



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Matheus Zanata Brufatto

**Descrição de Neoplasia no Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico: um estudo
multicêntrico brasileiro**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Prof^ª. Titular Claudia Saad Magalhães
Botucatu

2022

Matheus Zanata Brufatto

Descrição de Neoplasia no Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico: um estudo
multicêntrico brasileiro

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Prof^a. Titular Claudia Saad Magalhães

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA

Brufatto, Matheus Zanata.

Descrição de neoplasia no lúpus eritematoso sistêmico pediátrico : um estudo multicêntrico brasileiro / Matheus Zanata Brufatto. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Cláudia Saad Magalhães
Capes: 40101142

1. Linfoma. 2. Lúpus eritematoso sistêmico. 3. Neoplasias. 4. Estudos de coortes. 5. Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos. 6. Pediatria.

Palavras-chave: Linfomas; Lúpus eritematoso sistêmico pediátrico; Neoplasias; Registro; Tumores sólidos.

AGRADECIMENTOS

À família, minha base e alicerce. Aos amigos, meu suporte diário. Aos professores da Graduação em Medicina por despertarem minha vontade pelo conhecimento. Aos preceptores e professores das residências médicas em Clínica Médica Geral e Reumatologia por sedimentarem o aprendizado. Aos meus colegas de trabalho e residentes da disciplina de Reumatologia da UNESP por me transformarem todos os dias. À minha orientadora por me ensinar e me acolher sempre que necessário. À minha namorada por me amar, apoiar e conduzir pelos caminhos.

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune com etiologia multifatorial. A forma pediátrica LESp é responsável por 10 a 15 % de todos os casos. A associação do LES a neoplasias ocorre como comorbidade ou, possivelmente, associada ao tratamento imunossupressor, com frequência maior em relação à população de referência, porém os dados da população pediátrica são escassos.

Objetivos: Analisar a frequência de neoplasias em associação ao LESp, em uma série de casos, descrevendo-se os dados demográficos, características clínicas/laboratoriais, atividade e dano cumulativo do LESp mediante o desfecho neoplasia. Comparar com a frequência dos diagnósticos específicos na população de referência.

Método: Análise retrospectiva de uma coorte multicêntrica de LESp em 27 serviços de Reumatologia Pediátrica do Grupo Brasileiro de Lúpus Pediátrico. Os parâmetros descritivos das neoplasias foram compilados, considerando-se o diagnóstico e a sua relação com o status de atividade e dano cumulativo, explorando-se também o tratamento imunossupressor. Foram incluídos casos com diagnóstico histopatológico de neoplasia, realizado no serviço de origem, e os dados clínicos e laboratoriais foram compilados de acordo com um protocolo único para todas as manifestações raras do LESp.

Resultados: Entre os 1757 pacientes incluídos, A frequência do desfecho neoplasia no LESp foi 0,7 % (n=12), sendo 91% feminino e com neoplasias hematológicas 0,2% (n=4) e tumores sólidos 0,4% (n=8). Destes, onze tiveram localização única, e um com múltiplas localizações concomitantes. A média de idade ao diagnóstico de Neoplasia foi de 22 (DP $\pm$ 7) anos. Tempo médio entre o diagnóstico de Lúpus e o da Neoplasia foi 9 (DP $\pm$ 6) anos. A idade média do diagnóstico do lúpus foi 12 anos (DP $\pm$ 2). A média de SLEDAI-2K: 12 (DP $\pm$ 12), e a média de SLICC/ACR-DI (SDI): 1,5 (DP $\pm$ 1). Entre os diagnósticos de Neoplasias, um terço foi linfo-hematopoiética,

sendo um Linfoma Hodgkin, dois Linfoma não Hodgkin e um Leucemia Linfóide Aguda; quatro foram Neoplasias do Trato Gastrointestinal, sendo dois Carcinomas de células escamosas (um na língua e um no ânus); um Adenocarcinoma de cólon sigmóide e um Tumor carcinoide de estômago; três apresentaram Neoplasias ginecológicas, sendo um Carcinoma de vulva, um de colo de útero e um de vulva associado à de colo de útero; um caso de neoplasia de sistema nervoso central, do tipo oligodendroglioma; um por tumor urogenital de células germinativas do tipo teratoma.

Conclusão: A frequência de malignidade no LESp foi de 0,7% (n=12) uma multiplos locais, onze de local único, 91% feminino. Quatro hematológicas (0,22%) e oito sumores sólidos (0,45%). A proporção de Neoplasias linfo-hematopoiéticas foi semelhante à de Tumores sólidos. Houve maior frequência de linfomas, leucemias, tumores de colo de útero, vulva/vagina, orofaringe e gástrico. A associação com neoplasia colo-retal e cerebral observada nesta série como a neoplasia de sigmóide e oligodendroglioma não havia sido descrita anteriormente em estudos de metanálise. O status de atividade e dano cumulativo tiveram maiores índices, comparados com as coortes de adultos, com baixos índices de atividade do Lúpus quando do desenvolvimento de Neoplasias.

Palavras-chave:

Lúpus Eritematoso Sistêmico pediátrico, Registro, Neoplasias, Linfomas, Tumores sólidos

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, multifactorial autoimmune disease. The pediatric pSLE diagnoses correspond to 10 to 15% of all SLE cases. The association with cancer occurs as comorbidity with possible immunosuppressive treatment implications, with higher frequency compared with reference population in epidemiological registries, but robust data about pediatric population are scarce.

Objectives: Explore the frequency of malignancy outcome associated with pSLE, describe demographic data, clinical/laboratory characteristics, activity and cumulative damage of pSLE at the malignancy diagnosis. Also, compare the frequency of specific malignancy diagnoses to the reference population.

Method: A retrospective analysis of the multicentric cohort of the Brazilian Group of Pediatric Lupus in 27 Pediatric Rheumatology centers. Descriptive parameters, type of malignancy documented by histopathology were compiled, considering the diagnoses and its relation with the status of activity and cumulative damage, and exploring the immunosuppressive treatment. The histopathological diagnoses were performed in the local service, as well as clinical and laboratory data that were compiled according to the a standardized protocol.

Results: Of the 1757 patients included, twelve (0.7%) developed any type of malignancy; eleven in a single-site, one with concomitant multiple sites, being 91% of those female, four lymphohematopoietic (0,22%) and eight solid tumors (0,45%). Average age at diagnosis of malignancy was 22 (SD $\pm$ 7) years. Average time between lupus and malignancy diagnosis: 9 (SD $\pm$ 6) years. The average age of lupus diagnosis was 12 years (SD $\pm$ 2). The average of SLEDAI-2K was 12 (SD $\pm$ 12) and the average of SLICC/ACR-DI (SDI) was 1.5 (SD $\pm$ 1), by the time of malignancy diagnosis. Of 12 cases, one third had lymphohematopoietic cancer, one Hodgkin's lymphoma, two Non-Hodgkin's lymphoma and one acute lymphoblastic leukemia; four had gastrointestinal tract neoplasms, two of which were squamous cell carcinoma (one from the tongue and one anal cancer); a sigmoid colon

adenocarcinoma and a stomach carcinoid tumor; three had genital cancer, one vulva carcinoma, one of the cervix and one of the vulva associated with cervix; one case had central nervous system (CNS) cancer due to oligodendroglioma; and one urogenital germ cell teratoma tumor.

Conclusion: The frequency (number) of malignancy in pSLE was 0.7% (n=12), of those hematological malignancy was 0.2% (n=4) and solid tumors to 0.4% (n=8). The proportion of lymphohematopoietic malignancy and solid tumors was similar. There was a higher frequency of lymphomas, leukemias; uterine cervix, vulva/vagina, oropharynx and gastric tumors. The association between colorectal and brain malignancy observed in this series such as sigmoid neoplasia and oligodendroglioma had not been previously reported in published metanalysis. Activity status and cumulative damage were higher compared to other adult SLE-malignancy cohorts, where low rates of disease activity status were reported.

Key-words : Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus, Registry, Malignancy, Lymphoma, Solid Tumors

ABREVIATURAS

ACR – *American College of Rheumatology*
AZA - Azatioprina
cLES- Lúpus Eritematoso Sistêmico da Criança
cSLE- *Childhood Systemic Lupus Erythematosus*
CYC - Ciclofosfamida
DP - Desvio padrao
ECLAM - *European Consensus Lupus Activity Measurement*
EULAR – *European Alliance of Associations for Rheumatology*
FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FAN – Fator anti núcleo
HDQ – Hidroxicloroquina
IGIV – Imunoglobulina Humana
IMIP - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
ISKDC - *International Study of Kidney Diseases in Children*
ISN/RPS - *International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society*
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESj – Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil
LESp – Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico
LH - Linfoma Hodgkin (LH)
LLA - Leucemia Linfóide Aguda
LNH - Linfoma não Hodgkin (LNH)
MD - *Missing Data*
MMF - Micofenolato de Mofetil
MPDN - Pulso de Metilprednisolona
MTX - Metotrexato
PCR - Proteína C reativa
PDN - Prednisona
PNI – Programa Nacional de Imunização
RIFLE – *Risk for renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, and End-stage renal disease*
RIP – Razão de incidência padronizada
RTX - Rituximabe
SAF – Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide
SIR *Standardized incidence ratio*
SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SLEDAI-2K – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*
SLICC/ACR-DI (SDI) - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index*
UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo
USP – Universidade de São Paulo
VHS - Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	11
2- OBJETIVOS.....	17
2.1- Objetivos Primários.....	18
2.2- Objetivos Secundários.	18
3- MÉTODO.....	19
3.1- Critérios de inclusão	23
3.2- Critérios de exclusão.....	23
3.3- Tipo de estudo.....	23
3.4- Dados demográficos e clínicos	23
3.5- Análise descritiva.....	27
4- RESULTADOS.....	28
5- DISCUSSÃO	36
6- CONCLUSÃO.....	42
7- REFERÊNCIAS.....	44
8- APÊNDICES.....	52
9- ANEXOS	57

1- INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune com etiologia multifatorial. Sua etiopatogênese compreende fatores genéticos com expressão de vias poligênicas que influenciam diretamente a resposta imune. Fatores ambientais como os raios ultra-violeta, medicações e produtos do microbioma em associação a fatores hormonais induzem alterações das respostas imunes inata e adaptativa. A somatória resulta em perda da tolerância de células B e T, agravada pelo déficit entre o aumento apoptótico e diminuição de seu clearance, resultando em autoimunidade com produção de anticorpos além de dano e inflamação tecidual (1).

Estima-se que 15 a 20% dos casos de LES tenha início durante a infância ou adolescência. Acomete, predominantemente, o sexo feminino na proporção de 4:3 durante a primeira década de vida, até 9:1 na segunda década de vida. Afro-americanos, hispânicos e asiáticos apresentam o pior prognóstico na população adulta (2).

A forma pediátrica inicialmente denominada juvenil, tendo a taxonomia uniformizada com descrições de lúpus eritematoso sistêmico da criança (cLES) ou pediátrico (LESp) (3,4) corresponde à 10 a 15 % de todos os casos de LES. Na população brasileira, a gravidade de apresentação da doença foi semelhante entre afro-latino-americanos e caucasianos, onde a miscigenação contribuiu para minimizar a diversidade clínica entre os grupos (5).

Em 2019, foram propostos novos critérios classificatórios *American College of Rheumatology- European Alliance of Associations for Rheumatology* (ACR-EULAR) tornando obrigatório a positividade do Fator Anti-Núcleo (FAN) associado a somatória de pontos distribuídas em sete domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, serosas, musculoesquelético e renal) e três imunológicos (anticorpos antifosfolípidos, proteínas do complemento e anticorpos específicos para o LES). São classificados os que atingem 10 pontos.

Tais critérios são válidos, apresentando 96,1% de sensibilidade e 93,4% de especificidade, em adultos (6). A validação em populações pediátricas indicou alta sensibilidade até 96%, porém especificidade de 89% (7).

No LESp, as manifestações clínicas correlacionam-se com a faixa etária ao diagnóstico, sendo denominadas precoce: até 5 anos; escolar: 6 a 11 anos; adolescentes: 12 a 18 anos. A hepatoesplenomegalia e Lúpus Discóide acometem, principalmente, a faixa etária precoce, ao passo que perda ponderal, fotossensibilidade e leucopenia/linfopenia predominam em adolescentes e jovens (8).

O curso da doença caracteriza-se por três padrões: crônico ativo, recidivante-remitente e quiescente prolongado (9). Para tais estudos utilizaram-se diversos índices de atividade de doença: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (10) e sua versão SLEDAI-2K (11) como também a versão SLEDAI-2K modificado (12) e *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM). Comparados entre si, aplicados e validados em uma série pediátrica brasileira (13).

Define-se como dano causado pelo LES, as alterações irreversíveis, persistentes por no mínimo 6 meses, de órgãos ou sistemas, causada pela própria doença ou seu tratamento; e o dano cumulativo aumenta a mortalidade. O índice denominado *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)/ *American College of Rheumatology* (ACR) *Damage Index* (SDI) é o instrumento utilizado para avaliar quantitativamente o dano cumulativo ao longo do curso da doença (14). O início tardio, etnias hispânica e africana, a doença crônica ativa, as reativações com formas graves e o uso prolongado e cumulativo de glicocorticóides foram diretamente relacionados ao dano cumulativo (15).

No LESp, a alopecia, trombocitopenia e a duração da doença foram fatores preditivos de dano cumulativo (16). A Nefrite Lúpica aumenta o dano cumulativo e a morbimortalidade (17). O controle da hipertensão, uso de antimaláricos associados com menor dose cumulativa de glicocorticóides têm sido apontados

como os fatores que influenciam a diminuição do dano cumulativo e a morbimortalidade (15).

A inflamação crônica pode promover toxicidade do material genético e dessa maneira induzir oncogênese (18). As células imunes pró-inflamatórias e as citocinas e quimiocinas envolvidas nesse processo, produzem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio causando dano e mutações no DNA. Os autoanticorpos no LES são capazes de penetrar nas células e atingirem seus núcleos, interferindo com o reparo molecular e predispondo aos processos neoplásicos (19).

Além da doença em si, o tratamento com imunossupressores e drogas citotóxicas, também predispõem às Neoplasias no LES. Os registros de farmacovigilância e ensaios de fase II e III não seriam os métodos ideais para identificar a segurança terapêutica por meio do registro de evento adverso neoplasia/malignidade, dado a raridade do evento, amostras pequenas e tempo de observação curto. Apesar do aumento da incidência de neoplasias nas populações com doenças reumáticas; fatores de confusão como o tempo de tratamento, duração da doença; tornam tais estudos de associação desafiadores (20).

Alguns autores encontraram risco maior de Neoplasias em pacientes adultos e juvenis portadores de LES em relação à população geral estudando coortes e metanálises (21–23). Neoplasias de pulmão, aparelho hepatobiliar, pâncreas, esôfago, vulvar/vaginal, displasia cervical, tireóide, orofaringe, laringe, esôfago, bexiga, rim e tumores de pele não melanoma apresentaram aumento das taxas em populações com LES. Ao passo que, em Neoplasias de mama, próstata e melanoma a correlação entre as taxas foi menor (21,24–26).

Dentre os Tumores hematológicos, os Linfomas não-Hodgkin apresentaram maior grau de associação com LES (23,26,27). Em menor grau, Linfoma Hodgkin, Mieloma Múltiplo (26,28) e as Síndromes Mielodisplásicas e Leucemias Mielóides Agudas também apresentaram alto grau de associação nas populações com LES (23).

Em uma recente metanálise, as coortes pediátricas foram escassas, mas registradas e analisadas comparativamente aos adultos com SLE associado com neoplasias (29). Destas, em 30 séries de casos e 96.578 sujeitos, a frequência cumulativa foi de 3,4% neoplasia, sendo de 4,2% em 25 séries de SLE com início após os 18 anos e 0,5% nas 5 séries de LESp com início antes dos 18 anos.

As Neoplasias podem ‘mimetizar’ sinais e sintomas de doenças autoimunes. A infiltração tumoral local ou metastática, mediadores e citocinas solúveis, reações imunes humorais e adaptativas contra o processo neoplásico podem manifestar-se clinicamente com sinais e sintomas em articulações, fáscias, músculos, vasos sanguíneos e ossos, com apresentação semelhante ao próprio Lúpus (29,30).

Os pacientes pediátricos que reconhecidamente tiveram o diagnóstico final de Neoplasias apresentam em alguma fase de sua evolução, queixas e manifestações reumáticas (32). É reconhecido que crianças com leucemia apresentam-se inicialmente ao Reumatologista Pediátrico com a “artrite da leucemia” ou de queixas músculo-esqueléticas comuns como a claudicação, febre, artralgia, mialgia, fadiga e a persistência de febre e sintomas constitucionais ou evidência de acometimento multissistêmico, que também podem ocorrer, sendo comuns à Artrite Idiopática Juvenil de início Sistêmico, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Vasculites.

A associação de Lúpus e Neoplasias em relação ao tempo de início pode ter denominações diferentes, como Síndrome Paraneoplásica quando a Neoplasia é diagnosticada dentro de 2 anos do diagnóstico do Lúpus ou associação quando ocorre após 2 anos do diagnóstico do Lúpus (29,32). As Neoplasias também são pontuadas como dano causado pelo Lúpus, dentro da avaliação quantitativa do SLICC-SDI. Para a pontuação final do índice de dano atribui-se 1 ponto para cada Neoplasia apresentada (14).

Mediante as limitações de dados sobre neoplasias associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico de início pediátrico (21,22,29); e mediante a oportunidade

de um projeto robusto e representativo de série nacional para investigação das manifestações raras do Lúpus Eritematoso Sistêmico pediátrico, pelo Grupo de Estudos Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico pediátrico, com o controle de características clínicas e laboratoriais e de desfecho; esta associação foi explorada de maneira inédita em uma população representativa no âmbito nacional (5,33).

2- OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever a frequência de Neoplasias no LESp e os seus respectivos diagnósticos específicos.

2.2 - OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar os dados demográficos, características clínicas/laboratoriais, atividade e dano cumulativo por ocasião do diagnóstico de Neoplasias e compará-las com os demais participantes do registro que não tiveram Neoplasias.

3 – MÉTODO

Os dados descritos e analisados neste projeto são secundários e partem de um projeto comum das manifestações raras do LESp, que foi aprovado e inscrito na Plataforma Brasil sob CAAE:09231912.2.2003.5411 – como projeto principal e com diversos sub-projetos, sendo denominado Estudo multicêntrico das manifestações clínicas raras e infecções em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil.

Trata-se de uma série multicêntrica nacional administrada por um grupo de Reumatologistas Pediátricos trabalhando em rede, o Grupo Brasileiro de Lúpus Eritematoso Sistêmico, com base no Instituto da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Para o presente estudo, estimou-se a frequência por meio de inquérito nos serviços participantes e com cerca de 1.500 pacientes com diagnóstico de LES, início antes dos 18 anos de idade, acompanhados em 27 serviços desde o diagnóstico, realizado de acordo com os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) e seguimento até a idade máxima de seguimento possível para cada serviço participante, sendo listados abaixo com os seus respectivos responsáveis:

1. Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Responsável: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva (Coordenador do Projeto).
2. Setor de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Responsável: Profa. Dra Maria Teresa Terreri.
3. Setor de Reumatologia do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Responsável: Profa. Dra Silvana Brasília Sacchetti.
4. Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Responsável: Profa. Dra

Virginia Paes Leme Ferriani.

5. Disciplina de Reumatologia Pediátrica da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Botucatu. Responsável: Profa. Dra Claudia Saad Magalhães.
6. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas. Responsável: Prof. Dr. Roberto Marini.
7. Disciplina de Reumatologia da FMUSP. Responsável: Profa. Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira.
8. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Responsável: Profa. Dra. Valeria Cristina Santucci Ramos.
9. Unidade de Reumatologia Pediátrica do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus. Responsável: Profa. Dra. Tania C. M. de Castro.
10. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Responsável: Profa. Dra. Melissa Mariti Fraga.
11. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal do Pará. Responsável: Prof. Dra. Ana Júlia Pantoja de Moraes.
12. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Universitário Prof. Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia. Responsável: Profa. Dra. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi.
13. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Geral de Fortaleza/SUS. Responsável: Prof. Dr. Marco Felipe Castro da Silva.
14. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin. Responsável: Prof. Dra. Luciana Brandão Paim.
15. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Responsável: Prof. Dra. Zelina Barbosa de Mesquita.
16. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da

- Universidade Federal de Pernambuco. Responsável: Prof. Dr. André de Souza Cavalcanti.
17. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade de Brasília. Responsável: Prof. Dr. Luciano Junqueira Guimarães.
 18. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Criança de Brasília José Alencar. Responsável: Prof. Dra. Aline Garcia Islabão.
 19. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Responsável: Erica Naomi Naka Matos.
 20. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná. Responsável: Paulo Fernando Spelling.
 21. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Universidade Vale do Rio dos Sinos. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pediatria - Reumatologia Pediátrica. Responsável: Prof. Dra. Sandra Helena Machado.
 22. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Grupo Hospitalar Conceição. Responsável: Prof. Dra. Iloite Maria Scheibel.
 23. Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais. Responsável: Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos.
 24. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Responsável: Flávio Roberto Sztajnbock.
 25. Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Responsável: Sheila Knupp Feitosa de Oliveira.
 26. Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Responsável: Blanca Elena Rios Gomes Bica.
 27. Unidade de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de Belo Horizonte. Responsável: Prof. Dra. Maria Vitoria Pádua de Quintero.

3.1 - Critérios de inclusão

Participantes do registro nacional que após o diagnóstico de LESp tiveram o diagnóstico de Neoplasia confirmado por biópsia, em qualquer fase da evolução da doença.

3.2 – Critérios de Exclusão

O diagnóstico de Lúpus não confirmado pelos critérios ACR 1997 ou diagnóstico de Neoplasia não confirmado por biópsia.

3.3 - Tipo de estudo

Uma análise descritiva e retrospectiva, por meio de revisão de dados clínicos e laboratoriais de pacientes com LESp, diagnosticados antes dos 18 anos, segundo um protocolo de coleta de dados padronizado pelo Grupo de Estudo, composto por itens que abordam dados demográficos, manifestações clínicas raras e características clínico-laboratoriais, atividade e dano cumulativo. A cronologia de coleta de dados demográficos e clínicos foi ao diagnóstico inicial, seguimento e na última consulta realizada em cada serviço. No caso de Neoplasias, a última visita foi a do diagnóstico confirmado de Neoplasia, independentemente do *status* de atividade e tratamento do LESp, também pelas possibilidade destes participantes mudarem de serviço ou de equipe para atender a prioridade de abordagem, a Neoplasia. A planilha de trabalho específica para Neoplasias foi compilada e analisada, considerando-se os aspectos diagnósticos das Neoplasias e a relação com o *status* de atividade do LESp e dano cumulativo.

3.4 - Dados demográficos e clínicos

As seguintes características clínico-laboratoriais foram coletadas de forma retrospectiva, de acordo com protocolos válidos de observação e acompanhamento:

3.4.1 - Sintomas constitucionais

Febre, atribuída à atividade da doença, maior que 38°C, excluindo-se

infecções ou reações a drogas.

Perda de peso (> 2 Kg).

3.4.2 - Comprometimento do sistema retículo-endotelial

Adenomegalia (adenomegalia periférica palpável acima de 1 cm de diâmetro).

Hepatomegalia (fígado palpável pelo menos 2 cm abaixo do rebordo costal direito).

Esplenomegalia (baço palpável e/ou maciez à percussão em topografia de espaço de Traube).

3.4.3 - Comprometimento muco-cutâneo

Eritema malar (eritema malar fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, poupando os sulcos nasolabiais).

Lúpus discóide (placas eritematosas com descamação e cicatrização atrófica).

Fotossensibilidade (eritema cutâneo persistente desencadeado pela exposição à luz solar).

Úlceras de mucosas (ulcerações orais ou nasofaríngeas, geralmente indolor, observada pelo médico).

Alopécia (perda anormal de cabelos, de forma localizada ou difusa).

Vasculite (púrpura palpável, úlceras, gangrena, nódulos subcutâneos dolorosos, infarto sub ou periungueal).

3.4.4 - Comprometimento musculoesquelético

Artrite (sinovite em pelo menos uma articulação).

Miosite (fraqueza ou dor muscular proximal associada com elevação das enzimas musculares, eletroneuromiografia ou biópsia compatíveis).

3.4.5 - Comprometimento cardiopulmonar

Pleurite (dor pleurítica com atrito ou derrame pleural, ou espessamento pleural).

Pericardite (dor pericárdica com atrito ou derrame pericárdico, ou eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis).

3.4.6 - Comprometimento renal

Hematúria (> 5 hemácias/campo, excluindo-se litíase renal, infecções e outras causas de hematúria).

Leucocitúria (> 5 leucócitos/campo, excluindo-se infecções).

Cilindrúria (presença de cilindros hemáticos ou granulosos).

Proteinúria (> 500 mg/ 24 horas).

Hipertensão arterial (média da pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica superior ou igual ao percentil 95 para o sexo, idade e estatura, em três ou mais ocasiões).

Insuficiência renal aguda - aumento súbito da creatinina sérica acima de 2mg/dl conforme as definições RIFLE pediátrico. (35)

Insuficiência renal crônica – dano renal por tempo ≥ 3 meses, definido por anormalidades estruturais ou funcionais, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular, manifestado por quaisquer dos seguintes: anormalidades anatomopatológicas; ou marcadores de dano renal, incluindo anormalidades séricas ou urinárias, ou anormalidades nos exames de imagem; e b) taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73m² por tempo ≥ 3 meses, com ou sem dano renal.

Glomerulonefrite – para as biópsias renais realizadas até o ano de 2004 foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde / *International Study of Renal Diseases in Children* (ISKDC) de 1982; a partir de 2004 utilizou-se a classificação histológica da glomerulonefrite lúpica proposta pela Organização Mundial de Saúde e revisada pela Sociedade Internacional de Nefrologia e pela Sociedade de Patologia Renal (36).

3.4.7 - Comprometimento neuropsiquiátrico – os casos foram avaliados

e questionados quanto às 19 síndromes neuropsiquiátricas definidas pelo ACR (37)1999, sendo meningite asséptica, doença cerebrovascular, síndrome desmielinizante, cefaléia: desconforto na região da calota craniana, distúrbio do movimento (coreia), mielopatia, convulsões, estado confusional agudo, transtornos de ansiedade, disfunção cognitiva, transtornos do humor, psicose, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré), disfunção autonômica, mononeuropatia (simples/múltipla), miastenia gravis, neuropatia craniana, plexopatia, polineuropatia.

3.4.8 - Alterações visuais

Exame oftalmológico com pesquisa de corpos citóides ou hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias de coróide, ou neurite óptica, excluindo-se as causas infecciosas, drogas ou hipertensão arterial.

3.4.9 - Comprometimento hematológico

Anemia hemolítica com reticulocitose.

Leucopenia: menor que 4.000/mm³ leucócitos em duas ou mais ocasiões distintas.

Linfopenia: menor que 1.500/mm³ linfócitos em duas ou mais ocasiões distintas.

Trombocitopenia: menor que 100.000/mm³ plaquetas, na ausência de drogas que justifiquem essa alteração.

3.4.10 - Alterações laboratoriais com as respectivas técnicas

Provas de fase aguda: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR).

Hipocomplementenemia: diminuição de C3, C4 ou CH50.

Anticorpos antinucleares (ANA) ou fator antinuclear (FAN) por técnica de imunofluorescência indireta ou ELISA.

Autoanticorpos positivos:

Anticorpo anti-DNA nativo ou dupla hélice por imunofluorescência

com *Crithidia lucilae* ou ELISA.

Anticorpo anti-Sm.

Anticorpo anti-RNP.

Anticorpo anti-Ro/SSA.

Anticorpo anti-La/SSB.

Anticoagulante lúpico.

Anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG.

Anticorpo anti-proteína P ribossomal.

3.4.11 - Síndrome dos anticorpos antifosfolípides (SAF): definições *a priori* de acordo com os critérios revisados para SAF, ou modificações se houverem. (38,39)

3.4.12 - Atividade da doença

Foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K), índice valido na faixa etária pediátrica, que preconize o período recordatório os últimos 10 dias (11)- *Anexo 1*

3.4.13 - Dano quantificado pelo SLICC-damage index (SDI) na última visita (14) – *Anexo 2*

3.4.14 - Diagnóstico da Neoplasia

3.4.15 – Diagnóstico específico de Neoplasia por meio de inquérito complementar aos investigadores participantes que tiveram casos de LESp e diagnóstico de Neoplasia, em qualquer fase da doença de base. Tipo histológico e local de acometimento (Biópsia), manifestações clínicas que levaram a suspeita clínica, uso concomitante de imunossupressores para tratamento do LESp.

3.5 – Análise descritiva

Os resultados foram apresentados por meio de estatística descritiva como média e desvio padrão para variáveis contínuas e frequência em percentual (%) para variáveis categóricas, comparando-se as frequências de acordo com o diagnóstico.

4- RESULTADOS

Doze de 1757 pacientes portadores de LESp (0,68%) tiveram o diagnóstico de neoplasias ao longo do seguimento; sendo 11 com neoplasias de local único e um com neoplasias com mais de um local concomitante. Destes, 91% (n=11) eram do sexo feminino e 9% (n=1) do sexo masculino.

A idade média ao diagnóstico do Lúpus foi 12 anos (DP $\pm$ 2). A média de duração do LESp até o diagnóstico de Neoplasia foi de 9,2 anos (DP $\pm$ 6,4). A média de idade ao diagnóstico de Neoplasia foi 22,3 anos (DP $\pm$ 7,4). Tabela 1.

Entre estes, quatro apresentaram neoplasias hematológicas, das quais, 1 Linfoma Hodgkin (LH), 2 Linfoma não Hodgkin (LNH) e 1 Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Quatro apresentaram Neoplasia do Trato Gastrointestinal sendo 2 Carcinoma de Células Escamosas (1 na língua e 1 no ânus); 1 Adenocarcinoma de cólon sigmóide e 1 Tumor carcinóide de estômago.

Três apresentaram neoplasias ginecológicas, todos carcinomas com localizações variadas, 1 vulva, 1 em colo de útero e 1 vulva e colo de útero associados. Um menino apresentou Neoplasia urogenital, com um tumor de célula germinativa do tipo teratoma em testículo. Um apresentou neoplasia de Sistema nervosa central representada por Oligodendroglioma. (Tabela 2)

Tabela 1 – Dados clinico-demográficos dos pacientes com LESp portadores de Neoplasias

DESCRIPTIVO	FREQUÊNCIA
Incidência	0,7%(12/1757)
Feminino	11
Masculino	1
Neoplasia de local único	11
Neoplasia de local múltiplo	1
Idade ao diagnóstico do LESp (anos)	12 ($\pm$ 2)
Duração LESp até a neoplasia (anos)	9,2 ($\pm$ 6,4)
Idade ao diagnóstico da neoplasia	22,3 ($\pm$ 7,4)

Tabela 2 –Descrição dos diagnósticos de Neoplasias por paciente, grupo, tipo e local de acometimento

PACIENTE	GRUPO	TIPO	LOCAL
1	Ginecológico Gastrointestinal	Carcinoma escamoso Carcinoma escamoso	Vulva e cólo uterino Anal/Retal
2	Hematológico	Linfoma Hodgkin	Linfonodo
3	Hematológico	Linfoma Não Hodgkin	Linfonodo
4	Hematológico	Linfoma Não Hodgkin (MALT)	Periorbitário
5	Urológico	Celulas Germinativas do tipo Teratoma	Testículo
6	Sistema Nervoso Central	Oligodendroglioma	Cérebro
7	Gastrointestinal	Adenocarcinoma	Cólon sigmóide
8	Hematológico	Leucemia Linfóide Aguda	Medula óssea
9	Ginecológico	Carcinoma de células escamosas	Colo Uterino
10	Gastrointestinal	Carcinoma escamoso	Língua
11	Ginecológico	Carcinoma escamoso	Vulva
12	Gastrointestinal	Tumor Carcinóide	Estômago

As Neoplasias Hematológicas manifestaram-se principalmente com febre (n=2) e palidez (n=2). A diarreia foi a manifestação mais frequente das Neoplasias do Trato Gastrointestinal (n=2). As Neoplasias Ginecológicas manifestaram-se principalmente com lesões condilomatosas vulvares (n=2). A Neoplasia de Sistema Nervoso Central manifestou-se, por cefaleia e crises convulsivas. A do Trato Urológico manifestou-se com dor testicular e tumoração. (Apêndice A)

Por ocasião do diagnóstico de Neoplasia, dentre as características clínico-laboratoriais mais frequentes associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico, os sintomas constitucionais foi a perda ponderal (n=5), no sistema reticuloendotelial, a hepatomegalia (3,6cm $\pm$ 1,5 do rebordo costal) e linfonodomegalias (n=3).

No comprometimento muco-cutâneo, o rash malar (n=3) seguido pela

fotosensibilidade (n=2). Nenhum paciente apresentou lúpus discóide ou úlceras de mucosas. No Sistema músculo-esquelético, 4 apresentavam artrite; nenhum apresentava miosite. (Apêndice B)

No comprometimento cardiopulmonar o mais frequente foi a pleurite (n=2). No renal a leucocitúria (n=5) seguidas por hematúria (n=4) e proteinúria (n=3). Dois apresentavam nefrite lúpica em atividade, apenas um com biópsia renal do tipo classe V associada a classe III-S (ISN/RPS,2018), com índice de atividade 5/24 e cronicidade 2/12; presença de atrofia tubular e infiltrado intersticial discretos, com imunofluorescência depósitos granulares difusos de C1q (1+), IgA (2+), IgM (2+) e C3 (2+) em alças capilares, pesquisa de IgG inconclusiva. (Apendice B)

Quanto ao comprometimento neuropsiquiátrico, três apresentavam manifestação de Sistema Nervoso Central representadas por convulsões, mielopatia, síndrome desmielinizante e psicose. Um paciente apresentou convulsão, síndrome desmielinizante e psicose concomitantemente. Um paciente apresentava comprometimento de Sistema Nervoso Periférico do tipo mononeuropatia simples.

Um apresentava alterações visuais, não descrito o tipo. Quanto ao comprometimento hematológico: linfopenia (n=5), leucopenia (n=4), anemia hemolítica autoimune (n=4) e trombocitopenia (n=3) foram os principais descritos. (Apêndice B)

Em relação as alterações laboratoriais e suas respectivas técnicas, nove apresentavam elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS) média 46,1 (DP±32,4) mm/h. Seis apresentavam elevação de Proteína C Reativa (PCR) (mg%), com média 3,9 (DP±4,8).

Quatro apresentavam hipocomplementenemia e C3 (mg%) com média 63 (DP±47,1) por imunonefelometria (63,7%), por turbidimetria (27,3%), por Imunodifusão radial (9%). Para a determinação de C3 havia 8% com dados perdidos, ou seja, o exame não foi relatado.

Do total, três apresentavam diminuição de níveis séricos de C4 (mg%) com média 11,1 (DP± 9,4) medidos por turbidimetria (27,2%), imunonefelometria (63,3%) e imunodifusão radial (9%). Para a determinação de C4 havia 8% com dados perdidos, ou seja, o exame não foi relatado. (Apêndice C).

Quanto ao perfil de autoanticorpos, durante o seguimento, sete pacientes apresentaram FAN/ANA positivo (41,6% não relatado), sendo 28,5% de padrão nuclear homogêneo, 71,4% nuclear pontilhado, 40% fino e 20% fino denso.

Oito apresentaram anti-dsDNA positivo por Imunofluorescência (91,6%) e por ELISA (8,4%). Três possuíam anti-Sm positivo (41,6% não relatado). Três anti-RNP positivo (41,6% não relatado), um anti-Ro positivo (41,6% não relatado); dois apresentaram anticoagulante lúpico positivo (33,3% não relatado); um com Anticardiolipina IgM positivo (16,6% não relatado), nenhuma com Anticardiolipina IgG positivo (16,6% não relatado). (Tabela 3)

Tabela 3- Auto-anticorpos presentes durante todo o seguimento.

ANTICORPO	Positivo n	Dados não disponíveis %
Anti-DsDNA	8	0%
Anticorpos antinucleares (ANA) ou Fator Anti Núcleo (FAN)	7	41,6%
Anti-Smith (Sm)	3	41,6%
Anti-RNP	3	41,6%
Anticoagulante Lúpico	2	33,3%
Anti-Ro	1	41,6%
Anticardiolipina IgM	1	16,6%
Anticardiolipina IgG	0	16,6%

A média de SLEDAI-2K foi de 12 (DP±12) pontuados principalmente no domínio neurológico por convulsão, psicose e cefaleia; artrite no musculoesquelético; rash malar, vasculite e alopecia no cutâneo; leucocitúria,

hematúria, proteinúria e cilindrúria no renal; pleurite e pericardite; leucopenia e plaquetopenia no hematológico; elevação de anti-dsDNA e hipocomplementenemia nos exames laboratoriais. (Apêndice D).

A média para o índice de dano cumulativo, o SLICC/ACR-DI (SDI) foi de 1,5 (DP±1) com pontuações representadas por catarata, neuropatia periférica, mielite transversa e proteinúria persistente. (Tabela 4)

*Tabela 4 – Descrição do índice de dano cumulativo, SLICC/ACR-DI * ao diagnóstico de Neoplasia*

DOMÍNIO	DESCRIPTIVO	FREQUÊNCIA n(%)
Ocular	Catarata	1(8,3)
Neuropsiquiátrico	Neuropatia periférica e	1(8,3)
	Mielite Transversa	1(8,3)
Renal	Proteinúria > 3,5 gramas persistente > 6 meses	1(8,3)
Pulmonar	-	0(0)
Cardiovascular	Pericardiotomia	1(8,3)
Vascular periférico	-	0(0)
Gastrointestinal	-	0(0)
Musculoesquelético	-	0(0)
Pele	-	0(0)
Insuficiência gonadal prematura	-	0(0)
Diabetes	-	0(0)
Neoplasias	11 de sítio único e 1 de sítio múltiplo	12(100)
Média (pontos)		1,5(DP±1,16)

* *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ American College of Rheumatology (ACR) Damage Index (SDI).*

Tabela 5– Tratamento do Lupus Pediátrico na ocasião do diagnóstico de Neoplasia

MEDICAÇÃO	FREQUÊNCIA n(%)	DOSE
Prednisona	8(66,6)	14,5mg/d 0,3mg/kg/dia ($\pm 21,8$) ($\pm 0,49$)
Metilprednisolona (pulsoterapia)	1(8,3)	3 gramas
Hidroxicloroquina	10(83,3)	4,67 mg/kg/dia ($\pm 1,24$)
Azatioprina	1(8,3)	2,12 mg/kg/dia
Micofenolato de Mofetil	5(41,6)	29,5mg/kg/dia ($\pm 28,94$)
Ciclofosfamida endovenosa	1(8,3)	0,5g/m ²
Rituximabe	1(8,3)	2g /6 meses

Em relação às medicações em uso na ocasião do diagnóstico de Neoplasia, as mais frequentes foram: Prednisona, com média de 14,5mg/dia (DP $\pm 21,8$) correspondente a 0,3mg/kg/dia (DP $\pm 0,5$); Hidroxicloroquina, média de 4,6 mg/kg/dia (DP $\pm 1,2$) e Micofenolato de Mofetil, recebendo em média 29,5mg/kg/dia (DP $\pm 28,9$). Havia, em menor número, pacientes recebendo pulsoterapia de Metilprednisolona, Azatioprina, Ciclofosfamida endovenosa e Rituximabe (Tabela 5).

Sobre o tratamento para Neoplasia e a necessidade de cuidados por outra equipe profissional ou outro serviço, foi informado pelo Reumatologista Pediátrico assistente que cinco realizaram protocolo de quimioterapia, quatro cirurgia curativa, dois quimioterapia paliativa e um não recebeu nenhum tratamento. Dados dos doze pacientes são descritos na tabela 6.

Tabela –6 – Dados do seguimento dos 12 pacientes que evoluíram com Neoplasias.

Características	Pacientes												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Média
Idade ao diagnóstico Neoplasia (anos)	24,6	14,8	12,8	16	15	13,9	32	30	27	32	27	22,25	22,3±7,4
Idade ao diagnóstico de LESp	10,6	14,7	11	10	11	12,6	13	17	12,4	16	12,6	13,6	12±2
Duração LESp até a neoplasia	14	0,2	1,8	6,1	4	1,3	19	13	16	16	12	8,7	9,2 ± 6,4
Sexo	F	F	F	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F :11 M:1
Neoplasia	CE	LH	LNH	LNH	TT	OL	AC	LA	CE	CE	CE	TC	-
SLEDAI 2K	22	31	13	10	4	38	8	1	3	0	12	7	12,4±12
SLICC/ACR-DI	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1,5±1,16
Medicações usadas para o LESp durante o seguimento	PDN MPDN HDQ MMF AZA CYC RTX	PDN MPDN HDQ MMF AZA	PDN HDQ AZA	PDN HDQ AZA	PDN MPDN HDQ AZA MMF CYC IgIV	PDN HDQ	PDN HDQ DNR	HDQ DNR	PDN DNR	HDQ MMF DNR	PDN HDQ MMF DNR	PDN HDQ MTX	

AZA: Azatioprina; AC: Adenocarcinoma; CYC: Ciclofosfamida; CE: Carcinoma escamoso; DNR: Dados não relatados; HDQ: Hidroxicloroquina; IgIV: Imunoglobulina Humana; LESp: Lupus Pediátrico; LH: Linfoma Hodgkin; LNH: Linfoma Não Hodgkin; LLA: Leucemia Linfóide Aguda; MPDN: Pulso de Metilprednisolona; MMF: Micofenolato de Mofetil; OL: Oligodendroglioma; PDN: Prednisona; RTX: Rituximabe; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ American College of Rheumatology (ACR) Damage Index (SDI). TT: Teratoma testicular. TC: Tumor Carcinoide.

5- DISCUSSÃO

No Brasil, as Leucemias correspondem a 26% de todas as Neoplasias na faixa etária de 0-19 anos, de ambos os sexos, com da taxa média de incidência de 37,75 por milhão de habitantes (0,004%) (40). Em nossa coorte, correspondeu a 25% das neoplasias hematológicas com incidência de 0,057% (n=1).

Os Linfomas representam 14% de todas as Neoplasias nas crianças e adolescentes com taxa média de incidência de 18,31 por milhão na faixa de 0-19 anos (0,002%) (40). Em nosso estudo, os Linfomas corresponderam a 75% das Neoplasias Hematológicas com incidência de 0,17% (n=3).

Nos registros brasileiros, os Carcinomas são os tumores mais frequentes na faixa etária dos 15 aos 29 anos, passando de 28,08 por milhão (0,003%) de 15-19 anos e chegando a 79,41 por milhão (0,008%) na faixa dos 25-29 anos. Na população de 0-19 anos, representam percentual total de 14% das Neoplasias (40).

Nessa categoria, encontra-se o câncer de colo de útero, e dessa maneira, aumento da incidência no sexo feminino. A mediana das taxas de incidência em ambos os sexos é de 16 casos por milhão (0,0016%) na faixa etária de 0-19 anos chegando a 18,59 casos por milhão (0,0018%) no sexo feminino nessa faixa etária (40).

Em nossa série, a incidência de Carcinomas foi de 0,28% (n=5) sendo 0,11% (n=2) Neoplasia ginecológica exclusiva: um na vulva e um no colo de útero. Do total, 0,11% (n=2) Carcinomas gastrointestinais exclusivos: um no cólon sigmoide e um na língua. Do total, 0,057% (n=1) apresentou Carcinoma em colo uterino, vulva e perianal concomitantemente. Ressalta-se que todas as Neoplasias carcinomatosas ocorreram em sexo feminino.

As Neoplasias de Sistema Nervoso Central representam o segundo grupo com diagnóstico mais comum na infância brasileira, os gliomas fazem parte desse grupo. De maneira geral a mediana das taxas de incidência nacionais para 0-19 anos é de 17,94 por milhão de habitantes (0,002%)(40). Em nosso estudo 0,057%

(n=1) apresentou Neoplasia de Sistema Nervoso Central do subtipo Oligodendroglioma, um raro subtipo de glioma.

Sobre os Tumores gonadais, no Brasil representam cerca de 3% de todas as Neoplasias entre 0-14 anos e 5% de 0-19 anos. Tendem a acometer mais o sexo feminino que o masculino. A taxa média ajustada de incidência em ambos os sexos é de 6,27 por milhão (0,0006%) sendo 7,13 por milhão (0,0007%) no sexo feminino e 4,27 por milhão (0,0004%) no sexo masculino. No registro brasileiro de LESp, 0,057% (n=1) evoluiu com Neoplasia gonadal: tumor de células germinativas puro do tipo Teratoma.

Uma coorte americana de LESJ (n=1020) demonstrou maior risco de Neoplasia nas séries de LES dos 0-19 anos com razão de incidência padronizada (RIP) 3,9 (IC de 95% = 0,8-11,4) e acima de 20 anos 4,8 (IC 95%: 2,4-8,6). Também houve descrição principal Linfomas Não Hodgkin com RIP 5.2 (IC 95% = 1,1-15,2)(41).

Uma análise de 12 coortes com portadores de LESJ (n=1168), 4 canadenses e 8 americanas, houve RIP de 3,29 (IC 95% = 0,68–9,62) até 20 anos; 4,44 (IC 95% = 2,22–7,94) após 20 anos. Além disso a RIP para Linfomas Não Hodgkin foi de 18,6 (IC 95%= 3,84-54,4) sendo a Neoplasia de maior incidência. (42). Em nossa série, as Neoplasias hematológicas corresponderam a um terço das neoplasias (n=4), representados por Linfomas Hodgkin, não Hodgkin e Leucemia.

Em metanálise publicada recentemente, estimou-se que o LES esteja relacionado com maior risco de Neoplasias de todos os tipos, RIP = 1,28 (IC 95% = 1,16 – 1,42), seja nas mulheres RIP= 1,49, (IC 95%= 1,15–1,93, P = 0,012, I² = 72,7%), seja em homens RIP= 1,59, (IC 95%= 1,18–2,14, P = 0,001, I² = 78.8%) (26).

Os Linfomas Não Hodgkin apresentam RIP= 4,93 (IC 95% = 3,81–6,36) I² 55,2% P =0,014, apresentando, portanto, maior frequência, como também as Leucemias RIP = 2,01 (IC 95% = 1,64–2,47, P = 0,220, I²= 24,3%), e LH com RIP = 2,6 (IC 95% = 2,14-3,17, P=0.660, I² = 0,0%) todas Neoplasias observadas em nosso estudo onde 2 apresentaram LNH, 1 LH e 1 Leucemia (26).

No presente estudo, dois dos 12 apresentaram Neoplasia de colo uterino sendo um de único local e na mesma série dois apresentaram Neoplasia vulvar, sendo um de único local. Para Neoplasia de vulva/vagina também descreveu-se na literatura o aumento de frequência $RIP= 3,48$ ($IC\ 95\% = 2,69-4,50$, $P = 0,813$, $I^2 = 0,0\%$) e de Neoplasia de colo de útero $RIP= 1,56$; $IC\ 95\% = 1,29-1,88$; $P = 0,404$, $I^2 = 4,1\%$ (26).

Descreveu-se um caso de Neoplasia de língua e um de Tumor carcinóide de estômago. A literatura indica os valores de RIP (por extensor) sobre associação entre Tumores de orofaringe ($RIP\ 1,52$; $IC\ 95\% = 1,0-2,3$; $P=0,721$) e gástricos ($RIP=1,31$; $IC\ 95\%=1,04-1,63$; $P=0,789$)(26).

Na literatura não há relatos de associação significativa entre LES e neoplasia colorretal ($RIP=0,97$; $IC\ 95\% = 0,85-1,09$; $P=0,907$) (26). Entretanto, nesta série houve 1 caso de Neoplasia anal/retal e outro com Neoplasia de cólon sigmóide.

Evidenciou-se um caso de Neoplasia cerebral, representada por oligodendroglioma cerebral, embora não haja relatos anteriores desta associação ($RIP=1,08$; $IC\ 95\%=0,64-1,81$; $P=0,765$) (26).

Em nossa extensa busca por metanálises, revisões sistemáticas revisões descritivas e observacionais (26,27,42–44), não identificamos a RIP para tumores gonadais em meninos. Na presente série, houve um caso de Tumor de testicular de células germinativas do tipo teratoma puro.

Desde a introdução da vacinação pelo HPV em nível global, houve queda importante da prevalência de infecção por papilomavirus, principalmente dos tipos oncogênicos HPV-16 e 18. No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) incorporou a vacina quadrivalente em março de 2014 (duas doses) para meninas de 9 a 11 anos com progressão, até 2021, meninas 9 a 14 anos e meninos de 9 a 14 anos (45,46).

Na população portadora de LESp, um estudo de segurança e imunogenicidade com esquemas duplo ou triplo de vacinação quadrivalente,

levando em consideração grau de imunossupressão e atividade de doença; demonstrou altos índices de soroconversão e efeitos adversos mínimos principalmente para os tipos 16 e 18. Portanto, a vacinação para HPV tem sido recomendada na prática, para a população com LESp (47).

Na série aqui descrita, evidenciaram-se Neoplasias anogenitais correlacionadas com infecção pelo HPV em 3 dos 12 pacientes estudados. O acompanhamento de série histórica iniciou-se muito antes da aplicação da vacinação em massa instituída pelo PNI e estudos de segurança e imunogenicidade para tal população. Portanto, há que se considerar que esta população pode não ter sido vacinada.

Em relação ao índice de atividade (SLEDAI-2K), nas coortes pediátricas brasileiras com portadores de LESp encontramos números moderados a elevados quando categorizadas por duração dos sintomas ao diagnóstico, faixa etária e etnia (5,34,48). Em nossa coorte os portadores de Neoplasias também tiveram índices elevados 12 (DP $\pm$ 12) de SLEDAI-2K, contrastando com populações adultas com LES e Neoplasias, onde os índices de atividade foram mais baixos com média de 2 (49).

Uma análise retrospectiva brasileira de 670 portadores de LESp identificou dano cumulativo mais precoce, em 30% (SLICC/ACR-SDI $\geq$ 1), principalmente nos domínios renal, neuropsiquiátricos e musculoesquelético. Em nosso estudo além das Neoplasias, houve pontuação nos domínios ocular, neuropsiquiátrico, renal e cardiovascular(50).

Quando estratificados por idade, portadores de LES em uma coorte brasileira apresentavam médias de SLICC/ACR-SDI de 0 com variações até 7 em idades superiores a 12 anos(34). Em nossa coorte, a média foi de 1,5 (DP $\pm$ 1), possivelmente devido ao tempo de seguimento prolongado e maior idade ao diagnóstico da Neoplasia.

Por tratar-se de uma coorte nacional multicêntrica com doenças raras, destacamos limitações importantes como assimetria na população estudada, dificultando análises comparativas de dados dos que tiveram Neoplasias e os não

afetados em uma janela de tempos relativamente curta, pois estudos observacionais e registros populacionais de Neoplasias são mais robustos com ampla inclusão na mesma população, controles e seguimento prolongado.

Houve uma percentagem elevada de dados não relatados, mas levando-se em consideração o tamanho da amostra total e a comparação de incidência populacional, estima-se que tais perdas não invalidariam nossas conclusões.

A média de idade ao diagnóstico da Neoplasia 22,3 ($\pm$ 7,4) encontra-se na faixa de adulto jovem (18-26 anos) e não nas faixas pediátricas e de adolescentes preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (10-19 anos). As funções cerebrais executivas, motivacionais e emocionais desenvolvem-se sem limite de idade definido (51).

Nos pacientes reumáticos a atividade de doença e dano cumulativo principalmente em Sistema Nervoso Central, medicações, má adesão, drogadição, violência, fatores relacionados a sexualidade e fertilidade reforçam a necessidade de prolongar o seguimento pediátrico, idealmente por meio dos serviços de transição, e nesse contexto, após os 25 anos de idade (51).

A grande variabilidade no tempo de seguimento entre os participantes da nossa coorte ocorreu mediante características próprias de cada serviços no programa de transição e transferência da clínica pediátrica para a do adulto.

Não foi possível atingir o objetivo secundário e traçar razões de incidência padronizadas devido à indisponibilidade brasileira de dados oncológicos pareados por faixa etária, tempo de incidência e Neoplasia específica.

CONCLUSÃO

6 – CONCLUSÃO

A incidência de Neoplasias foi de 0,7% (n=12) sendo as hematológicas 0,2% (n=4) e tumores sólidos 0,4% (n=8) sobre 1757 casos de LESp; havendo predomínio no sexo feminino e intervalo médio entre o diagnóstico de LESp e a Neoplasia de 9 anos. A idade média ao diagnóstico da Neoplasia foi 22 anos; a idade média ao diagnóstico do LESp 12 anos – Tabela 6.

Comparativamente, a proporção de Neoplasias linfo-hematopoiéticas e de Tumores sólidos foi semelhante. Houve maior frequência de Linfomas, Leucemias; Tumores de colo de útero, vulva/vagina, orofaringe e gástrico. A associação com Neoplasia colo-retal e cerebral observada nesta série com a neoplasia de sigmóide, retal, oligodendroglioma e genital masculino não foram descritas em metanálises prévias.

Estes pacientes apresentaram índices elevados de atividade, com média do SLEDAI-2K: 12(DP±12); contrastando com séries de adultos onde relataram-se baixos índices de atividade em paciente com LES e Neoplasias (49). A média de SLICC/ACR-DI foi de 1,5 (DP±1) também elevada para população com LESp, além dos domínios mais comuns pontuados, identificamos o ocular e cardiovascular.

De maneira geral, o perfil de Neoplasias encontrado nesta série pediátrica seguiu o perfil encontrado no adulto e segue em paralelo com a população referência por faixa etária. Os fatores relacionados ao tratamento imunossupressor do LESp não se destacaram frente aos fatores relacionados a doença em si, uma vez que o tempo de exposição às medicações e o tempo de doença são pequenos. Além disso, as manifestações clínicas neoplásicas e relacionadas ao LESp foram inespecíficas, pois tratam-se de duas doenças sistêmicas, complexas com heterogeneidade clínica e com sobreposição de sintomas.

REFERÊNCIAS

7- REFERÊNCIAS

1. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol* [Internet]. 2020;21(6):605–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>
2. Petri. GS and M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018;30(2):144–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026543/pdf/nihms977010.pdf>
3. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550–6.
4. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res*. 2012;64(12):1787–93.
5. Fiorot FJ, Islabão AG, Pereira RM, Terreri MT, Saad-Magalhães C, Novak G V., et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2857–63.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–12.
7. Levinsky Y, Broide M, Kagan S, Goldberg O, Scheuerman O, Tal R, et al. Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a paediatric population—a multicentre study. *Rheumatology*. 2021;60(11):5142–8.
8. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al.

- Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res.* 2016;68(11):1736–41.
9. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2682–8.
 10. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–40.
 11. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–91.
 12. Uribe AG, Vilá LM, Jr GM, Sanchez ML, Reveille JD. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2004;31(10):1934–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15468356/>
 13. Sato JO, Corrente JE, Saad-Magalhães C. Correlation between the Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 and the European Consensus Lupus Activity Measurement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016;25(13):1479–84.
 14. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* [Internet]. 2000;27(2):373—376. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/10685799>
 15. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: Results from the Systemic Lupus International

- Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1706–13.
16. Sato JO, Corrente JE, Saad-Magalhães C. Chronic active disease pattern predicts early damage in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(13):1421–8.
 17. Miguel DF, Terreri MT, Pereira RMR, Bonfá E, Silva CAA, Corrente JE, et al. Comparison of urinary parameters, biomarkers, and outcome of childhood systemic lupus erythematosus early onset-lupus nephritis. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):1–5.
 18. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* [Internet]. 2010;140(6):883–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
 19. Noble PW, Bernatsky S, Clarke AE, Isenberg DA, Ramsey-Goldman R, Hansen JE. DNA-damaging autoantibodies and cancer: The lupus butterfly theory. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;12(7):429–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.23>
 20. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythaematosus: A case-cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):74–9.
 21. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: A 2015 update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):454–60.
 22. Bernatsky S, Ramsey-goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin J, Petri M, et al. Centre Cohort Study. 2014;130–5.
 23. Lu M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Petri M, Manzi S, Urowitz MB, et al. Non-lymphoma hematological malignancies in systemic lupus erythematosus. *Oncol*. 2013;85(4):235–40.
 24. Ni J, Qiu LJ, Hu LF, Cen H, Zhang M, Wen PF, et al. Lung, liver, prostate,

- bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: Evidence from a meta-analysis. *Lupus*. 2014;23(3):284–92.
25. Chang SH, Park JK, Lee YJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, et al. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: A retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):1–6.
 26. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1–13.
 27. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):1–21.
 28. Apor E, O'Brien J, Stephen M, Castillo JJ. Systemic lupus erythematosus is associated with increased incidence of hematologic malignancies: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res* [Internet]. 2014;38(9):1067–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.06.025>
 29. Da Silva Aoki PR, El Dib R, Silva CAA, Magalhaes CS. Description of malignancy rates in childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus by proportional meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(4):187–92.
 30. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(11):662–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.138>
 31. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129–34.
 32. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999;134(1):53–7.
 33. Mandal S, Pile K, Chacko RT, Danda D. Malignancy and autoimmunity: Causally or casually related? *Int J Rheum Dis*. 2014;17(6):601–5.

34. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, Aikawa NE, Pereira RMR, Terreri MT, et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus*. 2017;26(9):996–1001.
35. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* [Internet]. 2007;71(10):1028–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
36. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V., Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521–30.
37. Ad ACR, Committee HOC, Neuropsychiatric ON, Nomenclature L. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
38. Branch DW, Piette J, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR V, et al. Arthritis & Rheumatism Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11.
39. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência , Mortalidade E Morbidade Hospitalar Por Câncer Em Crianças , Adolescentes E Adultos Jovens No Brasil : 2016. 1–414 p.
41. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, et al. Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* [Internet]. 2013;42:130–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.12.009>
42. Bernatsky S, Clarke AE, Niaki OZ, Labrecque J, Schanberg LE, Silverman ED, et al. Malignancy in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *J*

- Rheumatol. 2017;44(10):1484–6.
43. Huang HB, Jiang SC, Han J, Cheng QS, Dong C Bin, Pan CM. A systematic review of the epidemiological literature on the risk of urological cancers in systemic lupus erythematosus. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(7):1067–73.
 44. Bernatsky S, Clarke AE, Labrecque J, von Scheven E, Schanberg LE, Silverman ED, et al. Cancer risk in childhood-onset systemic lupus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):2–5.
 45. Brasil. Ministério da Saúde. INFORME TÉCNICO CAMPANHA NACIONAL DE MULTIVACINAÇÃO PARA ATUALIZAÇÃO DA CADERNETA DE VACINAÇÃO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE. 2021;1–30. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/setembro/16/informe-multivacinacao_cgpn_i_atualizacao-tecnica_14_setembro-2021_fernanda-1.pdf
 46. Rotstein Grein IH, Pinto NF, Lobo A, Groot N, Sztajn bok F, da Silva CAA, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study. *Lupus*. 2020;29(8):934–42.
 47. Grein IHR, Pinto NBF, Groot N, Martins CB, Lobo A, Aikawa NE, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: a real-world multicentre study. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):1–12.
 48. Novak G V., Molinari BC, Ferreira JC, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RMR, et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus*. 2018;27(10):1712–7.
 49. Guo J, Ren Z, Li J, Li T, Liu S, Yu Z. The relationship between cancer and medication exposure in patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):159.

50. Pitta AC, Silva CA, Insfrán CE, Pasoto SG, Trindade VC, Novak G V., et al. The new 2019-EULAR/ACR classification criteria specific domains at diagnosis can predict damage accrual in 670 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2021;30(14):2286–91.
51. Silva CA, Terreri MT, Bonfa E, Saad-Magalhães C. Pediatric rheumatic disease patients: time to extend the age limit of adolescence? *Adv Rheumatol (London, England)*. 2018;58(1):30.

APÊNDICE A - Manifestações clínicas que levaram à suspeita de neoplasia, distribuídas por tipos de tumores.

NEOPLASIA E MANIFESTAÇÃO	n(%)
Neoplasias Hematológicas	4
- Febre	2(50)
- Palidez	2(50)
- Perda ponderal	1(25)
- Linfonodomegalias	1(25)
- Artrite	1(25)
- Alteração visual	1(25)
- Cansaço	1(25)
Neoplasias do Trato Gastrointestinal	4
- Diarreia	2(50)
- Condiloma anal	1(25)
- Úlcera lingual	1(25)
- Dor abdominal	1(25)
- Náuseas	1(25)
Neoplasias Ginecológicas	3
- Condiloma vulvar	2(66,6)
- Condiloma colo de útero	1(33,3)
- Metrorragia	1(33,3)
- Perda ponderal	1(33,3)
Neoplasia de Sistema Nervoso Central	1
- Cefaleia	1(100)
- Crise convulsiva	1(100)
Neoplasia do trato Urogenital	1
- Dor testicular	1(100)
- Tumoração testicular	1(100)

APÊNDICE B - Manifestações clínicas do LESp ao diagnóstico da Neoplasia

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POR SISTEMAS	n(%)
Sintomas constitucionais	
- Perda ponderal	5(41,6)
- Febre	2(16,6)
Sistema Reticuloendotelial	
- Adenomegalia *	3(25)
- Hepatomegalia	3(25)
- Esplenomegalia	1(8,3)
Muco-cutâneo	
- Rash Malar	3(25)
- Fotossensibilidade	2(16,6)
- Alopecia	1(8,3)
- Vasculite	1(8,3)
- Lupus discóide	0(0)
- Aftas de mucosas	0(0)
Musculoesquelético	
- Artrite	4(33,3)
- Miosite	0(0)
Cardiopulmonar	
- Pleurite	2(16,6)
- Pericardite	1(8,3)
Renal	
- Leucocitúria	5(41,6)
- Hematúria	4(33,3)
- Proteinúria	3(25)
- Nefrite Lúpica**	2(16,6)
- Cilindrúria	1(8,3)
- Hipertensão Arterial Sistêmica	1(8,3)
- Insuficiência Renal Aguda	1(8,3)
- Tubulopatia	1(8,3)
Neuropsiquiátrico	
Sistema Nervoso Central	3(25)
- Convulsões	1(20)
- Cefaléia	1(20)
- Psicose ***	1(20)
- Síndrome Desmielinizante ***	1(20)
- Mielopatia ***	1(20)
Sistema Nervoso Periférico	1(8,3)
- Mononeurite simples	1(100)
Visual	
- Alterações visuais	1(8,3)
Hematológico	
- Linfopenia	5(41,6)
- Leucopenia	4(33,3)
- Anemia hemolítica autoimune	4(33,3)
- Plaquetopenia	3(25)

* Supraclavicular: 20%. Cervical: 40%. Inguinal 20%. Peritoneal: 20%. ** Apenas 1 com biópsia renal: Classe V e IIS, com tubulopatia e imunofluorescência depósitos granulares difusos de C1q (1+), IgA (2+), IgM (2+) e C3 (2+) em alças capilares, pesquisa de IgG inconclusiva. Atrofia tubular e infiltrado intersticial discretos *** Um paciente apresentou, concomitantemente as três manifestações.

APÊNDICE C - Alterações laboratoriais ao diagnóstico da Neoplasia

EXAMES LABORATORIAIS	ALTERAÇÕES	FREQUÊNCIA n(%)	MÉDIA E DESVIO PADRÃO	DADOS NÃOS DISPONÍVEIS
Velocidade de Hemossedimentação(VHS)	Elevado	9(75)	46,1 (±32,4)	0%
Proteína C reativa (PCR)	Elevado	6(50)	3,94 (±4,81)	0%
Proteína C3	Diminuído	4(36,36)	63,02 (±47,1)	8,3%
Proteína C4	Diminuído	3(27,7)	11,1 (± 9,4)	8,3%

APÊNDICE D – Descritivo de SLEDAI 2K ao diagnóstico de neoplasia.

DESCRIÇÃO	FREQUÊNCIA n(%)
Convulsões	1(8,3)
Psicose	1(8,3)
Síndrome orgânico-cerebral	1(8,3)
Alterações visuais	1(8,3)
Alterações de nervos cranianos	0(0)
Cefaléia	1(8,3)
Acidente vascular cerebral	0(0)
Vasculites	1(8,3)
Artrites	4(33,3)
Miosite	0(0)
Cilindros urinários	1(8,33)
Hematúria	4(33,3)
Proteinúria	3(25)
Leucocitúria	5(41,6)
Eritema malar	3(25)
Alopecia	1(8,3)
Úlceras mucosas	0(0)
Pleurite	2(16,6)
Pericardite	1(8,3)
Hipocomplementenemia	4(33,3)
Elevação anti-DsDNA	8(66,6)
Febre	2(16,6)
Plaquetopenia	3(25)
Leucopenia	4(33,3)
Média (pontos)	12,4(DP±12)

ANEXO I – SLEDAI 2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

Study No.: _____ Patient Name: _____ Visit Date: _____

(Enter weight in SLEDAI Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight	SLEDAI SCORE	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	_____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	< 3,000 white blood cells / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.

**TOTAL
SLEDAI
SCORE** _____

ANEXO II - SLICC Damage index (SDI) data collection form

System Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*

Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change or optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g. memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance levels) or major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebrovascular accident ever (score 2 > 1)	1 (2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate < 50%	1
Proteinuria ≥ 3.5 gm/24 hours	1
Or	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1
Shrinking lung (radiograph)	1
Pleural fibrosis (radiograph)	1
Pulmonary infarction (radiograph)	1
Cardiovascular	
Angina or coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if > 1)	1 (2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic murmur, or systolic murmur > 3/6)	1
Pericarditis for 6 months, or pericardiectomy	1
Peripheral vascular	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g. loss of digit or limb) (score 2 if > 1 site)	1 (2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, or venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel below duodenum spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if > 1 site)	1 (2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture or upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if > 1)	1 (2)
Osteomyelitis	1
Skin	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for > 6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if > 1 site)	1 (2)

*Damage (nonreversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least 6 months unless otherwise stated. Repeat episodes must occur 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.