

LUPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO INDUZIDO POR FÁRMACOS

Vasco Coelho Macias¹, Sónia Fernandes¹, Rubina Alves², Cândida Fernandes³, Gabriela Marques Pinto³, Jorge Cardoso⁴

¹Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia /Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia do Hospital Central do Funchal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – As Estatinas são um grupo farmacológico muito utilizado atualmente. São habitualmente bem toleradas, no entanto, podem estar implicadas na génese/agravamento de doenças auto-imunes como Lupus Eritematoso Cutâneo.

Descreve-se o caso de uma doente caucasóide, de 74 anos que, 18 meses após início de terapêutica com sinvastatina, desenvolveu uma dermatose localizada à raiz dos membros superiores e dorso, constituída por pápulas e placas eritematosas, anulares e com superfície descamativa. Analiticamente era de salientar presença de ANA e anticorpos anti-SSA. O exame histopatológico foi consistente com a hipótese clínica de Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo. Após a suspensão da Sinvastatina assistiu-se à resolução completa do quadro clínico e laboratorial.

O Lupus Eritematoso Cutâneo induzido por fármacos é uma entidade muitas vezes indistinguível das formas idiopáticas. Apesar de frequentemente ter uma evolução e prognóstico favoráveis, salienta-se a sua importância pelo possível envolvimento sistémico associado e pelas sequelas cutâneas, por vezes desfigurantes.

PALAVRAS-CHAVE – Lupus eritematoso cutâneo; Estatinas.

DRUG-INDUCED CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS

ABSTRACT – Statins are widely used nowadays. They are usually safe but sometimes can be associated with the development/worsening of autoimmune diseases like Cutaneous Lupus Erythematosus.

Authors describe the case of a female caucasian patient, 74 years-old, that 18 months after initiating therapy with simvastatin developed an annular skin rash on back and shoulders, characterized by erythematous papules and plaques with a desquamative surface. Laboratory tests showed positive ANA and anti-SSA antibodies. Skin biopsy was consistent with clinical diagnosis of Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. The clinical picture had complete resolution after Simvastatin cessation.

Drug-induced Cutaneous Lupus Erythematosus is often very similar to idiopathic forms. Although it usually has a favorable prognosis, authors highlight its importance because of the possible associated systemic manifestations and disfiguring cutaneous scars.

KEY-WORDS – Lupus erythematosus, cutaneous/Chemically induced; statins.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram

Caso Clínico

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Setembro/September 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Vasco Coelho Macias

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, n.º8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: vmcmacias@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso induzido por fármacos é definido como uma entidade que partilha as manifestações clínicas e alterações imunopatológicas típicas do Lupus idiopático mas que está temporalmente associada à exposição a fármacos. Habitualmente regride após a suspensão do fármaco implicado¹.

As estatinas (inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) estão entre os fármacos mais prescritos nos adultos. Em Portugal, de acordo com os dados do Infarmed, em 2009, a dose de estatinas por 1000 habitantes por dia (DHD) era de 83 DHD. São, habitualmente, considerados fármacos seguros, no entanto, nos últimos anos surgiram diversos estudos que equacionam uma possível relação entre o consumo a longo-prazo de estatinas e algumas doenças auto-imunes, nomeadamente Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LESA), Dermatomiosite e Polimiosite².

CASO CLÍNICO

Doente de 74 anos, Caucasóide, reformada, com história pessoal de hipertensão arterial e dislipidemia, medicada em ambulatório com associação de Losartan + Hidroclorotiazida desde há 12 anos e Sinvastatina desde há 18 meses. Observada em Consulta de Dermatologia por dermatose bilateral e grosseiramente simétrica, localizada à porção central do dorso e superfície extensora da raiz dos membros superiores, constituída por pápulas e placas eritematosas, anulares, confluentes, pouco infiltradas e com superfície



Fig. 1 - Aspeto clínico das lesões cutâneas (região dorsal).

coberta por fina escama branca aderente. No dorso, as lesões tinham uma “distribuição em V” (Figs. 1 e 2). Analiticamente apenas era de destacar positividade de ANA 1/320 e anticorpos anti-SSA (Tabela 1). O exame histopatológico de biópsia cutânea revelou hiperqueratose com ortoqueratose com epiderme atrófica e

Caso Clínico

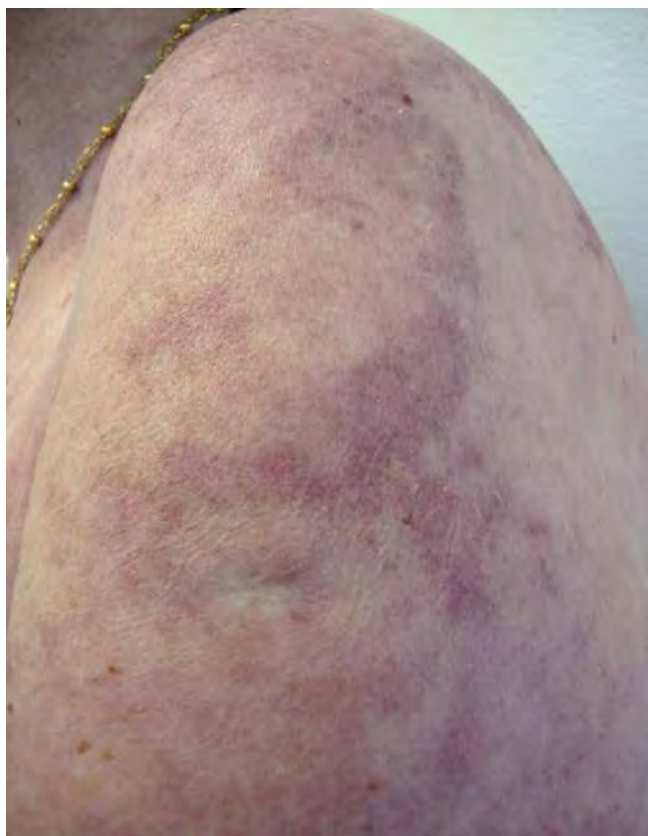


Fig 2 - Aspeto clínico das lesões cutâneas (raiz dos membros).

vacuolização da camada basal, edema da derme e infiltrado inflamatório, linfo-histiocitário, perivascular superficial e profundo. Foi admitido o diagnóstico de Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo induzido pela Sinvastatina, último fármaco a ser introduzido. Após a

Tabela 1 - Avaliação analítica complementar: estudo da auto-imunidade.

PERFIL IMUNOLÓGICO	
ANA	Positivo 1/320; Padrão fino granular
Acs. anti-DNAs	Negativo
Acs. anti-histonas	Negativo
Acs. anti-SSA	Positivo (3+)
Acs. anti-SSB	Negativo

suspensão do fármaco assistiu-se à regressão completa do quadro clínico em cerca de 3 semanas e resolução das alterações laboratoriais (auto-anticorpos) em 12 meses sem qualquer terapêutica.

DISCUSSÃO

O primeiro caso de LES induzido por fármacos, referente a um doente medicado com Sulfadiazina, remonta a 1945³. Atualmente não existem critérios de diagnóstico definidos e consensuais, alguns autores preconizam a presença de um ou mais sintomas compatíveis com Lupus, associado à exposição a um fármaco específico, ausência de história pessoal da doença e resolução do quadro após a suspensão do fármaco implicado⁴. Outros consideram ainda necessária a presença de ANA ou de anticorpos anti-histonas⁵. Há ainda grupos que exigem a presença de quatro dos 11 critérios de classificação de Lupus definidos pelo *American College of Rheumatology*, temporalmente associados à toma de fármacos^{6,7}. De forma semelhante ao Lupus idiopático, o Lupus induzido por fármacos pode ser dividido em LES, LESA e Lupus Eritematoso Cutâneo Crónico, também designado por Lupus Eritematoso Discóide Crónico (LEDC)^{1,8}.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes permanecem ainda por esclarecer. No seu trabalho, Chang et al⁹, enumeram diversas possibilidades entre as quais se destacam a supressão da tolerância ao "self", alterações da transcrição genética dos linfócitos B e T, perturbação do equilíbrio das citocinas ou seus recetores, modificações da cromatina ou alterações dos antigénios. Uma vez que a maioria dos casos de Lupus induzidos por fármacos reportados na literatura estão associados a compostos fotossensibilizantes, coloca-se ainda a possibilidade de que a apoptose dos queratinócitos, favorecida pela fotossensibilidade, ao libertar antigénios nucleares para a circulação poderá desencadear a produção de auto-anticorpos antinucleares. A existência de predisposição genética parece ser consensual entre vários autores e é sustentada pela maior frequência de alguns tipos de HLA^{10,11}.

O LESA é a forma mais frequentemente associada a fármacos⁸. Tipicamente manifesta-se com placas eritematosas, psoriasiformes ou anulares e com bordo descamativo, indistinguíveis da forma idiopática. Mais raramente surgem placas eritematosas, anulares e concêntricas, formando "lesões em alvo", sugestivas de Eritema Exsudativo Multiforme – forma designada por Síndrome de Rowel (Fig. 3). As lesões

Caso Clínico



Fig. 3 - Síndrome de Rowel – lesões cutâneas.

distribuem-se preferencialmente nas áreas fotoexpostas, nomeadamente face, superfície extensora dos antebraços e dorso, nesta última localização com uma distribuição em “V”, característica. *Bonsmann et al*¹² advogam que o envolvimento dos membros inferiores, habitualmente inexistente nas formas idiopáticas, é sugestivo de LESA induzido por fármacos. Em termos imunológicos, esta forma de lupus caracteriza-se pela presença de ANA e de anticorpos anti-SSA, sendo os anticorpos anti-histonas raramente encontrados^{13,14}. Múltiplos fármacos, de diversos grupos terapêuticos, podem estar associados a esta forma de Lupus: Diuréticos tiazídicos, Bloqueadores canais de cálcio, Inibidores do enzima de conversão da angiotensina, Interferon, anti-fúngicos, Estatinas, Inibidores da bomba de prótons, entre outros¹³⁻¹⁶. Estão também descritos casos induzidos por agentes de quimioterapia¹⁷ e terapêutica com Imiquimod tópico¹⁸.

Nas formas de LES induzido por fármacos, habitualmente predominam as mialgias, aspeto muito típico e sugestivo desta entidade. Surgem ainda sintomas constitucionais e de serosite, sendo que as formas mais graves, com envolvimento renal e neurológico, são raras. As manifestações cutâneas específicas, como o rash malar em “asa de borboleta”, ocorrem mais raramente que nas formas idiopáticas, contrariamente às manifestações inespecíficas, como a púrpura, o eritema nodoso e vasculite urticariforme, que apresentam uma frequência aumentada nas formas associadas a fármacos. Do ponto de vista imunológico, é característica a presença de ANA (99%), de anticorpos anti-DNAse (75-90%) e de anticorpos

anti-histonas (95%), os últimos considerados como um marcador serológico desta forma de LES1. Os anticorpos anti-DNAse estão presentes em menos de 1% dos casos¹⁹. Os fármacos mais frequentemente implicados nesta entidade são a Procainamida, Hidralazina, Isoniazida e Minociclina^{8,20}. Mais recentemente, com o desenvolvimento de diversos fármacos pertencentes ao grupo dos anti-TNF, assistiu-se a um número crescente de casos de LES induzidos por esta classe terapêutica, caracterizados por uma maior frequência de manifestações cutâneas (72%), envolvimento renal e neurológico. Em termos analíticos, de salientar a elevada frequência de anticorpos anti-DNAse (90%) e menor frequência dos anticorpos anti-histonas (57%). A hipocomplementémia é frequente^{19,21-23}.

As formas de LEDC estão muito raramente associadas a fármacos^{1,8}. Habitualmente apresentam-se sob a forma de placas eritematosas, discóides, bem delimitadas, atróficas e com superfície coberta por escama espessa e aderente localizadas preferencialmente à face e couro cabeludo, indistinguíveis das formas idiopáticas. Os ANA estão presentes em 60% dos doentes¹. Os casos descritos na literatura estão em relação com a toma de Anti-inflamatórios não esteróides, agentes anti-TNF e Fluorouracilo^{1,8}.

Apesar de as formas de apresentação serem diversas, o tratamento tem como aspeto comum o facto de assentar na suspensão do fármaco implicado, especialmente nos casos em que existe envolvimento sistémico, manifestações cutâneas ou alterações hematológicas, não estando indicado nos casos onde apenas se constata formação de auto-anticorpos isoladamente²⁴. O não reconhecimento desta entidade pode conduzir ao “sobre-tratamento” destes doentes, com riscos e custos inerentes. Importa contudo salientar que, apesar de a resolução clínica ocorrer habitualmente num espaço de semanas a meses, os auto-anticorpos podem persistir indefinidamente^{15,16}. Estão também descritos casos de doença persistente apesar da suspensão dos fármacos supostamente implicados e instituição de terapêutica imunossupressora²⁵.

Dada a similitude clínica, laboratorial e histológica entre as formas idiopáticas e as induzidas por fármacos, a chave para o diagnóstico está, na maioria das vezes, na relação temporal entre o início da toma do fármaco e o início do quadro clínico, desta forma, é importante a manutenção de um elevado nível de suspeição, uma vez que o período de latência pode ser longo – no caso das estatinas pode variar entre meses a anos¹³.

REFERÊNCIAS

1. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*. 2009; 15:935-40.
2. Noël B. Autoimmune disease and other potencial side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 2000.
3. Captain Byron JH. Sensitivity to Sulfadiazine Resembling Acute Disseminated Lupus Erythematosus. *Arch Derm Syphilol* 1945; 51:190-2.
4. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108:166-82.
5. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006; 15:757-61.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1987; 40:1725.
8. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009; 30: 99-105.
9. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. 2010; 34:266-75.
10. Dam C, Bygum A. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:87-9.
11. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2011; 164:465-72.
12. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:925-31.
13. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21:17-24.
14. Dam Claus, Bygum A. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors, *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:87-9.
15. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2011; 164:465-72.
16. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003; 139:45-9.
17. Funke AA, Kulp-Shorten CL, Callen JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus exacerbated or induced by chemotherapy. *Arch Dermatol*. 2010; 146:1113-6.
18. Burnett TJ, English JC 3rd, Ferris LK. Development of subacute cutaneous lupus erythematosus associated with the use of imiquimod to treat actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9:1022-4.
19. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology*. 2009; 48:716-20.
20. Schoonen WM, Thomas SL, Somers EC, Smeeth L, Kim J, Evans S, et al. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70:588-96.
21. Vabre-Latre CM, Bayle P, Marguery MC, Gadroy A, Durand D, Bazex J. Aggravation d'un lupus érythémateux subaigu sous infliximab. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132:349-53.
22. Swale VJ, Perret CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28:604-7.
23. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010; 10:46-50.
24. Marques Pinto G. Medicamentos que induzem ou agravam doenças cutâneas crônicas. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2010; 68:11-44.
25. Rudski L, Rabinovitch MA, Danoff D. Systemic immune reactions to HMG-CoA reductase inhibitors. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine*. 1998; 77:378-83.