

LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ANTI-SM.**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTI-SM.**

Jacqueline Metzher **LEONHARDT**², Patrícia Olibaldi do **AMARAL**², Lincoln Helder Z. **FABRICIO**¹, Michelle Cristine **TOKARSKI**¹, Thelma Larocca **SKARE**¹, Sandra **MARTIN**¹, Jean Alexandre Correa **FRANCISCO**¹, Cesar Augusto Soares **LEINIG**¹, Vinicius Milani **BUDEL**¹, Plinio **GASPERIN JÚNIOR**¹.

Rev. Méd. Paraná/1419

Leonhardt JM, Amaral PO, Fabricio LHZ, Tokarski MC, Skare TL, Martin S, Francisco JAC, Leinig CAS, Budel VM, Gasperin Júnior P. Lúpus Eritematoso Sistêmico e Anti-Sm. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(2):50-54.

RESUMO - Objetivos: Verificar a prevalência de anticorpo anti-Sm na população local com LES e correlacionar sua presença com o perfil clínico e sorológico da doença. Método: Foi realizada uma análise retrospectiva de 350 prontuários dos pacientes com LES. Como critério de inclusão o paciente deveria preencher os critérios classificatórios do ACR e ter a pesquisa do anti-Sm. Foram coletados dados acerca do perfil demográfico, clínico e sorológicos. Resultados: Existia presença do anti-Sm em 22,65%, dos pacientes. Encontrou-se associação significativa do anti-Sm com o anti-RNP. Conclusão: A prevalência do anticorpo anti-Sm foi de 22,65%. Ao correlacionarmos o perfil clínico e sorológico com a presença do anticorpo Anti-Sm, não foi encontrado correlação clínica significativa, havendo apenas relação deste anticorpo com o Anti-RNP.

DESCRITORES - Lúpus Eritematoso Sistêmico, anticorpo Anti-Sm, anticorpo Anti-RNP.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de etiologia multifatorial, que se caracteriza por acometer diversos órgãos e sistemas ⁽¹⁾ e por apresentar importantes distúrbios imunológicos, com a presença de auto-anticorpos dirigidos, sobretudo contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam de lesão tissular imunologicamente mediada ^(1,2).

Embora possa ocorrer em ambos os sexos e em qualquer faixa etária⁽¹⁾, a doença é mais prevalente nas mulheres em idade fértil. A distribuição étnica é universal, no entanto, parece ser mais prevalente na raça negra apesar de ser encontrada em todas as demais etnias e em diferentes áreas geográficas. A incidência anual nos EUA é de 27,5/milhão para mulheres brancas e 75,4/milhão para mulheres negras e a prevalência varia entre 1/1000 e 1/10000 ⁽²⁾.

Apesar de não se conhecer sua etiologia, admite-se que diferentes fatores, em conjunto, favoreçam o desencadeamento do LES, entre os quais se destacam: fatores genéticos, fatores ambientais, especialmente raios ultravioleta, infecções virais, substâncias químicas, hormônios sexuais e fatores

emocionais ⁽¹⁾. Os fatores genéticos são demonstrados pela maior prevalência da doença em determinadas famílias, uma vez que cerca de 10 a 20% dos pacientes com LES apresentam história familiar de alguma doença auto-imune ou mesmo de LES. Existe também uma alta concordância nos gêmeos monozigóticos ⁽¹⁾. A interação entre esses múltiplos fatores está associada a um distúrbio do controle imunorregulatório, com perda da tolerância imunológica, levando à ativação de linfócitos T e B, com consequente formação de auto-anticorpos, deficiência na remoção de imunocomplexos, ativação do sistema de complemento e de outros processos inflamatórios que levam à lesão celular e/ou tissular⁽¹⁾.

A lesão tecidual no LES decorre principalmente da formação e deposição de imunocomplexos, de ativação do sistema de complemento e do consequente processo inflamatório. As citopenias no LES são devidas à ação de anticorpos dirigidos contra antígenos de superfícies de membranas celulares, favorecendo a destruição dessas células pelo sistema retículo-endotelial, além de possível ação de células imunocompetentes e citotoxicidade ⁽³⁾.

Auto-anticorpos podem ocorrer mesmo em indivíduos normais. Geralmente estes ocorrem em

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

baixos títulos, apresentando baixa especificidade e afinidade e são da classe IgM. Auto-anticorpos de alta especificidade e afinidade, da classe IgG caracterizam os auto-anticorpos patogênicos ⁽¹⁾.

As manifestações clínicas do LES são variadas, podendo envolver qualquer órgão ou sistema, isolada ou simultaneamente, em qualquer período da doença. O uso de marcadores genéticos para identificar e estratificar subgrupos clínicos é dificultada pela complexidade genética e alta frequência de alelos susceptíveis na população em geral. Em contraste com as análises genéticas, os auto-anticorpos representam um importante recurso diagnóstico de LES e pode fornecer pistas para processos patológicos em vários tecidos. Embora um número muito grande de auto-anticorpos tenham sido descritos no LES, apenas anti-DNA (dsDNA), anti-Smith (Sm) e anti-fosfolípide (PL) são parte dos critérios de classificação descritos pelo Colégio Americano de Reumatologia ⁽⁴⁾. Reações específicas estão associadas com clínicas distintas, características de LES. Associações conhecidas são anti-dsDNA com nefrite lúpica, anti-SSA e anti-SSB com sintomas de sicca, e anti-RNP com fenômeno de Raynaud. Mais associações foram descritas, mas estudos diferentes mostram resultados conflitantes ⁽⁵⁾.

O anticorpo anti-Sm é um anticorpo direcionado contra 7 proteínas (B/B', D1, D2, D3, E, F, G), que constitui o núcleo comum de U1, U2, U4 e U5, pequenas partes da ribonucleoproteína. Essa resposta autoimune tem como alvo mais frequentes as proteínas B/B', D1 e D3 e menos estendido para D2. As proteínas E, F e G são menos reconhecidas. Ele é detectado em uma porcentagem de pacientes com LES compreendida entre 5-30% sendo seu aparecimento mais prevalente em negros ^(7,8).

A significância clínica do anticorpo anti-Sm ainda é debatida. A determinação sérica desse anticorpo tem mostrado variações da titulação, aumentando a possibilidade de que ele possa estar ligado a exacerbação e remissão da doença, muitos estudos tem testado a possibilidade de associação com manifestações singulares da doença, com a severidade do envolvimento do órgão, ou com a atividade da doença ⁽⁸⁾.

O presente estudo visa buscar a correlação clínica com a presença do anticorpo anti-Sm nos pacientes com LES do Ambulatório do Hospital Evangélico de Curitiba.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba. Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba que frequentaram o ambulatório nos últimos 5 anos, totalizando 350 prontuários. Como critério de inclusão, foram selecionados os prontuários de todos os pacientes que se enquadraram em quatro critérios dentre os onze estabelecidos para classificação de lúpus eritematoso sistêmico do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ⁽⁹⁾.

Além dos critérios de LES adotados pelo ACR, foram analisadas outras clínicas prevalentes como Fenômeno de Raynaud e acidente vascular Encefálico (AVE). A pesquisa de anticorpos anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP e anticardiolipina (ACL) das classes IgG e IgM, são realizadas em nossa instituição por ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando o Kit Orgentec®. O anti-DNA é realizado por imunofluorescência indireta utilizando-se como substrato a *Chritidia lucilae*, e o anti-coagulante lúpico (LAC) é feito pelo teste de screening dRVVT (dilute Russell viper venom test) e confirmado pelo RVVT. O fator reumatoide IgM é pesquisado pelo teste de aglutinação do látex (BioSystems®).

A partir dos prontuários foram analisados dados demográficos, idade de início da doença, perfil clínico e de auto anticorpos. Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência e de contingência e submetidos a estudos estatísticos utilizando os testes de Fisher e Qui-quadrado para análise dos dados nominais, e de t de Student e Mann-Whitney para dados numéricos. Dados que na análise univariada mostraram $p < 0.05$ foram submetidos a análise multivariada por regressão logística. O software usado para os cálculos foi MedCalc®. A significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

1) ANÁLISES DA AMOSTRA ESTUDADA

Do total foram incluídos e analisados 309 prontuários de pacientes com LES. Destes, 17 (5,5%) homens e 292 (94,5%) mulheres, em uma relação de 1 homem para 17,18 mulheres. Os pacientes tinham idade entre 6 e 79 anos (média de 38,48 + 12,16), e o tempo de duração da doença variou entre 1 e 39 anos, (mediana de 8 anos). A idade do diagnóstico compreendeu-se entre 5 e 69 anos (média de 29,93 + 11,47). O perfil clínico dos pacientes estudados é apresentado na tabela 1.

TABELA 1 – PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO ESTUDADOS

	n	%
Fotossensibilidade	233 / 307	75,89
Rash em borboleta	163 / 307	53,09
Lesão discoide	41 / 305	13,44
Raynaud	145 / 303	47,85
Aftas	155 / 306	50,65
Artrites	173 / 308	56,17
Convulsões	38 / 307	12,38
AVE*	22 / 306	7,19
Psicose	15 / 307	4,88
Pleurite	54 / 304	17,76
Pericardite	40 / 303	13,20

Glomerulonefrite	129 / 309	41,75
Hemólise	20 / 308	6,49
Leucopenia	93 / 307	30,29
Linfopenia	46 / 304	15,13
Plaquetopenia	73 / 307	23,77

n = número

(*) AVE = Acidente Vascular Encefálico

Na tabela 2 estão representados os achados sorológicos.

TABELA 2 – ANÁLISE DO PERFIL DE AUTO-ANTICORPOS NOS PACIENTES COM LES ESTUDADOS

	n/309	%
Fator reumatoide	71	22,98
Anti- DNA	99	32,04
Anti-Sm	57	18,45
Anti-RNP	76	24,79
aCl IgG	37	11,65
aCl IgM	48	15,53
LAC	36	11,65

n = número

2) ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A POPULAÇÃO DE LES COM ANTI-SM POSITIVO E ANTI-SM NEGATIVO

Em 70 pacientes (22,65%) existia anti-Sm positivo. Ao compararmos o perfil clínico dos pacientes estudados com a presença ou não do anticorpo anti-Sm, obtemos os dados apresentados na tabela 3.

TABELA 3 – PERFIL CLÍNICO COMPARATIVO ENTRE A POPULAÇÃO DE LES COM ANTI-SM POSITIVO E ANTI-SM NEGATIVO

	Anti-Sm positivo	Anti-Sm negativo	P
Tempo de doença	1 a 39 (Mediana de 8)	1 a 38 (Mediana de 6)	0,03
Idade	35,83±11,97	39,31±12,18	0,04
Idade de início da doença	28,49±11,08	30,35±11,57	0,23
Rash em borboleta	42/70	121/237	0,22
Lesão discoide	13/68	28/237	0,13
Fotossensibilidade	55/70	178/237	0,75
Raynaud	41/69	104/234	0,03
Aftas	34/70	121/236	0,68
Artrites	40/70	133/238	0,92
Convulsões	7/70	31/237	0,47
AVE*	7/70	15/236	0,31
Psicose	3/70	12/237	1,00
Pleurite	15/69	39/235	0,32
Pericardite	12/69	28/234	0,09
Glomerulonefrite	33/70	96/239	0,30
Hemólise	7/70	13/238	0,18
Leucopenia	24/70	69/237	0,41

Linfopenia	15/70	31/233	0,09
Plaquetopenia	14/70	59/237	0,40

p = nível de significância

(*) AVE = Acidente Vascular Encefálico

Na tabela 4 encontra-se a análise comparativa dos achados sorológicos.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DO PERFIL DE AUTO- ANTICORPOS NOS PACIENTES COM ANTI-SM POSITIVO E ANTI-SM NEGATIVO

	Anti-Sm positivo	Anti-Sm negativo	P
Fator Reumatóide	18/64	53/225	0,51
Anti-DNA	25/69	74/235	0,25
Anti-Ro	30/68	86/238	0,23
Anti-La	15/68	42/236	0,48
Anti-RNP	44/67	32/218	<0,0001
aCl IgM	10/70	27/238	0,51
aCl IgG	13/70	35/236	0,45
LAC	9/67	27/219	0,81

p = nível de significância

Ao analisarmos os dados de perfil clínico e perfil de auto-anticorpos em relação a presença de anticorpo anti-Sm, os dados que apresentaram significância foram a idade do paciente, tempo de doença, fenômeno de Raynaud, pericardite, linfopenia e o anticorpo anti-RNP. Esses dados que foram significativos em análise univariada foram submetidos a análise multivariada por regressão logística. Como resultado obteve-se que apenas o anti-RNP (OR de 12,16; 95%IC de 6,15 to 24,06) realmente está associado ao anti-SM.

DISCUSSÃO

Do total dos pacientes com LES analisados no presente estudo, foi encontrada a prevalência de mulheres (94,5%) na idade fértil (média de 38,48 anos), em uma proporção de 1 homem para 17,18 mulheres. LIMA, 2005⁽¹⁰⁾ destacaram que o LES caracteriza-se como uma doença predominantemente feminina, acometendo mulheres em idade fértil. Em nosso estudo esse predomínio de LES no sexo feminino foi superior ao descrito na literatura clássica. Achado semelhante foi referido por SATO, 1991, que sugeriram que, pelo fato de ser um serviço de referência, grande parte dos pacientes são encaminhados por outros locais⁽¹¹⁾. Em relação ao perfil clínico dos pacientes estudados, a manifestação clínica mais frequente foi a fotossensibilidade (75,89%) seguida por artrites (56,17%), já BEZERRA, 2005 encontrou uma maior prevalência de artrite não-erosiva (87,2%), seguida por fotossensibilidade (66,5%) ele justifica esse alto número pelo fato de o estudo ter sido realizado nos meses de verão⁽¹²⁾.

Em relação aos anticorpos os valores encontrados nos pacientes com LES do presente estudo, foram de

22,65% para o anti-Sm e de 24,79% para o anti-RNP, o que está compatível com o encontrado na literatura, que cita um percentual entre 5 - 30% e 25-48%, respectivamente ⁽⁸⁾. Arbuckle ⁽¹³⁾ encontrou 38% de anticorpo anti-Sm e 33% anticorpo anti-RNP. To et al ⁽¹⁴⁾ mostraram uma frequência de 22,2% para o anticorpo anti-Sm e 39,5% para o anti-RNP.

Tem sido sugerido que as diferentes etnias das populações estudadas, podem explicar a diferença na frequência do anti-Sm sendo este autoanticorpo descrito como mais frequente em negros ⁽⁸⁾.

Em nosso estudo não encontramos significância entre a clínica do LES e a presença do anticorpo anti-Sm. Apesar disso, outros estudos mostram uma diferença. TANG, 2010, encontraram que o anti-Sm estava relacionado com as seguintes clínicas: *rasb* discoide, pericardite e leucopenia, porém sem utilização de análise multivariada ⁽¹⁵⁾. WINFIELD, 1978, ⁽¹⁶⁾ encontraram correlação com disfunção do sistema nervoso central (SNC), mas MIGLIORINI, 2005, argumentam que essa associação entre o anti-Sm e a lesão do SNC é incerta ⁽⁸⁾. JANWITYANUCHIT, 1993, ao estudarem 131 pacientes com LES, encontraram uma relação entre a presença do anti-Sm e a doença renal e que essa associação tornava-se mais evidente quando o anti-Sm é encontrado com juntamente com o anti-dsDNA ⁽¹⁷⁾. No estudo de ALBA, 2003, uma alta frequência de anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP e LAC foram encontradas em pacientes com nefrite lúpica ⁽¹⁸⁾.

Embora o anticorpo anti-Sm seja um bom marcador sorológico para diagnóstico de LES, não há evidências da relação entre a presença dos anticorpos anti-Sm e anti-RNP com a gravidade da doença ⁽¹⁹⁾. PRASAD, 2006, ⁽²⁰⁾ em seu estudo com 500 pacientes, através de análise multivariada, verificou que a presença dos an-

ticorpos anti-DNA e anti-Sm não são preditores de gravidade significantes, mas o sexo, idade de diagnóstico do LES, duração da doença, uso de corticosteróides são fortes preditores de gravidade.

Pela análise multivariada obtivemos relação significativa apenas entre anti-Sm e anti-RNP. Isso sugere que os outros fatores que deram significância na análise univariada (idade do paciente, tempo de doença, fenômeno de Raynaud, pericardite, linfopenia) estavam relacionados ao anti-RNP e não ao anti-Sm. Isso pode ser explicado pela semelhança dos antígenos Sm e RNP. Além disso, nossos dados, ao não se correlacionarem com nenhuma das manifestações graves da doença confirmam os achados de PRASAD, 2006 da não associação destes auto-anticorpos com gravidade da doença ⁽²⁰⁾.

Existem muitos estudos que mostram a correlação entre diversos anticorpos e a clínica apresentada no LES, dentre eles é conhecida a associação entre o anti-dsDNA com a nefrite lúpica, o Anti-SSA e o Anti-SSB com a síndrome seca, o Anti-RNP com o fenômeno de Raynaud ⁽⁵⁾, e Anti-Ro com a fotossensibilidade cutânea. Porém, pouco se sabe se existe relação entre o Anti-Sm e uma clínica predominante no LES. Os estudos mostram divergências nos resultados desta relação. Portanto o médico não deve fazer uso do Anti-Sm como orientação nesse aspecto.

Como conclusão podemos dizer que a prevalência do anticorpo Anti-Sm na população com lúpus eritematoso sistêmico, estudada foi de 22,65%. Ao correlacionarmos o perfil clínico e sorológico do LES com a presença do anticorpo Anti-Sm, não encontramos correlação clínica significativa, havendo apenas relação deste anticorpo com o Anti-RNP.

Leonhardt JM, Amaral PO, Fabricio LHZ, Tokarski MC, Skare TL, Martin S, Francisco JAC, Leinig CAS, Budel VM, Gasperin Júnior P. Systemic Lupus Erythematosus and Anti-sm. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(2):50-54.

ABSTRACT - Objectives: To assess the prevalence of anti-Sm in local population with SLE and to determinate its correlation with serological and clinical disease. Methodology: We performed a retrospective analysis of 350 SLE patient's charts. As inclusion criteria the patient should have four of the eleven classification criteria of the ACR and the presence of the test for anti-Sm. We collected demographic, clinical and serological data. Results: Anti-Sm was found in 22.65% of the patients. We found significantly correlation between anti-Sm and anti-RNP. Conclusion: The prevalence of anti-Sm antibodies was 22.65%. No clinical important association was found with this autoantibody except by anti-RNP.

KEYWORDS - Systemic lupus erythematosus, anti-Sm antibody, anti-RNP antibody.

REFERÊNCIAS

- Freire, E. A.; Souto, L. M.; Ciconelli, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2011, 51: 70-80.
- Prasad, R. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006, 15: 5285-291.
- Fuller, R. Manual de reumatologia para graduação em Medicina. São Paulo: [s.n.], 2007.
- Sato, E. I. Lupus Eritematoso Sistêmico. IN Sato E. (ed) *Reumatologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - UNIFESP*. 1ª. ed.: Editora Manole, 2004. p. 139-154.
- Ching, K. H. Two Major Autoantibody Clusters in Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* 2012, 7:2 e32001.
- Hoffman, I.; Peene, I.; Meheus, L. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:1155-1158.
- Benito-Garcia, E. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases : Anti-Sm and Anti-RNP. *Arthritis & Rheum.* 2004, 51:1030 -1044.
- Migliorini, P.; Baldini, C.; Bombardieri, S.; Rocchi, V. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Informa Healthcare* 2005, 38: 47-54.
- Molina, J. Lupus eritematoso sistêmico. *Protocolos diagnosticos y terapeuticos en pediatria: Reumatologia*, 2002. p. 59-64.
- Lima, I.; Néri, F.; Santiago, M. B. Dosagem Sérica de Adenosina Deaminase em Lúpus Eritematoso Sistêmico : Ausência de Associação com Atividade de Doença. *Rev Bras Reumatol* 2005, 45: 273-279,
- Sato, E. I. Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*,1991;31: 57-62.
- Bezerra, E. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal / Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. *Rev Bras Reumatol* 2005, 45:339-342.
- Arbuckle, M. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003, 349:1526-1533.
- To, C.; Petri, M. Is Antibody Clustering Predictive of Clinical Subsets and Damage in Systemic Lupus Erythematosus? *Arthritis & Rheum* 2005, 52:4003-4010.
- Tang, X. Clinical and Serologic Correlations and Autoantibody Clusters in Systemic Lupus Erythematosus - A Retrospective Review of 917 Patients in South China. *Medicine* 2010, 89: 62-67.
- Winfield, J.; Brunner, C.; Koffler, D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978, 21:289-294.
- Janwityanuchit, S. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993, 12:350-353.
- Alba, P. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:556-560.
- Lora, P. S. Comparação do desempenho diagnóstico de diferentes métodos de detecção de anticorpos anti- ENA em pacientes com suspeita de doença difusa do tecido conjuntivo. *Dissertação (Pós-graduação em Medicina, área de Reumatologia)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, 2009.