Síndrome de Rowell e lúpus eritematoso sistêmico: um diferencial^(*)

Rowell's syndrome and systemic lupus erythematosus: a differential diagnosis

Maira Mukai⁽¹⁾, Michelle Tokarski⁽²⁾, Marília B. Silva⁽³⁾, Thelma L. Skare⁽³⁾

RESUMO

A síndrome de Rowell é descrita como associação entre lúpus (discóide ou sistêmico) e eritema multiforme. Por apresentar lesões bolhosas, implica em diagnóstico diferencial das lesões bolhosas do próprio lúpus e de outras patologias bolhosas que podem se superimpor. Os autores descrevem um caso de síndrome de Rowell e revêem alguns aspectos desta entidade clínica.

Palavras-chave: lúpus eritematoso discóide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Rowell, eritema multiforme.

INTRODUÇÃO

As lesões cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico (LES) estão entre as manifestações clínicas mais comuns desta doença e freqüentemente aparecem em seu quadro inicial⁽¹⁾. Entretanto, algumas formas de manifestação cutânea do LES são relativamente raras como, por exemplo, as erupções bolhosas, que representam menos de 5% do total⁽²⁾. Desta forma, toda vez que um paciente lúpico apresentar lesões bolhosas, o médico atendente deve proceder um cuidadoso diagnóstico diferencial entre as lesões cutâneas próprias do LES e as de uma outra doença bolhosa sobreposta. Entre estas últimas se incluem a dermatite herpetiforme, o penfigóide bolhoso, o pênfigo vulgar e o foliáceo, a epidermólise bolhosa *adquirida*, a doença por depósito linear de IgA, o eritema multiforme etc⁽³⁾.

ABSTRACT

Rowell's syndrome is described as an association between (systemic or cutaneous) lupus erythematosus and erythema multiforme. The presence of bullous lesions indicates the necessity of a careful diagnosis in order to discriminate Rowell's syndrome from bullous lesions of lupus or from an association with other bullous diseases. The authors describe a case of Rowell's syndrome and review some aspects of this clinical entity.

Keywords: discoid lupus, systemic lupus erythematosus, Rowell's syndrome, erythema multiforme.

Uma forma rara de lesão bolhosa em pacientes com lúpus é a chamada síndrome de Rowell⁽⁴⁻⁹⁾: associação de lúpus com eritema multiforme em pacientes portadores de anticorpos anti-Ro/SS-A e fator reumatóide (FR). Esta síndrome foi descrita inicialmente por Scholtz em 1922⁽¹⁰⁾ e, mais tarde, em 1963, por Rowell *et al.*, sendo estes últimos autores os responsáveis pela descrição dos seus achados laboratoriais⁽⁸⁾.

RELATO DE CASO

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 27 anos, com diagnóstico de lúpus eritematoso feito há cinco anos, em outro serviço, baseado na presença de fotossensibilidade, leucopenia, FAN positivo, artrite e *rash* malar. Há aproximadamente um ano experimentava surtos recorrentes de

* Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do PR (FEPAR). Recebido em 17/5/2002. Aprovado, após revisão, em 5/1/2003.

1. R2 Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

2. R2 de Dermatologia do HUEC.

3. Profa. Assistente da Disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da FEPAR.

Endereço para correspondência: Thelma L. Skare. R. João Alencar Guimarães, 796, CEP 80.310-420, Curitiba, PR, e-mail: tskare@onda.com.br

lesões bolhosas disseminadas. Não notou qualquer associação entre o início destas lesões e o uso concomitante de medicamentos ou quadros infecciosos. Há cerca de seis meses iniciou o uso de cloroquina, sem notar melhora. Ao procurar o Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, persistiu no uso de cloroquina, utilizando também prednisona (10 mg/dia). Na ocasião apresentou queixas de lesões cutâneas em troncos e braços, cujo último surto iniciou-se há dois meses.

Ao exame físico apresentou lesões anulares e policíclicas associadas com vesículas periféricas na região do tronco e dos braços. Na palma das mãos observou-se lesões em alvo (Figuras 1 e 2).

Figura 1 – Palma da mão mostrando lesões em alvo.

Figura 2 – Braço da paciente mostrando lesões bolhosas rotas.

A biópsia cutânea mostrou bolhas subepidérmicas, queratinócitos necróticos e infiltração inflamatória linfocítica perivascular na derme, compatível com eritema multiforme (Figura 3).

Figura 3 – Biópsia de pele de antebraço mostrando lesão bolhosa subepidérmica.

Hemograma mostrou um volume globular de 37,4%, leucócitos de $6.600/\text{mm}^3$ com 70% de neutrófilos, 4 bastões, 20% de linfócitos e 1% de monócitos. As plaquetas foram de $278.000/\text{mm}^3$. Função hepática e renal foram normais. O FAN foi positivo, padrão pontilhado, no título de 1/640; anti-Ro=108,9U/ml ($N<8,0\text{U/ml}$); anti-La=114,9U/ml ($N<8,0\text{U/ml}$); fator reumatóide, anti-RNP, anti-Sm e anti-DNA foram negativos. A fração C3 do complemento foi de 97mg/dl ($N=82$ a 201mg/dl) e a C4 foi de 15 mg/dl ($N=16$ a 50 mg/dl).

O uso da cloroquina foi suspenso e a paciente foi tratada com corticóide na dose de 1mg de prednisona/kg/dia. A resposta ao tratamento foi rápida e, após um mês, iniciou-se uma diminuição gradual da dose.

Cerca de quatro meses depois, quando a paciente usava 30 mg de prednisona/dia, as lesões cutâneas bolhosas recorreram de maneira extensa e a paciente necessitou de novo internamento. Reinstalou-se corticóide em doses altas com rápida regressão do processo. Associou-se, então, azatioprina, e o corticóide pôde ser gradualmente retirado.

Por dois anos, desde a última recidiva, a paciente foi acompanhada ambulatorialmente, e encontra-se exclusivamente em uso de azatioprina, sem retorno dos sintomas cutâneos e sem atividade clínica do lúpus. As lesões cutâneas curaram sem deixar cicatriz.

DISCUSSÃO

As lesões cutâneas típicas da síndrome de Rowell são compatíveis com as do eritema multiforme, o qual tende a poupar áreas de mucosa⁽⁶⁾. Têm sido descritas em pacientes com lúpus discóide^(6,9) ou sistêmico^(4,7,9) e estão associadas com a

presença do FAN padrão salpicado e testes positivos para o FR e o anticorpo anti-Sj-T^(6,8). Este último anticorpo é identificado, atualmente, como sendo o próprio anticorpo anti-Ro/SS-A⁽¹¹⁾. A presença do FR não tem sido uma constante nos casos descritos^(4,12) e o seu achado pode ser explicado pelo fato de que o antígeno Ro e agregados de IgG partilham epítopes comuns reagindo de maneira cruzada⁽¹¹⁾.

Na análise da literatura sobre esta síndrome, verifica-se a preocupação com o fato de que estes casos possam representar apenas uma coincidência de patologias, ao invés de uma associação verdadeira⁽¹³⁾. Há, também, quem a considere uma forma de lúpus cutâneo subagudo⁽¹⁴⁾, apesar de existirem diferenças histológicas entre estas duas situações⁽⁸⁾. Uma terceira preocupação é a relativa à separação entre a síndrome de Rowell e as lesões bolhosas do próprio LES. Na Tabela 1 encontram-se alguns dos elementos que podem ser considerados para que esta diferenciação possa ser estabelecida.

Diante de um paciente lúpico com lesões bolhosas torna-se necessário proceder ao diagnóstico diferencial com relação a outras doenças bolhosas que podem aparecer de maneira independente. A Tabela 2 mostra as características clínicas das principais representantes deste grupo.

No caso descrito, houve possibilidade de que a cloroquina, além de não estar sendo efetiva, pudesse implicar no aparecimento das lesões bolhosas. Eritema multiforme e penfigóide bolhoso têm sido descritos com o uso deste

TABELA 1
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES CUTÂNEAS BOLHOSAS DO LES E DA SÍNDROME DE ROWELL⁽⁸⁾

	Lúpus com lesões bolhosas	Síndrome de Rowell
Distribuição	Em áreas expostas ao sol	Afeta primariamente os braços e as pernas; mais raramente o tronco e a face
Histologia	Vesículas subepidérmicas com neutrófilos, fragmentos de núcleo e fibrina no topo das papilas dérmicas	<u>Fase precoce</u> : edema de células endoteliais, infiltrado mononuclear perivascular <u>Fase tardia</u> : degeneração hidrópica, necrose de queratinócitos, bolhas subepidérmicas
Curso	Surtos de erupções cutâneas de acordo com a atividade do LES. Boa resposta a dapsona	Duração prolongada; a recidiva é comum

medicamento^(16,17). Entretanto, a recorrência de um novo surto de lesões após a retirada desta droga tornou esta possibilidade improvável.

Um segundo aspecto peculiar a este caso, foi o de que as lesões cutâneas exigiram uso prolongado de altas doses de corticóide, sendo necessária a administração de azatioprina como poupador deste medicamento.

TABELA 2
CARACTERÍSTICAS DE OUTRAS DOENÇAS QUE CURSAM COM ERUPÇÕES BOLHOSAS^(13,14)

Nome	Epidemiologia	Características clínicas	Observações
Pênfigo vulgar	Raro; início em meia idade; mais comum em descendente de judeus e moradores da região mediterrânea	Bolhas flácidas e erosões; lesões dolorosas que se iniciam pela boca	Pode associar-se a timomas e <i>miastenia gravis</i>
Pênfigo foliáceo	Meia-idade	Lesões crostosas na face, costas e anterior do peito	
Penfigóide bolhoso	Idosos	Bolhas tensas e placas de urticária em superfícies flexoras	
Dermatite herpetiforme	Mais em mulheres com idade entre 20 e 40 anos	Escoriações ou bolhas simétricas nas superfícies extensoras de cotovelos, joelhos, sacro e nádegas. Prurido intenso	Pode estar associada com enteropatia sensível ao glúten
Epidermólise bolhosa <i>acquisita</i>	Meia-idade	Bolhas tensas em pele sem inflamação; mais em áreas sujeitas a trauma (cotovelos, joelhos e dorso das mãos). Cura com cicatriz	Associada com lesões de mucosa, oral e ocular e pode cursar com alopecia cicatricial
Dermatose bolhosa por depósito de IgA	Início após a puberdade	Bolhas semelhantes às do penfigóide bolhoso ou dermatite herpetiforme, porém menos simétricas	Pode estar associada com câncer (principalmente linfomas)

REFERÊNCIAS

1. Dubois EL, Wallace DJ: Clinical and laboratory manifestation of systemic lupus erythematosus. In: Dubois EL, Wallace DJ (Eds). *Lupus erythematosus*. 3rd ed, 317-449. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987.
2. Shirahama S, Furukawa F, Yagi H, et al: Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against noncollagenous domain of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol* 38(5): 844-8, 1998.
3. Parker F: Skin Diseases. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed, WB Saunders, Philadelphia, 2280-6, 1992.
4. Heyl T, Meyer T: Lupus erythematosus with erythema multiforme (Rowell's syndrome). *S Afr Med J* 65:568-9, 1984.
5. Crickx B, Crickx L, Vissuzaine C, Grossin M, Belaich S: Lupus érythémateux chronique avec lésions a type d'érythème polymorphe (Syndrome de Rowell). *Ann Dermatol Venerol* 112:705-6, 1985.
6. Parodi A, Drago EF, Varaldo G, Rebora A: Rowell's syndrome: report of a case. *J Am Acad Dermatol* 21:374-7, 1989.
7. Fiallo P, Tagliapietra A-G, Santoro G, Venturino E: Rowell's syndrome. *Int J Dermatol* 34(9):635-6, 1995.
8. Fitzgerald EA, Fitzgerald DO, Purcell SM, Kantor GR, Goldman HM: Rowell's syndrome: report of a case. *J Am Acad Dermatol* 35(5):801-3, 1996.
9. Lawrence CM, Marshall TL, Byrne JPH: Lupus erythematosus associated with erythema, multiforme-like lesions in identical twins. *Br J Dermatol* 107:349-56, 1982.
10. Scholtz M: Lupus erythematosus acutus disseminatus haemorrhagicus. *Arch Dermatol Syph* 6:466, 1922.
11. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E: Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 35(2):147-69, 1996.
12. Sanchez M, Cruces J, Fonseca A, Taboada M, Cacharron J, Peteiro C: Lupus eritematoso sistêmico com manifestaciones cutáneas de eritema multiforme. *Actas dermo-sifilograficas*: 631-8, 1975.
13. Shteyangarts AR, Warner MR, Camisa C: Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Does Rowell's syndrome exist? *J Am Acad Dermatol* 40(5):773-7, 1999.
14. Bickle KM, Roark TR, Hsu S: Autoimmune bullous dermatoses: A review *Am. Fam Physician* 65(9):1861-70, 2002.
15. Cotell S, Robinson ND, Lawrence S, Chan LS: Autoimmune blistering skin diseases *Am J Emerg Med* 18(3):288-99, 2000.
16. Millard TP, Smith HR, Black MM, Barker JNWN: Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol* 24:263-5, 1999.
17. Ortel B, Sivayathorn A, Hönigsmann H: An unusual combination of phototoxicity and Stevens-Johnson syndrome due to antimalarial therapy. *Dermatologica* 178:39-42, 1989.