

A vasculite reumatóide

Rheumatoid vasculitis

Maria José Goes*

Resumo

Na artrite reumatóide o envolvimento articular está por vezes associado a manifestações extra-articulares, na base das quais existem lesões vasculares de carácter inflamatório, secundárias a alterações imunológicas (vasculite reumatóide), nas quais a formação de complexos imunes circulantes tem um papel primordial. Histologicamente podem ser encontrados vários tipos de lesões, não existindo qualquer especificidade associada. Clínicamente a vasculite reumatóide é representada por um vasto leque de manifestações, com particular destaque para as de carácter sistémico e para o envolvimento cutâneo e do sistema nervoso periférico. A terapêutica baseia-se essencialmente na associação de corticóides e imunossupressores, com eventual recurso à plasmáferese. A vasculite reumatóide é considerada como parte integrante do espectro clínico que caracteriza a doença reumatóide, estando associada à presença de indicadores de uma maior agressividade, sendo o prognóstico determinado pela gravidade da doença em si e não pela presença de vasculite.

Palavras chave: artrite reumatóide, vasculite reumatóide, manifestações extra-articulares

Abstract

In rheumatoid arthritis joint involvement is sometimes accompanied by extra-articular features. These manifestations are exemplified by immune complex mediated vasculitis (rheumatoid vasculitis). Several different patterns may appear, none of them specific. Clinical manifestations are most frequently systemic, dermatological and neurological. Treatment is based on steroids, immune suppression, and sometimes, plasmapheresis. Prognosis is determined by the disease rheumatoid arthritis, and not by the coexistence of rheumatoid vasculitis. Nevertheless, rheumatoid vasculitis is associated with a more

aggressive form of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis; rheumatoid vasculitis; extra-articular features

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por uma sinovite erosiva, por vezes associada a um envolvimento multissistémico, extra-articular, na base do qual existem em geral, lesões vasculares de carácter inflamatório.

As lesões vasculares associadas à AR são conhecidas desde o Século XIX. Já em 1898, Bannatyne descreve alterações histológicas nos *vasa nervorum*^{1,2}, no entanto, só no início dos anos 50 se estabelece a relação entre AR e vasculite² e como consequência alarga-se o conceito da doença, passando a ser considerada como *doença sistémica* (Bauer e Clark)³ e sendo criada a designação de *doença reumatóide* (Ellman e Ball)³.

Na vasculite reumatóide (VR) todos os vasos podem ser atingidos, existindo uma predilecção para os vasos de pequeno calibre, sobretudo artérias digitais, *vasa nervorum* e vénulas adjacentes.

Histologicamente é clássico distinguir 3 tipos de lesões^{1,4}:

- 1) vasculite necrosante,
- 2) vasculite não necrosante e
- 3) endarterite fibrosa (ou obliterante).

Na vasculite necrosante é característico a existência de infiltrado polimorfonuclear, predominando na adventícia, necrose fibrinóide da média e edema da íntima, por vezes associado a trombo intra-luminal. As lesões evoluem por surtos, coexistindo diferentes estádios evolutivos. A nível dos vasos de médio calibre, o aspecto deste tipo de vasculite é idêntico ao encontrado na panarterite nodosa^{1,2,4,5}.

Na vasculite não necrosante o infiltrado inflamatório é constituído por células linfo-histiocitárias, que se dispõem em torno dos vasos, formando nódulos ou mangas perivasculares, associado a um espessamento reaccional da íntima, com eventual trombose associada.

Enfim, na endarterite fibrosa não existe infiltrado inflamatório, mas sim uma infiltração hialina subendotelial, que se pode estender à média.

Nenhum dos 3 tipos histológicos é específico da VR, sendo todos possíveis, de forma simultânea ou sucessiva^{2,4,5}. O seu significado é desconhecido e existem diversas interpretações para explicar esta variabilidade histológica: por exemplo, a endarterite obliterante seria para alguns autores um estadio cicatricial de uma vasculite prévia, enquanto para outros representaria, quando isolada, um processo de senescência vascular precoce¹.

A constatação de uma alteração imunológica, associada à detecção de depósitos de imunoglobulinas e com-

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna Serviço 2 de Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 20.10.96

plemento na parede dos vasos, evidencia a importância da formação de complexos imunes circulantes na fisiopatologia da VR^{1,2,4,6,7,8}.

Uma diminuição das capacidades de depuração destes complexos pelo Sistema Reticulo-endotelial, pode eventualmente participar no aparecimento da vasculite¹.

Os factores reumatóides de tipo Ig G parecem ser os mais patogénicos e a sua presença em títulos elevados está fortemente relacionada com o desenvolvimento de vasculite^{1,2,7}. Esta associação explica-se pela forte afinidade antigénio-anticorpo demonstrada por este tipo de imunoglobulinas e pela sua elevada capacidade em activar o complemento^{7,9}.

A frequência do atingimento vascular na AR varia de acordo com o tipo de envolvimento considerado, histológico ou clínico, e em função da população reumatóide estudada.

Estudos realizados em autópsias demonstram a presença de lesões histológicas de vasculite, não associadas a manifestações clínicas, em cerca de 20% dos doentes com AR¹.

Clinicamente, a VR é mais frequente em doentes hospitalizados, *a priori* mais graves, quando comparados com a globalidade dos doentes reumatóides: manifesta-se em 6 a 10% dos doentes do primeiro grupo e em menos de 1% nos restantes¹.

Determinadas características da doença reumatóide parecem estar relacionadas com o desenvolvimento de vasculite.

Ao contrário da AR em geral, a VR é mais frequente no sexo masculino, desconhecendo-se a razão deste predomínio^{1,8,10}.

A VR é actualmente considerada como uma manifestação inserida no espectro clínico da doença reumatóide, conferindo maior gravidade à doença⁸. Assim, factores que definem características de uma maior agressividade da AR, estarão associados ao desenvolvimento de vasculite^{3,8,10}. Estão incluídos neste grupo: 1) a existência de um título elevado de factor reumatóide sérico; 2) a presença de nódulos subcutâneos, enfartes peri-ungueais ou de outra manifestação extra-articular; 3) a utilização prévia de um maior número de drogas modificadoras de doença; 4) a necessidade de utilizar corticóides e/ou imunossuppressores para controle da doença; 5) a existência de erosões articulares.

As manifestações clínicas da VR são inúmeras, podendo atingir vários órgãos ou sistemas (Quadro 1).

As manifestações cutâneas constituem a forma de apresentação clínica mais frequente, surgindo numa grande percentagem de doentes (em algumas séries em mais de 80% dos casos)^{1,2}.

Os enfartes peri-ungueais são em geral assintomáti-

cos, flutuantes e estão muitas vezes associados à presença de nódulos reumatóides. São encontrados em cerca de 8% de todos os doentes com AR, mas quando enquadrados no contexto da VR a sua frequência é mais elevada (52% na série de Scott). Histologicamente são representados por uma endarterite fibrosa semelhante à encontrada na esclerodermia¹.

Quadro 1

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA VASCULITE REUMATÓIDE			
	Scott ² (1981)	Vollertsen ¹⁰ (1986)	Wattiaux ¹ (1987)
Sistémicas	82%	21%	65%
Neuropatia Periférica	42%	43%	60%
Cutâneas	88%	50%	84%
Cardíacas	34%	31%	38%
Oculares	16%	12%	19%
Pulmonares	34%	11%	10%
Renais	12%	11%	10%
Gastro-intestinais	10%	4%	5%

As úlceras isquémicas são frequentes, segundo alguns autores estão presentes em mais de 80% dos casos e têm uma predilecção pelos membros inferiores^{1,2}. A púrpura vascular, as gangrenas digitais e as erupções maculo-papulares são encontradas com frequência relativamente elevada. Já o *erythema elevatum diutinum* e o *pioderma gangrenosum* são manifestações cutâneas excepcionais^{1,2}.

Quadro 2

SINAIS CUTÂNEOS NA VASCULITE REUMATÓIDE			
	Scott ² (1981)	Vollertsen ¹⁰ (1986)	Wattiaux ¹ (1987)
Púrpura	25%	38%	50%
Gangrenas	14%	42%	43%
Úlceras	56%	54%	19%
Livedo	-	-	13%
Erupções maculo-papulares	10%	-	8%
Erythema elevatum diutinum	2%	-	5%
Pioderma gangrenosum	2%	-	-
Enfartes peri-ungueais	52%	-	22%

O sistema nervoso periférico é atingido em cerca de 50% dos casos e quanto ao prognóstico, podemos distinguir 2 grupos de neuropatia periférica¹¹: a neuropatia distal sensitiva; a neuropatia distal e mononeuropatia sensitivo-motora. Assim, o primeiro está associado a um prognóstico favorável, enquanto no segundo este é em geral mais grave¹¹.

A neuropatia distal sensitiva é caracterizada por um attingimento das extremidades em meia e/ou luva, sendo a sua frequência difícil de estimar. É representada por um espectro clínico que inclui uma neuropatia infra-clínica, detectada apenas por electromiografia, ou discretas alterações neurológicas¹. As alterações estruturais subjacentes incluem uma desmielinização axonal¹¹ e a nível vascular, alguns autores descrevem uma angéite necrosante, idêntica à encontrada na panarterite nodosa¹.

A neuropatia periférica sensitivo-motora e a mononeuropatia múltipla têm em geral uma instalação aguda, são acompanhadas por degeneração axonal e associam-se frequentemente a angéites necrosantes extensas e graves, no contexto de um envolvimento sistémico^{1,11}.

Os sinais sistémicos associados à VR incluem alteração do estado geral, emagrecimento e febre. A sua elevada frequência, superior a 2/3 dos casos em algumas séries, leva a que alguns autores recomendem que, perante um doente com AR, sem evidência de *crise articular*, o aparecimento de sinais sistémicos leve à suspeita de VR, depois de excluídas infecções e neoplasias^{2,12}.

Com menor frequência são atingidos outros órgãos e sistemas, nomeadamente o coração, os vasos de grande calibre, os pulmões, o aparelho digestivo, os olhos e os rins.

No coração todas as túnicas podem ser afectadas, mas apenas o envolvimento dos vasos coronários parece evoluir de forma paralela com as restantes manifestações da VR¹.

A presença de vasculite, habitualmente sem tradução clínica, na raiz da aorta parece ser mais comum do que se poderia esperar, já que estudos efectuados em autópsias, estimam que a sua frequência seja de aproximadamente 1.5%¹. A distribuição anatómica e as características histológicas das lesões parecem ser idênticas às encontradas na doença de Ttyasu, mas a relação entre as duas doenças é apenas especulativa¹.

A episclerite e a esclerite são as manifestações oculares características e estão frequentemente associadas a outras manifestações sistémicas, sendo o mecanismo etiopatogénico subjacente imunológico¹.

O envolvimento do sistema digestivo, com tradução clínica, é raro. No entanto, quando presente, pode ser grave e inclusivamente causar morte¹. As lesões envolvem as arteríolas, com ulcerações e subsequente hemorragia e/ou perfuração, ou as artérias de maior calibre, com enfartes segmentares extensos e hemorragia intra-peritoneal.

O attingimento renal na VR parece ser limitado e a sua expressão clínica em geral traduz-se por proteinúria com

ou sem hematuria^{1,2}.

A nível pulmonar a VR é representada por alveolite fibrosante, secundária a vasculite das arteríolas e responsável por hipertensão arterial pulmonar, por pleurite com eventual derrame pleural associado e ainda por nódulos intraparenquimatosos. Na série de Scott estas manifestações surgem em 20, 15 e 8% respectivamente, do total de doentes com VR².

A escolha da terapêutica a efectuar deve estar sempre dependente da gravidade e da extensão do processo de vasculite. É importante frisar este aspecto, já que a mortalidade pode depender quer de um tratamento inicial pouco agressivo, quer de uma imunossupressão intempestiva⁵.

A literatura em geral considera uma abordagem terapêutica idêntica à utilizada na Panarterite Nodosa (não associada às hepatites virais) ou seja, corticoterapia em altas doses, eventualmente iniciada por mega-doses de metilprednisolona, associada a um imunossupressor^{5,13}. O imunossupressor utilizado com maior frequência é a ciclofosfamida, quer oral, quer em "bólus" endovenosos. Várias são as séries que demonstram uma superioridade da ciclofosfamida no controle das manifestações da VR¹³. No entanto, para alguns autores a associação corticóides orais e azatioprina, é igualmente eficaz na abordagem inicial da VR¹⁴.

A plasmaferese tem concerteza um papel no controle das formas agudas de VR, no entanto, são ainda necessários estudos controlados para uma melhor definição das suas indicações^{5,15}.

Em termos de prognóstico, ao contrário do que se poderia esperar, o papel da vasculite como determinante de uma evolução desfavorável, não está comprovado. Estudos recentes demonstram que não existe aumento significativo da mortalidade em doentes com VR, quando comparados com uma população de doentes com AR grave sem vasculite¹⁶. Em ambos os grupos a mortalidade aos 5 anos ronda os 30%², valores estes significativamente superiores aos encontrados na população em geral e nos doentes com formas ligeiras de AR^{10,16}.

O papel da instituição precoce de uma terapêutica agressiva poderá explicar a *redução* de uma mortalidade que à partida seria elevada¹⁶. Alguns autores frisam o papel de indicadores de gravidade da AR no prognóstico geral da doença, sublinhando a noção de que a vr não é mais do que uma forma extrema do largo espectro de manifestações que caracteriza a *doença reumatóide*^{3,4,8,16}.

Bibliografia

1. Wattiaux MJ, Kahn MF, Thévenet JP, Sauvezie B, Imbert JC. L'atteinte vasculaire dans la Polyarthrite Rhumatoïde: étude rétrospective de 37 polyarthrites rhumatoïdes avec atteinte vasculaire et revue

de la littérature. Ann Med Int 1987; 138: 566-587.

2. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: A clinical and laboratory study of 50 cases. Medicine (Balti-

- more). 1981; 60: 288-297.
3. Gordon A, Stein J, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis: A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973; 54: 445-452.
 4. Wilkinson M, Torrance WN. Clinical background of rheumatoid vascular disease. *Ann Rheum Dis* 1976; 26: 475-480.
 5. Godeau P, Guillevin L. Vascularite de la polyarthrite rhumatöide et periartérite noueuse. *Ann Med Int* 1987; 138, 8: 563-565.
 6. Hunder GG, McDuffie FC. Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1973; 54: 461-472.
 7. Elson CJ, Scott DGI, Blake DR, Bacon PA, Holt PDJ. Complement-activating rheumatoid-factor-containing complexes in patients with rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 147-150.
 8. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes MW. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 190-192.
 9. Hay F. What is going to happen tomorrow as far as rheumatoid factor is concerned? *Ann Med Int* 1995; 146: 479-480.
 10. Vollertsen RS et al. Rheumatoid vasculitis: Survival and associated risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 1986; 65: 365-375.
 11. Chamberlain MA, Bruckner FE. Rheumatoid neuropathy: clinical and electrophysiological features. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 609-616.
 12. Bacon PA, Kitis GD. The significance of vascular inflammation in rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:621-623.
 13. Scott DGI, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus Methylprednisolone in the treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984; 76: 377-384.
 14. Heurkens AHM, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Int Med* 1991; 151: 2249-2254.
 15. Scott DGI, Bacon PA, Bothamley J, Allen C, Elson CJ, Wallington T. Plasma exchange in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 1981; 8: 433-439.
 16. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. The mortality of Rheumatoid Vasculitis compared with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 266-271.