

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - UFPR

CRISTIANE ENGEL DOS SANTOS

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO BOLHOSO EM GESTANTE:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

CURITIBA

2012

CRISTIANE ENGEL DOS SANTOS

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO BOLHOSO EM GESTANTE: RELATO DE
CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho apresentado à Universidade Federal do Paraná
– UFPR – como exigência parcial para a obtenção do
título de Reumatologista.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo dos Santos Paiva

CURITIBA
2012
CRISTIANE ENGEL DOS SANTOS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **DEUS**, pela vida e família maravilhosa que me proporcionou e por sua bênção de todos os dias.

Ao meu orientador **Dr. Eduardo dos Santos Paiva**, pelo seu acompanhamento e revisão deste trabalho, como pela sua paciente ajuda em todos os momentos e também por me instruir para uma nova fase da minha vida e me proporcionar suporte para meu crescimento profissional.

“Dar o exemplo não é a melhor maneira de influenciar os outros. – É a única”.

(Albert Schweitzer)

À **minha família**, principalmente aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado mostrando-me os valores e princípios que devo ter em minha vida e pelo amor e carinho que sempre me proporcionaram.

"Não há alegria para o coração de um pai, que valha a certeza da felicidade de um filho."

Ao meu noivo, **Luiz Filipe Oracz Malat**, pela sua constante paciência, apoio, compreensão e devotado amor.

Aos meus **amigos**, pela força e amizade nos momentos de angústia.

“Acima de tudo, na vida, temos necessidade de alguém que nos obrigue a realizar aquilo de que somos capazes. É este o papel da amizade.”

(Emerson)

SANTOS, Cristiane Engel. **Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso em gestane: Relato de caso e revisão de literatura.** Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Reumatologia) – Universidade Federal do Paraná – UFPR , 2012.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico pode apresentar inúmeras lesões cutâneas. As lesões bolhosas específicas do lúpus, apesar de raras, apresentam características clínicas e imunopatológicas próprias e implicam em diagnóstico diferencial entre inúmeras patologias bolhosas que podem se sobrepor ao LES. Apresenta-se um caso de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso em gestante e revisão de literatura.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Dermatopatias vésicobolhosas. Gestante.

SANTOS, Cristiane Engel. **Bullous systemic lupus erythematosus in pregnancy: case report and literature review.** Conclusion of course work (specialization in Rheumatology) – Universidade Federal do Paraná – UFPR, 2012.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus can present numerous skin lesions. The specific bullous lesions of lupus, although rare, present a clinical and immunopathological and involve themselves in the differential diagnosis of many diseases which can overlap with bullous SLE. We present a case of bullous systemic lupus erythematosus in pregnancy and literature review.

Keywords: Lupus erythematosus systemic. Skin diseases vesiculobullous. Pregnant women.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 RELATO DE CASO.....	8
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
REFERÊNCIAS.....	12
ANEXOS.....	13

1. INTRODUÇÃO

As lesões cutâneas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), tais como *rash* malar, úlceras orais, lesões discóides e fotossensibilidade estão entre as manifestações mais comuns da doença. As erupções bolhosas são raras e ocorrem em menos de 5% dos pacientes(1,2,3,4). No contexto dessa colagenose, as lesões véscibolhosas que apresentam características clínicas e imunopatológicas distintas são descritas como Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso (BLES) e fazem parte do diagnóstico diferencial de inúmeras patologias bolhosas, dentre as quais estão a dermatite herpetiforme, o penfigóide bolhoso, a epidermólise bolhosa adquirida e o penfigóide gestacional. Apresentamos o caso de uma paciente portadora de LES que apresentou lesões véscibolhosas no terceiro trimestre de gestação, e revisão de literatura.

2. RELATO DE CASO

Paciente ML, feminina, 25 anos, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há aproximadamente 1 ano, de acordo com critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Em uso regular de difosfato de cloroquina 250mg/dia, prednisona 5mg/dia e enalapril 40mg/dia. Há 10 meses, compareceu à consulta de rotina com gestação confirmada de 12 semanas esurgimento de *rash* malar. Foi substituído o enalapril por metildopa, a cloroquina por hidroxicloroquina e aumentada a dose de prednisona para 20mg/dia. Paciente evoluiu com melhora do *rash*.

Quatro meses depois, apresentou extensas lesões eritêmatodescamativas em áreas foto-expostas, com leve dor e prurido. Foi elevada a dose da prednisona para 60mg/dia (aproximadamente 1mg/Kg) e agendada reavaliação ambulatorial precoce com exames laboratoriais. Na consulta de retorno, a paciente já apresentava lesões bolhosas, hiperemiadas e descamativas, em face, tronco e membros superiores. Não relatou qualquer associação entre o início das lesões e o uso concomitante de outros medicamentos ou a algum quadro infeccioso. Não havia hipertensão, dor abdominal ou edema de membros inferiores.

O hemograma evidenciava discreta anemia e linfopenia, com plaquetas normais. Não havia alterações na análise do sangue periférico. As enzimas hepáticas e função renal eram normais. Desidrogenase láctica, ácido úrico, C3 e C4 normais. Anti DNA: 1:80. Perfil ENA negativo. Parcial de urina sem alterações. Foi realizada uma biópsia de pele, que mostrou necrose de queratinócitos importante na epiderme e fenda subepidérmica, com infiltrado inflamatório linfocitário na interface derme/ epiderme e perivascular da derme. A imunofluorescência direta apresentou IgG positivo em grau moderado, granular, denso e contínuo na zona da membrana basal.

Evoluiu com quadro febril atribuído a infecção secundária de pele. Foi mantida prednisona 60mg/dia e iniciada antibioticoterapia de amplo espectro. Como o feto apresenta grave restrição do crescimento intrauterino, foi realizada cesariana de urgência. A cirurgia ocorreu sem intercorrências e a criança não apresentou qualquer complicação.

Durante o internamento houve discreta progressão das lesões para membros inferiores e acometimento de mucosa oral. Mantida a dose alta de corticóide, com melhora gradativa do quadro cutâneo. Após 2 meses, iniciou-se diminuição gradual da dose da prednisona. A paciente vem sendo acompanhada ambulatorialmente, sem retorno dos sintomas cutâneos, restando apenas cicatrizes hiper e hipocrômicas em membros superiores e tronco.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O envolvimento cutâneo ocorre em 70 a 85% de todos os pacientes com lúpus. As manifestações cutâneas podem ser classificadas em específicas e não específicas de acordo com avaliação morfológica e histológica(5). O BLES é classificado como manifestação cutânea específica aguda(5,6).

Em 1973, Pedro e Dahl descreveram o primeiro caso de BLES(4). É uma forma rara de acometimento cutâneo no LES, com incidência menor que 0,2 caso por milhão/ ano(3,7). O quadro clínico caracteriza-se por vesículas ou bolhas de conteúdo seroso ou hemorrágico(4,7), tanto em áreas expostas quanto não expostas ao sol. Podem estar acompanhadas de prurido discreto a grave e afetar as mucosas(4). As bolhas podem evoluir sem deixar cicatrizes(4), ou com cicatrizes hipo/ hiperpigmentadas(7).

A histopatologia é caracterizada por bolha subepidérmica com microabscessos de neutrófilos nas papilas dérmicas, semelhante ao encontrado na dermatite herpetiforme. Ocorre edema da derme e infiltrado inflamatório perivascular, com predomínio de linfócitos. Alguns casos apresentam vasculite leucocitoclástica e extravasamento de hemácias(2,4,6,8,9). A paciente em questão apresentava à biópsia necrose de queratinócitos na epiderme, infiltrado linfocitário na interface derme/ epiderme, fenda subepidérmica e infiltrado inflamatório perivascular na derme. Esses achados podem ser encontrados no eritema multiforme e na Síndrome de Rowell. Essa síndrome é descrita como uma associação entre lúpus e eritema multiforme em pacientes portadores de anticorpos anti Ro/ SSA e fator reumatoide(1,10). Como nossa paciente apresentava IFD com deposição de IgG em grau moderado na zona da membrana basal (característico do BLES) e os anticorpos frequentemente presentes na síndrome de Rowell negativos, o diagnóstico de BLES foi o mais adequado.

Os critérios diagnósticos do BLES propostos por Camisa e Sharma incluem o LES documentado baseado nos critérios do ACR; vesículas e bolhas localizadas, principalmente em áreas fotoexpostas; achados histopatológicos similares à dermatite herpetiforme; deposição de IgG e /ou IgM e com frequência IgA na zona da membrana basal(4,8,9). Gammon e Buggaman classificaram o BLES em dois subtipos distintos: o tipo 1, no qual os pacientes apresentam anticorpos circulantes contra o colágeno VII, e o tipo 2, em que não há presença de anticorpos específicos(8,9).

Acredita-se que a patologia do BLES esteja relacionada aos anticorpos contra o domínio não colagenoso do colágeno VII e ainda a outros anticorpos contra diferentes

componentes da membrana basal. É proposto que as imunoglobulinas bloqueiem a ligação entre a membrana basal e as papilas da derme através da ativação do complemento, recrutamento e ativação de neutrófilos, levando a formação da bolha subepidérmica(3,8,9,11).

Não está claro se há relação entre as erupções bolhosas e o *flare* do LES. Lesões vesicobolhosas podem se desenvolver sem evidência clínica e/ou laboratorial de piora do LES. Entretanto, em alguns casos, nota-se clara associação entre as manifestações de pele e atividade renal(2,3,4,7,9). A paciente descrita não apresentava demais indícios de atividade do LES em outros órgãos.

O LES ainda tem seu comportamento debatido na gravidez(12,13), mas acredita-se que a maioria das pacientes apresentem exacerbação cutânea durante a gestação, com 60% de chance de prematuridade e duas a quatro vezes mais chance de aborto quando a doença está ativa. Um importante diagnóstico diferencial no âmbito das doenças bolhosas na gestação é o penfigóide gestacional, também conhecido como herpes gestacional. A apresentação clínica é muito semelhante ao BLES, inclusive com a histopatologia mostrando o achado da bolha subepidérmica (que nesse caso contem inúmeros eosinófilos). Já a IFD mostra depósito de C3 na membrana basal, de forma linear. Em geral a gravidez não parece ser fator de risco para o aparecimento de lesões bolhosas, visto que na literatura não encontramos outros relatos de caso de BLES em gestantes.

A dapsona é a droga de escolha para o tratamento do BLES(2,3,9,11). Os pacientes respondem dramaticamente, com interrupção da formação de novas bolhas em 1 a 2 dias e cicatrização das lesões existentes em poucos dias mesmo com doses baixas de 25 a 50mg/dia (3,9). A dapsona é classificada como C na gestação. Outras drogas como prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e antimaláricos também podem ser efetivas(3). Malcangi e colaboradores descreveram um caso de paciente com BLES e boa resposta ao uso do metotrexate(14). Como a paciente em questão era gestante e já fazia uso de hidroxicloroquina, optou-se por tratamento com corticoide em doses altas, com resposta satisfatória.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Manifestações cutâneas do lúpus tais como fotossensibilidade e *rash* malar são muito comuns, entretanto lesões bolhosas são atípicas. O diagnóstico diferencial do aparecimento de vesículas e bolhas é amplo, e no contexto de uma paciente gestante, é essencial listar o penfigóide gestacional. Não foram encontradas outras descrições de BLES em gestante após revisão da literatura, fazendo desse caso possivelmente o primeiro a ser relatado.

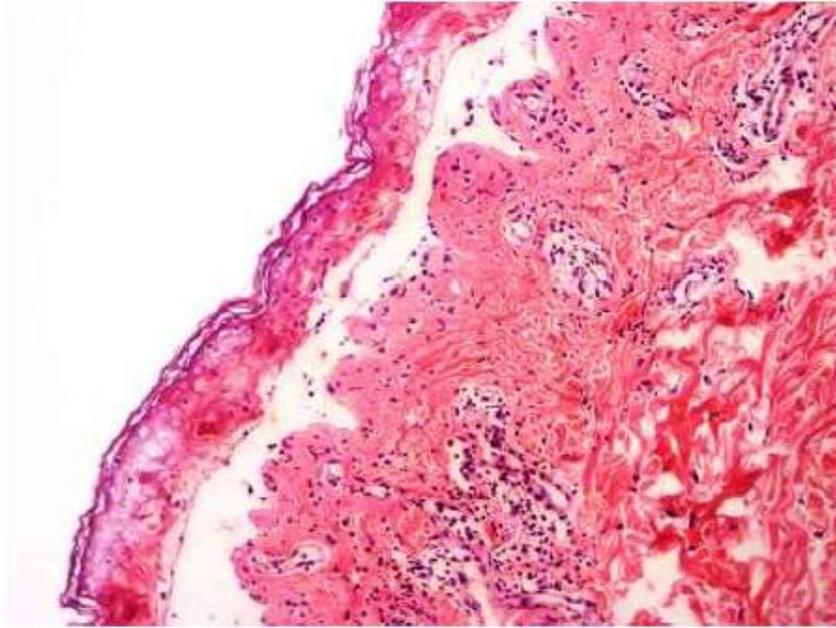
REFERÊNCIAS

- (1) Mukai M, Tokarski T, Silva MB, Skare TL. **Síndrome de Rowell e lúpus eritematoso sistêmico: um diferencial.** Rev Bras Reumatol. 2003;43(3):190193.
- (2) Ng YY, Chang T, Chen TW, Liou HN, Yang AH, Yang WC. **Concomitant lupus nephritis and bullous eruption in systemic lupus erythematosus.** Nephrol Dial Transplant. 1999;14:17391743.
- (3) Tincopa M, Puttgen KB, Sule S, Cohen BA, Gerstenblith MR. **Bullous Lupus: An Unusual Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in an Adolescent Girl.** *Pediatric Dermatology.* 2010;4:373376.
- (4) Cato EE, Lima AS, Pontes ALL, Vanucci AB, Levites J. **Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso associado à nefrite lúpica: relato de dois casos.** An Bras Dermatol. 2007;82(1):5761.
- (5) Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. **The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus the Italian experience.** Lupus. 2000;9:417423.
- (6) Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. **Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates.** 2010;19:10501070.
- (7) Mendes RVM, Silva LM, Amoras JAP, Ribeiro MCM. **Diagnóstico e evolução de adolescente com lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e nefrite lúpica.** Brasilia Med. 2009;46(4):399402.
- (8) Stith RH, Erickson QL, Elston DM, Bajar KD. **Bullous Eruption: A Manifestation of Lupus Erythematosus.** Cutis. 2003;72:3137.
- (9) Fujimoto W, Hamada T, Yamada J, Matsuura H, Iwatsuki K. **Bullous Systemic Lupus Erythematosus as na Initial Manifestation of SLE.** The Journal of Dermatology. 2005;32:10211027.
- (10) Perera GK, Black MM, McGibbon DH. **Bullous subacute cutaneous lupus erythematosus.** Clinical and Experimental Dermatology. 2004;29:265267.
- (11) Ludgate MW, Greig DE. **Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone.** Australasian Journal of Dermatology. 2008;49:9193.
- (12) Carneiro SCS, Abulafia LA. **Pele na gestação.** Rev Bras Reumatol. 2005;45:146152.
- (13) Alves GF, Nogueira LSC, Varella TCN. **Dermatologia e gestação.** An Bras Dermatol. 2005;80:179186.
- (14) Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli MG. **Bollous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity.** Lupus. 2003;12:6366.

ANEXOS



Vista do dorso de gestante, portadora de LES, apresentando lesões bolhosas.



Biópsia de pele mostrando fenda subepidérmica.