

Formulário de acesso a dados do Registo Nacional de Doentes Reumáticos (Reuma.pt) da SPR

Título do projeto

Lupus eritematoso sistémico em Portugal: Caracterização de subpopulações com início precoce e tardio de doença

Introdução

O lupus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune multissistémica que afeta predominantemente mulheres em idade reprodutiva. No entanto, a ocorrência de LES em indivíduos mais velhos está bem documentada, estimando-se que cerca de 10-20% nas populações de doentes com LES.^{1,2} Está estabelecido que início tardio é considerado quando o diagnóstico é feito depois dos 50 anos.^{1,2,3,4,5,8,9,14} Os doentes com LES de início precoce (diagnóstico de LES \leq 18 anos) correspondem a aproximadamente 15% de todos os doentes com LES.¹⁶ A idade à data do diagnóstico da doença tem um forte efeito modulador da apresentação clínica, do curso da doença, da resposta ao tratamento e também sobre o prognóstico. Uma das diferenças mais evidentes entre os vários grupos etários é a discrepância no ratio mulher/homem, evidenciando-se uma menor disparidade de género tanto no LES precoce, como no LES tardio.¹⁶ Quanto à caracterização clínica, os dados da literatura sugerem que o envolvimento pulmonar, serosite e fenómeno de Raynaud são as manifestações mais frequentes no LES de início tardio. Enquanto o eritema malar, a fotossensibilidade, a artrite e a nefropatia lupica ocorrem com menor frequência.^{2,3,4} Além disso, a síndrome de Sjögren secundária está igualmente descrita como sendo mais frequentemente associada a LES tardio.^{2,3,5} Os doentes com LES de início tardio, têm muitas vezes apresentações atípicas que atrasam o diagnóstico e apresentam também uma menor incidência de manifestações graves. Por seu turno, os doentes com LES precoce, apresentam geralmente um início de doença mais agressivo, maior envolvimento de órgão *major* e maior morbidade.^{15,16,17} Sabe-se também que neste grupo há maior propensão para terem manifestações mucocutâneas, mas sintomas músculo-esqueléticos e leucopenia são menos frequentes.^{7,19} Não só as manifestações clínicas, mas também as características imunológicas são diferentes dependendo da idade. Os doentes mais velhos têm uma maior incidência de fator reumatóide e de positividade para anticorpos antinucleares, e uma menor frequência de anticorpos anti-RNP, anti-Sm e também de hipocomplementémia.² Nos doentes mais jovens, as características imunológicas mais

frequentes são a presença de anticorpos anti-histonas, anti-DNAs, e anti-Sm, bem como níveis baixos da fração C3 do complemento.¹⁹

Relativamente à terapêutica, é conhecido que os doentes com LES de início tardio recebem doses mais baixas de corticosteróides e ciclofosfamida, mas apresentam mais complicações induzidas pela terapêutica imunossupressora. A maior prevalência de comorbilidades e a maior ocorrência de dano medido pelo *SLICC Damage Index* nos doentes com LES tardio está igualmente bem descrita na literatura.⁶ As crianças/adolescentes com LES são medicadas mais frequentemente com antipalúdicos de síntese e apresentam baixa incidência de comorbilidades.⁷ Contudo desenvolvem dano em fases mais precoces da doença e têm maior dano acumulado ao longo do tempo comparativamente a doentes com LES de início na fase adulta.^{15,18}

Assim atendendo às características clínicas e imunológicas particulares de cada grupo etário de doentes com LES, uma estratégia de seguimento e tratamento personalizado deve ser considerada. Salienta-se que os doentes com LES de início tardio apresentam simultaneamente doença lúpica com curso relativamente benigno, mas também uma maior incidência de comorbilidades, e maior susceptibilidade a efeitos adversos farmacológicos. Por seu turno, no LES de início precoce, o estabelecimento do diagnóstico atempado e o controlo da doença são essenciais para garantir um desenvolvimento na infância e adolescência normais.

Objetivo Primário

- 1) Comparar as incidências, manifestações clínicas, laboratoriais, evolução da doença e opções terapêuticas entre os doentes com LES de início precoce (Idade diagnóstico ≤ 18 anos), doentes com LES de início habitual (Idade diagnóstico entre 19-49 anos) e doentes com LES de início tardio (idade diagnóstico ≥ 50 anos);
- 2) Comparar os grupos de início precoce e tardio com nested case control para avaliar o efeito da idade, em grupos clinicamente comparáveis;

Objetivos Secundários:

- 1) Identificar comorbilidades e efeitos adversos no grupo LES tardio
- 2) Identificar diferenças entre géneros no grupo LES precoce que possam associar-se a maior morbidade

Metodologia a aplicar

Para alcançar os objetivos propostos, iremos realizar uma análise transversal detalhada da coorte de doentes com LES seguida no Reuma.pt. Serão utilizados os dados da última visita de cada doente.

Critérios de inclusão – 1) Diagnóstico de LES; 2) Registo no Reuma.pt; 3) Preenchimento de critérios de classificação ACR 1997;

Critérios de exclusão: 1) Lúpus “incompleto”; 2) Diagnóstico de outra doença reumática sistémica, à exceção de Síndrome de Sjögren secundária e de Síndrome antifosfolipídica secundária

Pretendemos analisar as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, nível educacional, idade de diagnóstico, duração da doença, critérios ACR 1997, atividade da doença avaliado pelo SLEDAI, dano avaliado pelo SLICC, terapêutica (utilização de corticosteróides, antipalúdicos, fármacos imunossupressores e biotecnológicos), presença de anticorpos anti-DNAs, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP e antifosfolipídicos e hipocomplementémia.

Define-se, como LES tardio, doente com diagnóstico de LES em idade igual ou superior a 50 anos e LES precoce, doente com diagnóstico de LES em idade igual ou inferior a 18 anos.

Análise estatística

As variáveis contínuas serão apresentadas com média \pm desvio padrão, se apresentarem uma distribuição normal, ou mediana com intervalo interquartil, se não apresentarem distribuição normal. As variáveis categóricas serão apresentadas como frequências. Para determinar a relação entre as variáveis categóricas serão calculados os coeficientes de correlação de *Pearson* (para distribuição normal) ou de *Fisher* (para distribuição não normal). Para determinar a relação entre as variáveis contínuas serão determinadas por testes de *t-student* e de *Wilcoxon* (quando não normalidade na distribuição).

A análise estatística será efetuada para um nível de significância de 5%, utilizando o programa Stata, versão 12.0.

Resultados expectáveis

É expectável que se verifique que a idade de início da doença tenha um impacto significativo sobre as características da doença e sobre a sua evolução. Comparando os 3 grupos etários, sabe-se que os doentes com LES tardio apresentam um curso relativamente benigno da doença, caracterizado por menor envolvimento de órgão *major* e menor atividade da doença. Contudo tendem a apresentar maior dano e maior mortalidade. Para tais resultados contribuem a maior incidência de comorbilidades e maior exposição aos clássicos fatores de risco cardiovasculares, verificados neste grupo.^{3,7,8}

Calendarização das tarefas

Data de início prevista para a recolha de dados: logo que sejam disponibilizados pela CCRN da SPR. A análise estatística dos dados será efetuada durante os meses de Março a Maio de 2014, estando prevista publicação para o fim do ano de 2014.

Identificação de Proponentes

Proponentes: Maria João Gonçalves – Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Maria, EPE, CHLN e Sandra Sousa – Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, EPE.

Orientadores: Maria José Santos, Helena Canhão

Instituições envolvidas: a participação neste projeto é aberta a todos os Centros Nacionais que estejam interessados em colaborar.

Considerações éticas

O projeto será submetido para parecer das Comissões de ética das instituições participantes

A Reuma.pt está aprovada pela CNPD e os doentes fornecem consentimento informado para registo

Financiamento e Conflito de interesses

Não existe financiamento externo e não existem conflitos de interesse neste estudo.

Coautorias

Serão coautores os clínicos que colaboram ativamente no projeto, de acordo com as regras de Vancouver, com um máximo de 4 coautores por Centro participante.

References

1. Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *Hippokratia* 2013; 17(2):153-6
2. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2012; 29(3):181-9.
3. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(7):1053-8
4. Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012; 21(10):1135-48
5. Cartella S, Cavazzana I, Ceribelli A, Inverardi F, Tincani A, Franceschini F. Evaluation of mortality, disease activity, treatment, clinical and immunological features of adult and late onset systemic Lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2013; 46(6):363-8
6. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus* 2008; 17(11):1023-8
7. Feng X, Zou Y, Pan W et al. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; [Epub ahead of print]
8. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1580-7.
9. Lin H, Wei JC, Tan CY et al. Survival analysis of late-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study in China. *Clin Rheumatol*. 2012; 31(12):1683-9
10. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010;37(1):38-44
11. Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):235-9
12. Padovan M, Govoni M, Castellino G, Rizzo N, Fotinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int*. 2007;27(8):735-41

13. Sayarlioglu M, Cefle A, Kamali S et al. Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in Turkey. *Int J Clin Pract.* 2005;59(2):183-7
14. Boddaert J, Huang DLT, Amoura Z, Welchler B, Godeau P, Piette JC. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus, a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases I the literature. *Medicine* 2004; 83(6): 348-359
15. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case—control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17(4): 314.
16. Morgan TA, Watson L, McCann LJ, Beresford MW. Children and adolescents with SLE: not just little adults. *Lupus.* 2013; 22(12):1309-19.
17. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(4):218.
18. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(5):616-22
19. Lukic A, Lukic IK, Malcic I et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Croatia: demographic, clinical and laboratory features, and factors influencing time to diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(5)803-812