

# Capítulo 7

## Outras vasculites pulmonares\*

### Other forms of pulmonary vasculitis

CARMEN SÍLVIA VALENTE BARBAS<sup>1</sup>, JULIANA MONTEIRO DE BARROS<sup>2</sup>, ALFREDO SANTANA<sup>3</sup>

#### Resumo

A poliangeíte microscópica, a arterite de Takayasu, a síndrome de Behçet, a púrpura de Henoch-Schönlein e as vasculites associadas às doenças do colágeno incluem-se entre as vasculites pulmonares. Seu diagnóstico é realizado associando-se as manifestações clínicas aos achados radiológicos e anatomopatológicos.

**Descritores:** Vasculite; Arterite de Takayasu; Síndrome de Behçet; Púrpura de Schönlein-Henoch; Doenças do colágeno

#### Abstract

Among the various forms of pulmonary vasculitis are microscopic polyangiitis, Takayasu's arteritis, Behçet's syndrome and Henoch-Schönlein purpura, as well as those forms related to rheumatologic diseases. The diagnosis is made through analysis of clinical manifestations, together with radiological and pathological findings.

**Keywords:** Vasculitis; Takayasu's arteritis; Behçet syndrome; Purpura, Henoch-Schönlein; Collagen diseases

## INTRODUÇÃO

As outras vasculites pulmonares são mais raras, mas seu diagnóstico deve ser feito para podermos tratar esses pacientes de maneira eficaz, pois estas doenças apresentam alta morbi-mortalidade.<sup>(1-5)</sup>

### Poliangeíte microscópica

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrozante que afeta os pequenos vasos: arteríolas, vênulas e capilares. Caracteriza-se pela escassez ou ausência de depósitos de imunocomplexos. Os achados mais freqüentes incluem: glomerulonefrite, hemorragia alveolar, mononeurite multiplex e febre. Os pacientes afetados apresentam tipicamente o sedimento urinário alterado: proteinúria, leucocitúria e hematuria com graus variados de insuficiência renal. Sua apresentação pode ser aguda e grave e após o tratamento adequado (corticosteróides e ciclofosfamida diária por um ano pós-remissão), a recorrência ocorre em cerca de 34% dos pacientes. A sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 74%.<sup>(6)</sup>

### Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu é uma inflamação granulomatosa que afeta a aorta e seus ramos maiores, assim como as artérias pulmonares. Os sintomas

isquêmicos apresentados pelos pacientes são relacionados à localização da lesão e ao grau de estreitamento do vaso acometido e da circulação colateral desenvolvida. As artérias pulmonares são acometidas em 10% a 40% dos casos e os pacientes apresentam dor torácica atípica e dispnéia. As mulheres são afetadas em 80% a 90% dos casos, com a idade de início dos sintomas variando entre os 10 e os 40 anos. Tem distribuição mundial, com maior prevalência entre os asiáticos. Uma associação imunogenética parece acontecer com o encontro do HLA-Bw52 e HLA-B39.2 aumentados na população afetada pela doença. No estudo histológico dos vasos acometidos pela arterite de Takayasu há a presença de células mononucleares, linfócitos e histócitos, macrófagos e plasmócitos. Células gigantes e processo inflamatório granulomatoso são tipicamente os achados da camada média. A destruição da lâmina elástica e da camada muscular pode levar à formação de aneurismas. A proliferação da camada íntima dos vasos pode levar a lesões estenóticas arteriais. Em estudo com 19 pacientes foram achados anticorpos antiendotélio em 18 deles, com títulos cerca de 20 vezes mais elevados que os controles normais.

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

1. Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

2. Pós-Graduanda da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

3. Médico Preceptor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

As manifestações clínicas incluem fadiga, perda de peso e febre baixa na fase inicial ou precoce da doença. Com o passar do tempo, os sinais de envolvimento vascular vão se tornando evidentes devido à dilatação, estreitamento ou oclusão dos ramos proximais e distais da aorta. As extremidades tornam-se frias, com claudicação dos membros superiores ou inferiores. O acometimento da artéria subclávia é comum e as lesões estenóticas podem levar os pacientes a apresentarem síncope. Nos casos avançados as lesões vasculares podem levar a úlceras e gangrenas. Outros sintomas são: a artralgia e mialgia, em cerca de 50% dos casos. Lesões cutâneas lembrando eritema nodoso e/ou pioderma gangrenoso são menos frequentes. As artérias pulmonares são acometidas em cerca de 50% dos casos, porém os sintomas secundários a este acometimento são mais raros: dor torácica, dispnéia, hemoptise e hipertensão pulmonar. A perda visual é uma manifestação tardia e é secundária à isquemia cerebral. *Angina pectoris* é secundária a coronarite.

Ao exame físico é comum encontrarmos pressão arterial reduzida em um ou ambos os braços, assim como os pulsos palpáveis diminuídos e/ou assimétricos. Sopros são frequentemente audíveis em projeção das artérias subclávias, artérias braquiais, artérias carótidas e artérias renais. Insuficiência aórtica ocorre em muitos casos devido à dilatação da valva aórtica.

A arteriografia da aorta e seus ramos é essencial para o diagnóstico de arterite de Takayasu. O achado mais comum são áreas de estenose com circulação colateral com áreas de dilatação. A ressonância nuclear magnética é empregada, atualmente, tanto para diagnóstico da doença como para avaliação de sua atividade através da detecção de alterações murais dos vasos acometidos. A tomografia de emissão de positron com fluorodeoxiglicose é bastante útil para detectar inflamação aguda na aorta e seus ramos e tem sido mais sensível que a ressonância, em estudos atuais, na detecção de inflamação aguda dos vasos.

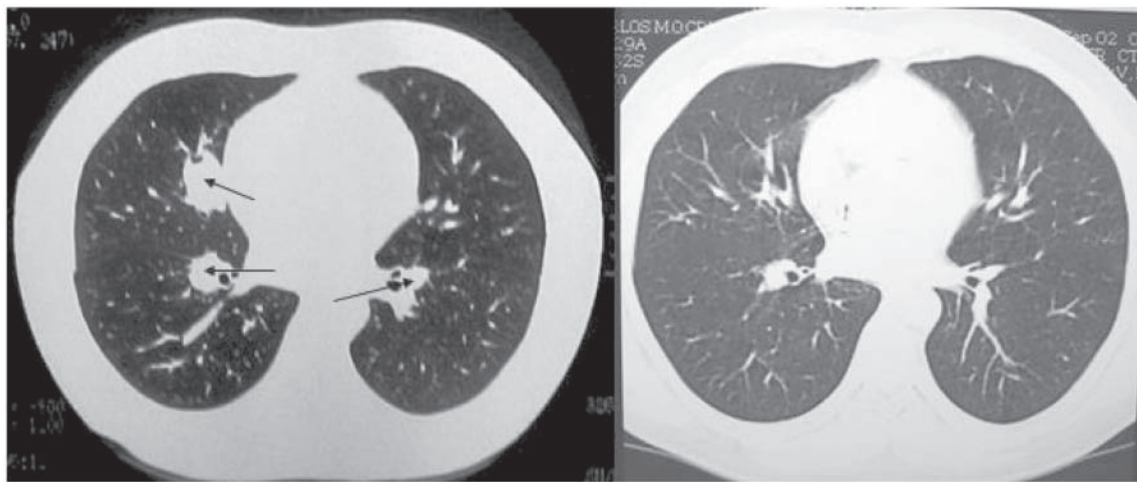
O tratamento da arterite de Takayasu deve ser iniciado com prednisona na dose de 1mg/kg/dia e devem ser observados o VHS e sintomas sistêmicos, assim como exames de imagem como a ressonância nuclear magnética e/ou a tomografia de emissão de positron scan, para avaliação do controle da doença. Nas formas resistentes a corticosteróides, o uso de metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e mais recentemente levunomide e micofenolato

estão indicados para controle da doença. A revascularização com angioplastia transluminal e a revascularização cirúrgica através de colocação de enxertos estão indicadas nos casos de lesões crônicas e com isquemia persistente dos órgãos acometidos pela doença. A sobrevida em 20 anos dos pacientes portadores de arterite de Takayasu é de 73,5%. Aneurismas anastomóticos podem desenvolver-se em 13,5% dos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica devido à presença de estenoses e lesões crônicas da doença.<sup>(7-14)</sup>

### Síndrome de Behçet

A síndrome de Behçet é uma doença inflamatória crônica recorrente, caracterizada pela presença de aftas orais dolorosas e aftas genitais, uveíte, artrite, lesões cutâneas, vasculares e de sistema nervoso central. Geralmente afeta pessoas oriundas da região do Mediterrâneo e do Leste, como China e Turquia.

As aftas orais costumam ser dolorosas e recorrentes. As úlceras genitais ocorrem em 75% dos pacientes e geralmente acometem o escroto, nos homens, e a vulva, nas mulheres. Podem ocorrer epididimite, salpingite e uretrite como manifestações da doença. As lesões cutâneas ocorrem em cerca de 75% dos pacientes e caracterizam-se por lesões acneiformes, nódulos, eritema nodoso, tromboflebite superficial, pioderma *gangrenosum* e púrpura palpável. O acometimento ocular ocorre em cerca de 25% a 75% dos pacientes e caracteriza-se por uveíte, geralmente bilateral e episódica, vasculite retiniana, oclusão vascular e neurite óptica, que requerem tratamento com imunossupressor e podem levar a cegueira, se não tratadas. As manifestações neurológicas são mais raras e incluem meningite ou encefalite assépticas, paralisia de nervos cranianos, trombose de seios venosos cerebrais e déficits focais e ataxia. A ressonância nuclear magnética é de auxílio no diagnóstico das lesões de sistema nervoso central. O acometimento vascular ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes e inclui vasculite de vasos de pequeno a grande calibre, formação de aneurismas, tromboses arteriais e venosas, e varizes. Os aneurismas podem afetar a aorta e outros grandes vasos, como as artérias pulmonares (Figura 1) e acarretam alta morbi-mortalidade. O diagnóstico tem que ser rapidamente feito, geralmente com auxílio de angiografia e o tratamento cirúrgico e/ou clínico deverá ser imediatamente iniciado. Podem ocorrer oclusões das veias cavas superior e inferior e síndrome de Budd-



**Figura 1** - Angiotomografia de tórax mostrando múltiplos aneurismas de artérias pulmonares em paciente com Síndrome de Behçet que reverteu com uso de clorambucil oral.

Chiari. Os pacientes com síndrome de Behçet tem uma probabilidade catorze vezes maior de manifestar fenômenos trombóticos, quando comparados com grupo controle. O fenômeno de patergismo é evidente após punções e procedimentos cirúrgicos, e pode levar à formação de flebite e até de aneurismas. Metade dos pacientes com síndrome de Behçet apresentam artrite, geralmente assimétrica e não erosiva afetando, principalmente, os joelhos, cotovelos e ombros. Sacroileíte pode ocorrer, principalmente em pacientes portadores de HLA-B27. O acometimento renal é raro e quando ocorre costuma ser leve. Os pacientes normalmente apresentam proteinúria e hematuria. Existem relatos de ocorrência de glomerulonefrite proliferativa focal e difusa e de glomerulonefrite membranosa na síndrome de Behçet. Doença cardíaca sintomática é rara na síndrome de Behçet. Há relatos de ocorrência de pericardite, miocardite, coronarite, aneurisma de septo atrial, distúrbios do sistema de condução, arritmias ventriculares, endocardites, endomiocárdio-fibrose, prolapso de valva mitral e insuficiência valvar. Ulcerações do trato gastrointestinal também podem ocorrer.

Os critérios para o diagnóstico da síndrome de Behçet são: afta oral recorrente (três vezes em um ano), afta genital recorrente, uveíte anterior e/ou posterior), lesões de pele e um teste de patergismo positivo (sensibilidade de 95% e especificidade de 100%). O exame histológico dos tecidos envolvidos mostra vasculite com infiltrado linfocitário, muitas vezes de distribuição perivascular, e vasculite leucocitoclástica. Trombose está quase sempre presente.

O tratamento baseia-se em corticosteróide sistêmico e imunossupressores: clorambucil (0.1 a 0.2 mg/kg/dia), azatioprina (2.5 mg/kg/dia), ciclofosfamida (1 a 2.5 mg/kg/dia) e ciclosporina (5 mg/kg/dia) para o acometimento ocular e pulmonar. A colchicina (0.6 mg duas a três vezes por dia) poderá ser utilizada nas formas mucocutâneas. O interferon alfa-2b (3 a 12 milhões de unidades três vezes por semana) tem se mostrado adequado para controle da doença mucocutânea, articular e neurológica em relatos e séries de casos. Em estudo randomizado com 50 pacientes observados por três meses, diminuiu a duração e os fenômenos dolorosos associados às úlceras orais, diminuiu a frequência das úlceras genitais e no fenômeno de patergismo. O interferon alfa 2-b também parece promissor para as formas de acometimento ocular refratárias. A vasculite retiniana parece se beneficiar do uso de interferon alfa 2-b associado a azatioprina. Relatos de casos com o uso de mico-fenolato mofetil, terapia antifator de necrose tumoral, infliximab e pentoxifilina têm sido descritos, com sucesso. A talidomida (200 mg/dia) tem sido utilizada nas formas mucocutâneas.<sup>(15)</sup>

### **Púrpura de Henoch-Schönlein**

A púrpura de Henoch-Schönlein afeta principalmente as crianças, com 75% dos casos ocorrendo antes da idade de oito anos. Dois terços dos pacientes relatam história de infecção respiratória precedendo o diagnóstico da vasculite. As quatro manifestações principais são: púrpura palpável,

artrite, acometimento do trato gastrointestinal e glomerulonefrite. A presença de vasculite cutânea com púrpura e/ou petéquias palpáveis são características desta doença. A púrpura de Henoch-Schönlein é caracterizada pelo depósito de imuno-complexos contendo IgA nos tecidos acometidos.

As manifestações clínicas são: *rash* cutâneo, artralguas, dor abdominal e doença renal. O sistema nervoso central e os pulmões também podem ser acometidos. O *rash* é tipicamente purpúrico e distribuído simetricamente nos membros inferiores e braços. As artralguas são mais freqüentes nos joelhos e cotovelos. Os sintomas gastrintestinais incluem dor abdominal em cólica freqüentemente associada a vômitos. Melena é encontrada em cerca de 25% dos pacientes e sangramento oculto em 50%. Complicações raras incluem pancreatite, colecistite e enteropatia perdedora de proteína. O acometimento renal, proteinúria e/ou hematúria, ocorre em 30% a 70% dos pacientes. Podem ocorrer síndrome nefrótica, hipertensão arterial e insuficiência renal aguda. Na biópsia renal, o achado de crescentes é o fator prognóstico mais importante.

O prognóstico da púrpura de Henoch-Schönlein é bom, com remissão espontânea em cerca de 94% das crianças e 89% dos adultos. Nos pacientes com dor abdominal e acometimento renal, o uso de corticosteróides sistêmicos melhora os sintomas.<sup>(16)</sup>

#### Vasculites associadas a doenças do colágeno

Um subgrupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e policondrite recidivante apresenta manifestações vasculíticas concomitantes. O processo vasculítico freqüentemente envolve as artérias, arteríolas e vênulas de pequeno calibre e seu diagnóstico ocorre concomitantemente ao diagnóstico da doença do colágeno. O diagnóstico de vasculite associada a doença do colágeno deve ser suspeitado quando um paciente já com diagnóstico de doença do colágeno desenvolve novos sintomas e/ou piora dos sintomas já existentes, como perda de peso, febre, artralguas, lesões cutâneas, neuropatia periférica, dor e/ou vermelhidão nos olhos e/ou ainda perda de visão e infiltrados pulmonares não responsivos a anti-bioticoterapia. Uma biópsia do órgão afetado deve ser realizada para o diagnóstico de vasculite associada a doença do colágeno, e corticosteróides com

imunossuppressores devem ser iniciados para controle do quadro.<sup>(17)</sup>

#### REFERÊNCIAS

1. Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary vasculitis. Am Rev Respir Dis. 1986;134(1):149-66. Review.
2. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1065-7.
3. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med. 1998;129(5):345-52.
4. Hoffman GS. Classification of the systemic vasculitides: antineutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy. Clin Exp Rheumatol. 1998; 16(2):111-5. Review.
5. Langford CA. 15. Vasculitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(2 Suppl):S602-12. Review.
6. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum. 1998; 41(12):2100-5. Review.
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.
8. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. J Rheumatol. 2003;30(8):1793-8.
9. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitation of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. Arthritis Rheum. 2002;46(6):1634-42.
10. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(5):730-6.
11. Morrissey NJ, Goldman J, Fallon JT, Faries PL, Marin ML, Hollier LH. Endovascular aortic biopsy in the diagnosis of Takayasu arteritis. J Endovasc Ther. 2003;10(1):136-40.
12. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large-vessel vasculitis. N Engl J Med. 2003;349(2):160-9. Review.
13. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, Tada Y. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. Circulation. 2003;108(12):1474-80.
14. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(1):31-7. Review.
15. Barbas CS, Carvalho CR, Delmonte VC, Guarnieri RM, Lorenzi Filho G, Hirata MT, Barbas Filho JV. Behcet's disease : a rare case of simultaneous pulmonary and cerebral involvement. Am J Med. 1988;85(4):576-8.
16. Rauta V, Tornroth T, Gronhagen-Risk C. Henoch-Schönlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in finnish patients. Clin Nephrol. 2002;58(1):1-8.
17. Voskuyl AE, Hazes JM, Zwinderman AH, Paleolog EM, van der Meer FJ, Daha MR, Breedveld FC. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 2003;62(5):407-13.