

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO FAMILIAR

Autores

Luiz Carlos Ferreira de Andrade¹
Marcus Gomes Bastos¹
Ellen Christine de Almeida²
Priscylla Aparecida Paixão Vieira³
Magda Fajardo dos Reis⁴
Antonio Scafutto Scotton⁵

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica de etiologia multifatorial, com manifestações clínicas, laboratoriais, curso e prognóstico variáveis. Alterações imunológicas levam à excessiva produção de auto anticorpos, alguns dos quais levam à lesão celular, enquanto outros participam da formação de imune complexos, resultando em processos inflamatórios imune mediados. A hereditariedade no LES está fortemente sugerida em estudos com gêmeos idênticos, sendo conhecidas associações genéticas com o sistema HLA e o sistema do complemento. Estudos do genoma humano podem revelar novas ligações e alterar dramaticamente o nosso entendimento do lúpus. Os autores apresentam 3 casos de pacientes da mesma família que preencheram os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de LES e que iniciaram o quadro quase simultaneamente, o que pode levar à discussão de possíveis causas genéticas e ambientais no desencadeamento da doença.

UNITERMOS

Lúpus eritematoso sistêmico, agregação familiar, genética, fatores ambientais.

INTRODUÇÃO

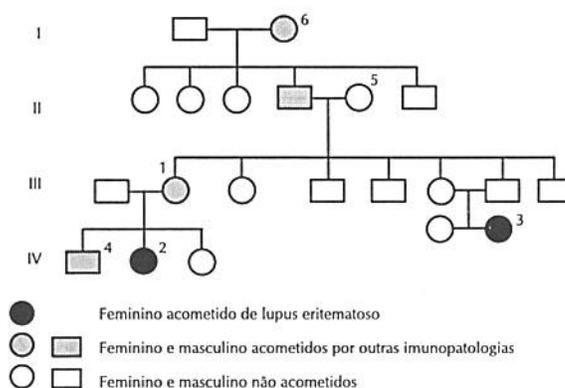
Embora nos últimos 20 anos grande esforço tenha sido feito para entender a genética do lúpus eritematoso sistêmico (LES), ela ainda é tida como uma doença de base genética complexa, com ações recíprocas de fatores genéticos e ambientais.¹ O LES é também um distúrbio poligênico, com genes em diferentes cromossomos, responsáveis pelas manifestações sistêmicas da doença, com significativa incidência e agregação familiar.^{12,13}

O objetivo desta comunicação é apresentar três casos de LES, membros de uma mesma família, com o intuito de alertar para a característica familiar da doença.

RELATO DOS CASOS

Caso 1. Mulher de 47 anos de idade, branca, há 1 ano apresentou quadro de trombose venosa profunda em membro inferior direito, rash malar e poliartralgia. A análise urinária demonstrou proteinúria não nefrótica e hematuria glomerular, tendo sido submetida à biópsia renal. O quadro histológico renal foi compatível com glomerulonefrite membranosa associada a proliferação segmentar e focal [classe Vc da

Figura 1



Organização Mundial da Saúde (OMS)], com índices discretos de atividade e cronicidade. Foi tratada com esquema de corticosteróide e anticoagulação e, no momento, apresenta-se assintomática. Esta paciente é mãe do paciente do caso 2 e tia materna do paciente do caso 3

Caso 2. Paciente feminina de 19 anos de idade, branca, com antecedentes de hipotireoidismo há cinco anos. Há 20 dias realizou litotripsia em ureter direito, apresentando posteriormente pielonefrite bacteriana aguda tratada. Apresentou-se ao pronto atendimento do HU/UFJF com quadro recente de rash malar, lesões eritematosas por todo corpo e poliartralgia. Anemia intensa (hemoglobina = 4,97 g/dL), sem história de sangramento, trombocitopenia (plaquetas = 53.600/mm³) velocidade de hemossedimentação acelerada (VHS = 110/130), creatinina plasmática de 1,6 mg/dL (depuração da creatinina estimada de 23,9 mL/min) e síndrome nefrótica com proteinúria de 6 gramas/24horas, fator antinuclear positivo (1/320) e anticorpo anti-DNA nativo positivo (1/

- 1 - Professores Adjuntos de Nefrologia - NIEPEN - HU - FAMED - UFJF
- 2 - Médica Nefrologista do NIEPEN - UFJF
- 3 - Médica residente de Nefrologia - HU - UFJF
- 4 - Aluna do Internato da FAMED - UFJF
- 5 - Professor Adjunto de Reumatologia HU - FAMED - UFJF

Trabalho realizado no Ambulatório Multidisciplinar de Nefrite Lúpica do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN) Hospital Universitário (HU) - Faculdade de Medicina (FAMED) - Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) Minas Gerais

160). A biópsia renal foi realizada 30 dias após e foi compatível com nefrite lúpica classe IV (OMS), traduzida por uma glomerulonefrite proliferativa difusa com áreas de esclerose segmentar e focal, com índices de atividade leve (4/24) e cronicidade/moderada (5/12). Foi tratada com corticoterapia convencional, vindo a apresentar após 40 dias quadro clínico de Cushing severo, quando optou-se por micofenolato mofetil (MMF) 2 gramas/dia durante 6 meses, associado a prednisona 10 mg/dia e losartan 50 mg/dia. O MMF foi reduzido a 1 grama/dia e mantido por mais 6 meses. Atualmente, apresenta-se assintomática em uso de azatioprina 1 mg/kg/dia, prednisona 10 mg/dia e losartan 50 mg/dia.

Caso 3. Garota de 15 anos de idade, branca, portadora de síndrome poliarticular, acompanhada de rash malar e eritema cutâneo, com episódios febris há 1 ano. Em nosso serviço, o fator antinuclear foi positivo (1/1280), com padrão pontilhado, e recebeu o diagnóstico de lupus eritematoso forma cutânea-articular. Atualmente, encontra-se assintomática em uso de prednisona dose baixa e cloroquina.

Na figura 1 está apresentada a árvore genealógica da família à qual pertencem os pacientes apresentados, representados pelos indivíduos 1, 2 e 3. O indivíduo masculino 4 representa um dos filhos do caso 1 e irmão do caso 2, tendo apresentado febre reumática. O indivíduo masculino 5 representa o pai do caso 1 e avô dos indivíduos 2, 3 e 4. Ele é portador de hipotireoidismo e bócio (tireoidite de Hashimoto?). O indivíduo feminino 6 representa a mãe do indivíduo 5 e avó do caso 1. Ela apresentou doença glomerular crônica e foi ao óbito por causa desconhecida.

DISCUSSÃO

A base genética do LES é complexa e, como tal, fatores genéticos múltiplos interagem com fatores ambientais, hormonais e infecciosos, através de mecanismos desconhecidos, modificando a suscetibilidade, o início e a evolução da doença.¹

A heterogeneidade genética do LES é definida pela presença de genes que determinam a suscetibilidade, mas a presença de um único gene em particular não é suficiente para expressar todo o LES.¹³ Esta condição genética é também descrita no diabetes melito tipo 1, em que a heterogeneidade é tão grande que é mais importante determinar fatores de risco envolvendo populações homogêneas da doença do que localizar os genes responsáveis pela sua predisposição.¹¹⁻¹⁷

Estudos genéticos e epidemiológicos em indivíduos humanos sugerem uma base genética para explicar a maior suscetibilidade ao LES. O indivíduo lúpico apresenta a característica de produzir uma intensa e variada quantidade de anticorpos contra antígenos ambientais ou exógenos, tais como raios ultra violetas da luz solar, poeira de sílica, infecções virais e bacterianas e também antígenos endógenos, tais como DNA, RNA, histonas e outras de origem celular. Tais descontroles da resposta imune traduzem hiperatividade policlonal da célula B e defeito na auto regulação da célula T, caracterizando perda da própria tolerância, marca registrada do LES. A maior suscetibilidade ao LES estaria na perda da própria tolerância. Fortes evidências apontam para uma base poligênica nos LES e o maior objetivo das investigações é a elucidação dos genes desta suscetibilidade. Alguns exemplos dos resultados destas investigações: a existência de defeitos biológicos mediados por genes alelos decodificadores do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), com deficiências nos genes decodificadores dos componentes C4 ou C1q do complemento plasmático, e polimorfismo dos genes decodificadores dos receptores Fcγ de baixa afinidade.¹⁰⁻¹⁶

No modelo experimental envolvendo o camundongo da espécie NZM2410, três loci parecem contribuir para a geração de autoimunidade: sle1 media a perda da tolerância a antígenos nucleares (cromatina); sle2 reduz o limiar de ativação das células B e sle3 media a desorientação das células T. Outras conclusões importantes: a presença de modificadores da intensificação ou supressão da resposta imune, mas principalmente o balanço funcional destes modificadores, determinando o fenótipo final e as mutações em vias imunoreguladoras básicas, como aquela do complemento.⁹ A busca constante aos fatores genéticos da suscetibilidade descobriu genes em diferentes cromossomos identificados como facilitadores do desenvolvimento da nefrite lúpica.¹⁹⁻²¹

Os loci dos cromossomos identificados com a suscetibilidade ao LES coincidem com aqueles implicados em outras doenças autoimunes, tais como: a síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e tireoidite de Hashimoto.^{3,11-13}

Na família estudada, o avô materno, representado pelo indivíduo 5 da figura 1, apresentou bócio e hipotireoidismo, e o caso 2, sua neta, apresentou nefrite lúpica associada ao hipotireoidismo. A tireoidite de Hashimoto é uma doença inflamatória crônica da tireóide de base imunológica, caracterizada pela infiltração linfocitária da glândula tireóide (bócio linfadenóide) e a presença de anticorpos anti-microsomas circulantes e anticorpos anti receptores do hormônio estimulante da tireóide (TSH), capazes de exacerbarem a atividade tiroideana, com quadro de hipertireoidismo (doença de graves ou hashitirotoxicose).²² White et al e Higmans et al.⁷ apresentaram os primeiros casos de concomitantes doenças lupus e tireoidite de Hashimoto. Por outro lado membros de uma família portadores de tireoidite de Hashimoto freqüentemente apresentam outras doenças autoimunes, como LES, síndrome de Sjögren e artrite reumatóide.³

O LES seria então resultado de um distúrbio poligênico com incidência e agregação familiar, sugerindo predisposição também para outras doenças autoimunes.²⁻¹² Em famílias com LES, gêmeos monozigotos podem manifestar a doença.⁴ Em uma mesma família, poder-se-á observar indivíduos lúpicos ao lado de parentes saudáveis, os quais eventualmente apresentam autoanticorpos anti nucleares e outros marcadores positivos para LES.²

A prevalência familiar do LES nos Estados Unidos é de 10 a 12% e os indivíduos lúpicos tendo pelo menos 1 parente de primeiro grau manifestando a doença.^{18,19} Na família estudada, observou-se uma agregação do LES em torno da mãe (caso 1), da filha (caso 2) e da sobrinha (caso 3). Hochberg publicou importante agregação familiar no LES, em que 10% dos indivíduos lúpicos tinham 1 parente em primeiro grau acometido pela doença, comparado com somente 1% nos controles normais.⁸ A agregação familiar tem sido observada em vários estudos, procurando-se caracterizá-la através de fatores genéticos, ambientais ou ambos.^{2,9}

Em suma, o LES apresenta na sua etiologia forte base genética, sugerindo ações de fatores genéticos e ambientais, tornando a sua natureza genética complexa e heterogênea. Observa-se uma forte agregação familiar, traduzida pela presença de casos com parentesco de primeiro grau ao lado de outros indivíduos saudáveis ou portadores de outras doenças autoimunes. Acredita-se que o conhecimento destas características tenha importância no diagnóstico precoce do LES.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia pelo apoio e à Regiane Fernandes pelo trabalho de secretaria.

◆◆◆

ABSTRACT

FAMILIAL SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory multisystem disease of multifactorial etiology with protean clinical and laboratory manifestations and a variable course and prognosis. Immunologic aberrations lead to excessive autoantibody production, some of which cause cytotoxic damage, while others participate in immune complex formation resulting in immune inflammation. Genetic susceptibility to lupus is strongly suggested by familial aggregation and twin concordance studies, known as genetic associations including HLA and complement system. Human genome studies may reveal novel linkages and dramatically change our understanding of lupus. The authors describe 03 cases of SLE, that met the American College of Rheumatology for classification and diagnosis to SLE. The disease begun at the same time, what can induce a discussion of possible involvement genetics and environmental factors in the SLE.

KEY WORDS

Systemic lupus erythematosus, familial aggregation, genetic, environmental factors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALARCÓN-SEGOVIA, D. The pathogenesis of immune dysregulation in systemic lupus erythematosus. *A Troika J Rheumatol* 11: 588 - 592, 1984.
- 2 - ARNETT, FC; SCHULMAN, LE. Studies in familial systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 55: 313 - 322, 1976.
- 3 - BUYON, JP; WALLACE, DJ. The endocrine system: thyroid disease. In Wallace DJ; Hahn, BH: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6ª ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 832, 2002.
- 4 - DEAPEN, D; ESCALANTE, A; WINREB, L. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35: 311 - 318, 1992.
- 5 - GLADMAN, DD; UROWITZ, MB. SLE Clinical features in Klippel, JH and Dieppe, PA: *Rheumatology*, 2ª edition, Mosby Int., London, 711 - 718; 1998.
- 6 - HARLEY, JB; MOSER, KL. SLE Genetics of Lupus. In Klippel, JH, and Dieppe, PA: *Rheumatology*, 2ª edition, Mosby Int., London, 731 - 736; 1998
- 7 - HIJMANS, W; DONIACH, D; ROITT, M. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. *Br Med J* 5257: 909 - 914, 1961.
- 8 - HOCHBERG, MC. The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 14: 867 - 869, 1987.
- 9 - KEWALRAMANI, R; SINGH, AK. Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis: recent insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 273 - 277, 2002.
- 10 - KOENE, HR; KLEIJER, M; SWAAK, AJ. The Fc gamma RIII A- 158 F allele is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 41: 1813 -1818, 1998.
- 11 - LERNMARK, A; OTT, J. Sometimes it's hot, sometimes it's not. *Nat Genet* 19: 213 -214, 1998.
- 12 - LEWKONIA, RM. The clinical genetics of lupus. *Lupus* 1: 55 - 62, 1992.
- 13 - LINDQVIST, KB; ALARCON-RIQUELME, ME. The genetics of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 50: 562 - 571, 1999.
- 14 - MOHAN, C; MOREL, L; YANG, P. Genetic dissection of lupus pathogenesis: A recipe for nephrophilic autoantibodies. *J Clin Invest* 103: 1685 - 1695, 1999.
- 15 - RATNOFF, WD. Inherited deficiencies of complement in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 22: 75 - 94, 1996.
- 16 - SCHUR, PH. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 4: 425 - 437, 1995.
- 17 - SHE, JX; MARRON, MP. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol* 10: 682 - 689, 1998.
- 18 - SYMMONS, DPM. Lupus around the world: Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus* 4: 176 - 178, 1995.
- 19 - TSAO, BP. Genetic susceptibility to lupus nephritis. *Lupus* 7: 585 - 590, 1998.
- 20 - TSAO, BP. The genetic of human lupus. In Wallace, DJ; Hahn, BH: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6ª ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 97, 2002.
- 21 - VYSE, TJ; KOTZIN, BL. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 16: 261 - 292, 1998.
- 22 - WARTOFSKY, L; INGBAR, SH. Diseases of thyroid: Hashimoto's thyroiditis. In Wilson, JD et al: *Harrison's: Principle of Internal Medicine*, 12º ed, New York, Mc Graw-Hill Inc, 1712, 1991.
- 23 - WHITE, RG; BASS, BH; WILLIAMS, E. Lymphadenoid goiter and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet* i: 368 - 373, 1961.