

# Lúpus eritematoso sistémico – – episódio terminal de rápida evolução, com *shock* e falência multiorgânica

Systemic Lupus Erythematosus – a rapidly  
terminal episode with shock and multi-organ  
failure

**Célia Costa\***, **J Meneses Santos\*\***, **CA Ferreira\*\*\***

## Resumo

**Os A.A. apresentam uma doente de 32 anos de idade, com cinco anos de evolução de um lúpus eritematoso sistémico, que, em fase de controlo aparente da sua doença, falece na sequência da rápida instalação de um estado de *shock* e falência multiorgânica.**

**Admitem que uma exacerbação lúpica ou um quadro de sepsis, em que o processo inflamatório originou múltiplos fenómenos de leucotrombose, possam ter determinado a evolução clínica observada.**

**Palavras chave: lúpus eritematoso sistémico, sépsis, síndrome de resposta inflamatória sistémica, falência multiorgânica, leucotrombose**

## Abstract

**The A.A. report the case of a 32 year-old woman, in whom systemic lupus erythematosus had been diagnosed 5 years previously. The patient had been in a relatively quiescent phase of her disease when she suddenly died from fulminant uncontrolled shock and multi-organ failure.**

**An SLE disease exacerbation or sepsis, in which the inflammatory process induced multiple leucothrombotic phenomena, may have been responsible for the clinical evolution observed.**

\*Médico do Internato Complementar de Imuno-alergologia

\*\*Consultor de Medicina Interna

\*\*\*Chefe de serviço de Medicina Interna, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa

Serviço de Medicina 3 do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 24/10/2002

**Key words: systemic lupus erythematosus, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, multiorgan failure, leucothrombosis**

## Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) pode evoluir com diversas lesões vasculares classificadas em trombóticas não inflamatórias e inflamatórias, reconhecendo-se, dentro das primeiras, a síndrome antifosfolípida (SAF) e a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), e, dentro das segundas, a capilarite/vasculite lúpica e a leucotrombose. Esta última instala-se na sequência de uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) e caracteriza-se pela formação de rolhões de neutrófilos aderentes ao endotélio dos vasos de pequeno calibre. Pode corresponder a uma exacerbação da doença lúpica ou, então, a um processo de etiologia infecciosa. A sua evolução pode ser rapidamente fatal, com *shock* e falência multiorgânica.

## Caso clínico

Os autores apresentam uma doente de 32 anos de idade com o diagnóstico de LES feito cinco anos antes, em 1996, o qual se havia manifestado por eritema malar, artrite das mãos, cotovelos e joelhos e vasculite leucocitoclástica. Dos antecedentes obstétricos havia a referir G<sub>1</sub>P<sub>0</sub>IV<sub>1</sub>. Tinha anemia normocítica e normocrómica, elevação da velocidade de sedimentação (VS), das a<sub>2</sub> e g globulinas séricas e das imunoglobulinas A e G, anticorpos anti-nucleares, anti-ds-DNA e anti-Ro (SS-A) positivos e diminuição do complemento sérico. A pesquisa de anticoagulante lúpico, anticorpo anti-cardiolipina e anticorpos anti-eritrocitários foi negativa (*Quadro I*). Medicada com hidroxicloroquina, (400mg/dia) e deflazacort (15mg/dia), observou-se controlo das manifestações clínicas.

A 30/08/2000 foi internada por febre (38,5°C de temperatura axilar) e cervico-dorso-lombalgia com 15 dias de evolução. No exame objectivo tinha, apenas, esplenomegalia ligeira. Não se observavam sinais inflamatórios articulares ou lesões cutâneas, com excepção das cicatriciais de vasculite. A observação oftalmológica revelou exsudados algodonosos, traduzindo oclusão vascular e ausência de tuberculomas. Tinha anemia normocítica e normocrómica, elevação da VS, da proteína C reactiva (PCR), da g-GT, da fosfatase alcalina, das a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub> e g globulinas séricas e da creatinina sérica. Tinha proteinúria significativa mas sem dimensão nefrótica. Os anticorpos anti-nucleares, anti-ds-DNA e anti-Ro (SS-A) mantiveram-se positivos. A pesquisa de anticoagulante lúpico, anticorpo anti-cardiolipina e anticorpos anti-eritrocitários continuava negativa. Não se identificou agente infeccioso na investigação efectuada (*Quadro II*). A radiografia do tórax-PA, os estudos radiológicos da coluna cervico-dorso-lombar e o electrocardiograma convencional não revelaram alterações. O ecocardiograma

Quadro I

Hemograma			Função hepática			Electroforese das proteínas séricas			Autoanticorpos		
Erit	(M/ml)	<b>3810</b>	ALT	(U/I)	11	Prot. totais	(g/dl)	8,3	ANA	<b>1/640</b>	<b>Padrão mosqueado grosseiro</b>
Hb	(g/dl)	<b>10,8</b>	AST	(U/I)	18	Albumina	(g/dl)	5,2	Ac anti-ds-DNA	<b>27,9 UI/mL</b>	
VGM	(fl)	84	Bil T	(mg/dl)	0,4	$\alpha_1$	(g/dl)	3,5	Ac anti-Ro(SS-A)		<b>Positivo</b>
CHGM	(g/dl)	31,8	$\gamma$ -GT	(U/I)	20	$\alpha_2$	(g/dl)	<b>10,0</b>	Ac Anti-La(SS-B), Ac anti-RNP, Anti-Sm	} Negativos	
Leuc	(/ml)	4800	Fosfatase alcalina	(U/I)	75	$\beta$	(g/dl)	9,2	Ac anti-eritrocitários		
Neut	(%)	66	<b>Outros exames</b>			$\gamma$	(g/dl)	<b>24</b>	Ac anti-coagulante lúpico		
Linf	(%)	32	VS	(mm/h)	<b>80</b>	<b>Imunoglobulinas</b>			Ac anti-cardiolipina		
Plaq	(/ml)	338000	PCR	(mg/dl)	0,8	Ig A	(mg/dl)	<b>538</b> (90-310)	VDRL		
<b>Função renal e eletrólitos</b>			LDH	(U/I)	271	Ig G	(mg/dl)	<b>2758</b> (600-1300)	<b>Complemento</b>		
Ureia	(mg/dl)	26				Ig M	(mg/dl)	162 (10-200)	CH50	(mg/dl)	<b>100</b> (150-250)
Creatinina	(mg/dl)	1							C3	(mg/dl)	<b>40</b> (96-170)
Na <sup>+</sup>	(mmol/L)	135							C3c	(mg/dl)	<b>31</b> (75-135)
K <sup>+</sup>	(mmol/L)	4,5							C4	(mg/dl)	<b>13</b> (15-45)
Urina II:	Sem proteinúria Sem hematúria										

mostrou, apenas, discreto derrame posterior. Na ecografia abdominal/renal observou-se hepatoesplenomegalia ligeira. O mielograma foi normal. A biópsia hepática mostrou esteatose, não se identificando a presença de granulomas. Admitiu-se, então, provável exacerbação da doença lúpica, pelo que iniciou, a 07/10/2000, azatioprina (50 mg/dia) e prednisona (30 mg/dia). Teve alta passados 13 dias do início da terapêutica, a 20/10/2000, com regressão total do quadro clínico, melhoria significativa da anemia e normalização do valor da creatinina sérica.

Manteve-se assintomática até ao dia 08/11/2000, data em que recorreu a um serviço de urgência hospitalar por mal-estar geral. Tinha elevação dos valores tensionais arteriais, sendo medicada com captopril (25 mg/dia). Passados três dias, a 11/11/2000, iniciou febre, vômitos alimentares e dor no epigastro e no hipocôndrio direito, sendo internada. Estava consciente, sem sinais meníngeos, de hipertensão intracraniana ou neurológicos focais. A temperatura axilar era de 38°C, a pressão arterial de 70/40 mmHg, o pulso radial de 130 p/m e a frequência respiratória de 24 c/m. A cabeça e o pescoço não tinham alterações. A observação cardíaca era normal, com excepção da taquicardia. Na auscultação pulmonar havia sibilos e ferveores crepitantes dispersos bilateralmente. O abdómen era depressível, moderadamente doloroso nos quadrantes superiores, mas sem sinais de reacção peritoneal. Palpava-se esplenomegalia ligeira e observavam-se sinais de ascite. Os membros não tinham alterações, com excepção de lesões cicatriciais de vasculite. Tinha anemia normocítica e normocrômica, elevação do fibrinogénio e da PCR, hiponatremia, hipoxemia, hipocapnia e alcalose respiratória (Quadro III). As três hemoculturas em aerobiose, a hemocultura em anaerobiose e a urocultura

foram negativas. A radiografia de tórax mostrou imagens reticulo-micronodulares difusas de modo bilateral. A ecografia abdominal revelou esplenomegalia heterogénea com áreas hipocogénicas, líquido intraperitoneal peri-hepático, sub-frênico esquerdo, na goteira parieto-cólica esquerda e na região pélvica e ansas intestinais distendidas com líquido. Na paracentese abdominal identificou-se líquido sero-hemático com muitos leucócitos e eritrocitos, proteínas quantificadas em 3,3 g/dl, glucose em 33mg/dl, amilase em 59U/l e LDH em 1091U/l. Os exames bacteriológicos directo e cultural do líquido ascítico foram negativos. A doente foi medicada com tazobactam, piperacilina, amicacina, prednisolona e dopamina. No entanto, assistiu-se a uma rápida deterioração clínica, com *shock*, obnubilação/coma, insuficiência respiratória global/ARDS e insuficiência renal aguda. Observou-se, simultaneamente, agravamento da anemia sem sinais de fragmentação eritrocitária, leucocitose com aparecimento de células jovens (metamielocitos e bastonetes), diminuições de plaquetas, prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial activada, presença de D-dímeros e elevação da LDH, AST e CK (Quadro III). Foi colocada sob ventilação mecânica e mantida a terapêutica com tazobactam, piperacilina e prednisolona. Contudo, suspendeu-se a terapêutica com amicacina e dopamina, a qual foi substituída por vancomicina, gentamicina, dobutamina e noradrenalina. Faleceu, no entanto, ao fim de 48 horas de internamento, a 13/11/2000. A autópsia identificou derrame pericárdico, pleural e peritoneal sero-hemático, broncopneumonia da base direita, hepatoesplenomegalia com baço difluente e superfície nodular, adenomegalias nos hilos hepático e esplênico, rins sugestivos de pielonefrite aguda e, ainda, aterosclerose de grau

Quadro II

Hemograma		Função renal e electrólitos		Outros exames		Autoimunidade		Serologias									
Erit (M/ml)	<b>2990</b>	Ureia (mg/dl)	<b>108</b>	VS (mm/h)	<b>108</b>	ANA	<b>Fortemente positivo</b>	Vírus Epstein-Barr	} Cicatriz serológica								
Hb (g/dl)	<b>7,9</b>	Creatinina (mg/dl)	<b>1,8</b>	PCR (mg/dl)	<b>4,6</b>	Ac anti-ds-DNA (UI/mL)	<b>&gt; 200</b>	CMV									
VGM (fl)	85	Clearance da creatinina (ml/s)	<b>0,77</b>	LDH (U/I)	268	Ac Anti-Ro(SS-A) (U/ml)	<b>&gt; 200</b>	Widal, Hudlesson, Febre Q		} Negativos							
CHGM (g/dl)	32	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	139	CK (U/I)	30	Ac anti-La(SS-B)	} <b>N e g a t i v o s</b>	<b>Exames culturais</b>									
Leuc (/ml)	5500	K <sup>+</sup> (mmol/L)	5,1	Ferro (mg/dl)	78	AC Anti-Jo1		} <b>N e g a t i v o s</b>	Hemoculturas								
Neut (%)	78,6	Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	116	CTFF (mg/dl)	<b>168</b>	Ac anti-Sm			} <b>N e g a t i v o s</b>	- aerobiose (3)							
Linf (%)	15,4	Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2,01	Ferritina (ng/ml)	<b>574,4</b> (10-291)	Ac anti-RNP-70				} <b>N e g a t i v o s</b>	- Anaerobiose (2)						
Plaq (/ml)	283000	P <sup>+</sup> (mmol/L)	1,29	Haptoglobina (g/dl)	<b>4,35</b> (0,3-2)	Ac anti-RNP-Sm					} <b>N e g a t i v o s</b>	- Triptose (1)					
<b>Coagulação</b>		Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	0,88	<b>Electroforese das proteínas séricas</b>		Ac anti-centómetro B						} <b>N e g a t i v o s</b>	- Bactec				
TP (s)	11,2/12	Proteinúria (g/24h)	<b>0,81</b>	Prot. totais (g/L)	62	Ac anti-eritrocitários							} <b>N e g a t i v o s</b>	Urocultura (1)			
APTT (s)	25,7/27	<b>Função hepática</b>		Albumina (g/L)	<b>20,3</b>	Ac anti-coagulante lúpico								} <b>N e g a t i v o s</b>	Mielocultura		
		ALT (U/I)	26	α <sub>1</sub> (g/L)	<b>7,4</b>	Ac anti-cardiolipina									} <b>N e g a t i v o s</b>	- meio perolado (1)	
		AST (U/I)	24	α <sub>2</sub> (g/L)	<b>10,7</b>	VDRL										} <b>N e g a t i v o s</b>	- triptose (1)
		Bil T (mg/dl)	0,43	β (g/L)	6,9	C3c (g/l)	} <b>0,351</b> (0,90-1,8)										Biópsia hepática para micobactérias
		γ-GT (U/I)	<b>172</b> (8-37)	γ (g/L)	<b>16,6</b>	C4 (g/l)		} <b>0,104</b> (0,10-0,40)									
		Fosfat. alcalina (U/I)	<b>190</b> (30-90)														

ligeiro, hipertrofia cardíaca ligeira e congestão de todos os órgãos.

## Discussão

A evolução clínica dos doentes lúpicos tem sido bastante estudada, sabendo-se que varia de doente para doente e está na dependência de vários factores, dos quais se salientam a origem étnica, o património genético, o *status* sócio-económico, a assistência médica continuada e, não menos importante, o equilíbrio emocional.<sup>1,2</sup> Um dos aspectos de relevância nesta evolução é a mortalidade, a qual pode ser descrita por uma curva bimodal. Assim, regista-se uma primeira curva, referente aos doentes que vêm a falecer ao fim dos cinco primeiros anos após o aparecimento da doença, devido sobretudo à evolução agressiva da mesma e onde se verifica uma má resposta à terapêutica. Nestes casos há, normalmente, necessidade de doses elevadas de corticosteroídes e os doentes falecem por falência multiorgânica, lesão nefrológica, do sistema nervoso central ou por infecção. Segue-se um período de menor mortalidade, com a duração de 10-20 anos, que engloba 70 a 80% dos doentes. Após esta fase ocorre o segundo pico de mortalidade e que é o resultado do somatório dos efeitos próprios da evolução da doença e das acções secundários da terapêutica. Neste grupo verificam-se, sobretudo, as complicações cárdio-vasculares por aterosclerose acelerada, e não tanto as infecções ou a doença activa de grande agressividade. Pode-se, assim, afirmar que a grande maioria dos doentes com LES vem a falecer sobretudo por lesões multiorgânicas, renais

ou do sistema nervoso central, no contexto de doença activa ou, então, por complicações infecciosas ou cardiovasculares.<sup>1,2,3</sup>

O LES é uma doença auto-imune crónica caracterizada pela produção de auto-anticorpos, formação de complexos imunes circulantes e activação do sistema do complemento. A característica patológica mais representativa reside nas diversas lesões vasculares disseminadas e recorrentes, que podem ser classificadas da seguinte forma:<sup>4,5</sup>

### I-Vasculopatias trombóticas não inflamatórias

- 1-Síndrome antifosfolípídica
- 2-Púrpura trombocitopénica trombótica

### II-Vasculopatias inflamatórias

- 1-Capilarite/Vasculite lúpica
- 2-Leucotrombose

Nesta aparente simplicidade classificativa, não deixa de se constatar certa confusão na terminologia utilizada quando se consulta a literatura, uma vez que ambos os mecanismos, trombótico e inflamatório, podem coexistir no mesmo doente.

Considerando as vasculopatias trombóticas não inflamatórias, particularmente o SAF, podemos afirmar que cerca de 20 a 50% desses doentes com LES têm anticorpos antifosfolípidos. No entanto, só cerca de 10% desses doentes desenvolve acidentes tromboembólicos.<sup>6</sup> A trombose arterial e ou venosa recorrente dos pequenos vasos pode limitar-se a um órgão ou ser disseminada, ocorrendo isolada ou em associação com outras manifestações do SAF, nomeadamente a endocardite de Libman-Sacks e o aborto de re-

continua na página 67



petição. A oclusão dos grandes vasos pode provocar isquemia e gangrena dos membros, enfarte hepático e intestinal, hipertensão renovascular e isquemia cerebral. A oclusão microvascular pode manifestar-se por trombose glomerular, glomerulonefrite proliferativa focal ou difusa, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda e diversas lesões cutâneas, particularmente erupções purpúricas, *livedo reticularis* e ulcerações.<sup>6,7</sup> Na grande maioria dos doentes com SAF, os fenómenos trombóticos ou são únicos ou, quando recorrentes, os novos episódios são observados passados meses ou anos do evento trombótico inicial. De acordo com o consenso internacional de 1998, em Sapporo, Japão, estabelecem-se como critérios clínicos de diagnóstico do SAF a ocorrência de trombose vascular e a morbidade durante a gravidez. Como critérios laboratoriais consideram-se a presença sérica de anticorpo anticardiolipina, isotipo IgG e ou IgM, com título médio ou elevado e a presença de anticoagulante lúpico. Os dois critérios, clínico e laboratorial, têm que estar presentes em duas ou mais determinações, separadas por um intervalo de tempo de pelo menos seis semanas. O diagnóstico do SAF requer a coexistência de, pelo menos, um critério clínico e um critério laboratorial.<sup>8</sup> Independente da dimensão do vaso envolvido, ainda que, na maioria das vezes, seja um grande vaso, a vaso-oclusão é devida a trombose.<sup>4,5,9</sup> O exame clínico e necrópsico da

nossa doente não revelou qualquer evidência de trombo localizado, característico do SAF, para além de que, laboratorialmente, os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico eram negativos. Mesmo que se pondere a necessidade de melhorar os critérios de Sapporo, incluindo categorias do SAF prováveis ou possíveis,<sup>10</sup> mesmo assim não seria possível englobar a nossa doente nesta patologia. Uma minoria de doentes desenvolve uma forma acelerada e catastrófica da doença, caracterizada por oclusões trombóticas múltiplas nos territórios microvasculares, conduzindo à falência multiorgânica e, frequentemente, à morte em dias ou semanas. Embora, na grande maioria dos casos, não se identifiquem factores precipitantes, está descrito o SAF catastrófico na sequência de procedimentos cirúrgicos, administração de fármacos (captopril, contraceptivos orais) e infecções, em que a morte ocorre em cerca de 50% dos casos.<sup>7,9,11</sup> Nestes casos, a autópsia revela microangiopatia trombótica generalizada,<sup>7,9,11</sup> que não foi evidenciada na nossa doente.

Num pequeno número de doentes com esta forma de SAF catastrófico e em alguns doentes com LES pode desenvolver-se um quadro de coagulação intravascular disseminada (CID) assintomático ou com manifestações de hemorragia e ou trombose.<sup>9,11,12</sup> A rápida deterioração clínica observada na nossa doente, com falência multiorgânica, poderia ser considerada num quadro de CID. A trombocitopenia pouco acentuada, os valores dos tempos de protrombina e trombo-

plastina parcial activada, ambos prolongados, e dos D-dímeros também elevados, consubstanciavam essa hipótese. No entanto, para um quadro clínico tão grave, esperavam-se valores de fibrinogénio reduzidos. Por outro lado, não foram detectados esquizocitos, frequentes na CID e no SAF catastrófico, assim como a trombose microvascular e a hemorragia generalizada, observáveis nestas patologias<sup>9,11</sup>, não foram um achado da necrópsia.

A exacerbação lúpica está descrita sob a forma de PTT, ainda que seja muito pouco frequente, nomeadamente nos doentes lúpicos com doença inactiva, como era o presente caso.<sup>13,14</sup> Esta entidade é constituída por todos ou apenas parte dos seguintes elementos: fe-

### Quadro III

À entrada		Após 48 horas		À entrada		Após 48 horas	
<b>Hemograma</b>				<b>Função hepática</b>			
Erit	(M/ml)	<b>3540</b>	<b>2760</b>	ALT	(U/l)	7	16
Hb	(g/dl)	<b>10</b>	<b>8,2</b>	AST	(U/l)	11	<b>73</b>
VGM	(fl)	–	88,3	Bil T	(mg/dl)	–	0,5
Leuc	(/ml)	9730	18500	Gama-GT	(U/l)	–	43
Neut	(%)	85	37	<b>Outros exames</b>			
Bastonetes	(%)	–	<b>37</b>	PCR	(mg/dl)	<b>6,2</b>	<b>28,9</b>
Metamielocitos	(%)	–	<b>18</b>	LDH	(U/l)	188	<b>710</b>
Linf	(%)	–	6	CK	(U/l)	30	<b>784</b>
Monocitos	(%)	–	2	<b>Gasimetria arterial</b>			
Plaq	(/ml)	24000	<b>105000</b>	FiO <sub>2</sub> =80%			
<b>Coagulação</b>				<b>Gasimetria arterial</b>			
TP	(s)	–	<b>28,4</b>	PH		<b>7,47</b>	<b>7,18</b>
APTT	(s)	–	<b>88,2</b>	PaO <sub>2</sub>	(mmHg)	<b>43,5</b>	<b>76,8</b>
Fibrinogénio	(mg/dl)	<b>702</b>	<b>767</b>	PaCO <sub>2</sub>	(mmHg)	<b>29</b>	<b>28,1</b>
D-dímeros	(0-0,5 mcg/ml)	–	> 5	HCO <sub>3</sub>	(meq/L)	–	<b>15,2</b>
<b>Função renal e electrólitos</b>				Sat O <sub>2</sub>	(%)	<b>89</b>	–
Ureia	(mg/dl)	<b>51</b>	<b>94</b>				
Creatinina	(mg/dl)	<b>1,4</b>	<b>4,5</b>				
Sódio	(mmol/L)	<b>133</b>	139				
Potássio	(mmol/L)	3,7	5				

### Fenómeno de Shwartzman

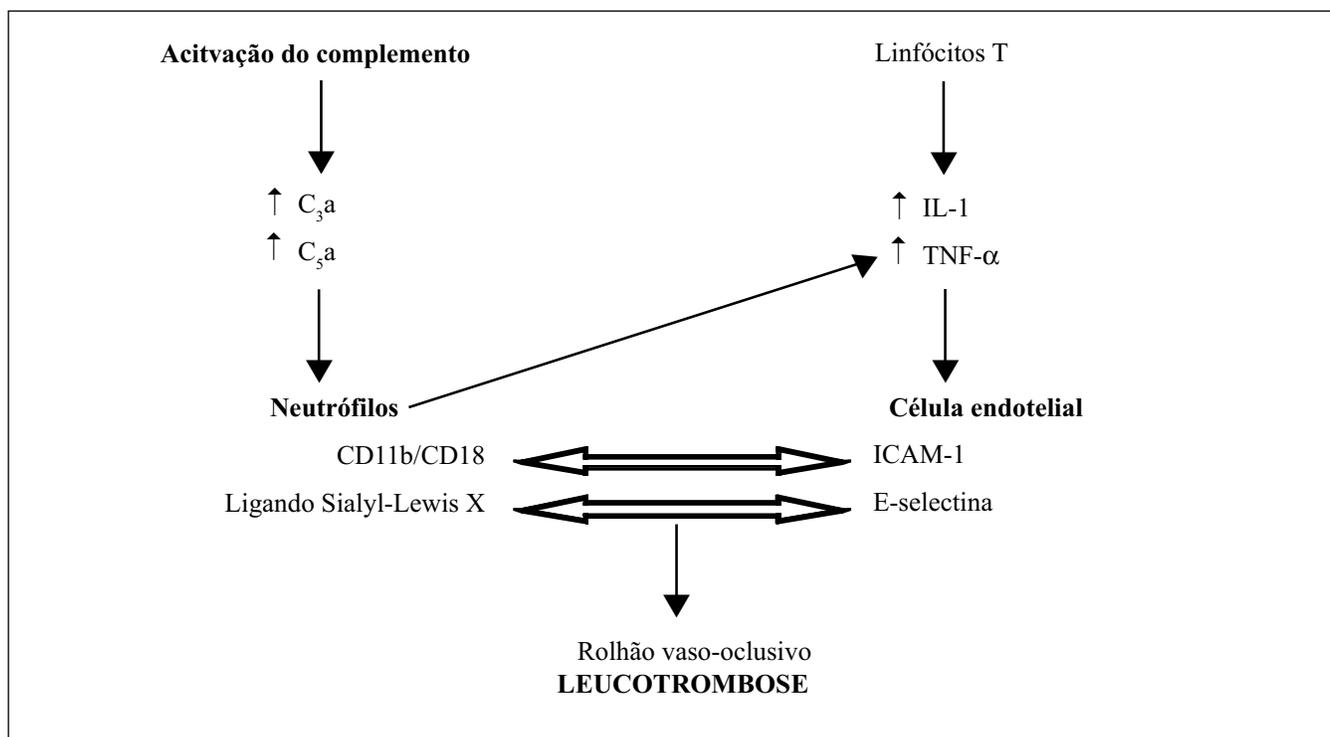


Fig. 1 – Representação esquemática do fenômeno de Shwartzman. A ativação descontrolada do complemento desencadeia acentuada liberação das anafilotoxinas C<sub>3</sub> e C<sub>5a</sub>, as quais atraem os neutrófilos e estimulam a sua adesividade às células endoteliais<sup>8</sup> através da activação das moléculas de adesão neutrofilicas Sialyl-Lewis x (SLx) e CD11b/CD18, esta última uma β<sub>2</sub>-integrina, também identificada como receptor do complemento tipo 3 (CR3). Paralelamente, uma hiperactividade dos linfócitos B e uma alteração da regulação dos linfócitos T favorece a produção das citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 e factor de necrose tumoral α, as quais estimulam a expressão, na superfície endotelial, da molécula de adesão E-selectina e da molécula de adesão intercelular-1,<sup>8,10,11</sup> contrareceptores, respectivamente, do SLx e CR3.<sup>8,9,11</sup>

bre, púrpura/ trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal e disfunção neurológica. O seu diagnóstico deve ser considerado perante trombocitopenia significativa, anemia hemolítica, teste de Coombs negativo, presença de esquizocitos e ausência ou alteração ligeira dos parâmetros da coagulação.<sup>5,13,14</sup> A causa da PTT no LES é idêntica à da PTT idiopática, assim como o seu tratamento.<sup>13,14</sup> É difícil fazer um diagnóstico de PTT quando esta complica um quadro de LES, mas, no caso da nossa doente, a falência multiorgânica levava a admitir esse diagnóstico. Contudo, faltam alguns parâmetros laboratoriais relevantes, nomeadamente a trombocitopenia grave característica e os esquizocitos. Do ponto de vista anatomo-patológico, a PTT corresponde a uma síndrome de microangiopatia trombótica e, ainda que a necrópsia não tivesse sido completada por um exame histológico mais fino, não parecia haver evidência de tal ocorrência. Acresce que a corticoterapia utilizada, também indicada na PTT, não teve qualquer resultado.

As vasculopatias inflamatórias, nomeadamente a capilarite/vasculite lúpica, são lesões vasculares que resultam da deposição de complexos imunes nas paredes dos vasos com

activação do complemento. Contêm, particularmente, anticorpos anti-DNA, embora não seja evidente que eles sejam directamente patogénicos.<sup>5</sup> Têm como modelo a reacção de Arthus, a doença do soro experimental aguda e a glomerulonefrite que acompanha a forma crónica da doença do soro. A capilarite ocorre no rim, causando glomerulonefrite necrosante focal e segmentar com necrose fibrinóide, e no tracto respiratório, desencadeando uma capilarite alveolar necrosante e conseqüente hemorragia alveolar pulmonar. A vasculite lúpica é do tipo poliarterite nodosa, quando envolve o rim ou outros órgãos internos, e do tipo leucocitoclástico, quando envolve a pele. Nesta última localiza-se, sobretudo, no tronco e nos membros, particularmente nos dedos e regiões periungueais.<sup>5,15</sup> No caso descrito, a hipótese de um processo patológico de deposição de imunocomplexos que evoluisse para a morte teria que ser o de uma micro e macroangiopatia, assim como o de uma vasculite necrosante disseminada. Embora a doente tivesse tido vasculite leucocitoclástica, aquando dos primeiros sintomas de lúpus, sendo ainda visíveis as suas cicatrizes, não apresentava quaisquer sinais de novas lesões por essa forma de vasculite aquando do episódio que conduziu ao seu falecimen-

to. Ainda que a redução dos valores do complemento indiquem o seu consumo e não tenha havido exames imunohistológicos a vários órgãos, podemos afirmar, com alguma margem de segurança e com base nos dados clínicos, que a doente não morreu por um processo generalizado de vasculite.

Reverendo a evolução clínica súbita e desfavorável da nossa doente, não deixa de impressionar a aparente semelhança com o SRIS, o qual pode evoluir para *shock* e falência multiorgânica.<sup>4,16</sup> O SRIS descreve um processo generalizado de inflamação que ocorre em consequência de várias noxas: infecções, traumas, queimaduras, etc. Diversos mediadores inflamatórios exageradamente segregados transformam a resposta inflamatória de benéfica e compensadora em agressiva e deletéria, ou seja, os mecanismos de defesa transformam-se, eles próprios, em factores de agravamento da doença e causa de morte. As exacerbações lúpicas graves podem produzir um quadro indistinguível do SRIS, com *shock* e falência multiorgânica, em que a inflamação segue o modelo típico da lesão de Shwartzman, originando leucotromboses múltiplas.<sup>4,5,17,18</sup> Estas são lesões dos pequenos vasos, caracterizadas pela formação de rolhões de neutrófilos vasoclusivos aderentes ao endotélio, resultando em isquemia. Esta atracção, activação, agregação e aderência de células inflamatórias às células endoteliais com oclusão dos vasos, resulta da activação intravascular do complemento. As células endoteliais, ao serem activadas por citocinas e fracções do complemento, exprimem receptores que facilitam essa ligação (*Fig. 1*). Mas se o SRIS e a leucotrombose podem corresponder, por si só, a um fenómeno de exacerbação lúpica, podem também surgir no LES como resposta a um fenómeno de sépsis.<sup>4,5,19</sup> Não foi identificado no episódio terminal qualquer agente ou foco infeccioso, quer nos exames culturais (sangue, urina e líquido ascítico), quer nos exames imagiológicos. Contudo, a hipótese de sépsis-shock séptico tem de ser admitida na nossa doente, dada a evolução clínica, a terapêutica imunossupressora efectuada e a significativa elevação da PCR. Apesar de as hemoculturas terem sido negativas, é de referir que estas são de valor limitado no diagnóstico de sépsis.<sup>20,21</sup> As infecções pulmonares e da cavidade abdominal são as que mais se associam à ocorrência de sépsis e ARDS e, em mais de 90%, são provocadas por bactérias Gram positivas e Gram negativas em igual proporção, pelo que se considera adequada a instituição de antibioterapia constituída por uma penicilina de largo espectro, um glicopéptido e um aminoglicosido, mesmo sem identificação de agente infeccioso.<sup>21,22</sup> Embora tenha havido falta óbvia de resposta a esta terapêutica, a autópsia revelou lesões renais e na base do pulmão direitas sugestivas de infecção.

Admitem os autores que o episódio terminal da sua doente, possa muito provavelmente, ter correspondido a uma vasculopatia leuco-oclusiva ou leucotrombose integrada no contexto da doença de base, ou seja, de uma exacerbação

do LES ou, então, desencadeada por um processo infeccioso, como já foi atrás claramente referido. A leucotrombose no contexto da exacerbação lúpica ocorre, como já foi mencionado, por activação do complemento. Os doentes podem ter doença lúpica em actividade, apesar de estarem aparentemente estáveis sob o ponto de vista clínico e serológico. Nestes casos, é importante analisar as fracções do complemento e avaliar se há decréscimo dos seus valores séricos, parâmetros indicadores de consumo,<sup>4,5,19,23</sup> como se verificou no caso descrito. O conhecimento actual deste processo vasculopático, se bem que ainda insuficiente, faz antever que uma futura abordagem terapêutica deva integrar antagonistas das citocinas inflamatórias, da activação do complemento e das moléculas de adesão celular e ou moduladores do sistema da coagulação/fibrinólise. Algumas propostas já foram ensaiadas, embora sem resultados muito promissores.<sup>4,24</sup>

Na falta de um exame necrópsico mais fino, nomeadamente com exames microbiológicos e análises imunohistológicas dirigidas à existência ou não de deposição de imunocomplexos e ou complemento nos órgãos mais atingidos, que complementem melhor as considerações efectuadas, fica-nos a oportunidade para reflectir e chamar a atenção para os principais fenómenos patológicos vasculares do LES.

Em conclusão: o índice de mortalidade no LES continua a ser significativo e está associado sobretudo à actividade da doença e à terapêutica utilizada. Quando ocorre dentro dos primeiros cinco anos de doença, costuma resultar da actividade desta última e ou da ocorrência de infecções, provavelmente devido à instalação de um SIRS com subsequente falência multiorgânica, como parece ser sugerido pelo caso aqui apresentado. Para confirmação diagnóstica e melhor orientação do tratamento, terá que se aguardar futuros parâmetros serológicos que o identifiquem e novos conhecimentos a nível molecular que possibilitem outras abordagens terapêuticas.

## Bibliografia

1. Gladman D, Urowitz M. Prognosis, Mortality, and Morbidity in Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 1255-1273.
2. Trager J, Ward M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13: 345-351.
3. Urowitz M, Bookman A, Koehler B et al. The bimodal pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-225.
4. Abramson S and Belmont H. SLE Mechanisms of Vascular Injury. *Hosp Pract* 1998; 15: 107-127.
5. Belmont H, Abramson S and Lie J. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 9-22.
6. Morrow J, Nelson J, Watts R, Isenberg D. Primary anti-phospholipid antibody syndrome. In: Morrow J, Nelson J, Watts R, Isenberg D, eds. *Autoimmune Rheumatic Disease*, 2th ed. Oxford, University Press 1999: 216-232.
7. Levine J, Branch W and Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.

8. Wilson W, Gharavi A, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
9. Asherson R. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7(2): S55-S62.
10. Wilson W, Gharavi A and Piette J. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* 2001; 10: 457-460.
11. Asherson R, Cervera R, Piette J-C et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome, Clinical and Laboratory Features of 50 Patients. *Medicine* 1998; 77: 195-207.
12. Riddel S, Shojania M. Disseminated intravascular coagulation in lupus erythematosus responding to prednisone therapy. *Am J Hematol* 1986; 23: 65-68.
13. Musio F, Bohlen E, Yuan C, et al. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 1-19.
14. Caramaschi P, Riccetti M, Fratta A et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases and review of the literature. *Lupus* 1998; 7: 37-41.
15. D'Cruz D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 270-274.
16. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
17. Belmont H, Buyon J, Giorno R et al. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus: The Shwartzman phenomenon revisited. *Arthritis & Rheum* 1994; 37: 376-383.
18. Argenbright L, Barton R. Interactions of leukocyte integrins with intercellular adhesion molecule 1 in the production of inflammatory vascular injury in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 259-272.
19. Riemekasten G, Ziemer S, Haupl T et al. Shwartzman phenomenon in a patient with active systemic lupus erythematosus preceding fatal disseminated intravascular coagulation. *Lupus* 2002; 11: 204-207.
20. Tamme K, Liigant A, Tapfer H, et al: Bacterial dissemination and the value of blood cultures in patients who die of septic shock. *J Int Med Res* 2000; 28(5): 199-206.
21. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. In: Sprung C, Bernard G, Dellinger R, eds. *Guidelines for the Management of Severe Sepsis and Septic Shock*. *Intensive Care Med* 2001; 27: S10-S32.
22. Bochud P, Glauser M, Calandra T. antibiotics in sepsis. In: Sprung C, Bernard G, Dellinger R, eds. *Guidelines for the Management of Severe Sepsis and Septic Shock*. *Intensive Care Med* 2001; 27: S33-S48.
23. Walport M. Complement (Second of Two Parts). *N Engl J Med* 2001; 344: 1140-1144.
24. Strand V. Monoclonal antibodies and other biologic therapies. *Lupus* 2001; 10: 216-221.