



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Vasculite digital inicial em uma grande coorte multicêntrica de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância



Ana Paula Sakamoto^a, Clovis Artur Silva^{b,c}, Marco Felipe Castro da Silva^b, Anandrea Simões Lopes^a, Gleice Clemente Souza Russo^a, Adriana Maluf Elias Sallum^b, Katia Kozu^b, Eloisa Bonfá^c, Claudia Saad-Magalhães^d, Rosa Maria Rodrigues Pereira^c, Claudio Arnaldo Len^a e Maria Teresa Terreri^{a,*}

^a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Unidade de Reumatologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Unidade de Reumatologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Divisão de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Hospital das Clínicas de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 26 de setembro de 2016

Aceito em 10 de maio de 2017

On-line em 16 de julho de 2017

Palavras chave:

Vasculite digital

Lúpus eritematoso sistêmico de início na infância

Vasculite

Sledai-2K

R E S U M O

Objetivos: Avaliar a vasculite digital (VD) clínica como uma manifestação inicial do lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi) em uma grande população.

Métodos: Estudo transversal multicêntrico que incluiu 852 pacientes com LESi (critérios do ACR), acompanhados em dez centros de reumatologia pediátrica do Estado de São Paulo.

Resultados: Observou-se VD em 25/852 (3%) pacientes com LESi. Diagnosticaram-se hemorragia periungueal em 12 (48%), infarto periungueal em sete (28%), úlcera de ponta de dígito em quatro (16%), nódulos dolorosos em um (4%) e gangrena em um (4%). Um desfecho ruim, com reabsorção digital, ocorreu em cinco (20%) pacientes. A comparação entre pacientes com e sem VD revelou maior frequência de erupção malar (80% vs. 53%, $p=0,008$), erupção discoide (16% vs. 4%, $p=0,017$), fotossensibilidade (76% vs. 45% $p=0,002$) e outras vasculites cutâneas (80% vs. 19%, $p<0,0001$), enquanto a frequência de características constitucionais totais (32% vs. 61%, $p=0,003$), febre (32% vs. 56% $p=0,020$) e hepatomegalia (4% vs. 23%, $p=0,026$) foram menores nesses pacientes. A frequência do gênero feminino, o envolvimento grave de múltiplos órgãos, perfil de autoanticorpos e baixo complemento foram semelhantes nos dois grupos ($p>0,05$). A mediana no Sledai-2K, exclusive o descritor de VD, foi significativamente menor nos pacientes com VD em comparação com aqueles sem essa manifestação [10 (0 a 28) vs. 14 (0 a 58), $p=0,004$]. Não foram observadas vasculite visceral nem morte nessa coorte de pacientes com LESi. A frequência de uso de ciclofosfamida (0% vs. 18%, $p=0,014$) foi significativamente menor no grupo VD.

* Autor para correspondência.

E-mail: teterreri@terra.com.br (M.T. Terreri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.008>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusão: Este grande estudo multicêntrico identificou a VD clínica como uma rara manifestação inicial do LESi ativo, associada a doença multissistêmica leve, apesar da ocorrência de reabsorção digital em alguns desses pacientes.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Initial digital vasculitis in a large multicenter cohort of childhood-onset systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Keywords:

Digital vasculitis
Childhood-onset systemic lupus erythematosus
Vasculitis
Sledai-2K

Objectives: To assess clinical digital vasculitis (DV) as an initial manifestation of childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) within a large population.

Methods: Multicenter cross-sectional study including 852 cSLE patients (ACR criteria) followed in ten Pediatric Rheumatology centers in São Paulo State, Brazil.

Results: DV was observed in 25/852 (3%) cSLE patients. Periungual hemorrhage was diagnosed in 12 (48%), periungual infarction in 7 (28%), tip finger ulceration in 4 (16%), painful nodules in 1 (4%) and gangrene in 1 (4%). A poor outcome, with digital resorption, occurred in 5 (20%). Comparison of patients with and without DV revealed higher frequency of malar rash (80% vs. 53%, $p=0.008$), discoid rash (16% vs. 4%, $p=0.017$), photosensitivity (76% vs. 45%, $p=0.002$) and other cutaneous vasculitides (80% vs. 19%, $p<0.0001$), whereas the frequency of overall constitutional features (32% vs. 61%, $p=0.003$), fever (32% vs. 56%, $p=0.020$) and hepatomegaly (4% vs. 23%, $p=0.026$) were lower in these patients. Frequency of female gender, severe multi-organ involvement, autoantibodies profile and low complement were alike in both groups ($p>0.05$). SLEDAI-2K median, DV descriptor excluded, was significantly lower in patients with DV compared to those without this manifestation [10(0-28) vs. 14(0-58), $p=0.004$]. Visceral vasculitis or death were not observed in this cSLE cohort. The frequency of cyclophosphamide use (0% vs. 18%, $p=0.014$) was significantly lower in the DV group.

Conclusion: Our large multicenter study identified clinical DV as one of the rare initial manifestation of active cSLE associated with a mild multisystemic disease, in spite of digital resorption in some of these patients.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a doença crônica autoimune multissistêmica mais comum em adultos (LESa), apenas 10% a 20% dos casos começam na infância ou na adolescência.¹⁻³ O LES de início na infância (LESi) é caracterizado por um envolvimento agudo de órgãos e sistemas mais grave e cumulativo em relação ao LESa. O envolvimento mucocutâneo é uma das manifestações mais comuns e tem sido relatado em até 80% das crianças e adolescentes no momento do diagnóstico.^{1,2}

O processo inflamatório vascular é uma característica importante do LES e afeta um grande subconjunto de pacientes com manifestações cutâneas em algum momento do curso da doença.⁴⁻⁷ A vasculite digital clínica (VD) do LES inclui ulcerações e nódulos dolorosos e pode resultar em hemorragia e infarto periungueais^{1,8,9} e pode estar presente em 16 a 45% dos pacientes com LESa.^{5,7,8,10}

Os dados sobre pacientes com LESi são limitados a relatos de casos e pequenas séries de casos.^{1,9,11} Não há dados publicados que caracterizem a VD em uma grande população de pacientes com lúpus de início na infância.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a VD como manifestação inicial em um grande estudo multicêntrico e analisar a possível associação com características demográficas e clínicas, exames laboratoriais, tratamento e desfechos no início do LESi.

Métodos

Desenho do estudo e pacientes

Estudo multicêntrico retrospectivo que incluiu 1.017 pacientes com LESi acompanhados em dez centros de atenção terciária de reumatologia pediátrica do Estado de São Paulo. Foram excluídos 165 em razão de: prontuários médicos incompletos ($n=96$), doença indiferenciada do tecido conectivo com três ou menos critérios para LES¹² ($n=43$), lúpus eritematoso cutâneo isolado ($n=11$), lúpus eritematoso neonatal ($n=8$), lúpus induzido por fármacos ($n=5$) e outras doenças autoimunes ($n=2$). Assim, o grupo de estudo foi composto por 852 pacientes com LESi; todos preencheram os critérios do American College of Rheumatology (ACR)¹² e apresentaram início da doença antes

dos 18 anos,¹³ com uma idade atual de até 25 anos. O Comitê de Ética em Pesquisa de cada centro aprovou o estudo.

Fez-se uma reunião entre os pesquisadores deste estudo para definir o protocolo, inclusive definições de parâmetros clínicos, laboratoriais e de tratamento e escore de atividade da doença e danos. Todos os pesquisadores usaram a mesma base de dados específica.

Revisaram-se meticulosamente os prontuários médicos dos pacientes de acordo com um protocolo padronizado para dados demográficos, características da VD, outras características clínicas, achados laboratoriais, dados terapêuticos e desfechos da VD (reabsorção digital, vasculite visceral e morte). A VD clínica foi definida como ulceração, gangrena, nódulos dolorosos nos dedos, infarto e hemorragia periungueais de acordo com a pontuação no *SLE Disease Activity Index 2000 score* (Sledai-2K).¹⁴

Dados demográficos, avaliação clínica, atividade da doença, danos decorrentes da doença e tratamento farmacológico

Os dados demográficos incluíram gênero, etnia e idade no início do LESi. Usaram-se descritores e definições do Sledai-2K para avaliar a atividade da doença.¹⁴ Outras manifestações clínicas do LES incluíram: febre (temperatura axilar superior a 37,8° C), perda de peso > 2 kg, linfadenopatia (hipertrofia dos linfonodos periféricos > 1,0 cm), hepatomegalia [ao exame físico com borda hepática \geq 2 cm abaixo da margem costal direita ou exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada, quando disponível)] e esplenomegalia [de acordo com exame físico que apresentasse baço palpável ou exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada, quando disponível)].¹⁵ O lúpus neuropsiquiátrico incluiu 19 síndromes de acordo com os critérios de classificação do ACR.¹⁶ Diagnosticou-se a síndrome antifosfolipídica de acordo com os critérios preliminares para classificação da síndrome antifosfolipídica pediátrica.¹⁷ A pressão arterial sistólica foi definida como uma pressão sistólica e/ou diastólica \geq percentil 95 para sexo, idade e estatura em \geq 3 ocasiões.¹⁸ A lesão renal aguda foi determinada pelo aumento súbito da creatinina sérica acima de 2 mg/dL¹⁹ ou de acordo com os critérios de Rifle modificados (risco, lesão, falência, perda da função renal e doença renal terminal).²⁰ A doença renal crônica foi definida como anormalidades estruturais ou funcionais do rim com duração \geq 3 meses (com ou sem diminuição na taxa de filtração glomerular) ou taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m² por \geq 3 meses.²¹

Foram realizados exames laboratoriais com análise retrospectiva da velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), hemograma completo, ureia e creatinina séricas, urinálise e excreção de urina de 24 horas. Os níveis de complemento (CH50, C3 e C4) foram avaliados por imunodifusão, imunoenensaio turbidimétrico ou imunonefelometria. Testaram-se os anticorpos antinucleares (ANA) por imunofluorescência indireta; fizeram-se em cada centro os testes anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) por imunofluorescência indireta ou ensaio de imunoadsorção enzimática (Elisa) e anticardiolipina (aCL) IgG e IgM por Elisa. Usaram-se valores de corte dados pelo fabricante do kit para definir

Tabela 1 – Características clínicas e desfecho da vasculite digital (VD) em 852 pacientes com LESi no momento do diagnóstico

Características da VD	LESi N = 25 (%)
Duração da VD, dias	56 (10-933)
Número de dígitos ou artelhos afetados	5 (1-20)
Hemorragia periungueal	12 (48)
Infarto periungueal	7 (28)
Ulceração	4 (16)
Gangrena	1 (4)
Nódulos dolorosos	1 (4)
Desfecho	
Reabsorção digital	5 (20)
Vasculite visceral	0 (0)

LESi, lúpus eritematoso sistêmico de início na infância.
Os resultados são apresentados como mediana (intervalo) e n (%).

achados normais ou anormais. O anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com as diretrizes da *International Society on Thrombosis and Hemostasis*.²²

Registraram-se também dados do tratamento farmacológico (prednisona, metilprednisolona intravenosa, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida intravenosa, imunoglobulina intravenosa, rituximabe e plasmaférese).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o diagnóstico de LESi em relação à avaliação das manifestações do LESi, aos exames laboratoriais e ao tratamento: pacientes com VD e sem VD.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0. Os resultados foram dados como números (porcentagem) para variáveis categóricas e mediana (intervalo) ou média \pm desvio-padrão (DP) para variáveis contínuas. As comparações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de χ^2 de Pearson ou pelo teste exato de Fisher e as comparações entre as variáveis contínuas foram feitas com o teste U de Mann-Whitney ou o teste t de Student. Os níveis de significância da variável independente foram estabelecidos em 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Encontrou-se VD em 25/852 (2,9%) pacientes com LESi no momento do diagnóstico. A hemorragia periungueal foi encontrada em 12 (48%) dos pacientes com LESi, o infarto periungueal em sete (28%), a ulceração digital em quatro (16%), a gangrena digital em um (4%) e nódulos digitais dolorosos em um (4%). A mediana dos dedos ou artelhos afetados foi de cinco (um a 20). As características da VD e seus desfechos em 25/852 pacientes com LESi são mostradas na [tabela 1](#).

A [tabela 2](#) ilustra comparações adicionais dos dados demográficos e manifestações clínicas atuais dos 852 pacientes com LESi com e sem VD no momento do diagnóstico. A

Tabela 2 – Dados demográficos e manifestações clínicas atuais de 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi) agrupados de acordo com a presença de vasculite digital (VD) no momento do diagnóstico

Variáveis	Com VD (n=25)	Sem VD (n=827)	p
Dados demográficos			
Sexo feminino, n = 852	22/25 (88)	710/827 (86)	1,000
Caucasiano, n = 830	8/24 (33)	230/806 (29)	0,609
Idade ao início do LESi, anos, n = 852/852	13 (4,25-17)	11,8 (0,25-17,8)	0,067
Manifestações clínicas			
Sintomas constitucionais, n = 843	8/25 (32)	501/818 (61)	0,003
Febre, n = 837	8/25 (32)	451/812 (56)	0,020
Perda de peso > 2 kg, n = 822	7/25 (28)	251/797 (32)	0,385
Envolvimento do sistema reticuloendotelial, n = 831			
Linfadenopatia, n = 825	4/25 (16)	164/800 (21)	0,801
Hepatomegalia, n = 831	1/25 (4)	181/806 (23)	0,026
Esplenomegalia, n = 830	0/25 (0)	76/805 (9)	0,157
Envolvimento mucocutâneo, n = 848			
Erupções cutâneas, n = 842	20/25 (80)	434/817 (53)	0,008
Lúpus discoide, n = 844	4/25 (16)	31/819 (4)	0,017
Fotossensibilidade, n = 844	19/25 (76)	367/819 (45)	0,002
Úlcera mucosa, n = 845	8/25 (32)	276/820 (34)	0,863
Alopecia, n = 843	11/25 (25)	251/818 (31)	0,156
Outras lesões de vasculite da pele, n = 844	20/25 (80)	152/819 (19)	< 0,0001
Envolvimento musculoesquelético, n = 846			
Miosite, n = 843	2/25 (8)	32/818 (4)	0,267
Artrite, n = 850	17/25 (68)	555/825 (67)	0,939
Serosite, n = 847			
Pleurite, n = 846	1/25 (4)	148/821 (18)	0,104
Pericardite, n = 846	5/25 (20)	163/821 (20)	1,000
Envolvimento neuropsiquiátrico, n = 847			
Envolvimento do sistema nervoso periférico, n = 847	0/25 (0)	7/818 (1)	1,000
Envolvimento do sistema nervoso central, n = 843	2/25 (8)	198/822 (24)	0,090
Nefrite, n = 836			
Hematúria, n = 825	9/25 (36)	358/800 (45)	0,386
Piúria, n = 821	4/25 (16)	269/796 (34)	0,083
Cilindros urinários, n = 822	3/25 (12)	171/797 (22)	0,326
Proteinúria > 0,5 g/dia, n = 804	7/25 (28)	368/779 (47)	0,058
Síndrome antifosfolípídica, n = 785			
Envolvimento ocular, n = 841	1/25 (4)	13/816 (2)	0,347
Outros			
Hipertensão arterial, n = 840	0/25 (0)	202/815 (25)	0,001
Insuficiência renal aguda, n = 839	1/25 (4)	98/814 (12)	0,346
Insuficiência renal crônica, n = 835	0/25 (0)	18/810 (2)	1,000

Os resultados são apresentados em n (%) e mediana (intervalo).

frequência de características constitucionais (32% vs. 61%, $p=0,003$), febre (32% vs. %, $p=0,020$), hepatomegalia (4% vs. 23%, $p=0,026$) e hipertensão arterial (0% vs. 25%, $p=0,001$) foram significativamente menores nos pacientes com VD em comparação com os sem essa manifestação. Por outro lado, o envolvimento mucocutâneo (100% vs. 79%, $p=0,005$), erupção cutânea (80% vs. 53%, $p=0,008$), lúpus discoide (16% vs. 4%, $p=0,017$), fotossensibilidade (76% vs. 45%, $p=0,002$) e outras lesões de vasculite da pele (80% vs. 19%, $p<0,0001$) foram significativamente maiores nos pacientes com LESi com VD em comparação com aqueles sem esse envolvimento cutâneo. Observou-se tendência de menor frequência de comprometimento neuropsiquiátrico ($p=0,059$) e renal ($p=0,075$) em pacientes com VD (tabela 2). Nenhum dos pacientes com VD apresentou síndrome antifosfolípídica ou púrpura trombocitopênica trombótica.

A atividade da doença e os exames laboratoriais dos 852 pacientes com LESi são apresentados na tabela 3. A

mediana no Sledai-2K, inclusive a pontuação no item VD, foi significativamente maior nos pacientes com VD em comparação com aqueles sem essa complicação [20 (oito a 36) vs. 14 (0 a 58), $p=0,014$]. Por outro lado, ao calcular a mediana do Sledai-2K excluindo-se o descritor VD [10 (0-28) vs. 14 (0-58), $p=0,004$], ela foi menor no grupo com VD e a pontuação decorreu principalmente do envolvimento mucocutâneo [erupção cutânea (80%) e úlceras mucosas (32%)]. Apesar disso, todos os pacientes com VD apresentaram Sledai-2K > 8. A comparação dos exames laboratoriais foi semelhante entre os dois grupos ($p>0,05$, tabela 3).

O tratamento de pacientes com LESi com e sem VD no momento do diagnóstico é mostrado na tabela 4. A frequência de uso de ciclofosfamida (0% vs. 18%, $p=0,014$) foi significativamente menor em pacientes com VD em comparação com aqueles sem essa manifestação. A frequência de uso de outros medicamentos foi semelhante nos dois grupos ($p>0,05$, tabela 4). Nenhum paciente com LESi foi tratado com

Tabela 3 – Atividade da doença atual e exames laboratoriais em 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi), agrupados de acordo com a presença de vasculite digital (VD) no momento do diagnóstico

Variáveis	Com VD (n = 25)	Sem VD (n = 827)	p
Atividade da doença atual/escore de danos			
Sledai-2 K com VD, n = 789/852	20 (8-36)	14 (0-58)	0,014
Sledai-2 K sem VD, n = 789/852	10 (0-28)	14 (0-58)	0,004
Sledai-2 K \geq 8, n = 789/852	25 (100)	743 (90)	0,062
Exames laboratoriais			
VHS mm/1 ^a hora, n = 717/852	44 (10-130)	50 (1-160)	0,601
PCR mg/dL, n = 454/852	1,85 (0-47)	3 (0-413)	0,531
Anemia hemolítica autoimune, n = 830	3/25 (12)	170/805 (21)	0,328
Leucopenia < 4.000/mm ³ , n = 836	5/25 (20)	222/811 (27)	0,500
Linfopenia < 1.500/mm ³ , n = 834	9/25 (36)	349/809 (43)	0,157
Trombocitopenia, < 100.000/mm ³ , n = 834	1/25 (4)	128/809 (16)	0,540
Baixo C3, C4 e/ou CH50, n = 727	21/23 (91)	511/704 (73)	0,054
Anticorpo anti-dsDNA, n = 801	15/25 (60)	542/776 (70)	0,292
Anticoagulante lúpico, n = 415	1/18 (6)	64/397 (16)	0,330
Anticorpo anticardiolipina IgM, n = 498	1/19 (5)	110/479 (23)	0,090
Anticorpo anticardiolipina IgG, n = 496	3/18 (17)	130/478 (27)	0,270

PCR, proteína C-reativa; Sledai-2 K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; VHS, velocidade de hemossedimentação. Os resultados são apresentados em n (%) e mediana (intervalo).

Tabela 4 – Tratamento em 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi), agrupados de acordo com a presença de vasculite digital (VD) no momento do diagnóstico

Variáveis	Com VD (n = 25)	Sem VD (n = 827)	p
Anti-inflamatório não esteroide, n = 836	2/25 (8)	115/811 (14)	0,380
Glicocorticosteroides			
Prednisona, n = 836	24/25 (96)	757/811 (93)	1,000
Dose atual, mg/dia, n = 762/852	40 (10-75)	40 (3-180)	0,421
mg/kg/dia, n = 728/852	1,0 (0,2-2)	1,0 (0,1-4)	0,438
Metilprednisolona intravenosa, n = 821	10/25 (40)	348/796 (44)	0,712
Antimaláricos, n = 838	18/25 (72)	444/813 (55)	0,085
Agentes imunossupressores			
Azatioprina, n = 839	6/25 (24)	100/814 (12)	0,082
Ciclosporina, n = 839	0/25 (0)	8/814 (1)	1,000
Metotrexato, n = 840	3/25 (12)	33/815 (4)	0,087
Micofenolato de mofetila, n = 838	1/25 (4)	8/813 (1)	0,240
Ciclofosfamida, n = 841	0/25 (0)	144/816 (18)	0,014
Outros			
Imunoglobulina intravenosa, n = 845	0/25 (0)	28/820 (3)	1,000
Rituximabe, n = 843	0/25 (0)	0/818 (0)	-
Plasmaférese, n = 841	0/25 (0)	11/816 (1)	1,000

Os resultados são apresentados em n (%).

imunoglobulina intravenosa, rituximabe ou plasmaférese no momento do diagnóstico.

Quanto ao desfecho, evidenciou-se reabsorção digital em 5/25 (20%). Não foram observadas vasculite visceral nem morte em pacientes com LESi com VD, sem significância estatística em relação aos pacientes sem VD.

Discussão

A grande coorte multicêntrica do presente estudo foi a primeira a caracterizar a VD como uma das manifestações iniciais raras de pacientes com LESi, principalmente associada a outro envolvimento mucocutâneo.

A vantagem de incluir uma grande população de LESi selecionada em centros de atenção terciária possibilitou uma melhor avaliação dessa rara manifestação vasculítica. O uso de um banco de dados combinado padronizado, com a definição adequada de VD, minimizou possíveis vieses. No entanto, a principal limitação deste estudo foi o desenho retrospectivo e possíveis dados faltantes, bem como a ausência de evidências de vasculite obtidas por angiografia ou biópsia nos pacientes do presente estudo. Não foi possível examinar a capilaroscopia periungueal, pois esse não era um procedimento rotineiro em todos os centros de reumatologia pediátrica participantes. Esse exame pode ser útil como uma ferramenta para a avaliação da atividade da doença relacionada com o envolvimento de pequenos vasos em casos com VD.^{23,24}

A lesão vascular cutânea é uma característica importante do LES. Afeta a maior parte dos pacientes durante o curso da doença e foi relatada em associação a surtos de lúpus ou trombose.⁸⁻¹⁰ Confirmou-se a possível associação com uma doença ativa e associação menos provável com uma síndrome antifosfolipídica em razão da ausência de anticorpos antifosfolípidos em casos de VD. Destaca-se que a avaliação do Sledai-2K revelou um predomínio de envolvimento mucocutâneo e menor frequência de envolvimento de órgãos principais (neuropsiquiátricos e renais), o que reforçou o conceito de que a VD está associada a uma doença sistêmica leve e a uma doença de pele mais ativa. A VD tem peso de 8 e, conseqüentemente, contribuiu para escores elevados no Sledai-2K, apesar da doença leve que essa manifestação representou nos pacientes do presente estudo.⁹

Apesar do fato de a vasculite cutânea ser uma manifestação comum do lúpus em pacientes diagnosticados com LESa e LESi, o relato de VD clínica no LESa^{11,25} e no LESi^{1,8,9} é raro. Em um estudo transversal com 168 pacientes com LESa, a VD apareceu em 16% dos pacientes associados a sintomas constitucionais, manifestações mucocutâneas e hematológicas.⁷ Em outro estudo que descreveu 670 casos de LESa, 11% apresentaram ulceração e/ou lesões isquêmicas de dígitos.²⁵ Observou-se a partir dos resultados do presente estudo que embora a frequência de VD no momento do diagnóstico de LESi seja muito baixa, ela está de fato associada a dano permanente em um quinto dos pacientes.

A VD não esteve associada a nenhum autoanticorpo específico. Apenas alguns pacientes tiveram anticorpos antifosfolípidos, o que caracterizou um perfil distinto daqueles com envolvimento de órgãos mais grave.²⁶⁻²⁸ Embora não seja possível excluir a síndrome antifosfolipídica nesses pacientes, a ausência de critérios clínicos torna esse diagnóstico muito improvável. A única característica clínica foi o dano vascular trombótico digital, que pode ter um aspecto clínico semelhante ao da vasculite lúpica.⁴⁻⁷ São necessários mais estudos sobre essa associação.

O presente estudo observou que a maior parte dos pacientes com LES com lesões em pequenos vasos tinha VD clínica caracterizada por lesões eritematopontuais nos dedos.⁷ Essa característica é diferente daquela de pacientes com LESi com vasculite visceral de vasos médios, que está associada a aumento da morbidade e mortalidade por envolvimento cerebrovascular, gastrointestinal, renal, cardiovascular e pulmonar.²⁹⁻³² O tratamento com ciclofosfamida intravenosa foi menos frequente e reforçou o conceito de atividade sistêmica mais branda nesses pacientes. Além disso, a vasculite visceral e cutânea concomitante é rara no LESa (2%),³³ o que enfatiza a importância de distinguir esses dois subtipos de vasculite.

Em conclusão, esse estudo multicêntrico identificou a VD clínica como uma manifestação inicial rara do LESi ativo associada a doença multissistêmica leve, apesar dos danos resultantes, com reabsorção digital em alguns desses pacientes.

Financiamento

Este estudo foi apoiado por subvenções do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq

303422/2015-7 para Clovis Artur Silva, 301805/2013-0 para Rosa Maria Rodrigues Pereira, 305068/2014-8 para Eloisa Bonfá, 301479/2015 para Claudia Saad-Magalhães e 303752/2015-7 para Maria Teresa Terrieri), Federico Foundation (para Clovis Artur Silva, Rosa Maria Rodrigues Pereira e Eloisa Bonfá) e Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd) para Clovis Artur Silva.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

A Ulysses Doria-Filho pela análise estatística. Os autores agradecem às seguintes divisões de reumatologia pediátrica e seus colegas por incluir seus pacientes: Unidade de Reumatologia Pediátrica da FMUSP (Adriana Almeida de Jesus, Adriana Maluf Elias Sallum, Cristina Miuki Abe Jacob, Gabriela Blay, Gabriela Nunes Leal, Gabriella Erlacher Lube de Almeida, Heloisa Helena de Souza Marques, João Domingos Montoni da Silva, Joaquim Carlos Rodrigues, Juliana Cáires de Oliveira Achili Ferreira, Laila Pinto Coelho, Luciana dos Santos Henriques, Maria Helena Vaisbich, Nadia Emi Aikawa, Lucia Maria Arruda Campos, Victor Marques, Werther Brunow de Carvalho); Unidade de Reumatologia Pediátrica da Unifesp (Aline Nicácio Alencar, Daniela Gerent Petry Piotto, Giampaolo Faquin, Gleice Clemente Souza Russo, Luis Eduardo Coelho Andrade, Maria Odete Esteves Hilário, Melissa Mariti Fraga, Octavio Augusto Bedin Peracchi); Divisão de Reumatologia da FMUSP (Juliane A. Paupitz, Glaucete Leão Lima); Unesp (Priscila R. Aoki, Juliana de Oliveira Sato, Silvana Paula Cardin, Taciana Albuquerque Pedrosa Fernandes); Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Andressa Guariento, Eunice Okuda, Maria Carolina dos Santos, Natali Weniger Spelling Gormenzano); Universidade Estadual de Campinas (Maráisa Centeville, Renata Barbosa, Simone Appenzeller); Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (Francisco Hugo Gomes, Gecilmara Salviatto Pileggi, Paola Pontes Pinheiro, Virginia Paes Leme Ferriani); Hospital Infantil Darcy Vargas (Jonatas Libório, Luciana Tudech Pedro Paulo); Hospital Municipal Infantil Menino Jesus (Simone Lotufo, Tânia Caroline Monteiro de Castro) e Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (Valéria C. Ramos).

REFERÊNCIAS

1. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:443-67.
2. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus – Are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am.* 2010;36:53-80.
3. Tarr T, Dérfalvi B, Györi N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24:796-803.

4. Danning CL, Illei GG, Boumpas DT. Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:377-86.
5. D'Cruz D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7:217-24.
6. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine*. 2006;85:950-1004.
7. Gomes C, Carvalho JF, Borba EF, Borges CTL, Vendramini MB, Bueno C, et al. Digital vasculitis in systemic lupus erythematosus: a minor manifestation of disease activity. *Lupus*. 2009;18:990-3.
8. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:1.
9. Bouaziz JD, Barete S, Le Pelletier F, Amoura Z, Piette JC, Francès C. Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus*. 2006;16:163-7.
10. Calamia KT, Balanova M. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2003;22:148-56.
11. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, Edwards SW, Leone V, Friswell M, et al. Mucocutaneous manifestation in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*. 2014;53:1504-12.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:17-25.
13. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1787-93.
14. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
15. Guariento A, Silva MF, Tassetano PS, Rocha SM, Campos LM, Valente M, et al. Liver and spleen biometrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55:346-51.
16. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Syndromes. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 2009;2:599-608.
17. Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus*. 2009;18:894-9.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
19. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev*. 2002;23:47-60.
20. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71:1028-35.
21. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
22. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTHBrandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost*. 1995;74:1185-90.
23. Piotto DG, Len CA, Hilário MO, Terreri MT. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:722-32.
24. Petry DG, Terreri MT, Len CA, Hilário MO. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2008;33:395-400.
25. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2006;85:95-104.
26. Aikawa NE, Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Sampaio MC, Sallum AM. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;30:126-31.
27. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebeacauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:412-5.
28. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:271-80.
29. Diniz JC, Almeida RT, Aikawa NE, Sallum AM, Sakane PT, Silva CA. Kawasaki disease and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:89-92.
30. Albuquerque-Netto AF, Cavalcante EG, Sallum AM, Aikawa NE, Tannuri U, Silva CA. Mesenteric vasculitis in a juvenile systemic lupus erythematosus patient. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:219-22.
31. Marques VL, Guariento A, Simões MS, Blay G, Lotito AP, Silva CA. Childhood-onset systemic polyarteritis nodosa and systemic lupus erythematosus: an overlap syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56:551-3.
32. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, et al. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:872-7.
33. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcon-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6:235-42.