



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

**DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Trabalho submetido por
Neima Cristina Lima Malú
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

**DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Trabalho submetido por
Neima Cristina Lima Malú
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

Trabalho orientado por
Professor Dr. Carlos Zagalo

e coorientado por
Dra. Maria Teresa Gago

setembro de 2022

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Zagalo, orientador e à Doutora Maria Teresa Gago, coorientadora, pela competência científica, pelo acompanhamento da dissertação e por toda a disponibilidade revelada, bem como pelas críticas construtivas, correções e sugestões relevantes feitas durante o processo de escrita.

Agradeço à minha família, em particular aos meus pais, por todo o apoio incondicional ao longo da minha carreira académica e pela sensatez com que sempre me aconselharam e que sem os quais nada disto seria possível .

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os professores, em especial a Doutora Maria Guilhermina Moutinho e a Doutora Teresa Nascimento, que fizeram parte da minha jornada académica, e que alegremente transmitiram-me o seu conhecimento durante as aulas.

Resumo

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença de natureza autoimune que apresenta maior prevalência em mulheres e em certos grupos étnicos. Assim como outras doenças autoimunes não se sabe ao certo a etiologia desta patologia, mas vários mecanismos fisiopatológicos já foram estudados e constatou-se que são vários os fatores que contribuem para o seu desenvolvimento, nomeadamente a desregulação de mecanismos imunológicos, fatores genéticos, hormonais e ambientais.

Os mecanismos desencadeados por esses fatores permitem que haja uma diversidade de manifestações clínicas que podem afetar diferentes tecidos e órgãos, o que contribui para o aparecimento de sinais e sintomas leves, intermédios, graves e muito graves. O diagnóstico do lúpus eritematoso sistémico não é fácil devido a diversidade das manifestações, mas o desenvolvimento de critérios para esse fim têm facilitado este processo. As manifestações clínicas juntamente com meios complementares como exames laboratoriais são elementos fundamentais para um diagnóstico assertivo e adequado.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistémico, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico.

Abstract

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that is more prevalent in women and in certain ethnic groups. As with other autoimmune diseases, the aetiology of this pathology is not known for sure, but several pathophysiological mechanisms have already been studied and it was found that there are several factors that contribute to its development, namely the deregulation of immunological mechanisms, genetic, hormonal, and environmental factors.

The mechanisms triggered by these factors allow for a variety of clinical manifestations that can affect different tissues and organs, which contributes to the appearance of mild, intermediate, severe, and very severe signs and symptoms. The diagnosis of systemic lupus erythematosus is not easy due to the multiformity of manifestations, but the development of criteria for this purpose has facilitated this process. Clinical manifestations along with complementary means such as laboratory tests are fundamental elements for an assertive and adequate diagnosis.

Keywords: systemic lupus erythematosus, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis.

Índice

<i>Índice de Figuras</i>	4
<i>Índice de Tabelas</i>	5
<i>Lista de Abreviaturas</i>	6
2. <i>Metodologia</i>	8
3. <i>Etiologia e fisiopatologia</i>	8
3.1 Mecanismos imunológicos	9
3.2 Fatores genéticos	12
3.3 Fatores hormonais.....	15
3.4 Fatores ambientais	17
4. <i>Manifestações Clínicas do LES</i>	19
4.1 Lúpus cutâneo.....	19
4.2 Sistema muscular e esquelético	22
4.3 Doença renal	25
4.4 Manifestações neurológicas.....	26
4.5 Manifestações cardiopulmonares	27
4.6 Manifestações gastrointestinais	28
4.7 Manifestações hematológicas	28
5. <i>Diagnóstico do LES</i>	30
5.1 Critérios de diagnóstico	30
5.2 Diagnóstico laboratorial	33
5.2.1 Hemograma completo.....	33
5.2.2 Marcadores da função renal.....	34
5.2.3 Marcadores inflamatórios	34
5.2.4 Marcadores Imunológicos	35
6. <i>Conclusão</i>	38
7. <i>Bibliografia</i>	39

Índice de Figuras

Figura 1. Fatores que influenciam o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico . 9

Figura 2. Lesões cutâneas do lúpus eritematoso: A) eritema malar, B) exantema maculopapular, C) papuloescamosa, D) anular, E) placas eritematosas discoides; F) placas purpúricas; G) lesões nodulares de LEP; H) lesões urticariformes edematosas de LET 22

Figura 3. Alterações clínicas das articulações associadas ao LES 23

Figura 4. Artrite deformante não erosiva – artropatia de Jaccoud (A) e artrite deformante erosiva – artropatia de Rhupus (B) 24

Índice de Tabelas

Tabela 1. Manifestações neurológicas presentes na patologia de LES, os fatores de risco e as consequências associados 26

Tabela 2. Critérios de classificação de classificação do LES, EULAR/ACR e SLICC . 32

Lista de Abreviaturas

ACR American College of Rheumatology

ANA Anticorpo antinuclear

Anti-La/SSB Anticorpo anti síndrome de Sjogren relacionado com antígeno B

Anti-RNP Anticorpo anti-ribonucleoproteína

Anti-Ro/SSA Anticorpo anti síndrome de Sjogren relacionado com antígeno A

Anti-Sm Anticorpo anti-Smith

BCR B Cell receptor (receptor de células B)

dsDNA DNA de cadeia dupla

DNA Ácido desoxirribonucleico

ERs Estrogen receptors (receptores de estrogénio)

HLA Human leukocyte antigens (antígeno leucocitário humano)

ICs Imunocomplexos

IFN Interferon

IgG Imunoglobulinas G

LEC Lúpus eritematoso cutâneo

LED Lúpus eritematoso discoide

LEP Lúpus eritematoso profundus

LES Lúpus eritematoso sistémico

LET Lúpus Eritematoso tumidus

MHC II Major histocompatibility complex class II (complexo principal de histocompatibilidade de classe II)

NETs Neutrophil Extracellular Traps (armadilhas extracelulares de neutrófilos)

OMS Organização Mundial da Saúde

pDCS plasmacytoid Dendritic cells (células dendríticas plasmocitoides)

RDW Red cell distribution Width

RNA Ácido ribonucleico

RNP ribonucleoproteína

SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics

TNF Tumor Necrosis Factor (fator de necrose tumoral)

TLR Toll-Like Receptor (receptor do tipo Toll)

UV Ultravioleta

VS Velocidade de sedimentação

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica que se caracteriza pela produção de anticorpos contra componentes nucleares e citoplasmáticos do próprio indivíduo, processo a partir do qual pode ocorrer inflamação generalizada e dano tecidual (Fortuna & Brennan, 2013; Fava, & Petri, 2019).

A prevalência do LES a nível mundial por cada 100 mil habitantes varia entre 20 e 70 e a sua incidência é de 0,3 a 23,2 por 100 mil pessoas por ano. Segundo a Sociedade portuguesa de reumatologia, a prevalência do LES em Portugal aproxima-se à prevalência mundial sendo de 0,07 % (70 por 100 mil habitantes). Em cada dez pessoas com LES, nove são mulheres e aquelas que se encontram em idade fértil constituem maior fator de risco. Para além disso, esta doença é 2 a 3 vezes mais prevalente em indivíduos de descendência africana e/ou asiática do que em indivíduos caucasianos (Gergianaki, Bortoluzzi & Bertias, 2018; Stojan & Petri, 2018)

A etiologia do LES assim como de várias doenças autoimunes é desconhecida, mas considerada multifatorial, pois vários estudos realizados têm demonstrado que a patogénese está associada à predisposição genética, desregulação imunológica, fatores ambientais e hormonais. A conjugação desses fatores contribui para uma apresentação clínica polimórfica, em que diferentes tecidos e órgãos são afetados, nomeadamente a pele, as articulações, os músculos, os rins, o sistema nervoso, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal e as células sanguíneas (Maidhof & Hilar 2012; Moulton et al, 2017).

Devido à complexidade e diversidade das manifestações clínicas associadas a esta patologia, torna-se muitas vezes difícil de estabelecer o diagnóstico na fase inicial. Este baseia-se na avaliação minuciosa dos sinais e sintomas com a complementaridade de um conjunto de exames laboratoriais que nos direciona para o diagnóstico definitivo. Porém, existem critérios de classificação, que servem atualmente de ferramentas que servem de auxílio para o diagnóstico, tais como os critérios da American College of Rheumatology (ACR) 1997, do Systemic International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 e da European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) / ACR 2019 (Maidhof & Hilar 2012; Aringer & Petri 2020).

2. Metodologia

Esta monografia é uma revisão bibliográfica cujos recursos para sua realização se basearam em pesquisas de artigos de investigação e revisão científica na PubMed da National Library of Medicine e no google scholar.

No total foram utilizados 75 artigos publicados entre os anos de 2004 e 2022. Os termos usados para a pesquisa de artigos foram: “lúpus eritematosos sistémico” e “lúpus eritematosos sistémico” combinado com os seguintes termos: “etiology”, “pathophysiology”, “clinical manifestations” e “diagnosis”.

3. Etiologia e fisiopatologia

A etiologia e os mecanismos fisiopatológicos do LES tal como ilustrado na figura 1, são considerados complexos por envolverem um conjunto de fatores, sendo os mesmos: imunológicos, genéticos, hormonais e ambientais.

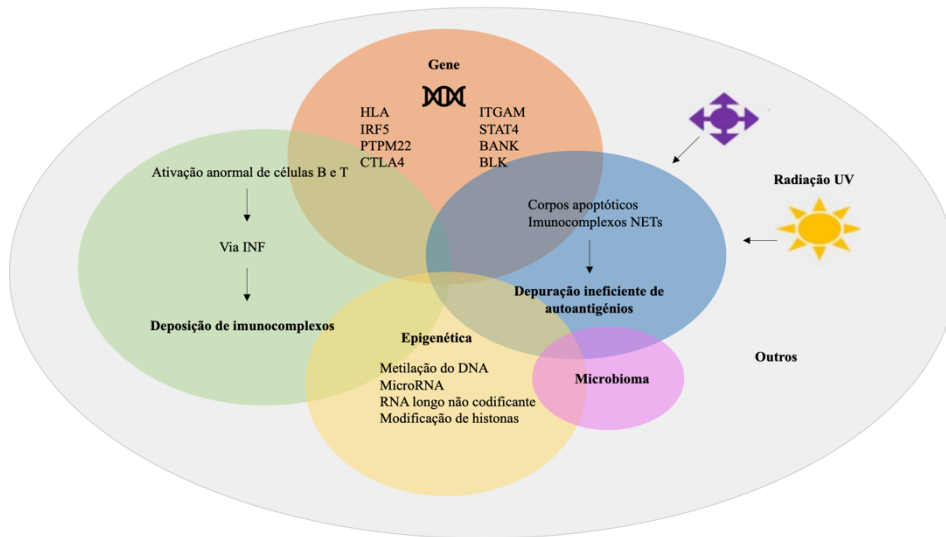


Figura 1. Fatores que influenciam o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico (adaptado de Huang et al, 2022)

3.1 Mecanismos imunológicos

A apoptose define-se como um conjunto de processos altamente regulados responsáveis pela morte programada das células. Em condições fisiológicas normais, durante o processo de apoptose as células fragmentam-se em corpos apoptóticos com distribuição aleatória dos seus componentes, mantendo a integridade da membrana da célula o que impede a liberação de componentes intracelulares. A remoção das células é feita através da ação de células fagocíticas como os macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (Elmore, 2007; Poon et al, 2014).

Algumas evidências têm demonstrado que pode existir uma deficiência no processo da apoptose, causada pela depuração ineficiente de restos celulares (corpos apoptóticos) e a ineficiente ingestão de corpos apoptóticos por fagocitose; estes fatores estão intimamente interligados à patogênese do LES. A desregulação do mecanismo da apoptose é responsável pela exposição de autoantígenos, o que conseqüentemente induz a intolerância imunológica, contribuindo para a produção de autoanticorpos contra estes

antigénios dando origem a imunocomplexos capazes de desencadear reação inflamatória e danos teciduais (Bolouri et al, 2022).

Quando a depuração das células apoptóticas não ocorre de forma rápida, as células perdem a integridade membranar e tornam-se secundariamente necróticas, expondo para o exterior material citoplasmático e nuclear modificado (autoantigénios citoplasmáticos e nucleares). A presença destes autoantigénios, ativa as células dendríticas que contribuem para a secreção de citocinas que estimulam linfócitos T a ativarem os linfócitos B a produzirem autoanticorpos (Mahajan, Hermann & Muñoz 2016; Yang et al, 2019). Quando há uma ineficiente ingestão de corpos apoptóticos por parte de células fagocíticas (monócitos e macrófagos), corpos estes que possuem ácidos nucleicos são libertados para a circulação e reconhecidos por recetores das células B (BCR). Os corpos apoptóticos posteriormente são internalizados pela célula B, processados e associados ao MHC II, reconhecidos pelas células T auxiliares e ocorre secreção de citocinas que ativam linfócitos B a produzirem autoanticorpos (Gatto et al, 2013; Mahajan et al, 2016).

Em ambos os casos, ocorre a formação de imunocomplexos após a ligação dos autoanticorpos aos autoantigénios correspondentes. Os imunocomplexos que possuem ácidos nucleicos, induzem a produção da citocina IFN- α em células dendríticas plasmocitoides (pDCs), que atuam na ativação de linfócitos T citotóxicos responsáveis pela morte celular e que conseqüentemente causam danos nos tecidos (Mahajan et al, 2016; Yang et al, 2019).

Para além da desregulação da apoptose, outro mecanismo designado por NETosis, foi descrito e relacionado com o aumento de autoimunidade em pacientes com LES. NETosis é um processo de morte celular que ocorre em neutrófilos e que resulta na libertação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Os NETs são estruturas que possuem grande quantidade de DNA e riboproteínas, considerados como fonte de autoantigénios nucleares e que assim como os imunocomplexos estimulam as pDCs a produzirem INF- α pela interação com o recetor TLR9. A ocorrência de NETs é mais frequente na patologia de LES, uma vez que há uma atividade diminuída da enzima DNASE 1 e este é fundamental para a depuração destes componentes celulares (Mahajan, et al, 2016; Yang et al, 2019).

Os autoanticorpos encontrados no LES são anticorpos antinucleares (ANA) e os seus subtipos mais frequentes são: anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA e anti-La /SSB, anti-RNP, anti-histona e anti-C1q (Kurien & Scofield, 2006; Mahajan, & Muñoz 2016).

3.2 Fatores genéticos

Os fatores genéticos contribuem significativamente para o desenvolvimento da patologia de LES, tendo sido comprovado que há uma elevada herdabilidade (de 43 a 66 %) e elevada concordância entre gêmeos monozigóticos (24 a 57 %) comparativamente a gêmeos dizigóticos. Estudos realizados recentemente, têm demonstrado que existem aproximadamente 132 Loci associados a esta doença, sendo que a parte foi identificado pelo GWA (Genome Wide Assotiation), mas apenas 10% foram especificamente caracterizados (Demirkaya et al, 2020).

Em 1970, foram realizados os primeiros estudos relativamente à influência da predisposição genética na patologia de LES, onde se verificou que a região do antígeno leucocitário de histocompatibilidade (HLA) contribui para o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, inclusive o LES. O HLA é uma entidade polimórfica, que pode ser dividida e classificada em três regiões : I, II e III. Funcionalmente os genes da região HLA reconhecem e apresentam péptidos antigénicos, participam na ativação de células T e no início de respostas imunes específicas. Os alelos de classe II do tipo II HLA-DR2 (DRB1*1501) e HLA-DR3 (DRB1*0301), têm sido encontrados de forma sistemática em pessoas com a patologia de LES de etnia caucasiana e estudos apontam que estes genes contribuem para um risco global de 2 a 3 vezes maior para a doença (Ramos et al, 2010).

Alguns genes que codificam os componentes da via clássica do sistema de complemento como C1q, C2, C4A e C4B têm sido descritos como fatores de risco para o desenvolvimento de LES. O sistema de complemento é composto por aproximadamente 30 proteínas plasmáticas e de superfície celular que são importantes para o processo de depuração de células apoptóticas, que medeiam a resposta inflamatória de imunocomplexos e participam no processo de eliminação de agentes patogénicos. A deficiência do C1q em indivíduos homozigóticos contribui para o desenvolvimento precoce e o aparecimento de manifestações clínicas graves da doença LES. A perda da autotolerância imunológica pode ser provocada pela deficiência em C1q, uma vez que este componente possui a capacidade de modular as funções desempenhadas pelas células dendríticas, limitando a produção de citocinas e a regulação negativa de moléculas co estimuladoras, o que contribui para a diminuição da ativação de células T. Quanto à deficiência de C2 e das duas isoformas de C4 (C4A e C4B), é um fenómeno de

acontecimento raro, resultante de deleções recessivas, que entanto constituem fatores de risco elevado para o desenvolvimento de LES. As manifestações clínicas resultantes da deficiência dos componentes de C2 e C4 são menos graves do que a deficiência em C1q. O aumento da expressão do gene C4A, foi descrito como fator de protetor no desenvolvimento de LES na população asiática coreana, mas em outros grupos étnicos este fenómeno não foi observado (Tsao, 2004; Ramos et al, 2010).

Os recetores Fc gama (Fc γ) que se encontram na superfície membranar das células do sistema imunológico, subdivididos em três classes, Fc γ RI, Fc γ RII e Fc γ RIII têm sido associados à suscetibilidade da patologia de LES. Estes recetores ligam-se à região Fc dos anticorpos IgG e estimulam uma variedade de respostas imunológicas relacionadas com a eliminação de antigénios assim como a depuração de imunocomplexos. As diferentes classes e subclasses de FcR diferem entre si pela estrutura molecular, o que influencia uma maior ou menor afinidade com os anticorpos. A ativação de recetores FcR de baixa afinidade para diferentes isótopos de IgG pode resultar na depuração ineficiente de imunocomplexos, o que conseqüentemente pode acarretar diferentes respostas imunológicas aos imunocomplexos (ICs) (Tsang et al, 2016; Junker, Gordon & Qureshi, 2020).

O gene PTPN22 codifica a proteína tirosina fosfatase 22, que desempenha funções a nível do sistema imunitário atuando como inibidor da ativação dos linfócitos T, modulador de respostas de linfócitos T através da regulação da função de células apresentadoras de antígeno e por outro lado contribui para as cascatas de sinalização iniciadas em vários tipos de células do sistema imunitário. O polimorfismo (C1858T, rs2476601) associado a esse gene tem sido considerado um fator de risco de várias doenças autoimunes, nomeadamente a artrite reumatoide, diabetes tipo 1 e LES. Tal deve-se ao aumento da atividade catalítica da fosfatase codificada por esse gene que contribuir para a inibição da sinalização via TCR ao ponto de ocorrer o desenvolvimento de fenómenos autoimunes (Namjou et al, 2013; Tizaoui, et al,2021).

Um outro gene que tem vindo a ser associado à suscetibilidade de desenvolvimento de LES, é o gene transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT4), que assim como o PTPN22, afeta outras doenças autoimunes assim como a artrite reumatoide. É responsável por codificar um fator de transcrição que transmite sinais induzidos por citocinas (IL-12

e IL-23) o que favorece a diferenciação de linfócitos T auxiliares e a produção de IFN- γ (que desempenha um papel crítico na patologia do LES). A variante de risco deste gene é o rs7574865, que correlaciona com manifestações graves da doença tais como: a insuficiência renal grave, presença de anticorpos anti-dsDNA, nefrite e doença cerebrovascular (Remmers et al, 2007; Ramos et al, 2010; Shancui-Zheng et al, 2022).

3.3 Fatores hormonais

As hormonas sexuais podem influenciar o processo de desenvolvimento e de atividade funcional do sistema imunológico. O estrogénio faz parte do conjunto das hormonas sexuais (cujos níveis são mais elevados em pessoas biologicamente femininas) e tem sido classificado como um dos indicadores de elevado risco de desenvolvimento LES, enquanto outras hormonas como a progesterona e a testosterona aparentemente desempenham uma função protetora (Khan, & Ansar Ahmed, 2016).

A nível do sistema imunológico em condições fisiológicas normais, o estrogénio desempenha um papel modulador em que contribui para o aumento da proliferação e diferenciação de linfócitos B, estimula a ativação de linfócitos T, aumenta a expressão de marcadores de ativação de células T e aumenta a expressão de citocinas. A funcionalidade do estrogénio no controlo da atividade das células do sistema imunitário, depende da sua interação com recetores estrogénicos alfa ($ER-\alpha$) e beta ($ER-\beta$) ou recetores de membrana alfa ($mER\alpha$) e beta ($mER\beta$). Esta interação resulta na ativação de expressão de genes que codificam proteínas com funções fisiológicas importantes (Khan, & Ansar Ahmed, 2016).

Em pacientes com LES, foi demonstrado que há um metabolismo anormal do estrogénio devido ao aumento da hidroxilação de $16-\alpha$ -estrone, o que resulta em concentrações elevadas do metabolito $16-\alpha$ -hidroxiestrone. Este fenómeno contribui para a aceleração do processo de diferenciação de linfócitos B e ativação dos linfócitos T (Khan, 2019). Por outro lado, verificou-se que pacientes com LES apresentam maior nível de expressão de $Er\alpha$ e menor nível de $Er\beta$ comparativamente a indivíduos saudáveis. Estudos realizados em modelos animais, demonstraram que o aumento da expressão do recetor $Er\alpha$ contribui para o aumento de produção de autoanticorpos e para a proteinúria, enquanto o aumento da expressão de $Er\beta$ reduz a quantidade de autoanticorpos do tipo anti-dsDNA, mas não diminui a concentração de IgG total ou os níveis de proteína na urina. Existem estudos também realizados em modelos animais do sexo feminino que demonstraram que a deficiência de $Er\alpha$ diminui a quantidade de anticorpos e alguns sintomas característicos de LES como a glomerulonefrite (Khan & Ansar Ahmed, 2016; Khan, 2019)

O outro mecanismo pelo qual os metabólitos do estrogênio desempenham um papel importante na patogênese do LES é o processo de oxidação do estrogênio em catecolestrogênio quinona e semiquinona. A partir deste processo de oxidação, podem se formar espécies reativas de oxigênio (ROS) que danificam a molécula de DNA, o que consequentemente pode alterar a sua estrutura levando a mudanças em sua antigenicidade o que faz com que no LES haja produção de autoanticorpos que reagem de forma cruzada com o DNA nativo (Khan et al, 2009; Khan, 2019).

3.4 Fatores ambientais

Estudos epidemiológicos mostram que indivíduos geneticamente predispostos, quando são expostos a fatores ambientais apresentam maior risco de desenvolvimento do LES. Estes fatores desencadeiam mecanismos de modificações epigenéticas que contribuem para o aumento do estresse oxidativo, inflamação sistêmica e regulação positiva de citocinas inflamatórias. Os fatores em causa são radiações ultravioletas, fármacos, infecções virais, hábitos tabágicos e químicos (Mak & Tay, 2014; Parks et al, 2017).

Radiações ultravioletas

Os indivíduos com a patologia de LES podem apresentar fotossensibilidade às radiações ultravioletas (UV), isto é, estas radiações podem induzir ou exacerbar as lesões cutâneas característicos desta doença. Os queratinócitos (células da epiderme) e as células da derme quando expostos à radiação UV podem ser induzidos ao processo de apoptose, o que resultará na libertação de autoantígenos e citocinas pro-inflamatórias para a circulação e conseqüentemente a ocorrência da inflamação sistêmica autoimune (Sarzi-Puttini et al, 2005; Mak & Tay, 2014).

Fármacos

Alguns fármacos podem ser biotransformados através da ação de neutrófilos ativados, o que resulta na formação de metabolitos reativos. Estes metabolitos podem reagir com proteínas, desencadeando respostas autoimunes que levam ao desenvolvimento do LES. Os fármacos mais descritos na literatura são a procainamida (utilizado para o tratamento de arritmias cardíacas) e a hidralazina (utilizado no tratamento da hipertensão), que são capazes de inibir os níveis de DNA metiltransferase (Dnmt1), uma enzima responsável pela metilação do DNA e que participa na regulação génica epigenética (Mak & Tay, 2014; He & Sawalha, 2018).

Infeções virais e bacterianas

As infeções bacterianas e virais são comuns na patologia de LES devido a vulnerabilidade do sistema imunitário. Vários agentes patogénicos desencadeiam respostas imunológicas

no hospedeiro através de diversos mecanismos que são fios condutores para a perda da tolerância imunológica e a produção de anticorpos. Os mecanismos já descritos são: o mimetismo molecular, *epitope spreading* (disseminação dos epítomos), *bystander activation*, depuração ineficiente da apoptose e entre outros. O mimetismo molecular é um dos mecanismos mais descritos na literatura, que se observa nas infecções causadas pelo vírus Epstein-Barr, em que alguns antígenos nucleares deste vírus compartilham homologias na sequência dos aminoácidos com autoantígenos provocando uma reação cruzada o que conduz à produção de linfócitos B e T autorreativos (Jung & Suh, 2017; Quaglia, et al, 2021).

Hábitos tabágicos

Alguns estudos têm sugerido que o consumo do tabaco pode aumentar o risco de desenvolvimento do LES. Isto é, tal como demonstrado na literatura existe um alelo (alelo G de TNFRSF1B rs1061622) que contribui para o aumento deste risco, enquanto existem estudos que não conseguiram comprovar essa relação, assim os mecanismos associados a este fator ambiental são considerados especulativos/abstratos. Considera-se que os subprodutos da combustão do tabaco possuem toxinas que juntamente com o estresse oxidativo induzido pelo metabolismo do tabaco podem reagir com moléculas do DNA modificando-a e simultaneamente contribuir para o aumento da apoptose. O aumento deste material apoptótico modificado em indivíduos predispostos à depuração deficiente poderá resultar na indução da autoimunidade sistêmica (Mak & Tay, 2014; Speyer & Costenbader, 2018; Parisi et al, 2019).

Químicos

A exposição de diferentes tipos de químicos pode desencadear mecanismos que induzem ao desenvolvimento do LES. A sílica cristalina, os pesticidas, os solventes (álcoois, glicóis, hidrocarbonetos aromáticos, etc), os produtos para tratamentos capilares com amina aromática e os metais pesados (mercúrio e cádmio), são alguns químicos que podem contribuir para a perda da tolerância imunológica e produção de autoanticorpos (Mak & Tay, 2014; Parks & De Roos, 2014).

4. Manifestações Clínicas do LES

As manifestações clínicas da patologia LES podem ser multiorgânicas por atingirem diferentes órgãos e também multiformes por apresentarem semelhanças com outras doenças. Os mecanismos e fatores fisiopatológicos são elementos “*sine qua non*” ou determinantes para as manifestações clínicas, o que implica manifestações cutâneas, manifestações nos sistemas musculoesquelético, renal, nervoso, cardiopulmonar, gastrointestinal e hematológico (Cojocarú et al, 2011).

4.1 Lúpus cutâneo

A pele é um dos órgãos afetado pela patologia de LES e atinge 5 a 25 % dos indivíduos. A manifestação cutânea pode ocorrer como parte do LES ou como manifestação isolada da doença confinada à pele conhecida por Lupus eritematoso cutâneo (LEC) (Okon & Werth, 2013; O’Brien & Chong, 2017). Segundo o sistema de classificação de Gilliam e Sontheimer as manifestações cutâneas do Lúpus eritematoso são divididas em específicas e não específicas. Esta classificação baseia-se na histopatologia da pele que permite diferenciar o LEC específico do não específico pela presença de dermatite interface. As manifestações específicas podem ainda ser subdivididas em três grupos: agudo, subagudo e crônico (Okon & Werth, 2013; Fava & Petri, 2019).

Lúpus eritematoso cutâneo agudo

O LEC agudo corresponde à manifestação cutânea mais frequente de pacientes com LES, sendo que mais de 95 % de pacientes com LEC agudo apresentam ou acabam por desenvolver LES. O LEC agudo pode manifestar-se de forma localizada ou disseminada. Na forma localizada caracteriza-se pela ocorrência de eritema malar, uma erupção cutânea em forma de borboleta que se estende sobre o dorso do nariz e a região zigomática (malar) (Fig. 2A), lesões que podem agravar-se caso sejam expostas ao sol. Na forma disseminada, há o aparecimento de exantema maculopapular que se caracteriza por uma região na pele de cor avermelhada com pequenas pápulas (Fig. 2B), cuja sua ocorrência se deve à fotossensibilidade. Estas lesões normalmente surgem nos membros superiores ou no pescoço. Para além das lesões localizadas e disseminadas, lesões como erosões e ulcerações na mucosa oral e nasal e a ocorrência de alopecia difusa fazem parte do LEC

agudo e são frequentes no LES. Alguns anticorpos são frequentemente detetados em pacientes com LEC agudo e destes destacam-se: os anticorpos anti-Sm e anti-dsDNA (Okon & Werth, 2013; Blake & Daniel, 2019; Konstantinov & Pearson 2020).

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

LEC subagudo é caracterizado pela elevada fotossensibilidade e manifesta-se através do aparecimento de lesões cutâneas como a papuloescamosa e/ou a anular que por vezes podem se tornar policíclicas. A papuloescamosa, também conhecida por psoriásiforme pode se apresentar em pápulas ou em placas eritematoescamosas que se assemelham à psoríase (Fig. 2C), enquanto a anular apesar de se apresentar em placas, apenas as bordas são eritematosas (Fig. 2D). Estas lesões aparecem nas áreas do corpo expostas ao sol como os braços, a parte superior do tórax e a parte superior das costas. Aproximadamente 50 % de indivíduos com LEC subagudo acabam por desenvolver LES na forma leve, 70 % possui anticorpos anti-Ro/SSA positivo, 70 a 80 % ANA positivo, 30 % a 50% anticorpos do tipo anti-La/SSB positivo e 5% anti-dsDNA positivo. O desenvolvimento do LEC subagudo pode estar associado a fatores genéticos devido à existência frequente de HLA-DR3 e também pode estar associado a fatores ambientais porque pode ser induzido por fármacos que inibem a TNF- α (Okon & Werth, 2013; Kuhn et al, 2015).

Lúpus eritematoso cutâneo crónico

LEC Crónico é a forma de lúpus eritematoso cutâneo que menos progride para doença sistémica. Existem quatro tipos de LEC crónico, o lúpus eritematoso discoide, pérmio (chillblains), profundus e tímidos (Okon & Werth, 2013; Blake & Daniel, 2019)

O Lúpus eritematoso discoide (LED) caracteriza-se pela formação de placas eritematosas discoides endurecidas com elevada aderência (Fig. 2E) e pode ocorrer na forma localizada ou na forma disseminada. Na forma localizada as lesões manifestam-se no couro cabeludo e nas orelhas enquanto na forma disseminada manifesta-se nos antebraços, mãos, áreas próximas do pescoço e em raras as situações pode ocorrer em superfícies mucosas. Comparativamente aos outros tipos e variantes de LEC, o LED apresenta menor incidência de anticorpos positivos e apenas 5 a 10 % dos indivíduos desenvolvem LES (Okon & Werth, 2013; Blake & Daniel, 2019).

O lúpus eritematoso pérmio ou chilblains é uma forma rara de LEC crónico cujas lesões agravam quando expostas ao frio ou a baixas temperaturas. A formação de placas purpúricas (Fig. 2F) nas superfícies acrais (mãos, pés e orelhas) e na face caracterizam as lesões deste tipo de LEC. A probabilidade de indivíduos com LEC pérmio desenvolverem o LES é de 20% (Okon & Werth, 2013; Blake & Daniel, 2019).

O lúpus eritematoso profundus (LEP) ou lúpus eritematoso paniculite caracteriza-se pela presença de infiltrados subcutâneos que se manifestam como lesões nodulares (Fig. 2G). As lesões ocorrem na região deltoideana, malar, glúteos, tórax, braços, testa e mãos. As lesões deste tipo de LEC pode ocorrer em simultâneo com as lesões de LED e estima-se que aproximadamente 50% de indivíduos com paniculite pode desenvolver LES (Castrillón & Murrell, 2017; Blake & Daniel, 2019)

O lúpus eritematoso tumidus (LET), uma das variantes mais fotossensíveis, caracteriza-se pela formação de lesões urticariformes edematosas (2.H) que se localizam em algumas regiões da cabeça, face, pescoço e tronco. Embora o LET seja considerado um tipo de LEC específico, as lesões que o caracterizam não representam a dermatite de interface. Devido a essa particularidade, algumas literaturas classificam o LET como LEC Intermitente, uma outra variante de LEC. Apenas 10 % de indivíduos com LET apresentam ANA positivo e a probabilidade de desenvolverem para a doença sistémica é baixa (Kuhn et al, 2015; Blake & Daniel, 2019).

Lúpus eritematoso cutâneo não específico

As manifestações cutâneas do Lúpus eritematoso não específicas caracterizam-se pela presença de lesões vasculares da pele que são frequentes no LES, tais como: síndrome de Raynaud, vasculite leucocitoclástica, livedo reticularis e telangiectasias periungueais (Okon & Werth, 2013).

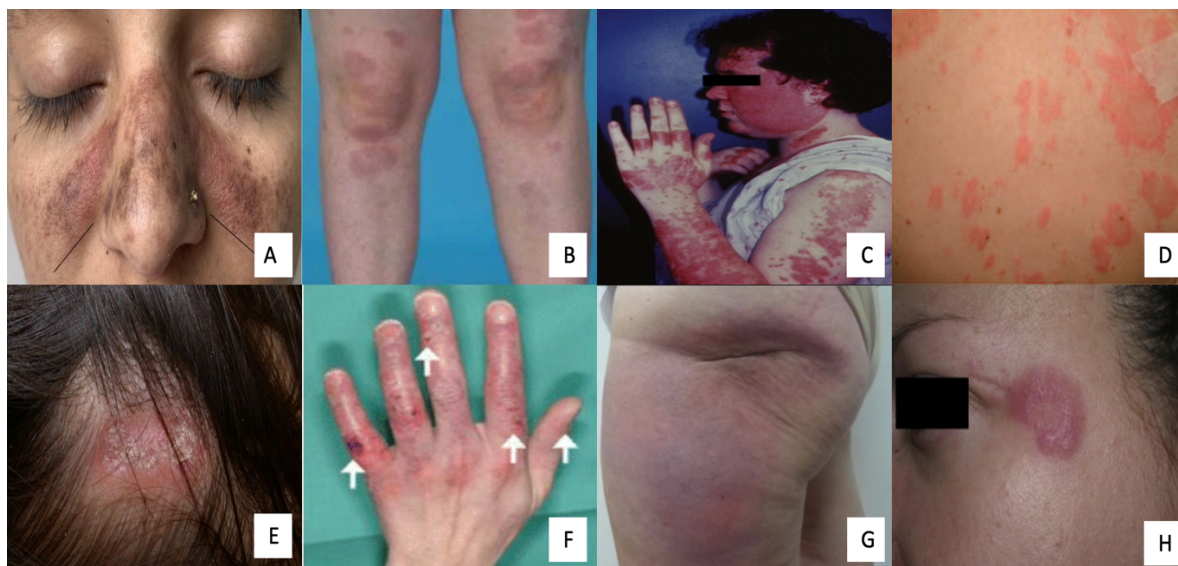


Figura 2. Lesões cutâneas do lúpus eritematoso: A) eritema malar, B) exantema maculopapular, C) papuloescamosa, D) anular, E) placas eritematosas discoides; F) placas purpúricas; G) lesões nodulares de LEP; H) lesões urticariformes edematosas de LET (adaptado de Kuhn et al, 2007; Hedrich et al, 2008; Chiewchengchol et al, 2015; Castrillón & Murrell, 2017; Kumar et al, 2019).

4.2 Sistema muscular e esquelético

Os sintomas musculoesqueléticos atingem 53 a 95 % de indivíduos com LES e afetam de forma considerável a mobilidade e a atividade física (Grossman, 2009; Di Matteo et al, 2021). Podem ocorrer nos períodos de surto e/ou de remissão da doença e traduzem-se por acometimento articular, muscular e esquelético (Grossman, 2009; Bello et al, 2022).

Envolvimento articular

A funcionalidade das articulações em pacientes com LES pode ser prejudicada de forma leve, moderada ou grave, ou seja, pode variar entre a ocorrência de uma artralgia leve e a ocorrência da incapacidade funcional devido à artrite erosiva (figura 3) (Di Matteo et al, 2021).

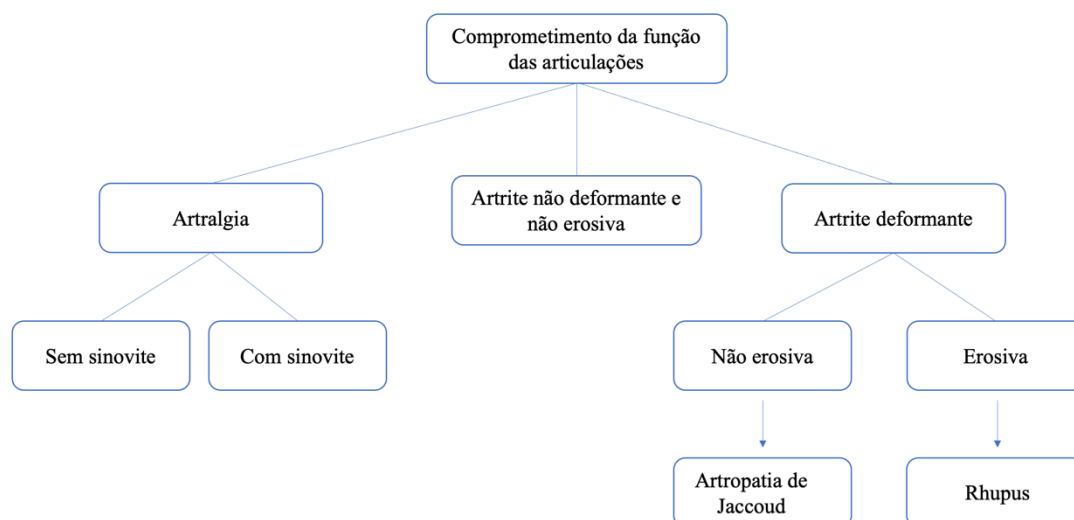


Figura 3. Alterações clínicas das articulações associadas ao LES (baseado nas informações de Di Matteo et al, 2021).

A artralgia caracteriza-se pela dor articular persistente, transitória ou migratória e que pode apresentar-se na forma de poliartrite simétrica. Manifesta-se preferencialmente nas articulações das mãos, punhos e joelhos, podendo estar associado a rigidez matinal com leve inchaço. Atinge 90% de indivíduos com LES e a partir de exames de ultrassonografia é possível identificar a presença ou ausência de sinovite (Ceccarelli e al, 2017; Di Matteo et al, 2021).

Artrite associado ao LES pode ser classificado como artrite não deformante e não erosiva ou como artrite deformante (erosiva e não erosiva). A artrite não deformante e não erosiva ocorre com mais frequência e em alguns casos pode ser acompanhado de sinovite e tenossinovite. Esta forma de artrite afeta 85 % dos indivíduos e manifesta-se de forma simétrica em pequenas articulações (Grossman, 2009; Di Matteo et al, 2021).

A artrite deformante desenvolve-se ocasionalmente e pode ser não erosiva ou erosiva. A artrite deformante não erosiva no LES apresenta-se na forma de artropatia Jaccoud (Fig. 4A), uma condição que se caracteriza por artropatia redutível devido à frouxidão capsular e que afeta as articulações das mãos e dos pés. A percentagem de indivíduos com LES que pode ser afetado por esse tipo de artrite varia entre 3 e 13 %. Quanto a artrite deformante e erosiva, esta apresenta-se na forma de Rhusus (Fig. 4B), uma condição clínica que também é característico de artrite reumatoide e que se manifesta na forma de poliartrite simétrica (Grossman, 2009; Ceccarelli e al, 2017; Solis et al, 2017).

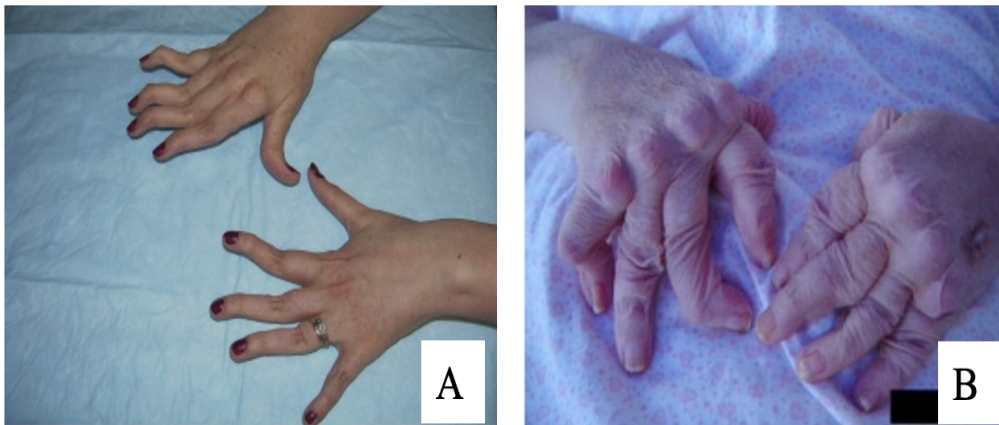


Figura 4. Artrite deformante não erosiva – artropatia de Jaccoud (A) e artrite deformante erosiva – artropatia de Rhupeus (B) (adaptado de Grossman, 2009 e Pipili, Sfrizeri, & Cholongitas 2008).

Envolvimento muscular

A sensibilidade muscular e a mialgia (dor muscular) difusa são sintomas identificados em 80 % de indivíduos com LES e são característicos na fase de surto da doença. Sintomas mais graves como a miosite inflamatória também foram identificados em aproximadamente 16% dos indivíduos; estudos realizados têm demonstrado que indivíduos com LES com miosite estão mais propensos a desenvolverem alopecia, úlceras orais e artrite erosiva (Bitencourt et al, 2020; Di Matteo et al, 2021).

Envolvimento ósseo

O envolvimento ósseo no LES está associado ao desenvolvimento da osteonecrose, osteoporose e osteomielite (Di Matteo et al, 2021; Rella et al, 2022).

A osteonecrose ou necrose avascular, caracteriza-se pela morte de um segmento ósseo devido ao suprimento sanguíneo insuficiente o que contribui para o dano articular permanente. A prevalência desta manifestação varia entre 4 e 15 % dos indivíduos com LES, atingindo principalmente a região da anca e dos joelhos (Di Matteo et al, 2021; Rella et al, 2022).

A osteoporose corresponde à perda da massa óssea o que conseqüentemente provoca o aumento o risco de fratura óssea. Segundo estudos recentes, probabilidade de indivíduos

com LES desenvolverem a osteoporose varia entre 1,4 e 68,7 % (Di Matteo et al, 2021; Rella et al, 2022).

A osteomielite é uma infecção dos ossos de acontecimento raro a nível populacional, mas que se considera ser prevalente na patologia de LES e que tem como alvos indivíduos pertencentes a faixa etária jovem. Atinge principalmente a tíbia e o fémur, associa-se à presença de febre, dores musculoesqueléticas, bacteremia e feridas mal cicatrizadas (Di Matteo et al, 2021; Rella et al, 2022).

4.3 Doença renal

O envolvimento renal é frequente na patologia de LES, aflige 50 % dos indivíduos apresentando maior propensão em indivíduos de sexo masculino, em afrodescendentes e hispânicos. As alterações renais associadas a essa doença revertem-se na ocorrência da nefrite lúpica (Borchers et al, 2012; Fava & Petri, 2019).

A nefrite lúpica define-se por uma inflamação glomerular mediada por autoanticorpos e que pode ser ditada pela suscetibilidade genética. É uma das manifestações mais graves desta patologia uma vez que constitui uma das suas principais causas de mortalidade e morbidade. Suspeita-se da doença renal quando há uma alteração no exame de urina em que se verifica que há proteinúria e se relaciona com a nefrite lúpica quando os níveis deste parâmetro se encontram acima de 500 mg/24 h. Para além da proteinúria, outros sintomas podem ser observados assim como o aumento da pressão arterial, lesões de LEC, febre, dores musculares e articulares (Fava & Petri, 2019; Musa, Brent & Qurie, 2021).

Segundo a classificação de Renal Pathology Society/International Society of Nephrology (ou RPS/ISN) existem 6 classes (I a VI) de nefrite lúpica: nefrite lúpica mesangial mínima, nefrite lúpica mesangial proliferativa, nefrite lúpica focal, nefrite lúpica difusa, nefropatia membranosa e nefrite lúpica esclerosante avançada. A diferenciação destas classes é feita através da análise de biópsia que permite avaliar o estado da inflamação (estado ativo ou dano irreversível). O aumento de anticorpos anti-dsDNA está associado a características histológicas de maior risco enquanto a presença de anticorpo-C1q pode prever as crises (Fava & Petri, 2019; Musa et al, 2021).

4.4 Manifestações neurológicas

Os sinais e sintomas que acometem o sistema nervoso central e periférico é frequente no LES e estudos demonstram que pode atingir até 75% de indivíduos com esta patologia. Estes sinais podem manifestar-se de forma leve através de uma cefaleia e/ou distúrbios de humor assim como podem ser fatais (acidente vascular cerebral e/ou mielopatia) (Kakati et al, 2017; Gheorghe et al, 2019).

As manifestações neurológicas do LES que estão identificados na tabela nº1, devem-se a diferentes fatores primários como: presença de alguns anticorpos (anticorpos antifosfolípidos, anticardiolípidicos e anti-ribosomal P), a vasculite cutânea, aterosclerose acelerada; e a fatores secundários como: a trombose arterial, infecções associadas a imunossupressão mediada pela terapia, hipertensão, distúrbio metabólico associado a falência de outros órgãos e a efeitos tóxicos de fármacos usados na terapia (Kakati et al, 2017; Gheorghe et al, 2019).

Tabela 1. Manifestações neurológicas presentes na patologia de LES, os fatores de risco e as consequências associadas (Kakati et al, 2017; Gheorghe et al, 2019)

Manifestações neurológicas	Fatores de risco	Consequências
Disfunção cognitiva (20 a 80%)	Desconhecida	Atividade mental afetada: pensamento abstrato e com julgamento
Acidente vascular cerebral (19 %)	Hiperlipemia Hipertensão anticorpos antifosfolípidos elevados aterosclerose acelerada	Déficit motor e sensitivo Perda de memória Morte
Distúrbio convulsivo (20%)	Hipertensão Distúrbios metabólicos Infeções	Crises generalizadas e parciais
Cefaleia	Desconhecida	
Neuropatia periférica (15 %)	Vasculite Autoanticorpos Distúrbios metabólicos	Lesão de diversos nervos sensitivos e motores

Meningite asséptica (5%)	Desconhecida	Pode afetar vários órgãos
Transtorno de ansiedade (37%)	Fatores psicossociais Níveis elevados de algumas citocinas	
Distúrbio do movimento	Desconhecida	Coreia
Depressão (25%)	Fatores psicossociais Níveis elevados de algumas citocinas	
Psicose	Administração de fármacos	Delírios Alucinações

4.5 Manifestações cardiopulmonares

A função de diferentes componentes do sistema cardiovascular e do sistema respiratório podem ser afetados pela patologia de LES. A percentagem de indivíduos que desenvolvem as manifestações cardiovasculares e manifestações pulmonares é de 50 %, sendo que o envolvimento cardiovascular pode conduzir à morte (Cojocarú et al, 2011; Mittoo & Fell, 2014; Kreps, Paltoo & McFarlane, 2018).

As manifestações cardiovasculares resultam na ocorrência da pancardite, que corresponde à inflamação dos seguintes componentes do coração: pericárdio, miocárdio e endocárdio. A pericardite (inflamação do pericárdio) é a manifestação cardiovascular mais comum, em que uma das sintomatologias é a dor torácica posicional que muitas vezes pode ser acometido de derrame pericárdio. A miocardite (inflamação do miocárdio), não é tão comum, mas pode provocar arritmias, disfunção ventricular, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca. Uma outra manifestação associada ao miocárdio, é o infarto miocárdio que é até nove vezes maior em pacientes com LES do que na população saudável. A endocardite (inflamação do endocárdio) ocorre sob a forma de endocardite de Libman-Sacks e outros fenómenos como a vasculite de artéria coronária e aterosclerose acelerada também foram descritos e identificados (Cojocarú et al, 2011; Mittoo & Fell, 2014; Kreps et al 2018).

As manifestações pulmonares em indivíduos com LES envolvem os seguintes componentes do sistema respiratório: as vias aéreas, o parênquima, a pleura e os vasos. Uma das manifestações mais comum é a pleurite (inflamação da pleura) com dor torácica pleurítica que pode ocorrer com ou sem derrame pleural; o envolvimento do parênquima está associado à ocorrência da pneumonite lúpica e à doença pulmonar intersticial lúpica crônica a nível vascular pode ocorrer hemorragia alveolar difusa, doença tromboembólica e hipertensão pulmonar (Cojocarú et al, 2011; Mittoo & Fell, 2014)

4.6 Manifestações gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais abrangem 40 % de indivíduos com LES e são provocadas pelos efeitos adversos de fármacos, pela exposição a infecções bacterianas e virais e por causas subjacentes ao LES (Cojocarú et al 2011; Massarotti et al, 2020)

Os sinais do envolvimento gastrointestinal desta patologia é a dor abdominal (que dá indicação de doença ativa), náuseas, dispepsia e em certas situações diarreia. Vários órgãos podem ser afetados, nomeadamente: esófago, estômago, pâncreas, duodeno, artéria mesentérica e os intestinos. As manifestações observadas são: úlcera péptica, pancreatite, vasculite mesentérica e infarto intestinal (Fawzy et al, 2016; Massarotti et al, 2020).

4.7 Manifestações hematológicas

As manifestações hematológicas são importantes para o prognóstico e para avaliação do curso da doença. No LES estas manifestações associam-se à atividade da doença uma vez que os processos pro-inflamatórios podem interferir na função da medula óssea e prejudicar a sobrevivência das células no sangue periférico, o que pode resultar nos seguintes fenómenos: anemia hemolítica autoimune, leucopenia e trombocitopenia (Bashal, 2013; Miranda-Hernández et al 2017).

A anemia hemolítica, ocorre em 5 a 28% de indivíduos com LES, caracteriza-se pelo aumento da contagem de reticulócitos e se associa às manifestações mais graves do LES, como o envolvimento renal, a serosite e a ocorrência de convulsões. Neste tipo de anemia são detetados níveis alterados de marcadores de hemólise, nomeadamente níveis

diminuídos da haptoglobina e níveis aumentados da bilirrubina indireta (Bashal,2013; Miranda-Hernández et al, 2017).

A leucopenia ocorre em 86 % dos indivíduos e deve-se principalmente à linfopenia e/ou neutropenia, sendo a primeira mais prevalente. Em pacientes com LES, os leucócitos podem se tornar suscetíveis à lise celular (mediada pelo complemento) pela deficiência de proteínas reguladoras do complemento (Bashal, 2013; Fayyaz et al 2015; Miranda-Hernández et al, 2017).

A trombocitopenia, apresenta uma prevalência de 7 a 30 %, e a sua patogênese em pacientes com LES é provocada pelo aumento da destruição das plaquetas no sangue periférico e pela presença de anticorpos antiplaquetários e anticorpos antitrombopoietina. A púrpura trombocitopénica idiopática, uma condição patológica cujo as plaquetas são destruídas por autoanticorpos, pode ser subjacente ou anteceder ao LES por meses ou anos e pode atingir até 16% dos indivíduos com LES (Bashal, 2013; Fayyaz, et al, 2015; Miranda-Hernández et al, 2017).

Para além dos fenómenos anteriormente mencionados, durante a doença ativa outro parâmetro hematológico, considerado marcador inflamatório pode estar alterado como a velocidade de sedimentação (Bashal, F., 2013).

5. Diagnóstico do LES

5.1 Critérios de diagnóstico

O diagnóstico da patologia de LES é realizado com base nas manifestações clínicas e nos exames laboratoriais ao sangue e à urina. É um processo desafiador uma vez que esta doença apresenta variabilidade de expressão e muitas vezes os sinais e sintomas assemelham-se a outras doenças. Durante vários anos foram desenvolvidos alguns critérios para o diagnóstico de LES de forma a serem úteis para trabalhos de investigação, alguns acabaram por ter maior aceitação e têm sido úteis para o diagnóstico clínico. Destes destacam-se os critérios de classificação de American College of Rheumatology (ACR) 1997, de Systemic International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 e European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/ ACR de 2019 (Kuhn et al 2015; Huang et al, 2022).

Os critérios de ACR foram implementados em 1971, revistos em 1982 e posteriormente modificados em 1997 e o diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos quatro dos onze critérios de classificação: quatro das manifestações cutâneas, artrite, alteração renal, alterações neurológicas, serosite, alterações de parâmetros laboratoriais hematológicos e duas alterações imunológicas (ANA positivo e um dos outros anticorpos) (Kuhn et al 2015; Huang et al, 2022).

Os critérios de SLICC surgiram em 2012 com o objetivo de melhorar algumas questões relativamente à aplicação dos critérios de ACR ao incluir outros sintomas de LES; ao considerar pacientes com LES clinicamente classificados e que não apresentam alterações imunológicas; ao incluir a confirmação da nefrite por biopsia na presença de autoanticorpos lúpicos e ao considerar a quantificação de proteína na urina como um dos parâmetros de diagnóstico. Assim como é demonstrado na tabela 2, o diagnóstico de LES segundo SLICC baseia-se em quatro dos dezassete critérios, o que inclui a obrigatoriamente a existência de pelo menos uma das manifestações clínicas e um parâmetro laboratorial imunológico positivo (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anticorpos antifosfolípidos, hipocomplementemia e teste de Coombs direto). Os critérios SLICC são considerados mais sensíveis para o diagnóstico precoce da doença (Kuhn et al 2015; Huang et al, 2022).

Quanto aos critérios de EULAR/ACR de 2019, também representados na tabela 2, considera-se que um indivíduo tem LES se apresentar ANA positivo com fator de diluição igual ou superior a 80 ($\geq 1:80$), seguido de 7 domínios clínicos (manifestações constitucionais, mucocutâneas, musculoesqueléticas, renal, neuropsiquiátrico, seroso (cardiopulmonares) e hematológicas) e 3 imunológicos (anticorpos antifosfolípidos, proteínas do complemento e anticorpos específicos do LES) (Aringer, et al., 2019; Wallace & Gladman, 2020).

Existem indivíduos que não preenchem os critérios de classificação de LES por apresentarem um número insuficiente de sinais da doença dos critérios (de ACR ou SLICC) ou por apresentarem manifestações que não estão presentes nestes critérios. No entanto, clinicamente são tratados de igual forma que os indivíduos que preenchem esses requisitos porque com o tempo outros sinais da doença podem vir a manifestarem-se. Aos indivíduos que apresentam dois a três critérios juntamente com pelo menos uma outra característica não específica do LES, são denominados de “Prováveis pacientes LES” enquanto aqueles que apresentam apenas um critério juntamente com pelo menos uma outra característica não específica do LES são designados de “Possíveis pacientes LES” (Wallace & Gladman, 2020).

Tabela 2. Critérios de classificação do LES, EULAR/ACR e SLICC ((Kuhn et al 2015; Huang et al, 2022).

Tipo de manifestações / alterações	Critérios de EULAR/ACR	Critérios de SLICC
Constitucional	Febre	
Cutâneas /mucocutâneas	Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	Lúpus cutâneo agudo
	Lúpus cutâneo agudo	Lúpus cutâneo crônico
	Alopecia não cicatricial	Alopecia não cicatricial
	Úlcera oral	Úlcera oral e nasal
Musculoesqueléticas	Sinovite	Sinovite
	Sensibilidade articular	Sensibilidade articular
Renal	Alteração da função renal	Alteração da função renal
Cardiopulmonares (serosite)	Derrame pericárdio/pleural	Pleurite
	Pericardite aguda	Pericardite
Neurológicas	Psicose	Convulsões
	Delírios	Psicose
		Neuropatia periférica
		Mononeurite múltipla
		Mielite
Hematológicas	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
	Leucopenia / Linfopenia	Leucopenia / Linfopenia
	Trombocitopenia	Trombocitopenia
Imunológicas	ANA	ANA
	Anti-dsDNA	Anti-dsDNA
	Anti-Sm	Anti-Sm
	Antifosfolípidos	Antifosfolípidos
	Baixo nível de complementos	Baixo nível de complementos
		Teste de coombs direto

5.2 Diagnóstico laboratorial

Os exames laboratoriais são muito importantes para a avaliação de um paciente com suspeita de doença autoimune. Os resultados podem confirmar o diagnóstico, estimar a gravidade da doença, avaliar o prognóstico e monitorizar a atividade da doença. Para o diagnóstico laboratorial são realizados os seguintes exames: hemograma completo, urianálise, avaliação de certos parâmetros bioquímicos e quantificação de anticorpos específicos do LES.

5.2.1 Hemograma completo

O hemograma permite avaliar de forma qualitativa e/ou quantitativa as células do sangue (eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas), permite medir outros parâmetros associados a essas células (hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média e RDW) e quantificar a hemoglobina. Nos indivíduos que apresentam os primeiros sintomas da doença e que ainda não estão a ser tratados, pode ocorrer uma diminuição significativa da concentração destas células, podendo ocorrer fenómenos como a anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia assim como já foi referido anteriormente (Velo-García, Castro, & Isenberg, 2016).

A anemia caracteriza-se por valores de hemoglobina abaixo do valor mínimo de referência que é 12g/dl para as mulheres e 13,5 g/dl para os homens. Em pacientes com LES predomina a anemia hemolítica (anemia normócítica normocrômica/ hipocrômica, com valores normais de ferritina e reticulócitos aumentados (Velo-García, Castro, & Isenberg, 2016; Wallace & Gladman, 2020)

A leucopenia caracteriza por valores abaixo de $4 \times 10^9/L$ e a interpretação clínica destes valores é a associação com a atividade da doença. A linfopenia deve ser considerada quando a contagem de linfócitos for inferior a $1 \times 10^9/L$ e a neutropenia quando a contagem de neutrófilos for inferior a $1,5 \times 10^9/L$ (Levine & Erkan, 2011; Wallace & Gladman, 2020).

A trombocitopenia em pacientes com LES, pode ser crónica ou estar associada à atividade aguda da doença. O limite mínimo de referência para a contagem de plaquetas varia entre

$100 \times 10^9/L$ e $150 \times 10^9/L$, no entanto os critérios de diagnóstico consideram valores de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ para pacientes com LES (Levine & Erkan, 2011; Wallace & Gladman, 2020).

5.2.2 Marcadores da função renal

A análise à urina é um método não invasivo que permite detetar alterações do funcionamento dos rins através da quantificação de proteínas e de hemácias. Níveis anormais de proteínas na urina designa-se por proteinúria e níveis anormais de hemácias por hematúria (Morell, Pérez-Cózar & Marañón, 2021).

Os exames realizados a partir da urina para a avaliação da função renal em pacientes com LES são: a quantificação de proteinúria e a determinação da razão entre a proteína e creatinina. Segundo o critério de classificação EULAR/ACR considera-se como alteração da função renal quando há proteinúria na urina de 24h ou quando a razão proteína/creatinina for superior a 0,5 g/ 24h enquanto SLICC considera razão proteína/creatinina ou urina de 24 horas com valor igual a 0,5 g/ 24h. Quando ocorre alteração destes parâmetros suspeita-se de doença renal e devem ser realizados exames imunológicos e histológicos complementares para se definir a patologia (Wallace & Gladman, 2020; Morell et al., 2021).

5.2.3 Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios são parâmetros biológicos indicadores da ocorrência de processos inflamatórios que podem ser provocados por infeções, doenças autoimunes e entre outras doenças. A proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação (VS) são os parâmetros indicadores de inflamação (Wang et al, 2019; Aringer, 2020).

Em pacientes com LES, contrariamente com o que acontece com outras doenças autoimunes, os valores de PCR não se encontram significativamente aumentados. Estudos demonstram que em pacientes com LES, a PCR só se encontra significativamente aumentado quando se está na presença de uma infeção. A VS apresenta valores aumentados (>15 mm para mulheres e > 20 mm para homens) quando a patologia de LES se encontra ativa. Em casos de infeção nestes pacientes a VS também apresenta

valores aumentados, mas proporcionalmente mais baixos que os valores de PCR (Wang et al, 2019; Aringer, 2020).

5.2.4 Marcadores Imunológicos

Os marcadores imunológicos da patologia de LES são os autoanticorpos e as proteínas do complemento que são característicos da doença.

- **Determinação de anticorpos**

ANA

Os anticorpos antinucleares (ANA) são biomarcadores importantes para o diagnóstico do LES. A quantificação de autoanticorpos ANA por imunofluorescência é um teste de screening uma vez que o teste de ANA positivo é considerado critério de entrada, mas para o diagnóstico de LES considera-se o fator de diluição superior a 80 (1:80) porque apresenta uma elevada sensibilidade (de 98%). Os anticorpos ANA não são exclusivos da patologia de LES, podendo estar presente em outras doenças autoimunes ou outros grupos de doença; por isso quando o teste de ANA é positivo deve se realizar a pesquisa de outros autoanticorpos que são específicos tais como : anti-dsDNA, anti Smith, anti-Ro/SSA, anti- La/SSB e anti-RNP (Pisetsky, Bossuyt & Meroni, 2019; Yu, Nagafuchi & Fujio, 2021).

A determinação destes anticorpos (anti-ENAS) pode ser realizado através de diversos métodos como: ensaio enzimático de imunoabsorção (ELISA), quimioluminescência, fluoroimunoenzimático (FEIA), multiplex e immunoblotting. Os títulos de anticorpos podem flutuar com a atividade da doença e com administração de fármacos para o tratamento.

Anti-dsDNA,

Anti-dsDNA

Os anticorpos Anti-dsDNA (anticorpos de DNA de cadeia dupla), são anticorpos que se ligam diretamente à molécula de DNA. São altamente específicos para o LES, observados em testes positivos em cerca de 70% dos indivíduos com LES. A monitorização destes

anticorpos é importante porque os níveis variam com a atividade da doença e valores mais elevados (altos títulos) são indicadores de doença ativa. Esses anticorpos estão envolvidos nas lesões dos rins, do cérebro e da pele (Yu et al, 2021; Orme et al, 2022).

Anti-Sm

Os anticorpos anti-Sm (anticorpo Smith), apresentam afinidade para um complexo de pequenas partículas composta por proteínas e pela molécula de RNA designada por ribonucleoproteína nuclear (snRNP). São altamente específicos para o LES, sendo que 30% dos indivíduos com LES testam positivo para estes anticorpos. Contrariamente ao que acontece com os anti-dsDNA, não há variação de títulos/valores dos anti-Sm entre os períodos de doença ativa e não ativa, para além disso não se relacionam com manifestações clínicas específicas, são característicos do LES e não são identificados em outras patologias e/ou em indivíduos saudáveis (Ahn et al, 2019; Yu et al, 2021).

Anti-Ro/SSA

Os anticorpos anti-Ro/SSA apresentam afinidade para a proteína citoplasmática Ro 52 e para a proteína nuclear Ro 60. São identificados em 30 % dos indivíduos com LES e podem também ser detetados em indivíduos que apresentam outras patologias. Mulheres grávidas com anticorpos anti-Ro/SSA apresentam risco elevado de terem um filho com síndrome de lúpus neonatal. Os anticorpos Ro/SSA associam-se a manifestações cutâneas, distúrbios hematológicos (anemia, leucopenia e trombocitopenia), bloqueio auriculoventricular e bloqueio cardíaco congénito (Yoshimi et al,2012; Bloch,2017).

Anti- La/SSB

Anti-La/SSB são anticorpos que ao apresentarem afinidade com uma fosfoproteína nuclear que forma um complexo com a proteína Ro. Apenas 13% de indivíduos com LES testam positivo para estes anticorpos. Assim como os anti-Ro/SSA, podem ser detetados em indivíduos com outras patologias autoimunes ou não autoimunes. As manifestações clínicas com quais se relacionam são: as cutâneas e as musculoesqueléticas (Bloch,2017; Novak et al, 2017).

Anti- anti-RNP

Anti-RNP são anticorpos que apresentam afinidade com ribonucleoproteínas. Estes anticorpos são comuns em pacientes com LES (atinge 25 -50% dos indivíduos), mas não são específicos uma vez que também se manifestam em outras doenças do tecido conjuntivo. No LES, estes anticorpos não se associam a manifestações específicas, exceto quando se trata do fenômeno de Raynaud (Migliorini et al,2005).

- **Determinação de fatores de complemento**

Os níveis plasmáticos de proteínas de complemento C3, C4 e CH50 (complemento hemolítico total) podem ser afetados em indivíduos com LES devido a fatores genéticos e o seu envolvimento na resposta inflamatória. As proteínas C3 e C4 fazem parte de critérios imunológicos de EULAR/ACR e SLICC enquanto o CH50 apenas faz parte de SLICC (Wallace & Gladman, 2020; Weinstein, Alexander & Zack, 2021).

Os níveis séricos/plasmáticos abaixo do valor mínimo de referência das proteínas do complemento já foram identificados em 54% de indivíduos com a doença ativa. Os níveis de complemento por si só apresentam utilidade de diagnóstico limitada por isso é necessário ser avaliado juntamente com outros parâmetros e/ou biomarcadores característicos do LES (Weinstein, Alexander & Zack, 2021).

6. Conclusão

O LES é uma doença autoimune cuja etiologia não é totalmente conhecida, contudo vários estudos realizados têm comprovado que a desregulação de mecanismos apoptóticos juntamente com fatores genéticos, hormonais e ambientais contribuem para o desenvolvimento de fenómenos fisiológicos que a desencadeiam.

Esta patologia apresenta um padrão multissistémico, o que significa que as suas manifestações clínicas são observadas em diferentes sistemas de órgãos e podem apresentar diferentes graus de gravidade. Devido à grande diversidade de manifestações clínicas, o facto de indivíduos com essa mesma patologia poderem apresentar manifestações distintas e muitas das manifestações não serem exclusivas do LES, o processo de diagnóstico torna-se muitas das vezes difícil. O desenvolvimento de critérios de classificação foi fundamental para que o diagnóstico do LES fosse mais preciso e com o aumento de trabalhos de investigação tem sido possível a atualização e a melhoria destes critérios. O diagnóstico do LES consiste numa sinergia entre as manifestações clínicas e os exames laboratoriais que são biomarcadores desta patologia.

Embora não tenha sido o foco deste trabalho é importante salientar que o tratamento e o controlo desta patologia só são possíveis através da utilização de medicamentos como corticoides, hidroxiquina e entre outros. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) até aos anos 50 os pacientes com LES apresentavam uma taxa de sobrevivência de 50% e hoje essa taxa é de 95% (Wang et al, 2015). Isso tudo apenas foi possível através da especificação das manifestações clínicas (sinais e sintomas frequentes) e realização de meios complementares de diagnóstico nomeadamente exames laboratoriais específicos, que permitem definir o diagnóstico precoce, facilitando assim instituir a terapêutica adequada e precoce.

Durante a pesquisa e consulta de diferentes literaturas constatou-se que a patologia de LES predominantemente nos indivíduos de sexo feminino e afrodescendentes o que torna interessante a importância da investigação considerando a melhoria de atitude e de abordagem a nível mundial sobretudo nos países africanos com carência no campo da investigação e de certas técnicas laboratoriais que são fundamentais para complementar o diagnóstico do LES.

7. Bibliografia

- Ahn, S. S., Jung, S. M., Yoo, J., Lee, S. W., Song, J. J., & Park, Y. B. (2019). Anti-Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*, *39*(11), 1937-1944.
<https://doi.org/10.1007/s00296-019-04445-y>
- Aringer, M. (2020). Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*, *110*, 102374.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102374>
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., Lerstrøm, K., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *71*(9), 1400–1412.
<https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Aringer, M., & Petri, M. (2020). New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, *32*(6), 590–596.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000740>
- Bashal, F. (2013). Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Open Rheumatology Journal*, *7*, 87-95.
<https://doi.org/10.2174/1874312901307010087>
- Bello, N., Birt, J. A., Workman, J., Zhou, X., Ross-Terres, J. A., & Petri, M. (2022). Treatment Patterns and Clinical Characteristics of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Musculoskeletal Symptoms: A Retrospective, Observational Study. *Advances in Therapy*, *39*, 3131-3145.
<https://doi.org/10.1007/s12325-022-02148-8>

- Bitencourt, N., Solow, E. B., Wright, T., & Bermas, B. L. (2020). Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 29(7), 776-781.
<https://doi.org/10.1177/0961203320918021>
- Blake, S. C., & Daniel, B. S. (2019). Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. *International Journal of Women's Dermatology*, 5(5), 320-329
<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.07.004>
- Bloch, D. B. (2017). The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen-antibody systems. *Up To Date*.
- Bolouri, N., Akhtari, M., Farhadi, E., Mansouri, R., Faezi, S. T., Jamshidi, A., & Mahmoudi, M. (2022). Role of the innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Inflammation Research*, 71, 537-554.
<https://doi.org/10.1007/s00011-022-01554-6>
- Borchers, A. T., Leibushor, N., Naguwa, S. M., Cheema, G. S., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2012). Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmunity reviews*, 12 (2), 174-194.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.018>
- Castrillón, M. A., & Murrell, D. F. (2017). Lupus profundus limited to a site of trauma: Case report and review of the literature. *International journal of women's dermatology*, 3 (2), 117–120.
<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.03.002>
- Ceccarelli, F., Massaro, L., Perricone, C., Pendolino, M., Cipriano, E., Truglia, S., Miranda, F., Spinelli, F. R., Alessandri, C., Valesini, G., & Conti, F. (2017). Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: clinical, laboratory and ultrasonographic features. *Clinical and experimental rheumatology*, 35(4), 674–677.
- Chiewchengchol, D., Murphy, R., Edwards, S. W., & Beresford, M. W. (2015). Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatric Rheumatology*, 13(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-1>

Bibliografia

- Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., & Vrabie, C. D. (2011). Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica*, 6(4), 330–336.
- Demirkaya, E., Sahin, S., Romano, M., Zhou, Q., & Aksentijevich, I. (2020). New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 712.
<https://doi.org/10.3390/jcm9030712>
- Di Matteo, A., Smerilli, G., Cipolletta, E., Salaffi, F., De Angelis, R., Di Carlo, M., Grassi, W. (2021). Imaging of Joint and Soft Tissue Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Current rheumatology reports*, 23(9), 73.
<https://doi.org/10.1007/s11926-021-01040-8>
- Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- Fawzy, M., Edrees, A., Okasha, H., El Ashmaui, A., & Ragab, G. (2016). Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25(13), 1456-1462.
<https://doi.org/10.1177/0961203316642308>
- Fayyaz, A., Igoe, A., Kurien, B. T., Danda, D., James, J. A., Stafford, H. A., & Scofield, R. H. (2015). Haematological manifestations of lupus. *Lupus science & medicine*, 2 (1), 1-18.
<https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078>
- Fortuna, G., & Brennan, M.T. (2013). Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dental Clinics*, 57(4), 631-655.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.003>

Gatto, M., Zen, M., Ghirardello, A., Bettio, S., Bassi, N., Iaccarino, L., Punzi, L., & Doria, A. (2013). Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmunity reviews*, 12(4), 523-536.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.003>

Gergianaki, I., Bortoluzzi, A., & Bertias, G. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 188-205.

<https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004>

Gheorghe, G., Ceobanu, G., Ilie, M., Stanescu, A.M.A., Bratu, O.G., & Diaconu, C.C. (2019). Gastrointestinal and neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arch Balk Med Union*, 54(3), 555-560. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.3.23>

Grossman, J. M. (2009). Lupus arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 23(4), 495-506.

<https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.04.003>

He, Y., & Sawalha, A. H. (2018). Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Current opinion in rheumatology*, 30(5), 490–497.

<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522>

Hedrich, C. M., Fiebig, B., Hauck, F. H., Sallmann, S., Hahn, G., Pfeiffer, C., & Gahr, M. (2008). Chilblain lupus erythematosus—a review of literature. *Clinical rheumatology*, 27(8), 949-954.

<https://doi.org/10.1007/s10067-008-0942-9>

Huang, X., Zhang, Q., Zhang, H., & Lu, Q. (2022). A Contemporary Update on the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 1-19.

<https://doi.org/10.1007/s12016-021-08917-7>

Jung, J. Y., & Suh, C. H. (2017). Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *The Korean journal of internal medicine*, 32(3), 429–438.

<https://doi.org/10.3904/kjim.2016.234>

Junker, F., Gordon, J., & Qureshi, O. (2020). Fc gamma receptors and their role in antigen uptake, presentation, and T cell activation. *Frontiers in Immunology*, 11, 1-13.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01393>

Kakati, S., Barman, B., Ahmed, S. U., & Hussain, M. (2017). Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(1),5-9.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23773.9280>

Khan W. A. (2019). 16 α -Hydroxyestrone induced adduct generate high affinity autoantibodies in SLE. *Advances in medical sciences*, 64(1), 72–78.

<https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.11.002>

Khan, W. A., Uddin, M., Khan, M. W. A., & Chhabra, H. S. (2009). Catecholoestrogens: possible role in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 48(11), 1345-1351.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep168>

Khan, D., & Ansar Ahmed, S. (2016). The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*, 6, 1-8.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00635>

Konstantinov, N. K., & Pearson, D. R. (2020). Systemic Lupus Erythematosus: Considerations in Diagnosis and Management for the Inpatient Dermatologist. *Current Dermatology Reports*, 9(4), 220-230.

<https://doi.org/10.1007/s13671-020-00312-3>

Kreps, A., Paltoo, K., & McFarlane, I. (2018). Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature. *American journal of medical case reports*, 6(9), 180–183.

<https://doi.org/10.12691/ajmcr-6-9-3>

- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H. J., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(25), 423–432. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
- Kuhn, A., Sticherling, M., & Bonsmann, G. (2007). Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5(12), 1124-1137. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06554.x>
- Kumar, R. R., Jha, S., Dhooria, A., & Dhir, V. (2019). Butterfly rash: hallmark of lupus. *QJM: An International Journal of Medicine*, 112(11), 877. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz091>
- Kurien, B. T., & Scofield, R. H. (2006). Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of immunology*, 64(3), 227-235. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2006.01819.x>
- Levine, A. B., & Erkan, D. (2011). Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Current rheumatology reports*, 13(4), 291-299. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0179-5>
- Maidhof, W., & Hilas, O. (2012). Lupus: an overview of the disease and management options. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(4), 240
- Mahajan, A., Herrmann, M., & Muñoz, L. E. (2016). Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Frontiers in immunology*, 7, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00035>
- Mak, A., & Tay, S.H. (2014). Environmental factors, toxicants, and systemic lupus erythematosus. *International journal of molecular sciences*, 15(9), 16043-16056. <https://doi.org/10.3390/ijms150916043>

Bibliografía

- Massarotti, E.M., Schur, P.H., Pisetsky, D.S., & Romain, P.L. (2020). Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA*.
- Migliorini, P., Baldini, C., Rocchi, V., & Bombardieri, S. (2005). Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*, 38(1), 47-54.
<https://doi.org/10.1080/08916930400022715>
- Miranda-Hernández, D., Cruz-Reyes, C., Monsebaiz-Mora, C., Gómez-Bañuelos, E., Ángeles, U., Jara, L.J., & Saavedra, M.Á. (2017). Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*, 26(6), 640-645.
<https://doi.org/10.1177/0961203316672926>
- Mittoo, S., & Fell, C.D. (2014). Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 35(2), 249–254.
<https://doi.org/110.1055/s-0034-1371537>
- Moulton, V. R., Suarez-Fueyo, A., Meidan, E., Li, H., Mizui, M., & Tsokos, G.C. (2017). Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in molecular medicine*, 23(7), 615–635.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.05.006>
- Morell, M., Pérez-Cózar, F., & Marañón, C. (2021). Immune-related urine biomarkers for the diagnosis of lupus nephritis. *International journal of molecular sciences*, 22 (13), 3-18.
<https://doi.org/10.3390/ijms22137143>
- Musa, R., Brent, L. H., & Qurie, A. (2021). Lupus Nephritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Namjou, B., Kim-Howard, X., Sun, C., Adler, A., Chung, S. A., Kaufman, K. M., Kelly, J. A., Glenn, S. B., Guthridge, J. M., Scofield, R. H., Kimberly, R. P., Brown, E. E., Alarcón, G. S., Edberg, J. C., Kim, J. H., Choi, J., Ramsey-Goldman, R., Petri, M. A., Reveille, J. D., Vilá, L. M., ... Nath, S. K. (2013). PTPN22 association in systemic lupus

erythematosus (SLE) with respect to individual ancestry and clinical sub-phenotypes. *PloS one*, 8(8), e69404.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069404>

Novak, G. V., Marques, M., Balbi, V., Gormezano, N. W., Kozu, K., Sakamoto, A. P., Pereira, R. M., Terreri, M. T., Magalhães, C. S., Guariento, A., Sallum, A. M., Marini, R., Ferriani, V. P., Barbosa, C. M., de Castro, T. C., Ramos, V. C., Bonfá, E., & Silva, C. A. (2017). Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 16(2), 132–135.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.004>

O'Brien, J. C., & Chong, B. F. (2017). Not just skin deep: systemic disease involvement in patients with cutaneous lupus. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* Elsevier, 18 (2), 69-74.

<https://doi.org/10.1016/j.jisp.2016.09.001>

Okon, L.G., & Werth, V.P. (2013). Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 27(3), 391-404.

<https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.008>

Orme, M. E., Voreck, A., Aksouh, R., & Schreurs, M.W. (2022). Anti-dsDNA Testing Specificity for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The journal of applied laboratory medicine*, 7(1), 221-239. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab146>

Parisis, D., Bernier, C., Chasset, F., & Arnaud, L. (2019). Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity, and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 18(11), 1-10.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102393>

Parks, C. G., & De Roos, A. J. (2014). Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23(6), 527-536.

<https://doi.org/10.1177/0961203313511680>

- Parks, C. G., Santos, A. D. S. E., Barbhaiya, M., & Costenbader, K. H. (2017). Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 31(3), 306-320.
<https://doi.org/10.1007/s00296-018-4091-4>
- Pipili, C., Sfrizeri, A., & Cholongitas, E. (2008). Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *European journal of internal medicine*, 19(7), 482-487.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.01.017>
- Pisetsky, D.S., Bossuyt, X., & Meroni, P.L. (2019). ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmunity reviews*, 18(12), 1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102400>
- Poon, I. K., Lucas, C. D., Rossi, A. G., & Ravichandran, K. S. (2014). Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 166-180.
<https://doi.org/10.1038/nri3607>
- Quaglia, M., Merlotti, G., De Andrea, M., Borgogna, C., & Cantaluppi, V. (2021). Viral infections and systemic lupus erythematosus: New players in an old story. *Viruses*, 13(2), 277.
<https://doi.org/10.3390/v13020277>
- Ramos, P.S., Brown, E.E., Kimberly, R. P., & Langefeld, C.D. (2010). Genetic factors predisposing to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Seminars in nephrology*, 30(2), 164–176.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.01.007>
- Rella, V., Rotondo, C., Altomare, A., Cantatore, F. P., & Corrado, A. (2022). Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 1-15.
<https://doi.org/10.3390/ijms23105804>

- Remmers, E.F., Plenge, R.M., Lee, A. T., Graham, R. R., Hom, G., Behrens, T. W., ... Gregersen, P.K. (2007). STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 357(10), 977–986.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa073003>
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Iaccarino, L., & Doria, A. (2005). Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity*, 38(7), 465-472.
<https://doi.org/10.1080/08916930500285394>
- Shancui-Zheng, Jinping-Zhang, Guoyuan-Lu, Liu, L., & Zhiyong-Deng (2022). Polymorphism in STAT4 Increase the Risk of Systemic Lupus Erythematosus: An Updated Meta-Analysis. *International journal of rheumatology*, 2022, 1-8.
<https://doi.org/10.1155/2022/5565057>
- Solis Cartas, U., Martínez Larrarte, J. P., Prada Hernández, D. M., Gómez Morejón, J. A., Valdés González, J.L., & Molinero Rodríguez, C. (2017). Rhupus syndrome. A rare combination. *Revista Colombiana de Reumatología*, 24(4), 237-241.
<https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2017.05.004>
- Speyer, C. B., & Costenbader, K. H. (2018). Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert review of clinical immunology*, 14(6), 481–487
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1473035>
- Stojan, G., & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Current opinion in rheumatology*, 30(2), 144–150.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- Tizaoui, K., Terrazzino, S., Cargnin, S., Lee, K. H., Gauckler, P., Li, H., Shin, J. I., & Kronbichler, A. (2021). The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(3), 513–522.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.004>
- Tsang-A-Sjoe, M. W., Nagelkerke, S. Q., Bultink, I. E., Geissler, J., Tanck, M. W., Tacke, C. E., Ellis, J. A., Zenz, W., Bijl, M., Berden, J. H., de Leeuw, K., Derksen, R. H., Kuijpers, T.

Bibliografia

W., & Voskuyl, A. E. (2016). Fc-gamma receptor polymorphisms differentially influence susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(5), 939–948. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev433>

Tsao, B. P. (2004). Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Current opinion in rheumatology*, 16(5), 513-521.
<https://doi.org/10.1097/01.bor.0000132648.62680.81>

Velo-García, A., Castro, S. G., & Isenberg, D. A. (2016). The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *Journal of autoimmunity*, 74, 139-160.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.001>

Wallace, D. J., & Gladman, D. D. (2020). Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate. Waltham*.

Wang, J., Niu, R., Jiang, L., Wang, Y., Shao, X., Wu, M., & Ma, Y. (2019). The diagnostic values of C-reactive protein and procalcitonin in identifying systemic lupus erythematosus infection and disease activity. *Medicine*, 98 (33), e16798.

Wang, Z., Wang, Y., Zhu, R., Tian, X., Xu, D., Wang, Q., Wu, C., Zhang, S., Zhao, J., Zhao, Y., Li, M., & Zeng, X. (2015). Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies. *Medicine*, 94(17), 1-8.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000794>

Weinstein, A., Alexander, R. V., & Zack, D. J. (2021). A review of complement activation in SLE. *Current rheumatology reports*, 23(3), 1-8.
<https://doi.org/10.1007/s11926-021-00984-1>

Yang, F., He, Y., Zhai, Z., & Sun, E. (2019). Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of immunology research*.
<https://doi.org/10.1155/2019/3638562>

Yoshimi, R., Ueda, A., Ozato, K., & Ishigatsubo, Y. (2012). Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clinical & developmental immunology*, 2012, 1-12. '
<https://doi.org/10.1155/2012/606195>

Yu, H., Nagafuchi, Y., & Fujio, K. (2021). Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 11(7), 1-16.
<https://doi.org/10.3390/biom11070928>