermatol Online J*. 2005;11(3):38.
- Barron KS, Silverman ED, Gonzales J, Reveille JD. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1993;36(3):348-54.
- Belculfine LRM, Marques Neto JF, Costallat LT, Samara AM. Lúpus eritematoso sistêmico na infância. *Rev Bras Reumatol*. 1988;28(3):73-8.
- Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:443-67.
- Bittencourt AL, Dias NFC, Sadigursky M. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso. Apresentação de um caso infantil. *An Bras Dermatol*. 1988;63(2):85-8.
- Bolling R. Erythematodes profundus (Irgang-Kaposi). *Z Hautkr*. 1979;54(24):1081-2.

Buckley D, Barnes L. Childhood subacute cutaneous lupus erythematosus associated with homozygous complement 2 deficiency. *Pediatr Dermatol*. 1995;12(4):327-30.

Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1989;121:727-41.

Burrows NP, Walport MJ, Hammond AH, Davey N, Russel Jones R. Lupus erythematosus profundus with partial C₄ deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol*. 1991;125:62-7.

Cerimele D. Contributo allo studio del lupus eritematoso profondo. *Chron Dermatol*. 1970;1:295-312.

Cherif F, Mebazaa A, Mokni M, El Euch D, Azaiz MI, Dhahri ABO. Childhood discoid lupus erythematosus: a tunisian retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(4):295-8.

Chiminazzo MD, Cardoso G, Pegas JRP, Aoki V, Sanchez APG. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso na infância – Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2007;82(3):257-61.

Ciconte A, Mills AE, Shipley A, Marks R. Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting in a child. *Austral J Dermatol.* 2002;45:62-4.

Crowson N, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol.* 2001;28:1-23.

Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12:943-6.

Doebelin B, Dalle S, Balme B, Kanitakis J, Thomas L. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing bullous pemphigoid antigen 1. *Br J Dermatol.* 2005;153:206-39.

Dogliotti M, Hartdegen M, Schmaman A. Lupus erythematosus profundus: a case report on an african patient. *Dermatologica.* 1973;147:376-80.

Dor AM, Kohler JL, Aubrespy P, Scheiner C, Pizzi M, Lebreuil G. Pseudo-tumorous panniculitis of the mesentery. An unusual initial stage of acute lupus erythematosus in a 10-year-old girl. *Sem Hop.* 1982;58(48):2847-50.

Duarte AA. Experiência do autor. In: Duarte AA. *Colagenoses e a dermatologia.* São Paulo: Edição do Autor; 2004. p.1-2.

Duarte AA. Fator antinúcleo na dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2005;80(4):387-94.

Durán-Chavéz C, Weber FS, Berrón-Pérez R, Tamayo-De Malo L, Carranza-Jacinto S. Lupus eritematoso sistémico de início infantil con manifestaciones de lupus profundo y alteraciones de la función pulmonar. *Acta Pediatr Méx*. 1993;14(2):86-9.

Eberhard BA, Laxer RM, Eddy AA, Silverman ED. Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1991;119(2):277-9.

Evans-Ramsey T, Frieden IJ. Arcuate plantar plaques as the initial sign of chronic cutaneous lupus in a child. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S270-1.

Fenniche S, Triki S, Benmously R, Marrak H, Ben Ammar F, Mokhtar I. Lupus erythematosus in children: a report of six cases. *Dermatol Online J*. 2005;11(2):11.

Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-Casals M, Jimenez S et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(8):456-9.

Fox JN, Klapman MH, Rowe L. Lupus profundus in children: treatment with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(4):839-44.

Freire M, Teodoro RB, Silva JH, Fernandez AL, Oliveira LB, Bianco JAP. Lúpus neonatal e lúpus eritematoso cutâneo subagudo na infância. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44(3):242-7.

Freitas THP, Proença NG. Lúpus eritematoso cutâneo crônico: estudo de 290 pacientes. *An Bras Dermatol*. 2003;78(6):703-12.

George PM, Tunnessen WW. Childhood discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1993;129:613-7.

Goldenberg J, Strapetti F, Sato EI, Hilário MO, Pessoa AP, Naspitz CK. Ocorrência familiar do lúpus eritematoso sistêmico na infância. *Rev Bras Reumatol*. 1988;28(5):137-40.

González B, Hernández P, Olguín H, Lira L, Toso M, Quezada A et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005;14:918-23.

González F, Sáenz A, Ferreiro M, Cirocco A. Lupus cutâneo crônico en la infancia. *Dermatol Pediatr Lat*. 2004;2(1):28-33

Gottlieb BS, Ilowite NT. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2006;27(9):323-30.

Harris-Stith R, Erickson QL, Elston DM, David-Bajar K. Bullous eruption: a manifestation of lupus erythematosus. *Cutis*. 2003;72:31-7.

Hellmann DB, Stone JH. Arthritis and musculoskeletal disorders. In: Tierney Jr LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. *Current medical diagnosis and treatment*. International edition: McGraw-Hill Companies; 2005. p.809-10.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.

Innocenzi D, Pranteda G, Giombini S, Silipo V, Bottoni U, Calvieri S. Linear lupus erythematosus in an adolescent. *Eur J Dermatol*. 1997;7(6):445-7.

Jones EM, Callen JP. Collagen vascular diseases of childhood. *Pediatr Clin N Am*. 1991;38(4):1019-39.

Kerstan A, Goebeler M, Schmidt E, Brocker EB, Schon M. Lupus erythematosus profundus in an 8-year-old child. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):132-3.

Kettler AH, Bean SF, Duffy JO, Ray Gammon W. Systemic lupus erythematosus presenting as a bullous eruption in a child. *Arch Dermatol*. 1988;124:1083-7.

Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002;28:561-77.

Kind P, Schreier-Rometh U, Wahn V, Goerz G, Reinhardt D. Lupus erythematosus profundus. *Klin Pädiat*. 1986;198:62-4.

Kontos AP, Jirsari M, Jacobsen G, Fivenson DP. Immunoglobulin M predominance in cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 2005;32:352-5.

Koransky JS, Esterly NB. Lupus panniculitis (profundus). *J Pediatr*. 1981;98(2):241-4.

Lourenço SV, Nacagami Sotto M, Constantino Vilela MA, Rodrigues Gonçalves de Carvalho F, Rivitti EA, Menta Simonsen Nico M. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturation. *J Cutan Pathol*. 2006;33(10):657-62.

Marks R, Levene GM. Discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus profundus in a child. *Clin Exp Dermatol*. 1976;1(2):187-90.

Mseddi M, Dammak A, Marrekchi S, Bouassida S, Zahaf A, Turki H. Subacute cutaneous lupus erythematosus in childhood: a case report. *Arch Pediatr*. 2007;14(2):164-6.

Moises-Alfaro C, Berrón-Pérez R, Carrasco-Daza D, Gutiérrez-Castrellón, Ruiz-Maldonado R. Discoid lupus erythematosus in children: clinical, histopathologic, and follow-up features in 27 cases. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(2):103-7.

Muncaster A, Stewart G, Moss C, Southwood T. Facial lupus erythematosus profundus in a 9-year-old boy. *J R Soc Med*. 1998;91:207-8.

Nagai Y, Ishikawa O, Hattori T, Ogawa T. Linear lupus erythematosus profundus on the scalp following the lines of Blaschko. *Eur J Dermatol*. 2003;13(3):294-6.

Nitta Y. Lupus erythematosus profundus associated with neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1997;136:112-4.

Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Santana HM, Diglio GM, Tausk FA, Cohen BA. Generalized lupus panniculitis and antiphospholipid syndrome in a patient without complement deficiency. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(4):273-6.

Oliveira VM, Cernea SS, Sotto MN, Vilela MAC. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso. *An Bras Dermatol*. 1990;65(5a):23S-28S.

Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):373-85.

Petri M. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1485-6.

Petri M. Systemic lupus erythematosus: 2006 update. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(1):37-40.

Pierini DO. Lupus erythematosus in childhood. *Arch Argent Dermat*. 1965;15(1):90-2.

Piras D, Cottoni F. Mucosal involvement in childhood discoid lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:731-2.

Rai VM, Balachadran C. Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) presenting in childhood. *Dermatol Online J*. 2005;11(2):27.

Requena C, Torrelo A, Zambrano A. Linear childhood cutaneous lupus erythematosus following blaschko lines. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002;16:618-20.

Roholt NS, Lapiere JC, Wang JI, Bernstein LJ, Woodley DT, Eramo LR. Localized linear bullous eruption of systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol*. 1995;12(2):138-44.

Romiti N, Dinato SLM, Almeida JRP, Lapoli A, Sementilli A. Lúpus eritematoso cutâneo subagudo apresentando-se como eritema anular centrífugo. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):353-8.

Sampaio SAP. *Lupus eritematoso disseminado* [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1950.

Sato EI. *Lupus eritematoso sistêmico: estudo familiar* [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1986.

Schnitzler L, Verret JL, Schubert B, Ginies JL. Lupus erythematosus profundus: two cases with ultrastructural study. *Ann Dermatol Venereol.* 1978;105(2):153-61.

Seaman DE, Londino AV, Kwoh CK, Medsger TA, Manzi S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics.* 1995;96(6):1040-5.

Siamopoulou-Mavridou A, Stefanou D, Drosos AA. Subacute cutaneous lupus-erythematosus in childhood. *Clin Rheumatol.* 1989;8(4):533-7.

Simons-Ling N, Schachner L, Penneys N, Gorman H, Zillereulo G, Strauss J. Childhood systemic lupus erythematosus. Association with pancreatitis, subcutaneous fat necrosis, and calcinosis cutis. *Arch Dermatol.* 1983;119(6):491-4.

Sonntag M, Lehmann P, Megahed M, Ruzicka T, Kuhn A. Lupus erythematosus tumidus in childhood. Report of 3 patients. *Dermatology*. 2003;207(2):188-92.

Sontheimer RD. Lupus erythematosus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. 5th ed. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p.1993-2009.

Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am*. 1989;73(5):1073-90.

Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus – a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6:84-95.

Spence SW, Cosgrove BF, Ford MJ. Malar rash in a child. *Arch Dermatol*. 1999;135(10):1268, 1270-1.

Tada J, Arata J, Katayama H. Linear lupus erythematosus profundus in a child. *J Am Acad Dermatol*. 1991;37:871-4.

Taieb A, Hehunstre JP, Goetz J, Surleve Bazeille JE, Fizet D, Hauptmann G, Maleville J. Lupus erythematosus panniculitis with partial genetic deficiency of C2 and C4 in a child. *Arch Dermatol*. 1986;122(5):576-82.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Athritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.

Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22:121-4.

Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6:96-104.

Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol.* 1995;34:866-72.

Van Gysel D, Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Childhood discoid lupus erythematosus: report of five new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:143-7.

Vidal-Pich E, Bianchi C, Bianchi O, Casala A. Lupus eritematoso profundo y calcinosis cutis. *Med Cutan Lat Am.* 1972;6:489-94.

Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(5):342-6.

Wimmershoff MB, Hohenleutner U, Landthaler M. Discoid lupus erythematosus and lupus profundus in childhood: a report of two cases. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(2):140-5.

Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1996;135:355-62.

Yoo JY, Jo SJ, Cho KH. Lupus panniculitis with combined features of dermatomyositis resulting in severe lipoatrophy. *J Dermatol*. 2004;31(7):552-5.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)