

PANCREATITE LÚPICA

SUSAN MARUM, MANUELA Z. VEIGA, FRANCISCO SILVA, TERESA VASCONCELOS,
ANA FERREIRA, JOÃO VIEGAS

Serviço de Medicina 2. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente de 16 anos internada por febre e poliartrite, rash malar e sinais de vasculite. A investigação subsequente confirmou a suspeita diagnóstica de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Pouco tempo após o internamento, o aparecimento de uma pancreatite aguda grave, motivou a transferência da doente para uma unidade de cuidados intensivos. Apesar de pouco frequente, o diagnóstico de pancreatite aguda deve ser sempre considerada quando um doente com LES apresenta dor abdominal. Os autores chamam a atenção para a importância de um diagnóstico precoce desta complicação rara mas com elevada mortalidade, e fazem ainda uma breve revisão da literatura internacional sobre esta entidade.

SUMMARY

Lupus Pancreatitis - Case Report

We report the case of a sixteen year old female patient, admitted to a general hospital due to fever, polyarthritis, malar rash and vasculitis. Diagnostic studies confirmed the existence of Systemic Lupus Erythematosus. Shortly after admission, the patient was transferred to an intensive care unit due to severe acute pancreatitis. In spite of its infrequency, the diagnosis of acute pancreatitis must always be considered whenever a patient with SLE presents abdominal pain. The authors emphasise the importance of an early diagnosis of this rare complication, with high mortality rates, and present a brief review of the international literature.

INTRODUÇÃO

O Lupus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune multissistémica, de etiologia desconhecida, sujeito a remissões e exacerbações, sendo mais frequente no sexo feminino na idade reprodutiva. Envolve mais frequentemente as articulações, pele e rim, não sendo contudo raras as manifestações gastro-intestinais. Em 15-50%^{1,3} dos casos os doentes apresentam sintomas gastro-intestinais como náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal. Estes sintomas geralmente são atribuíveis a peritonite, úlceras, perforações intestinais ou alterações da motilidade, frequentemente desencadeados por fenómenos de vasculite².

A pancreatite aguda nos doentes com LES é bastante rara, e os casos descritos na literatura, estão na maioria

das vezes relacionados com envolvimento extenso da doença e terapêutica prolongada com corticoides, diuréticos ou imunossuppressores como a azatioprina³. Também devem ser excluídas as causas mais comuns de pancreatite aguda - ingestão etanólica, litíase biliar e evidência serológica de doença viral. Contudo, estão descritos na literatura mundial cerca de dez casos clínicos bem documentados em que nenhuma droga foi implicada na etiopatogenia da pancreatite aguda. Em quatro casos a pancreatite aguda foi a manifestação clínica inaugural do LES³⁻⁵.

CASO CLINICO

A.C.M.M., sexo feminino, 16 anos de idade, raça caucasiana, internada por febre e poliartralgias.

Aproximadamente 8 dias antes do internamento, iniciou um quadro clínico caracterizado por febre vespertina (38-39°C), sudação nocturna, astenia, adinamia e odinofagia. Referia também mialgias e poliartralgias, atingindo as articulações interfalângicas proximais, metacarpofalângicas e tibiotársicas, acompanhadas de dor e edema à mobilização.

Nos antecedentes pessoais salienta-se uma gravidez com aborto espontâneo nos seis meses anteriores ao internamento. Nega história de abuso medicamentoso, hábitos etanólicos e tabágicos ou queixas referentes a outros órgãos e sistemas.

História familiar de doença psiquiátrica.

Na observação à entrada, a doente apresentava-se lúcida, orientada temporo-especialmente e com razoável estado geral e de nutrição. Estava febril (temperatura axilar-38°C), hidratada, anictérica mas apresentava palidez da pele e mucosas.

Palpavam-se múltiplas adenomegalias cervicais móveis e indolores, de pequenas dimensões, sendo visível uma poliartrite não deformante que atingia as articulações já mencionadas na história clínica. Apresentava também úlceras e petéquias da cavidade oral, um rash malar em *asa de borboleta* que se tornou mais exuberante durante os primeiros dias de internamento, acompanhado de um exantema petequeal generalizado e candidíase oral extensa.

A pressão arterial era normal e não havia alterações na observação pulmonar ou cardíaca.

O abdomen era indolor, e não se detectaram organomegalias.

O exame neurológico não apresentava alterações, sendo de salientar fundos oculares normais.

Os exames complementares realizados (Quadro I), revelaram anemia ferropénica, leucopenia moderada, velocidade de sedimentação elevada e hipergamaglobulinemia.

Verificou-se também elevação dos títulos de auto-anticorpos e complexos imunes circulantes, e diminuição das fracções do complemento.

O sedimento urinário revelou hematuria e proteinúria marcada. As provas de função hepática e renal eram normais assim como a radiografia do torax e o ecocardiograma realizados. Perante este quadro clínico e laboratorial foi feito o diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico (de acordo com os critérios da Escala de Classificação do LES - American Rheumatism Association (ARA) 1982 - Quadro II).

Ao 14º dia de internamento a doente iniciou terapêutica com prednisona 50 mg por dia *per os*. Contudo a

Quadro I - Exames Complementares

• Hemoglobina	9,1 g/dl		
• VGM	75,8 µ3		
• Leucócitos	3600/mm3	N - 69,6%	L - 23,6%
• VS	73 mm/ 1ª h		
• Siderémia	11 m/dl	(45-110)	
• Função renal e hepática	NORMAL		
• IgG (N:700-1500)	2460 mg/dl		
• CIC (N: 0-1,5)	7,4 mg/dl		
• C3 (N:55-120)	31 mg/dl		
• C4 (N:14-51)	11 mg/dl		
• F.R.	91 IU/ml		
• PCR (N< 0,57)	3,91 mg/dl		
• Anticorpos anticardiolipina	IgG - 87mg/dl IgM - 50mg/dl		
• ANA (N<1/80)	> 1/160		
• ADNA (N<1/10)	1/50		
• ARNP	POSITIVO		
• Waaler-rose	POSITIVO		
• CMV	IgG > 400		IgM +
• Urina II	proteínas +++++		
• Urina das 24 horas	proteínas indoseáveis		
• Lupus Band Test	4+		
• ASMA, ANCA, AMA, SSA, SSB, Sm	NEGATIVO		

doente manteve-se febril (39-40°C), mais prostrada e anoréxica, verificando-se também agravamento da candidíase oral e da poliartrite; o rash malar tornou-se mais exuberante, assim como os sinais de vasculite cutânea e mucosa, e aparecem concomitantemente gengivorragias e epistaxis abundantes. Nesta altura há a referir o aparecimento de dores abdominais difusas tipo cólica, mas sem reacção peritoneal à palpação. Decidiu-se iniciar três pulsos de metilprednisolona endovenosa (ev) e flucanazol 200mg ev/dia, que foi seguido de apiréxia e melhoria das poliartralgias e vasculite cutânea, mas com persistência das cólicas abdominais agora acompanhadas de náuseas, vômitos, recusa alimentar, prostração intensa e alterações do comportamento. No controlo analítico efectuado verificou-se uma descida da hemoglobina, subida das transaminases, gamaglutamiltranspeptidase (GGT), fosfatase alcalina, e amilase com hipocalcemia (Quadro III). A radiografia simples do abdomen não revelou alterações significativas. A ecografia abdominal realizada com urgência revelou ascite moderada e pequena quantidade de derrame pleural bilateral e pericárdico.

Quadro II - Critérios de Classificação do LES (ARA-1982)

1. Eritema facial	☒
2. Lupus discóide	
3. Fotosensibilidade	
4. Úlceras orais ou nasofaríngeas	☒
5. Polartrite não erosiva	☒
6. Serosite: pleurite pericardite	☒
7. Lesão renal: proteinúria > 0,5g/24h ou 3+ cilindrúria	☒
8. Lesão neurológica: convulsões psicose	
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica leucopénia (<4000) linfopénia (<1500) trombocitpénia (<100 000)	☒
10. Alterações imunológicas: células LE Anticorpos anti-DNA Anticorpos anti-Sm VDRL Falso +	☒
11. Anticorpos antinucleares	☒

Estavamos assim perante uma doente jovem, com LES inaugural e em actividade, com agravamento clínico-laboratorial importante apesar da terapêutica instituída, e complicado por aparecimento de um quadro abdominal compatível com pancreatite aguda. A doente foi imediatamente transferida para uma unidade de cuidados intensivos médicos (UCIM) com as hipóteses diagnósticas de:

- pancreatite lúpica (vasculite? medicamentosa?)
- poliserosite

Na UCIM realizou Tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal que mostrou um pâncreas globoso uniformemente e derrame pleural bilateral.

À entrada na unidade, a doente teve uma crise convulsiva tónico-clónica generalizada que cedeu espontaneamente. A TAC cranioencefálica (TCE) revelou aspectos compatíveis com encefalite difusa. A punção lombar e a

Quadro III - Exames Laboratoriais

• Hemoglobina	6,5 g/dl	
• Leucócitos	11 600 /mm ³	N - 91,3%
• SGOT	306 U/L	
• SGPT	118 U/L	
• GGT	165 U/L	
• F.Alcalina	111 U/L	
• Cálcemia	7,8 mg/dl	
• Amilase	2170 U/L	

segunda TAC-CE não revelaram alterações. O exame oftalmológico revelou alterações compatíveis com vasculite lúpica e retinopatia hipertensiva.

Durante este internamento houve deterioração dos parâmetros hematológicos - pancitopenia grave e sépsis a *Staphylococcus aureus* - agente isolado nas hemoculturas e na cultura da ponta do cateter central. A endoscopia digestiva alta revelou erosões gástricas.

A doente esteve mantida com alimentação parentérica durante 14 dias, prednisolona 100mg ev/dia e antibioterapia de largo espectro, assistindo-se a uma melhoria clínico-laboratorial progressiva. Cerca de três dias depois de iniciar alimentação entérica foi transferida para o serviço de origem, sem queixas clínicas significativas.

DISCUSSÃO

O caso apresentado não mostrou dificuldades de diagnóstico da doença de base já que estavam presentes 8 dos 11 critérios adoptados nos Critérios diagnóstico do LES adaptado da ARA-1982. O que é de salientar neste caso é o aparecimento de uma pancreatite aguda grave, num lupus inaugural, complicação rara nestes doentes e de etiologia multifactorial, estando descritos poucos casos na literatura mundial.

Estudos retrospectivos de um grande número de doentes com LES internados por Reynolds et al e DiVittorio et al revelam uma incidência de pancreatite aguda de 8,2% (20 em 241)⁵ e 4,5% (sete em 168) seis respectivamente. Na amostra de John Hopkins et al a incidência de pancreatite foi de 3,0%⁷.

A causa da pancreatite aguda num contexto de LES continua a ser controversa, dado que muitas vezes, existe uma história de doença prolongada e terapêutica crónica com corticoides, diuréticos e imunossupressores como a azatioprina. Episódios de pancreatite aguda relacionadas com drogas são pouco frequentes, sendo difícil estabelecer uma relação causa efeito para uma entidade já por si rara⁸.

A terapêutica com corticoides não parece ser a causa maior de pancreatite no LES. Existem casos descritos na literatura em que não existe uma relação causa-efeito da corticoterapia com a pancreatite aguda e alguns casos em que esta entidade foi a primeira manifestação de um lupus⁹. A pancreatite pode ocorrer num doente com LES antes de iniciar, depois de reduzir ou parar a corticoterapia, ou até mesmo melhorar com a continuação desta terapêutica^{7,9}. Uma revisão crítica efectuada por Steinberg et al¹⁰ conclui não existir qualquer relação consistente entre a dose de corticosteroides administrados ou

tempo de duração do tratamento e a instalação de uma pancreatite.

Foi o que aconteceu com a doente apresentada neste caso clínico, que manteve terapêutica com prednisolona endovenosa e com melhoria do quadro clínico.

Apesar de a doente apresentar serologia positiva para infecção recente a citomegalovírus (CMV), este facto foi só conhecido após resolução do quadro de pancreatite aguda. Foi então interpretado como serologia falsamente positiva para infecção a CMV, dada a ausência de outras manifestações clínicas sugestivas. Os títulos elevados de anticorpos anti-virais são proporcionais à taxa de gama-globulinas séricas e não podem ser explicadas por uma infecção viral recente¹.

Num estudo retrospectivo de 241 doentes com lupus, 53 apresentavam dor abdominal e destes, 26 casos tinham amilase elevadas, sendo 20 destas devidas a pancreatite aguda, i.e. 8,2% dos casos descritos. Dos 20 casos de pancreatite aguda, 16 associavam-se com ingestão medicamentosa (esteroides, azatioprina, furosemda e tiazidas) e litíase vesicular. Em quatro casos não se conseguiu apurar nenhuma causa além da lúpica e todos regressaram após terapêutica com corticoides³.

A pancreatite aguda no LES permanece um enigma e provavelmente resulta de múltiplos mecanismos patogénicos. Têm sido descritos em vários relatórios de autópsias múltiplos mecanismos contribuintes para a pancreatite no LES. Estes incluem arterite, lesões vasculares, pancreatite necrosante, conecções atribuíveis a corticoides e casos raros de trombos⁷. Este último fenómeno estaria associado à presença de anticorpos antifosfolípidos (VDRL falso +, anticorpo anticardiolipina e tempo de tromboplastina parcial prolongado), segundo alguns autores⁷. Contudo, aqueles achados *postmortem*, poderão apenas traduzir a fase terminal de múltiplos mecanismos como a hipóxia, hipotensão ou coagulação intravascular disseminada mais do que um fenómeno específico para anticorpos antifosfolípidos^{7,11}.

Em conclusão o diagnóstico de pancreatite aguda deve ser sempre considerado perante um quadro clínico de dor abdominal num doente com LES ou suspeita deste, não esquecendo, que embora rara, aquela pode ser a manifestação inicial de um lupus. Por outro lado, os doentes com LES que desenvolvem uma pancreatite aguda, têm em cerca de 20% um LES grave, cuja mortalidade atinge os 20 a 45%¹¹.

Assim devemos ter sempre presente a necessidade de um diagnóstico precoce desta complicação perante o aparecimento de dor abdominal num doente com LES, o que implica a sua suspeição diagnóstica e a realização urgente de exames complementares (amilasemia e TAC abdominal) para confirmação.

BIBLIOGRAFIA

1. KHAN MF, MEYER O, PELTIER AP et al: Lupus érythémateux disséminé. Les maladies systémiques 1991; 239-424.
2. SERRANO-LOPEZ MC, YEBRA-BANGO M, LOPEZ-BONET E et al: Acute pancreatitis and systemic lupus erythematosus: Necropsy of a case and review of the pancreatic vascular lesions. Am J Gastroenterol 1991; 86: 764-7.
3. EAKER EY, TOSKES PP: Case report: systemic lupus erythematosus presenting initially with acute pancreatitis and a review of the literature. Am J Med Sci 1989; 297:38-41.
4. MARINO C, LIPSTEIN-KRESCH E: Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1984; 27:118-119.
5. REYNOLDS JC, INMAN RD, KIMBERLY RP et al: Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: Report of twenty cases and a review of the literature. Medicine 1982; 61:25-32.
6. DIVITTORIO G, WEES S, KOOPMAN WJ et al: Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1983; 25 (Suppl.): S6.
7. PETRI M: Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: still in search of a mechanism. J Rheumol 1992; 19(7): 1014-16.
8. MALLORY A, KERN F: Drug-induced pancreatitis: a critical review. Gastroenterol 1980; 78:813-820.
9. BORUM M, STEINBERG W, STEER M et al: Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus. Gastroenterol 1993; 104:613-615.
10. STEINBERG WM, LEWIS JH: Steroid-induced pancreatitis: does it really exist? Gastroenterol 1981; 81:799-808.
11. WOLMAN R, DE GARA C, ISENBERG D: Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of a case unrelated to drug therapy. Ann Rheum Dis 1988, 47:77-79.