



TURBERCULOSE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO - ACHADOS CLÍNICOS E FATORES DE RISCO: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA

UNICAMP

e-mail: bruna.med45@gmail.com

Bruna de Paula ^(a), Prof^a. Dr^a. Lilian Tereza Lavras Costallat ^(b).

Departamento de Clínica Médica. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas. São Paulo.

^(a)*Bolsista de Iniciação Científica do PIBIC/CNPq, Graduada em Medicina pela UNICAMP.*

^(b)*Professora Titular do Depto. de Clínica Médica da UNICAMP*

DESCRITORES: Lúpus Eritematoso, tuberculose, TB, infecções oportunistas, doenças difusas do tecido conjuntivo, DDTC, associação LES-TB

INTRODUÇÃO

As doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) são mais suscetíveis a infecções tanto pela disfunção imunológica própria da doença quanto pelo uso associado de terapia imunossupressora. Tal assunto é de grande relevância clínica, dado que existe uma dificuldade diagnóstica e uma frequente mimetização dos sintomas infecciosos com a atividade da doença de base. Uma das infecções oportunistas mais comuns é a por *Mycobacterium Tuberculosis*. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a DDTC que mais se associa a tuberculose (TB) e a que tem maior reincidência. Tal associação LES-TB vem sendo descrita em diferentes estudos, embora tenha se mostrado em uma frequência muito variável.

O LES é uma doença inflamatória crônica auto-imune e multissistêmica, com manifestações clínicas variadas e alterações laboratoriais múltiplas. Sua etiologia é desconhecida e incidência prevalente mulheres em idade reprodutiva. As infecções representam a principal causa de mortalidade nos lúpicos. Assim, tendo como base que a associação LES-TB é um importante agravador do prognóstico dos indivíduos lúpicos e que a frequência desta associação ainda não foi bem estabelecida, essa pesquisa tem como objetivos:

A partir de um desenho de estudo retrospectivo, avaliar a frequência de TB em pacientes com LES, numa coorte de 918 pacientes com LES do HC-UNICAMP, bem como avaliar as formas clínicas mais comuns da TB no paciente lúpico.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo através de dados arquivados no programa EPINFo de 918 pacientes, com diagnóstico de LES, ou seja, que preencheram pelo menos quatro dos onze critérios estabelecidos pela American Rheumatism Association (ARA) e que foram atendidos no Ambulatório de Reumatologia do HC-UNICAMP no período de 1973 a 2010.

Foram documentados neste estudo os pacientes em que a TB foi definida através de sinais e sintomas, comprovada laboratorialmente (BAAR positivo no escarro ou urina ou outro material para cultura) e através de exames de imagem (radiografia de tórax).

Dado que estudo foi retrospectivo, as informações colhidas foram totalmente dependentes da maneira com a qual os médicos e estudantes anotaram as informações dos pacientes em prontuário, por este motivo, muitas informações não foram localizadas, bem como exames laboratoriais e exames de imagem.

CRITÉRIO REVISTO DE CLASSIFICAÇÃO DE 1982 PARA LES

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1) Eritema malar | 7) Nefropatia (proteinúria ou hematúria, cilindúria e piúria). |
| 2) Lesão discóide | 8) Desordem neurológica (convulsão ou psicose) |
| 3) Fotossensibilidade | 9) Desordem hematológica (anemia hemolítica ou leucopenia ou linfopenia ou trombocitopenia) |
| 4) Ulceração oral ou nasofaríngea | 10) Alteração imunológica (célula LE positiva ou antiDNA ou anti-Sm ou teste falso-positivo para Lues) |
| 5) Artrite | 11) Anticorpo antinuclear presente |
| 6) Serosite (pleurite ou pericardite) | |

RESULTADOS

Foram identificados 245 pacientes com infecção (26,68%), dos quais 17 tinham TB, correspondendo a uma prevalência de 1,85% dos pacientes com LES.

Todos os pacientes com TB e LES (100%) tiveram fator antinuclear presente e AADNA positivo. Dentre os pacientes com TB e LES, 1 paciente era do sexo masculino (5,88%) e 16 pacientes eram do sexo feminino (94,11%).

Apresentações Clínicas da TB	Total
TB pulmonar	1 (5,88%)
Antecedente pessoal de TB não-especificada e tratada	1 (5,88%)
TBC pulmonar (TB miliar)	15 (88,23%)
TB pleural	1 (5,88%)
TBC renal	3 (17,64%)
TBC Cutânea + Miosite por M. Tuberculosis	2 (11,76%)
TBC articular	1 (5,88%)
Micobacteriose Atípica Pulmonar (M. Avium)	1 (5,88%)

Todos os pacientes foram tratados da TB com esquema triplice (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida) assim que houve a confirmação do diagnóstico por meio de cultura positiva. Um dos casos desenvolveu intolerância a Rifampicina e foi posteriormente tratado com esquema alternativo com Etambutol e Estreptomina.

No caso da paciente lúpica selecionada cuja TB é referida como antecedente pessoal tratado (AP) ficou interrogado se o LES não foi induzido por drogas (Isoniazida).

Dentre os 17 pacientes com LES e TB, 4 (23,52%) dos casos também tiveram episódios de infecção do trato urinário (ITU), 2 (11,76%) desenvolveram pneumonia, 1 (5,88%) desenvolveu sepsis, 1 (5,88%) teve herpes zoster, 1 (5,88%) teve monilíase e 1 (5,88%) teve strongilíase. Nenhum dos casos foi a óbito.

Houve reincidência da TB em 4 casos (23,52%) e 1 caso de micobacteriose pulmonar atípica (*M. Avium*) após tratamento de TBC renal.

Todos os casos estavam em período de atividade da doença (LES) no momento do diagnóstico de TB e em uso de altas doses de imunossupressores, exceto o caso cuja TB é referida no AP, totalizando 16 casos (94,11%).

Manifestações Clínicas	Total
Febre	15 (88,23%)
Rash Malar	14 (83,35%)
Nefrite	12 (70,58%)
Fotossensibilidade	11 (64,70%)
Artrite	10 (58,82%)
Serosite	7 (41,17%)
Emagrecimento	6 (35,29%)
Vasculite / Manifestações SNC	5 (29,41%)
Anemia hemolítica	4 (23,52%)
Adinamia	4 (23,52%)
Ulcerações orais e nasofaríngeas	4 (23,52%)
Plaquetopenia	3 (17,64%)
Leucopenia	3 (17,64%)
Artropatia de Jaccoud	2 (11,76%)

¹ 2 casos com TBC renal

¹ 1 caso de derrame pleural e 1 caso de derrame pleural cuja cultura para BAAR foi positiva

DISCUSSÃO

Os eventos infecciosos são um dos maiores desafios no manejo de pacientes lúpicos, sendo muitas vezes responsável pela reativação da doença, além de representarem significativa morbimortalidade para esses pacientes. ⁽²³⁾ A alta frequência de infecções nos pacientes lúpicos, provavelmente, deve-se à combinação de múltiplos distúrbios no sistema imunológico inerentes à doença (desde leucopenia e distúrbios no sistema retículoendotelial a defeitos na quimiotaxia e deficiência do complemento), bem como ao uso de agentes imunossupressores, particularmente corticosteróides em altas doses. ⁽²⁷⁾

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é uma das muitas infecções oportunistas que podem surgir no contexto de uma DDTC, como LES, principalmente em áreas cuja a TB seja endêmica. Ademais, a TB pode mimetizar algumas manifestações clínicas do LES como artralgias, febre, perda ponderal e indução a formação de auto-anticorpos ^(15-17, 19, 28).

Pacientes imunocomprometidos, além da clássica forma pulmonar, têm maior tendência às apresentações mais graves como TBC miliar e outras formas extrapulmonares. Em 1982, Feng e Tan ⁽¹⁵⁾ realizaram um estudo retrospectivo de 311 pacientes com LES, dentre os quais 16 haviam tido diagnóstico de TB (prevalência: 5%), sendo 12 casos de TB pulmonar e quatro de TB extrapulmonar (um de TB pleural, um de TB linfonodal, um de TB articular e um de TB peritoneal).

Estudo realizado na Turquia, com coorte de 556 pacientes com LES, identificou 20 pacientes com história de TB (prevalência: 3,6%), dentre os quais nove casos de TB extrapulmonar (três de TB vertebral, duas de TB meníngea, quatro de TB articular e partes moles).⁽⁸⁾

Outro estudo realizado por Zhang *et al.*, dos 452 pacientes com LES, 42 (9,29%) foram diagnosticados para ter a infecção tuberculosa, dos quais 11 (23,8%) tinham tuberculose pulmonar e 31 pacientes (73,8%) tinham doença extrapulmonar.⁽²⁹⁾ Destes 31 pacientes, oito (19,05%) apresentaram TB pulmonar disseminada hematogênica ou TBC miliar, seis (14,29%) tinham meningite tuberculosa, dois (4,76%) tinham TB pleural, dois (4,76%) tinham TB abdominal e um (2,38%) tinha tuberculose osséa. O foco de infecção não pôde ser encontrado em 10 pacientes. Este estudo concluiu que a incidência de tuberculose é maior em pacientes com LES em comparação com a população em geral. TB extrapulmonar e infecções graves ocorrem com maior probabilidade em pacientes com LES. Além disso, aqueles que tinham nefrite lúpica ou história progressa de infecção por TB estavam mais suscetíveis à TB. ⁽²⁹⁾

Em outro estudo retrospectivo, análise prontuários de mais de 3.000 pacientes lúpicos, a TB foi documentada em 19 pacientes com lúpus com 21 episódios. Dez dos 21 episódios (47,6%) eram pulmonares, enquanto os outros 11 episódios (52,4%) foram TB extrapulmonar. Entre os pacientes com TB extrapulmonar, cinco tinham envolvimento articular e cutânea, dois tinham TB miliar, dois tiveram TB da coluna, um tinha envolvimento peritônio e um teve o envolvimento do baço. Febre e tosse foram encontrados para ser as manifestações mais comuns da tuberculose. ⁽³⁰⁾

Victorio-Navarra *et al.*⁽³¹⁾ estudaram 390 casos de LES nas Filipinas, dos quais 54 pacientes tinham TB, sendo 42 episódios de TB pulmonar e 29 episódios de TB extrapulmonar, sendo dois casos de TB genitourinária. Já Hernandez-Cruz *et al.*⁽¹⁶⁾, relatou 30 casos de portadores de doenças reumáticas sistêmicas e TB. Havia 13 pacientes com LES, dentre os quais seis desenvolveram TB miliar. No total de casos (incluindo LES e outros diagnósticos como artrite reumatóide, polimiosite), houve 20 casos de TB extrapulmonar, sendo quatro casos de TB renal. Os autores chamam a atenção para a alta proporção de casos de TB extrapulmonar nessa população de pacientes.

Tam *et al.*⁽³²⁾ estudou dados de 526 pacientes com LES, identificando 57 pacientes com história de TB (prevalência: 10,8%). Havia 19 casos de TB pulmonar e 38 casos de TB extrapulmonar, dentre os quais oito casos de TB genitourinária. Os autores ressaltam a alta prevalência de TB na população com LES estudada, 15 vezes maior que na população geral local, além de destacarem a alta prevalência de TB extrapulmonar. Ainda nesse estudo, foi encontrada uma associação entre a presença de nefrite lúpica e um risco duas vezes maior de desenvolver TB.

Yun *et al.*⁽⁹⁾, descreveu uma análise retrospectiva de 283 pacientes com LES e 284 pacientes com artrite reumatóide na Coreia. Dentre os pacientes com LES, 15 apresentavam história de TB (prevalência: 5,3%), sendo cinco casos de TB extrapulmonar (um de TB articular, um de TB óssea, um de TB renal, um de TB laríngea e um de TB pleural). Mais uma vez, é ressaltada a elevada prevalência de TB em LES, particularmente das formas extrapulmonares.

Diante do exposto, podemos observar que a prevalência de TB é bastante variável em pacientes com LES. A frequência de TB-extrapulmonar é maior que de TB pulmonar. No presente estudo, determinamos a frequência de 1,85% pacientes com TB num total de 918 pacientes lúpicos atendidos em nosso serviço, a prevalência de TB extrapulmonar foi maioria (94,11%), sendo a TBC miliar a forma mais prevalente (88,23%).

Em resumo, determinamos a prevalência da TB no LES dentro da coorte de 918 pacientes lúpicos atendidos no HC/Unicamp (1,85%). Determinamos a prevalência das diferentes formas de TB associadas ao LES e suas manifestações clínicas mais comuns, cumprindo com os objetivos da pesquisa e comprovando os dados já publicados em literatura.

Este estudo foi financiado pelo PIBIC/ CNPq e obedece às normas estabelecidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.