

# **Estudo Clínico e Imunológico Comparativo**

## **entre o Lúpus Eritematoso Sistémico de Início**

### **Juvenil e do Adulto**

---

Rui Alexandre Alves Costa

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Endereço:** Rui Costa – Rua Sto Amaro nº42 – 6230-900 Ourondo

E-mail: [minimilk\\_87@hotmail.com](mailto:minimilk_87@hotmail.com)

---

## Índice

- **Resumo e Palavras-chave** ... .. 3
- **Introdução** ... ..7
- **Doentes e Métodos** ... ..9
- **Resultados** ... .. 12
- **Discussão e Conclusões** . ... .. 16
- **Agradecimentos** .. ... .. 21
- **Bibliografia** ... .. 22

# Resumo

## Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença reumática multissistémica auto-imune, com largo e variado espectro clínico, associada à presença de anticorpos anti-nucleares. Na maioria dos casos, a doença inicia-se na idade adulta jovem. Contudo, alguns casos podem manifestar-se em idade juvenil ( $\leq 18$  anos). Existem poucos estudos prévios comparativos entre o LES de início no adulto e Juvenil e nenhum em Portugal. Estes trabalhos sugerem diferenças na apresentação clínica e prognóstico

## Objectivos

Caracterizar e comparar as diferenças nas manifestações clínicas e perfil imunológico entre o LES de início juvenil e o LES de início no adulto.

## Doentes e Métodos

Estudo retrospectivo de 230 doentes (167 de início da doença em idade adulta e 63 de início da doença em idade juvenil) seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra e na Consulta de Lúpus Eritematoso Sistémico do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Todos os doentes cumpriram 4 ou mais critérios de classificação para LES do American College of Rheumatology. Os doentes serão classificados como LES juvenil nos casos com início das manifestações da doença até aos 18 anos de idade e como LES do adulto com manifestações iniciais após a mesma idade.

## **Resultados**

Os doentes com LES de início juvenil apresentaram mais frequentemente manifestações neurológicas, eritema malar e trombocitopenia. Na prevalência das restantes manifestações clínicas estudadas não houve diferenças significativas entre os 2 grupos. O grupo com LES de início juvenil apresentou mais frequentemente Anti-RNP e Anti-Sm. Por outro lado o grupo com LES de início no adulto exibiu mais frequentemente Anti-dsDNA. Nos restantes autoanticorpos estudados não se verificaram diferenças significativas entre os grupos.

## **Conclusões**

Este é o primeiro estudo Português comparando o LES de início juvenil (jLES) com o LES de início no adulto (aLES) quanto às manifestações clínicas e ao perfil imunológico. Neste estudo foi confirmado que há diferenças entre os grupos e o LES de início juvenil poderá apresentar um curso de doenças mais severo. Foi demonstrado que o jLES apresenta com maior frequência alterações neurológicas, trombocitopenia e eritema malar. Quanto ao perfil imunológico evidenciou-se que o jLES apresenta Anti-RNP e Anti-Sm com maior frequência e que o grupo aLES apresenta mais frequentemente Anti-dsDNA.

**Palavras Chave:** lúpus eritematoso sistémico; lúpus eritematoso sistémico juvenil; idade de início da doença; autoanticorpos.

# Abstract

## Introduction

Systemic lupus erythematosus it's a rheumatic multisystemic autoimmune disease, with a large and variable clinical specter, associated with the presence of antinuclear antibodies. In most cases, the disease begins in adulthood. However, some cases may occur in young age ( $\leq 18$  years). There are few previous studies comparing the adult onset SLE and Juvenile and none in Portugal. These studies suggest differences in clinical presentation and prognosis.

## Objectives

To characterize and compare the differences in clinical manifestations and immunological profile between the juvenile-onset SLE and adult onset SLE.

## Patients and Methods

A retrospective study of 230 SLE patients (167 adult onset SLE and 63 of juvenile-onset SLE) followed at the *Hospital Pediátrico de Coimbra* and Lupus Clinic of the Rheumatology Department of the *Hospitais da Universidade de Coimbra*. All patients fulfilled 4 or more classification criteria for SLE of the American College of Rheumatology. Patients will be classified as juvenile-onset SLE if the disease started up to 18 years of age and as adult onset SLE if onset is after that age.

## **Results**

The juvenile-onset SLE patients had more frequent neurologic manifestations, malar rash and thrombocytopenia. There were no significant differences between the two groups in the prevalence of other clinical manifestations studied here. The group with juvenile-onset SLE had more frequently anti-RNP and anti-Sm. Moreover the group with adult onset SLE showed more frequently anti-dsDNA. There were no significant differences between the two groups in other autoantibodies studied here.

## **Conclusions**

This is the first Portuguese study comparing the differences in clinical manifestations and immunological profile between the juvenile-onset SLE and adult onset SLE. This study confirmed that there are differences between the groups and juvenile-onset SLE may present a more severe course of disease. It was shown that jSLE most often presents neurological disorders, thrombocytopenia and malar rash. As for the immunological profile showed that the jSLE presents Anti-RNP and anti-Sm with greater frequency and that the group aSLE more often presents Anti-dsDNA.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; juvenile systemic lupus erythematosus; age of onset; autoantibodies.

## Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença reumática auto-imune multissistémica. É sabido que na sua etiologia são importantes as alterações na regulação do sistema imunitário o que resulta numa produção de múltiplos anticorpos específicos para uma enormíssima quantidade de autoantígenos citoplasmáticos, nucleares e da superfície celular, podendo assim afectar qualquer órgão do corpo humano e causar um largo espectro de manifestações clínicas e imunológicas. Os autoanticorpos mais frequentes são os Anticorpos anti-nucleares (ANAs) e Anti-dsDNA, mas também surgem com menos frequência os ENAs, Anti-RNP, Anti-cardiolipinas (aCL) e Anticoagulante Lúpico, estando todos intimamente ligados com a patofisiologia da doença e sendo importantes para o diagnóstico da mesma [1].

Embora a patogenia do LES se mantenha desconhecida acredita-se que para esta contribuem factores genéticos e ambientais, nomeadamente a exposição solar, químicos, alguns alimentos e agentes infecciosos[2], bem como as hormonas sexuais femininas. Assim, tanto a predisposição genética como os factores ambientais parecem ter um papel identicamente importante e primordial na etiologia da doença. Acredita-se que a indução e perpetuação da produção de anticorpos é um processo “multi-hit”, isto é, quanto maior o número de anormalidades (genéticas e ambientais) mais provável será a doença [2].

O LES afecta preoeminantemente mulheres jovens em idade reprodutiva [1], no entanto, em 10-20% dos casos o diagnóstico é feito na infância e adolescência [3-8] sendo a primeira manifestação da doença muito rara antes dos 5 anos de idade [9]. De notar que num estudo recente de caracterização da população portuguesa com LES a prevalência da doença com início juvenil foi apenas de 7% dos casos [10].

Embora sejam usados os mesmos critérios para classificar o LES [11-12] independentemente da idade, um número limitado de estudos (nenhum com casuística

Portuguesa) têm sido publicados que encontram diferenças clínicas e imunológicas entre o LES de início juvenil (jLES) e o LES de início no adulto (aLES) [1, 13-20], bem como diferenças em termos prognóstico e sobrevida [18, 21-23].

Assim tem sido demonstrado que os pacientes com jLES apresentam com maior frequência algumas manifestações clínicas frequentemente associadas a uma doença mais severa e agressiva, tais como a doença renal [1, 13-17, 19-20, 24-25] o envolvimento do Sistema Nervoso Central [15, 19-20] e alterações hematológicas [19]. Apesar do grupo jLES apresentar um curso de doença mais severo, estes doentes parecem apresentar os mesmos baixos níveis de mortalidade do grupo aLES [18, 21, 23].

A nível imunológico também têm sido reportadas algumas diferenças mas não muito consensuais entre os diversos trabalhos. Vários trabalhos não encontraram diferenças significativas ao nível do perfil imunológico [15-16]. Outros, por outro lado, encontraram algumas diferenças. Tucker et al [26] e Ward et al [27] demonstraram que os anti-nRNP e os anti-Sm são mais frequentes no grupo de início juvenil. Hoffman IE A et al [19] e Hashimoto H et al [25] demonstraram que os anti-dsDNA são mais comuns no grupo jLES.

Assim pretende-se avaliar a prevalência de diversas manifestações clínicas e autoanticorpos em 2 grupos distintos separados pela idade de início da doença (grupo de início da doença em idade juvenil e outro de início da doença em idade adulta). Vão-se procurar diferenças entre eles que já tenham sido evidenciadas em estudos prévios ou ainda outras não demonstradas previamente.

Importante referir que é a primeira vez que um estudo assim é realizado em Portugal, pretendendo-se contribuir com novas e importantes informações de modo a ajudar na caracterização da doença no nosso país.



## Doentes e Métodos

Foram estudados retrospectivamente 230 doentes com LES. Foram incluídos no estudo todos os doentes seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra – consulta de Reumatologia Pediátrica e na Consulta de Lúpus Eritematoso Sistémico do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra sendo habitantes da zona centro do país. Todos os doentes presentes no estudo apresentam 4 ou mais critérios de classificação para LES do “American College of Rheumatology” [11-12]. Durante o curso da doença, todos os doentes apresentaram consultas regulares com entrevista médica e exame físico adequado por um especialista qualificado pertencente aos serviços mencionados. O início da doença é definido como a primeira manifestação claramente atribuída ao LES. Quando esta ocorre aos 18 anos de idade ou antes representa o grupo de início juvenil de acordo com o *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) [28], por outro lado, quando esta ocorreu depois da mesma idade representa o grupo de início no adulto. Os dados foram recolhidos através de revisão dos processos clínicos e consulta das bases de dados dos respectivos hospitais de acordo com um protocolo previamente elaborado. Do protocolo de estudo constavam:

- Idade do início da doença.
- Idade em que cumpriu 4 ou mais critérios de classificação para LES do “American College of Rheumatology”.
- Tempo de evolução da doença, definido como o tempo desde o início da doença até ao presente estudo ou até à data da última consulta (por emigração para outro país, transferência para outro Centro Hospitalar, abandono das consultas ou morte).
- Manifestações clínicas estudadas (foi considerada a presença das manifestações clínicas aqui em estudo durante todo o curso da doença): Fenómeno de Raynaud

Eritema malar; Lúpus discóide; Fotossensibilidade; Artrite; Serosite; alterações neurológicas (convulsões ou psicose na ausência de fármacos causadores ou anomalias metabólicas conhecidas ou desequilíbrio hidroeletrolítico) e nefropatia lúpica;

- A Nefropatia Lúpica foi evidenciada por biópsia renal, sendo estas realizadas de acordo com indicação clínica e caracterizadas levando em conta a classificação da OMS [29]: tipo I – lesões mínimas; tipo II – glomerulonefrite mesangial; tipo III – glomerulonefrite proliferativa segmentar e focal; tipo IV – glomerulonefrite proliferativa difusa; tipo V – glomerulonefrite membranosa; tipo VI glomeruloesclerose.
- Alterações laboratoriais: anemia hemolítica; leucopenia, linfopenia e trombocitopenia sendo consideradas presentes quando leucócitos  $< 4000/\text{mm}^3$ , linfócitos  $< 1500/\text{mm}^3$  e plaquetas  $< 100000/\text{mm}^3$ , respectivamente, em pelo menos 2 determinações,
- Alterações imunológicas (incidência cumulativa desde o início da doença até à data da última avaliação clínica): presença de anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm. O anticoagulante lúpico e a anticardiolipina foram consideradas presentes quando positivos em pelo menos duas determinações com intervalo mínimo de 6 semanas entre estas.

## **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando o PASW versão 18.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Para analisar a significância estatística na comparação entre a média da diferença de anos entre a altura de início da doença e a altura do diagnóstico (quando cumpre 4 ou mais critérios de classificação do LES) nos 2 grupos foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. O mesmo teste foi utilizado para analisar a significância estatística da média do tempo de evolução na comparação entre os 2 grupos.

Na análise da significância estatística na comparação dos 2 grupos quanto à percentagem de cada manifestação clínica e autoanticorpo foram utilizados os testes de qui-quadrado ou teste exacto de Fisher baseado nas regras de Cochran.

## Resultados

**Características dos doentes em estudo.** Foram estudados 230 doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). Sessenta e três doentes tiveram LES de início juvenil (jLES) representando 27,4 % do total da amostra e cento e sessenta e sete doentes tiveram LES de início no adulto representando 72,6 % do total da amostra.

No grupo jLES 14,3% dos doentes eram homens o que perfaz um ratio Mulher:Homem (M:H) de 6:1. No grupo aLES 11,4% dos doentes eram homens o que perfaz um ratio M:H de 7,8:1.

A média de idades do início da doença foi de  $12,49 \pm 3,8$  anos para o grupo jLES e  $34,8 \pm 11,77$  anos para o grupo aLES. A média na diferença de idades entre a altura do diagnóstico (quando cumpre 4 ou mais critérios de classificação para LES) e o início da doença foi de  $2,13 \pm 3,74$  e  $2,17 \pm 4,2$  anos para os grupo jLES e aLES respectivamente. Não houve significância estatística entre esta diferença. O tempo de evolução médio da doença foi de  $13,05 \pm 8,63$  e  $13,96 \pm 8,53$  anos para o grupo jLES e aLES respectivamente. Esta diferença também não apresentou significância estatística.

**Prevalência das manifestações clínicas.** A tabela 1 mostra a prevalência das manifestações clínicas apresentadas pelos doentes dos 2 grupos comparando-as. Os doentes LES de início juvenil apresentaram mais frequentemente manifestações neurológicas ( $p < 0,05$ ; OR = 3,292 com intervalo de confiança a 95% de [1,209 ; 8,959]), eritema malar ( $p < 0,05$ ; OR=2,596 com intervalo de confiança a 95% de [1,426 ; 4,725]) e trombocitopenia ( $p < 0,05$ ; OR = 2,379 com intervalo de confiança a 95% de [1,231 ; 4,600]). Na prevalência das restantes manifestações clínicas estudadas não houve diferenças significativas entre os 2 grupos.

<i>Manifestações Clínicas</i>	<b>Grupo de início juvenil – jLES (n = 63) nº(%)</b>	<b>Grupo de início no adulto – aLES (n = 167) nº(%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	19 (30,2)	46 (27,5)	NS
<b>Eritema Malar</b>	40 (63,5)	67 (40,1)	0,002
<b>Lúpus Discóide</b>	2 (3,2)	11 (6,6)	NS
<b>Fotossensibilidade</b>	18 (28,6)	62 (37,1)	NS
<b>Artrite</b>	36 (57,1)	112 (67,5)	NS
<b>Serosite</b>	17 (27,0)	61 (36,5)	NS
<b>Manifestações Neurológicas</b>	9 (14,3)	8 (4,8)	0,024
<b>Nefropatia Lúpica</b>	30 (47,6)	72 (43,1)	NS
<b>Alterações Hematológicas</b>	53 (84,1)	126 (75,4)	NS
• Anemia Hemolítica	15 (23,8)	22 (13,2)	NS
• Leucopenia	25 (39,7)	70 (41,9)	NS
• Linfopenia	45 (71,9)	110 (65,9)	NS
• Trombocitopenia	21 (33,3)	29 (17,4)	0,009

**Tabela 1. Comparação da prevalência das manifestações clínicas entre o grupo jLES e o grupo aLES**

Entre os doentes com nefropatia lúpica evidenciada por biópsia, é mostrado na tabela 2 a frequência relativa de cada classe de Glomerulonefrite de acordo com a classificação da OMS [29]. Nos 2 grupos a Glomerulonefrite Proliferativa Difusa (Classe IV) foi de longe a mais frequente, encontrando-se em 21 (70%) e em 34 (50%) no jLES e no aLES respectivamente. Referir que nas diversas classes não houve diferenças significativas entre os 2 grupos.

	<b>Grupo de início juvenil – jLES (n = 63) n°(%)</b>	<b>Grupo de início no adulto – aLES (n = 167) n°(%)</b>
<b>Classificação da Glomerulonefrite de acordo com a OMS [29]:</b>		
Classe I	0 (0)	1 (1,5)
Classe II	3 (10,0)	14 (20,6)
Classe III	1 (3,3)	8 (11,8)
Classe IV	21 (70,0)	34 (50)
Classe V	2 (6,7)	3 (4,4)
Classe VI	1 (3,3)	4 (5,9)
Classe Não Especificada	2 (6,7)	4 (5,9)

**Tabela 2. Comparação do envolvimento renal evidenciado por biópsia entre o grupo jLES e o grupo aLES**

**Prevalência dos autoanticorpos.** A tabela 3 evidência a prevalência dos diversos autoanticorpos estudados nos 2 grupos comparando-os. O grupo com LES de início juvenil apresentou mais frequentemente Anti-RNP ( $p < 0,05$ ; OR = 1,953 com intervalo de confiança a 95% de [1,034 ; 3,688]) e Anti-Sm ( $p < 0,05$ ; OR = 2,587 com intervalo de confiança a 95% de [1,212 ; 5,523]). Por outro lado o grupo com LES de início no adulto exibiu mais frequentemente Anti-dsDNA ( $p < 0,05$ ; OR=0,232 com intervalo de confiança a 95% de [0,084 ; 0,640]). Nos restantes autoanticorpos estudados não se verificaram diferenças significativas entre os grupos.

<i>Autoanticorpos</i>	<b>Grupo de início juvenil – jLES (n = 63) nº(%)</b>	<b>Grupo de início no adulto – aLES (n = 167) nº(%)</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
ANA´s	61 (96,8)	167 (100)	NS
dsDNA	160 (95,8)	53 (84,1)	0.008
SSa/Ro	22 (34,9)	76 (45,5)	NS
SSb/La	5 (7,9)	30 (18,0)	NS
RNP	22 (34,9)	26 (21,6)	0,037
Sm	15 (23,8)	18 (10,8)	0,012
Anti-CardioLipinas	3 (4,8)	11 (6,6)	NS
Anti B2 GPI	3 (4,8)	13 (7,8)	NS
Anti Coagulante Lúpico	7 (11,1)	25 (15,0)	NS

**Tabela 3. Comparação da prevalência dos Autoanticorpos entre o grupo de jLES e o grupo de aLES**

## Discussão

No estudo apresentado foi demonstrado que quanto às manifestações clínicas estudadas os doentes com LES de início juvenil apresentaram mais frequentemente manifestações neurológicas, eritema malar e trombocitopenia. Quanto aos autoanticorpos estudados o grupo com LES de início juvenil apresentou mais frequentemente Anti-RNP e Anti-Sm, por outro lado, o grupo com LES de início no adulto exibiu mais frequentemente Anti-dsDNA.

Existem alguns estudos que comparam o LES de início juvenil com o LES de início no adulto e os seus resultados sugerem que a idade de início da doença, de facto modifica a expressão da doença em termos de manifestações clínicas, de padrão de envolvimento de diversos órgãos e sistemas e de autoanticorpos encontrados [1, 13-17, 19-20, 25].

Neste trabalho foi estudada a incidência cumulativa das manifestações clínicas, bem como dos autoanticorpos durante todo o curso da doença em 2 grupos distintos separados pela idade de início da doença. Estes dados recolhidos foram comparados na procura de diferenças na expressão clínica e imunológica da doença entre os 2 grupos já demonstradas previamente em vários trabalhos [1, 13-17, 19-20, 25].

Acredita-se que em 10-20% dos casos o diagnóstico é feito na infância e adolescência [3-8], mas é muito difícil saber na realidade a real prevalência de doentes com início da doença em idade juvenil já que parece não haver uma definição estricta do limiar de idade a partir do qual se pertence ao grupo de jLES, por isso enquanto alguns trabalhos utilizam os 14 [1, 16] ou os 16 anos de idade [17] (o que diminui a percentagem de doentes pertencentes a este grupo), aqui utilizou-se os 18 anos de acordo com estudos recentes [13, 15, 19-20] e de acordo com o *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* [28]. Neste trabalho sessenta e três doentes, (27,4%) do total da amostra, apresentaram o início da doença



em idade juvenil o que é ligeiramente superior ao referido anteriormente. O facto de o limiar de idade escolhido ser 18 anos poderá explicar este facto.

O grupo de jLES apresentava um maior número relativo de doentes do sexo masculino do que o aLES já que o ratio M:H foi de 6:1 no primeiro e 7,8:1 no segundo. Este maior número relativo de homens no grupo juvenil já foi evidenciado por vários trabalhos [14-15, 17, 19] e acredita-se que assim seja devido ao papel atribuído às hormonas sexuais femininas que surgem na adolescência na etiologia da doença. Então a partir dessa fase do desenvolvimento humano o papel hormonal torna-se relevante tornando esta doença mais frequente no sexo feminino. Outros estudos semelhantes não evidenciaram esta diferença [1, 16].

O facto de não ter havido significância estatística ao comparar a média da diferença de anos entre a altura de início da doença e a altura do diagnóstico (quando cumpre 4 ou mais critérios de classificação do LES) de um grupo para o outro revela que o tempo decorrente entre a primeira manifestação da doença e o diagnóstico é muito semelhante entre estes.

Na comparação das médias de anos de evolução da doença entre os 2 grupos também não houve significância estatística, não havendo assim variabilidade no tempo que correspondeu à recolha de dados clínicos e imunológicos entre os grupos, não podendo assim este ser um factor que explique as diferenças clínicas e imunológicas observadas.

Têm se verificado em trabalhos anteriores que o jLES apresenta uma forma de doença mais severa, principalmente associado a uma maior prevalência de doença renal [1, 13-17, 19-20, 24-25], de alterações neurológicas [15, 19-20] e alterações hematológicas [19]. Neste trabalho confirmou-se que o jLES pode apresentar uma forma de doença mais severa já que tem um maior risco de sofrer de manifestações do foro neurológico. Apesar de não haver diferença ao nível das manifestações hematológicas no seu todo (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia), no caso particular da trombocitopenia, esta foi

mais frequentemente observada no grupo de início da doença em idade mais jovem. Continuando, tal como Font. et all. [16], também aqui o grupo jLES evidenciou uma maior prevalência de eritema malar.

Comparando os perfis imunológicos também se verificaram algumas diferenças significativas. O grupo aLES apresentou com mais frequência os Anti ds-DNA, o que contrasta totalmente com estudos prévios em que este foi mais frequente no grupo jLES [19, 25] ou que não apresentaram diferença neste anticorpo específico [15-16]. O grupo jLES apresentou mais frequentemente os Anti-RNP e Anti-Sm como já tinha sido reportado antes [26-27].

Tem-se demonstrado que o perfil imunológico tem relevância na patofisiologia da doença e na clínica manifestada [1, 19, 25]. Neste trabalho a maior prevalência de Anti-dsDNA no grupo adulto parece não ter influência na clínica apresentada já que não houve qualquer manifestação clínica que este evidenciasse com maior frequência que tivesse significância estatística. Por outro lado será que a maior prevalência de Anti-RNP e Anti-Sm no grupo juvenil poderá ser responsável por este apresentar com maior frequência alterações neurológica, trombocitopenia e rash malar? Em alguns trabalhos já foram procuradas e encontradas associações entre anticorpos específicos e manifestações clínicas. As mais consensuais entre os diversos estudos são a associação entre os Anti-dsDNA e a nefropatia lúpica [1, 19, 25, 30-32] e a associação entre os Anti-RNP e o fenómeno de Raynaud [25, 30]. Estas associações já descritas e outras deverão continuar a ser procuradas em estudos futuros.

Apesar de não terem surgido explicações científicas até este momento que permitam justificar as diferenças observadas, acredita-se que possam ser causadas por diferenças na ênfase dos marcadores genéticos, na influência de hormonas sexuais e factores ambientais e alterações nos sistema imunitário com a idade.

As principais vantagens deste trabalho são 3. A primeira prende-se com o facto deste ser pioneiro em Portugal, permitindo não só uma melhor caracterização da doença no nosso país como pela primeira vez comparar as manifestações clínicas e o perfil imunológico de dois grupos de doentes com LES separados apenas pela idade de início da doença. A segunda grande vantagem é o facto dos doentes pertencentes aos dois grupos em comparação (aLES e jLES) pertencem a uma mesma população clínica numa mesma área geográfica tal como em alguns dos estudos semelhantes já publicados [14, 16] e não como outros [1, 15, 19] em que a variabilidade demográfica e genética das diferentes populações em estudo poderá alterar a validade da comparação dos dados. Por fim, comparando com outro estudo em que os 2 grupos pertencem a uma mesma população clínica como o de Font. et all [16], a amostra do estudo aqui apresentado é significativamente maior.

A grande limitação deste estudo parece ser o carácter retrospectivo deste, com um extenso tempo de recrutamento de doentes que chega até aos 44 anos. Assim durante este período, a que correspondem os dados recolhidos e aqui apresentados, ao longo do qual a abordagem diagnóstica e a intervenção terapêutica sofreram grande evolução pode reduzir a validade dos dados recolhidos e induzir variabilidade no estudo. O facto de ser retrospectivo apresenta outras limitações inerentes já que o protocolo de consultas e recolha do perfil imunológico, bem como o seguimento de todos os doentes presentes na amostra não foi o mesmo, contribuindo assim alguns com mais informação para o estudo do que outros mesmo apresentando o mesmo tempo de evolução da doença. Outra desvantagem é que o estudo laboratorial foi efectuado em 2 hospitais diferentes (Hospitais da Universidade de Coimbra e Hospital Pediátrico de Coimbra) e conseqüentemente em laboratórios diferentes e possivelmente utilizando técnicas diferentes o que poderá explicar as diferenças na percentagem de anticorpos entre os grupos. Por fim acredita-se que seria importante na recolha dos dados clínicos discriminar entre as manifestações clínicas no início da doença e as

mesmas durante o curso da doença já que segundo Font. et all [16] estas parecem apresentar diferenças substanciais na comparação entre os 2 grupos.

Assim, e de modo a contornar estas limitações e a confirmar ou refutar os resultados aqui apresentados impõem-se trabalhos de investigação semelhantes, prospectivos, com protocolos de registo dos dados uniformes, sistematizados e estandardizados de modo a reduzir ao máximo as variáveis que poderão limitar as conclusões do trabalho. Espera-se que este trabalho, como pioneiro em Portugal, sirva de certo modo como incentivo à realização de trabalhos semelhantes otimizados, na tentativa de melhor conhecer e caracterizar uma doença multissistémica.

Concluindo, este é o primeiro estudo nacional comparando o LES de início juvenil com o LES de início no adulto quanto às manifestações clínicas e ao perfil imunológico. Neste estudo foi confirmado que o LES de início juvenil poderá apresentar uma forma de doença mais severa. Foi demonstrado que o jLES apresenta com maior frequência alterações neurológicas, trombocitopenia e eritema malar. Quanto ao perfil imunológico evidenciou-se que o jLES apresenta Anti-RNP e Anti-Sm com maior frequência e que o grupo aLES apresenta mais frequentemente Anti-dsDNA. O carácter retrospectivo deste estudo limita as conclusões o que impõe a realização de outros estudos nacionais prospectivos.

## **Agradecimentos**

A todos os Reumatologistas dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Pediatras do Hospital Pediátrico de Coimbra que realizaram as consultas de diagnóstico e seguimento dos doentes presentes no estudo, contribuindo assim para a realização da base de dados sem a qual não teria sido possível a realização trabalho.

Ao Dr. Luís Inês e ao Dr. Manuel Salgado pela importantíssima orientação dada e pelo fácil acesso aos dados pretendidos.

Ao Dr João Casalta pela prontidão, disponibilidade e excelência no tratamento estatístico dos dados.

Ao Professor Doutor José António Pereira da Silva pela chance de realizar um estudo intelectualmente estimulante e também pela oportunidade única de contribuir para o conhecimento e caracterização do Lúpus Eritmatoso Sistémico no nosso país.

## Bibliografia

1. Cervera, R., et al., *Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus*. Medicine (Baltimore), 1993. **72**(2): p. 113-24.
2. Steinberg, A.D., et al., *NIH conference. Systemic lupus erythematosus*. Ann Intern Med, 1991. **115**(7): p. 548-59.
3. Arkachaisri, T. and T.J. Lehman, *Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood*. Curr Opin Rheumatol, 1999. **11**(5): p. 384-92.
4. Klein-Gitelman, M., A. Reiff, and E.D. Silverman, *Systemic lupus erythematosus in childhood*. Rheum Dis Clin North Am, 2002. **28**(3): p. 561-77, vi-vii.
5. Schaller, J., *Lupus in childhood*. Clin Rheum Dis, 1982. **8**(1): p. 219-28.
6. Ting, C.K. and K.H. Hsieh, *A long-term immunological study of childhood onset systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(1): p. 45-51.
7. Tucker, L.B., S. Menon, and D.A. Isenberg, *Systemic lupus in children: daughter of the Hydra? Lupus*, 1995. **4**(2): p. 83-5.
8. Rosenberg, A.M., *Systemic lupus erythematosus in children*. Springer Semin Immunopathol, 1994. **16**(2-3): p. 261-79.
9. Dubois, E.L. and D.L. Tuffanelli, *Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases*. JAMA, 1964. **190**: p. 104-11.
10. Santos, M.J., et al., *[Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus]*. Acta Reumatol Port, 2007. **32**(2): p. 153-61.
11. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.
12. Tan, E.M., et al., *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1982. **25**(11): p. 1271-7.
13. Barron, K.S., et al., *Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1993. **36**(3): p. 348-54.
14. Brunner, H.I., et al., *Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(2): p. 556-62.
15. Carreno, L., et al., *Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus*. Lupus, 1999. **8**(4): p. 287-92.
16. Font, J., et al., *Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults*. Ann Rheum Dis, 1998. **57**(8): p. 456-9.
17. Hersh, A.O., et al., *Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(1): p. 13-20.
18. Hiraki, L.T., et al., *Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study*. J Pediatr, 2008. **152**(4): p. 550-6.
19. Hoffman, I.E., et al., *Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(3): p. 412-5.
20. Tucker, L.B., et al., *Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII)*. Lupus, 2008. **17**(4): p. 314-22.
21. Lacks, S. and P. White, *Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1990. **17**(7): p. 941-5.

22. Ravelli, A., N. Ruperto, and A. Martini, *Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Rheumatol*, 2005. **17**(5): p. 568-73.
23. White, P.H., *Pediatric systemic lupus erythematosus and neonatal lupus*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. **20**(1): p. 119-27.
24. Cameron, J.S., *Lupus and lupus nephritis in children*. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1993. **22**: p. 59-119.
25. Hashimoto, H., et al., *Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age*. *J Rheumatol*, 1987. **14**(3): p. 497-501.
26. Tucker, L.B., et al., *Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(9): p. 866-72.
27. Ward, M.M. and S. Studenski, *Age associated clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: a multivariate regression analysis*. *J Rheumatol*, 1990. **17**(4): p. 476-81.
28. Ruperto, N., et al., *The Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Lupus*, 2007. **16**(8): p. 670-6.
29. Weening, J.J., et al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(2): p. 241-50.
30. Hoffman, I.E., et al., *Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(9): p. 1155-8.
31. Koffler, D., P.H. Schur, and H.G. Kunkel, *Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus*. *J Exp Med*, 1967. **126**(4): p. 607-24.
32. Schur, P.H. and J. Sandson, *Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 1968. **278**(10): p. 533-8.