

Arterite de Takayasu: clínica, terapêutica importância do triplex carotídeo[#]

Takayas's Arteritis: Clinical presentation, treatment and importance of Triplex Carotid scanning

Rui Barros*, João Correia**, Sofia Pedrosa***, Carlos Correia[§], José Tavares^{§§}, Abílio Reis^{§§§}, Nelson Rocha[¶]

Resumo

Os A.A. apresentam o caso de uma mulher de 25 anos, com clínica arrastada de uma síndrome inflamatória sistémica com manifestações incaracterísticas, exaustivamente estudada em regime de internamento hospitalar, sem que tenha sido conseguido um diagnóstico. Só após 3,5 meses desde o início das queixas, e depois de ter ocorrido um Acidente Isquémico Transitório (AIT) que levou à realização de um Triplex Carotídeo, foi levantada a suspeita de arterite de Takayasu, confirmada depois por pan-aortografia.

Os objectivos deste trabalho são os de rever a clínica, a monitorização da evolução e a terapêutica da arterite de Takayasu, ressaltando também a importância do Triplex Carotídeo no screening, avaliação e follow-up da doença.

Palavras chave: Arterite de Takayasu, Triplex Carotídeo.

Abstract

The authors present the case of a 25-year-old woman, with a long standing systemic inflammatory syndrome and non specific features. The patient was exhaustively studied as an inpa-

tient but a firm diagnosis was not reached. 3.5 months after the initial symptoms and following a Transient Ischaemic Attack (TIA), the suspicion of Takayasu Arteritis was raised following a colour doppler flow image of the cervical vessels. The diagnosis was later confirmed by pan-aortography.

The objective of this paper is to review the clinical features, monitoring of disease progression and treatment of, highlighting the role of colour doppler flow image in screening and follow-up of the disease.

Key words: Takayasu arteritis, triplex carotid scanning

Introdução

A arterite de Takayasu é uma vasculite inflamatória crónica, de etiologia desconhecida, que afecta principalmente a aorta e ou os seus ramos principais. A inflamação crónica leva à formação de estenoses, oclusões, dilatações ou aneurismas, e as manifestações clínicas são o reflexo da inflamação e isquemia regional resultante. É uma doença rara, com uma taxa de incidência, no ocidente, de aproximadamente 2,6/1.000.000,¹ afectando principalmente mulheres em idade fértil, heterogénea na apresentação, progressão e resposta ao tratamento. Embora a mortalidade atribuível à doença seja baixa, com taxas de sobrevida a cinco e 10 anos de 80 a 90%,^{1,2} a morbilidade é significativa, provocando compromisso substancial nas actividades de vida diária.³

O desenvolvimento de novas técnicas de imagem, complementares à angiografia, tem-se mostrado útil na avaliação diagnóstica e *follow up* dos doentes. Descrevemos um caso de arterite de Takayasu numa mulher jovem com um acidente isquémico transitório (AIT), em que o triplex carotídeo mostrou ter papel importante, quer no diagnóstico, quer na avaliação da extensão da doença. Outro aspecto a considerar é a característica heterogeneidade da clínica, que leva a atrasos significativos no diagnóstico. Na doente que apresentamos, o triplex carotídeo foi determinante para prosseguir a investigação com a realização da arteriografia, afirmando-se, por isso, como excelente meio de diagnóstico não invasivo de *screening*.

Caso clínico

Mulher de 25 anos, caucasiana, foi admitida no nosso hospital por hemiparesia e hemi-hipostesia direitas. A doente encontrava-se bem até 3,5 meses antes do internamento, altura em que nota o aparecimento de febre contínua, acompanhada de sintomas gerais e dor sacroilíaca esquerda. Dias depois, desenvolve um quadro de dor abdominal severa, tendo sido internada num hospital da sua área de residência, por suspeita de abdómen agudo. A dor abdo-

*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

***Médico do Internato Complementar de Nefrologia

[§]Assistente Hospitalar Graduado de Neurologia

^{§§}Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Vasculiar

^{§§§}Chefe de Serviço de Medicina 1

[¶]Director de Serviço de Medicina 1

Serviço de Medicina 1 do Hospital Geral de Santo António, Porto

Recebido para publicação a 07/01/03

[#]Caso clínico apresentado no 8º Congresso Nacional de Medicina Interna (Coimbra, Maio 2002)



Fig. 1 – Arterite de Takayasu (um caso) – Triplex carotídeo: espessamento segmentar longo homogêneo do complexo íntima-média da Artéria Carótida Comum.

minal resolveu espontaneamente, mantendo febre e sintomas gerais. Do estudo complementar efectado na altura, há a registar anemia (9,6g/dl de hemoglobina) Vs elevada (100mm/h) e proteína C-reativa de 8,73mg/dl; exames microbiológicos, serológicos e virológicos negativos, estudo imunológico, TAC tóraco-abdomino-pélvico e lombar e ecocardiograma todos normais, medulograma sem alterações e biopsia de medula óssea mostrando sinais de eritropoiese ineficaz. A doente teve alta, após um mês de internamento, com antipiréticos e vigilância clínica. Três semanas antes da admissão no nosso hospital, foi novamente internada no hospital da sua área de residência, por persistência de febre, agora acompanhada de dor cervical bilateral com irradiação para a nuca. Foram detectadas adenopatias com 1 cm de diâmetro, ligeiramente dolorosas, na cadeia jugular direita, confirmadas por TAC cervical. A citologia aspirativa de um destes gânglios cervicais foi descrita como “negativa para tuberculose”. O quadro clínico manteve-se estável até ao dia de internamento no nosso hospital, quando, após registo de “crise hipertensiva”, desenvolve hemiparesia e hemi-hipostesia direita, motivo pelo qual é transferida.

A doente era doméstica, sem registo de antecedentes patológicos importantes. Além dos défices neurológicos e da dor cervical, referia apenas a persistência de dor sacroilíaca esquerda. Apresentava bom estado geral. A pressão arterial no membro superior direito era de 118/82 mmHg, 122/86 mmHg no membro superior esquerdo, 115/84 mmHg no membro inferior direito e 117/79 mmHg no membro inferior esquerdo, frequência respiratória de 16 cpm, frequência cardíaca de 106 bpm rítmico e temperatura axilar 37,5°C. De registar, a presença de duas adenopatias na cadeia jugular direita, ligeiramente dolorosas, móveis, com diâmetro inferior a 2 cm, pulsos carotídeos presentes e simétricos sem sopros. Auscultação pulmonar normal e auscultação

Quadro I – Arterite de Takayasu (um caso) – Resultados analíticos na admissão

PCR	8.73 mg/dl
FR	<20
ANA	Neg
ANCA	Neg
Ac anti CL	Neg
Ac antib2GP	Neg
Anti RNP	Neg
C3	202 mg/dl
C4	40 mg/dl
Hb	9,5 g/dl
Leucócitos	8650/μl
Plaquetas	627000/μl
Vs	100 mm/h
Ureia	34 mg/dl
Creatinina	0,6 mg/dl
TGO	11 U/l
TGP	32/Ul
DHL	108/Ul

cardíaca revelando apenas um sopro sistólico no foco aórtico grau II/VI, sem irradiação. Os pulsos periféricos eram facilmente palpáveis e simétricos e as artérias temporais superficiais não apresentavam alterações. O restante exame objectivo era normal, com excepção de dor à palpação da região sacroilíaca esquerda e do exame neurológico, que confirmou a presença de hemiparesia direita grau 4 sem face e hemi-hipostesia direita com face, sem outras alterações. Os fundos oculares eram normais. A TAC cerebral e a RM cerebral não mostraram alterações e o ecocardiograma para despiste de fonte cardioembólica foi normal, mas o Triplex carotídeo revelou espessamento segmentar longo, homogêneo, de ambas as artérias carótidas comuns (Fig 1). Outros exames complementares estão descritos no *Quadro I*. Os achados do Triplex carotídeo, suportados pelo quadro clínico típico e pela negatividade dos restantes exames complementares, colocavam como hipótese de diagnóstico mais provável a arterite de Takayasu, confirmada com as alterações típicas encontradas na pan-aortografia (Fig. 2), designadamente a presença de estenoses segmentares longas, envolvendo ambas as artérias axilares. De realçar que a aorta e seus ramos viscerais abdominais não apresentavam lesões, nomeadamente sem estenoses nas artérias mesentéricas e renais.

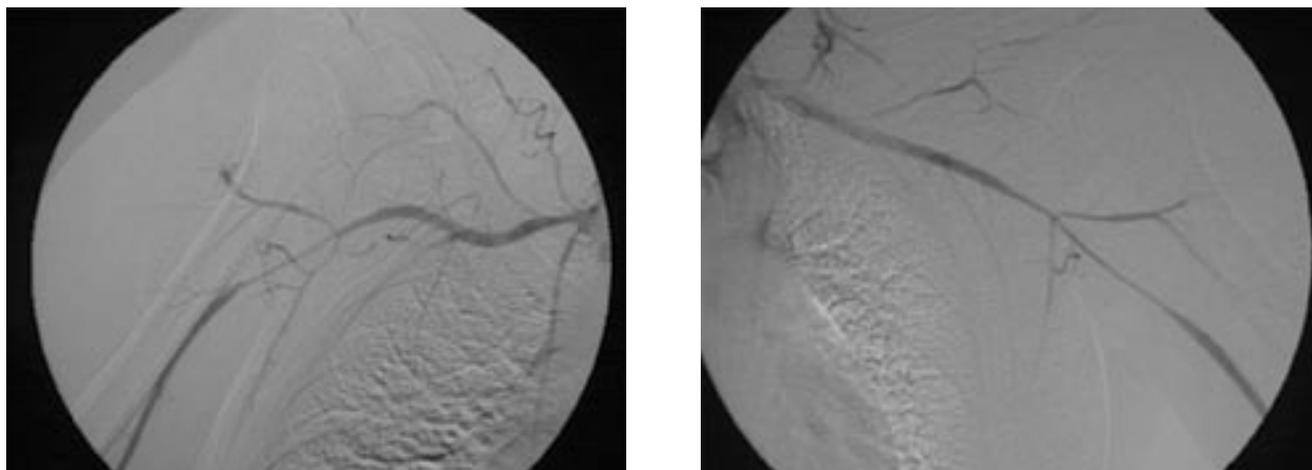


Fig. 2 – Arterite de Takayasu – Angiografia: Estenose segmentar longa de ambas as artérias axilares.

As alterações neurológicas reverteram em 24 horas, sem tratamento. Após a confirmação do diagnóstico de arterite de Takayasu a doente iniciou tratamento com prednisolona na dose de 1mg/kg/dia, com desaparecimento dos sintomas constitucionais e da febre, e normalização analítica. Três meses após o início do tratamento, e quando se encontrava em fase de redução da dose de corticóides, observou-se novo agravamento clínico com claudicação do membro superior direito. Ciclofosfamida, na dose de 1mg/Kg/dia, foi então adicionada ao esquema terapêutico, com melhoria sintomática. A doente mantém-se com terapia de combinação desde essa altura, sem evidência de recidiva.

Discussão

A Arterite de Takayasu é uma doença inflamatória crónica, idiopática, que normalmente envolve os grandes vasos, principalmente a aorta e os seus ramos principais.

Histologicamente, a vasculite pode dividir-se numa fase inflamatória aguda e numa fase fibrótica cicatricial. Na fase aguda há vasovosorite da adventícia com infiltração de linfócitos e, ocasionalmente, de células gigantes, com neovascularização na média e espessamento da íntima com proliferação de fibroblastos e células musculares lisas. Na fase crónica há fibrose com destruição de tecido elástico. Os linfócitos T e células NK parecem exercer papel importante na lesão vascular, embora os factores iniciadores da lesão ainda não sejam conhecidos. Estudos em populações asiáticas encontraram associações estatisticamente significativas com alelos HLA Bw52 e DR12, enquanto estudos pioneiros americanos mostraram frequências aumentadas de DR4 e MB3. Estas associações não se verificaram em estudos posteriores envolvendo maior número de doentes. A associação a diferentes alelos HLA em diferentes populações e o facto de alguns deles partilharem epitopos específicos sugere que os epitopos podem ser mais importantes como factores de susceptibilidade que os alelos onde são

encontrados.⁴ Estes dados parecem favorecer a hipótese de patogenia auto-imune, apesar de ainda não se ter identificado nenhum auto-antigénio responsável. As associações encontradas entre a arterite de Takayasu e outras doenças de etiologia não conhecida, como a sarcoidose e doença inflamatória intestinal,³ e doenças auto-imunes como a artrite reumatóide, espondilite anquilosante e lúpus,⁵ levantam a questão sobre a existência de uma etiologia comum ou de uma susceptibilidade mútua.

No caso apresentado, as queixas de dor referida à articulação sacroilíaca levantaram a hipótese de associação com espondilite anquilosante, mas a ausência de critérios clínicos e a negatividade para HLA B27 afastou esta hipótese.

O Colégio Americano de Reumatologia propôs critérios de classificação para a arterite de Takayasu, sendo a presença de pelo menos três dos seis critérios consistente com o diagnóstico: 1) início antes dos 40 anos; 2) claudicação de uma extremidade; 3) pulso da artéria braquial diminuído; 4) diferença de pressão arterial sistólica entre ambos os membros superiores maior que 10mmHg; 5) sopro sobre as artérias subclávias ou aorta, e 6) evidência arteriográfica de estenose ou oclusão envolvendo a aorta, seus ramos principais ou grandes artérias das extremidades proximais dos membros superiores e inferiores. O diagnóstico não deve ser afirmado sem a exclusão de vasculopatias hereditárias (Marfan, Ehlers Danlos), infecciosas (tuberculose, sífilis, fungos), displasia fibromuscular e doenças inflamatórias idiopáticas com envolvimento de grandes vasos (Cogan, Behcet, Kawasaki, arterite de células gigantes, sarcoidose).

Na tentativa de classificação da doença com base nos achados angiográficos, foi criado um sistema de classificação inicial, revisto em 1977 por Lupi-Herrera e substituído pela nova classificação angiográfica da arterite de Takayasu em 1997⁶ (*Quadro II*).

Esta classificação é útil para comparação das caracterís-

ticas dos doentes de acordo com os vasos envolvidos e no planeamento da cirurgia, mas não tem qualquer valor prognóstico. Na maioria dos casos a doença é difusa.

A grande heterogeneidade na apresentação clínica, severidade e velocidade de progressão da arterite de Takayasu levam habitualmente a dificuldades e atrasos no diagnóstico. O padrão trifásico classicamente descrito, dividindo a doença em fase I – doença sistémica com sintomas constitucionais e febre; fase II – inflamação vascular; fase III – inactiva ou *burned out*, é uma simplificação do padrão de evolução da doença. Os estudos do *National Institute of Health*³ demonstraram que este padrão só ocasionalmente ocorre, com apenas 33% dos casos a apresentar febre ou sintomas constitucionais no início da doença e só 18% acabando por evoluir para fase III. Esta divergência, associada a critérios de classificação restritivos para idades inferiores a 40 anos, quando 13% dos casos são diagnosticados em doentes com mais de 40 anos, e à ideia preconcebida que se trata de uma doença quase exclusiva de populações orientais, pode contribuir para a dificuldade no reconhecimento rápido da doença. Esta preocupação é confirmada por um tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de cinco meses no adulto e 19 meses na criança.³

Curiosamente, o caso descrito retrata um padrão clássico, com apresentação inicial em fase I, à qual se sobrepõe, posteriormente, a fase II. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 3,5 meses.

Na arterite de Takayasu, o envolvimento do SNC representa uma expressão importante de lesão vascular, com mais de 50% dos casos desenvolvendo sintomas neurológicos no decurso da doença, sendo que, em cerca de metade destes, os sintomas são transitórios, quer sejam focais ou não focais. Os sintomas neurológicos na arterite de Takayasu podem ocorrer por vários mecanismos, aparecendo na fase II ou na fase III, dependendo da extensão do envolvimento dos quatro ramos cerebrais dependentes do arco aórtico. O seu mecanismo pode ser secundário a hipertensão cerebral ou a isquemia, podendo esta resultar de lesões estruturais oclusivas ou de embolismo originário de regiões inflamatórias com libertação de microembolos. Kumral *et al.* demonstraram que a presença de microembolos é mais frequente nos doentes sem tratamento anti-inflamatório e ou citotóxico.⁷ Podem também ocorrer sintomas isquémicos, por redução da pressão de perfusão cerebral condicionada por mecanismos hemodinâmicos.

No presente caso, o triplex carotídeo demonstrou lesões em ambas as carótidas comuns com espessamento segmentar do complexo íntima-média, característico da arterite de Takayasu, sem compromisso hemodinâmico significativo. O exame demonstrou, utilidade não só no diagnóstico, mas também na avaliação da extensão e severidade da doença. A detecção de espessamento homogéneo concêntrico segmentar longo do complexo íntima-média, envolvendo a porção proximal ou média da artéria carótida comum, com

Quadro II – Arterite de Takayasu – Nova classificação angiográfica.

Tipo	Envolvimento vascular
I	Ramos do arco aórtico
IIa	Aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos
IIb	Aorta ascendente, arco aórtico, seus ramos e aorta torácica descendente
III	Aorta torácica descendente, abdominal +/- renal
IV	Aorta abdominal e/ou renal
V	IIb + IV
Conforme exista envolvimento das artérias carótidas ou pulmonares, deve ser adicionada a designação C(+) e P(+) respectivamente.	

limite bem definido entre área envolvida e não envolvida, é característico e específico da doença, havendo autores que recomendam a inclusão das alterações características encontradas no *doppler* carotídeo nos critérios de diagnóstico da arterite de Takayasu.^{8,9} O facto de se tratar de um exame não invasivo e capaz de detectar também alterações hemodinâmicas secundárias às lesões encontradas, torna-o num instrumento útil na avaliação e *follow-up* dos doentes, sobretudo quando há envolvimento dos vasos cerebrais. Os sintomas neurológicos focais transitórios encontrados no caso apresentado, sem tradução imagiológica cerebral e no contexto de lesões carotídeas bilaterais sem significado hemodinâmico e lesões axilares bilaterais, levanta questões quanto ao mecanismo da lesão cerebral. Embora a existência de lesões estenosantes em ambas as subclávias pudesse contribuir para a instalação de hipertensão cerebral responsável pelos sintomas neurológicos encontrados, as lesões carotídeas em actividade poderiam também ser fonte de microembolos responsáveis pelos sintomas. O facto de a lesão ser focal e sem tradução imagiológica apoia esta última hipótese.

Ponto fundamental na avaliação do doente com arterite de Takayasu é a determinação da actividade da doença, porque dela depende o tratamento. A aferição de actividade segundo critérios clínicos ou laboratoriais permanece problemática. Biopsias vasculares de indivíduos com doença considerada inactiva segundo parâmetros clínicos, mostraram evidência de vasculite em cerca de 40% dos casos.¹⁰ Em doentes com critérios clínicos de remissão observa-se progressão angiográfica das lesões em 61%. Marcadores laboratoriais de inflamação, como a velocidade de sedimentação (Vs) ou a proteína C reactiva, também se demonstraram inadequados como indicadores de actividade, com 56% dos doentes em remissão a apresentarem Vs elevada.³ Estas observações levaram à tentativa de encontrar marcadores laboratoriais de actividade mais precisos,

Quadro III – Arterite de Takayasu – – Critérios de actividade.

1-Sinais ou sintomas de isquemia ou inflamação vascular (claudicação, redução ou ausência de pulsos ou pressão arterial, sopros, carotidínia)

2-Elevação da V_s

3-Alterações angiográficas

4-Sintomas sistémicos ou febre não atribuíveis a outras doenças

Aparecimento ou agravamento de dois critérios define

Doença Activa

Redução ou melhoria dos sintomas ou alterações clínicas define **Remissão Parcial**

Resolução completa de todas as alterações clínicas ou estabilização no contexto de lesões fixas define **Remissão**

e, embora alguns estudos levantem potenciais candidatos (III beta, II6, RANTES, Factor Von Willebrand), nenhum demonstrou reflectir com eficácia a histopatologia vascular e o seu papel permanece por estabelecer.¹¹ Da mesma forma, as técnicas de imagem por angiografia e Doppler, úteis na definição anatómica e hemodinâmica das lesões, não fornecem informação acerca da actividade inflamatória. A angiografia RM poderá, a este respeito, ganhar lugar de destaque, pois permite a identificação anatómica da lesão e aferir indirectamente sinais de actividade nos segmentos envolvidos. Actualmente, a definição de actividade de doença baseia-se num conjunto de indicadores clínicos, angiográficos e laboratoriais (*Quadro III*).

O tratamento inicial recomendado para doença activa é prednisolona na dose de 1mg/Kg/dia, durante um a três meses, com redução progressiva após induzida a remissão. Não sendo possível a redução da dose sem exacerbação da doença, deve ser acrescentado um citotóxico. Ciclofosfamida ou azatioprina numa dose oral diária de 1-2mg/kg, ou metotrexato, numa dose de 0,15 a 0,35mg/kg/semana oral, são os esquemas recomendados. Como nenhum citotóxico demonstrou eficácia superior sobre os outros, os perfis de toxicidade devem ser importantes na sua escolha. Não havendo sinais de actividade da doença, a dose de corticóide deve ser reduzida até à suspensão. Nos doentes que também recebem citotóxicos, o agente deve ser mantido pelo menos durante um ano após a remissão e, depois, reduzido gradualmente. A natureza recidivante da doença obriga normalmente a cursos repetidos de tratamento. A remissão é atingida em 50% dos doentes que recebem corticóides como primeiro tratamento, com tempo médio de remissão de 22 meses. Cerca de um terço dos doentes que recebem

citotóxico adicionado à corticoterapia, por persistência de actividade, entram em remissão com duração média da resposta de 20 meses. A remissão nunca é atingida em 23% dos doentes, apesar do tratamento, facto que deve ser tido em consideração para evitar exposição a tratamento immunossupressor prolongado sem benefício clínico.

O tratamento cirúrgico está indicado se 1) Hipertensão associada a estenose crítica dos vasos renais, 2) Isquemia das extremidades com limitação para actividades de vida diária, 3) Isquemia cerebrovascular ou estenose crítica (>70%) de pelo menos três vasos cerebrais, 4) Insuficiência aórtica moderada, 5) isquemia cardíaca por estenose coronária. A cirurgia está recomendada em altura de doença quiescente, para evitar complicações que incluem reestenoses, falência anastomótica, trombose, hemorragia e infecção.

No caso apresentado, o tratamento inicial com prednisolona resultou na melhoria de todos os sintomas e normalização analítica, mas o aparecimento de claudicação do membro superior na fase de redução da corticoterapia definiu a doença como activa com indicação para tratamento citotóxico. A doente iniciou ciclofosfamida com desaparecimento dos sintomas isquémicos, mantendo-se em tratamento com ambos os fármacos até à data.

Apesar da mortalidade atribuível à doença ser apenas 3-5% aos 5 anos,³ a morbidade é considerável. Apenas um quarto dos doentes não apresenta alterações no estilo de vida e cerca de metade tem incapacidade ocupacional motivada pela doença. De realçar também que só 50% dos doentes refere melhoria na qualidade de vida com o tratamento.

Apesar dos avanços recentes na patogenia, diagnóstico e tratamento da arterite de Takayasu, muitas questões permanecem por esclarecer. O desenvolvimento de novas técnicas de imagem, menos invasivas e mais informativas sobre a actividade das lesões encontradas, é fundamental na abordagem ao doente, assim como a investigação de novos marcadores laboratoriais que reflectam com maior acuidade a presença de inflamação vascular. Enquanto novas modalidades terapêuticas não se mostrarem mais eficazes, o objectivo do tratamento continua a ser o controlo da doença, dado não ser possível a cura.

Bibliografia

- Hall S, Barr W, Lie JT et al. Takayasu arteritis. A Study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99.
- Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Col Cardiol*. 1988;12:964-972.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120:919-929.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486.
- Suzuki H, Daida H, Tanaka M et al. Giant aneurysm of the left main coronary artery in Takayasu aortitis. *Heart*. 1999;81:214-217.
- Moriwaki R, Noda M, Yajima M et al. Clinical manifestations of

- Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiografic findings. *Angiology* 1997;48:369-379.
7. Kumral E, Eyyapan D, Aksu K, Keser G, Kabasakal Y, Balkir K. Microembolus detection in patients with Takayasu Arteritis. *Stroke*.2002;33:712-716.
 8. Sun Y, Yip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrasonographic study and long term follow-up of Takayasu's Arteritis. *Stroke*; 1996;27:2178-2182.
 9. Cantú C, Pineda C, Barinagarrementeria F et al. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu Arteritis. *Stroke*. 2000;31:2197-2202.
 10. Lagneau P, Michel J-B, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's Disease. *Ann Surg*. 1987;205:157-166.
 11. Noris M, Diana E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu Arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999;100:55-60.