# Diferenças sexuais no lúpus eritematoso sistêmico em um paciente com diagnóstico inicial de síndrome da imunodeficiência adquirida: relato de caso

## Sex differences in systemic lupus erythematosus in a patient initially diagnosed with acquired immunodeficiency syndrome: case report

Alexandre Moretti de Lima[1]
Evandro Martins Filho[1]
Ana Helena Britto Germoglio[1]
Sheila Pereira da Rocha[1]
Christiane de Oliveira Bensusan[1]
Carolina de Sá Cristofidis[1]
Carmelia Matos Santiago Reis[1]

**RESUMO**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é o protótipo das doenças autoimunes, sendo muito mais frequente em pacientes do sexo feminino, onde antes da puberdade ocorre numa proporção de mulheres/homens 3:1, durante a idade reprodutiva, em taxas que variam de 10:1 a 15:1, e após menopausa de 8:1 casos. Porém no sexo masculino, as manifestações clínicas são mais graves e com maior índice de mortalidade. Relata-se um caso de Lúpus Eritematoso Sistêmico em um paciente do sexo masculino, ex-presidiário, que inicialmente teve seu diagnóstico confundido com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, pelos achados de febre de origem indeterminada, candidíase esofágica, dispnéia aos esforços e aumento da desidrogenase lática, e que durante sua internação manifestou-se com vasculite sistêmica e psicose.

**Palavras-chave:** Lúpus; Vasculite; Fotossensibilidade.

**ABSTRACT**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is the prototype for autoimmune diseases being so much more frequent on female patients in which before reaching puberty the proportional occurrence of cases female/male is based on 3:1, during reproductive fertile age, manifests in diversified rates, from 10:1 to 15:1 and after climacteric cycle, 8:1 cases. Nevertheless on male patients, clinical events seem to be more severe and reach higher level of mortality. It's known a case report concerning Systemic Lupus Erythematosus on a male patient, former convict, where previous diagnosis was abashed with SIDA due to the esophageal candidiasis findings, fever of unknown origin and increase of lactic dehydrogenase which was unfolded during hospital period as systemic vasculitis and psychosis.

**Key words:** Lupus; Vasculitis; Photosensitivity.

[1]Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília-DF, Brasil.

**Correspondência**
Alexandre Moretti de Lima
Setor Médico Hospitalar Norte, Quadra 101, Área Especial, Ambulatório de Dermatologia do HRAN, Asa Norte. Brasília-DF.
morettilima@yahoo.com.br

Recebido em 05/outubro/2009
Aprovado em 08/novembro/2010

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso sistêmico (LES) é uma desordem autoimune com largo espectro de características clínicas e imunológicas. Caracteriza-se por promover quadros inflamatórios em quase todos os órgãos, determinando uma apresentação clínica polimórfica, onde em suas fases iniciais podem dificultar o diagnóstico preciso, sendo algumas vezes confundido com outras doenças que afetam a imunidade, e que apresentam sinais e sintomas similares, tais como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)[1]. Tradicionalmente, o LES é considerado uma doença da mulher, onde acredita-se que haja uma modulação hormonal mediada pelos estrogênios e androgênios endógenos. A doença em homens segue algumas diferenças quando comparada às mulheres, principalmente nos aspectos clínicos, tendo maior mortalidade em consequência de atingir órgãos nobres.

Estima-se a prevalência do Lúpus em aproximadamente 40 casos por 100.000 pessoas no Norte da Europa e mais de 200 casos por 100.000 pessoas entre os negros. Nos Estados Unidos, o número de pacientes com Lúpus é maior que 250.000[2]. No Brasil, de acordo com Sato et.al., não há estudos epidemiológicos mostrando a incidência do LES na população. Contudo na cidade de Natal, em um estudo realizado por Villar et.al., a incidência é de 8.7 casos por 100.000 habitantes/ano, o que parece ser maior que em outras partes do mundo, em virtude da permanente presença de luz solar com alto índice de raios ultravioleta[3,4]. A taxa de expectativa de vida alterou muito com o passar dos anos, onde verificou na década de 50, uma taxa de sobrevida de 50% em quatro anos, quando comparado com taxas de 80% de sobrevida em 15 anos nos dias atuais[2]. Esta melhoria na sobrevida desses pacientes se deve ao melhor conhecimento da doença, tanto da sua fisiopatologia, quanto aos exames laboratoriais mais sensíveis e específicos, e aos tratamentos mais efetivos disponíveis atualmente[2]. Existem 11 critérios (clínicos e laboratoriais) para o diagnóstico de LES. Esses critérios foram estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1982 e modificados em 1997, onde pelo menos quatro devem estar presentes para classificar um paciente com essa doença.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 28 anos, natural de Goianésia-GO, procedente de Riacho Fundo-GO, vendedor ambulante, admitido no Pronto-Socorro do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) com história de febre noturna diária, perda ponderal não mensurada, mialgia e poliartralgia há dois meses. Era mal-informante com certo déficit cognitivo e alterações de comportamento e concentração, sendo a maioria dos dados coletados com a sua mãe.

Antecedentes: nega comorbidades anteriores (diabetes, hipertensão, tuberculose, neoplasias ou doenças cardiovasculares); etilismo social; negava uso de drogas ilícitas; não sabia informar sobre doenças sexualmente transmissíveis; dificuldade de aprendizado na infância; ex-presidiário tendo permanecido encarcerado por um ano e história de perda auditiva parcial por agressão no presídio; pai com doença de Chagas; mãe saudável; avó paterna falecida por doença vascular periférica.

Exame físico de entrada: consciente, orientado, acianótico, anictérico, afebril, hipocorado +/4+, emagrecido. Cabeça e pescoço: sem alterações; Aparelho respiratório: murmúrio vesicular presente, presença de roncos difusos em hemitórax; Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normorítmicas e normofonéticas sem sopros; PA: 100x60 FC: 88 bpm; Abdome: plano, normotenso, doloroso à palpação profunda em hemiabdome esquerdo, ruídos hidroaéreos positivos sem visceromegalias; Extremidades: bem perfundidas, pulsos simétricos, sem edemas.

Inicialmente foi suspeitado de pneumocistose associada à SIDA, devido ao aumento importante da desidrogenase lática associada à dispnéia (maior que 1000U) e história epidemiológica de ser ex-presidiário, além do achado de endoscopia digestiva alta mostrando monilíase esofágica, sendo prescrito sulfametoxazol/trimetropim e fluconazol em doses terapêuticas.

Durante a internação, o paciente evoluiu com estado confusional, agitação psicomotora sendo necessário o uso de antipsicótico, além de lesões eritemato violáceas ulceradas em polpas digitais (figura 1 e com a biópsia ilustrada na figura 2) e rash malar (figura 3). Após aparecimento desse quadro clínico foi proposto investigação para colagenose.

Então, foram solicitados exames laboratoriais como hemograma, bioquímica, culturas e provas reumatológicas para elucidação diagnóstica (Tabe-

la 1). O paciente apresentava sete dos 11 critérios diagnósticos de LES (Critérios do Colégio Americano de Reumatologia revisada em 1982 e atualizada em 1997): fotossensibilidade, rash malar, proteinúria maior que 0,5g em urina de 24h, leucopenia com linfopenia, FAN positivo, Anti-SM positivo e psicose.

Foi suspensa a terapêutica para pneumocistose e iniciado tratamento específico para LES com prednisona 1mg/kg/dia, cloroquina 250mg/dia e pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por três dias. Durante o tratamento com a pulsoterapia, o paciente teve piora do padrão ventilatório, rebaixamento do nível de consciência associado à instabilidade hemodinâmica e foi optado por transferência para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para compensação clínica. Após 10 dias teve alta da UTI e transferido para o Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília para seguimento da especialidade.

Tabela 1

Exames laboratoriais da evolução na enfermaria.

| **Hemograma** | | | |
|---|---|---|---|
| Hemácias | 3,51 | | |
| Hemoglobina | 9,55 | | |
| Hematócrito | 28,8 | | |
| Leucócitos | 3000 | | |
| Segmentados | 81% | | |
| Bastões | 2% | | |
| Monócitos | 3% | | |
| Linfócitos | 16% | | |
| Plaquetas | 138.000 | | |
| **Bioquímica** | | | |
| Na | 138 | K | 3,7 |
| Ca | 8,4 | Mg | 1,8 |
| Glicose | 126 | CPK | 184 |
| Uréia | 35 | CKMB | 20,4 |
| Creatinina | 0,7 | Proteinúria de 24hs | 1318mg |
| Aspartato-aminotransferase | 245 | Bilirrubina total | 0,41 |
| Alanino-aminotransferase | 188 | Bilirrubina direta | 0,16 |
| DHL | 1053 | Bilirrubina indireta | 0,25 |
| Proteínas totais | 5,2 | Albumina | 2,9 |
| EAS | Densidade 1020 / pH 5 / Proteínas ++ / Hemácias - / Leucócitos 5p/c / Bilirrubinas - / CED 5p/c / Flora Bacteriana ++ / Muco ++ | | |
| **Provas Reumatológicas / Culturas / Sorologias / Exames de imagem** | | | |
| Hemocultura | negativa | | |
| Urocultura | negativa | | |
| BAAR e P. jiroveci no escarro | negativo | | |
| C3 | 62 | FAN | Reagente 1:640 nuclear homogêneo |
| C4 | 4.8 | Anti-DNA | Não reator |
| PPD | Não reator | Anti-SM | 96,6 |
| VDRL | Não reagente | Anti-RNP | Não reagente |
| Anti-HBC total | Não reagente | VHS | 15mm/1h |
| HBsAg | Não reagente | Anti-Ro | Não reagente |
| Anti-HCV | Não reagente | Anti-La | Não reagente |
| Anti-HIV 1 e 2 | Não reagente | Anticardiolipina | Não reagente |
| Anti HTLV 1 e 2 | Não reagente | Rx de Tórax | Infiltrado intersticial difuso bilateral predominando à esquerda |
| TC de crânio | normal | USG de abdome | normal |
| Angio-RNM de crânio | Compatível com vasculite cerebral em atividade | Endoscopia Digestiva Alta | Esofagite por Cândida |
| Audiometria | Perda auditiva neurossensorial profunda em OD e perda auditiva mista severa em OE | | |

Figura 1

**Máculas eritemato-violáceas que desaparecem a digitopressão em região palmar bilateral, sugerindo vasculite cutânea.**

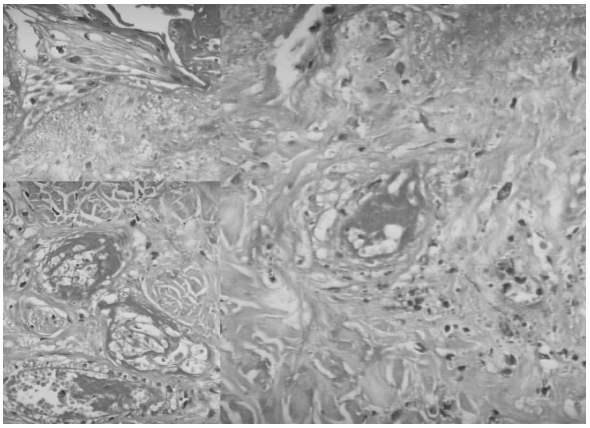

Figura 2

**Histopatológico da biopsia de polpa digital mostrando deposição de fibrina em parede vascular em derme reticular, compatível com vasculite necrotizante.**

Figura 3

**Rash malar, foto tirada 6 meses antes da internação e foto durante a internação.**

## DISCUSSÃO

O LES decorre de interações entre genes suscetíveis e fatores ambientais, resultando em respostas imunes anormais. Estas respostas anormais incluem: hiperreatividade e hipersensibilidade de linfócitos T e de regulação imprópria da apresentação de antígenos pelo linfócito B, com produção contínua de anticorpos. Ocorre expressão exagerada de proteínas de superfície da célula T como HLA-D e CD40L, indicando que estas células são facilmente ativadas por antígenos. Como consequência, ocorre produção contínua de autoanticorpos patogênicos e a formação de complexos imunes que se ligam aos tecidos-alvos resultando em seqüestro e destruição de células circulantes cobertas com imunoglobulinas, fixação e clivagem de proteínas do complemento, liberação de citocinas, peptídeos vasoativos e enzimas líticas nos tecidos. Esses autoanticorpos são produzidos contra o DNA ou contra complexos de RNA como, os nucleossomos e o RNA nucleolar. Com a apoptose, esses antígenos migram para a superfície da célula determinando mudança de orientação dos fosfolipídios de membrana, trazendo porções antigênicas para a superfície. Todos esses antígenos próximos ou na superfície celular provavelmente ativam o sistema imune para produzir autoanticorpos. Em indivíduos com LES, a fagocitose e a remoção de células em apoptose e de complexos imunes estão prejudicadas, isto é, há um importante déficit no clearence celular. Assim, no LES, os antígenos estão disponíveis e são apresentados em sítios reconhecidos pelo sistema imune. Os complexos imunes persistem por períodos prolongados, permitindo dano tecidual a ponto de determinar a doença clínica[5].

Vários estímulos ambientais podem influenciar o LES, tais como: uso de anticoncepcionais à base de estrogênio, reposição hormonal, exposição para luz ultravioleta e infecções. O sexo masculino é atingido mais frequentemente na infância e após os sessenta anos, enquanto as mulheres são atingidas durante toda sua vida reprodutiva, numa proporção esmagadora (9:1), porém mesmo antes da puberdade e após a menopausa, o predomínio na mulher ainda é preponderante, fazendo dos hormônios sexuais: estrogênios, androgênios endógenos e a prolactina, ter papel importante na fisiopatogenia da doença[6,7].

Os hormônios sexuais têm um efeito bem conhecido na função imunitária. Geralmente os estrogênios estimulam e a testosterona (androgênios) ini-

be a função imune, onde muito desses hormônios ativos podem explicar mais as diferenças de severidade da doença do que diferenças na incidência entre os sexos. Em alguns estudos, mulheres com LES ativo sem história clínica de nenhuma exposição prévia de corticosteróides, têm níveis séricos baixos de andrógenos. Níveis fisiológicos de hormônios, tais como progesterona e prolactina também têm papel relevante no LES. É possível que naquelas pessoas geneticamente susceptíveis o estrogênio possa perpetuar essa doença[8,9,10].

A hiperprolactinemia tem sido associada com LES, mas nenhuma relação casual formal tem sido identificada. Em crianças na faixa pré-puberal (entre seis e 13 anos), a hiperprolactinemia tem se relacionado com doença ativa e a manifestações neurológicas do LES. As gestantes com LES apresentam maiores taxas séricas de prolactina do que as gestantes saudáveis. A hiperprolactinemia em homens com LES, pode ser a causa da diminuição do nível sérico de androgênios, resultando em alterações imunes presente nesses pacientes[10].

Em outro trabalho, observou que os hormônios sexuais femininos, estrogênio e prolactina, são considerados imunomoduladores implicados na autoimunidade. Existe evidência da função dos hormônios sexuais na patogênese do LES através de estudos clínicos, moleculares e experimentais. No comportamento dos linfócitos B, a prolactina e estrogênio são imunoestimuladores que afetam a maturação e seleção de células B autorreativas, além da secreção de autoanticorpos, enquanto a progesterona é um imunossupressor. Em estudos experimentais, níveis fisiológicos de estradiol auxiliaram a ativação da célula B do baço de ratos a secretar anticorpos anti-DNA nativo[8,9]. Em humanos, o estrogênio exógeno (reposição hormonal ou anticoncepcional oral) tem pouca influência no curso do paciente com LES[8]. A susceptibilidade pode requerer exposição a um ou mais insultos, tais como os vírus, que em conjunto, pode desregular a tolerância imune para antígenos próprios, e assim perpetuar a doença. Buyon et.al. randomizou 351 pacientes mulheres com LES inativo e LES ativo estável a receber cada um dos grupos, terapia de reposição hormonal ou placebo, respectivamente, por 12 meses. Não houve aumento da severidade, porém o grupo tratado teve um discreto aumento na deflagração da doença. Petri et. al. randomizou 183 mulheres com LES inativo e ativo estável a receber cada um contraceptivo oral combinado e placebo, respectivamente, por 12 meses e encontrou taxas similares de doença ativa em ambos os grupos[6,7].

Sherif buscou todos os trabalhos publicados de 1960 a 2001, via Pubmed, para verificar as diferenças sexuais do LES entre homens e mulheres e concluiu que o aumento do LES na mulher possa ser atribuído às diferenças no metabolismo dos hormônios sexuais, com maior efeito do estrogênio e sua hidroxilação, diminuição dos androgênios, hiperprolactinemia e diferenças na sinalização do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH). A ação do GnRH na glândula pituitária ocorre pela sinalização através da proteína G, especificamente a proteína G alfa. Diferenças na expressão da proteína G alfa entre homens e mulheres, pode contribuir para diferenças sexuais na resposta ao GnRH, resultando em diferenças sexuais da imunidade e ao desenvolvimento de doença autoimune. Com relação às manifestações clínicas, este mesmo autor observou que fenômeno de Raynaud, artrite e leucopenia são mais comuns em mulheres, enquanto envolvimento de pele, rins, serosite, plaquetopenia e anemia hemolítica são mais comuns em homens. Com relação às manifestações neurológicas, os homens têm mais convulsões e neuropatia periférica, e as mulheres têm mais cefaléia e sintomas psiquiátricos. Homens têm tendência à doença mais severa, com envolvimento renal e cardiorrespiratório. As mulheres têm mais recaídas, porém a frequência de abertura do quadro severo não teve diferença estatística significativa em ambos os sexos[11].

Miller et al. verificaram as diferenças clínicas entre os homens e mulheres com LES, onde os homens apresentaram mais pleurites, e as mulheres mais sintomas neurológicos, alopécia e trombocitopenia. Kaufman et.al. encontraram mais doença renal e trombocitopenia nos homens. Ward & S. Studenski verificaram predominância de doença renal e convulsões em homens. Font et al. observaram lesões de pele como lesão discóide e lúpus cutâneo subagudo nos pacientes do sexo masculino enquanto que nas mulheres ocorreram rash malar e artrite. Petri et.al. também comparou estas diferenças clínicas e laboratoriais num grupo de 41 homens e 545 mulheres e relatou que os homens têm mais convulsões, anemia hemolítica e fator anticoagulante lúpico, porém menor incidência de Síndrome de Sjögren que as mulheres e seu trabalho sugeriu que os homens têm doença mais severa. Todos os resultados desses estudos são difíceis de interpretá-los, pois apresentam menor número de pacientes do sexo masculino, além

de existir grandes diferenças metodológicas e étnicas, podendo influenciar o modo que o LES afeta certos indivíduos[12].

Em um estudo, 24 tunisianos com LES foram comparados com 271 mulheres lúpicas, acompanhados na mesma época, verificou que a alopécia ocorre mais em pacientes do sexo feminino, e a trombose venosa profunda ocorre mais em homens[11].

Existem grandes variações nas manifestações clínicas do LES entre os diversos autores, porém os quadros clínicos mais graves, que afetam órgãos nobres e com maior índice de mortalidade, ocorrem mais frequentemente em homens.

Com relação às manifestações psiquiátricas no LES, em 21 estudos de prevalência, os tipos de sintomas psiquiátricos foram revisados e avaliados, onde existem importantes variações nas taxas de prevalência dos sintomas psiquiátricos nesses pacientes, variando de 17 a 71%. Embora vários tipos de sintomas psiquiátricos observado nesses estudos, a depressão foi a mais frequentemente relatada (taxas que variam de 2 à 54%). A psicose foi a segunda mais comum, com taxas que variam de 1 a 42%. Não houve relação entre a ocorrência de sintomas psiquiátricos e outros sintomas do LES. Existe alguma evidência indicando que uma pequena proporção de sintomatologia psiquiátrica, em especial a psicose, é devido a uma disfunção neurológica no LES[13].

Com relação ao diagnóstico diferencial, a infecção pelo HIV deve ser sempre considerada em pacientes com sinais e sintomas clínicos sugestivos de uma doença autoimune sistêmica. Em alguns relatos foram verificados resultados falsos positivos no teste de HIV, em pacientes com LES ativo, sendo que seus sintomas, tais como febre, perda de peso e linfadenopatia foram confundidos com o quadro clínico da síndrome da imunodeficiência adquirida. O uso de testes de confirmação rigorosos através da análise por Western blot ou de imunofluorescência indireta é, portanto, obrigatória. Exames mais sensíveis tais como amplificação gênica pela reação em cadeia da polimerase, podem ser necessários para confirmar a presença de infecção pelo HIV em pacientes com reações sorológicas duvidosas[14]. O nosso paciente teve inicialmente um diagnóstico síndrômico inequívoco de HIV, principalmente pela elevação importante da desidrogenase lática, um marcador importante da pneumocistose em pacientes jovens com dispnéia e hipoxemia, e candidíase esofágica, uma doença definidora de AIDS, além da história epidemiológica. Porém com a evolução do quadro clínico e aparecimento da vasculite cutânea e rash malar, o LES foi suspeitado e os exames sorológicos específicos foram solicitados para então confirmar esse diagnóstico.

## CONCLUSÃO

A presença do LES em pacientes do sexo masculino tende a ter um curso mais severo, com péssimo prognóstico, onde esses pacientes devem ser seguidos de forma mais criteriosa, pois em algum momento da evolução da doença podem afetar órgãos nobres, como rins, sistema cardiorrespiratório e sistema nervoso central, acarretando alto índice de mortalidade.

No caso relatado, o quadro clínico laboratorial e epidemiológico inicialmente apresentado sugeriu o diagnóstico inicial de AIDS que induziu a uma terapêutica precoce inadequada. Em pacientes com manifestações clínicas em múltiplos órgãos, que em algumas vezes os sinais e sintomas são inespecíficos, e muitas vezes confundidos com outras doenças, tais como a AIDS, a pesquisa através da sorologia específica, como FAN e anti HIV, devem fazer parte da rotina clínica, auxiliando assim o diagnóstico diferencial.

## REFERÊNCIAS


1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725.

2. Rahman A, Isenberg DA. Mechanisms of disease: Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2008;358:929-39.

3. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, et al. Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia. 2002;42:362-70.

4. Villar MJP, Sato EI. Estimando a incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal/RN-Brasil. Comunicação apresentada na XVI Jornada Brasileira de Reumatologia e XIII Jornada de Reumatologia do Cone-Sul de Reumatologia; 11-13 de outubro de 2001, Florianópolis/SC.

5. Hahn BH. Mechanisms of disease: Antibodies to DNA. N Engl J Med. 1998;338:1359-68.

6. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et. al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;142:953-62.

7. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005;353:2550-58.

8. Lochshin MD. Biology of the sex and age distribution of lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007;57:608-11.

9. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2007;6:366-72.

10. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systmic lupus erythematosus. Gend Med. 2004; 1:12-7.

11. Othmani S, Louzir B. Systemic lupus erythematosus in 24 tunisian males: clinico-biological analysis and clinical course. Rev Med Interne. 2002.;23:983-90.

12. Lupus Foundation of America, Inc. How Lupus Differs in Men. Available at: http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_learnmen.aspx?articleid=405&zoneid=529. Accessed September 21, 2009

13. Wekking EM. Psychiatric Symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. Psychosom Med. 1993;55:219-28.

14. Esteva MH, Blasini AM, Ogly D, Rodriguez MA. False positive results for antibody to HIV in two men with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1992;51:1071-3.