



Achados bucais no lúpus eritematoso sistêmico

Oral findings of Systemic lupus erythematosus

Antonio Augusto Umbelino Júnior
Mestre em Patologia Bucodental pela UFF

Andréa Alice da Silva
Farmacêutica-Bioquímica
Doutora em Ciências
Professora Adjunta do Departamento de Patologia da UFF

Evandro Mendes Klumb
Médico Reumatologista
Mestre em Reumatologia
Professor do Departamento de Reumatologia da Uerj

Eliane Pedra Dias
Médica Anátomo-Patologista
Doutora em Patologia
Professora Titular do Departamento de Patologia da UFF

Márcia Heffer Cantisano
Doutora em Estomatologia
Professora Adjunta do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Uerj

Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, de etiologia desconhecida, influenciada por fatores ambientais e genéticos, que afeta principalmente mulheres nas segunda e terceira décadas de vida. A prevalência das lesões bucais nos pacientes com LES varia entre 6,5% e 21%, acometendo principalmente língua, mucosa jugal, lábios e palato. Caracterizam-se como úlceras crônicas ou eritema, de dimensões variadas, com períodos de exacerbação e remissão e aspectos histopatológicos diversos. O objetivo deste trabalho é apresentar uma atualização sobre o LES e seus achados bucais.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; mucosa bucal; diagnóstico.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology, influenced by environmental and genetic factors, that affects mainly women in their second and third decades of life. The prevalence of oral lesions in the SLE patients is variable, ranging from 6.5% to 21%, affecting mainly tongue, buccal mucosa, lips and palate. They are characterized as chronic ulcers or erythema, of variable sizes, with periods of exacerbation and remission and variable histopathologic aspects. The aim of this study is to present an updating about SLE and its oral findings.

Keywords: systemic lupus erythematosus; oral mucosa; diagnosis.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) consiste numa doença autoimune crônica inflamatória, que apresenta variadas manifestações clínicas, caracterizando-se por períodos de exacerbações e remissões, com curso e prognóstico variáveis. A doença afeta principalmente mulheres nas segunda e terceira décadas de vida (3). Indivíduos de etnia branca são menos susceptíveis ao desenvolvimento de LES do que os de outras etnias (1, 21, 31).

A prevalência dos pacientes com LES que manifestam lesões bucais é variável entre 6,5% e 21%, acometendo principalmente língua, mucosa jugal, lábios e palato, apresentando-se como úlceras crônicas ou eritema, de dimensões variadas, com períodos de exacerbação e remissão (8, 22, 24, 30, 32, 33). Os poucos estudos sobre lesão bucal em pacientes com LES demonstram, microscopicamente, para ou ortoceratose, acantose, atrofia epitelial, degeneração vacuolar da membrana basal com necrose dos ceratinócitos basais, espessamento da membrana basal, infiltrado mononuclear liquenoide e vasculite nos tecidos conectivos profundos (2, 8, 22, 24, 30, 32, 34). Neste trabalho, nós abordamos os principais achados bucais observados nos pacientes com LES, principalmente os achados da mucosa bucal. Neste sentido, buscamos contribuir para alertar o cirurgião-dentista para o diagnóstico precoce de possíveis lesões bucais que possam acometer este grupo de pacientes.

Aspectos Gerais do LES

A principal disfunção imunológica do LES é a deposição de complexos imunes em várias células, o que leva a um processo inflamatório e a um eventual dano patológico ao tecido/órgão. Infecções, trauma tecidual, desequilíbrio na resposta humoral e excessiva exposição a raios UV são reconhecidos por precipitar o desenvolvimento de LES (7, 19). A inflamação de células endoteliais e depósitos de complexos imunes estimulam a inflamação em veias, ocasionando trombose venosa e arterial. Além disso, autoanticorpos, como anticardiolipina e antifosfolípido podem estimular respostas coagulopáticas (4, 12, 28). A luz solar é o fator ambiental mais deflagrador da doença. Porém, existem outros fatores envolvidos em seu desenvolvimento: drogas, vírus Epstein-Barr, anormalidades durante o mecanismo de apoptose, desequilíbrio nos padrões de citocinas, como diminuição da liberação de interleucina 2 pelas células T

e exposições ocupacionais à sílica, pesticidas e mercúrio já foram relatados (13).

O diagnóstico de LES está baseado em quatro ou mais dos onze critérios definidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR). Eritema malar (figura 1), lesão cutânea discoide, fotossensibilidade, úlceras bucais, artrite, serosites, alterações renais (proteinúria ou cilindros celulares) e neurológica são alguns destes critérios. As manifestações clínicas como artrite (81%), fotossensibilidade (70%) e rash malar (63%) consistiram nas mais prevalentes encontradas por VILAR & SATO (35). Já em estudo com pacientes sauditas (3) prevaleceram a nefrite (53,7%), febre (53,2%) e distúrbios neurofisiológicos (36,1%). No entanto, em um estudo nacional mais recente, observou-se um predomínio de fotossensibilidade (83,1%), alopecia (64%) e eritema malar (54,3%) (25). Também a citopenia (anemia hemolítica), leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$), linfopenia ($< 1500/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia ($< 100000/\text{mm}^3$), em duas ou mais ocasiões, podem ser observadas. Resultados positivos nos testes sorológicos como a detecção de anticorpo antiDNA, anticorpos anti-Smith, teste para sífilis (VDRL) falso-positivo, nível sérico anormal de anticorpo anticardiolipina (IgG ou IgM) ou mesmo a detecção de anticorpo anticoagulante lúpico e anticorpo antinuclear (AAN) podem ser encontrados nos pacientes com suspeita de LES (16). Estes critérios estabelecidos pelo ACR foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar os estudos científicos relacionados à doença, embora seja possível que pacientes com LES apresentem menos do que quatro dos

critérios de classificação (6).

Quando há suspeita de LES, a avaliação laboratorial inicia-se pela triagem sorológica de anticorpos contra estruturas celulares (núcleo, nucléolo, aparelho mitótico e citoplasma) realizando-se o teste de imunofluorescência FAN-Hep2. Este teste possui elevada sensibilidade e foi incluso como um dos critérios da ACR para o diagnóstico de LES, sendo relatado em vários estudos de reatividade entre 95% e 100% para autoanticorpos em pacientes lúpicos (9, 11, 17, 20). Um resultado negativo para FAN-Hep2 exclui a possibilidade de LES na ausência de sintomas clínicos, enquanto a presença destes sintomas associado a um resultado positivo pode definir o diagnóstico considerando, principalmente, o padrão de imunofluorescência e o elevado título sorológico descrito no laudo do FAN-Hep2. Elevada sensibilidade é característica deste teste, porém o mesmo apresenta baixa especificidade para a doença. Este fato se deve à presença, em indivíduos saudáveis, de autoanticorpos circulantes com títulos de até 1:160 sem apresentar sinais clínicos da doença (11, 20). Ainda, interferentes como medicamentos e infecções induzem a produção de autoanticorpos e, consequentemente, falso positivo no FAN-Hep2. Em geral, 95% dos pacientes com LES apresentam um teste FAN-Hep2 positivo. Já cerca de 5% dos pacientes possuem FAN-Hep2 negativo, mas com anticorpo anti-Ro (SSA) positivo (5,33). Assim, quando FAN-Hep2 e anticorpos anti-Ro são negativos, pode-se afirmar que o paciente não apresenta LES, pelo menos na ausência de sintomas sugestivos. A detecção de autoanticorpos pode não só de-

finir o diagnóstico, mas também estar relacionada à atividade da doença. De fato, 75% a 95% dos pacientes com LES não tratados apresentam anticorpos anti-DNA_{df} (anti-DNA dupla fita), que indicam doença ativa (9, 17).

Aspectos Bucais do LES

Os sintomas extra e intrabucais são comuns em pacientes com LES, sendo afetados por uma variedade de problemas orofaciais, incluindo ardência bucal, xerostomia, doenças das glândulas salivares, como necrose focal da glândula parótida, problemas nas articulações temporomandibulares, gengivite descamativa e doença periodontal (10, 18). A xerostomia pode levar ao aumento da ocorrência de cáries e à predisposição à candidíase, especialmente se estiverem sendo administrados agentes imunossupressores, como prednisona (2, 15). Estes sintomas também podem estar relacionados à síndrome de Sjögren secundária, doença manifestada por 7,5% a 30% dos pacientes com LES (8). Além da xerostomia, outras manifestações associadas à síndrome de Sjögren secundária incluem aumento da incidência de cáries e de infecções fúngicas, erosões dentárias, fissura ou atrofia da língua e aumento da viscosidade de salivar (2, 14). As ulcerações bucais são transitórias, ocorrendo devido a surtos da doença e regredindo, muitas vezes, sem intervenção (14, 34).

Considerando-se a doença periodontal uma doença de caráter inflamatório que sofre influência de fatores infecciosos, assim como o LES, é plausível sugerir que o LES influenciaria na sua progressão. Todavia, MEYER, KLEINHEINZ, HANDSCHEL *et al.*

(27) concluíram que pacientes imunossuprimidos bem controlados não possuíam comprometimento significativo de estruturas periodontais, quando comparados ao grupo controle. Entretanto, são necessários mais estudos a fim de elucidar esta questão.

Após revisão de literatura, BRENNAN, VALERIN, Napeñas *et al.* (8) relataram prevalência estimada entre 2% e 80% de lesões bucais de LES, com média entre 20% e 30%. Em estudo mais recente (24), esta prevalência correspondeu a 21,7%, sendo relatado que as manifestações bucais são mais comuns no lúpus eritematoso discoide (LED) do que no LES (26). Estas lesões podem se apresentar como uma erosão da mucosa, placas de superfície descamativa ou fissuras com tendência hemorrágica, ulcerações ou erosões no interior de placas ou estrias brancas irradiadas (8, 23, 32). Em um mesmo paciente, é possível encontrar expressão de todas estas combinações. O tamanho das lesões é variável e as úlceras vão desde uma pequena erosão superficial até uma área larga e extensa. Microscopicamente, estas lesões são similares às do líquen plano bucal. Uma variedade de alterações histológicas pode estar presente, como acantose, para e ortoceratose, atrofia epitelial, infiltrado inflamatório crônico profundo (figura 2A), vasculite (figura 2B), degeneração liquefativa da camada epitelial basal, hialinização subepitelial e displasia epitelial (figura 2C). No entanto, nos pacientes com LES, o infiltrado mononuclear estende-se profundamente no tecido conjuntivo e apresenta um padrão perivascular, o que difere do líquen. A imunofluorescência

direta demonstra presença de imunoglobulina subepitelial, como IgG e IgM e deposição de complemento (banda de lúpus) na zona de membrana basal (2, 14, 24). Os sítios de acometimento prevalentes de lesões bucais de LES são mucosa jugal, palato duro e lábio inferior (8, 22, 24, 26, 30). As lesões no vermelhão dos lábios, principalmente do lábio inferior (figura 3), merecem especial atenção do profissional, pois podem estar relacionadas à queilite lúpica (29), com ou sem displasia epitelial. Não há relatos na literatura que caracterizem as displasias epiteliais bucais encontradas nos pacientes com LES.

Os pacientes lúpicos necessitam de cuidados bucais especiais, principalmente devido ao fato de estarem mais susceptíveis às infecções, de uma maneira geral. É necessário o acompanhamento periódico do paciente pelo cirurgião-dentista a fim de que o diagnóstico precoce de doença periodontal e de lesões bucais de LES seja realizado. Ainda, ressalta-se a importância deste profissional em estar informado a respeito das doenças de base dos seus pacientes, através de uma anamnese criteriosa.



Figura 1. Áreas de hiperpigmentação em região labial superior próxima ao sulco nasogeniano e lesões contornadas com pigmentações mais acentuadas em região malar bilateral, caracterizando o rash malar

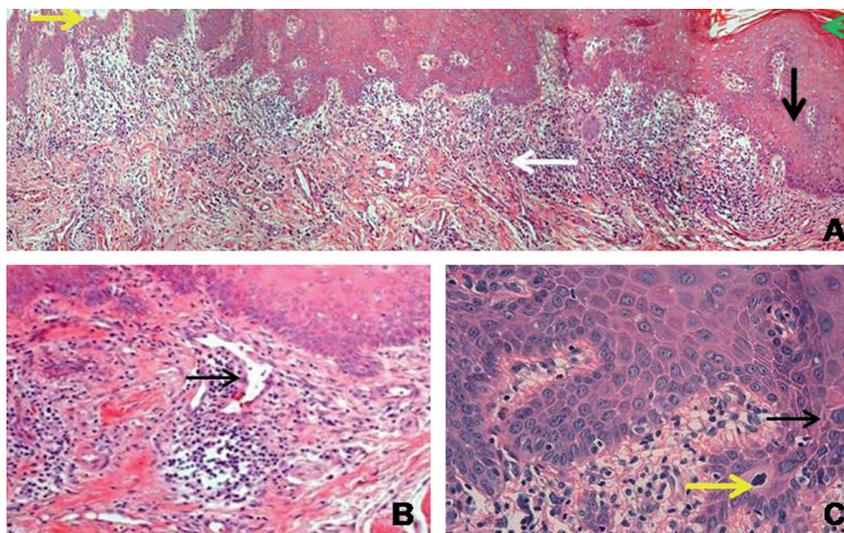


Figura 2. Alterações histopatológicas encontradas na mucosa bucal de uma paciente com LES; 2A. áreas de atrofia (seta amarela) e hiperplasia epitelial (seta preta), paraceratose (seta verde) e infiltrado inflamatório profundo (seta branca) (HE, 100X); 2B. vasculite (seta preta) e infiltrado inflamatório profundo (HE, 200X); 2C. pleomorfismo nuclear e aumento da relação núcleo-citoplasma (seta preta), hiper Cromatismo nuclear e contorno nuclear irregular (seta amarela) (HE, 400X)



Figura 3. Aspecto clínico de lesão eritematosa de LES em lábio inferior. Lesão eritematosa ulcerada e hemorrágica na região paramediana direita e lesão eritematosa fissurada na comissura labial inferior (queilite angular)

Conclusão

Uma queixa comum dos pacientes com LES é a xerostomia, ocasionada, sobretudo, pelo uso de imunossupressores. Esta pode levar ao aumento da ocorrência de cáries e à candidíase. Estes pacientes, portanto, devem ter sua higiene bucal intensificada, a fim de evitar o agravamento das infecções bucais e a bacteremia. O cirurgião-dentista desempenha papel fundamental no diagnóstico das lesões de LES, uma vez que a cavidade bucal pode ser o local primário de manifestação da doença. Em última análise, este profissional deve estar atento aos cuidados bucais neste grupo de pacientes, bem como ao que se refere à profilaxia antibiótica nos procedimentos odontológicos indicados. 🌐

Referências Bibliográficas

1. ALARCÓN, G. S., MCGWIN J. R. G., ROSEMAN J. M. *et al.* Systemic lupus erythematosus in Three Ethnic Groups. XIX. Natural History of the Accrual of the American College of Rheumatology Criteria Prior to the Occurrence of Criteria Diagnosis. *Arthritis Rheum*, v. 51, n. 4, p. 609-15, 2004.
2. ALBILIA, J. B., CLOKIE, C. M. L., SÁNDOR, G. K. B. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *JCDA*, v. 73, n. 9, p. 823-8, 2007.
3. AL-RAYES H., AL-SWAILEM R., ARFIN M. *et al.* Lupus Around the World: Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*, v. 16, n. 9, p. 755-63, 2007.
4. BERNARTSKY, S., CLARKE, A., GLADMAN, D. D. *et al.* Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, v. 15, n. 12, p. 835-9, 2006.
5. BINDER, S. R. Autoantibody Detection Using Multiplex Technologies. *Lupus*, v. 15, n. 7, p. 412-21, 2006.
6. BONFÁ, S. E., COSTALLAT, L. T. L., SILVA, N. A. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 52, n. 6, p. 375-88, 2006.
7. BOSCH, X., GUILABERT, A., PALLARÉS, L. *et al.* Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*, v. 15, n. 9, p. 584-9, 2006.
8. BRENNAN, M. T., VALERIN, M. A., NAPEÑAS, J. J. *et al.* Oral manifestations in patients with lupus erythematosus. *Dent. Clin. N. Am.*, v. 49, n. 1, p. 127-41, 2005.
9. BURLING, F., NG, J., THEIN H. *et al.* Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multi-ethnic New Zealand cohort. *Lupus*, v. 16, n. 10, p. 830-7, 2007.
10. CARRON, J. D., KARAKLA, D. W., WATKINS, D. V. Focal parotid necrosis in systemic lupus erythematosus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 88, n.4, p. 445-60, 1999.
11. CAVAZZANA, I., FRANCESCHINI, F., VASSALINI, C. *et al.* Clinical and serological features of 35 patients with anti-Ki antibodies. *Lupus*, v. 14, n. 10, p. 837-41, 2005.
12. CHILDS, S. G. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Orthopaedic nursing*, v. 25, n. 2, p. 140-5, 2006.
13. D'CRUZ, D. P., KHAMASHTA, M. A., HUGHES, G. R. V. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, v. 369, n. 9561, p. 587-96, 2007.
14. DE ROSSI, S. S., GLICK, M. Lupus erythematosus: considerations for dentistry. *JADA*, v. 129, n. 3, p. 330-9, 1998.
15. FERNANDES, E. G. C., SAVIOLI, C., SIQUEIRA, J. T. T. *et al.* Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, v. 16, n. 9, p. 713-9, 2007.
16. HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria

- ria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, v. 40, n. 9, p.1725, 1997.
17. HOFFMAN, I. E. A., PEENE, I., MEHEUS, L. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum. Dis.*, v. 63, n. 9, p. 1155-8, 2004.
18. JAYAKUMAR, N. D., JAIGANESH, R., PADMALATHA, O. *et al.* Systemic lupus erythematosus. *Ind. J. Dent. Res.*, v. 17, n. 2, p. 91-3, 2006.
19. KARIM, M. Y. Immunodeficiency in the lupus clinic. *Lupus*, v. 15, n. 3, p. 127-31, 2006.
20. KURIEN, B. T., SCOFIELD R. H. Autoantibody Determination in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Scand. J. Immunol.*, v. 64, n. 3, p. 227-35, 2006.
21. LAU, C. S., YIN, G., MOK, M. Y. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*, v. 15, n. 11, p. 715-9, 2006.
22. LÓPEZ-LÁBADY, J., VILLARROEL-DORREGO, M., GONZÁLEZ, N. *et al.* Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J. Oral. Pathol. Med.*, v. 36, n. 9, p. 524-7, 2007.
23. LOUIS, P. J., FERNANDES, R. Review of systemic lupus erythematosus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 91, n. 5, p. 512-6, 2001.
24. LOURENÇO, S. V., SOTTO, M. N., VILELA, M. A. C. *et al.* Lupus erythematosus clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturations. *J. Cutan. Pathol.*, v. 33, n. 10, p. 657-62, 2006.
25. MACHADO, A. P. B. Envolvimento mucocutâneo no lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com auto-anticorpos. *An Bras. Dermatol.*, v. 83, n. 4, p. 323-8, 2008.
26. MCCAULIFFE, D. P. Cutaneous lupus erythematosus. *Sem Cut. Med. Surg.*, v. 20, n. 1, p. 14-26, 2001.
27. MEYER, U., KLEINHEINZ, J., HANDSCHEL, J. *et al.* Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 29, n. 4, p. 153-8, 2000.
28. MOK, C. C., LAU, C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Pathol.*, v. 56, n. 7, p. 481-90, 2003.
29. NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., ALLEN, C. M. *et al.* *Patologia Oral & Maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
30. ORTEU, C. H., BUCHANAN, J. A., HUTCHISON, I. *et al.* Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *Br. J. Dermatol.*, v. 144, n. 6, p. 1219-23, 2001.
31. RABBANI, M. A., HABIB, H. B., ISLAM, M. *et al.* Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*, v. 18, n. 9, p. 848-5, 2009.
32. RAMAKRISHNA, Y., REDDY, J. S. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions - a case report. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, v. 33, n. 3, p. 255-8, 2009.
33. ROUQUETTE, A. M., DESGRUELLES, C. Detection of Antibodies to dsDNA: An Overview of Laboratory Assays. *Lupus*, v. 15, n. 7, p. 403-7, 2006.
34. SVERZUT, A. T., ALLAIS, M., MAZZONETTO, R. *et al.* Oral manifestation of systemic lupus erythematosus. *Gen. Dent.*, v. 56, n. 1, p. 35-41, 2008.
35. VILAR, M. J. P., SATO, E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, v. 11, n. 8, p. 528-32, 2002.

Recebido em: 14/10/2009

Aprovado em: 25/06/2010

Antonio Augusto Umbelino Júnior

Av. Nossa Sra. de Copacabana, 945/307 - Copacabana

Rio de Janeiro/RJ, Brasil - Cep: 22060-001

E-mail: antoniojr81@yahoo.com.br