



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Coexistência de lúpus eritematoso sistêmico e doença falciforme: relato de caso e revisão da literatura



Teresa Cristina M.V. Robazzi^{a,*}, Crésio Alves^b,
Laís Abreu^b e Gabriela Lemos^b

^a Reumatologia pediátrica, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

^b Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 8 de maio de 2012

Aceito em 14 de maio de 2013

On-line em 15 de agosto de 2014

Palavras-chave:

Anemia falciforme

Doença falciforme

Lúpus eritematoso sistêmico

Hemoglobinopatias

R E S U M O

Objetivo: Relatar um caso de coexistência de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença falciforme (DF) com revisão da literatura sobre o tema.

Metodologia: Relato de caso e pesquisa da associação entre LES e DF na literatura, através de artigos científicos nas bases de dados de ciências da saúde, como LILACS, MEDLINE/Pubmed e Scielo, até maio de 2012. Descritores utilizados: 1. anemia falciforme; 2. doença falciforme; 3. lúpus eritematoso sistêmico; 4. hemoglobinopatias.

Resultados: Os autores descrevem a associação de LES e hemoglobinopatia SS em paciente do sexo feminino, oito anos, apresentando manifestações articulares, hematológicas e neuropsiquiátricas durante a sua evolução clínica. Na literatura são descritos 45 casos de associação entre LES e DF, sendo a maioria em mulheres (78%) adultas (62,2%), apresentando fenótipo SS em 78% dos casos e com manifestações clínicas variadas. Comparando com a nossa paciente, manifestações articulares, hematológicas e neuropsiquiátricas, estiveram presentes em 76%, 36% e 27% dos casos, respectivamente.

Conclusões: LES e DF são doenças crônicas que apresentam diversos achados clínicos e laboratoriais em comum, implicando em dificuldades diagnósticas e na correta condução terapêutica dessas doenças. A associação entre essas enfermidades não é comum, mas está descrita na literatura, por isso é importante que médicos que cuidam dessas enfermidades estejam atentos para tal possibilidade.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Coexisting systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: case report and literature review

A B S T R A C T

Keywords:

Sickle cell anemia

Objective: To report a case of coexisting systemic lupus erythematosus (SLE) and sickle cell disease (SCD) with a review of the literature on the topic.

* Autor para correspondência.

E-mail: trobazzi@gmail.com (T.C.M.V. Robazzi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.05.005>

0482-5004/© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Sickle cell disease
Systemic lupus erythematosus
Hemoglobinopathies

Methodology: Report of case and research of the association between SLE and SCD in literature through scientific articles in health sciences databases, such as LILACS, MEDLINE/Pubmed and Scielo, until May 2012. Descriptors used: 1. Sickle cell anemia; 2. Sickle cell disease; 3. Systemic lupus erythematosus; 4. Hemoglobinopathies.

Results: The authors describe an association between SLE and SS hemoglobinopathy in an eight-year-old female patient displaying articular, hematologic and neuropsychiatric manifestations during clinical evolution. Forty-five cases of association between SLE and SCD are described in literature, mostly adult (62.2%), women (78%) and with the SS phenotype in 78% of the cases, and different clinical manifestations. Compared with our patient, articular, hematologic and neuropsychiatric manifestations were present in 76%, 36% and 27% of the cases, respectively.

Conclusion: SLE and SCD are chronic diseases that have several clinical and laboratory findings in common, meaning difficult diagnosis and difficulty in finding the correct treatment. Although the association between these diseases is not common, it is described in literature, so it is imperative that physicians who treat such diseases be alert to this possibility.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multisistêmica autoimune com uma incidência de 1,9 a 5,6 por 100.000 habitantes,¹ enquanto a doença falciforme (DF) é uma das doenças hereditárias mais comuns, afetando principalmente pacientes da cor negra.² A DF é caracterizada por uma mutação na cadeia beta da hemoglobina com formação de hemoglobina anormal (HbS), responsável por obstrução da microcirculação, isquemia, necrose tecidual e disfunção orgânica sistêmica.²

A coexistência de DF e LES é uma situação pouco descrita na literatura, mesmo em populações com predominância de indivíduos negros nas quais se observa maior prevalência de ambas as condições.³ Wilson et al., 1964, foram os primeiros a relatar essa associação.⁴ Talvez a ativação defeituosa da via alternativa do complemento nos pacientes falcêmicos e o risco aumentado de infecções por bactérias capsuladas predisponem esse grupo a desenvolver doença autoimune.⁵

O quadro clínico do LES e o da DF podem apresentar manifestações semelhantes, como presença de febre, anemia, envolvimento articular, renal, neurológico e cardiopulmonar e, conseqüentemente, dificuldades diagnósticas. Pacientes com DF e sintomas atípicos ou com resposta refratária ao tratamento habitual devem ser investigados para a possibilidade de coexistência das doenças.⁶

Tendo em vista a ocorrência incomum dessa associação, os autores descrevem um caso de início na infância associado à revisão da literatura dos casos descritos até maio de 2012.

Metodologia

Relato de caso e pesquisa da associação entre LES e DF, através de artigos científicos nas bases de dados de ciências da saúde, como LILACS, MEDLINE/Pubmed e Scielo, até maio de 2012. Descritores utilizados: 1. anemia falciforme; 2. doença falciforme; 3. lúpus eritematoso sistêmico; 4. hemoglobinopatias.

Relato de caso

Paciente, feminina, com diagnóstico de hemoglobinopatia SS desde o nascimento, com crises álgicas vaso-oclusivas, recidivantes, de leve intensidade e responsivas as medidas habituais de hidratação e analgesia. Sem relato de transfusões de sangue. Aos nove anos de idade, houve intensificação dos sintomas álgicos, caracterizados, sobretudo, por quadros repetitivos de poliartrite aguda e assimétrica; em joelhos, punhos, cotovelos e tornozelos, inicialmente atribuídos à DF. Tal quadro evoluiu com surgimento de fotossensibilidade, astenia e episódios de febre intermitentes, apresentando episódio de convulsão tônico-clônico generalizada, associada à hemiparesia transitória esquerda. Exames laboratoriais: hemoglobina 7,9 g/dL, hematócrito 25%, leucograma 12.000/mm³, plaquetas 374.000 mm³ (160-400.000); eletroforese de hemoglobina: HbS: 98,7% e HbA₂: 1,26%; FAN HEp-2 ⊕ 1:320 (padrão homogêneo), anti-DNA ds ⊕; velocidade de hemossedimentação: 68 mm (< 20); proteína C reativa: 71 unidades (< 6); Fator Reumatoide; Anti-Sm; anti-SSA; anti-SSB; sorologias virais negativos. Níveis séricos de C₃, C₄ e C_{H50}; funções renais e hepáticas normais. Radiografia simples e tomografia computadorizada de joelhos, punhos e cotovelos evidenciaram derrame sinovial. Ressonância magnética de crânio revelou área de hipoperfusão do lobo temporal direito. Estudo do líquido cefalorraquidiano normal. Irmão portador de anemia falciforme, falecido aos dois anos de idade por infarto agudo do miocárdio e duas tias maternas com lúpus cutâneo. Foi realizado diagnóstico de LES, segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR),⁷ sendo discutida a possibilidade de envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) por ambas as doenças (LES e DF). Iniciou-se prednisona 2 mg/kg/dia, hidroxicloiquina 5 mg/kg/dia e realizou-se hemotransfusão com intuito de reduzir a Hb S < 30%. Optou-se pela não associação de outro imunossupressor, acreditando tratar-se de manifestação neurológica secundária à DF. Houve melhora acentuada das queixas articulares, sem progressão do quadro neurológico e com melhora dos índices hematológicos (HbS

60%; Hb 8,5 g/dL). Paciente evoluiu assintomática, em uso de hidroxicloroquina e prednisona 5 mg/dia.

Discussão

Epidemiologia do LES e DF

A coexistência entre DF e LES é um evento pouco descrito na literatura, provavelmente devido ao pequeno número de casos. Uma vez que há superposição entre os sintomas das duas doenças, principalmente aqueles relacionados ao SNC, são indiscutíveis as dificuldades para o diagnóstico diferencial entre as doenças. Até abril de 2012, foram relatados no banco de dados do MEDLINE 45 pacientes com DF e LES (tabela 1). Destes, 35 (78%) eram do sexo feminino e nove (22%) do sexo masculino. O maior número de casos é de pacientes adultos (62,2%), com idade média ao diagnóstico de 23 anos (variação: 4 a 63 anos), assemelhando-se a faixa etária proposta por Manzi em pacientes apenas com LES, na qual a doença se iniciava aos 15 até os 45 anos.⁸ Apenas em 37,7% dos casos descritos, o início do LES ocorreu em pacientes com idade \leq 16 anos. Dentre os pacientes com DF e LES, 33 (78%) possuíam fenótipo SS. Devido à coexistência de complicações graves, a expectativa de vida desses indivíduos pode ser potencialmente diminuída quando comparada a indivíduos que possuem cada doença isoladamente.⁹ O tratamento também se torna um grande desafio, uma vez que não há estudos controlados e randomizados, que abordem o impacto na DF, das drogas imunossupressoras frequentemente utilizadas no LES.

Etiologia provável para a coexistência entre DF e LES

As complicações infecciosas do paciente com DF possuem etiologia multifatorial: atrofia esplênica, diminuição da capacidade fagocítica, anormalidades da opsonização, diminuição da produção de anticorpos e de componentes da via alternativa do complemento. Alguns autores propuseram que a deficiência de fatores da via alternativa do complemento e infecções recorrentes por bactérias capsuladas, poderiam ser o elo entre doenças do complexo imune e hemoglobinopatia S.¹⁰⁻¹² Contudo, no presente relato e em outros descritos na literatura não foi encontrada diminuição dos componentes da via alternativa do complemento.^{6,13}

Desordens articulares

Desordens articulares estiveram presentes em 34 pacientes (76%) com LES e DF, correspondendo à manifestação mais comum.^{5,6,9-11,13-22} A dificuldade diagnóstica de se pensar na coexistência entre essas duas doenças deve-se ao fato de ambas cursarem com manifestações articulares. Dessa forma, as queixas articulares do paciente com DF são interpretadas como crises vaso-oclusivas atrasando o diagnóstico do LES.^{6,17} No presente estudo, o paciente apresentava quadro de poliartrite assimétrica, aditiva, não deformante, não responsiva à analgesia e de evolução prologada. Tais características destoam do padrão da artrite da DF, habitualmente monoarticular, aguda e recidivante e de curta duração.¹⁶ Dessa forma, clínicos, pediatras, hematologistas e reumatologistas, devem estar

atentos à presença de manifestações articulares em pacientes com DF, com resposta insatisfatória à hidratação, à analgesia e à mudança no padrão de envolvimento articular em relação ao inicialmente apresentado, avaliando a possibilidade de associação com outras doenças, entre elas, o LES.^{3,6,17}

Desordens hematológicas

Desordens hematológicas são comuns tanto na DF quanto no LES. Na tabela 1, foram incluídos pacientes portadores de anemia, leucopenia ou trombocitopenia. Nesta revisão 16 pacientes (36%) preenchiam pelo menos um desses critérios.^{3,5,6,9,10,12,15,17-19,21-24} Contudo, a avaliação laboratorial hematológica é pouco específica, não contribuindo isoladamente para a suspeita clínica da coexistência de ambas as doenças.

Na maioria dos casos, a anemia do LES é inicialmente normocítica e normocrômica e, se persistente, com evolução para microcitose e hipocromia.¹ Anemia hemolítica só é encontrada em 13% dos casos.²⁵ Por outro lado, a diminuição de hemoglobina na DF é mais importante, atingindo níveis entre 6 g e 9 g/dL,²⁵ sobretudo nos casos de anemia falciforme (HbSS). Assim, pacientes portadores de ambas as doenças, podem ter quadros anêmicos mais graves devido à sobreposição de disfunções fisiopatológicas.

Leucopenia é identificada em 20% a 40% dos casos de LES isolado,¹ incluindo granulocitopenia e linfocitopenia. Essas alterações são causadas por autoanticorpos e pelo acometimento sistêmico da doença. Na DF, observa-se predominantemente leucocitose e trombocitose devido à asplenia funcional em torno dos cinco anos de idade.¹⁶

Desordens neuropsiquiátricas

Infarto cerebral, hemorragia intracraniana, disfunção cognitiva e convulsões são desordens neuropsiquiátricas comuns ao LES e à DF. A prevalência de desordens neurológicas em pacientes com LES é estimada em 50%, com amplas variações entre os estudos,²⁶ enquanto na DF ocorre em 25% dos pacientes.^{27,28} No LES, hemorragia, trombose associada a anticorpo antifosfolípide, hipertensão e trombocitopenia relacionam-se com acidentes vasculares cerebrais,²⁹ enquanto na DF, a formação de aneurismas e o acúmulo de drepanócitos localizados nos vasos cerebrais proporcionam aumento da adesão, hiperplasia da camada íntima e um fluxo endoluminal limitado.³⁰ Na tabela 1, observa-se que 12 pacientes (27%) com LES e DF possuíam desordens neuropsiquiátricas, incluindo convulsões, psicose, distúrbios cognitivos e acidentes vasculares cerebrais e apenas dois pacientes não possuíam fenótipo SS.^{10-12,14,16,17,22,23,31} Presumivelmente, indivíduos portadores de ambas as doenças, particularmente de fenótipo SS, possuem probabilidade maior em desenvolver doença cerebrovascular. Contudo, para um tratamento efetivo, é imprescindível que se identifique a etiologia da mesma. Exames complementares são fundamentais para essa diferenciação. A ultrassonografia com doppler transcraniana é uma ferramenta útil para avaliar o fluxo dinâmico arterial cerebral.³⁰ A presença de anticorpos antifosfolípidos associada ao aumento de marcadores inflamatórios pode

Tabela 1 – Coexistência de lúpus eritematoso sistêmico e doença falciforme - revisão da literatura

Referência	Idade /Sexo	Tipo Hb	Envolvimento articular	Envolvimento renal	Envolvimento neuropsiquiátrico	Rash malar	Úlceras Oraís	Fotosensibilidade	Lúpus discoide	Alterações hematológicas	FAN
Presente estudo	8/F	SS	+	-	+	-	-	-	-	+	+
	28/F	SS	+	+	-	+	-	+	-	+	+
	55/F	SS	-	+	-	-	-	-	-	+	+
	8/M	SS	+	-	+	+	+	-	+	-	+
	63/F	SS	+	-	-	-	-	+	+	-	+
	21/M	SS	+	+	-	-	-	-	-	+	+
	16/F	SS	+	-	-	-	-	+	-	-	+
	35/F	AS	-	+	-	-	-	-	-	-	+
	30/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	40/M	SS	+	-	-	-	-	-	+	-	+
	32/F	SC	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	35/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	27/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	25/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	26/M	SC	+	-	-	-	-	-	-	-	+
16	28/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	32/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	27/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	40/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	38/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	17/F	SC	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	28/F	SC	+	+	-	-	+	-	-	+	+
	23/M	SS	+	-	+	-	-	-	-	-	+
	16/F	SS	+	-	+	-	-	-	+	-	+
	24/F	SS	-	+	+	-	-	-	-	-	+
17	17/M	SS	+	+	-	-	-	-	+	-	+
	14/F	SS	+	-	+	+	-	-	+	+	+
	11/F	Sβ	+	-	+	+	-	-	+	+	+
	7/F	SS	+	+	-	-	-	-	+	-	+
	9/M	SS	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	18/F	SS	-	+	+	-	-	-	-	-	+
	29/M	S β0-	+	-	+	-	-	-	-	+	+
	10/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	+	+
	15/M	SS	+	+	-	-	-	-	-	+	+
	16/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	+	+
12	15/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	+	+
	11/F	SC	-	-	+	-	-	-	-	+	+
	14/M	SS	-	+	-	-	-	-	-	+	+
3	8/F	SS	-	+	-	-	-	-	-	-	+
	23/F	SC	-	-	-	-	-	-	+	-	+
20	50/F	SS	+	-	+	-	-	-	-	-	+
	16/F	SS	+	+	-	-	-	-	-	-	+

Tabela 1 (Continued)

Referência	Idade / Sexo	Tipo Hb	Envolvimento articular	Serosite	Envolvimento renal	Envolvimento neuropsiquiátrico	Rash malar	Úlceras Oraís	Fotosensibilidade	Lúpus discoide	Alterações hematológicas	FAN
23	27/F	SS	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+
13	24/F	SS	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+
10	10/F	SS	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	4/F	SS	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+

F, feminino; M, masculino; Hb, hemoglobina; SS, doença falciforme homozigótica SS; Sp, doença falciforme heterozigótica; SC, doença falciforme beta talassêmica; S, doença falciforme beta heterozigótica; FAN, fator antinuclear; +, presente; -, ausente.

sugerir etiologia lúpica, necessitando de altas doses de corticosteroides e agente imunossupressor adicional.¹

Desordens renais

Tanto a DF quanto o LES, podem causar disfunção renal progressiva, sobretudo o LES juvenil. A nefrite lúpica é reportada em 29% a 80% dos casos juvenis, dependendo da especialidade dos investigadores, se reumatologistas ou nefrologistas.¹ O diagnóstico de LES pode ser negligenciado em indivíduos falcêmicos devido à sobreposição de sinais que indicam disfunção renal. Proteinúria, hematúria, hiperfiltração, glomerulopatia, síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica ocorrem em ambas às doenças. Contudo, a síndrome nefrótica possui um particular interesse já que é muito mais frequente no LES do que na DF.⁴ Na tabela 1, 21 pacientes (47%) evoluíram com disfunção renal atribuída ao desenvolvimento do LES.^{3,5,6,10,11,13-17,19,21,23} A nefropatia de etiologia falcêmica possui um amplo aspecto de apresentações patológicas. Podem ocorrer hiperfiltração glomerular, depósitos de hemossiderina, necrose papilar, infarto cortical, glomerulosclerose segmentar focal, glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I com deposição de imunocomplexos, glomerulonefrite membranoproliferativa sem deposição de imunocomplexos, atrofia tubular e fibrose intersticial.³⁰ Devido à ampla variedade de envolvimento renal na DF, a biópsia renal torna-se um método diagnóstico de grande utilidade em pacientes falcêmicos com suspeita de coexistência de LES. O envolvimento renal lúpico, na maioria das vezes, tem como alvo os glomérulos, com lesão a partir de depósitos imunes subendoteliais e proliferação de células mesangiais.¹ A determinação da etiologia do envolvimento renal em pacientes com coexistência de DF e LES possui diferentes implicações quanto à morbidade, mortalidade e opções terapêuticas.¹⁶

Desordens imunológicas

Tanto a DF quanto o LES, apresentam distúrbio imunológico importante sendo tal envolvimento citado em todos os relatos de casos da coexistência de ambas as doenças. O anticorpo FAN pode estar presente nas duas patologias, sendo positivo em quase 100% dos pacientes lúpicos durante sua evolução.¹ Aproximadamente 20% dos pacientes com DF possuem anticorpo FAN positivo com títulos maiores que 1/160,³² entretanto, permanecem desconhecidos os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de autoanticorpos em tais pacientes.¹⁶ No entanto, no caso de associação entre as duas doenças, autoanticorpos mais específicos, a exemplo do anti-DNAs, anti-SM, Anti-SSA e Anti-SSB, devem ser solicitados para auxiliar no diagnóstico. É sugerida também a dosagem dos anticorpos antifosfolípides e anticoagulante lúpico, sendo estes também mais encontrados em pacientes com LES do que com DF.²³ Nossa paciente apresentou FAN +, anti-DNA ds +, Anti-Sm-, anti-SSA-, anti-SSB- e níveis séricos de C₃, C₄ e C_{H50} normais.

Serosite

A serosite é uma manifestação clínica observada tanto em pacientes com DF (consequente às crises vasclusivas) quanto

em pacientes com LES, ocorrendo em 18 pacientes (42,8%) desta revisão.^{3,5,6,9-11,15-19,23} As similaridades clínicas entre essas duas doenças pode atrasar o diagnóstico de doenças do tecido conectivo latente;¹⁷ sendo a pericardite em falcêmicos uma possível evidência de atividade de doença vascular do colágeno e/ou de um processo infeccioso.³³

Desordens dermatológicas

O envolvimento cutâneo é relatado em 50% a 80% dos pacientes com LES no momento do diagnóstico e em mais de 85% dos pacientes durante o curso da doença.¹ A doença cutânea pode incluir: rash malar, fotossensibilidade, lesões vasculares de pele com nodulação e ulceração, eritema palmar/plantar, fenômeno de Raynaud, eritema anular, alopecia e, menos frequentemente, lúpus discoide ou lúpus profundo.¹ Na DF, a manifestação cutânea característica é a presença de úlceras em membros inferiores. No entanto, não se tem relatado qual o acometimento mais comum em pacientes com associação de LES e DF.

Na [tabela 1](#), são descritas as seguintes manifestações cutâneas: rash malar (26%), lesões discoides (21%), fotossensibilidade (9,3%) e úlceras orais (6,9%).^{5,9,10,12,16,17,19-23} Esses sinais não são comuns em pacientes com DF e podem facilitar o diagnóstico da associação entre as duas doenças.⁵

Conclusão

Há consenso entre os autores quanto as dificuldades diagnósticas do médico assistente diante de um paciente com DF que desenvolve LES. Trata-se de doenças distintas, ambas com maior prevalência em negros e que compartilham manifestações clínicas semelhantes no curso da doença, delongando o diagnóstico de uma doença do colágeno nesses pacientes. Como outro fator de confusão, aproximadamente 20% dos pacientes com DF têm FAN positivo em títulos superiores.³²

Em decorrência da oclusão microvascular e da anemia hemolítica em níveis variáveis, os pacientes com DF apresentarão manifestações clínicas, como dor intensa localizada ou em várias áreas do esqueleto, que podem ser acompanhadas por edema e eritema, assim como, dor torácica, infiltração pulmonar, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, dor abdominal e outras manifestações vaso-oclusivas.²

O número limitado de casos publicados na literatura sobre a coexistência de indivíduos com LES e DF, não permite afirmar se pacientes com DF têm maior probabilidade de desenvolver LES.

De acordo com os achados evidenciados nesta revisão, a presença de determinados comportamentos clínicos na DF, deve alertar os pediatras, hematologistas e reumatologistas para a possibilidade do diagnóstico de LES, sobretudo quadros articulares não responsivos às medidas de suporte habituais, manifestações neuropsiquiátricas recorrentes e refratárias (principalmente se associada à presença de anticorpos anti-fosfolípidos), presença de proteinúria nefrótica, e, ainda, a presença de leucopenia e/ou plaquetopenia. A biópsia renal e a avaliação de autoanticorpos específicos para LES pode ser de grande utilidade nesses casos, assim como, a positividade

para outros dados clínicos, como rash malar, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia e lúpus discoide.

Estudos prospectivos são necessários para esclarecer quais mecanismos levam indivíduos falcêmicos a desenvolver LES ou se a coexistência de ambas as doenças, deve-se apenas ao simples acaso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:443-67.
2. Loureiro MM, Rozenfeld S, Portugal RD. Acute clinical events in patients with sickle cell disease: epidemiology and treatment. *Rev Bras Hematol. Hemoter*. 2008;30:95-100.
3. Luban NL, Boeckx RL, Barr O. Sickle cell anemia and SLE. *J Pediatr*. 1980;96:1120.
4. Wilson FM, Clifford GO, Wolf PL. Lupus erythematosus associated with sickle cell anemia. *Arthritis Rheum*. 1964;7:443-9.
5. Appenzeller S, Fattori A, Saad ST, Costalat LT. Systemic lupus erythematosus in patients with sickle cell disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27:359-64.
6. Katsanis E, Hsu E, Luke K, McKee JA. Systemic lupus erythematosus and sickle hemoglobinopathies: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 1987;25:211-4.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
8. Manzi S. Lupus update: perspective and clinical pearls. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:137-42.
9. Kaloterakis A, Filiotou A, Haziyanis S. Sickle cell/ β^0 -thalassemia and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8:778-81.
10. Wilson WA, Nicholson GD, Hughes GR, Amin S, Alleyne G, Serjeant GR. Systemic lupus erythematosus and sickle-cell anaemia. *Br Med J*. 1976;1:813.
11. Wilson WA, Decelauer K, Morgan AG. Sickle cell anemia, complement, and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979;22:803.
12. Warrier RP, Sahney S, Walker H. Hemoglobin sickle cell disease and systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc*. 1984;76:1030-1.
13. Karthikeyan G, Wallace SL, Blum L. SLE and sickle cell disease. *Arthritis Rheum*. 1978;21:862-3.
14. Kanodia KV, Vanikar AV, Goplani KR, Gupta SB, Trivedi HL. Sickle cell nephropathy with diffuse proliferative lupus nephritis: a case report. *Diagn Pathol*. 2008;3:9.
15. Michel M, Habibi A, Godeau B, Bachir D, Lahary A, Galacteros F, et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: Report of 30 Cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:228-40.
16. Khalidi NA, Ajmani H, Varga J. Coexisting systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:86-92.
17. Saxena VR, Mina R, Moallem HJ, Rao SP, Miller ST. Systemic lupus erythematosus in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:668-71.

18. Shetty AK, Baliga MR, Gedalia A, Warriar RP. Systemic lupus erythematosus and sickle cell disease. *Indian J Pediatr.* 1998;65:618-21.
19. Eissa MM, Lawrence JM 3rd, McKenzie L, Little FM, Mankad VN, Yang YM. Systemic lupus erythematosus in a child with sickle cell disease. *South Med J.* 1995;88:1176-8.
20. Shaw HE, Osher RH, Smith JL. Amaurosis fugax associated with SC hemoglobinopathy and lupus erythematosus. *Am J Ophthalmol.* 1979;87:281-5.
21. Cherner M, Isenberg D. The overlap of systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: report of two cases and a review of the literature. *Lupus.* 2010;19:875-83.
22. Oqunbiyi AO, George AO, Brown O, Okafor BO. Diagnostic and treatment difficulties in systemic lupus erythematosus coexisting with sickle cell disease. *West Afr J Med.* 2007;26:152-5.
23. White LE, Reeves JD. Polyarthrititis and positive LE preparation in sickle hemoglobinopathies: a report of two cases. *J Pediatr.* 1979;95:1003-4.
24. Nossent JC, Swaak AJC. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1991;80:605-12.
25. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:347-54.
26. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* 2006;73:639-45.
27. Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339:5-11.
28. Preul MC, Cendes F, Just N, Mohr G. Intracranial aneurysms and sickle cell anemia: multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. *Neurosurgery.* 1998;42:971-7.
29. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001;57:496-500.
30. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sickle cell anemia. *Radiographics.* 2001;21:971-94.
31. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int.* 2000;57:1-8.
32. Baethge BA, Bordelon TR, Mills GM, Bowen LM, Wolf RE, Bairnsfather L. Antinuclear antibodies in sickle cell disease. *Acta Haematol.* 1990;84:186-9.
33. Shetty AK, Kumar SR, Gedalia A, Warriar RP. Sickle cell anemia with systemic lupus erythematosus: response to hydroxyurea therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:335-7.