

PANCREATITE AGUDA E RUTURA ESPONTÂNEA DE PSEUDOCISTO PANCREÁTICO EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Carolina Fernandes Silva Campos*, Juliana Alves Scrignoli**, Lorena Penha de Almeida**, Brena Luize Ferreira*, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro***, Domingos Sávio Nunes de Lima****, Luiz Fernando de Souza Passos****

Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, com envolvimento multissistêmico. Sintomas gastrointestinais são comuns (náuseas, vômitos e epigastralgia). A pancreatite (PA) é uma manifestação incomum do LES, diagnóstico diferencial importante na avaliação da dor abdominal. Os pacientes, normalmente, apresentam dor de intensidade variável, algumas vezes simulando abdome agudo. Vários fatores têm sido implicados na patogênese desta condição, tais como fenômenos autoimunes, vasculite, anticorpos antifosfolípidos e drogas. O papel dos corticosteróides como um fator etiológico é ainda controverso. Devido à raridade de LES e pancreatite aguda, relatamos o caso de duas pacientes com lúpus com quadro inflamatório grave. Em um caso, utilizou-se corticóide em doses altas durante o tratamento, com boa evolução. No outro, a paciente evoluiu com óbito por ruptura espontânea de pseudocisto pancreático e suas complicações hemodinâmicas no pós-operatório. Nos casos relatados não foram evidenciados fatores predisponentes para PA, portanto, esta foi considerada manifestação de atividade do LES.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Pancreatite; Pseudocisto Pancreático; Corticosteroide.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, with multisystemic involvement. Gastrointestinal symptoms are common, like nausea, vomiting and dyspepsia. Acute pancreatitis is an unusual manifestation of SLE, being an important differential diagnosis in evaluation of abdominal pain. The patients usually presents with pain of variable intensity, some occasions simulating acute abdomen. Several factors have been implicated in the pathogenesis of this condition, such as vasculitis, drugs and antiphospholipid antibodies. The role of corticosteroids as etiologic factor remains controversial. Due to the rarity of SLE associated to pancreatitis, we report two cases of patients with severe inflammatory process. In one case, it was used corticosteroids in high doses during treatment, with good outcome. In another, the patient died because of pancreatic pseudocyst rupture and its postoperative hemodynamic complications. In the reported cases, predisposing factors for acute pancreatitis were not verified, so it was considered a primary manifestation of SLE activity.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Pancreatitis; Pancreatic Pseudocyst; Corticosteroids.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, que envolve múltiplos órgãos e sistemas, caracterizada pela presença de autoanticorpos contra proteínas celulares do organismo, acometendo principalmente mulheres na fase reprodutiva. A prevalência da doença varia de 14,6 a 122 casos por 100 mil habitantes¹.

Os sintomas gastrointestinais ocorrem em cerca de 30% a 40% dos pacientes com LES, podendo fazer parte das manifestações clínicas desta doen-

*Médica residente do Serviço de Clínica Médica do HUGV-UFAM

**Médica residente do Serviço de Reumatologia do HUGV-UFAM

***Professor (a) de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Preceptor (a) da Residência Médica em Reumatologia do HUGV

****Professor de Reumatologia da Universidade Estadual do Amazonas (UEA) e Preceptor da Residência Médica em Reumatologia do HUGV

ça, ser secundário à terapêutica em uso ou representar outra patologia².

O envolvimento do pâncreas no LES é uma manifestação rara e incomum, sendo que o primeiro relato dessa associação foi feito por Reifeinstein em 1939³. Causas comuns de pancreatite na população em geral são obstrução mecânica do ducto pancreático (mais freqüente na coledocolitíase) e toxicidade metabólica (secundária a ingestão de álcool, algumas drogas, hipercalcemia, ou hipertrigliceridemia), porém pacientes com LES podem desenvolver pancreatite aguda com tais etiologias ou serem de causa idiopática^{4,5,6}.

A patogenia da pancreatite associada ao LES é incerta, existindo divergências se seria uma manifestação de atividade da doença, consequência de vasculite, isquemia relacionada a anticorpos antifosfolípidos, ou secundária ao uso de corticóide e azatioprina^{2,7}.

Devido à raridade da associação de LES e pancreatite aguda (PA), relatamos dois casos, sendo que um deles evoluiu com formação de pseudocisto e ruptura espontânea, acarretando o óbito da paciente.

Caso Clínico

Caso 1

Paciente feminina, 27 anos, em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas, com diagnóstico de LES desde setembro 2007, conforme os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) – fotossensibilidade, erupção malar, artrite, serosite, psicose, úlcera oral, anemia hemolítica autoimune e leucopenia com linfopenia, nefrite e anticorpos antinucleares (FAN) com padrão misto nuclear homogêneo 1:320, pontilhado 1:5120 e citoplasmático 1:320. Fazia uso irregular de prednisona e cloroquina.

Em Novembro de 2008 evoluiu com queixa de tosse produtiva, dor torácica e febre, sendo diagnosticada pneumonia e introduzido antibioticoterapia (ceftriaxone 2 g/dia e claritromicina 1 g/dia). No terceiro dia de internação evoluiu com dor em abdome superior, de forte intensidade, com irradiação para dorso, náuseas e vômitos. Ao exame apresentava-se icterícia, com sinais de abdome agudo. SLEDAI de 20. Exames de laboratório: amilase 1728 mg/dL (N=0 a 125), leucócitos 20.260 mm³ (N= até 11.000), glicemia 248 mg/dL (N=70 a

110), TGO 400 UI/dL (N= 0 a 32), DHL 634 UI/dL (N= até 320), fosfatase alcalina 2000UI/dL (N= até 300UI/dl), GGT 2830 UI/dL (N= até 32), bilirrubinas direta 3,95 mg/dL (N= 0 a 0,3), e indireta 1,56 mg/dL (N= 0 a 1), albumina 2,5 mg/dL (N=3), uréia 43mg/dL (N= 10 a 50), creatinina 0,5 mg/dL (N= 0,6 a 1), triglicerídeo 795 mg/dL (N= até 150), colesterol 353 mg/dL (N= até 240). Os critérios de Ranson computaram 4 pontos. Ultra-sonografia (US) abdominal: vesícula biliar hipodistendida e colédoco de calibre preservado. Leve aumento focal cabeça do pâncreas (processo inflamatório incipiente) e ascite. A tomografia computadorizada (TC) do abdome: derrame pleural bilateral, vesícula biliar pouco distendida, pâncreas discretamente aumentado de volume, de densidade homogênea, com coleção circundando a glândula, estendendo-se aos espaços pararrenais e goteiras parietocólicas, compatível com pancreatite edematosa aguda (Figura 1). Iniciado tratamento, dieta zero, hidratação venosa, controle hídrico, analgesia, sonda nasogástrica, metronidazol, ceftriaxone e metilprednisolona 125 mg/dia endovenoso.

Paciente evolui com piora do quadro clínico, com oligúria (diurese: 300mL/dia), anasarca e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Pulso >90 bpm, PCO₂ < 35 mmHg, leucócitos > 12.000 mm³), com elementos anormais do sedimento (EAS): leucocitúria, cilindrúria e albuminúria (+++). Foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva, sendo necessária ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas. Metilprednisolona foi mantida na dose de 125mg/dia endovenoso, bem como os antibióticos. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial: hemograma 14.450 mm³ e amilase 844 mg/dL. Apresentou hiperglicemia transitória, controlada com insulina, e obteve alta hospitalar com glicemias controladas com níveis de 80 a 92 mg/dL, mantendo-se no momento em corticoterapia e antimaláricos e sem sinais de atividade lúpica.

Caso 2

Paciente feminina, 20 anos, evoluiu em Junho 2009 com astenia às atividades diárias, náuseas e artrite. Posteriormente, apresentou febre diária mensurada em 38 e 39°, fezes diarreicas, cinco vezes ao dia, líquida sem sangue ou muco, que persistiram por cinco meses. Na evolução, surgiram lesões máculo-vesiculares em face e dorso, evoluindo para úlceras rasas e limpas, úlcera oral, queda de cabelo, episódio pontual de epistaxe e perda ponderal de 14 kg no período. Após sete meses, com a piora



Figura 1. Caso 1 Tomografia abdominal com edema de parênquima pancreático.

do estado geral, procedeu-se com internação hospitalar no Serviço de Reumatologia da UFAM, tendo sido feito o diagnóstico de LES, conforme os critérios do ACR (artrite, serosite, úlcera oral e FAN positivo, com titulação de 1:2540, padrão nuclear homogêneo). À admissão, queixava apenas astenia e artralgia, tratada apenas com o uso de analgésicos. Ao exame físico, apresentava-se emagrecida, hipocorada, úlcera em palato, com aparelhos respiratório, cardiovascular e digestivo sem alterações. Após dois dias de internação evoluiu com dor em andar superior de abdome de início súbito, associada a náuseas e vômitos, evoluindo para quadro de abdome agudo em 24 horas. SLEDAI de 20. Exames de laboratório: amilase 2993 mg/dL (N=0 a 125), leucócitos 20.480 mm³ (N= até 11.000), TGO 237 UI/dL (N= 0 a 32), DHL 955 UI/dL (N= até 320), associado a fosfatase alcalina 561 U/dL (N= até 300), GGT 248 UI/dL (N= até 32), bilirrubina direta 0,7 mg/dL (N= 0 a 0,3), e indireta 0,16 mg/dL (N= 0 a 1), glicemia 92 mg/dL (N=70 a 110), albumina 3,6 mg/dL (N=3), uréia 104mg/dL (N= 10 a 50), creatinina 2,16 mg/dL (N= 0,6 a 1), triglicérideo 169 mg/dL (N= até 150), colesterol 89 mg/dL (N= até 240). EAS: leucócitos 15 por campo, hemácias 12 por campo, cilindros granulosos e sem albuminúria. Proteinúria de 163 mg/24h. Os critérios de Ranson computaram 5 pontos. TC abdome com derrame pleural à esquerda, vesícula biliar sem alteração, pâncreas discretamente aumentado de volume, de densidade homogênea, ascite (Figura 2). No quarto dia de internação foi realizada nova TC abdominal, demonstrando áreas de heterogeneidade no parênquima pancreático, com borramento intenso de seus limites, presença de líquido



Figura 2. Caso 2 Tomografia abdominal no primeiro dia dos sintomas, com aumento volumétrico do pâncreas.

do livre em cavidade, derrame pleural bilateral e derrame pericárdico. Iniciado tratamento com dieta zero, hidratação venosa, controle hídrico, analgesia, sonda nasogástrica, ciprofloxacino 1g/dia e metilprednisolona 125 mg/dia endovenoso.

A despeito da gravidade do quadro, tendo a paciente apresentado oligúria (diurese: 300mL/dia) e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Pulso >90 bpm, PCO₂ < 35 mmHg, leucócitos > 12.000 mm³), com o tratamento de suporte houve melhora clínica e laboratorial, demonstrada por amilase de 321 UI/dL (N=0 a 125), leucócitos de 12.300, normalização da função renal [Uréia 15mg/dL (N= 10 a 50), creatinina 0,5mg/dL (N= 0,6 a 1)], e hepática [TGO 35UI/dL (N= 0 a 32)]. Após 8 dias de estabilização clínica, houve piora do estado geral com dor abdominal discreta, aumento progressivo da amilase para valores de 517UI/dL até 1.355UI/dL, porém, sem sinais de resposta inflamatória sistêmica. TC de controle : diminuição volumétrica, com pseudocisto pancreático em formação (Figura 3). Após 20 dias evoluiu com quadro de abdome agudo, sendo submetida a laparotomia exploradora de urgência, constatando-se ruptura de pseudocisto. Na UTI seguiu com choque hipovolêmico refratário, vindo a óbito no terceiro dia de pós operatório.

Discussão

Manifestações gastrointestinais são comuns em pacientes com LES, principalmente a dor abdominal. Porém o envolvimento do pâncreas é uma



Figura 3. Caso 2 Tomografia abdominal de controle com áreas de inflamação em parênquima pancreático.

complicação rara⁸.

A pancreatite é uma manifestação incomum do LES e pode ser vista tanto em pacientes com doença em atividade quanto naqueles com doença quiescente. A incidência anual de pancreatite de causa idiopática ou associada ao LES é estimada em 0,4–1,1 por 1000 pacientes lúpicos⁷.

A fisiopatogenia da pancreatite no lúpus ainda é pouco conhecida e parece ser resultante de vários fatores. Apesar de 84% dos pacientes estarem em atividade da doença na vigência da PA⁴, outras etiologias devem ser descartadas, como abuso do álcool, doença hepatobiliar mecânica e toxicidade metabólica⁹. Drogas como corticosteróides e azatioprina estão entre as potencialmente causadoras de pancreatite, sendo difícil afirmar ou descartar que essas drogas sejam as responsáveis pela patologia¹⁰. A isquemia do órgão secundária à hipovolemia, à doença aterosclerótica, a vasculites e à trombose de artéria pancreática devido à síndrome do anticorpo antifosfolípídeos têm sido postuladas como prováveis etiologias¹¹. Contudo, em estudo de coorte americano realizado em 1.811 pacientes, não foi observada ligação entre presença dos anticorpos antifosfolípídeos com uma maior incidência de pancreatite. Entretanto houve associação de hipertrigliceridemia acima de 200mg/dL com pancreatite nos pacientes com lúpus¹⁰.

Outros mecanismos potenciais para pacientes com LES e pancreatite, como infecções virais (relatadas num estado de imunossupressão crônica) ou exocrinopatia, são mais raros. A síndrome de Sjögren também deve ser considerada⁹.

As manifestações da pancreatite no paciente com LES são indistinguíveis dos não lúpicos, sendo que 88% manifestam dor abdominal⁴. Causas

comuns de pancreatite na população geral são semelhantes as dos pacientes portadores de LES, sendo que alguns desenvolvem uma pancreatite idiopática. A incidência da pancreatite subclínica é maior que a sintomática. Um estudo encontrou hiperamilasemia assintomática em 30,5% dos pacientes com LES, sugerindo alta ocorrência de pancreatite subclínica¹².

Nos presentes casos, os diagnósticos foram realizados através de amilase sérica aumentada e de imagem sugestiva em TC de abdome, cuja acurácia para diagnóstico de PA é de 70 a 90%¹³.

Causas de pancreatite secundária foram excluídas. O curso clínico das pacientes (caso 1 e 2) demonstrou estreita relação entre a atividade do LES e pancreatite. A associação com o uso de corticóides parece improvável, já que houve melhora do quadro após tratamento com doses elevadas de metilprednisolona. A raridade de PA em pacientes não lúpicos em uso de corticosteroide levou Duncan *et al* a questionarem a participação de corticóides como agente etiológico de PA, além de vários relatos de casos de PA como manifestação inicial do LES, e da resolução de casos de PA com o uso de corticóides¹⁴. Nos pacientes com PA em uso de corticóide o mecanismo proposto é a toxicidade direta sobre o pâncreas^{4,15}.

A elevação da mortalidade na pancreatite aguda no portador de LES tem associação com hipocalcemia e com as complicações como falência renal e insuficiência respiratória⁴.

Há poucos relatos de casos de complicações de PA por pseudocisto pancreático em LES. Em uma revisão incluindo 77 pacientes com LES associado à pancreatite aguda e crônica, mostrou que nove pacientes tinham essa complicação¹⁶.

Makol e Petri¹⁰ em 2010 em estudo retrospectivo de 1811 pacientes com LES, 76 desenvolveram um ou mais episódios de PA, quarenta e seis pacientes mostraram resolução completa e os outros desenvolveram complicações, recorrências ou cronicidade. Neste estudo, nove pacientes desenvolveram várias complicações da PA, incluindo seis com pseudocisto pancreático, quatro com diabetes melito secundário e dois com insuficiência pancreática exócrina.

Myung *et al.*¹⁷ descreveu um caso de pseudocisto pancreático em uma paciente do sexo feminino de 33 anos, a qual desenvolveu também vasculite em sistema nervoso central, evoluindo posteriormente para ruptura da cápsula pancreática drenada precocemente, fato que, segundo salientou o

autor, foi preponderante para o desfecho satisfatório do quadro.

As duas pacientes evoluíram com complicações da PA, uma com diabetes melito transitório, e outra com pseudocisto que após duas semanas evoluiu para rutura espontânea e óbito. Sabe-se que o pseudocisto é uma condição rara, a qual surge como complicação da PA em menos de 5% dos casos e em 20% a 40% dos casos de pancreatite crônica. O diagnóstico pode ser feito através de ultrassonografia (US) de abdome, TC, US endoscópica e ressonância nuclear magnética. As opções terapêuticas para o PC podem ser observacional ou intervencionista. No caso de pseudocisto associado a PA ocorre resolução do cisto sem necessidade de intervenção e quando associados com pancreatite crônica são menos propensos a resolver-se espontaneamente, necessitando de drenagem através de US endoscópica com agulha fina¹⁸.

Sendo assim, LES associado a PA é incomum, porém devido a sua potencial letalidade, todo paciente lúpico com dor abdominal deve ser investigado, sempre associando o sintoma a níveis alterados de amilase/lípase sérica e exame de imagem acurado. Excluídos mecanismos de obstrução ou toxicidade metabólica, o tratamento com corticóides deve ser iniciado como primeira linha, pois os mesmos se mostraram em nível superior de evidência clínica, a despeito das suspeitas de seu envolvimento na doença. Nos casos 1 e 2 o mecanismo vascular provavelmente está envolvido na patogênese, não sendo listadas alterações de coagulação ou hipertrigliceridemia. É mais comum o curso agudo da inflamação pancreática, porém o curto seguimento não afasta a possibilidade de evolução recidivante ou crônica da pancreatite, dadas as evidências que relacionam esta entidade a um maior escore de atividade lúpica, bem como suas complicações como a formação do pseudocisto. Sendo assim, estes pacientes devem continuar seguimento com exames de imagem periódicos.

Correspondência para

Luiz Fernando de Souza Passos
Parque Tropical, 11/c5, 69055-740, Manaus/AM
Tel: (92) 35840008
E-mail: passos26@hotmail.com

Referências

1. Rus V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 65–83.
2. Wallace DJ, Hahn BH: Gastrointestinal manifestations and related liver and biliary disorders in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 410–417.
3. Reifstein EC, Reifstein GH. A variable symptom complex of undetermined etiology fatal with fatal termination. Arch Intern Med 1939; 63:552–574.
4. Breuer, GS, Baer A, Dahan D, Nesher G. Lupus-associated pancreatitis. Autoimmunity Reviews 2006; 5: 314–318.
5. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet 2003; 361: 1447-1455.
6. DiManno EP, Chari S: Acute pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH: Sleisenger and Fordtran gastrointestinal and liver diseases: Saunders, 2002: 913–941.
7. Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. J Rheumatol 1998; 25: 801–806.
8. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. JAMA 1964; 190:104–111.
9. Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. Clin Rheumatol 2004; 2:147-151.
10. Makol A, Petri M. Pancreatitis in Systemic Lupus Erythematosus: Frequency and Associated Factors – A Review of the Hopkins Lupus Cohort. J Rheumatol 2010; 37: 1-5.
11. Kobayashi S, Yoshida M, Kitahara T et al. Autoimmune pancreatitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16:133–136.
12. Ranson JH: Diagnostic standards for acute pancreatitis. World J Surg 1997; 21: 136–142.
13. Frank B, Gottlieb K: Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. Am J Gastroenterol 1999; 94: 463-469.
14. Duncan H, Achara G. A rare initial manifestation of systemic lupus erythematosus—acute pancreatitis: case report and review of the literature. J Am Board Fam Pract 2003; 16:334–338.
15. Azevedo ABC, Brito FA, Santos FPST, Ferreira GA, Carvalho MAP. Lúpus eritematoso sistêmico e pancreatite aguda: relato de dois casos. Rev Bras Reumatol 2003; 43: 194-198.
16. Nesher G, Breuer G, Temprano K et al. Lupus-associated pancreatitis. Semin Arthritis Rheum 2006; 35: 260–267.
17. Myung DS, Kim TJ, Lee SJ et al. Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and cerebral nervous system vasculitis. Lupus 2009; 18:74–77.
18. Byrne MF, Mitchell RM, Baillie J. Pancreatic Pseudocysts. Curr Treat Options Gastroenterol 2002; 5: 331-338.