

Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso associado à nefrite lúpica: relato de dois casos*

*Bullous systemic lupus erythematosus associated with lupus nephritis: report of two cases**

Ellen Erie Cato¹
Andrea Barranjard Vannucci⁴

Alciara de Sousa Lima²
Jacob Levites⁵

Alexandre L. Lourenço Pontes³

Resumo: O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso é reconhecido como entidade distinta relacionada à auto-imunidade contra colágeno VII. Em alguns casos, a presença de doença bolhosa coincide com a exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, especialmente da nefrite lúpica. São descritos dois casos de mulheres jovens com erupção vésico-bolhosa em áreas expostas e não expostas ao sol associada à nefrite lúpica. O diagnóstico foi comprovado pela histopatologia e imunofluorescência direta características. O tratamento com corticosteróide e dapsona costuma ser eficiente.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Nefrite lúpica; Vesícula

Abstract: *Bullous systemic lupus erythematosus is recognized as a distinct entity related to autoimmunity to type VII collagen. In some cases, the flare of bullous disease coincides with the exacerbation of systemic lupus erythematosus, and especially lupus nephritis. Two cases of young female patients with vesiculobullous eruption on sun-exposed and non-exposed areas associated to lupus nephritis are described. Diagnosis was proved by characteristic histopathology and direct immunofluorescence. Corticosteroids and dapsone therapy may be effective.*

Keywords: *Bulla; Lupus erythematosus, systemic; Lupus nephritis*

Recebido em 14.02.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 01.02.2007.

* Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Heliópolis - São Paulo - (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médica especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia - São Paulo - (SP), Brasil.

² Médica especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia - São Paulo - (SP), Brasil.

³ Médico especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia - São Paulo - (SP), Brasil.

⁴ Médica-assistente do Serviço de Reumatologia do Complexo Hospitalar Heliópolis - São Paulo - (SP), Brasil.

⁵ Mestre em Dermatologia pela Unifesp - SP - São Paulo - (SP), Brasil

Chefe do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Heliópolis - São Paulo - (SP), Brasil

INTRODUÇÃO

A erupção vesicobolhosa subepidérmica é manifestação rara do lúpus eritematoso sistêmico (LES). As lesões cutâneas ocorrem em 66% dos indivíduos durante a evolução do LES; as lesões bolhosas, entretanto, são incomuns, com incidência inferior a 5%.¹

O LES bolhoso é doença auto-imune que possui características clínicas e imunopatológicas distintas.^{2,7} Deve ser diferenciado de outras dermatoses bolhosas como epidermólise bolhosa adquirida, dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso e dermatose bolhosa por IgA linear. A erupção bolhosa pode ou não estar associada à atividade visceral da doença sistêmica.¹⁻⁴

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 27 anos, parda, dona-de-casa, procurou atendimento médico com bolhas de conteúdo seroso e hemorrágico nas regiões perioral, retroauricular, cervical, dorso e extremidades há cerca de dois meses (Figura 1). Apresentava ainda anasarca, dispnéia aos esforços, tosse seca e hipertensão arterial. Fazia acompanhamento médico por artrite há quatro anos.

Exames laboratoriais

- Hemograma: anemia normocrômica e normocítica (Hb 10,8g/dl, Ht 33%)
- VHS: 51mm na primeira hora
- Urina I: leucócitos 28000/ml, eritrócitos 10000/ml, proteína ++++/4+
- Proteinúria de 24 horas: 3,4g
- RX de tórax: área cardíaca aumentada e congestão pulmonar bilateral
- C3: 68,4mg/dl (normal 70-150mg/dl) e C4:



FIGURA 1: Caso 1 - Presença de bolhas e vesículas agrupadas na região retroauricular e cervical

- 17,4mg/dl (normal 10-40mg/dl)
- FAN: > 1/1280, padrão pontilhado fino
- AntiDNA nativo, anti-Sm e anti-RNP: positivos
- Anti-SSA e anti-SSB: negativos

O exame histopatológico da lesão revelou dermatite vesicular com clivagem dermoepidérmica não acantolítica associada a infiltrado linfomononuclear perivascular (Figura 2). A imunofluorescência direta (IFD) da pele perilesional demonstrou IgG de fluorescência granular, moderada e focal na zona de membrana basal e fluorescência nuclear dos queratinócitos epidérmicos (Figura 3). A imunofluorescência indireta (IFI) com substrato de prepúcio normal humano foi negativa.

Diante do diagnóstico de LES bolhoso e nefrite lúpica foi proposto tratamento com pulso combinado de ciclofosfamida 1g/dia e metilprednisolona 1g/dia por três dias, seguido por prednisona 1mg/kg/dia. Foram necessários seis pulsos mensais de ciclofosfamida, que atualmente estão sendo administradas trimestralmente. Evoluiu com resolução das manifestações sistêmicas, mas ainda surgem bolhas isoladas esporadicamente.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 28 anos, parda, dona-de-casa, há cinco dias apresentou bolhas de conteúdo seroso nos pavilhões auriculares, lábio superior, mucosa oral, pescoço, braços, dorso e membros inferiores (Figura 4). Referia artralgia e emagrecimento de 5kg em três meses. Há um mês desenvolveu anasarca, oligúria, hipertensão arterial e poliartrite, quando foi diagnosticado LES com nefrite lúpica.

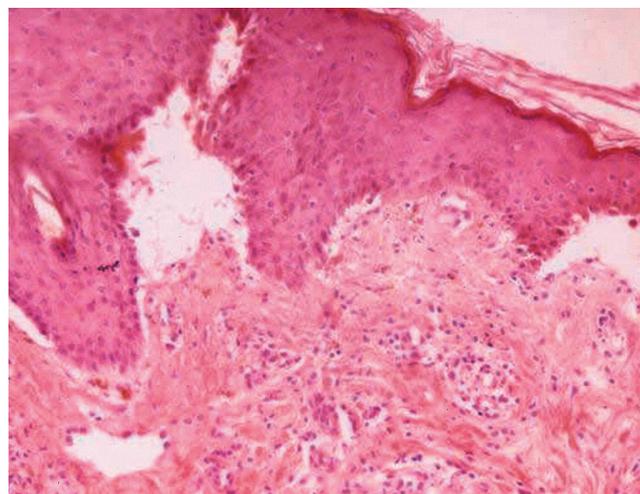


FIGURA 2: Caso 1 - Dermatite vesicular com clivagem dermoepidérmica não acantolítica associada a infiltrado linfomononuclear perivascular (HE 100x)

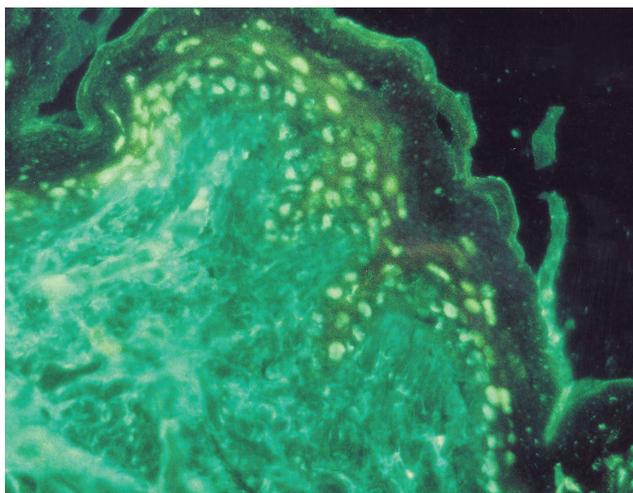


FIGURA 3: Caso 1 - Imunofluorescência direta da pele perilesional: fluorescência nuclear dos queratinócitos epidérmicos

Exames laboratoriais

- Hemograma: anemia hipocrômica e microcítica (Hb 10,1g/dl, Ht 31,4%)
- VHS: 111mm na primeira hora
- Urina I: leucócitos 48000/ml, eritrócitos 208000/ml, proteína +++/ 4+
- Proteinúria de 24 horas: 1g
- C3: 37,8mg/dl (normal 70-150 mg/dl) e C4: 5,4mg/dl (normal 10-40mg/dl)
- FAN: > 1/160, padrão periférico
- AntiDNA nativo: positivo
- Anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB: negativos

O exame histopatológico revelou epiderme com discreta atrofia, clivagem dermoepidérmica; notavam-se ainda linfócitos, neutrófilos e fibrina no interior da bolha (Figura 5). Membrana basal mostrava-se discretamente espessada, com positividade à coloração pelo PAS. A IFD da pele perilesional demonstrou IgG, IgM, IgA e C3 de fluorescência granular, intensa e contínua na zona da membrana basal (Figura 6). A IFI com substrato de prepúcio normal humano foi negativa.

Confirmado o diagnóstico de LES bolhoso associado à nefrite lúpica foi instituído o tratamento com pulso único de metilprednisolona 1g/dia por três dias, seguido por prednisona 40mg/dia e dapsona 100mg/dia até a resolução das manifestações sistêmicas e cutâneas.

DISCUSSÃO

Em 1973, Pedro e Dahl⁸ descreveram o primeiro caso de LES bolhoso. Desde então, diversos casos têm sido relatados com características semelhantes.

Os pacientes com LES bolhoso produzem auto-anticorpos que reconhecem o colágeno VII,

maior componente das fibrilas de ancoragem, que desempenha papel principal na adesão dermoepidérmica.^{4,7,9,10} Recentemente, Chan e colaboradores¹¹ identificaram auto-anticorpos reagindo a múltiplos componentes da membrana basal, antígeno 1 do penfigóide bolhoso, laminina-5, laminina-6, além do colágeno tipo VII, em pacientes com LES bolhoso. Esse estado de hiperimunidade parece estar associado ao gene do complexo de histocompatibilidade principal HLA-DR2.^{1,4}

A doença atinge qualquer sexo, raça ou idade. A ocorrência é maior nas mulheres da raça negra entre a segunda e a terceira décadas de vida. Entretanto, há casos descritos de acometimento de crianças^{7,12} e idosos.⁴

As manifestações clínicas caracterizam-se por vesículas ou bolhas de conteúdo seroso ou hemorrágico em face, pescoço e tronco. As lesões são localizadas tanto nas áreas expostas quanto nas não expostas ao sol. Podem estar acompanhadas de prurido discreto a grave e afetar as mucosas.^{1,4,10} As bolhas evoluem sem deixar cicatrizes ou míliais.^{4,5,10}

Raramente o LES bolhoso pode ser precipitado por drogas como a hidralazina. Outros fatores desencadeantes são a suspensão da corticoterapia, fase aguda da doença e fotoexposição.¹³

A histopatologia apresenta bolha subepidérmica com microabscessos de neutrófilos nas papilas dérmicas, como na dermatite herpetiforme. Há edema dérmico e infiltrado inflamatório perivascular, com predomínio de linfócitos.¹⁰ Alguns casos apresentam vasculite leucocitoclástica e extravasamento de hemácias.¹⁻⁴

A IFD demonstra depósitos de IgG, IgA, IgM e complemento na membrana basal da pele lesada. IgG



FIGURA 4: Caso 2 - Bolha de conteúdo seroso no lábio superior

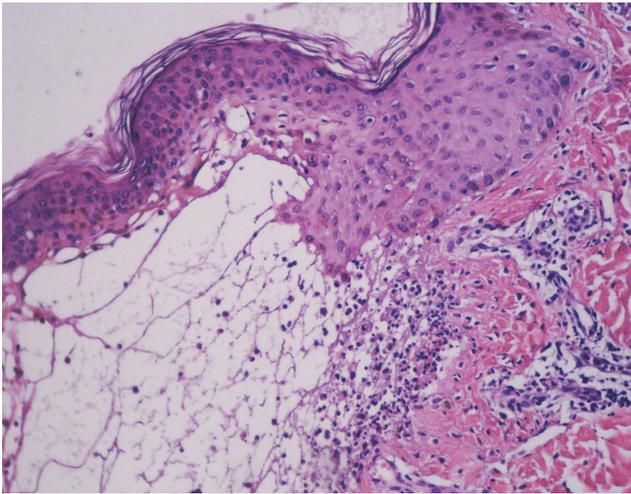


FIGURA 5: Caso 2 - Dermatite vesicular com clivagem dermoepidérmica não acantolítica associada a infiltrado de linfócitos e neutrófilos (HE 100x)

está quase sempre presente.¹⁰ No LES bolhoso, IgA tem frequência duas vezes maior do que no LES não bolhoso, enquanto IgM é observada em aproximadamente metade dos pacientes. Há dois padrões de deposição na zona de membrana basal (ZMB): granular (60%) e linear (40%).^{1,4}

Inicialmente, a IFI com substrato de pele humana normal mostrava resultados contraditórios para presença de anticorpos circulantes antiZMB.⁴ Gammon e Briggaman¹⁴ classificaram o LES bolhoso em tipo I e II, conforme a presença ou ausência de anticorpos contra colágeno tipo VII circulante e/ou tecidual, respectivamente.

As técnicas de imunomicroscopia eletrônica (IME) evidenciam a localização exata dos anticorpos na junção dermoepidérmica. No LES bolhoso, a IME direta revela que as imunoglobulinas se depositam em faixa, abaixo da lâmina basal, no nível das fibrilas de ancoragem e fibras colágenas.^{6,15}

Em 1983, Camisa e Sharma² propuseram os seguintes critérios diagnósticos: 1) diagnóstico de LES segundo a Associação Americana de Reumatologia, 2) vesículas e bolhas não limitadas a áreas fotoexpostas, 3) histopatologia compatível com dermatite herpetiforme, 4) IFI negativa para anticorpos circulantes contra ZMB e 5) IFD com IgG e/ou IgM e freqüentemente IgA na ZMB.

Deve-se destacar o diagnóstico diferencial com a epidermólise bolhosa adquirida (EBA), erupção bolhosa em áreas de traumas que evolui com cicatriz e mílio. As bolhas são subepidérmicas com infiltrado de células mononucleares, IFD com depósito linear de IgG e C3 na ZMB e IFI com IgG antiZMB. Os aspectos clínicos, histológicos e imunopatológicos diferenciam o LES bolhoso da EBA, dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso e dermatose bolhosa por IgA

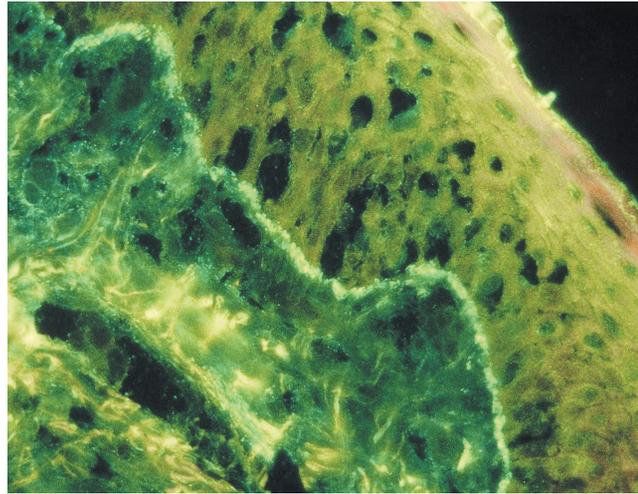


FIGURA 6: Caso 2 - Imunofluorescência direta da pele perilesional: IgG de fluorescência granular na zona da membrana basal

linear.⁴

Freqüentemente, o LES bolhoso remite espontaneamente em menos de um ano. A dapsona é considerada a droga de eleição, com intensa melhora em 24-48 horas.^{1,4,10} A dose de 25 a 50mg/dia costuma oferecer boa resposta terapêutica.^{1,10} Altas doses de corticosteróide sistêmico e imunossupressores, administradas para as manifestações viscerais do LES, podem ser ineficazes para a erupção vésico-bolhosa. A associação de dapsona com corticosteróide pode ser útil.⁴ Nos casos não responsivos à dapsona, as lesões podem ser controladas com prednisona, azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina^{1,10}.

A associação de envolvimento renal e erupção bolhosa é controversa. Alguns autores estabelecem que a erupção bolhosa não coincide com a atividade do LES. Ng e *col.* sugerem que as bolhas são marcadoras da ativação da doença sistêmica.⁵

A associação da dapsona ao tratamento do LES levou à remissão completa e precoce das bolhas no caso 2. No caso 1, bolhas isoladas recidivaram no início do tratamento da nefrite lúpica, mas tiveram resolução completa após seis meses de corticoterapia. □

AGRADECIMENTOS

Às médicas residentes Suzana Andrade Rangel pelo acompanhamento clínico de um dos pacientes e Milena Mendes Incerti pela avaliação histopatológica. À médica assistente Lúcia Laura Haidar pela orientação e revisão do original; todas do Complexo Hospitalar Heliópolis.

REFERÊNCIAS

1. Vieira FMJ, Oliveira ZNP. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso. *An Bras Dermatol*. 1998;73:143-7.
2. Camisa C, Sharma H. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus: report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9:924-33.
3. Camisa C. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus: a report of four cases. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:93-100.
4. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22:129-38.
5. Ng YY, Chang IT, Chen TW, Liou HN, Yang AH, Yang WC. Concomitant lupus nephritis and bullous eruption in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1739-43.
6. Olansky AJ, Briggman RA, Gammon WR, Kelly TF, Sams WM. Bullous systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:511-20.
7. Shirahama S, Furukawa F, Yagi H, Tanaka T, Hashimoto T, Takigawa M. Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against noncollagenous domain of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:844-8.
8. Pedro SD, Dahl MV. Direct immunofluorescence of bullous systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1973;107:118-20.
9. Fujii K, Fujimoto W, Ueda M, Makino E, Arata J. Detection of anti-type VII collagen antibody in Sjögren's syndrome/ lupus erythematosus overlap syndrome with transient bullous systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1998;139:302-6.
10. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2000;41:234-7.
11. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, Traczyk T, Mancini AJ, Paller AS, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol*. 1999;135:569-73.
12. Bittencourt AL, Dias NFC, Sadigursky M. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: apresentação de um caso infantil. *An Bras Dermatol*. 1988;63:85-8.
13. Salgado AL, Dias SCJ, Ishida CE, Maceira JP, Oliveira AV, Pereira Jr AC. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: excelente resposta a sulfona. *An Bras Dermatol*. 1997;62:19-23.
14. Gammom WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol*. 1993;100 (Suppl): S28-34.
15. Oliveira VM, Cernea SS, Sotto MN, Vilela MAC. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: estudo de dois casos e revisão de literatura. *An Bras Dermatol*. 1990;65 (Suppl):S22-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ellen Erie Cato

Rua Lourdes, 46

Cep: 03607 050 São Paulo SP

Tel/ Fax: (11) 6641-8029

e-mail: ellencato@hotmail.com

Como citar este artigo: 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):57-61.