



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Rowell: um caso clínico na criança

Patrícia Alexandra Bernardes Costa

Orientado por:

Prof.^a Doutora Patrícia Costa Reis

JANEIRO'2021

ABSTRACT

Rowell syndrome is a rare clinical entity, with erythema multiforme-like lesions in patients with a previous diagnosis of lupus erythematosus. It is associated with antinuclear antibodies, anti-La (SS-B) / anti-Ro (SS-A) antibodies and positive rheumatoid factor. Some authors suggest that this syndrome, which occurs mainly in middle-aged women, may be a variant of subacute cutaneous lupus, while others believe that it is an independent pathology.

It is reported a case of a 12-year-old girl, who presented with one month of fever, asthenia, weight loss, malar rash, alopecia, polyarthralgias, Raynaud's phenomenon and headache. It was identified hemolytic anemia, hypocomplementemia and the presence of antinuclear, anti-dsDNA, anti-Sm and anti-Ro (SS-A) antibodies. The patient was diagnosed with juvenile systemic lupus erythematosus and treated with glucocorticoids and hydroxychloroquine. Two months later, she was admitted with erythema multiforme-like lesions on their face, trunk, back, abdomen, upper and lower limbs including palms and soles. Some macules and papules could be seen isolated or in confluent plaque formation. Additionally, some of the lesions were bullous, had scaling behavior and mucosal involvement. This condition, complemented with laboratory and histopathological findings, allowed the diagnosis of Rowell syndrome. She was treated with azathioprine, hydroxychloroquine and prednisolone, which allowed clinical improvement, without scarring.

The goal of this thesis is to review some aspects of this clinical entity, such as diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment, as well as to emphasize the importance of an early recognition of this syndrome in children, allowing an adequate treatment with a positive impact on patients' quality of life.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Rowell syndrome; erythema multiforme.

RESUMO

A síndrome de Rowell consiste numa entidade clínica rara, caracterizada pelo aparecimento de lesões de eritema multiforme em doentes com diagnóstico prévio de lúpus eritematoso. Associa-se a anticorpos antinucleares, anticorpos anti-La (SS-B) / anti-Ro (SS-A) e fator reumatóide positivo. Alguns autores sugerem que esta síndrome, que ocorre maioritariamente em mulheres de meia idade, consiste numa variante de lúpus cutâneo subagudo, enquanto outros acreditam tratar-se de uma patologia independente.

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 12 anos com um quadro com um mês de evolução de febre, astenia, perda ponderal, eritema malar, alopecia, poliartralgias, fenómeno de Raynaud e cefaleias. Identificou-se anemia hemolítica com teste de Coombs direto positivo, hipocomplementémia e presença de anticorpos anti-nucleares, anti-dsDNA, anti-Sm e anti-Ro (SS-A). Diagnosticou-se, assim, lúpus eritematoso sistémico juvenil e implementou-se terapêutica com prednisolona e hidroxicloroquina que permitiu melhoria clínica. Dois meses após o diagnóstico, apresentou lesões em alvo, eritema em toalha com comportamento descamativo e lesões bolhosas. Este quadro, complementado com achados laboratoriais, permitiu o diagnóstico de Síndrome de Rowell que, após tratamento com azatioprina, hidroxicloroquina e prednisolona obteve melhoria clínica completa, sem lesões cicatriciais.

Através do estudo deste caso clínico e revisão da literatura sobre o tema, pretende-se rever alguns aspetos desta entidade clínica, como critérios de diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento, bem como alertar para a importância do reconhecimento precoce desta síndrome em idade pediátrica, permitindo, desta forma, um tratamento adequado com impacto positivo na qualidade de vida destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Lupus eritematoso sistémico juvenil; síndrome de Rowell; eritema multiforme.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ÍNDICE

ABSTRACT	2
RESUMO	3
ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	7
2.1. EPIDEMIOLOGIA	7
2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	9
2.3. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS.....	11
2.4. DIAGNÓSTICO.....	13
2.5. GESTÃO DA DOENÇA	16
2.6. TERAPÊUTICA	17
3. CASO CLÍNICO.....	19
3.1. ANTECEDENTES FAMILIARES.....	19
3.2. HISTÓRIA SOCIAL.....	20
3.3. ANTECEDENTES PESSOAIS.....	20
3.4. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL.....	20
3.5. EVOLUÇÃO.....	27
4. DISCUSSÃO	29
5. CONCLUSÃO	42
AGRADECIMENTOS.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXOS	53

ABREVIATURAS

ACR: *American College of Rheumatology*

ALT: alanina aminotransferase

ANA: anticorpos antinucleares

Anti-CCP: anticorpos anti-péptidos citrulinados cíclicos

Anti-dsDNA: anticorpos anti-ADN de dupla cadeia

Anti-Jo 1: anti-histidil t-RNA sintetase

Anti-La/SS-B: anticorpo anti-síndrome de Sjögren tipo B

Anti-Ro/SS-A: anticorpo anti-síndrome de Sjögren tipo A

Anti-Scl 70: anticorpos anti-topoisomerase 1

Anti-SjT: *precipitating antibodies to a saline extract of human tissues*

Anti-Sm: anticorpos anti-Smith

Anti-U1 RNP: anti-ribonucleoproteína U1

Anti-β2 Gp1: anticorpo anti-beta 2 glicoproteína 1

aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado

AST: aspartato aminotransferase

C3: fração 3 do complemento

C4: fração 4 do complemento

CH50: fração 50 do complemento

CK: creatina cinase

CK-MB: creatina cinase - banda miocárdica

CMV: citomegalovírus

EBV: vírus Epstein-Barr

EM: eritema multiforme

EULAR: *European League Against Rheumatism*

GGT: gamaglutamiltransferase

HGM: hemoglobina globular média

HSV: vírus herpes simples

IMC: índice de massa corporal

LDH: lactato desidrogenase

LE: lúpus eritematoso

LES: lúpus eritematoso sistémico

PCR: proteína C reativa

Pr/Cr: rácio proteinúria/creatinúria

SELENA: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment*

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

SU: serviço de urgência

SR: síndrome de Rowell

SU-Ped: serviço de urgência pediátrico

TC: tomografia computadorizada

TP: tempo de protrombina

TPMT: tiopurinametiltransferase

VGM: volume globular médio

VHB: vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

VIH: vírus da imunodeficiência humana

VS: velocidade de sedimentação

1. INTRODUÇÃO

Neste trabalho descreve-se e discute-se o caso clínico de uma adolescente de 12 anos que, dois meses após o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil, desenvolve lesões de eritema multiforme, um quadro que pode ser nomeado de síndrome de Rowell.

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil é difícil e moroso por ser uma doença rara, para a qual tende a existir menor sensibilidade diagnóstica e, ainda, pela variabilidade da sua apresentação em idade pediátrica. A síndrome de Rowell, caracterizada pela primeira vez em 1963, não se encontra extensamente descrita na literatura, consistindo, por isso, numa entidade controversa e de difícil diagnóstico. O diagnóstico diferencial, reconhecimento atempado e correta instituição de terapêutica constituem aspetos basilares para o prognóstico destas crianças, diminuindo a mortalidade e morbilidade associadas a estas doenças.

2. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune crónica caracterizada por períodos de exacerbação que alternam com períodos de remissão. A apresentação clínica é muito variável e pode afetar diferentes sistemas de órgãos. Atualmente, os doentes com LES ainda enfrentam uma morbilidade e mortalidade elevadas associadas à própria doença e ao seu tratamento.

De notar que os doentes com LES juvenil manifestam um padrão clínico mais grave do que os doentes com LES em idade adulta, sendo mais frequente a ocorrência de nefrite lúpica, neurolúpus, trombocitopenia e anemia hemolítica ⁽¹⁾. É importante, ainda, considerar as consequências da doença e do seu tratamento no crescimento e no desenvolvimento psíquico da criança.

2.1. EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 1 a 10 por 100 000 pessoas sejam diagnosticadas com LES anualmente, sendo a prevalência desta doença 20 a 70 por 100 000 pessoas ⁽²⁻⁵⁾. As taxas de incidência e prevalência de LES juvenil são consideravelmente mais baixas do que as taxas de LES em adultos. A taxa anual de incidência de LES em crianças com idade

inferior a 16 anos foi inferior a 1 por 100 000 pessoas, em estudos realizados na Europa e América do Norte ⁽⁶⁾.

A idade média de apresentação de LES varia entre 15 e 44 anos nos homens e 20 e 39 anos nas mulheres ⁽⁷⁾. Já a idade média de diagnóstico de LES juvenil é 12 a 13 anos ^(8,9).

O LES é mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino, sendo que o sexo é o principal fator de risco para LES ⁽²⁾. Pensa-se que esta diferença é parcialmente atribuída aos estrogénios, uma vez que nas crianças, cujos níveis hormonais sexuais são diminutos, a proporção de mulheres para homens é de 3:1, enquanto em mulheres em idade fértil a proporção varia de 7:1 a 15:1 ⁽¹⁰⁾. Contudo, pode concluir-se que, mesmo nas crianças pré-puberes, o LES é mais frequente no género feminino. Neste sentido, o número de cromossomas X também tem sido apontado como uma causa importante para desenvolver LES, dado que a prevalência é maior na síndrome de *Klinefelter* (XXY) e menor na síndrome de *Turner* (XO) ⁽¹¹⁾.

Alguns fatores sustentam a hipótese de que existe um risco herdado para o desenvolvimento de LES, nomeadamente a apresentação de LES ser mais frequente em gémeos monozigóticos do que em gémeos dizigóticos, bem como a maior prevalência da doença num indivíduo cujo irmão tenha diagnóstico de LES ⁽¹²⁾.

De notar que, embora os estudos epidemiológicos de LES difiram na seleção da amostra e nos critérios escolhidos para defini-lo, os resultados apontam para um aumento da incidência desta doença. Certamente, parte desse aumento não se deve a uma real elevação da ocorrência da doença, mas à inclusão de casos mais leves de LES e à maior utilização e disponibilidade de testes de anticorpos antinucleares, que contribuem como critério de diagnóstico ⁽¹⁰⁾.

Tendo em conta que diferentes etnias partilham características genéticas, geográficas, culturais e sociais distintas, é fácil entender que a incidência do LES varie entre diferentes grupos étnicos. As taxas de prevalência em pessoas de origem africana ou asiática são, aproximadamente, 2 a 3 vezes maiores do que nos caucasianos ⁽²⁾.

O LES é mais frequente em áreas urbanas do que rurais. Adicionalmente, apesar de comum em descendentes africanos por todo o mundo, o LES é raro em África, o que mostra o significativo impacto do ambiente na patogénese da doença ^(2, 13, 14).

2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O LES é uma doença autoimune com uma patogénese complexa e uma apresentação clínica variável, predominantemente, multissistémica ⁽²⁾. Curiosamente, o padrão que domina durante os primeiros anos de doença tende, geralmente, a prevalecer ao longo do seu curso ⁽¹⁰⁾.

Os **sintomas constitucionais** são os mais frequentes, sendo que a fadiga está presente em 80% dos doentes com LES, associando-se a adinamia ^(2, 15). A febre e a perda ponderal são, também, sintomas comuns ⁽²⁾.

O envolvimento da **pele e mucosas** é muito frequente. As manifestações mucocutâneas do LES classificam-se em lúpus cutâneo agudo, lúpus cutâneo subagudo, lúpus cutâneo crónico e ainda outras variantes, mais raras, como a síndrome de Rowell. O exantema malar, incluído no lúpus cutâneo agudo localizado, é a manifestação cutânea mais conhecida e corresponde a uma erupção cutânea na região malar que poupa o sulco nasolabial, surgindo após exposição solar. Embora seja a manifestação mais conhecida e possa preceder vários meses a anos os restantes sinais e sintomas, é a manifestação inaugural em menos de 50% dos doentes ^(1,16).

Outras manifestações cutâneas frequentes incluem fotossensibilidade e alopecia. A fotossensibilidade caracteriza-se pelo aparecimento de erupções cutâneas após exposição a radiação ultravioleta, ocorrendo em 60 a 100% dos doentes. Lesões nas unhas, particularmente picadas, sulcos e onicólise, foram identificadas em 25% dos doentes com LES. Doentes com estas alterações têm uma incidência significativamente maior de fenómeno de Raynaud ⁽¹⁷⁾. Úlceras orais, jugais ou nasais ocorrerem em 14 a 45% dos doentes e não são dolorosas, pelo que os doentes podem desconhecer a sua existência ⁽¹⁸⁾.

As **manifestações musculoesqueléticas** são um dos primeiros e mais frequentes sintomas dos doentes com LES. As mialgias estão presentes na maioria dos doentes (cerca de 70%), enquanto a atrofia muscular, fraqueza muscular e miosite são raras ⁽¹⁾.

A artrite é, geralmente, poliarticular, simétrica, não erosiva e não deformante, acometendo com frequência as articulações do carpo, metacarpofalângicas interfalângicas e joelhos. Durante a mobilização articular, a intensidade da dor supera, frequentemente, os achados clínicos ao exame objetivo. ^(1, 10).

As **alterações hematológicas** são comuns, principalmente nas crianças. A anemia, presente em 50 a 75% das crianças com LES, pode ser do tipo anemia da doença crônica, anemia por deficiência de ferro e/ou anemia hemolítica auto-imune. A leucopénia, presente em cerca de dois terços das crianças com LES, deve-se essencialmente a linfopenia. A neutropenia é pouco comum. A trombocitopenia está presente em 10 a 50% dos doentes. Petéquias, púrpura e equimoses são as manifestações mais comumente presentes ^(19,20). Hepatoesplenomegália e adenomegalias cervicais, axilares e inguinais são, também, achados frequentes, principalmente durante agudizações da doença ^(10,21).

A **nefrite lúpica** consiste noutra manifestação importante nos doentes com LES, presente em 28% dos doentes na coorte do estudo EuroLupus ⁽¹⁾. As formas mais frequentes de doença renal no LES são as glomerulopatias, podendo ocorrer também nefrite túbulo-intersticial ou doença vascular. A nefrite lúpica pode causar proteinúria e hematúria assintomáticas, síndrome nefrótica, síndrome nefrítica ou insuficiência renal rapidamente progressiva. O envolvimento renal define-se, em adultos, como uma proteinúria superior a 0,5 g/dia, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL, a presença de pelo menos 5 eritrócitos por campo de alta resolução, ou necessidade de técnica de substituição da função renal. A nefrite lúpica é causa de elevada morbidade e mortalidade e, por isso, de pior prognóstico ^(10,22).

As **manifestações neurológicas** do LES podem ser centrais e/ou periféricas. Incluem cefaleias, que ocorrem em mais de metade dos doentes ⁽²³⁾ e alterações de humor. Convulsões ocorrem em 5 a 12% dos doentes, podendo ser generalizadas ou focais. Pensa-se que estas podem resultar de um ambiente inflamatório agudo ou de lesão crônica do Sistema Nervoso Central ^(10, 24). Outros sintomas neurológicos centrais que ocorrem no LES incluem psicose, disfunção cognitiva, particularmente da memória, atenção e percepção espacial ^(10,24,25). Cerca de 15% dos doentes com LES apresentam neuropatia periférica, sob a forma de polineuropatia, principalmente polineuropatia

sensitiva e assimétrica, neuropatia craniana, mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla, por fenómenos de vasculite ⁽²⁶⁾. Adicionalmente, é comum adolescentes com LES apresentarem deterioração progressiva do desempenho académico, depressão e isolamento social ⁽¹⁰⁾.

No que concerne às **manifestações pulmonares**, a pleurite é a mais frequente, contudo também se regista a ocorrência de pneumonite, doença pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar. ⁽²⁷⁾

O **sistema cardiovascular** é comumente afetado no LES. A pericardite é a manifestação mais frequente ocorrendo, aproximadamente, em 25% dos doentes. Pode registar-se, ainda, miocardite, endocardite de Libman-Sacks e valvulopatia ⁽¹⁰⁾. Há risco de síndrome coronária aguda, sendo uma causa importante de mortalidade em doentes mais velhos. Em conjunto com outros fatores de risco, como hipertensão arterial, dislipidemia e anticorpos antifosfolipídicos, o LES associa-se, também, a doença cerebrovascular ^(10,27).

Manifestações de **vasculopatia** podem registar-se em vasos de qualquer calibre, sendo a vasculite de pequenos vasos cutâneos a mais comum. As manifestações mais frequentes consistem em lesões purpúricas, livedo reticular, petéquias e fenómeno de Raynaud ^(1,28,29). Este último pode ocorrer em até 50% dos doentes e preceder a doença em vários anos ⁽¹⁾.

Quanto às **manifestações gastro-intestinais**, as mais documentadas são esofagite, doença ulcerosa péptica, pseudo-obstrução intestinal, vasculite mesentérica, ascite e peritonite ^(10,30).

Relacionando-se com a atividade da doença, **alterações oculares** podem também estar presentes. As manifestações mais frequentes são retinopatia e queratoconjuntivite *sicca* associada a síndrome de Sjögren ^(10,31).

2.3. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

Alterações imunológicas e, especificamente, a produção de auto-anticorpos com perda de tolerância ao próprio, são características da patogénese de LES. Comumente, os autoanticorpos estão presentes anos antes do diagnóstico da doença, existindo uma

acumulação crescente de anticorpos específicos antes dos primeiros sintomas surgirem (1,32).

Os **anticorpos antinucleares (ANA)** séricos estão presentes em mais de 95% dos doentes. Tendo uma alta sensibilidade para a doença, a ausência de ANA na investigação de LES torna o diagnóstico menos provável. Contudo, a sua especificidade é baixa, podendo estar presentes, inclusivamente, em pessoas saudáveis. Não são úteis para monitorizar a atividade da doença (32).

Os **anticorpos anti-ADN de dupla cadeia (anti-dsDNA)** estão presentes em, aproximadamente, 70% dos doentes e têm uma elevada especificidade para LES. Elevados títulos séricos de anti-dsDNA são considerados um dos melhores marcadores para a atividade da doença e, assim, são passíveis de ser usados para seguimento dos doentes (1). De realçar que, raramente, estão presentes em doentes com outras doenças imuno-mediadas com clínicas semelhantes, como a artrite reumatóide, síndrome de Sjögren e esclerose sistémica (33,34).

Os **anticorpos anti-Smith (anti-Sm)** e **anticorpos anti-proteína P ribossomal** são marcadores altamente específicos para LES, embora estejam presentes em apenas 10% a 30% dos doentes (1, 35, 36). Geralmente, estes anticorpos não variam com a atividade da doença, sendo proveitosos para o diagnóstico de LES (35).

Os **anticorpos anti-Ro/SS-A**, frequentemente acompanhados pelos **anti-La/SS-B**, são encontrados no LES com uma prevalência que varia entre 20% a 30%. Estão associadas com maior prevalência a lesões cutâneas subagudas e síndrome *sicca* (1).

Os **anticorpos anti-ribonucleoproteína U1 (anti-U1 RNP)** são detetados em cerca de 13 a 25% dos doentes (1,35,36). Estão associados, mais frequentemente, a manifestações de fenómeno de Raynaud, miosite e linfadenopatia (1).

A presença destes três últimos anticorpos (anti-Ro, anti-La e anti-U1 RNP) durante a gravidez está associada a lúpus neonatal (37).

Outros anticorpos que podem estar presentes no LES são os anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti β -2 glicoproteína-I), associados a maior incidência de eventos trombóticos, abortos espontâneos e trombocitopenia (1).

2.4. DIAGNÓSTICO

Atualmente, o diagnóstico de LES é dificultado pelas diversas possibilidades de apresentação clínica e pela falta de características ou testes patognomônicos que o permitam identificar com clareza. Esta é uma causa possível para a demora entre as primeiras manifestações sintomáticas e o diagnóstico (cerca de 2 anos nos adultos e 5 anos nas crianças) ⁽¹⁾.

A propósito da seleção de doentes para estudos sobre LES, foram criados critérios de classificação que são úteis como ferramenta de diagnóstico na prática clínica.

Os critérios da *American College of Rheumatology (ACR)*, revistos em 1997, são dos mais utilizados. Um doente é diagnosticado com LES se cumprir quatro ou mais das manifestações descritas, seja simultânea ou sequencialmente ^(38,39). Os critérios da ACR estão presentes na Tabela 1.

Adicionalmente, em 2012, surgiram os critérios da *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*. Faz-se o diagnóstico de LES se forem satisfeitos quatro ou mais da totalidade dos dezassete critérios, incluindo pelo menos um dos onze critérios clínicos e pelo menos um dos seis critérios imunológicos, ou se o doente for confirmado com nefrite lúpica através de biópsia renal na presença de anticorpos antinucleares ou de anticorpos anti-dsDNA ⁽⁴⁰⁾. Os critérios da SLICC estão presentes na Tabela 2.

Os critérios da SLICC apresentam maior sensibilidade (97% versus 83%), mas uma especificidade menor (84% versus 96%) ⁽⁴⁰⁾.

Recentemente, foram publicados os critérios da *European League Against Rheumatism e American College of Rheumatology de 2019 (EULAR/ACR 2019)*, podendo ser consultados nos anexos I e II. Estes critérios de diagnóstico requerem, necessariamente, um título positivo de anticorpos antinucleares, ao qual se podem adicionar, de forma variável, sete critérios clínicos (constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutâneos, serosos, musculoesqueléticos e renais) e três critérios imunológicos (anticorpos antifosfolípidos, hipocomplementémia e anticorpos específicos de LES, como anti-Sm e anti-dsDNA). Cada critério adicional pode ser

pontuado de 2 a 10, sendo possível diagnosticar LES quando o doente pontua ≥ 10 pontos e apresenta pelo menos 1 critério clínico ⁽⁴¹⁾.

Estes critérios obtiveram uma sensibilidade de 96,1% e especificidade de 93,4%, comparativamente à sensibilidade de 82,8% e especificidade de 93,4% dos critérios ACR (1997) e sensibilidade de 96,7% e especificidade de 83,7% dos critérios SLICC (2012) ⁽⁴¹⁾.

CRITÉRIOS DA AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (1997)	
CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
Exantema malar	Eritema malar, plano ou elevado, poupando o sulco nasolabial
Lesão discóide	Lesão eritematosa elevada com escamas queróticas aderentes e entupimento folicular, que evolui com cicatriz atrófica e discromia
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar
Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, geralmente indolores
Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame articular
Serosite	Pleurite (dor pleurítica, presença de atrito pleural ou evidência imagiológica de derrame pleural) ou pericardite (documentação por eletrocardiograma ou presença de atrito pericárdico ou evidência imagiológica de derrame pericárdico)
Disfunção renal	Proteinúria persistente (0,5 g/24h ou > 3+) ou cilindros na urina
Disfunção neurológica	Convulsões ou psicose, na ausência de fármacos ou distúrbio metabólico
Disfunção hematológica	Anemia hemolítica ou leucopenia (< 4000/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (< 1500/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou trombocitopenia (< 100000/mm ³ na ausência de fármacos)
ANA	Título anormal de anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta ou método equivalente, na ausência de fármacos
Outras alterações imunológicas	Anti-dsDNA em título anormal ou presença de Anti-Sm ou presença de anticorpos antifosfolípidos: a) níveis anormais de IgM ou IgG anticardiolipina; b) presença de anticoagulante lúpico ou c) falso-positivo de serologia de sífilis durante pelo menos 6 meses

Tabela 1: Critérios da *American College of Rheumatology* para diagnóstico de LES (revisados em 1997).

CRITÉRIOS DA SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS (2012)

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
CRITÉRIOS CLÍNICOS	
Lúpus cutâneo agudo ou subagudo	<u>Lúpus cutâneo agudo</u> : exantema malar, exantema fotossensível, exantema maculopapular, lúpus bolhoso, variante de necrólise epidérmica tóxica; <u>Lúpus cutâneo subagudo</u> : lúpus psoriariforme e/ou lesões policíclicas anulares com resolução sem cicatriz, apesar de poder resolver com despigmentação pós-inflamatória e telangiectasias
Lúpus cutâneo crônico	Lúpus discóide clássico, lúpus verrucoso hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus das mucosas, lúpus eritematoso tumidus, lúpus pernio, <i>overlap</i> de lúpus discóide e <i>lichen planus</i>
Úlceras mucosas	Úlceras da cavidade bucal, palato, língua ou fossas nasais, na ausência de outras causas
Alopécia não cicatrizante	Cabelo difusamente frágil ou fino, com cabelos quebrados, na ausência de outras causas
Doença articular	Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizadas por edema, derrame articular ou dor e pelo menos 30 minutos de rigidez matinal
Serosite	<u>Pleurisia</u> : dor pleurítica típica com duração superior a um dia, derrame pleural ou atrito pleural; <u>Pericardite</u> : dor típica de pericardite com duração superior a um dia, derrame pericárdico, atrito pericárdico ou documentação de pericardite por eletrocardiograma, na ausência de outras causas
Disfunção renal	Proteinúria/creatinúria aumentada ou proteinúria de 24 horas com mais de 500 mg/24h ou cilindros hemáticos na urina
Disfunção neurológica	Convulsões ou psicose ou mielite ou mononeuropatia múltipla ou neuropatia craniana ou periférica, na ausência de outras causas
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
Leucopenia ou linfopenia	Leucócitos < 4000/mm ³ ou Linfócitos < 1500/mm ³ , na ausência de outras causas
Trombocitopenia	Plaquetas < 100 000/mm ³ na ausência de outras causas
CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS	
ANA	Anticorpos antinucleares em valores superiores ao valor de referência do laboratório
Anti-dsDNA	Anticorpos anti-ADN de dupla cadeia em valores superiores ao valor de referência do laboratório
Anti-Sm	Presença de anticorpos anti-Smith

Anticorpos antifosfolípidos	Presença de anticoagulante lúpico ou presença de anticorpo anti β 2 glicoproteína I (IgA, IgM ou IgG) ou níveis anormais de anticardiolipina (IgA, IgM ou IgG) ou falso-positivo de serologia de sífilis
Baixos níveis de complemento	C3, C4 ou CH50 diminuídos
Teste de Coombs direto positivo	Teste de Coombs direto positivo, na ausência de anemia hemolítica

Tabela 2: Critérios da *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* para classificação de LES (propostos em 2012).

2.5. GESTÃO DA DOENÇA

Aquando da avaliação de um doente com LES, devem ser analisadas a atividade e gravidade da doença. A atividade da doença diz respeito às manifestações reversíveis dependentes do processo inflamatório subjacente; considera-se um aumento da atividade da doença aquele que justifique, clinicamente, uma alteração na terapêutica. Já a gravidade da doença, refere-se ao tipo e grau de disfunção de órgão. É também relevante avaliar a lesão, que se define como o grau de disfunção de órgão irreversível (42,43). Em cada consulta, estes parâmetros são avaliados com recurso à colheita da história clínica, exame objetivo e exames complementares. Neste contexto, as análises laboratoriais recomendadas são hemograma, velocidade de sedimentação (VS), proteína C reativa (PCR), frações 3 e 4 do complemento (C3 e C4), anticorpos anti-dsDNA, ureia e creatinina séricas, análise de urina com sedimento urinário, proteinúria e creatinúria, e outros exames complementares de acordo com a suspeição de envolvimento específico de órgão, como eletrocardiograma, provas de função respiratória, telerradiografias, tomografia computadorizada ou biópsia renal (10). O aumento dos anticorpos anti-dsDNA e a hipocomplementémia são os mais úteis para estimar a atividade da doença (44).

Para fins de investigação, foram desenvolvidas algumas ferramentas para avaliar a gravidade da atividade da doença. Dois exemplos são o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (45) e o *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment-SLEDAI* (SELENA-SLEDAI) (46), sendo este último uma modificação do primeiro (SLEDAI). O SELENA-SLEDAI (presente no anexo III) pesquisa a presença de 24 alterações em diferentes órgãos no momento da aplicação do índice ou nos 10 dias

anteriores. A pontuação final pode variar entre 0 e 105 pontos, sendo que uma pontuação mais elevada indica um maior grau de atividade da doença. Caso o resultado obtido seja superior à avaliação prévia em 3 a 12 pontos, considera-se existir uma exacerbação ligeira a moderada ^(45,46). Caso a avaliação obtida seja superior a 12 pontos, considera-se uma exacerbação grave ⁽⁴⁷⁾.

No que concerne ao seguimento clínico, este torna-se necessário para avaliar a atividade e gravidade da doença, estimar possíveis lesões de órgão, controlar toxicidade farmacológica ou discutir aspetos relacionados com a qualidade de vida dos doentes. Nas consultas deve ser particularmente enfatizada a importância de medidas preventivas, como evitar a exposição solar, ingestão adequada de vitamina D e cálcio, controlo de peso e outras medidas para reduzir o risco cardiovascular e melhorar a qualidade de vida ⁽⁴⁸⁾.

2.6. TERAPÊUTICA

As estratégias terapêuticas têm o objetivo de garantir a sobrevida a longo prazo, evitar e/ou minimizar lesões de órgão e melhorar a qualidade de vida dos doentes com LES. Neste sentido, a terapêutica é individualizada de acordo com as manifestações clínicas, nível de atividade da doença e comorbilidades, bem como as preferências do doente.

Adicionalmente, o tratamento pressupõe uma equipa multidisciplinar e compreende a educação do doente e da família, medidas farmacológicas e medidas não farmacológicas.

Algumas das medidas não farmacológicas são a moderação da exposição solar, a monitorização periódica dos níveis de Vitamina D e, se diminuídos, a suplementação com esta vitamina ^(49,50).

Devem, ainda, ser recomendadas medidas que diminuam fatores de risco para doença coronária, como otimização da pressão arterial, cessação tabágica e perda de peso através de modificações dietéticas e de exercício físico, sendo, esta última medida, uma ferramenta muito importante para melhorar a saúde dos doentes com LES ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾. Consoante o perfil lipídico, pode ainda considerar-se a utilização de fármacos antilipidémicos ⁽⁵⁴⁾.

É fundamental avaliar o estado de imunização dos doentes no momento do diagnóstico, antes de iniciar imunossupressão e anualmente. Os doentes devem cumprir o Programa Nacional de Vacinação, excepto a administração de vacinas vivas caso se encontrem gravemente imunodeprimidos. Sugere-se a vacinação anual contra o vírus Influenza ⁽¹⁰⁾.

Relativamente ao tratamento das manifestações cutâneas de LES, o objetivo é prevenir sequelas a longo prazo, como telangiectasias, alterações da pigmentação e alopecia. Se se tratar de um envolvimento cutâneo superficial precoce, a hidrocortisona pode ser uma boa opção. Outros agentes imunomoduladores tópicos, incluindo tacrolimus e pimecrolimus, também parecem ser eficazes ^(10,55,56).

No que concerne ao tratamento farmacológico de LES, este varia de acordo com a gravidade das manifestações. Independentemente da manifestação, período (exacerbação ou remissão) ou gravidade da doença, recomenda-se que todos os doentes devam receber uma terapêutica base com antimaláricos como hidroxicloroquina (3-5 mg/Kg/dia até 400 mg/dia) ou cloroquina (250 a 500 mg/dia) ⁽⁵⁷⁾. Recorda-se que a hidroxicloroquina é o antimalárico de escolha devido aos seus múltiplos efeitos benéficos e à possibilidade de reduzir o risco de retinotoxicidade. Caso haja uma resposta inadequada ou evidência de retinotoxicidade, a quinacrina (mepacrina) pode ser a escolha alternativa ⁽⁵⁸⁾. Os fármacos antimaláricos também são a principal terapêutica no tratamento de lúpus eritematoso cutâneo agudo e subagudo ⁽⁵⁹⁾.

Em caso de doença ligeira, recomenda-se a associação com glucocorticoides, a curto prazo, em doses baixas (prednisolona \leq 7,5 mg/dia). Já em situação de doença moderada, recomenda-se o aumento da dose de prednisolona (5 a 15 mg/dia) ^(10, 58). Em caso de envolvimento de órgão *major*, é requerida a instituição de terapêutica sistémica com doses elevadas de glucocorticoides (metilprednisolona 30 mg/kg durante 3 dias) podendo, ainda, associar-se outros imunossupressores como ciclofosfamida e micofenolato de mofetil ^(10, 58).

Depois desta fase de indução, surge um período de terapia de manutenção para manter a remissão e prevenir novas exacerbações, administrando-se doses

progressivamente inferiores de corticoterapia oral, de acordo com a atividade da doença ⁽¹⁰⁾.

Complementarmente, de acordo com as manifestações, podem ser adicionadas outras opções farmacológicas.

Se os doentes tiverem artrite, pode considerar-se a administração de metotrexato ou azatioprina (2-3 mg/kg/dia) ^(60,61). Esta pode ainda ser utilizada na terapia de manifestações mucocutâneas, serosite e de nefrite lúpica ⁽⁶²⁾. A azatioprina, um pró-farmaco, é convertida nos seus produtos metilados ativos pela enzima tiopurinametiltransferase (TPMT). Doentes cuja enzima tenha baixa atividade, têm risco aumentado de mielossupressão. Por esta razão, recomenda-se a genotipagem ou fenotipagem desta metiltransferase antes de iniciar o tratamento com azatioprina ⁽⁶³⁾.

Na nefrite lúpica também pode ser considerada a ciclofosfamida ⁽⁶⁴⁾ e o micofenolato mofetil que é, atualmente, a primeira escolha como terapia de indução e manutenção ^(65,66). Para o tratamento de sintomas neurológicos, recomenda-se a utilização de doses elevadas de corticosteróides e ciclofosfamida endovenosa.

Aos doentes que não respondem à terapêutica proposta previamente, pode ser considerada a terapêutica com agentes biológicos, como o belimumab ou o rituximab ^(10,58,67).

Por fim, ainda que não seja uma opção de primeira linha devido às complicações associadas, há que referir o transplante autólogo de células hematopoiéticas ⁽¹⁰⁾.

3. CASO CLÍNICO

Descreve-se a evolução clínica de uma adolescente de 12 anos, caucasiana, natural e residente em Lisboa.

Foi obtido consentimento informado da doente e da sua avó para o relato do caso clínico e apresentação de imagens.

3.1. ANTECEDENTES FAMILIARES

Destaca-se:

- Mãe, faleceu aos 33 anos, por choque séptico em contexto de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida;

- Pai, idade desconhecida, a cumprir programa de tratamento farmacológico com metadona para dependência opiácea, sem contacto com a doente;
- Meio-irmão materno, 21 anos e irmã de 19 anos, sem patologias conhecidas;
- Avó materna, 70 anos, diagnosticada com hipertensão arterial, dislipidemia e insuficiência venosa dos membros inferiores;
- Avô materno, faleceu aos 65 anos, por neoplasia no Sistema Nervoso Central.

Sem história familiar de patologias auto-imunes ou auto-inflamatórias. Negam doenças de carácter heredo-familiar ou história de consanguinidade.

3.2. HISTÓRIA SOCIAL

Agregado familiar alargado, constituído por 4 pessoas: a adolescente, a irmã, o meio-irmão materno e a avó materna.

3.3. ANTECEDENTES PESSOAIS

Desconhece-se informação sobre a gestação, parto, período neonatal, alimentação nos primeiros anos de vida, crescimento estaturó-ponderal ou desenvolvimento psico-motor.

Relativamente a doenças prévias, realizou adenoamigdalectomia aos 10 anos por hipertrofia que condicionava roncopatia e suspeita de apneia obstrutiva do sono. Nega outras doenças, cirurgias ou internamentos. Nega acidentes ou traumatismos. Nega alergias medicamentosas, ambientais ou alimentares. Nega toma de fármacos ou de produtos naturais até ao início da história da doença atual.

As vacinas estão atualizadas de acordo com o programa nacional de vacinação, não tendo sido registadas tomas de vacinas extra-plano.

Sem menarca.

Completo o 6.º ano de escolaridade. Ficou retida uma vez no 3.º ano. Tem dificuldades na aprendizagem, referindo que não consegue ler bem. Refere ser vítima de violência verbal na turma. Tem apoio do Gabinete de Psicologia da escola, ao qual recorre diariamente.

3.4. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Adolescente, 12 anos de idade, no seu estado habitual de saúde até março de 2019, altura em que inicia quadro progressivo de astenia, adinamia e anorexia,

acompanhadas de uma perda ponderal de 5 Kg em 4 semanas, de 42 Kg para 37 Kg, correspondendo a uma perda aproximada de 12% do peso corporal. Refere igualmente alopecia, fotossensibilidade, eritema malar, úlceras orais e fenómeno de Raynaud nos dedos das mãos, desencadeado pelo frio, sem úlceras digitais. Durante este período, refere também poliartralgias bilaterais dos punhos, joelhos e tibiotársicas, acompanhadas de edema das articulações do punho esquerdo e tibiotársica esquerda; menciona ainda cefaleias holocranianas, diárias, em tensão, de grande intensidade, sem alívio com a toma de paracetamol ou de ibuprofeno, sem náuseas, vômitos, intolerância à luz ou ao ruído. Nega, até então, ataxia, desorientação, letargia, labilidade emocional ou irritabilidade. Refere disfagia para sólidos acompanhada de períodos de azia, sem pirose. Um dia antes do internamento, inicia febre com temperatura axilar máxima de 40°C e dor abdominal difusa, em moinha, em todos os quadrantes abdominais, sem posições de alívio ou de agravamento. Desde o início do quadro, nega palpitações, precordialgia, toracalgia, tosse ou alterações das características habituais da urina. Nega equimoses ou petéquias. Nega outros sintomas acompanhantes.

Recorreu a um serviço de urgência de Pediatria (SU-Ped), no qual se detetou eritema malar que poupava o sulco nasolabial (imagem 1), exantema macular evanescente disperso pelo tronco e membros e onde se corroborou as restantes manifestações clínicas expostas acima.



Imagem 1: eritema malar em asa de borboleta, que poupa os sulcos nasolabiais.

Analicamente, destacava-se: anemia (hemoglobina 9,4 g/dL) hemolítica com teste de Coombs direto positivo; linfopenia (487/ μ L); velocidade de sedimentação (VS) aumentada 38 mm/h; C3 e C4 diminuídos; anticorpos anti-nucleares e anticorpos anti-ADN de dupla cadeia (anti-dsDNA) positivos (617 UI/mL). Realizou, ainda, ecografia abdominal que excluiu hepatoesplenomegália e foi observada pela equipa de oftalmologia que não detetou alterações significativas.

Foi internada para investigação diagnóstica e controlo do quadro sintomático. Foi feito o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico juvenil e foi medicada com hidroxicloroquina (200 mg/dia) e prednisolona (40 mg/dia). Teve alta ao 4.º dia de internamento (D4), com remissão da febre e melhoria significativa das artralguas.

Foi avaliada em consulta de Reumatologia Pediátrica quatro dias depois da alta. Ao exame objetivo, destacou-se manutenção do eritema malar, zonas de alopecia, úlceras nasais e orais, adenomegalias submandibulares e livedo reticular generalizado. O peso corporal aumentou 0,5 Kg, registando-se 37,5 Kg e uma altura de 148 cm (entre os percentis P85 e P97), calculando-se um IMC de 17,1 Kg/m² (entre os percentis P15 e P50). O exame abdominal evidenciou ligeira esplenomegália, sem hepatomegália. Ao exame cardiovascular registou-se pressão arterial sistólica/diastólica de 103/45 mmHg (ambas abaixo do percentil P90 para o sexo, idade e estatura), frequência cardíaca de 128 bpm e auscultação cardio-pulmonar normal. Sem evidência de artrite ou de úlceras digitais e força muscular mantida.

Dos resultados laboratoriais destaca-se (tabela 3, 1ª consulta): hemoglobina de 11,2 g/dL, VGM 32,5 fL e HGM 27 pg (anemia microcítica e normocrómica); linfócitos 630/ μ L; VS 26 mm/h; ferritina 120 μ g/L; ALT 38 U/L; e LDH 283 U/L. Apresentava ainda hipocomplementémia (fração 3 do complemento (C3) de 51 mg/dL e fração 4 do complemento (C4) de 4 mg/dL); anticorpos anti-ADN de dupla cadeia (anti-dsDNA) positivos 1829,5; anticorpos anti-Smith (anti-Sm) 3003,8; anticorpos anti-ribonucleoproteína U1 (Anti-U1 RNP) 667,5; anticorpos anti-síndrome de Sjögren tipo A (anti-Ro/SS-A) 1308; e anticorpos anti-topoisomerase 1 (anti-Scl 70) de 39,5. Os anticorpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti- β 2 glicoproteína 1) e anticorpo anti-síndrome de Sjögren tipo B (anti-La/SS-B) foram

negativos. O exame sumário de urina não apresentava alterações. O eletrocardiograma e o ecocardiograma eram normais.

Exame	Valores de referência	1ª Consulta	D1 internamento	Avaliação atual
Hemoglobina	12,0-15,3 g/dL	11,2	12,2	10,7
Leucócitos	4 000 – 11 000/ μ L	6520	7710	9220
Linfócitos	1 000 – 4 800/ μ L	630	1620	1240
Eosinófilos	0-500/ μ L	100	240	40
Plaquetas	150 – 450 000/ μ L	242 000	150 000	360 000
PCR	< 0,5 mg/dL	0,19	0,03	1,10
VS	< 12 mm/h	26	-	34
Ferritina	13 – 110 μ g/L	120	-	22,7
Ureia	16-49 mg/dL		31	-
Creatinina	0,46 – 0,77 mg/dL	0,59	0,52	0,50
Pr/Cr	< 150 mg/g	105,5	113,0	75,6
LDH	100 – 250 U/L	283	-	-
AST	0 – 32 U/L	31	27	29
ALT	0 – 33 U/L	38	35	38
Fibrinogénio	200 – 400 mg/dL	272	-	-
Triglicéridos	< 150 mg/dL	56	-	-
CK	26 – 192 U/L	102	64	-
C3	90 – 180 mg/dL	51	46	117
C4	10 – 40 mg/dL	4	6	19
ANA	> 1/160	Positivo	-	-
Anti-dsDNA	< 35	Positivo (1829,5)	Positivo (577,8)	Positivo (348,6)
Anti-Sm	< 20	Positivo (3003,8)	-	-
Anti-U1 RNP	< 20	Positivo (667,5)	-	-
Anti-Ro/SS-A	< 20	Positivo (1308)	-	-
Anti-La/SS-B	< 20	Negativo	-	-
Anti-Jo 1	< 20	Negativo	-	-
Anti-Scl 70	< 20	Positivo (39,5)	-	-
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo	-	-
Anticardiolipina	< 20	Negativo	-	-
Anti- β 2 Gp1	< 20	Negativo	-	-

Tabela 3: Avaliação laboratorial analítica da adolescente ao longo da história da doença e avaliação atual.

A medicação foi alterada com subida da dosagem de prednisolona para 60 mg/dia, adição de omeprazol 20 mg/dia e manutenção de hidroxicloroquina 200 mg/dia, com marcação de nova consulta após 7 dias, para avaliação da adesão terapêutica e da evolução clínica.

Nesta data foi reavaliada, apresentando febre, eritema malar, fotossensibilidade, úlceras orais e cefaleia holocraniana intensa com alívio parcial com toma de paracetamol. Referiu não estar a cumprir o plano terapêutico proposto. Tendo em conta a sintomatologia e a falta de adesão à terapêutica, optou-se pelo internamento. Realizou uma tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) que não revelou alterações. Teve alta ao 4.º dia de internamento com bom estado geral, melhorada do eritema malar e sem evidência de artrite ou entesite.

Dois meses depois, em consulta de Reumatologia Pediátrica, registou-se agravamento do eritema malar e exantema eritematoso disperso pelo corpo, *de novo*, sem lesões em alvo, sem bolhas, sem pústulas ou descamação, com atingimento maioritário do tronco e membros. Este quadro foi interpretado como lúpus cutâneo subagudo, tendo sido adicionado, à terapêutica habitual, micofenolato de mofetil (250mg, 2x/dia, durante 1 semana, com esquema de subida gradual da dose).

Após três dias recorre a um Serviço de Urgência de Pediatria por agravamento do quadro cutâneo e prurido, sem edema dos lábios, dificuldade respiratória ou diarreia. O quadro foi interpretado pela equipa de urgência como toxidermia a micofenolato de mofetil, o que motivou a interrupção deste fármaco e prescrição de anti-histamínico, com manutenção da restante terapêutica.

Uma semana depois recorre novamente a um Serviço de Urgência de Pediatria por agravamento do exantema maculo-papular pruriginoso que, à data, se estendia por todo o tegumento, com atingimento de palmas e plantas, apresentava comportamento descamativo, envolvimento das mucosas, flictenas na face e membros superiores e se fazia acompanhar por lesões cutâneas em alvo (imagens 2 a 5).

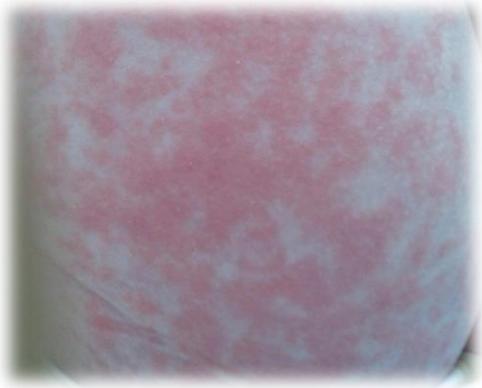


Imagem 2: exantema macular.



Imagem 3: flictena na face e exantema maculo-papular disperso pela face e membros superiores, acompanhado por lesões em alvo.



Imagem 4: flictenas no membro superior direito e lesões em alvo dispersas pelo tegumento.



Imagem 5: eritema com franco comportamento descamativo.

A adolescente apresentava queilite e mucosite exuberantes com manutenção do eritema malar. Sem outras alterações ao exame objectivo.

Na avaliação laboratorial, destacava-se (tabela 3, D1 internamento) hemoglobina de 12,2 g/dL; leucócitos 7 710/ μ L; neutrófilos 72,8%; eosinófilos 240/ μ L; linfócitos 1 620/ μ L; PCR < 0,030 mg/dL; ureia 31 mg/dL; creatinina 0,52 mg/dL; exame sumário de urina sem alterações; aspartato aminotransferase (AST) 27 U/L; alanina aminotransferase (ALT) 35U/L; C3 46 mg/dL; C4 6 mg/dL; e anti-dsDNA de 577,8.

As serologias para vírus herpes simples tipo 1 e tipo 2 (HSV1 e HSV2), vírus Epstein-Barr (EBV) e *Mycoplasma pneumoniae* foram negativas.

Foi internada no Departamento de Pediatria com a suspeita de Síndrome de Rowell.

No 1.º dia de internamento (D1) realizou biópsia das lesões cutâneas, que revelou: “degenerescência hidrópica da camada basal da epiderme; necrose isolada de queratinócitos; hiperqueratose ortoqueratósica e infiltrado linfocitário perivascular na derme superficial, sem neutrófilos nem eosinófilos” (imagem 6). Estas alterações são compatíveis com eritema multiforme.

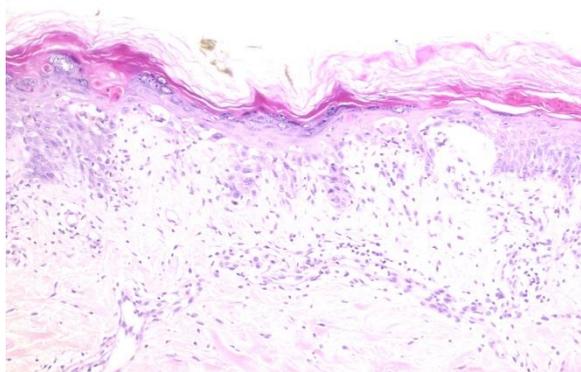


Imagem 6: Imagem anátomo-patológica de biópsia de lesão cutânea do tronco da adolescente. Microscopicamente, aprecia-se degenerescência hidrópica da camada basal da epiderme, com necrose isolada de queratinócitos, coberta por hiperqueratose ortoqueratósica. Infiltrado linfocitário perivascular na derme superficial, sem neutrófilos nem eosinófilos.

Atendendo à clínica de eritema multiforme associada a lúpus eritematoso juvenil, iniciou azatioprina na dose de 75 mg/dia, tendo sido aumentada a dose para 100 mg/dia (2,3 mg/Kg/dia). Ao 5.º dia de internamento (D5) foi colhido líquido das flictenas para análise bacteriológica, cujo resultado dos exames direto e cultural foi negativo.

Houve agravamento das lesões cutâneas, com aparecimento de mais flictenas e ao 8.º dia de internamento detetou-se lesão erosiva no ânus, cujo exsudado isolou *Staphylococcus aureus*, motivo pelo qual iniciou antibioticoterapia com flucloxacilina, que cumpriu durante 10 dias.

Após obtenção do resultado do estudo da tiopurinametiltransferase (15 U/mL para o normal >20 U/mL), desceu-se a dose de azatioprina para 75 mg/dia (1,7 mg/Kg/dia) e implementou-se terapêutica tópica com betametasona e emoliente.

Ao longo dos restantes dias de internamento, manteve apirexia e tolerância oral; analiticamente, registou-se normalização dos parâmetros inflamatórios sem mielotoxicidade, função renal e exame sumário de urina sem alterações.

Teve alta ao 18.º dia de internamento (D18), com melhoria das lesões cutâneas, sem outras alterações ao exame objectivo. Foi prescrito o seguinte plano terapêutico: azatioprina 75 mg/dia; prednisolona 55 mg/dia; hidroxicloroquina 200 mg/dia; colecalciferol 1 gota/dia (500 UI/gota); omeprazol 20 mg/dia; creme emoliente 3 vezes/dia; betametasona tópica 3 vezes/dia. Analiticamente, apresentava hemoglobina 11,7 g/dL; leucócitos 6 750/μL; neutrófilos 59,1%; linfócitos 2 320 /μL; PCR 0,030 mg/dL; troponina T < 3ng/L; CK 0,8 ng/dL; proBNP 290 pg/mL; ureia 32 mg/dL; creatinina 0,48 mg/dL; exame sumário de urina sem alterações; AST 21 UI/L; ALT 53 UI/L; e VIH 1 e 2 negativos. Eletrocardiograma e ecocardiograma sem alterações.

3.5. EVOLUÇÃO

A evolução foi favorável do ponto de vista clínico e laboratorial. As alterações cutâneas resolveram completamente, sem cicatriz.

Dois meses depois, na consulta de Reumatologia Pediátrica, detetou-se alopecia marcada; eritema malar; eritema dos membros, sem lesões bolhosas; livedo reticular; úlceras nasais indolores e gonartrite à direita. A adolescente apresentava um aspeto cushingóide, com fâcies em lua cheia. Peso 57,7 Kg e altura 149 cm (entre os percentis

P85 e P97), perfazendo um IMC de 26,0 Kg/m² (acima do percentil P97); pressão arterial de 118/62 mmHg (ambas abaixo do percentil P90 para o sexo, idade e estatura). Analiticamente, destacou-se anticorpo anti-dsDNA positivo (221,6). Exame sumário de urina e respetivo sedimento sem alterações. Tendo em conta a atividade da doença, suspendeu azatioprina e iniciou micofenolato de mofetil em doses crescentes até 1g de 12/12h.

Atualmente, cerca de 1 ano após a manifestação da síndrome de Rowell, a adolescente encontra-se estável, medicada com micofenolato de mofetil (1g de 12/12h), prednisolona (10 mg 1x/dia), hidroxicloroquina (200mg 1x/dia) e colecalciferol 1 gota/dia. Não se detetaram, desde então, alterações cutâneas de novo ou úlceras digitais.

À observação, identifica-se um aspeto cushingóide, com face em lua cheia, lesões acneiformes e gordura centrípeta. Regista-se um peso de 66,4 Kg e uma altura de 149,5 cm (entre os percentis P50 e P85), perfazendo um IMC de 29,7 Kg/m² (acima do percentil P97). De facto, decorridos 16 meses desde o diagnóstico de LES juvenil, a adolescente aumentou consideravelmente o seu peso, sendo que o seu IMC cruzou, neste período, 3 canais de percentil (encontrava-se entre os percentis P15 e P50, estando agora acima do percentil P97), o que poderá, em parte, ser atribuído à terapêutica com corticosteroides. Apresenta-se apirética, eupneica e normocárdica, atingindo uma pressão arterial de 124/71 mmHg (ambas abaixo do percentil P90).

Apresenta livedo reticular ligeiro em toda a superfície corporal e turgor cutâneo mantido, sem identificação de lesões cutâneas ou das mucosas bucal, nasal ou jugal. Apresenta discreto eritema malar e o cabelo é fino com algumas zonas de rarefação pilosa. Não se observam adenomegalias ou hepatoesplenomegalia. Sem artrite. Sem outras alterações ao exame objetivo.

Analiticamente (tabela 3, avaliação atual), destaca-se presença de anemia microcítica hipocrómica (hemoglobina de 10,7 g/dL); aumento dos parâmetros inflamatórios (PCR e VS elevadas) e anticorpos anti-dsDNA ainda aumentados, embora em valor menor do que anteriormente (anti-dsDNA de 348,6). Restantes parâmetros avaliados, como leucócitos, linfócitos, plaquetas, AST, ferritina e creatinina normais. Exame sumário de urina e respetivo sedimento sem alterações.

4. DISCUSSÃO

Foi apresentado o caso clínico de uma adolescente de 12 anos que foi diagnosticada com LES juvenil um mês após o início dos sintomas. A título ilustrativo, na coorte EuroLupus, 8% dos doentes com LES desenvolveram a doença antes dos 14 anos de idade e, nesse grupo, houve um atraso de cinco anos no estabelecimento do diagnóstico ⁽¹⁾. O diagnóstico de LES juvenil é, geralmente, difícil e moroso; em parte, pode justificar-se por ser uma doença rara, para qual tende a existir menor sensibilidade diagnóstica, e, ainda, por não haver sinais e sintomas típicos ⁽¹⁾. De facto, o diagnóstico precoce é de extrema importância, para reduzir a mortalidade e morbidade associadas a esta doença.

A adolescente foi diagnosticada com LES, cumprindo 7 dos 11 critérios ACR (1997), apresentando 1) exantema malar; 2) fotossensibilidade; 3) úlceras orais e nasais; 4) poliartrite; 5) disfunção hematológica, nomeadamente anemia hemolítica e linfopenia; 6) título anormal de ANA; e 7) título anormal de anti-dsDNA e presença de anticorpos anti-Sm.

A adolescente recebe, também, pelos critérios SLICC (2012), a classificação de LES, já que cumpre 10 critérios, 6 clínicos e 4 imunológicos. Dos critérios clínicos, apresenta, 1) lúpus cutâneo agudo (exantema malar, exantema fotossensível e exantema maculopapular) e lúpus cutâneo subagudo (lesões policíclicas anulares, aquando da síndrome de Rowell); 2) úlceras mucosas da cavidade bucal e fossas nasais; 3) alopecia não cicatrizante; 4) doença articular 5) anemia hemolítica; e 6) linfopenia. Dos critérios imunológicos, apresenta 1) ANA em valores superiores ao valor de referência do laboratório; 2) anticorpos anti-dsDNA em valores superiores ao valor de referência do laboratório; 3) presença de anticorpos anti-Sm; e 4) baixos níveis de C3 e C4.

Adicionalmente, a doente também pode ser diagnosticada com LES de acordo com os critérios mais recentes da EULAR/ACR 2019 (anexos I e II); regista ANA em valores superiores ao valor de referência laboratorial e classifica 36 pontos na totalidade. Dos critérios clínicos apresenta: 1) febre; 2) anemia hemolítica autoimune; 3) alopecia não cicatrizante; 4) úlceras orais; 5) lúpus cutâneo agudo; 6) lúpus cutâneo subagudo; e 7) envolvimento articular. Dos critérios imunológicos, cumpre: 1) baixos

níveis de C3 e C4; 2) anticorpos anti-dsDNA em valores superiores ao valor de referência do laboratório; e 3) presença de anticorpos anti-Sm.

Aplicando o SELENA-SLEDAI (anexo III) à adolescente, de forma a avaliar a atividade da doença auto-imune no momento do seu diagnóstico, verificamos que esta apresentava cefaleia, artrite, exantema, alopecia, úlceras orais e nasais, hipocomplementemia e febre, preenchendo um total de 21 pontos, pelo que estamos na presença de uma exacerbação grave ^(45,47).

Correlacionando o conjunto de sinais e sintomas da adolescente com os achados clínicos típicos de LES, recorda-se que o quadro clínico se iniciou com febre, fadiga, adinamia, anorexia e perda de 12% do peso corporal. De facto, as manifestações mais comuns de LES são as constitucionais. A estes sintomas adicionaram-se poliartralgias bilaterais, de ritmo inflamatório, das articulações dos punhos, joelhos e tibiotársicas, acompanhadas de edema das articulações do punho esquerdo e tibiotársica esquerda. Ora, a artrite ocorre na maioria dos doentes com LES e é, frequentemente, um dos primeiros sintomas. É geralmente poliarticular, simétrica, não erosiva e não deformante, tal como nesta doente. A alopecia registada, que ocorre na maioria dos doentes com LES, pode ser consequência de uma exacerbação da doença.

Curiosamente, ainda que o atingimento das serosas seja frequente no LES, a adolescente nunca apresentou pericardite nem pleurite, que foram excluídas pela clínica e pela ausência de derrame pericárdico na avaliação ecocardiográfica ou de derrame pleural, na telerradiografia de tórax. Também nunca se registou aumento de CK-MB ou de troponinas, tornando pouco provável a existência de miocardite.

Outra manifestação comum no LES juvenil é a nefrite lúpica. Na doente em estudo, nunca houve evidência de doença renal, apresentando, em todas as avaliações, pressão arterial e função renal normais. Nunca se detetou hematúria, proteinúria ou leucocitúria no sedimento urinário.

Na primeira avaliação realizada na consulta de reumatologia pediátrica, foram detetadas adenopatias submandibulares e esplenomegalia, alterações que costumam ocorrer em fases de agudização da doença. No que concerne a alterações hematológicas, a doente apresentou, nas primeiras análises laboratoriais, anemia

hemolítica com teste de Coombs direto positivo. De facto, a par da anemia da doença crónica e da anemia por deficiência de ferro, a anemia hemolítica auto-imune está entre as alterações eritrocitárias mais comuns. Adicionalmente, registou-se linfopenia no início da doença, nunca tendo apresentado alterações plaquetares.

As cefaleias também são comuns no LES, principalmente dos tipos enxaqueca e de tensão, ocorrendo em mais de 50% dos doentes. Contudo, entre estudos realizados, concluiu-se que a prevalência deste sintoma não era diferente dos grupos controlo. Adicionalmente, não foi identificado nenhum mecanismo patogénico específico nos doentes com LES, ou estabelecida qualquer associação entre a presença de cefaleia e a atividade da doença ⁽⁶⁸⁾.

Curiosamente, as cefaleias holocranianas, em tensão, que a adolescente apresentou desde o início do quadro clínico, cessaram após adição de micofenolato de mofetil ao plano terapêutico. Até então, este sintoma nunca tinha respondido à terapêutica analgésica convencional com paracetamol ou ibuprofeno. Embora sejam necessários mais estudos para confirmar esta observação, o micofenolato de mofetil, um fármaco bem tolerado e estabelecido para a nefrite lúpica, tem-se revelado promissor para o tratamento de um número crescente de patologias relacionadas com LES, podendo ser considerado como uma opção terapêutica auspiciosa para lúpus neuropsiquiátrico.

Ainda que as cefaleias possam ser consideradas uma manifestação central de neurolúpus, os critérios da ACR (1997) e da SLICC (2012), não consideram este sintoma entre os critérios clínicos para aceitar disfunção neurológica. Assim, considera-se que a doente em estudo não cumpre os critérios mencionados para disfunção neurológica.

Salienta-se que a adolescente, com 12 anos, ainda não sabe ler corretamente, tem dificuldades de aprendizagem em diversas áreas disciplinares, não se encontra no ano de escolaridade expectável e tem múltiplos apoios escolares. De facto, não é invulgar que adolescentes com LES tenham uma deterioração académica progressiva, depressão ou tendência para o isolamento social. São comuns alterações cognitivas, como deterioração da memória, do pensamento abstrato e do pensamento crítico ⁽⁶⁹⁾.

O lúpus neuropsiquiátrico, ou neurolúpus, pode manifestar-se, clinicamente, através de diversos sinais e sintomas. A falta de especificidade de testes imagiológicos e serológicos torna a confirmação do seu diagnóstico um desafio patente na prática clínica; adicionalmente, a fisiopatologia e tratamento de neurolúpus ainda não estão bem esclarecidos ⁽⁷⁰⁾.

A adolescente realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica que não mostrou alterações e aguarda a realização de ressonância magnética crânio-encefálica. De facto, alguns achados em ressonâncias magnéticas com ponderações em T2 evidenciaram múltiplas lesões na substância branca dos lobos frontais e parietais, atrofia global prematura e estenose de vasos que se podem encontrar em doentes com lúpus neuropsiquiátrico, mas não são específicos da doença ^(71,72).

Do ponto de vista imunológico, os anticorpos anti-proteína P ribossomal foram descritos em doentes com neurolúpus. Alguns estudos concluíram, inclusivamente, uma forte associação proporcional entre a gravidade de sintomas neuropsiquiátricos e a concentração destes anticorpos ^(70,73). Contudo, o seu valor no diagnóstico de neurolúpus continua a ser limitado, por ser um marcador serológico generalista de lúpus eritematoso sistémico ⁽⁷⁰⁾.

Outros sinais inaugurais apresentados, como o exantema malar, exantema fotossensível e exantema maculopapular no tronco e membros enquadram-se como manifestações de lúpus cutâneo agudo. Esta doente apresentou ainda alterações compatíveis com lúpus eritematoso cutâneo subagudo, nomeadamente um exantema eritematoso não pruriginoso disperso pelo corpo, sem lesões em alvo, sem bolhas, sem pústulas ou descamação, com atingimento maioritário do tronco e membros. Tendo em conta que a adolescente registou este agravamento das lesões cutâneas sob terapêutica anti-malária, optou-se pela adição de micofenolato de mofetil, um fármaco imunossupressor. Após cinco tomas completas deste fármaco, houve um agravamento do exantema maculo-papular na face com extensão aos pavilhões auriculares, tronco e membros. No SU-Ped, estas manifestações foram interpretadas como toxidermia a micofenolato de mofetil, tendo sido removido o imunossupressor e administrado um fármaco anti-histamínico, contudo as alterações cutâneas sofreram um agravamento progressivo. Seis dias após a interrupção de micofenolato de mofetil, a adolescente

recorre a um SU-Ped por agravamento do eritema que, à data, se apresentava em toalha, pruriginoso, descamativo e era acompanhado de lesões cutâneas em alvo, lesões bolhosas, nomeadamente flictenas na face e uma no membro superior direito, envolvimento das mucosas com queilite e mucosite exuberantes, manutenção do exantema malar e lesões maculo-papulares em todo o tegumento com atingimento das palmas das mãos e plantas dos pés. Após observação destas lesões tipo eritema multiforme nesta doente com lúpus eritematoso sistémico juvenil, equacionou-se a presença da síndrome de Rowell, uma entidade rara.

Perante esta doente com lesões bolhosas e diagnóstico prévio de LES, é necessário proceder ao diagnóstico diferencial entre as lesões cutâneas próprias de LES e outras doenças bolhosas que podem surgir. Entre estas, destaca-se a dermatite herpetiforme, pênfigo bolhoso, pênfigo vulgar e eritema multiforme ^(74,75).

Curiosamente, as erupções bolhosas nos doentes com LES representam menos de 5% do total das manifestações cutâneas possíveis, sendo mais comuns em áreas corporais expostas ao sol, algo que não aconteceu nesta doente. Adicionalmente, a histologia típica destas lesões evidencia vesículas subepidérmicas com neutrófilos, fragmentos de núcleo e fibrina no topo das papilas dérmicas, não corroborando os resultados histopatológicos documentados na lesão desta adolescente ^(74, 76).

A dermatite herpetiforme é mais comum em mulheres com idades entre os 20 e os 40 anos, sendo caracterizada por escoriações e vesículas simétricas nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos, regiões sagrada e glútea. As lesões estão associadas a prurido intenso ^(75,77). A distribuição das lesões bolhosas apresentadas pela adolescente não é concordante com a da dermatite herpetiforme. Adicionalmente, esta patologia não explica as lesões em alvo da doente e o exame histopatológico das lesões não é concordante com este diagnóstico.

O pênfigo bolhoso é mais prevalente acima dos 65 anos e apresenta bolhas tensas e placas de urticária nas superfícies flexoras ^(75,77). Já o pênfigo vulgar cursa com bolhas flácidas, erosões e lesões dolorosas na cavidade bucal. Este é raro, sendo frequente iniciar-se por volta dos 40 anos de idade ^(75,77). Ambos os subtipos de pênfigo não explicam as lesões em alvo. Mais uma vez, o exame histopatológico não corrobora estes diagnósticos.

Por fim, uma forma rara de lesão bolhosa em doentes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico, que consegue explicar, fisiopatologicamente, as lesões em alvo típicas de eritema multiforme é a síndrome de Rowell, que também é concordante com o resultado histopatológico.

A primeira descrição da associação entre lúpus eritematoso sistémico e eritema multiforme (EM) foi feita em 1922, por *Scholtz* ⁽⁷⁸⁾. Foi mais tarde, em 1963, que *Rowell* descreveu quatro doentes do sexo feminino com lúpus eritematoso discóide com lesões do tipo EM e que apresentavam positividade para anticorpos antinucleares com padrão mosqueado (*speckled-pattern*), fator reumatóide positivo e anti-SjT (*precipitating antibodies to a saline extract of human tissues*) ⁽⁷⁹⁾; considera-se agora que, este último, é equivalente ao anticorpo anti-La (SS-B) ⁽⁸⁰⁾.

Até agora, a maioria dos casos de Síndrome de Rowell foram reportados em mulheres de meia idade, sendo que os doentes estudados por *Rowell* tinham idades compreendidas entre 31 e 72 anos (idade média=46) ^(79,80). Outros 24 doentes de outros estudos encontrados na literatura registaram idades compreendidas entre 7 e 66 anos (idade média=42) ⁽⁸¹⁾.

De facto, os doentes com eritema multiforme não apresentam, geralmente, características imunológicas típicas ou anticorpos anti-SjT e, por isso, a síndrome de Rowell foi considerada, inicialmente, uma entidade distinta, que cumpria os seguintes critérios: diagnóstico de LES; presença de lesões do tipo EM; e alterações imunológicas: ANA com padrão mosqueado, anticorpos anti-La (SS-B) e FR positivo ⁽⁷⁹⁾. Estes podem ser encontrados na tabela 4.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ORIGINAIS DA SÍNDROME DE ROWELL (1963)	
CRITÉRIO	CARACTERÍSTICAS
Lúpus eritematoso	-
Lesões do tipo eritema multiforme	Não é necessária a presença de fator precipitante
Alterações imunológicas	a) Anticorpos ANA com padrão mosqueado b) Anticorpos anti-La (SS-B) c) Fator reumatoide positivo

Tabela 4: Critérios de diagnóstico propostos por *Rowell*, em 1963.

Curiosamente, ainda que as quatro doentes descritas por *Rowell* tenham apresentado lesões de eritema pernioso (ou frieiras) ⁽⁷⁹⁾, a doente em estudo nunca registou esta manifestação.

Devido a características consideradas inconsistentes, os critérios de diagnóstico de síndrome de Rowell foram alterados. Assim, em 1995, *Lee* reafirmou a existência desta síndrome e sugeriu a inclusão de eritema pernioso como critério de diagnóstico ⁽⁸²⁾. Em 2000, *Zeitouni* redefiniu critérios de diagnóstico *major* e *minor*, que podem ser consultados na tabela 5 ⁽⁸³⁾.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PROPOSTOS POR ZEITOUNI <i>et al</i> (2000)	
CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
Major	a) Lúpus eritematoso (LE): LE sistémico, LE discóide ou LE cutâneo subagudo b) Lesões do tipo eritema multiforme (com ou sem envolvimento de membranas mucosas) c) Anticorpos anti-nucleares com padrão mosqueado
Minor	a) Eritema pernioso b) Anticorpos anti-Ro (SS-A) e / ou anti-La (SS-B) c) Fator reumatóide positivo

Tabela 5: Critérios de diagnóstico propostos por *Zeitouni*, em 2000.

Para estabelecer o diagnóstico de Síndrome de Rowell, são necessários os três critérios *major* e pelo menos um critério *minor* ⁽⁸³⁾.

De acordo com os últimos critérios propostos por *Zeitouni*, a adolescente pode ser diagnosticada com Síndrome de Rowell, tendo em conta que cumpre os três critérios *major* e um critério *minor*, apresentando anticorpos anti-Ro (SS-A) positivos.

Os anticorpos ANA com padrão mosqueado é a característica diagnóstica mais consistente da Síndrome de Rowell, ocorrendo em cerca de 88% dos casos, enquanto a positividade do fator reumatóide é a característica menos preservada, presente em apenas 41% ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. A doente em estudo também não apresenta o fator reumatóide positivo.

Não obstante os critérios de diagnóstico, é discutível se a síndrome de Rowell consiste numa associação coincidente entre lúpus eritematoso sistémico e eritema multiforme ou numa entidade independente que conjuga características de duas patologias ^(84,85). Há quem também considere que as lesões vesículo-bolhosas e lesões

em alvo constituem um subtipo de lúpus cutâneo subagudo ou, por outro lado, sejam apenas lesões bolhosas próprias de LES ⁽⁷⁵⁾. De acordo com *Parodi*, não há razão para considerar que o eritema multiforme não possa surgir em doentes com lúpus eritematoso, assumindo que a síndrome de Rowell não tem de ser considerada uma entidade isolada, mas antes o resultado da ocorrência coincidente de manifestações de eritema multiforme em doentes com lúpus eritematoso ⁽⁸⁶⁾. Já *Aygodan* e *Antiga* propuseram que a síndrome de Rowell consiste numa subentidade de lúpus eritematoso cutâneo subagudo com eritema multiforme ^(81,84). Outros autores sugeriram que a síndrome é uma variante de LE cutâneo, um subtipo de LE crónico ou um subtipo independente de LES ⁽⁸¹⁾. Adicionalmente, *Torchia* concluiu que a síndrome de Rowell pode ser incluída como um tipo autónomo de LE cutâneo dentro do espectro das manifestações cutâneas específicas de LES ⁽⁸⁷⁾.

No que concerne à etiologia de eritema multiforme, este é precipitado, em 90% dos casos, por agentes infecciosos, sendo a infeção por vírus herpes simples a causa mais comum. Outros agentes infecciosos como *Mycoplasma pneumoniae*, vírus da hepatite C, vírus Coxsackie e vírus Epstein-Barr, também podem desencadear eritema multiforme, especialmente em crianças ^(88,89). A adolescente realizou as serologias para o vírus herpes simples 1 e 2, para o vírus Epstein-Barr e para o *Mycoplasma pneumoniae* que foram negativas.

A segunda causa mais frequente de eritema multiforme, representando menos de 10% dos casos, são fármacos ⁽⁸⁹⁾. No estudo SCAR, um estudo prospetivo de casos-controlo realizado em França, Alemanha, Itália e Portugal, de 1989 a 1995, foram identificados 88 casos de eritema multiforme, dos quais 26 tiveram um curso recorrente. Quarenta e seis doentes foram identificados como tendo envolvimento com HSV, 18 casos estavam associados a fármacos e, em cinco outros casos, a suspeição da associação com fármacos era elevada. Os fármacos implicados foram anti-inflamatórios não esteróides, alopurinol, anticonvulsivantes (como fenobarbital ou fenitoína) e antibióticos ⁽⁹⁰⁾. Recentemente, foram ainda descritos casos de eritema multiforme associados a imunizações, doenças oncológicas, doenças autoimunes, radiação e menstruação ^(89,90).

Relativamente à morfologia das lesões típicas de eritema multiforme, estas são geralmente pápulas redondas, eritematosas e edematosas, rodeadas por áreas mais claras, esbranquiçadas, que lhes confere o aspeto de lesões em alvo. O centro destas lesões é marcado por necrose epidérmica, podendo surgir como uma área escura ou vesicular. As lesões podem evoluir para configurações geográficas, policíclicas e anulares (89,91).

No que concerne à distribuição das lesões, no eritema multiforme clássico, as lesões encontram-se comumente em zonas acrais, distribuídas de forma simétrica, com predileção pelas superfícies extensoras. Embora as lesões se possam distribuir de forma centrípeta, o tronco é, geralmente, menos afetado do que as extremidades. Em muitos casos, pode haver envolvimento palmoplantar. A frequência de lesões nas mucosas foi estimada em 25 a 60%, não sendo frequente os doentes apresentarem lesões nas mucosas na ausência de envolvimento cutâneo (89,91).

Se analisarmos as lesões típicas de lúpus eritematoso cutâneo subagudo, do ponto de vista morfológico, estas são pápulas pequenas, eritematosas, apresentando uma leve descamação psoriasiforme, evoluindo para uma forma papulo-escamosa ou anular, podendo coalescer e formar padrões policíclicos. Normalmente, não cursa com lesões foliculares nem cicatrizes e ainda que o tamanho das lesões possa variar ao longo do tempo, estas não desaparecem espontaneamente. As áreas mais afetadas são os ombros, antebraços, pescoço e parte superior do tronco. O rosto geralmente não é afetado. Histologicamente, é característico existir alterações com aspeto vacuolar na junção dermoepidérmica. Os anticorpos anti-Ro (SS-A) estão frequentemente aumentados aquando da presença destas lesões (92-94).

Já as lesões documentadas na síndrome de Rowell são do tipo eritema multiforme e ocorrem de forma aguda em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou lúpus eritematoso discóide. As lesões anelares são originalmente descritas como sendo macias, com temperatura aumentada, pruriginosas e avermelhadas tendendo, em algumas regiões, a formar lesões bolhosas e até necrotizar. As lesões em anel podem ocorrer em diversas regiões do corpo e desaparecer espontaneamente em poucos meses (79,86).

Se atentarmos as alterações cutâneas da adolescente, esta apresentou lesões maculo-papulares em todo o tegumento, manifestação comum de LES, ainda que o atingimento palmo-plantar seja mais concordante com a distribuição das lesões de eritema multiforme. Adicionalmente, embora seja possível que o prurido que acompanhava o exantema maculo-papular descamativo conste no quadro clínico de LES ou de EM, não é frequente, sendo descrito de forma mais óbvia na apresentação de Síndrome de Rowell. Já as lesões cutâneas em alvo, são critério de diagnóstico para eritema multiforme e para síndrome de Rowell, no entanto há que considerar a sua semelhança com as lesões anelares policíclicas descritas no lúpus cutâneo subagudo. De forma complementar, embora a presença de lesões vesículo-bolhosas seja pouco comum no lúpus eritematoso cutâneo subagudo, se presentes, não cursam com cicatrizes nem necrose de queratinócitos, que, na síndrome de Rowell, pode ser muito extensa. Estas diferenças levantam, mais uma vez, dúvidas sobre se a síndrome de Rowell é distinta de lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Adicionalmente, as lesões não mudam tão rapidamente quanto na síndrome de Rowell ⁽⁸⁶⁾.

A avaliação histopatológica de lesões de eritema multiforme pode ser útil para diferenciar esta de outras doenças que tenham uma apresentação clínica semelhante. Tanto nas lesões cutâneas como nas mucosas, os achados patológicos incluem degeneração liquefativa das células epidérmicas basais, queratinócitos necróticos e infiltrado linfocitário. Pode observar-se, ainda, fendas subepidérmicas e vesiculação secundárias à extensa degeneração vacuolar das células basais ^(86,91).

No caso desta adolescente, previamente diagnosticada com LES juvenil, é consensual que a apresentação clínica dos sintomas e sinais, bem como a biópsia cutânea, com queratinócitos necróticos, foram concordantes com eritema multiforme. De facto, é difícil determinar se este quadro constitui a síndrome de Rowell ou se é somente uma manifestação de lúpus cutâneo subagudo. Talvez seja uma questão meramente académica, sem implicação aparente no tratamento a efetuar.

A terapêutica instituída durante o internamento consistiu em azatioprina (75 mg/dia), betametasona tópica (3 vezes/dia) e creme emoliente (3 vezes/dia). A restante terapêutica manteve-se.

O regime terapêutico para LES e síndrome de Rowell são semelhantes, sendo ambos abordados com imunossupressão. A maioria dos casos descritos mostraram boa resposta à combinação de prednisolona com azatioprina ou com antimaláricos ^(80,95). *Zeitouni* descreveu um caso que obteve boa resposta com dapsona ⁽⁸³⁾. Se os antimaláricos adicionados a prednisolona não produzirem resultados satisfatórios, ou se a dose necessária de corticóide for muito elevada, podem ser adicionados outros imunossupressores como metotrexato, micofenolato de mofetil ou azatioprina ^(83,86, 95-97).

A terapêutica sistémica pode, ainda, ser complementada com terapêutica tópica. A eficácia de corticosteroides tópicos e inibidores da calcineurina na síndrome de Rowell ainda não está bem esclarecida, contudo, quando as lesões são limitadas e focais, a terapêutica tópica deve ser equacionada ^(95,97).

Adicionalmente, os doentes devem fazer evicção solar e apostar na proteção contra raios UVA e UVB ^(95,97).

A azatioprina é um imunossupressor que foi extensivamente estudado no LE cutâneo como um agente poupador de esteróides. Antes do uso de azatioprina, deve ser determinada a concentração da enzima TPMT. Níveis baixos aumentam o risco de mielossupressão e neutropenia potencialmente fatal. É comum iniciar-se com 50 mg/dia, para averiguar toxicidade. A dose pode ser aumentada 25 mg de cada vez, até 2-3 mg/Kg por dia ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

Com a terapêutica instituída, a adolescente teve alta com melhoria das lesões cutâneas, 18 dias após a introdução de azatioprina sistémica e terapêutica tópica.

O LES é uma doença multissistémica e, por isso, o prognóstico depende dos órgãos afetados, da gravidade do envolvimento, bem como de fatores individuais, tornando o prognóstico de doentes com LES muito variável. De facto, a esperança média de vida de doentes com LES é inferior à da restante população, contudo a inovação terapêutica e melhoria dos cuidados prestados permitiram, nas últimas décadas, uma melhoria da mortalidade e morbidade associadas à doença. Atualmente, a taxa de sobrevivência é de, aproximadamente, 80% aos 20 anos de doença ⁽¹⁰¹⁾. Ao longo da doença,

as causas de morte são variáveis; a curto prazo são a doença ativa e as infeções e, mais tarde, é a doença cardiovascular que predomina ⁽¹⁰⁾.

Foram identificados alguns fatores que podem influenciar o prognóstico de doentes com LES; para além da etnia, doentes com elevada atividade da doença no momento do diagnóstico, baixo nível socio-económico, envolvimento renal, hipertensão arterial e presença de anticorpos antifosfolipídicos podem apresentar um pior prognóstico ^(1,10).

No que concerne à etiologia, patogénese, manifestações clínicas e alterações laboratoriais, sabe-se que o LES juvenil é fundamentalmente a mesma doença que o LES no adulto, contudo reconhece-se que a idade de início da doença tem impacto na evolução clínica dos doentes. Adicionalmente, os cuidados a ter com as crianças e adolescentes com LES são diferentes dos adultos devido ao impacto físico e psicológico da doença e às consequências que o tratamento da patologia acarreta para o seu crescimento e desenvolvimento ^(1,10).

É importante notar que os doentes com LES juvenil apresentam, mais comumente, um comprometimento grave de órgãos como manifestação inicial, sendo a nefrite uma alteração prevalente, assim como o envolvimento neurológico, trombocitopenia e anemia hemolítica ⁽¹⁾.

A adolescente em estudo não registou, até ao momento, lesões irreversíveis de órgãos. É importante reconhecer, contudo, que, provavelmente, a sua esperança média de vida será menor do que da população saudável do mesmo grupo etário, assim como a sua qualidade de vida. A adolescente, quando questionada sobre o seu bem-estar e perspetivas futuras de vida, refere sentir-se diferente dos seus pares, tendo de ultrapassar mais obstáculos. Menciona que as manifestações cutâneas da sua doença, compreensivelmente as mais visíveis, diminuíram a sua autoestima e que, desde então, é vítima de agressão verbal na escola, tendo menos vontade de ir às aulas; adicionalmente, a doente, agora com 13 anos, mantém dificuldades na aprendizagem, especialmente na leitura, com baixo aproveitamento escolar. Assumindo o testemunho desta adolescente, torna-se fácil compreender que a atividade da doença, as múltiplas vindas ao hospital, os eventuais internamentos, a luta contra a fadiga e dor crónicas assim como a disciplina e maturidade necessárias para a correta toma de medicação,

podem desvirtuar o curso de uma adolescência normal. Estudos mostram que crianças diagnosticadas com lúpus têm menor sucesso escolar e maior taxa de desemprego, fruto de uma doença desafiante que surge cedo e que permanecerá a vida inteira ^(102,103).

Por fim, apesar dos consideráveis avanços no tratamento de doentes com lúpus eritematoso sistêmico, o fardo desta doença é ainda muito elevado, criando desafios diários. Assim, urge o reconhecimento e diagnóstico precoces desta doença, assim como o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas com menos efeitos adversos, que possam traduzir-se numa melhoria substancial da qualidade de vida destes doentes.

5. CONCLUSÃO

Após a realização deste trabalho, algumas questões permanecem sem resposta: será a síndrome de Rowell uma entidade distinta ou, simplesmente, a expressão de lúpus eritematoso cutâneo subagudo através de uma manifestação de eritema multiforme? E, caso seja uma entidade clínica singular, até que ponto devemos abordá-la de forma diferente, tendo em conta que também se trata com imunossupressão? Até ao momento, não existe uma classificação consensual para esta síndrome, o que pode favorecer diagnósticos equivocados.

Reconhecer a síndrome de Rowell como uma entidade que reúne, simultaneamente, lúpus eritematoso e eritema multiforme, não altera, aparentemente, o curso, a terapêutica ou o prognóstico de qualquer uma das doenças; por outro lado, caso seja uma patologia verdadeiramente distinta, não deveríamos reconhecer o lúpus eritematoso e o eritema multiforme, entidades aparentemente diferentes, como o produto de um mesmo processo? Estas, e outras questões, devem continuar a ser debatidas na procura de uma verdadeira definição, tendo em mente que é necessária uma investigação mais profunda que permita compreender totalmente os mecanismos subjacentes a esta patologia.

Com a partilha deste caso pretendeu-se evidenciar a necessidade do reconhecimento atempado desta patologia em doentes em idade pediátrica, com lúpus eritematoso sistémico juvenil e lesões de eritema multiforme, mesmo sem fator precipitante evidente. A síndrome de Rowell continua a ser uma doença subdiagnosticada e subestimada sendo, por isso, importante que novos casos sejam sinalizados para que haja progresso no conhecimento da fisiopatologia desta síndrome, bem como dos seus critérios de diagnóstico.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Patrícia Costa Reis, um sincero agradecimento por toda a dedicação, disponibilidade e motivação com as quais me guiou ao longo deste trabalho. Que, no futuro, possa ser tão apaixonada pelos doentes e pela Medicina como ela.

Aos meus amigos, companheiros destes seis anos de aprendizagem e crescimento.

À minha família, especialmente à minha mãe e ao meu irmão, a minha gratidão incondicional por me iluminarem o caminho. Sempre.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, que me permitiu realizar o sonho de ser médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. R. Cervera, M. A. Khamashta, and G. R. V Hughes, "The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe.," *Lupus*, vol. 18, no. 10, pp. 869–874, Sep. 2009.
2. G. J. Pons-Estel, G. S. Alarcon, L. Scofield, L. Reinlib, and G. S. Cooper, "Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus.," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 4, pp. 257–268, Feb. 2010.
3. S. Jarukitsopa et al., "Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States.," *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 67, no. 6, pp. 817–828, May 2015.
4. D. E. Furst, A. E. Clarke, A. W. Fernandes, T. Bancroft, W. Greth, and S. R. Iorga, "Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population.," *Lupus*, vol. 22, no. 1, pp. 99–105, Jan. 2013.
5. Y.-M. Chiu and C.-H. Lai, "Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan.," *Lupus*, vol. 19, no. 10, pp. 1250–1255, Sep. 2010.
6. D. Pineles, A. Valente, B. Warren, M. G. E. Peterson, T. J. A. Lehman, and L. N. Moorthy, "Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus.," *Lupus*, vol. 20, no. 11, pp. 1187–1192, Oct. 2011.
7. A. Ohta, M. Nagai, M. Nishina, H. Tomimitsu, and H. Kohsaka, "Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan.," *Mod. Rheumatol.*, vol. 23, no. 4, pp. 759–764, Jul. 2013.
8. L. T. Hiraki, S. M. Benseler, P. N. Tyrrell, D. Hebert, E. Harvey, and E. D. Silverman, "Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study.," *J. Pediatr.*, vol. 152, no. 4, pp. 550–556, Apr. 2008.
9. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*, vol. 20, no. 13, pp 1345–1355, Nov. 2011.
10. Patrícia Costa Reis. New developments on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Tese de doutoramento, Medicina (Pediatria), Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, 2018. <http://hdl.handle.net/10451/34135>
11. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*, vol. 15, no. 11, pp. 753–756, 2006.
12. D. Deapen et al., "A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus.," *Arthritis Rheum.*, vol. 35, no. 3, pp. 311–318, Mar. 1992.

13. C. Barnabe et al., "Prevalence of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis in the First Nations population of Alberta, Canada.," *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 64, no. 1, pp. 138–143, Jan. 2012.
14. E. F. Chakravarty, T. M. Bush, S. Manzi, A. E. Clarke, and M. M. Ward, "Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data.," *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 6, pp. 2092–2094, Jun. 2007.
15. C. M. Tench, I. McCurdie, P. D. White, and D. P. D'Cruz, "The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus.," *Rheumatology (Oxford).*, vol. 39, no. 11, pp. 1249–1254, Nov. 2000.
16. P. G. Stavropoulos, A. V. Goules, G. Avgerinou, and A. D. Katsambas, "Pathogenesis of subacute cutaneous lupus erythematosus.," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 22, no. 11, pp. 1281–1289, Nov. 2008.
17. A. J. Wysenbeek, D. A. Block, and J. F. Fries, "Prevalence and expression of photosensitivity in systemic lupus erythematosus.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 48, no. 6, pp. 461–463, Jun. 1989.
18. R. Jonsson, G. Heyden, N. G. Westberg, and G. Nyberg, "Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus--a clinical, histopathological and immunopathological study.," *J. Rheumatol.*, vol. 11, no. 1, pp. 38–42, Feb. 1984.
19. Caeiro F, Michielson FM, Bernstein R, Hughes GR, Ansell BM. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis.*, vol. 40, no. 4, pp. 325-331, Aug. 1981.
20. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr.* vol. 135, no. 4, pp. 500-505, Oct. 1999.
21. M. Schmugge, S. Revel-Vilk, L. Hiraki, M. L. Rand, V. S. Blanchette, and E. D. Silverman, "Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus.," *J. Pediatr.*, vol. 143, no. 5, pp. 666–669, Nov. 2003.
22. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*, vol. 76, no. 5, pp. 355–368. Sep. 1997
23. D. D. Mitsikostas, P. P. Sfikakis, and P. J. Goadsby, "A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth.," *Brain*, vol. 127, no. Pt 5, pp. 1200–1209, May 2004.
24. S. Appenzeller, F. Cendes, and L. T. L. Costallat, "Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus.," *Neurology*, vol. 63, no. 10, pp. 1808–1812, Nov. 2004.

25. J. G. Hanly et al., "Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, no. 9, pp. 1502–1509, Sep. 2012.
26. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.*, vol. 41, no. 2, pp. 203-211, Oct. 2011.
27. Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.*, vol. 19, no. 5, pp. 285-293, 1990.
28. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.*, vol. 40, no. 1, pp. 51-60, Feb. 2014.
29. Barile-Fabris L, Hernandez-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.*, vol. 16, no. 9, pp. 440, 2014.
30. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.*, vol. 28, no. 10, pp. 917-932, Oct. 1999.
31. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol.*, vol. 100, no. 1, pp. 135-141, Jan. 2016.
32. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, vol. 349, no. 16, pp. 1526-1533, Oct. 2003
33. A. F. Kavanaugh and D. H. Solomon, "Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests.," *Arthritis Rheum.*, vol. 47, no. 5, pp. 546–555, Oct. 2002.
34. J. C. Nossent, V. Huysen, R. J. Smeenk, and A. J. Swaak, "Low avidity antibodies to dsDNA as a diagnostic tool.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 48, no. 9, pp. 748–752, Sep. 1989.
35. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhao H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med.*, vol. 11, no. 98, 2013.
36. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum.*, vol. 51, no. 6, pp. 1030-1044, Dec. 2004 .
37. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.*, vol. 33, no. 2, pp. 267-285, May. 2007.

38. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, vol. 40, no. 9, p. 1725, Sep. 1997.
39. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, vol. 25, no. 11, pp. 1271-1277, Nov. 1982.
40. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 8, pp. 2677-2686, Aug. 2012.
41. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology.*, vol 71, no. 9, pp. 1400-1412, Sep. 2019.
42. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.*, vol. 20, no. 5, pp. 452-462, Apr. 2011.
43. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol.*, vol. 36, no. 11, pp. 2476-2480, Nov. 2009.
44. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum.*, vol. 65, no. 8, pp. 2143-2153, Aug. 2013.
45. D. D. Gladman, D. Ibanez, and M. B. Urowitz, "Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000.," *J. Rheumatol.*, vol. 29, no. 2, pp. 288–291, Feb. 2002.
46. M. Petri et al., "Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 24, pp. 2550–2558, Dec. 2005.
47. M. Petri, "Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments?," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66 Suppl 3, no. Suppl 3, pp. iii61–iii64, Nov. 2007.
48. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.*, vol. 69, no. 7, pp. 1269-1274, Jul. 2010.
49. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*, vol. 8, no. 6, pp. 456-461, May. 2009.

50. Toloza SMA, Cole DEC, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus.*, vol. 19, no. 1, pp. 9-13, Jan. 2010.
51. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol.*, vol. 30, no. 6, pp. 1222-1226, Jun. 2003.
52. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.*, vol. 30, no. 6, pp. 1215-1221, Jun. 2003.
53. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.*, vol. 34, no. 1, pp. 70-75, Jan. 2007.
54. C. M. Tench, J. McCarthy, I. McCurdie, P. D. White, and D. P. D'Cruz, "Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise.," *Rheumatology (Oxford).*, vol. 42, no. 9, pp. 1050–1054, Sep. 2003.
55. Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GRV, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatol Oxf Engl.*, vol. 43, no. 11, pp. 1383-1385, Nov. 2004.
56. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stucker M, Bader A, et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.*, vol. 51, no. 3, pp. 407-410, Sep. 2004.
57. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.*, vol. 69, no. 1, pp. 20-28, Jan. 2010.
58. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.*, vol. 78, pp. 736-745, 2019.
59. Disla E, Brar H, Taranta A. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, vol. 325, no. 14, p. 1046, Oct. 1991.
60. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.*, vol. 23, no. 3, pp. 225-235, Mar. 2014.
61. Oelzner P, Abendroth K, Hein G, Stein G. Predictors of flares and long-term outcome of systemic lupus erythematosus during combined treatment with azathioprine and low-dose prednisolone. *Rheumatol Int.*, vol. 16, no. 4, pp. 133-139, 1996.
62. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report

of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.*, vol. 67, no. 2, pp. 195–205, Feb. 2008.

63. DiPiero J, Teng K, Hicks JK. Should thiopurine methyltransferase (TPMT) activity be determined before prescribing azathioprine, mercaptopurine, or thioguanine? *Cleve Clin J Med.*, vol. 82, no. 7, pp. 409–413, Jul. 2015.
64. Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.*, vol. 31, no. 7, pp. 1053–1057, Jul. 2016.
65. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.*, vol. 353, no. 21, pp. 2219–2228, Nov. 2005.
66. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*, vol. 20, no. 5, pp. 1103–1112, May. 2009.
67. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.*, vol. 377, no. 9767, pp. 721–731. Feb. 2011.
68. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain J Neurol.*, vol. 127, no. 5, pp. 1200–1209, May. 2004.
69. Benedict RHB, Shucard JL, Zivadinov R, Shucard DW. Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev.*, vol. 18, no. 2, pp. 149–166, Jun. 2008.
70. Fong, W. W. S., & Yoong, J. K. C. Mycophenolate Mofetil as a Potential Therapeutic Option for Neuropsychiatric Lupus: A Case Report. *Proceedings of Singapore Healthcare*, vol. 23, no. 4, pp. 320–324, 2014.
71. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, vol. 42, no. 10, pp. 2026–2238, 1999.
72. Mackay, M., Tang, C. C., & Vo, A. (2020). Advanced neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Neurology*, vol. 33, no. 3, pp. 353–361, 2020.
73. Ghirardello, A., Briani, C., Lucchetta, M., & Doria, A. Anti-ribosomal P protein antibodies and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: cross-sectional vs. prospective studies. *Lupus*, vol. 19, no. 6, pp. 771–773, 2009.

74. 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.*, vol. 38, no. 5, pp. 844-848, 1998.
75. Bickle KM, Roark TR, Hsu S: Autoimmune bullous dermatoses: A review *Am. Fam Physician*, vol. 65, no. 9, pp. 1861-1870, 2002.
76. Fitzgerald EA, Purcell SM, Kantor GR, Goldman HM. Rowell's syndrome: report of a case. *J Am Acad Dermatol.*, vol. 35, no. 5, pp. 801-803, Nov. 1996.
77. Shteyngarts AR, Warner MR, Camisa C. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: does Rowell's syndrome exist? *J Am Acad Dermatol.*, vol. 40, no. 5 pt. 1, pp.773-777, 1999.
78. Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminates haemorrhagicus. *Arch Dermatol Syphilol.*, vol. 6, p. 466, 1922.
79. Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities. *Arch Dermatol.*, vol. 88, pp. 176-180, 1963.
80. Duarte AF, Mota A, Pereira M, Baudrier T, Azevedo F. Rowell syndrome: Case report and review of literature. *Dermatol Online J.*, vol. 14, p. 15, 2008.
81. K. Aydogan, S. Karadogan, A. S. Balaban et al., "Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: does Rowell's syndrome exist?" *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 40, pp. 773–777, 1999.
82. Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: A case report with subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. *Can J Dermatol.*, vol. 7, pp. 807-810, 1995.
83. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol.*, vol. 142, pp. 343-346, 2000.
84. Bhat RY, Varna C, Bhatt S and Balachandran C: Rowell syndrome. *Indian Dermatol Online J.*, vol. 5, suppl 1, pp. 33-35, 2014.
85. Antiga E, Caproni M, Bonciani D, Bonciolini V, Fabbri P. 'Rowell's syndrome?' *Lupus.*, vol. 21, pp. 577-585, 2012.
86. A. Parodi, E. F. Drago, G. Varaldo, and A. Rebora, "Rowell's syndrome: report of a case," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 21, no. 2, pp. 374–377, 1989.
87. Torchia D. Rowell syndrome categorized as cutaneous lupus erythematosus subtype. *J Am Acad Dermatol.*, vol.67, pp. 417-421, 2012.
88. E. Letko, D. N. Papaliadis, G. N. Papaliadis, Y. J. Daoud, A. R. Ahmed, and C. S. Foster, "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of

the literature," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 94, no. 4, pp. 419–436, 2005.

89. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on erythema multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.*, vol. 54, pp. 177–184, 2018.
90. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.*, vol. 138, no. 8, pp. 1019–1024, 2002.
91. Olayemi Sokumbi, MD, and David A. Wetter, MD. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *The International Society of Dermatology.*, vol. 51, pp. 889–902, 2012.
92. Lyon CC, Blewitt R, Harrison PV. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol.*, vol. 78, pp. 57–59, 1998.
93. Massone C, Parodi A, Rebora A. Erythema multiforme-like subacute cutaneous lupus erythematosus: a new variety. *Acta Derm Venereol.*, vol. 80, pp. 308–309, 2000.
94. Stavropoulos PG, Goules AV, Avgerinou G, Katsambas AD. Pathogenesis of subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*, vol. 22, no. 11, pp. 1281–1289, Nov. 2008.
95. Shadid NH, et al. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Rowell's syndrome. *Int J Dermatol.*, vol. 46, p. 30, 2007.
96. Khandpur S, Das S, Singh MK. Rowell's syndrome revisited: Report of two cases from India. *Int J Dermatol.*, vol. 44, pp. 545-549, 2005.
97. Werth V, Newman S. Rowell's Syndrome. *Dermatol Adv.* Retirado de <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/rowells-syndrome-icd-9-695-4/>
98. Nossent H, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology*, vol. 39, no. 9, pp 969–974, Sep. 2000.
99. Swaak A, Aarden L. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A three-year prospective study. *Clin. Rheumatol.*, vol. 3, pp. 285-291, 1984.
100. Askanase A, et al. Use of Pharmacogenetics, Enzymatic Phenotyping, and Metabolite Monitoring to Guide Treatment with Azathioprine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.*, vol. 36, pp.89–95, 2009.

- 101.** Merrell M, Shulman L. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J. Chronic Dis.*, vol. 1, no. 1, pp. 12–32, Jan. 1955.
- 102.** Lim, S., Agan, M. & Drenkard, C. Impact of systemic lupus erythematosus organ damage on unemployment or disability from a population-based cohort. *Arthritis Res Ther.*, vol. 14, A13. 2012.
- 103.** Bultink IE, Turkstra F, Dijkmans BA, Voskuyl AE. High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and health-related quality of life. *J Rheumatol.*, vol. 35, no. 6, pp. 1053-1057, Jun. 2008.

ANEXOS

ANEXO I: Critérios de classificação de LES segundo EULAR/ACR 2019

CRITÉRIOS EULAR/ACR (2019)	
CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
ANA	Título de anticorpos antinucleares $\geq 1:80$, detetados por imunofluorescência indireta ou método equivalente
Febre	Temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$
Leucopénia	Leucócitos $< 4000/\text{mm}^3$
Trombocitopénia	Plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$
Anemia hemolítica autoimune	Evidência de hemólise, como reticulocitose, diminuição de haptoglobina, elevação de bilirrubina indireta, elevação de LDH e/ou teste de Coombs direto positivo
Delirium	Caracterizado por 1) alteração da consciência com capacidade reduzida de foco; 2) desenvolvimento dos sintomas < 2 dias; 3) flutuação dos sintomas ao longo do dia; 4a) mudança aguda / subaguda na cognição (por exemplo, défice de memória ou desorientação); ou 4b) mudança no comportamento ou humor (por exemplo, inquietação, reversão do ciclo sono/vigília)
Psicose	Caracterizado por 1) delírios e / ou alucinações sem <i>insight</i> ; e 2) ausência de delírio
Convulsões	Convulsão primária generalizada ou crise parcial / focal
Alopécia não cicatrizante	Alopécia não cicatrizante
Úlceras orais	Úlceras orais
Lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discóide	<u>Lúpus eritematoso cutâneo subagudo:</u> Erupção cutânea anular ou papuloescamosa (psoriasiforme), geralmente fotodistribuída Se a biópsia cutânea for realizada, devem estar presentes alterações típicas (dermatite vacuolar de interface com infiltrado linfo-histiocítico perivascular) ou <u>Lúpus eritematoso discóide:</u> Lesões cutâneas eritematoso-violáceas com cicatriz atrófica, despigmentação, hiperqueratose / obstrução folicular, conduzindo a alopecia cicatricial do couro cabeludo Se a biópsia cutânea for realizada, devem estar presentes alterações típicas (dermatite vacuolar de interface). No couro cabeludo, pode ser observada deposição de queratina folicular
Lúpus cutâneo agudo	Eritema malar ou exantema maculopapular generalizado. Se a biópsia cutânea for realizada, devem estar presentes alterações típicas (dermatite vacuolar de interface)

Derrame pericárdico e/ou derrame pleural	Evidência imagiológica de derrame pericárdico e/ou derrame pleural (ecografia, radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética)
Pericardite aguda	Pelo menos dois de: 1) dor torácica; 2) auscultação de atrito pericárdico; 3) eletrocardiograma com elevação generalizada do segmento ST ou depressão do segmento PR; 4) derrame pericárdico <i>de novo</i> ou agravado, evidenciado imagiologicamente
Envolvimento articular	1) sinovite em ≥ 2 articulações; ou 2) dor em ≥ 2 articulações e pelo menos 30 minutos de rigidez articular matinal
Proteinúria >0.5 g/24 h	Proteinúria > 0,5 g / 24 horas ou rácio proteinúria/creatinúria equivalente
Nefrite lúpica classe II ou V	<u>Classe II:</u> Nefrite lúpica mesangial proliferativa: hiper celularidade mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial, com depósito imune. Alguns depósitos subepiteliais ou subendoteliais isolados podem ser visíveis por imunofluorescência ou microscopia eletrônica, mas não por microscopia de luz polarizada <u>Classe V:</u> Nefrite lúpica membranosa: depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares podem ser visíveis por microscopia de luz polarizada, imunofluorescência ou microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais
Nefrite lúpica classe III ou IV	<u>Classe III:</u> Nefrite lúpica focal: glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar ativa ou inativa, focal, segmentar ou global, envolvendo <50% dos glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações do mesângio <u>Classe IV:</u> Nefrite lúpica difusa: glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar ativa ou inativa difusa, segmentar ou global envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais.
Anticorpos antifosfolípidos	Presença de anticoagulante lúpico ou presença de anticorpo anti- $\beta 2$ glicoproteína I (IgA, IgM ou IgG) ou níveis anormais de anticardiolipina (IgA, IgM ou IgG)
Hipocomplementémia	C3 e/ou C4 diminuídos
Anticorpos anti-dsDNA ou anti-Sm	Anticorpos anti-ADN de dupla cadeia ou anti-Sm em valores superiores ao valor de referência do laboratório

ANEXO II: Critérios de classificação de LES segundo EULAR/ACR 2019

CRITÉRIO NECESSÁRIO		
ANA	Título de anticorpos antinucleares $\geq 1:80$, detetados por imunofluorescência indireta ou método equivalente-	
CRITÉRIOS CLÍNICOS		
CRITÉRIOS	DEFINIÇÃO	PONTUAÇÃO
Constitucional	Febre	2
Hematológico	Leucopénia	3
	Trombocitopénia	4
	Anemia hemolítica auto-imune	4
Neuropsiquiátrico	Delirium	2
	Psicose	3
	Convulsão	5
Mucocutâneo	Alopécia não cicatricial	2
	Úlceras orais	2
	Lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discóide	4
	Lúpus cutâneo agudo	6
Envolvimento de serosas	Derrame pericárdico ou pleural	5
	Pericardite aguda	6
Musculoesquelético	Envolvimento articular	6
Renal	Proteinúria $>0.5g/24h$	4
	Nefrite lúpica classe II ou V	8
	Nefrite lúpica classe III ou IV	10
CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS		
Anticorpos antifosfolípidos	Anticorpo anti- $\beta 2$ glicoproteína I ou Anticardiolipina ou Anticoagulante lúpico	2
Proteínas do complemento	C3 ou C4 diminuídos	3
	C3 e C4 diminuídos	4
Anticorpos específicos de LES	Anticorpo anti-dsDNA ou anticorpo anti-Sm	6

ANEXO III: SELINA-SLEDAI, índice de atividade da doença de LES

SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX (SELINA - SLEDAI)		
DEFINIÇÃO		PONTOS
Convulsões	Instalação recente excluindo causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas	8
Psicose	Alteração da função mental normal devido a alterações graves da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, associações livres, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento marcadamente ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas farmacológicas e/ou drogas	8
Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com diminuição da orientação, memória ou outra função intelectual de rápida instalação e flutuação dos achados clínicos incluindo obnubilação da consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente envolvente, mais pelo menos duas das seguintes: distúrbios da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou decréscimo da atividade psicomotora Excluir causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas	8
Distúrbios visuais	Alterações da retina, incluindo corpos coróides, hemorragias retinianas, exsudado seroso ou hemorragia na coróide ou nevrite óptica Excluir HTA ou causa infecciosa ou causada por drogas	8
Distúrbios dos pares cranianos	Instalação recente de neuropatia sensitiva ou motora atingindo os pares cranianos	8
Cefaleia	Cefaleia severa e persistente: pode ser enxaqueca e resistente à terapêutica narcótica	8
Acidente vascular cerebral	Instalação recente de acidente vascular cerebral Excluir arteriosclerose	8
Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, enfarte periungeoal, hemorragias sub-ungueais, biópsia ou angiografia compatíveis com vasculite	8
Artrite	Duas ou mais articulações com dor e sinais inflamatórios	4

Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal, associado a elevação da CK/aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite	4
Sedimento urinário	Eritrócitos ou granulócitos	4
Hematúria	> 5 células por campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa	4
Proteinúria	Instalação recente ou aumento > 0,5g/24h	4
Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção	4
Exantema	Instalação recente ou recorrência de exantema de tipo inflamatório	2
Alopécia	Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo	2
Úlceras orais ou nasais	Instalação recente ou recorrência de ulcerações	2
Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito pleural, derrame ou espessamento pleural	2
Pericardite	Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma	2
Hipocomplementémia	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência laboratoriais	2
Ligação ADN elevada	>25 % de ligação pelo ensaio de Farr ou acima dos valores de referência do laboratório	2
Febre	> 38º C. Excluir causa infecciosa	1
Trombocitopenia	< 100 000 plaquetas/mm ³	1
Leucopenia	< 3000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas	1