

## ANEMIA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL EM CRIANÇA COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

### *Anemia as Initial Manifestation in Children with Systemic Lupus Erythematosus*

Ana Paula Kuczynski Pedro Bom<sup>1</sup>  
Márcia Bandeira<sup>2</sup>  
Cilmara Kuwahara<sup>3</sup>  
Rafael Dumke<sup>3</sup>  
Paula Becker Modesto<sup>3</sup>

#### **Resumo**

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença do tecido conectivo de evolução crônica, com início súbito ou insidioso. As manifestações clínicas são variáveis, sendo determinadas pela presença de auto-anticorpos ou pela deposição de imunocomplexos fixadores de complemento, os quais podem depositar-se em vários tecidos. As anormalidades hematológicas são muito comuns, manifestando-se como anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Neste trabalho descrevemos o caso de uma criança que teve como manifestação inicial da doença um quadro de anemia crônica com vários períodos de exacerbação.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico; Anemia; Criança.

#### **Abstract**

Systemic lupus erythematosus is a chronic connective disease, starting as an insidious or acute disease. There is a wide range of clinical manifestations, determined by autoantibodies or by immunocomplexes, which can deposit in many tissues. Hematological abnormalities are very common, presenting as anemia, leucopenia, or thrombocytopenia. We describe a child presented with a chronic anemia as initial manifestation, with many worsening periods.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; Anemia; Child.

---

<sup>1</sup> Professora adjunta de Pediatria da PUCPR; Doutora em Pediatria pela USP. ana@wiring.com.br.

<sup>2</sup> Médica do setor de Reumatologia do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba-PR, Brasil; Mestranda em Pediatria pela UNESP de Botucatu.

<sup>3</sup> Doutorandos do curso de Medicina da PUCPR.

---

## Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória do tecido conectivo caracterizada pelo comprometimento de vários órgãos/sistemas e pela produção de múltiplos auto-anticorpos. Apresenta um curso crônico, caracterizado por períodos de remissões e exacerbações e um prognóstico favorável.

A incidência do LES nos Estados Unidos, em pacientes com idade inferior a 16 anos, é de 0,6/100.000/ano. É considerada, após a febre reumática e a artrite reumatóide juvenil, a doença do tecido conectivo mais freqüente em crianças.

Observa-se no LES uma hiper-reatividade policlonal dos linfócitos B, com produção aumentada de anticorpos em geral. Os auto-anticorpos (anti-hemácias, antileucócitos, antiplaquetas) podem ser responsáveis diretos por determinadas manifestações clínicas (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia) ou atuar por meio de imunocomplexos fixadores de complemento que se depositam nos tecidos (rins, sistema nervoso, serosas), desencadeando uma série de reações responsáveis pelo comprometimento de vários órgãos/sistemas (renal, neurológico, pele, e outros) (1). Uma diminuição da liberação da eritropoetina e a presença de anticorpos contra a eritropoetina podem contribuir na patogênese da anemia no LES (2).

O início dos sintomas pode ser insidioso, de pequena gravidade ou abrupto. A evolução da doença é pouco previsível, intercalando períodos de exacerbação e remissão das manifestações clínicas. Febre contínua ou intermitente ocorre com freqüência, no início da doença ou nos períodos de atividade, geralmente associada a mal-estar, emagrecimento e fraqueza muscular (1, 3).

Os autores descrevem o quadro clínico, laboratorial, tratamento e evolução de uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico, o qual teve como manifestação inicial uma anemia prolongada.

## Descrição do caso

Paciente com 9 anos de idade, sexo feminino, natural de Curitiba-PR, internada no Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba-PR, com queixas de palidez progressiva com início há três dias, acompanhada de dor moderada em membros in-

feriores e um pico de febre (38°C). Filha única, sem antecedentes mórbidos, pai com 34 anos e mãe com 29 anos saudáveis. Ao exame físico a paciente encontrava-se em bom estado geral, Temperatura 36,4°C, PA 90-50mmHg. Palidez de pele e mucosas +++/++++. Orofaringe sem particularidades, ausência de linfonodomegalias. Aparelho respiratório e cardiovascular normais. O abdome era plano, flácido, indolor à palpação e sem visceromegalias. Membros e sistema nervoso sem particularidades. No dia do internamento evoluiu com lesões cutâneas compatíveis com Varicela. Hemograma: eritrócitos 1.400.000/ml; Hb 4,5g/dl; VG 13,2%; VCM 94fl; HGM 34,5pg; CHGM 36g/dl; reticulócitos 1,2%; leucócitos 2.100, linfócitos 26%, monócitos 5%, bastões 17%, segmentados 52%, plaquetas 179.000.

Recebeu 450ml de concentrado de hemácias, analgésico e tratamento para Varicela com acyclovir. Após 3 dias do internamento a paciente recebeu alta hospitalar em boas condições clínicas e os pais foram orientados quanto ao tratamento domiciliar e retorno ambulatorial em 10 dias.

Neste primeiro retorno, a criança estava sem queixas e o exame físico era normal. Hemograma nesta ocasião: Hb 12,6; VG 36,6; reticulócitos 0,2; leucócitos 4.800, linfócitos 34%, monócitos 5%, bastões 11%, segmentados 48%, plaquetas 291.000. Após 21 dias, retornou ao ambulatório sem intercorrências.

A paciente reinternou após 40 dias com quadro de palidez súbita com história de 5 dias de evolução, com os seguintes exames: Hb 4,7; VG 13,4; leucócitos 3.100; plaquetas 256.000. Coombs negativo. PCR para Parvovírus negativo. T3 92,71, T4 136,1, TSH 3,06. Realizado biópsia de medula óssea, sendo normal. Recebeu novamente 450ml de concentrado de hemácias e alta hospitalar com ácido fólico 2mg/dia via oral.

Evoluiu bem por 4 meses, quando novamente necessitou de transfusão (conc. hemácias 800ml), na ocasião com Hb 3,8 e VG 12,8. Após 6 meses recebeu nova transfusão (900ml).

Permaneceu por 2 anos e 9 meses sem intercorrências, quando após história de atropelamento e ansiedade, reiniciou com história de palidez com evolução de 20 dias. Hemograma na ocasião: Hb 5,7 VG 16,1 leucócitos 5.800 plaquetas 226.000, recebendo 1300ml de concentrado de hemácias. Após 6 meses deste episódio (4 anos e 4 meses do início do quadro da

anemia), referiu queda de cabelos e *rash* em região malar, sendo assim encaminhada para avaliação da reumatologia, sendo negativos os exames solicitados para pesquisa de colagenose.

A paciente continuou em acompanhamento com a reumatologia, necessitando de duas transfusões com intervalos de 2 meses, quando, após 7 meses da primeira avaliação, os exames laboratoriais foram sugestivos de Síndrome antifosfolípídeo: anticorpos anticardiolipina IgG 27,1 e IgM 9,2. Outros exames: FAN 1:160, anticorpos anti-DNA, anti-LE e anti-Ro negativos, anticorpo anti-Sm 22, C3 126 e C4 24,4. Nesta ocasião foi associado ao ácido fólico, tratamento com ácido-acetil-salicílico 100mg/dia via oral. A criança continuou com quadros freqüentes de anemia, dependente de hemotransfusões, a cada 2 meses. Após 6 meses desta última avaliação reumatológica foi realizado biópsia renal devido à possibilidade diagnóstica de lúpus eritematoso sistêmico. Nesta ocasião, a pesquisa de proteínas na urina de 24 horas foi 0,2gr; o exame parcial de urina e a ultra-sonografia renal foram normais. O laudo anátomo-patológico confirmou o diagnóstico: glomerulonefrite proliferativa mesangial discreta, ausência de alterações túbulo-intersticiais de cronicidade, sendo o conjunto dos achados clínicos e histológicos consistentes com o diagnóstico de nefrite lúpica classe IIB da OMS.

A paciente foi tratada com 4 ciclos de pulsoterapia: 1 grama de metilprednisolona por 3 dias consecutivos a cada 21 dias, associado à prednisona 10mg/dia via oral, azatioprima 100mg/dia via oral e AAS 100mg/dia, diariamente.

Houve boa evolução clínica, sendo que as doses de prednisona foram reduzidas gradativamente após o 4.º ciclo de pulsoterapia. Não houve necessidade de novas transfusões.

Atualmente a paciente encontra-se clinicamente estável com 16 anos de idade, com Hemograma normal e exames reumatológicos sob controle.

## Discussão

A etiologia do LES ainda é desconhecida, entretanto sua patogênese envolve a presença de vários fatores: agentes infecciosos, drogas, radiação ultravioleta, hormônios sexuais e provavelmente outros fatores ainda desconhecidos que, atingindo indivíduos geneticamente suscetíveis, poderiam desencadear alterações da resposta imune e produção de auto-anticorpos. O diagnóstico do LES é baseado nos critérios propostos pelo American College of Rheumatology (Quadro 1) (1).

No caso descrito, além da anemia com períodos de exacerbação e das alterações laboratoriais descritas, o comprometimento renal, evidenciado pelo estudo anátomo-patológico, foi importante para definição do quadro.

O envolvimento renal possivelmente ocorre em todas as crianças com LES, inicial ou evolutivamente, e sua gravidade é a principal determinante do prognóstico da doença. O espectro das manifestações renais é bastante variado e inclui desde alterações leves, com pequenas alterações do sedimento urinário, até insuficiência renal rapidamente progressiva. Em geral, existe uma boa correlação entre os achados clínico-laboratoriais e os histológicos. Assim, na glomerulonefrite mesangial praticamente não se observam alterações clínicas, e o sedimento urinário freqüentemente revela proteinúria e/ou hematúria discretas (1, 4, 5, 6).

Anemia grave, com períodos variados de apresentação foi a manifestação inicial e prolongada na paciente analisada. As anormalidades hematológicas são comuns nos pacientes com LES, principalmente as anemias. Elas podem ocorrer por vários mecanismos, isolados ou associados. A anemia categorizada entre as anemias das doenças crônicas é a mais comum, porém baixos níveis de hemoglobina podem ser causados por auto-anticorpos direcionados às hemácias e por uma diminuição da liberação de eritropoetina pelos rins (2, 7, 8, 9).

Recentemente Ripely et al. (10) descreveram um estudo com 171 pacientes com LES, correlacionando níveis elevados de interleucina 6 com o desenvolvimento neles de anemia. Estes achados coincidiram com outros estudos que relacionaram a ligação fisiológica entre interleucina 6 e anemia.

**QUADRO 1 – Critérios diagnósticos para lúpus eritematoso sistêmico (ACR, revisão 1982)**

<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, com distribuição em asa de borboleta
Lúpus discóide	Placas eritematosas elevadas descamativas, com cicatriz atrófica
Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de exposição à luz solar, observado por médico ou referido pelo paciente.
Úlceras orais	Úlceras orais ou nasofaríngeas habitualmente indolores, observadas por médico
Artrite	Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas
Serosite	Pleurite: história convincente de dor pleurítica ou atrito ou outra evidência de derrame pleural, avaliados por médico. Pericardite: documentada por ECG, ou atrito ou evidência de derrame
Alterações renais	Proteinúria persistente superior a 0,5g/dia ou +++, ou Cilindros celulares: hemáticos, hemoglobínicos, tubulares ou mistos
Alterações neurológicas	Convulsões: na ausência de drogas, distúrbios metabólicos ou Psicose: na ausência de drogas, distúrbios metabólicos
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica: com reticulocitose, e/ou Leucopenia: leucócitos $\downarrow$ 4.000/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões, e/ou Linfopenia: linfócitos $\downarrow$ 1.500/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões, e/ou Trombocitopenia; plaquetas $\downarrow$ 100.000/mm <sup>3</sup> , na ausência de drogas, em duas ou mais ocasiões.
Alterações imunológicas	Células LE positivas, e/ou anticorpos anti-DNA e/ou anticorpos anti-Sm positivos e/ou reações sorológicas para sífilis falso-positivas
Anticorpos antinúcleo (FAN)	Presentes em qualquer ocasião e na ausência de drogas associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Para o diagnóstico, são necessários pelo menos quatro critérios, presentes de maneira simultânea ou evolutiva, durante qualquer intervalo de tempo (1).

A positividade dos anticorpos anticardiolipina na paciente analisada confirmou o diagnóstico de síndrome antifosfolípídeo (APS) previamente ao diagnóstico do LES. A APS pode apresentar-se de forma isolada (APS primária) ou associada a doenças auto-imunes, em especial o LES (APS secundária). O quadro clínico é bastante variado podendo manifestar-se por fenômenos

vasocclusivos (acidente vascular cerebral e trombozes venosas), trombocitopenia, anemia hemolítica, enxaqueca, coréia, distúrbios de comportamento, valvulopatias, livedo reticular, necrose avascular, mielite transversa, entre outras. O diagnóstico laboratorial consiste na positividade dos testes para anticorpos antifosfolípídeos (anticorpo anticardiolipina ou anticoagulante lúpico). A fre-

qüência da APS associada ao LES juvenil varia de 0 a 24% e sua ocorrência é tida como um fator de pior prognóstico. Pacientes com APS assintomáticos podem ser beneficiados com o uso de aspirina em baixas doses (5mg/kg/dia) como tratamento profilático dos fenômenos trombóticos (11, 12, 13).

A maioria dos estudos do LES mostra taxas de sobrevivência após 10 anos de doença acima de 80%. Contribuem para um pior prognóstico: dificuldade dos pais e dos pacientes em entender a natureza crônica da doença e aceitar as propostas terapêuticas, pneumonite, biópsia renal com glomerulonefrite proliferativa difusa e doença neuropsiquiátrica (14).

Com a descrição deste caso, ressaltamos a importância do acompanhamento contínuo da paciente, fato que possibilitou o diagnóstico do LES, favorecendo assim uma intervenção terapêutica adequada.

## Referências

1. Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. São Paulo: Sarvier; 2003.
2. Giannouli S. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; *65*(2):144-148.
3. Iqbal S. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; *135*(4):500-505.
4. Agrawa N, Chiang LK, Rifkin IR. Lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2006; *26*(2): 95-104.
5. Khoo JJ, Pee S, Thevarajah B, Yap YC, Chin CK. Lupus nephritis in children in Malaysia. *J Pediatr C Heal* 2005; *41*:31.
6. Emre S, Bilge I, Sirin A, Kilicaslan I, Nayir A, Oktem F, Uysal V. Lupus nephritis in children: prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron* 2001; *87*:118-126.
7. Voulgarelis M. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; *59*(3):217-222.
8. Lam SK. Anemia in systemic lupus erythematosus. *J Singapore Paediatr Soc* 1990; *32*:132-136.
9. Bakr A. Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Ped Nephrol* 2005; *20*(8):1081-1086.
10. Ripley BJ, Gonçalves B, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anemia. *Ann Rheum Dis* 2005; *64*(6):849-853.
11. Asherson RA, Frances C, Iaccarino L, Khamashta MA, Malacarne F, Piette JC, Tincani A, Doria A. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin. *Clin Exp Rheumatol* 2006; *24*:46-51.
12. Bertolaccini ML, Khamashta MA. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; *15*(3):172-178.
13. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Clin Norht Am* 1997; *23*:657.
14. Yoshiaki T, Shinji M, Hirofumi A, Toshiaki K, Tetsuro Y, Masayuki T, *et al*. The relationship between initial clinical manifestation and long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol* 2005; *15*(4):275-282.

Recebido em / *Received*: February 8, 2006.

Aceito em / *Accepted*: March 16, 2006.