

Poliarterite nodosa - a propósito de dois casos clínicos

Polyarteritis nodosa - with reference to two clinical cases

*Sofia Neves**, *Margarida Mota***, *Manuela Dias***, *Moura Relvas***, *João Valente****

Resumo

A poliarterite nodosa é uma vasculite necrosante sistémica que envolve as artérias de pequeno e médio calibre, atingindo preferencialmente o sistema nervoso periférico, o rim, a pele, o aparelho digestivo, o coração e as articulações.

Os autores descrevem dois casos clínicos com manifestações clínicas e implicações terapêuticas distintas.

Palavras chave: **Poliarterite nodosa, clínica, tratamento**

Abstract

Polyarteritis nodosa is a multisystemic necrotizing vasculitis of small and medium-sized arteries. Peripheral nerve, kidney, skin, gastrointestinal tract, cardiac and musculoskeletal involvement is common.

The authors present two case reports with different clinical features and treatment.

Key words: **Polyarteritis nodosa, clinical features, treatment**

A poliarterite nodosa (PAN) clássica foi descrita pela primeira vez por Kussmaul Maier, em 1866, quando relataram um caso de arterite necrosante, e chamaram-lhe periarterite nodosa¹. Em 1994, na Conferência Internacional de Consenso, em Chapel Hill, as vasculites foram classificadas em três grupos, de acordo com o calibre dos vasos envolvidos -

pequeno, médio e grande². Nesta classificação distingue-se a PAN clássica da poliangeíte microscópica (PAM), sendo os critérios de diferenciação o envolvimento de pequenos vasos e glomerulonefrite (Quadro 1).

A PAN é uma vasculite necrosante sistémica caracterizada pela presença de um processo inflamatório agudo e necrose fibrinóide das artérias de pequeno e médio calibre. É uma doença relativamente rara, com uma prevalência na população geral de cerca de seis por 100000 pessoas. É mais comum nos homens entre os 40 e os 60 anos, com uma proporção cerca de 2:1 em relação às mulheres^{3,4}.

Apesar da etiologia da PAN ser desconhecida, estão descritas associações com o vírus da hepatite B em 15 – 30% dos casos e em cerca de 5 % ao vírus da hepatite C^{4,5,6}. Estão também descritas associações com a infecção pelo VIH, a leucemia de células cabeludas, reacções a drogas como a minociclina e a dapsona e o abuso de anfetaminas³⁻⁸.

Manifestações clínicas

O quadro clínico da PAN é variável, sendo usualmente constituído por sintomas gerais (febre, astenia, emagrecimento) e sintomatologia dependente do envolvimento multiorgânico (articular, neurológico, cutâneo, digestivo, renal, cardíaco e hipertensão arterial)^{1,3,4,5,9}.

A febre, presente em mais de 70 % dos doentes, é por vezes a manifestação principal¹.

Artralgias ou artrite surgem em cerca de 50% dos casos, sendo a poliarterite assimétrica não deformante das grandes articulações das extremidades inferiores a mais comum^{1,9}.

A neuropatia periférica ocorre em cerca de 50 – 75% dos casos de PAN, podendo ser a manifestação inicial; a mais comum e muito sugestiva de vasculite é a mononeurite multiplex (polineuropatia assimétrica)^{1,4,6,9}. O envolvimento do sistema nervoso central ocorre entre 10 – 20% das poliarterites (PAN e PAM), manifestando-se por disfunção cerebral ou cerebelosa, nas situações de vasculite difusa, ou por défices motores focais, nas situações de isquemia ou hemorragia cerebral^{1,4,9}.

As manifestações cutâneas, presentes em 25 – 60% dos doentes com poliarterite, são menos frequentes na PAN que na PAM^{1,10}. As lesões cutâneas mais comuns são a livedo reticularis, o fenómeno de Raynaud, as úlceras, os nódulos subcutâneos, as erupções bolhosas ou vesiculares, a púrpura palpável e alterações isquémicas das extremidades dos dedos^{1,5,6,9}.

O envolvimento gastrointestinal pode ocorrer em cerca de 40 % dos doentes¹. O sintoma mais frequente é a dor abdominal, traduzindo, na maioria dos casos, isquemia mesentérica. A vasculite intestinal atinge, na maioria dos casos, o intestino delgado, podendo ocorrer enfarte com perfuração intestinal^{3,4,6,9}. O envolvimento hepático, achado comum nas autópsias, é pouco frequente clinicamente e manifesta-se por elevação da fosfatase alcalina com bilirrubinas e transaminases normais⁹.

* *Interna Complementar de Pneumologia*

** *Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna*

*** *Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna*

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Recebido para publicação a 08/03/2001

Quadro 1 – Poliarterite nodosa: Definições adoptadas na conferência de consensos de Chapel Hill

<p>Poliarterite nodosa (PAN clássica)</p> <p>Inflamação necrosante das artérias de pequeno ou médio calibre sem glomerulonefrite ou vasculite nas arteríolas, capilares ou vénulas.</p>
<p>Poliangeíte microscópica (poliarterite microscópica)</p> <p>Componentes essenciais:</p> <p>Vasculite necrosante, com poucos ou nenhum depósito imune, envolvendo pequenos vasos (capilares, vénulas ou arteíolas).</p> <p>Usual (componentes não essenciais):</p> <p>Pode existir arterite necrosante de pequenos e médios vasos</p> <p>Glomerulonefrite necrosante muito frequente</p> <p>Capilarite pulmonar quase sempre presente</p>

Em 60 – 80% dos doentes com PAN ocorre envolvimento renal, em consequência de fenómenos de isquemia, hemorragia ou enfarte renal^{1,3,10}. Os achados mais comuns são a proteinúria, macro ou microematuria e cilindros celulares; pode ocorrer síndrome nefrótica ou insuficiência renal aguda^{1,3,9}. A hipertensão arterial, presente até 50% dos doentes, parece resultar da activação do sistema renina-angiotensina por isquemia renal^{1,10,11}.

A doença coronária é frequente, traduzindo-se por arritmias e cardiopatia isquémica^{1,3}. A insuficiência cardíaca congestiva, presente em cerca de 20% dos doentes, desenvolve-se em consequência da cardiopatia isquémica e/ou da hipertensão arterial severa^{1,4,6,9}. A pericardite é pouco frequente na PAN⁹.

A existência de envolvimento pulmonar na poliarterite apoia o diagnóstico de PAM ou de uma síndrome de sobreposição com a vasculite de Churg-Strauss ou com a granulomatose de Wegener, pois considera-se que, na PAN clássica, o pulmão é poupado^{1,5,9}.

Outros órgãos podem estar envolvidos, nomeadamente o testículo, o útero, a mama e a retina. A orquite pode ocorrer em 30 % dos doentes com PAN associada ao vírus HB; nestes casos a biopsia testicular tem uma grande rentabilidade diagnóstica^{1,6,9}.

Diagnóstico

O diagnóstico da PAN depende da evidência histológica de vasculite. A biopsia de órgãos clinicamente afectados, como nervos periféricos, testículo e pele, tem uma sensibilidade de 65%¹². A angiografia selectiva da região abdominal (tronco celíaco e artérias renais) pode evidenciar a presença de estenoses irregulares e de múltiplos microaneurismas característicos da PAN^{1,4,6,9,12}.

Em 1990 o *American College of Rheumatology* definiu 10 critérios para a classificação de PAN (Quadro 2). A presença de três ou mais critérios proporciona uma sensibilidade de 82,2% e uma especificidade de 86,6 % para o diagnóstico de PAN¹³.

Prognóstico

O prognóstico da PAN não tratada é mau, com taxas de sobrevida ao 1º ano de 50% e ao 5º ano de 13%. Com a corticoterapia a taxa de sobrevida aos cinco anos aumenta para 50%; com o uso de terapêutica combinada - ciclofosfamida e corticóides - têm sido referidas taxas de sobrevida aos 5 anos de 80 %^{1,4,6,9}.

O início da doença em idades superiores aos 50 anos, proteinúria > 1 g/dia, insuficiência renal na altura do diagnóstico, envolvimento cardíaco, gastrointestinal ou do sistema nervoso central são factores de mau prognóstico e o risco de morte é proporcional ao número de factores de risco existentes^{9,14}.

Tratamento

O tratamento da PAN idiopática deve ser baseado na extensão e grau de envolvimento sistémico. Nas formas limitadas e não progressivas, o uso de corticóides geralmente é suficiente; nos casos de envolvimento visceral extenso ou evidência de progressão da doença, a associação de agentes citotóxicos deve ser usada^{1,4,9}.

Os doentes com PAN associada ao vírus da hepatite B parecem responder melhor à associação de terapêutica antiviral (interferão a, lamivudina, famciclovir) e corticóide de que à terapêutica isolada com corticóides^{1,9,15,16,17}. Alguns autores advogam o uso de plasmáfereze, à associação terapêutica antiviral e corticóides, com boas respostas⁵. A

Quadro 2 – Critérios para classificação da Poliarterite nodosa*

Perda de peso > 4 Kg. Desde o início da doença não devida a dieta ou outros factores
Presença de livedo reticularis
Dor ou inflamação testicular. Não devida a infecção, trauma ou outra causa
Mialgias, fraqueza ou inflamação. Mialgias difusas (excluindo cintura escapular e pélvica) ou fraqueza muscular ou inflamação dos músculos das pernas
Mononeuropatia ou polineuropatia
Desenvolvimento de hipertensão arterial diastólica > 90 mmHg
Elevação da ureia ou da creatinina. Ureia > 40 ou creatinina > 1,5 mg/dl na ausência de desidratação ou obstrução
Vírus da hepatite B. Presença de atg HBs ou do atc HBs
Angiografia patológica. Angiografia mostrando microaneurismas ou trombozes, não devidas a displasia fibromuscular ou outras causas não inflamatórias
Biopsia das artérias de médio ou pequeno calibre com infiltração por PMN

* American College of Rheumatology, 1990

estratégia terapêutica nestes doentes deverá ser estabelecida com base em investigações etiológicas e a escolha do tratamento adaptada ao mecanismo patogénico¹⁶.

. Corticóides

A corticoterapia, geralmente prednisona, constitui a base do tratamento da PAN. A maioria dos doentes requer doses iniciais de 1mg/Kg/dia de prednisona, em dose única ou dividida. Após melhoria clínica e normalização da velocidade de sedimentação glomerular, deve-se diminuir a dose de prednisona em 5 – 10 mg/dia todas as 1 – 2 semanas. Quando dose diária de 15 mg/dia, a redução deverá ser 1 mg/dia todas as semanas. A maioria dos doentes necessita de pequenas doses de prednisona por período indefinido^{6,9}.

. Terapêutica citotóxica

A terapêutica citotóxica deve ser associada à prednisona quando: 1) de início, vasculite rapidamente progressiva ou envolvimento visceral significativo; 2) a prednisona em doses elevadas não controla a actividade e progressão da doença; 3) há necessidade de doses elevadas para controlar a doença^{1,3,9}.

Ciclofosfamida é o agente mais utilizado, na dose de 2 mg/Kg/dia com ajuste da dose conforme valores hematológicos. Alguns trabalhos demonstram resposta sobreponível com o uso de *bolus* intravenosos de metilprednisolona 1 g/dia, durante 3 dias e de ciclofosfamida, 750 mg/m², mensalmente^{1,9}. Actualmente, considera-se que, nas formas fulminantes, se deve iniciar com tratamento combinado, por via intravenosa, e ciclofosfamida oral se doença resistente⁹.

Outros agentes citotóxicos, como a azatioprina, o

clorambucil e o metotrexato, são menos eficazes que a ciclofosfamida. Alguns autores preconizam o uso de clorambucil na existência de cistite hemorrágica. A azatioprina é útil na manutenção de remissões da poliarterite^{1,9}.

Caso 1

Homem, 34 anos de idade, serralheiro, apresentando, com evolução de um mês, sintomas gerais com emagrecimento de 4 Kg, mialgias, cefaleias occipitais de intensidade progressiva, artralguas das tibiotársicas e punhos sem outros sinais inflamatórios, parestesias dos membros inferiores e superiores, alterações do trânsito intestinal com duas dejectões/dia de fezes líquidas (sem muco ou sangue) e dor abdominal difusa. Nos três dias anteriores à admissão, aparecimento de dor e edema do escroto direito e agravamento das dores abdominais.

Antecedentes pessoais: Amigdalectomia aos sete anos de idade. Heroinómano e cocainómano desde os 22 anos de idade. Anticorpo antívirus da hepatite C positivo desde os 29 anos de idade. Hepatite B aguda, oito meses antes da admissão, associada a poliartalgias e petéquias.

Exame físico: Consciente e colaborante. Emagrecido. Pele e mucosas coradas e hidratadas. Anictérico. *Rash* cutâneo eritematoso localizado nos membros. Adenomegalias móveis, semiduras, cervicais (Ø <1 cm), axilar esquerda (Ø 1,5-2 cm) e inguinais. Auscultação pulmonar e cardíaca normais. Abdómen sem circulação colateral, depressível; bordo inferior do fígado palpável ± 2 cm abaixo do rebordo costal direito; baço não palpável. Sinais inflamatórios no escroto com testículo direito aumentado e doloroso. Pulsos arteriais simétricos. Exame neurológico com hipostesia em luva e em peúga. Peso - 57 Kg; altura - 170 cm; temperatura axilar

Quadro 3 – Poliarterite nodosa: Exames subsidiários dos casos clínicos apresentados

	CASO 1	CASO 2			CASO 1	CASO 2	
Hemoglobina	13,3	10,9	g/dl	IgG	1440	779	mg/dl
Leucócitos	15,5	17,5	x 106/L	IgA	173	205	mg/dl
Neutr.	77 %	86 %		IgM	138	45	mg/dl
Linf.	15 %	8 %		ANA	> 1/80	> 1/80	
Plaқ.	206	380	x 106/L	ANCA p	1/640	1/40	
VSG	95	50	mm	Ag HBs	Pos.	Neg.	
Ureia	52	35	mg/dl	Ac HBs	Neg.	Neg.	
Creatinina	1,5	0,68	mg/dl	PCR VHB	Neg.		
TGO	26	22	U/L	Ac VHC	Pos.	Neg.	
TGP	37	10	U/L	PCR VHC	Neg.		
F. Alcalina			U/L	Ac VIH	Neg.	Neg.	
Bilirubina T.			mg/dl	Hemoculturas	Neg.	Neg.	
Proteínas T.		5,2	g/dl	Uroculturas	Neg.	Neg.	
Albumina		2,7	g/dl	Bacilos copias	Neg.		
Cilindrúria	0	0					
Proteinúria	60	30	mg/dia				
	<i>CASO 1</i>				<i>CASO 2</i>		
Biopsia dapele	Compatível com infecção fúngica (pitirase versico-lor).			Quadro morfológico de vasculite nodular com atingimento de vasos de pequeno e médio calibre, compatível com poliarterite nodosa.			

- 38° C; TA - 140/100 mmHg; Pulso - 80 p/m, rítmico, regular e amplo.

Do estudo realizado (*Quadro 3*) salientava-se: Leucocitose, VSG 95 mm 1ª hora. Ureia 52 mg/dl, creatinina 1,5 mg/dl. Hemoculturas, urocultura, coprocultura e baciloscopias negativas. ANCA p positivo. Atc anti VHC e Atg HBs positivos, com PCR negativos. EMG mostrando polineuropatia sensitiva. Biópsia da pele compatível com infecção fúngica. Angiografias: mesentérica normal; renal com microaneurismas nos vasos intrarenais (Fig. 1); cerebral irregularidade do calibre de diversos vasos distais (Fig. 2).

Diagnóstico definitivo: Poliarterite Nodosa.

Inicia prednisolona (1,5 mg/Kg/dia) e interferão $\alpha 2b$ (5 MU sc 3 vezes por semana). Agravamento da sintomatologia e da função renal, pelo que suspende interferão e inicia lamivudina e plasmafêrese. Mantém agravamento da função renal com necessidade de hemodiálise. Intercorrência infecciosa por pneumonia, tendo falecido.

Caso 2

Homem, 28 anos de idade, vendedor, apresentando, com evolução de uma semana, astenia, mialgias, febre, cefaleias frontais, poliartalgias simétricas e aditivas, edema da região malar esquerda e tumefacção cervical direita dolorosa e

com sinais inflamatórios. Agravamento progressivo dos sintomas, com emagrecimento de 4 Kg e aparecimento progressivo de nódulos subcutâneos com sinais inflamatórios a nível de braço, perna e dedos do pé esquerdo. Evolução dos nódulos do pé esquerdo com aparecimento de necrose nos 1º e 3º dedos.



Fig. 1 - Angiografia renal - microaneurismas da vascularização intra-renal (artérias arquatas e interlobulares) bilateralmente, registando-se ainda lobulação discreta dos contornos dos rins.

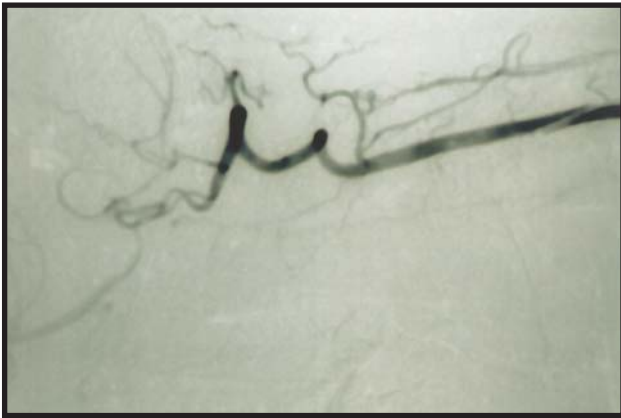


Fig. 2 - Angiografia cerebral - irregularidade do calibre de diversos vasos distais, bilateralmente, com irregularidade do contorno dos referidos vasos, alterações que traduzem possíveis fenómenos de arterite.

Antecedentes pessoais irrelevantes.

Exame físico: Consciente e colaborante. Bom estado geral. Pele e mucosas ligeiramente descoradas e hidratadas. Anictérico. Nódulos com centro arroxeadado e halo eritematoso, dolorosos à palpação, consistência semidura, não móveis, localizados a nível cervical direito, braço, perna e pé esquerdo. Necrose dos 1º e 3º dedos do pé esquerdo. Edema e rubor das articulações interfalângicas proximais das mãos e pés. Exame ORL sem alterações. AC - sopro sistólico mais audível no foco mitral, grau III/VI.; AP normal. Abdómen - sem circulação colateral; mole e depressível, sem organomegalias palpáveis. Pulsos arteriais periféricos presentes e simétricos. Exame neurológico sem alterações. Peso - 63 Kg; Altura - 175 cm; Temp. axilar - 38,3º C; TA - 120/60 mmHg; Pulso - 100 p/m, rítmico, regular e amplo.

Do estudo realizado (*Quadro 3*) salientava-se: anemia (Hb: 10,9 g/dl) normocítica normocrômica, leucocitose com neutrofilia; VSG 50 mm. Função renal normal. Atg HBs

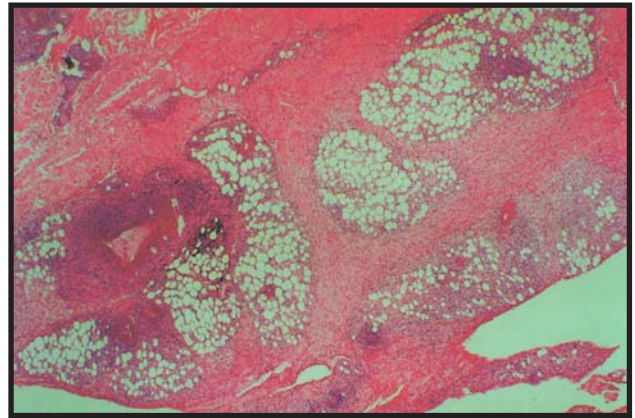


Fig. 3 - Biópsia cutânea - quadro morfológico de vasculite nodular com atingimento de vasos de pequeno e médio calibre compatível com Poliarterite Nodosa.

negativo. Hemoculturas e urocultura negativas. Ecocardiograma - prolapso do folheto anterior da válvula mitral. Biópsia cutânea - quadro morfológico de vasculite nodular com atingimento de vasos de pequeno e médio calibre compatível com Poliarterite Nodosa (Figs. 3, 4 e 5).

Diagnóstico definitivo: Poliarterite Nodosa

Inicia prednisolona (1 mg/kg/dia), ficando apirético e com regressão das lesões, quase na totalidade ao 8º dia. Mantém corticoterapia durante três meses, apresentando-se assintomático no 4º mês após diagnóstico.

Comentários

A PAN é uma doença pouco frequente, com uma taxa de incidência anual na população em geral variando entre 4,6 e 9,0/1000000º, com manifestações clínicas e evolução variáveis, como demonstram os casos descritos.

O caso 1 é um doente com sintomas constitucionais e sinais de envolvimento multiorgânico (muscular, articular, renal, sistema nervoso central e periférico, intestinal e

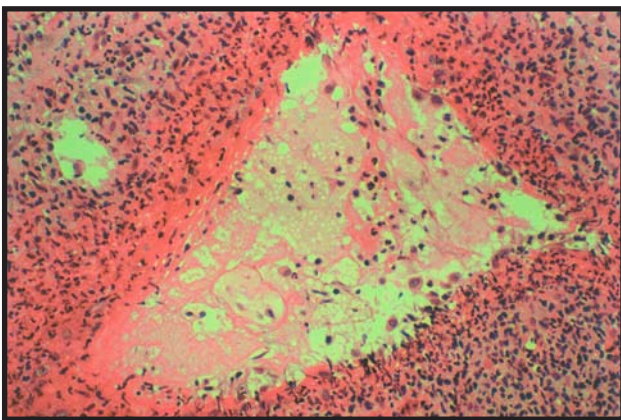


Fig. 4 - Biópsia cutânea - quadro morfológico de vasculite nodular com atingimento de vasos de pequeno e médio calibre compatível com Poliarterite Nodosa.

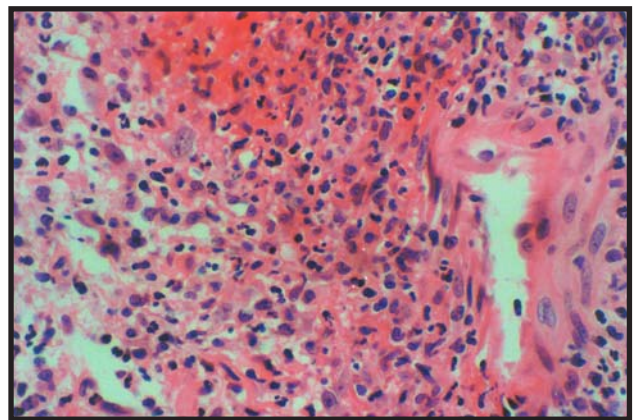


Fig. 5 - Biópsia cutânea - quadro morfológico de vasculite nodular com atingimento de vasos de pequeno e médio calibre compatível com Poliarterite Nodosa.

testicular), associado a atg HBs positivo. O caso 2 é um doente com sintomas constitucionais e sinais de envolvimento articular e cutâneo.

A presença de edema e/ou endurecimento testicular, presentes no caso 1 como sinais de envolvimento testicular, é raro acontecer. A orquite é mais comum na PAN com envolvimento gastrointestinal e na associada a hepatite B^{1,9}.

O diagnóstico clínico de PAN deverá ser, sempre que possível, confirmado histologicamente. No caso 1 não tivemos essa possibilidade, apesar da rentabilidade da biopsia testicular nas situações em que há sinais de envolvimento⁶, sendo o diagnóstico objectivado pela angiografia renal e cerebral. Segundo os critérios para classificação da PAN¹³, no caso 1 temos presentes oito critérios e no caso 2 presentes três critérios.

Em relação à evolução, estão descritos casos de PAN limitada à pele e com manifestações sistêmicas ocasionais que apresentam boa resposta à corticoterapia^{18,19}, como demonstra o caso 2. No caso 1 efectuou-se tratamento conforme o descrito nos casos de vasculite associados a infecção pelo VHB^{16,17,20} (corticoterapia, interferão $\alpha 2b$ ou lamivudina e plasmaférese) verificando-se evolução “galopante” da vasculite e intercorrência infecciosa grave, pelo que não se iniciou terapêutica imunossupressora.

Bibliografia

- Alarcón-Segair D, Aguado AG et al. Vasculitis. In: Medicina Interna, 14ª Edición. Farreras R ed. Ediciones Harcourt SA 2000: 152.
- Jennette JC, Falk RJ, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. Arthritis Rheum. 1994; 37: 187-192.
- Harris ED. Systemic vasculitis. In: Scientific American Medicine - CD. Dale DC, Federman DD 1999, section 15, chap VIII.
- Calabrese LH, Duns GF. Vasculitic syndromes. In: Internal Medicine - CD. Stein JH 2000, chap 195.
- Fauci AS. The vasculitis syndromes. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. McGraw Inc 1998: 1910-1914.
- Rose BD, Appel GB, Hunder GG. Polyarteritis nodosa. In: UpToDate-CD 2000: 998.
- Schrodt BJ, Callen JP. Polyarteritis nodosa attributable to minocycline treatment for acne vulgaris. Pediatrics 1999; 103: 503-505.
- Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. J Am Dermatol 1996; 35: 349-359.
- Valente RM, Conn DL. Polyarteritis – polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Rheumatology, 2nd edition. Klippel SH, Dieppe PA eds. Mosby 2000; 20:1-20.10.
- Reshaid K et al. The spectrum of renal disease in polyarteritis nodosa in Kuwait. Nephrol-Dial-Transplant 1997; 12: 1874-1882.
- Schorffoer AA, Siegut CEA et al. Embolization of a ruptured aneurysm in classic polyarteritis nodosa presenting as perirenal hematoma. Arch Int Med 1998; 158: 1446.
- Helmann D. Polyarteritis nodosa. The Johns Hopkins Vasculitis Center 1998.
- Lightfoot RW, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1994; 33: 1088-1093.
- Guillevin L, Lhote F et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 17-28.
- Guillevin L, Lhote F et al. The spectrum of treatment of virus associated vasculitis. Current Opinion Rheumatol 1997; 9: 31-36.
- Kruger M, Boker K et al. Treatment of hepatitis B-related polyarteritis nodosa with famciclovir and interferon a-2b. J Hepatology 1997; 28: 935-939.
- Wicki J, Olivieiri J et al. Successful treatment of polyarteritis nodosa related hepatitis B virus with combination of lamivudine and interferon a. Rheumatology Oxford 1999; 31: 183-185.
- Maturana DL, Benedetto A et al. A case benign cutaneous polyarteritis nodosa. Rev-Med-Chil 1996; 124: 843-846.
- Mallard H, Szczesniak et al. Cutaneous polyarteritis nodosa diagnostic and therapeutic aspects of 9 cases. Ann Dermatol Venereol 1999; 126: 125.
- Lesavre P et al. Vasculites systémiques. La Revue du Practicien 2000;50:255-294.