

# LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO - CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ESPECÍFICAS

Ana Pedrosa<sup>1,\*</sup>, José Manuel Lopes<sup>2,\*</sup>, Filomena Azevedo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Chefe de Serviço de Anatomia Patológica/ Associate Professor and Senior Consultant of the Pathology Department

<sup>3</sup>Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of the Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal

\*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

**RESUMO – Introdução:** O lúpus eritematoso (LE) é uma patologia multiorgânica autoimune que afeta sobretudo mulheres em idade fértil. A pele é o segundo órgão mais frequentemente atingido, depois das articulações, e pode preceder o envolvimento sistémico. **Objetivos:** Apresentar aspetos clínicos que evocam a hipótese de manifestações cutâneas específicas de LE e achados histopatológicos que podem contribuir para fundamentar o diagnóstico. **Métodos:** Estudo de casos com manifestações cutâneas sugestivas de LE, nos quais a correlação clínico-histopatológica possibilitou o diagnóstico de diferentes subtipos de LE. **Resultados:** A correlação das alterações clínicas e histopatológicas, no contexto analítico apropriado, permitiu identificar casos concretos de manifestações cutâneas específicas de LE: 1) agudo; 2) subagudo (formas anular e papular-escamosa); 2.1) subagudo induzido por fármacos; 3) crónico, nomeadamente 3.1) discóide clássico (face e couro cabeludo); 3.2) túmido; 3.3) paniculite. Descreve-se, adicionalmente, os achados clínicos e histopatológicos expectáveis em outras manifestações cutâneas específicas de LE. **Conclusão:** O LE exhibe grande variabilidade de manifestações cutâneas. A histopatologia é essencial para o diagnóstico, sendo muito importante a preservação e manuseamento apropriado do material de biópsia. A imunofluorescência direta é útil para melhorar a acuidade diagnóstica. O diagnóstico preciso, baseado na correlação clínico-patológica sistemática e integrado no contexto clínico-analítico adequado, é fundamental para o prognóstico e orientação terapêutica dos doentes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Lúpus eritematoso cutâneo.

## CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS - CLINICAL-PATHOLOGICAL CORRELATION OF LUPUS-SPECIFIC SKIN LESIONS

**ABSTRACT – Background:** Lupus Erythematosus (LE) represents a multiorgan, autoimmune disease that affects mainly women of child-bearing age. The skin is the second most frequently affected organ, after the joints, and may precede the clinical onset of systemic symptoms. **Objectives:** To present the clinical findings which evoke the possibility of LE-specific skin lesions and the histopathological findings that may co-substantiate the diagnosis. **Methods:** Case studies of LE-specific skin lesions, in which the clinical-pathological correlation enabled the diagnosis of different subtypes of LE. **Results:** The correlation of clinical and histopathological findings, in a consistent serological setting, enabled the recognition of actual cases of LE-specific skin lesions: 1) acute; 2) subacute (annular and papulosquamous forms); 2.1) drug-induced subacute LE; 3) chronic, namely 3.1) classic discoid (face and scalp); 3.2) tumidus; 3.3) panniculitis. Moreover, the clinical and histopathological findings expected in other LE-specific skin lesions are described. **Conclusions:** Lupus Erythematosus exhibits a variability of cutaneous manifestations. The histopathology is critical for the diagnosis requiring a correct preservation and handling of biopsy material. Direct immunofluorescence remains useful to improve the diagnostic specificity. The accurate diagnosis, based in a systematic clinical-pathological correlation and integrated with the clinical and serological status, is crucial for the prognosis and treatment of the patients.

## Artigo de Revisão

**KEY-WORDS** – *Lupus erythematosus, cutaneous.*

**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 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 - Junho/June 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Ana Pedrosa

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar São João, EPE

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel: +351 225512193

E-mail: anabastospedrosa@gmail.com

### INTRODUÇÃO

O termo “lúpus eritematoso” foi utilizado originalmente no século XIX para descrever lesões cutâneas e apenas cerca de 100 anos mais tarde é que foi considerado como doença sistémica decorrente de patologia autoimune aberrante<sup>1</sup>. A heterogeneidade clínica implicou o estabelecimento de critérios de diagnóstico de lúpus eritematoso (LE) sistémico, que foram sendo atualizados ao longo dos anos<sup>2</sup>.

As manifestações cutâneas de LE ocorrem em mais de 75% de casos de LE sistémico e a pele constitui o segundo órgão mais frequentemente afetado pela doença, a seguir ao envolvimento articular, sendo que as lesões cutâneas precedem as alterações clínicas sistémicas em cerca de 25% dos doentes<sup>3</sup>. Mais frequentemente, as lesões de LE cutâneo surgem isoladamente, sem envolvimento aparente de órgãos internos<sup>4</sup>; a variedade de manifestações clínicas e histopatológicas impõe um elevado índice de suspeição de LE<sup>5</sup>. Embora o exame histopatológico seja indispensável, não existe nenhum parâmetro morfológico patognomónico do diagnóstico de LE, que só é possível com uma integração adequada e sistemática das alterações clínicas, analíticas e anatómo-patológicas.

O sistema de *Gilliam* e *Sontheimer*, mais frequentemente utilizado, baseia-se na histopatologia para classificar as lesões de LE cutâneo em específicas e não

específicas, com presença e ausência de dermite de interface, respetivamente<sup>6,7</sup>. Todavia, esta classificação não é necessariamente conclusiva, dado que a dermite de interface pode ocorrer noutras patologias e está ausente em variantes de LE com envolvimento cutâneo mais profundo, como sucede na paniculite lúpica e no LE tímido<sup>4</sup>.

As designações de LE cutâneo agudo, subagudo e crónico relacionam-se com o grau de envolvimento sistémico e não obrigatoriamente com o tempo de evolução das lesões, sendo que o LE cutâneo agudo associa-se em quase 100% dos casos a alterações sistémicas, o subagudo em cerca de 15% e o crónico em menos de 5% dos casos<sup>4,6</sup>. No entanto, o mesmo doente pode exibir manifestações de mais do que um destes subtipos de LE cutâneo<sup>8</sup>.

Pretende-se, neste artigo, analisar manifestações clínicas e histopatológicas das manifestações específicas de LE cutâneo, usando como exemplos casos concretos diagnosticados no Centro Hospitalar de São João, nos quais a correlação clínico-dermatológica e anatómo-patológica permitiram um diagnóstico definitivo. A Tabela 1 resume as características clínico-patológicas das alterações específicas mais comuns no LE cutâneo.

Adicionalmente aborda-se o papel da imunofluorescência direta (IFD) e as potencialidades da imunohistoquímica na confirmação do diagnóstico de LE cutâneo.

**Tabela 1 - Características clínico-patológicas das alterações específicas comuns no LE cutâneo.**

LE CUTÂNEO	CLÍNICA	HISTOLOGIA
<b>Agudo</b>	<b>Localizado:</b> eritema malar em asa de borboleta, que poupa as pregas nasogenianas <b>Generalizado:</b> exantema morbiliforme em áreas foto expostas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acantose focal</li> <li>• Dermite de interface pauci-inflamatória</li> <li>• Sem espessamento notável na basal da epiderme</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> </ul>
<b>Subagudo</b>	Placas anulares, arciformes ou policíclicas ( <b>variante anular</b> ) ou placas eritemato-descamativas ( <b>variante popular-escamosa</b> ), assintomáticas, em áreas foto expostas (predileção pelo dorso superior e ombros)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermite de interface com infiltrado moderado a denso, por vezes em banda</li> <li>• Disqueratose com corpos citoides suprabasais na epiderme</li> <li>• Exocitose de linfócitos com satelitose</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> </ul>
<b>Subagudo induzido por fármacos</b>	<i>Idem</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperqueratose epidérmica orto- e paraqueratósica focal</li> <li>• Corpos citoides</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> <li>• Eosinófilos ocasionais</li> </ul>
<b>CRÓNICO</b>		
<b>Discóide clássico</b>	Placas eritematosas, infiltradas, com escama aderente (sinal "carpet tack"), atrofia central e discromia periférica, com envolvimento preferencial da cabeça e pescoço	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia epidérmica</li> <li>• Hiperqueratose folicular</li> <li>• Dermite de interface perifolicular</li> <li>• Infiltrado inflamatório perivascular e perianexial com extensão em profundidade</li> <li>• Espessamento da basal da epiderme</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos</li> </ul>
<b>Túmido</b>	Pápulas e placas eritemato-violáceas, urticariformes, sem escama, localizadas preferencialmente na área zigomática da face, pescoço e tronco superior	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência ou escassez de alterações epidérmicas e da membrana basal</li> <li>• Infiltrado denso perivascular e perianexial superficial e profundo</li> <li>• Depósitos mucinosos dérmicos abundantes</li> </ul>
<b>Paniculite</b>	Nódulos subcutâneos que aderem à pele suprajacente, produzindo depressões cutâneas características	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominantemente lobular, com participação de linfócitos, histiócitos e plasmócitos</li> <li>• Vasculite linfocítica</li> <li>• Necrose hialina dos adipócitos</li> </ul>

## 1. LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO AGUDO

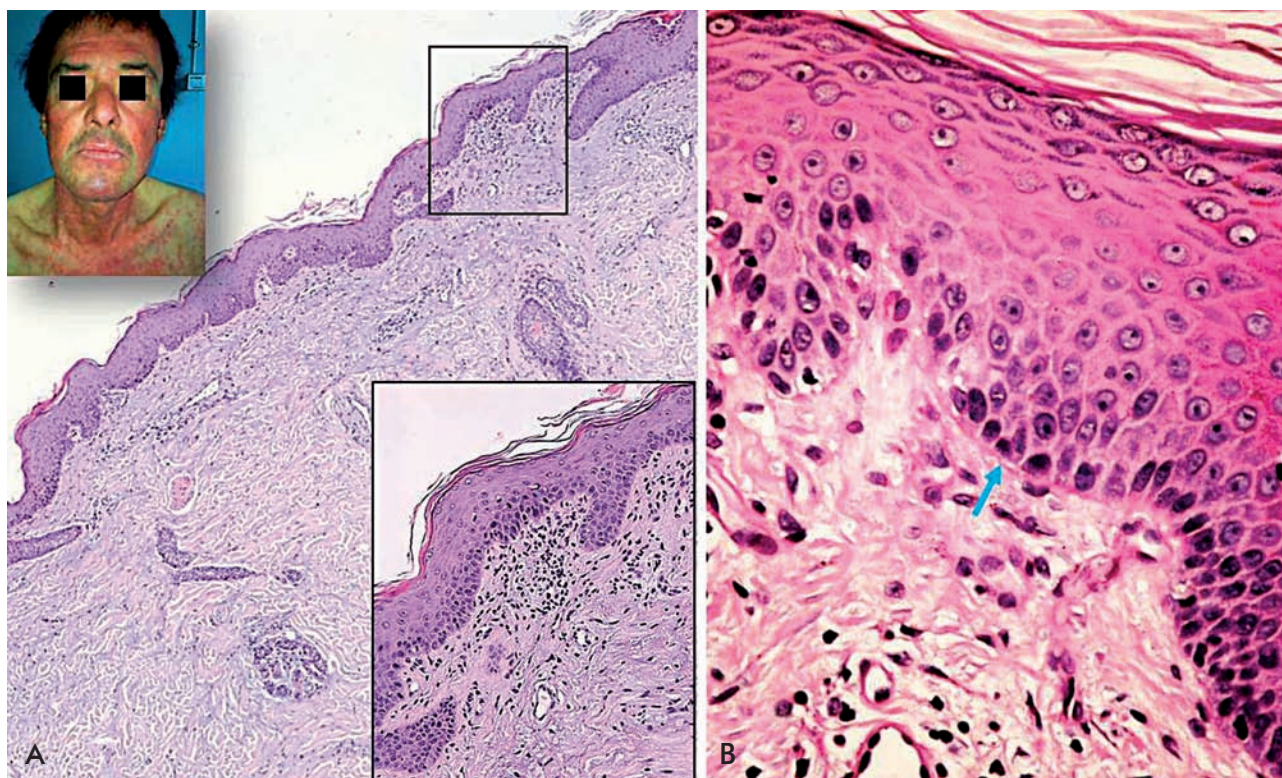
O LE cutâneo agudo ocorre invariavelmente no contexto de um *flare* de doença extracutânea e pode manifestar-se de forma localizada ou generalizada<sup>4</sup>. A forma localizada inclui o clássico eritema malar em asa de borboleta distribuído simetricamente pelas regiões malar e ponte nasal, com edema associado. Estas lesões podem estender-se à região frontal, orelhas, mento, pescoço e V do decote, mas poupam, caracteristicamente, a pele foto protegida das pregas nasogenianas e da região submentoniana (Fig. 1)<sup>8</sup>. A forma generalizada consiste num exantema morbiliforme com predileção pela pele das áreas foto expostas, dorso dos braços e mãos, poupando a das articulações inter-falângicas (Fig. 2), de modo inverso ao que sucede na dermatomiosite<sup>4,9</sup>. As lesões, em regra, são precipitadas ou exacerbadas pela exposição à radiação ultravioleta

e resolvem rapidamente, em horas a semanas, sem cicatriz<sup>6</sup>.

Considerando a forte associação do LE cutâneo agudo com a presença de sintomatologia sistémica, não é raro encontrar-se neste contexto critérios imunológicos de LE sistémico, nomeadamente títulos elevados de anticorpos antinucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-Sm e consumo do complemento<sup>6</sup>.

Histologicamente, o LE cutâneo agudo caracteriza-se por alterações subtis<sup>8,10</sup> incluindo escasso infiltrado inflamatório mononucleado focal na junção dermo-epidérmica, com exocitose de linfócitos (Fig. 1A) e discretas alterações de tipo degenerativo/vacuolar nos queratinócitos basais, ou seja, dermite de interface pauci-inflamatória<sup>10</sup>. A epiderme, que habitualmente é focalmente acantótica (Fig. 2), pode exibir áreas de adelgaçamento suprajacente às alterações vacuolares dos queratinócitos<sup>4</sup>. A necrose de queratinócitos é rara na fase inicial.

## Artigo de Revisão



**Fig 1** - Lúpus eritematoso agudo. Doente do sexo masculino, 45 anos, com LE sistêmico diagnosticado há 1 ano (artrite, elevação dos ANA e anti-dsDNA, consumo do complemento). **A.** Focos de infiltrado inflamatório mononucleado na junção dermo-epidérmica (H&E, x40) associado a exocitose linfocitária e ectasias vasculares na derme superficial (*inset*, H&E, x100). **B.** Esboço de reduplicação (*seta azul*) da membrana basal da epiderme (PAS, x400).

As ectasias vasculares presentes na derme superficial relacionam-se com o aspeto clínico eritematoso das lesões, com pouca ou nenhuma infiltração à palpação (Fig. 1A). O habitual tom basofílico da derme profunda resulta da presença de depósitos mucinosos (Figs. 1A e Fig. 2), que podem ser evidenciados pela coloração pelo ferro coloidal ou azul de Alcian<sup>8</sup>. A membrana basal epidérmica, em regra, não está espessada, mas pode apresentar reduplicação linear,<sup>8,11</sup> mais evidente na coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) - Fig. 1B. Nas lesões mais recentes podem observar-se neutrófilos na junção dermo-epidérmica, que provavelmente estão envolvidos no processo inflamatório estimulado pelo sistema imune inato<sup>12</sup>.

### 1.1. LÚPUS ERITEMATOSO BOLHOSO

O LE bolhoso é uma entidade rara, geralmente observada no contexto de LE agudo. Consiste numa doença bolhosa autoimune adquirida causada por auto-anticorpos contra o colagénio VII e outros constituintes da

membrana basal da epiderme<sup>4,10</sup>. Clinicamente cursa com bolhas tensas, erosões e crostas, fundamentalmente localizadas em áreas foto expostas, embora as mucosas também possam ser afetadas. No exame histológico, as bolhas são subepidérmicas e acompanham-se caracteristicamente por microabscessos neutrofilicos na derme papilar, depósitos de mucina e, em geral, ausência de eosinófilos,<sup>4,13</sup> podendo ocorrer lesões de dermite de interface linfocítica pauci-inflamatória adjacente às zonas de clivagem dermo-epidérmica<sup>14</sup>.

### 2. LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO SUBAGUDO

Este subtipo de LE cutâneo foi identificado no final dos anos 70<sup>15</sup> e caracteriza-se por lesões cutâneas eritematosas não infiltradas, geralmente simétricas, não cicatriciais, e recidivantes, mais frequentes em áreas foto expostas, especialmente nas áreas laterais da face, V do decote, dorso superior, ombros e superfície extensora dos membros, embora alguns casos possam ser



## Artigo de Revisão

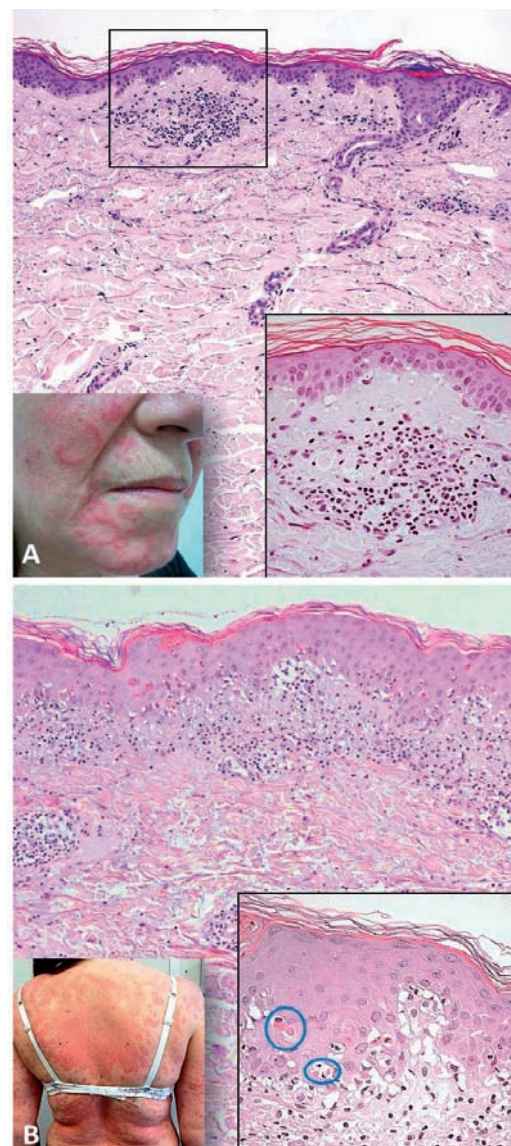


**Fig 2** - Lúpus eritematoso agudo. Doente do sexo feminino, 49 anos, com LE sistémico diagnosticado há 9 anos (um episódio prévio de LE cutâneo agudo, nefropatia, linfopenia, elevação dos ANA e anti-dsDNA). Histologicamente (H&E, x100), focos de acantose com alterações da maturação epidérmica (*inset*, H&E, x200) compatíveis com recidiva de LE agudo, dermite de interface pauci-inflamatória e tom basofílico da derme reticular (depósitos mucinosos).

generalizados. Inclui duas principais variantes clínicas: a anular ou policíclica e a papular-escamosa ou psoriasiforme, embora alguns doentes desenvolvam características de ambas. Estas variantes clínicas não têm implicações no prognóstico<sup>4,6</sup>.

Os achados serológicos típicos do LE subagudo incluem, para além da positividade dos ANA em 60-80% dos casos,<sup>4</sup> a elevação dos anticorpos anti-Ro/SSA (70-90%) e anti-La/SSB (30-50%), embora estes não sejam essenciais para o diagnóstico.

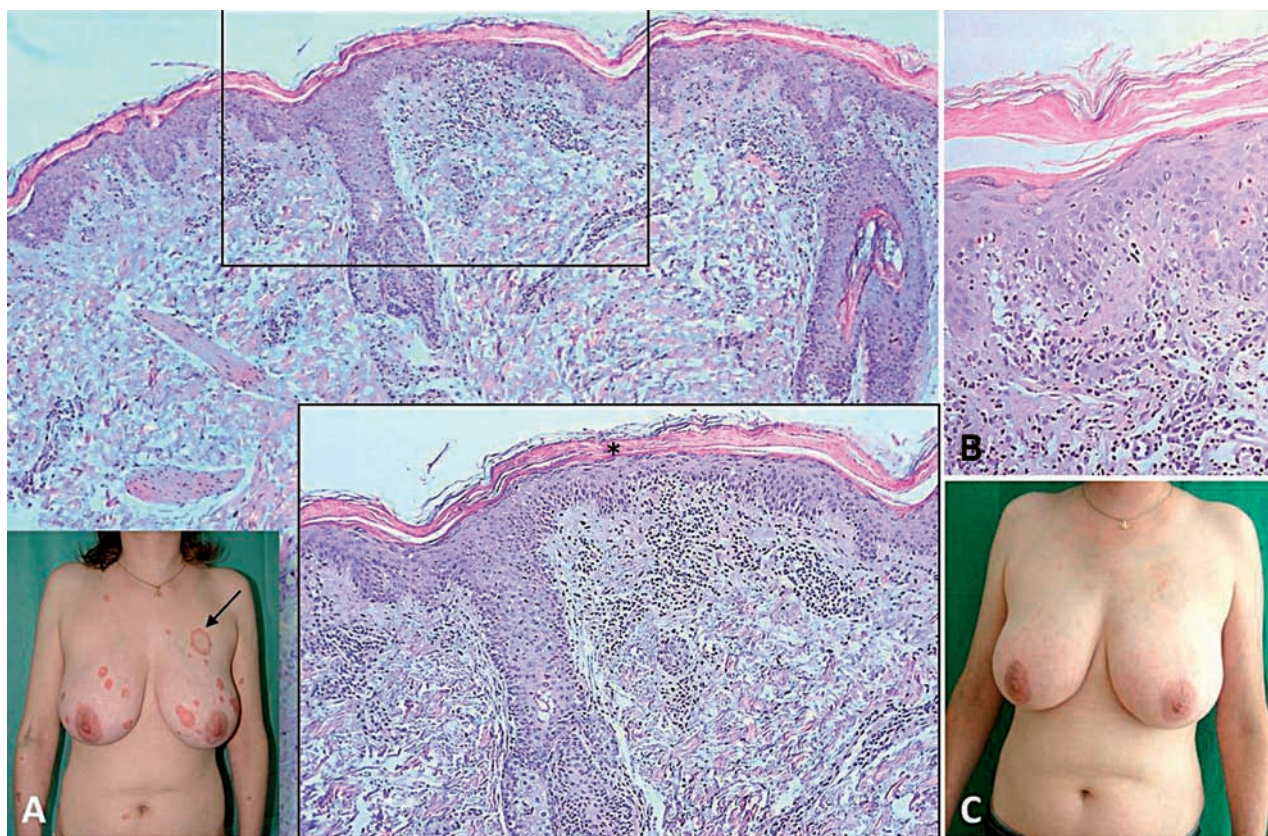
Histologicamente, as alterações do tipo degenerativo dos queratinócitos basais são mais acentuadas do que no LE agudo, com a presença de queratinócitos apoptóticos (corpos citóides) em níveis suprabasais (Fig. 3B). A exocitose de linfócitos com satelitose ao redor dos corpos citóides é uma alteração característica (Fig. 3B)<sup>16</sup>. Habitualmente, o infiltrado inflamatório é superficial e a



**Fig 3** - Lúpus eritematoso subagudo. **A.** Doente do sexo feminino, 62 anos, variante anular/ policíclica. Histologicamente (H&E, x100), aparente atrofia e esboço de retilinização da epiderme, com redução ou ausência da camada de células granulares. Hialinização da derme papilar. Em pormenor (*inset*, H&E, x400), alterações do tipo degenerativo da interface associadas a infiltrado inflamatório mononucleado intersticial e perivascular na derme superficial. **B.** Doente do sexo feminino, 41 anos, variante papular-escamosa / psoriasiforme, elevação dos ANA e anti-Ro. Histologicamente (H&E, x100), dermite de interface com acentuadas alterações degenerativas e derme com infiltrado inflamatório mononucleado denso em banda. Corpos citóides proeminentes e em localização suprabasal. Pormenor da exocitose de linfócitos (*inset*, H&E, x400) com satelitose (*círculos azuis*) em redor de corpos citóides.



## Artigo de Revisão



**Fig 4** - Lúpus eritematoso subagudo induzido pela terbinafina. **A.** Doente do sexo feminino, 37 anos, erupção cutânea em placas, anulares, assintomáticas dispersas pelo tronco e membros superiores com aparecimento 7 dias depois do início de terbinafina (250mg/dia, p.o.), devido lesão única de tinha do corpo (seta preta), confirmada por cultura com isolamento de *Trichophyton rubrum*. Analiticamente, elevação dos ANA, anti-Ro e anti-La. Histologicamente (H&E, x40; inset, x100), epiderme com hiperqueratose orto- e paraqueratósica focal (\*), dermite de interface e matriz basofílica entre as fibras de colagénio da derme, resultante de depósitos mucinosos. **B.** Corpos citoides dispersos, num padrão de tipo citotóxico (H&E, x400). **C.** Resolução das lesões de LE subagudo, acompanhada de normalização das alterações serológicas.

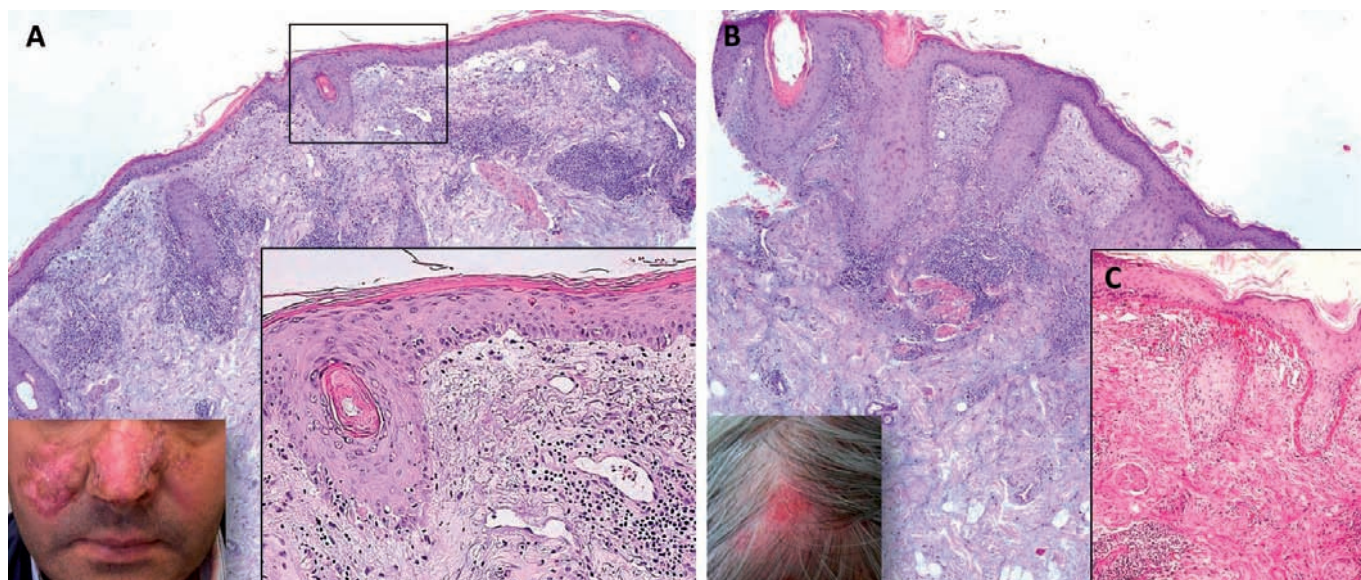
dermite de interface pode conter um padrão híbrido: alternância de áreas pauci-inflamatórias com áreas de infiltrado denso em banda<sup>8,10</sup>. Cursa frequentemente com atrofia epidérmica (Fig. 3A), com diminuição ou mesmo ausência da camada de células granulares<sup>9,10</sup>. Em geral, a membrana basal está moderadamente espessada e a identificação dos depósitos de mucopolissacarídeos ácidos na derme é útil no diagnóstico diferencial, sobretudo com dermatoses liquenóides.

### 2.1. LÚPUS SUBAGUDO INDUZIDO POR FÁRMACOS

Embora estejam descritos casos de LE cutâneo agudo, subagudo e crónico, induzidos por fármacos, o LE subagudo é o mais frequentemente reportado<sup>17</sup>. Este diagnóstico estabelece-se quando, na ausência de um

diagnóstico prévio de LE, o doente desenvolve manifestações clínicas e serológicas compatíveis com a forma idiopática, mas temporalmente relacionadas com a exposição a um determinado fármaco, com resolução das lesões após a sua suspensão<sup>18</sup>. A terbinafina (Fig. 4) foi recentemente implicada como o fármaco causal mais frequente de LE subagudo num estudo Sueco<sup>19</sup>.

Os achados histopatológicos incluem características do LE subagudo idiopático, nomeadamente dermite de interface com corpos citoides a vários níveis da epiderme (Fig. 4B) e depósitos mucinosos na derme. No entanto, nesta forma induzida por fármacos observa-se, frequentemente, hiperqueratose orto e paraqueratósica focal<sup>10</sup> (Fig. 4A), infiltrado inflamatório perivascular na derme profunda<sup>8</sup> e a presença de ocasionais eosinófilos intersticiais e perivascular<sup>20</sup>.



**Fig 5** - Lúpus eritematoso discóide clássico. **A.** Doente do sexo masculino, 40 anos, lesões em placa, eritematosas, com atrofia central, discromia periférica e escama aderente. Histologicamente (H&E, x40), epiderme retinizada, com hiperqueratose ortoqueratósica, infiltrado inflamatório mononucleado denso, perivascular e perianexial, na derme superficial e profunda. Em pormenor (*inset*; H&E, x200), queratose folicular, dermite de interface envolvendo, predominantemente, as unidades pilosebáceas, e ectasias vasculares na derme superficial. **B.** Doente do sexo feminino, 65 anos, lesão em placa, eritematosa, infiltrada, no couro cabeludo, associada a alopecia. Histologicamente (H&E, x40), orifícios foliculares dilatados com hiperqueratose folicular e atrofia das glândulas sebáceas. Dermite de interface peri folicular e tom basofílico da derme reticular (depósitos mucinosos). **C.** Espessamento irregular da membrana basal da epiderme (PAS, x100).

### 3. LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO CRÓNICO

#### 3.1. LÚPUS ERITEMATOSO DISCÓIDE

##### 3.1.1. CLÁSSICO

Trata-se do subtipo mais comum de LE cutâneo crónico e caracteriza-se por placas arredondadas, eritematosas, infiltradas, por vezes, com discromia periférica e escama aderente, que quando removida exibe, tipicamente, espículas queratósicas na superfície inferior, denominadas como “*carpet tack*” na literatura anglo-saxónica. As lesões evoluem, tipicamente, para cicatrizes atróficas<sup>21</sup>, estando descrita a ocorrência de carcinoma espinhocelular em lesões de longa duração<sup>4</sup>. Na sua forma localizada, atingindo apenas a cabeça e o pescoço, associa-se a um risco de aproximadamente 5% de LE extracutâneo, que aumenta para 20% na forma generalizada<sup>4,6</sup>. O envolvimento facial é comum (Fig. 5A), com predileção pelas áreas peri-orificiais<sup>9</sup>. O couro cabeludo, as sobrancelhas e a pele da barba podem ser atingidos com risco de evolução para alopecia cicatricial secundária à destruição dos folículos pilosos (Fig. 5B); pode cursar com envolvimento ungueal<sup>4</sup>.

É possível detetar títulos baixos de ANA em cerca

de um terço dos doentes com LE discóide clássico, mas sem associação a maior risco de doença extracutânea<sup>4,6,8</sup>.

Histologicamente observa-se hiperqueratose ortoqueratósica, atrofia epidérmica e dilatação dos orifícios foliculares, com queratose folicular que, em regra, é exuberante (Fig. 5B) e responsável pelo sinal clínico “*carpet tack*”<sup>10</sup>. A dermite de interface envolve, preferencialmente, a unidade pilosebácea, com atrofia ou mesmo perda das glândulas sebáceas (Fig. 5A)<sup>4</sup>. O termo LE discóide foliculotrópico refere-se à inflamação com degenerescência vacuolar centrada no epitélio folicular, sem evidência de dermite de interface interfolicular (Fig. 5B)<sup>9</sup>. A extensão em profundidade do infiltrado inflamatório mononucleado, perivascular e perianexial, é responsável pela infiltração das lesões do LE discóide. Este infiltrado pode ser menos exuberante com a evolução das lesões, sendo substituído por tecido fibroso<sup>8,10</sup>. A membrana basal epidérmica é, caracteristicamente, espessa, como se pode evidenciar com a coloração PAS (Fig. 5C); a presença de depósitos mucinosos resulta geralmente no aspeto basofílico entre as fibras de colagénio da derme reticular (Fig. 5B), e deve ser confirmada pela coloração do ferro coloidal<sup>10</sup>.



## Artigo de Revisão

### 3.1.2. HIPERTRÓFICO/ VERRUCOSO

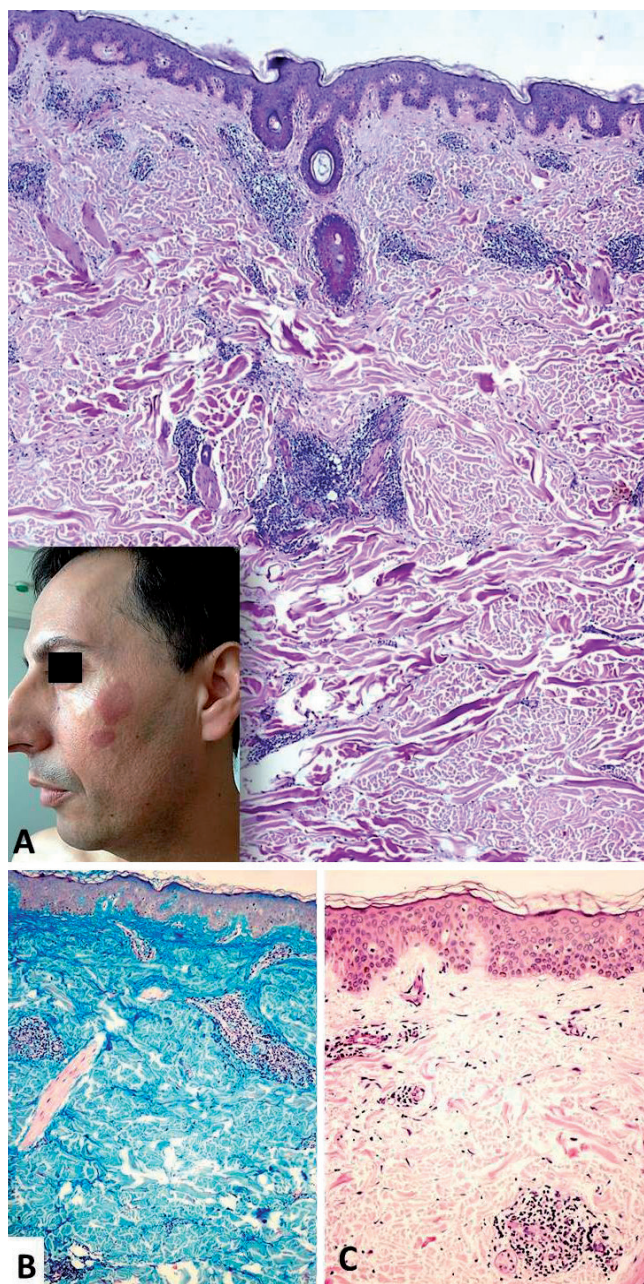
Esta variante rara de LE discóide caracteriza-se por lesões em placa eritemato-violáceas com hiperqueratose central proeminente, localizadas, mais frequentemente, na face, palmas e plantas,<sup>8</sup> podendo ser precipitadas pelo traumatismo cutâneo (fenómeno de Koebner)<sup>4</sup>. Histologicamente, as alterações típicas do LE discóide clássico são acompanhadas por hiperqueratose exuberante, acantose irregular com esboço de hiperplasia pseudoepiteliomatosa e atipia das células da camada basal, podendo mimetizar queratoacantoma ou carcinoma espinhocelular<sup>10,22</sup>.

### 3.1.3. MUCOSO

A mucosa oral é a mais frequentemente atingida, embora as mucosas anogenital, nasal e a conjuntiva também possam ser afetadas. Não existe uma correlação evidente entre o envolvimento das mucosas e o tipo de lesões cutâneas, nem com a atividade sistêmica do LE<sup>23</sup>. No palato e na mucosa bucal, o aspeto clínico inicial de máculas eritematosas e indolores evolui, em regra, para placas atróficas esbranquiçadas, com bordos irregulares, que podem ulcerar, provocando dor<sup>24</sup>. Estas lesões podem simular, clínica e histologicamente (mucosite de interface), líquen plano oral, sendo que a IFD pode ser útil neste diagnóstico diferencial<sup>4,23</sup>. As lesões ulceradas persistentes ou com assimetria nodular devem ser atempadamente biopsadas pelo risco de transformação maligna<sup>6</sup>.

### 3.2. LÚPUS ERITEMATOSO TÚMIDO

O LE túmido é uma das variantes mais fotossensíveis, em que as alterações da interface específicas de LE cutâneo são escassas ou virtualmente ausentes; na maioria dos casos não há evidência de doença extracutânea ou positividade de auto-anticorpos, sendo controverso se este é um verdadeiro subtipo de LE cutâneo ou uma entidade independente<sup>6,10,25</sup>. Caracteriza-se clinicamente por pápulas e placas eritemato-violáceas, urticariformes e edematosas, não cicatriciais, sem evidência de escama suprajacente<sup>4</sup>. Histologicamente consiste em alterações na derme (papilar e reticular), que incluem infiltrado inflamatório mononucleado perivascular e perianexial (Fig. 6A) e depósitos abundantes de mucina (Fig. 6B), num padrão que pode lembrar o LE discóide foliculotrópico, embora sem espessamento da membrana basal da epiderme (Fig. 6C), nem dermite de interface perifolicular<sup>8,26</sup>. Esta histopatologia típica, associada à fotossensibilidade e à resposta excelente aos antimaláricos, configura esta entidade no espectro do LE cutâneo<sup>27</sup>.



**Fig 6** - Lúpus eritematoso túmido. A. Doente do sexo masculino, 45 anos, lesões em placa, eritemato-violáceas, edematosas, sem escama e assintomáticas. Estudo analítico normal. Histologicamente (PAS após diastase, x40), infiltrado inflamatório mononucleado, exclusivamente perivascular e perianexial, na derme superficial e profunda. B. A abundância de depósitos de mucopolissacarídeos ácidos na derme realçada pelo ferro coloidal (x100). C. Epiderme e membrana basal sem alterações valorizáveis (PAS, x200).



### 3.3. PANICULITE LÚPICA

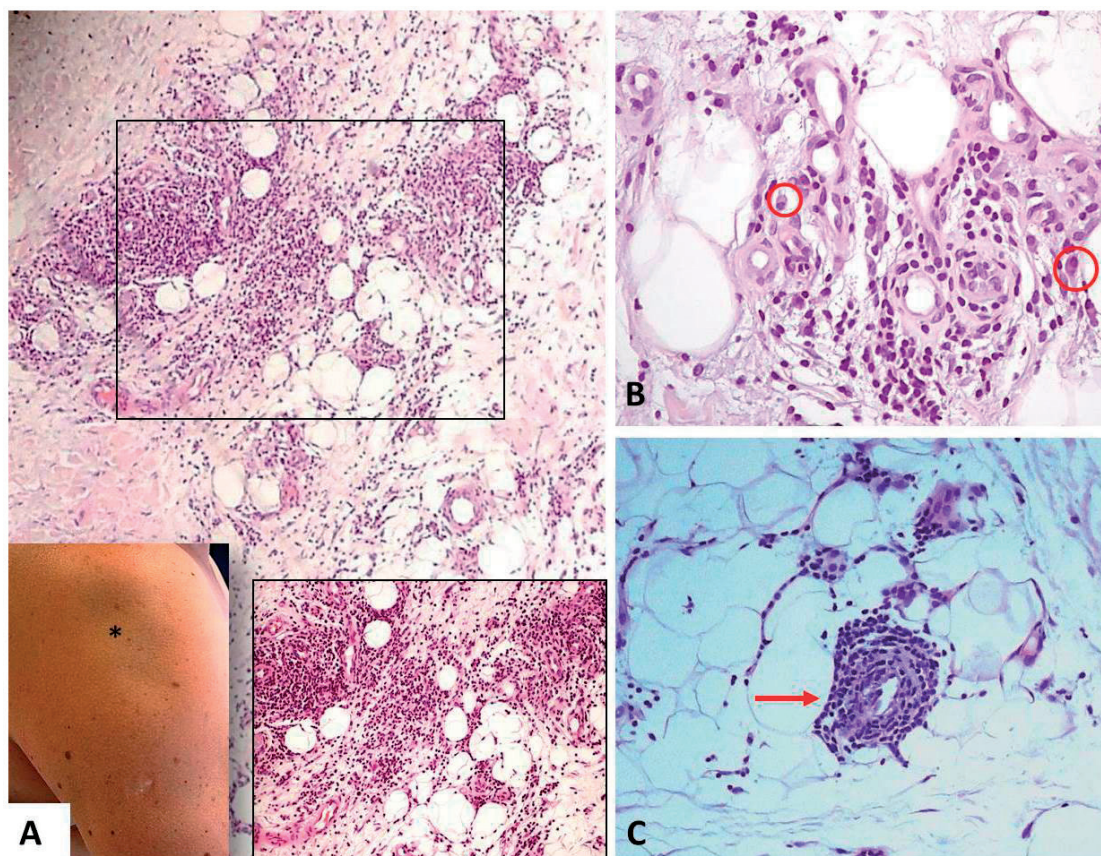
A paniculite lúpica cursa com nódulos subcutâneos firmes, 1 a 3 cm de maior diâmetro, que regridem ao longo do tempo, com atrofia da derme e do tecido celular subcutâneo, causando depressões cutâneas características, com infiltração (Fig. 7A), mais frequentes na cabeça, raiz dos membros, mamas e nádegas. A superfície cutânea pode ser normal ou associar-se a alterações de LE discóide, nomeadamente eritema, atrofia, hiperqueratose, nestes casos designa-se por LE profundo<sup>4</sup>. Estas lesões, em regra, são assintomáticas, mas podem calcificar ou ulcerar, provocando dor<sup>28</sup>. A pesquisa de auto-anticorpos é, frequentemente, negativa e os sintomas sistêmicos de LE, raramente presentes, são de gravidade reduzida<sup>4,8</sup>.

Histologicamente, a paniculite lúpica é predominantemente lobular, com infiltrado inflamatório mononucleado denso (Fig. 7A), por vezes com esboço

de folículos linfóides,10 constituído por linfócitos, histiócitos e plasmócitos (Fig. 7B)<sup>4,29</sup>. Pode observar-se infiltração da parede dos vasos por linfócitos, com apagamento do contorno das células endoteliais e obliteração parcial do lúmen vascular, contendo ocasionalmente fibrina, um padrão de tipo "vasculite linfocítica" (Fig. 7C)<sup>4,10,29</sup>. A identificação ocasional de depósitos de mucina na derme pode ser útil no diagnóstico<sup>29</sup>. A necrose hialina dos adipócitos é gradualmente substituída por tecido fibroso nos estadios mais avançados da progressão das lesões subcutâneas<sup>30</sup>.

### 3.4. PERNIOSE LÚPICA DE HUTCHINSON

Este diagnóstico caracteriza-se clinicamente por pápulas e placas eritemato-violáceas em áreas acrais expostas ao frio e à humidade. Estas lesões podem evoluir para placas atróficas com telangiectasias e formação de cicatrizes, por vezes ulceradas, sendo



**Fig 7 -** Paniculite lúpica. **A.** Doente do sexo feminino, 50 anos, depressões crateriformes na raiz dos membros superiores (\*). Histologicamente (H&E, x40), paniculite, predominantemente lobular, com infiltrado inflamatório mononucleado denso (inset, H&E, x200). **B.** Infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, histiócitos e plasmócitos (círculos vermelhos). **C.** Linfócitos na parede dos vasos com estenose do lúmen (seta vermelha, H&E, x400).

## Artigo de Revisão

habitualmente muito dolorosas<sup>4</sup>. Diferentes da perniose idiopática, nesta forma associada ao LE, as lesões tendem a persistir por mais tempo, para além dos meses frios e podem associar-se à presença de anticorpos anti-Ro<sup>31,32</sup>. Até 20% dos doentes desenvolvem, mais tarde, LE extracutâneo<sup>33</sup>. Histologicamente, a perniose lúpica caracteriza-se por dermite de interface, infiltrado inflamatório perivascular e depósitos de fibrina nos vasos da derme reticular; todavia, pode ser difícil o diagnóstico diferencial entre perniose lúpica e perniose idiopática<sup>10,34</sup>.

### IMUNOFLORESCÊNCIA DIRETA E IMUNO-HISTOQUÍMICA

A IFD consiste na emissão de luz brilhante visível com microscopia de fluorescência e permite identificar a deposição de imunoglobulinas e de componentes do complemento num padrão contínuo granular ou linear em banda na interface dermo-epidérmica<sup>8</sup>. A presença desta banda "lúpica" em pele não lesional e não foto exposta em doentes com lesões cutâneas de LE correlaciona-se com a presença e a gravidade da doença extracutânea, nomeadamente renal, bem como a positividade dos anticorpos anti-dsDNA<sup>8,35</sup>. A IFD é útil no diagnóstico de LE num contexto clínico e histopatológico adequado; no entanto, exige cuidados especiais na preservação a fresco e no processamento atempado do material de biópsia, bem como experiência na observação e interpretação das alterações características<sup>36</sup>. Não são raros os falsos negativos com esta técnica; estima-se uma variabilidade na taxa de positividade da IFD de 60 a 100% no LE cutâneo agudo, cerca de 60% no LE cutâneo subagudo, sendo neste caso, mais específica a IFD em redor dos queratinócitos da camada basal, que correspondem a depósitos granulares de imunoglobulinas (anti-Ro) e a componentes do complemento. No LE cutâneo discóide a positividade da IFD ultrapassa os 90%, sobretudo em lesões com mais de 3 meses de evolução e não localizadas no tronco,<sup>37</sup> facto relevante na seleção das lesões a biopsar. Na paniculite lúpica pode identificar-se depósitos IFD positivos na parede dos vasos da derme e do tecido celular subcutâneo. Em regra, a IFD é negativa no LE túmido<sup>6,8,27</sup>.

A realização de imunohistoquímica em blocos de parafina de tecidos fixados em formol poderá ser uma alternativa de grande utilidade para ultrapassar os constrangimentos e cuidados especiais necessários com a IFD. Magro e Dyrsen<sup>36</sup> exploraram esta técnica

com o recurso a imuno-reagentes específicos, C3d e C4d, que são produtos estáveis da degradação do complemento e reportaram a deposição destes produtos na junção dermo-epidérmica em casos de LE agudo e discóide ou no núcleo dos queratinócitos em casos de LE subagudo; não identificaram qualquer imunorreatividade nos casos de LE túmido. No entanto, esta técnica não foi reproduzível por outros autores.

### BIBLIOGRAFIA

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365:2110-21.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-86.
3. Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner MI, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 acr criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004; 13:839-49.
4. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010; 19:1050-70.
5. Shatley MJ, Walker BL, McMurray RW. Lues and lupus: Syphilis mimicking systemic lupus erythematosus (sle). *Lupus.* 2001; 10:299-303.
6. Costner MI, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw Hill; 2012 p.1909-1926.
7. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 4:471-5.
8. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: A review. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:1-23.
9. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: Systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006; 24:348-62.
10. Sepehr A, Wenson S, Tahan SR. Histopathologic manifestations of systemic diseases: The example of cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2010;37 Suppl 1:112-24.
11. Crowson AN, Mihm MC, Jr., Magro CM. Cutaneous



## Artigo de Revisão

- vasculitis: A review. *J Cutan Pathol.* 2003; 30:161-73.
12. Lipsker D, Saurat JH. Neutrophilic cutaneous lupus erythematosus. At the edge between innate and acquired immunity? *Dermatology.* 2008; 216:283-6.
  13. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM. Bullous systemic lupus erythematosus: Revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol.* 1995; 132:921-8.
  14. Rappersberger K, Tschachler E, Tani M, Wolff K. Bullous disease in systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:745-52.
  15. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol.* 1979; 115:1409-15.
  16. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC, Jr. Interface dermatitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132:652-66.
  17. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301:99-105.
  18. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: An update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009; 18:935-40.
  19. Gronhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: A population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2012; 167:296-305.
  20. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin.* 1999; 17:537-60.
  21. Al-Refu K, Goodfield M. Scar classification in cutaneous lupus erythematosus: Morphological description. *Br J Dermatol.* 2009; 161:1052-8.
  22. Perniciaro C, Randle HW, Perry HO. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 1995; 21:255-7.
  23. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, Lourenco SV. Oral lesions in lupus erythematosus: Correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol.* 2008; 18:376-81.
  24. Orteu CH, Buchanan JA, Hutchison I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: Easily missed? *Br J Dermatol.* 2001; 144:1219-23.
  25. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus--a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: Report of 40 cases. *Arch Dermatol.* 2000; 136:1033-41.
  26. Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: Review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:901-8.
  27. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010; 162:64-73.
  28. Arai S, Katsuoka K. Clinical entity of lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus. *Autoimmun Rev.* 2009; 8:449-52.
  29. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005; 32:396-404.
  30. Chopra R, Chhabra S, Thami GP, Punia RP. Panniculitis: Clinical overlap and the significance of biopsy findings. *J Cutan Pathol.* 2010; 37:49-58.
  31. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: Diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18:429-62.
  32. Magro CM, Crowson AN. The cutaneous pathology associated with seropositivity for antibodies to ssa (ro): A clinicopathologic study of 23 adult patients without subacute cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol.* 1999; 21:129-37.
  33. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, et al. Chilblain lupus erythematosus--a review of literature. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:1341.
  34. Crowson AN, Magro CM. Idiopathic perniosis and its mimics: A clinical and histological study of 38 cases. *Hum Pathol.* 1997; 28:478-84.
  35. Provost TT, Andres G, Maddison PJ, Reichlin M. Lupus band test in untreated sle patients: Correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J Invest Dermatol.* 1980; 74:407-12.
  36. Magro CM, Dyrsen ME. The use of c3d and c4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:822-33.
  37. Weigand DA. Lupus band test: Anatomic regional variations in discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14:426-8.