

Homem de 75 anos com lúpus eritematoso sistêmico de início tardio

A 75-year-old man with late-onset systemic lupus erythematosus

Vitorino Modesto Santos¹, Victor Eduardo Almeida França², Rosana Aparecida Rodrigues Cardoso³, Larissa Di Villeneuve Caetano Pereira⁴, David Lima Pedrosa⁵

Resumo

Lúpus eritematoso sistêmico é doença autoimune, acomete múltiplos órgãos e predomina em mulheres jovens. A manifestação inicial da doença após os 50 anos – lúpus de início tardio - é rara e há aumento na proporção de homens afetados. Nesses casos o curso clínico é insidioso, com características diferentes da doença em jovens. Além disso, comorbidades comuns à faixa etária de idosos dificulta o estabelecimento do diagnóstico em fase precoce. Descreve-se um homem de 75 anos que teve o início de lúpus com psicose aos 60 anos e evoluiu com nefrite rapidamente progressiva tratada com corticosteroide e ciclofosfamida. O aumento da longevidade pode favorecer o crescimento na frequência dessa modalidade de lúpus; assim, estudos de caso contribuem para o aumento no índice de suspeita clínica.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; idoso; início tardio; nefrite

Abstract

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that affects multiple organs and predominates in young women. The initial manifestation of disease after 50 years of age - late onset lupus - is rare and there is an increase in the proportion of affected men. In these cases the clinical course is insidious, with characteristics different from this disease in young people. In addition, comorbidities common to the age group of the elderly make it difficult to establish the diagnosis at an early stage. A 75-year-old man who had onset of lupus with psychosis at age 60 is described, which progressed with rapidly progressive nephritis treated with corticosteroid and cyclophosphamide. Increased longevity in the population may favor a growing number of this modality of lupus; therefore, case studies may contribute to enhance the index of clinical suspicion.

Key words: Systemic lupus erythematosus; old aged; late-onset; nephritis.

1. Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interno do HFA

2. Médico-residente de Clínica Médica, HFA

3. Médico-residente de Clínica Médica, HFA

4. Médico-residente de Clínica Médica, HFA

5. Preceptor de Reumatologia, HFA

E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

Introdução

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática de natureza autoimune caracterizada pelo acometimento de múltiplos órgãos. Os primeiros sinais de LES usualmente surgem em jovens e predominam em mulheres (9:1); o início da doença após os 50 anos é considerado raro e há maior proporção de homens que no LES em jovens; e o atual aumento na longevidade vai acarretar um crescente número de casos.^{1-5,7} LES de início tardio se caracteriza pela instalação dos sinais e sintomas em indivíduos com idade superior a 50 anos, e pode representar até 20% dos casos de LES.¹⁻⁵ Nesse grupo etário, o LES tem um curso clínico insidioso, dificultando o estabelecimento do diagnóstico, além de diversas comorbidades que são comuns nessa faixa de idade.^{1-3,5,6} Não existe consenso na literatura quanto ao melhor prognóstico no subgrupo de LES de início tardio.^{1,2,4-6} Ressalta-se a menor frequência de

acometimento renal e do sistema nervoso central,^{1,2,5} mas alguns estudos mostram sobrevida em 10 anos inferior à dos jovens com LES.^{1,7} Estudos de caso no Brasil têm enfatizado as consequências do acometimento cardíaco e de complicações cardiovasculares no prognóstico de pacientes com LES de início tardio.^{3,6}

Relato do caso

Homem de 75 anos, fumante de cachimbo há 30 anos, foi admitido com fraqueza progressiva e câimbras em membros inferiores há 15 dias, e edema distal há cinco dias. Tinha episódios de confusão mental e incontinência urinária; negou febre, dispneia, palpitações e oligúria. Cinco dias antes teve náuseas e vômitos e foi atendido em outro serviço, constatando hipertensão arterial e diabetes mellitus; a tomografia de crânio revelou dilatação do sistema ventricular, sugestiva de hidrocefalia de pressão normal (Figura 1A).

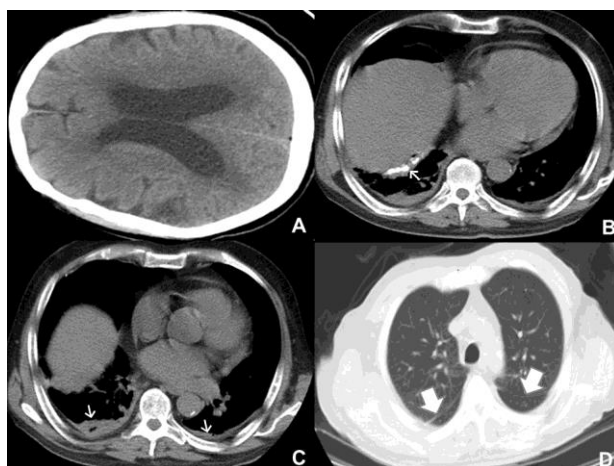


Figura 1. (Imagens de tomografias). **A:** dilatação do sistema ventricular supratentorial e apagamento parcial de sulcos corticais frontais e parietais, desproporcional ao grau de dilatação ventricular, consistente com a hipótese de hidrocefalia de pressão normal; **B:** placas calcificadas na pleura diafragmática (seta); **C:** derrame pleural bilateral de pequeno volume (setas); e **D:** espessamento de septos interlobulares nas bases pulmonares (setas).

Nos antecedentes foi relatado diagnóstico de “esquizofrenia” há aproximadamente 15 anos. Estava em uso regular de metformina e de captopril; porém, por conta própria, deixou de tomar diazepam, haloperidol e ampicilil há dois anos. Ao exame, apresentava-se eutrófico (IMC: 23,7 kg/m²) e em regular estado geral, desidratado (+), com hérnia umbilical sem sinais de estrangulamento ou encarceramento. Não havia déficits focais nem sinais de meningismo, a força muscular estava preservada, mas só deambulava com auxílio. O eletrocardiograma revelou ritmo sinusal (90 bpm), eixo cardíaco normal (ÂQRS a +60) e ausência de distúrbios de condução atrioventricular. Rotina laboratorial mostrou hiponatremia e insuficiência renal (Tabela 1); hematúria e nitrito positivo no EAS de urina. Foi providenciada a reposição venosa de sódio e iniciada antibioticoterapia com norfloxacino. Ultrassonografia de rins e vias urinárias: sem alterações; TC de tórax: calcificações na pleura diafragmática; derrame pleural bilateral, espessamento de septos interlobulares predominando nas bases

(Figuras 1 B, 1C e 1D). Testes complementares: HIV 1 e 2 (> 0,9) 0,396 S/CO, anti-HCV (> 1,0) 0,080 S/CO, HbsAg (> 1,00) 0,639 S/CO, VDRL (não-reativo) negativo; eletroforese de hemoglobina: A (96-98) 97,3% e A2 (1,5-3,5) 2,7%; paratormônio (15-65) 66,57 pg/mL; homocisteína (< 15) 37,42 µmol/L; proteinúria (140) 1.341 mg/24horas; clearance de creatinina (80-140) 33 mL/min/1,73 m²; VHS (< 10) 48 mm/1^ah; PCR (< 0,5) 5,3 mg/dL; complemento C3 (90-180) 96,88 mg/dL, complemento C4 (10-40) 21,72 mg/dL; antiestreptolisina O (< 200) 62,45 UI/mL; anticorpos C-ANCA (< 5) 1,46 U/mL, anticorpos P-ANCA (< 5) 0,64 U/mL; anticorpos anti-SM (< 15) 5,42 U/mL, anticorpos anti-SM/RNP (< 15) 4,85 U/mL; anticardiolipina IgM (< 13) 11,6 MPL-U/mL; FAN (não-reativo) 1:160 nuclear pontilhado quase-homogêneo; anticogulante lúpico I: TTPA (< 1,24) 1,54 e DRVVT (*Russel's viper venom test*) (< 1,24) 2,59, anticogulante lúpico II:/ TTPA (< 1,30) 1,45 e DRVVT (< 1,24) 2,22, anticogulante lúpico III: DRVVT confirmatório (< 1,10) 1,13, em conclusão: ausência de anticoagulante lúpico; e anti-

dsDNA (< 20 UI/mL) 20,04 em 10 de junho e, após a pulsoterapia, 14,05 U/mL em 16 de junho e 14,05 em 07 de julho. Evolução com rápida deterioração da função renal sugestiva de síndrome nefrítica e glomerulonefrite rapidamente progressiva; apresentou episódios de alucinações visuais e táteis, fenômeno que levou a nova avaliação psiquiátrica. Não se confirmou a hipótese de esquizofrenia, e as alterações foram atribuídas ao LES. Estabelecido o diagnóstico de LES de início tardio, foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona (1g durante três dias), que se associou com ciclofosfamida no último dia. Foram programadas outras pulsoterapias mensais com metilprednisolona e ciclofosfamida. Após ser medicado, o paciente evoluiu com melhora progressiva da função renal e realizou o segundo e terceiro ciclos sem intercorrências significativas. No quarto mês, apresentou abdome agudo e a tomografia revelou perfuração intestinal relacionada com diverticulite. Apesar da abordagem cirúrgica e de cuidados intensivos, ocorreu óbito por choque séptico.

Discussão

Relata-se o caso de um homem de 75 anos e com diagnóstico de “esquizofrenia” há 15 anos. Durante avaliação clínico-laboratorial e análise retrospectiva de prontuário teve diagnóstico de LES segundo os novos critérios para caracterizar os

portadores da doença.^{1,8} A abertura do quadro de LES foi considerada aos 60 anos com psicose, e a manifestação de nefrite lúpica após 15 anos de evolução. O diagnóstico teve base nos critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) propostos em 2012,⁸ e dos quais o paciente desse relato apresentou três critérios clínicos (serosite, renal e neurológico) e dois laboratoriais (dsDNA e FAN positivos). Apesar dos baixos títulos de FAN, esse achado deve ser valorizado por ter uma relação bem estabelecida com autoanticorpos específicos. Os critérios SLICCs têm maior sensibilidade quando comparados aos do *American College of Rheumatology* (ACR) propostos em 1982 e revisados em 1997, nos quais o diagnóstico desse caso de LES também se enquadra.^{2,4,7-9}

Os sintomas relatados se relacionam com o caráter multissistêmico do LES de início tardio (2); com maior gravidade em homens que em mulheres de mesma faixa etária (4). Tem sido citada a baixa frequência de hipocomplementenemia e de anti-ds-DNA, e a alta prevalência de artrite, serosite, miocardite, e de fibrose pulmonar nesses pacientes.^{1,2} Considerando-se achados mencionados, apenas não ocorreu artrite no presente caso.

Embora haja controvérsia, citopenias e melhor prognóstico são citados como mais comuns no LES de início tardio que na

doença em jovens;² essas condições não foram observadas nesse paciente. Equívocos diagnósticos são descritos com condições autoimunes como artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica progressiva, púrpura trombocitopênica autoimune, e “artrite indiferenciada”.²

Muitos autores consideram que manifestações cutâneas e nefrite são incomuns.^{2,4,6} Exceto por sintomas de síndrome seca, alterações cutâneas são menos comuns que no LES em jovens.^{4,7} Senescência do sistema imune é a hipótese para explicar menor resposta imune cutânea, com redução de citocinas, da densidade de células de Langerhans e de linfócitos T.⁷ Nesse doente não ocorreram lesões na pele, mas houve rápido comprometimento da função renal que apresentou resposta favorável ao emprego de pulsoterapia com corticoide e ciclofosfamida. Manifestações renais são mais frequentes em homens, apesar da menor prevalência de acometimento renal e neurológico em casos de LES de início tardio.^{2,5}

Transtornos neuropsiquiátricos associados com LES incluem: meningite asséptica, doença cerebrovascular, desmielinização, cefaleia, mielopatia, distúrbio de movimento, convulsão, confusão, ansiedade, alteração cognitiva, desordem de humor, psicose, síndrome de Guillain-Barré,

disautonomia, neuropatias, miastenia, plexopatia, e polineuropatia.⁹ Quanto a manifestações neuropsiquiátricas, cuja prevalência tem ampla variação (9,5-95%) com influência epidemiológica e étnica,^{1,2} cabe ressaltar que o paciente apresentou uma das pouco frequentes (5,7%), a psicose.⁹

Distúrbios neurológicos incluem cefaleia e doença cerebrovascular (38,8% cada) e crises convulsivas (26,4%), que são as mais comuns.⁹ Embora a patogênese das alterações neuropsiquiátricas do LES não esteja esclarecida, autoanticorpos, vasculopatia, coagulopatia e citocinas são alguns dos fatores postulados.⁹ Desordens neuropsiquiátricas em caso de LES podem se relacionar com hiperuricemia;¹⁰ mas, nesse paciente com uricemia normal (3,7 mg/dL) o citado mecanismo não se aplicaria.

Nesse estudo de caso, a avaliação cardiológica descartou comprometimento pelo LES. Digno de nota é o papel de alterações cardíacas, incluindo miocardite e pericardite lúpicas, nesse grupo etário de pacientes em que predominam as comorbidades cardiovasculares.^{3,5,6}

Essa concomitância de agravos orgânicos exige apuro diagnóstico e pronto tratamento; e o acometimento cardíaco responde à pulsoterapia com corticosteroide e ciclofosfamida, além do uso de diurético, inibidor de enzima conversora de angiotensina, e betabloqueador.^{3,6} Quanto ao

esquema terapêutico para LES de início tardio o emprego de azatioprina e de micofenolato, e mesmo de glicocorticoides e ciclofosfamida é menos utilizado, quando se compara com os pacientes de grupos etários mais jovens.⁴ Infecções e doença cardiovascular são as causas mais frequentes de óbito em casos de LES de início tardio;⁴ no paciente desse relato decorreu de septicemia após diverticulite com perfuração e peritonite.

Conclusão

As manifestações e o curso clínico do LES de início tardio diferem de modo significativo da doença em indivíduos jovens, fenômeno que dificulta o estabelecimento do diagnóstico nas fases precoces de apresentação clínica. Esse fato usualmente contribui para mais extenso comprometimento orgânico, além de retardar o começo da terapêutica eficaz. Portanto, o prognóstico e a sobrevida desse grupo de pacientes podem ser comprometidos. Os autores acreditam que relatos de caso contribuem para aumentar o índice de suspeita.

Referências

1. Celińska-Löwenhoff M; Musiał J. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical manifestations, course, and prognosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(7-8): 497-9.

2. Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Clinical picture of late-onset systemic lupus erythematosus in a group of Polish patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(7-8): 538-44.

3. Santos VM, Cruz LR, Holanda ACR, Machado NP. Myocarditis in a 72-year-old woman with late onset systemic lupus erythematosus. *An Sist Sanit Navar.* 2012; 35(1): 143-8.

4. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson E, Massarotti E, Schur PH, et al. Clinical manifestations and survival among adults with systemic lupus erythematosus according to age at diagnosis. *Lupus.* 2014; 23(8): 778-84.

5. Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *Hippokratia.* 2013, 17(2): 153-6.

6. Santos VM. Late-onset lupus erythematosus: a Latin view. *Rev Med Saude Bras.* 2016; 5(2): 359-60.

7. Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):691-7.

8. Aberle T, Bourn RL, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, Bean K, et al. Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry

enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000176.

9. Hajighaemi F, Etemadifar M, Bonakdar ZS. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a study from Iran. *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 43.
10. Sheikh M, Movassaghi S, Khaledi M, Moghaddassi M. Hyperuricemia in systemic lupus erythematosus: is it associated with the neuropsychiatric manifestations of the disease? *Rev Bras Reumatol*. 2016; 56(6): 471-7.