

*Vasculitis: classification, pathogenesis and treatment*Myrthes Toledo Barros<sup>1</sup>, Rui Toledo Barros<sup>2</sup>

1 - Doutora na área de Alergia e Imunopatologia Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP;

2 - Doutor na área de Nefrologia Disciplina de Nefrologia da FMUSP

**RESUMO**

**Objetivo:** Revisão bibliográfica referente à patogênese, classificação, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento das formas mais comuns de vasculites.

**Métodos:** As características das síndromes vasculíticas, os indícios de sua presença e os critérios diagnósticos das diversas doenças são descritos e comparados.

**Resultados:** São comentados os relatos da literatura internacional sobre as síndromes vasculíticas, de tal modo a auxiliar na melhor abordagem diagnóstica e manejo das doenças.

**Conclusões:** O desafio para o clínico é estabelecer o diagnóstico correto das vasculites e utilizar a droga mais apropriada capaz de suprimir a doença, visando os menores efeitos colaterais.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(4):128-138 classificação, patogênese, quadro clínico, diagnóstico, tratamento, vasculites.

**ABSTRACT**

**Objective:** Literature review related to pathophysiology, classification, clinical features, diagnosis and treatment of the most common forms of vasculitis.

**Methods:** The typical features, the clues of their presence, and the diagnostic criteria for classification of vasculitis are described and compared.

**Results:** We comment the reports of international literature in order to help for a better approach to the diagnosis and management of vasculitic syndromes

**Conclusion:** The challenge for the clinician is to make the correct diagnosis of the vasculitis, and use the better drug that suppresses the disease but also results in the fewest drugrelated adverse effects .

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(4):128-138 classification, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, vasculitis .

A **doença de Kawasaki** é uma forma de vasculite que acomete crianças, tendo como principais características sintomas semelhantes a infecções sistêmicas, exantema polimorfo, poliadenopatia e envolvimento das artérias coronárias. Histologicamente, a vasculite da doença de Kawasaki<sup>28</sup> é semelhante à observada na PAN. Os critérios diagnósticos foram estabelecidos por Tomisaku Kawasaki em 1967, sendo requerida a presença de febre no mínimo por cinco dias, combinada a quatro dos seguintes critérios:

- inflamação conjuntival bilateral
- lesões na mucosa oral: fissuras nos lábios, língua ou faringite
- eritema palmar ou plantar, descamação periungueal
- exantema polimorfo
- linfadenopatia cervical

**Vasculites de pequenos vasos: granulomatose de Wegener (GW), poliangeíte microscópica (PAM), síndrome de Churg-Strauss, vasculites de hipersensibilidade.** Este importante grupo de doenças caracteriza-se pela gravidade do envolvimento sistêmico, destacando-se quadros freqüentes de insuficiência respiratória por alveolite hemorrágica e insuficiência renal decorrente de glomerulonefrite necrozante. Com exceção das vasculites de hipersensibilidade, as demais entidades são ANCA - positivas e guardam muitas semelhanças entre si, sendo comumente difícil o diagnóstico correto num determinado paciente<sup>16,35</sup>.

A **Granulomatose de Wegener (GW)**<sup>27,35,36</sup> consiste em inflamação granulomatosa que afeta o trato respiratório, ao lado de vasculite necrozante, que pode comprometer as artérias, arteríolas, vênulas e capilares, incluindo o capilar glomerular. Existem duas formas de expressão clínica da doença: uma forma difusa ou clássica, em que ocorrem sintomas gerais, alterações do trato respiratório alto, dos pulmões e dos rins; a outra é localizada, com lesões preferencialmente granulomatosas do trato respiratório alto e/ou pulmões, sem outras evidências de vasculite sistêmica. Histologicamente, a lesão granulomatosa das vias respiratórias e do parênquima pulmonar se caracteriza por um exsudato inflamatório com predomínio de polimorfonucleares, vasculite necrozante e granuloma com

## Introdução

As vasculites constituem processos clinicopatológicos caracterizados pela inflamação e lesão da parede dos vasos sanguíneos. Frequentemente, a luz vascular está comprometida, resultando em alterações isquêmicas dos tecidos vizinhos. As vasculites podem assumir diferentes formas de expressão, que vão desde um processo inflamatório local autolimitado, até uma forma de acometimento difuso e extremamente grave. Vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização ou tipo podem estar envolvidos, incluindo artérias de grande, médio ou pequeno calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias<sup>1</sup>.

Esta categoria heterogênea de doenças engloba desde síndromes com características próprias, até diferentes doenças com sobreposição de aspectos clínicos e patológicos. As vasculites podem constituir processos primários ou serem secundárias a uma doença subjacente. Sua incidência está estimada em mais de 25 casos por milhão de habitantes/ano e sua evolução espontânea costuma ser fatal<sup>2,3</sup>. A terapêutica atual, com corticosteróides e imunossuppressores, tem conseguido manter estas doenças controladas em mais de 80% dos casos, porém, quase sempre às custas de uma elevada taxa de morbidade<sup>4</sup>. O índice de recidivas, uma vez alcançada a remissão da vasculite aguda, se situa ao redor de 40% nos dois primeiros anos de seguimento. O número de recidivas costuma ter importante implicação prognóstica a médio e longo prazo, decorrendo deste fato a necessidade de opções terapêuticas eficazes e seguras<sup>4,5</sup>.

O diagnóstico e o melhor conhecimento da etiopatogenia das vasculites, tiveram considerável avanço nos últimos dez anos, porém ainda restam muitos pontos a serem esclarecidos neste grupo de doenças, dado o seu caráter heterogêneo e frequentemente, de difíceis decisões terapêuticas<sup>6,7</sup>.

## Patogênese

A patogênese é desconhecida na maioria das síndromes vasculíticas. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que os mecanismos imunológicos são os mais prevalentes, embora frequentemente não esteja estabelecido como eles são deflagrados e perpetuados.

Os principais mecanismos presumivelmente envolvidos na maioria dos tipos clínicos de vasculites, estão relacionados na tabela 1<sup>8,9</sup>. Entre estes, a deposição de imunocomplexos circulantes (ICC), com subsequente lesão vascular, tem despontado como evento principal em grande parte das vasculites<sup>10</sup>. No entanto, cabe ressaltar que a presença de ICC não constitui prova formal de que a doença associada seja causada por eles, mesmo naquelas condições nas quais lesões vasculares características estão presentes.

As células endoteliais, formando a interface entre a corrente sanguínea e a parede do vaso, desempenham papel fundamental na prevenção de lesões teciduais. Deste modo, muitos estudos têm focalizado os possíveis mecanismos

células gigantes e epitelióides. O comprometimento pulmonar ocorre em aproximadamente 85% dos pacientes e constitui uma das manifestações iniciais desta doença. A imagem radiológica mais característica é a de nódulos pulmonares que, ocasionalmente, evoluem para a cavitação. Observam-se também infiltrados uni ou bilaterais, de distribuição irregular e que não se resolvem com a correção da hiperidratação, na eventual presença de insuficiência renal. Em 40% dos pacientes ocorre alveolite hemorrágica e insuficiência respiratória grave, frequentemente fatal. O envolvimento das vias aéreas superiores manifesta-se por sinusopatia, otites e rinites purulentas e/ou hemorrágicas. Uma das lesões nasais mais típicas na GW avançada é a rotulada de "nariz em sela", decorrente da destruição da cartilagem nasal. O envolvimento renal se manifesta por microhematúria em praticamente todos os pacientes. A proteinúria também está presente, mas é raro o quadro de síndrome nefrótica. No momento do início da doença, mais da metade dos pacientes têm função renal normal; os demais apresentam disfunção moderada ou insuficiência renal grave, necessitando de suporte dialítico (10 a 20%)<sup>27</sup>.

A determinação do ANCA é praticamente sempre positiva na forma difusa da GW, sendo tipicamente observado o padrão citoplasmático (ANCA c) e especificidade antigênica para a proteinase-3 (PR 3). Na forma localizada, a determinação do ANCA nem sempre é positiva. O Colégio Americano de Reumatologia, em 1990, estabeleceu quatro critérios clínicos para o diagnóstico da GW<sup>34</sup>, antes que estivesse disponível o teste do ANCA:

- processo inflamatório da mucosa oral ou nasal
- imagens pulmonares de nódulos, infiltrados ou cavitações
- sedimento urinário com hematúria ou cilindros hemáticos
- vasculite granulomatosa demonstrada em biópsia

A presença de dois ou mais destes critérios confere uma sensibilidade diagnóstica de 88% e uma especificidade de 92%. Desta forma, uma radiografia torácica alterada ou o achado de inflamação granulomatosa em biópsia não são requisitos absolutos para diferenciar a GW de outras formas de vasculites.

A **poliangeíte microscópica** caracteriza-se por vasculite necrozante que acomete pequenos vasos, principalmente arteríolas de pequeno calibre, vênulas e capilares, com especial predileção para o território glomerular e pulmonar. As manifestações renais da poliangeíte são semelhantes às descritas na GW<sup>16</sup>; a insuficiência renal pode estar presente, sendo tanto mais severa quanto maior o retardo no diagnóstico da doença. O acometimento pulmonar ocorre em 40 % dos pacientes, geralmente sob a forma de infiltrados e quadro de alveolite hemorrágica. As manifestações cutâneas são comuns, na forma de púrpura palpável e de lesões necrozantes. Tanto a sintomatologia renal, como a de outros órgãos, costuma ser acompanhada ou precedida por sintomas constitucionais como febre, mal estar geral, artralgias e perda de peso. A determinação do ANCA é

envolvidos no comprometimento de células endoteliais no desencadeamento de processos vasculíticos. Primeiramente, elas podem ser afetadas pela ligação de anticorpos a antígenos localizados na superfície celular ou a antígenos plantados (depositados) na parede vascular. Em adição, as células endoteliais podem interagir com fagócitos ou células T, além de sofrer desregulação de seus mecanismos antiinflamatórios, fatores estes também implicados no desencadeamento das lesões vasculares<sup>8</sup>.

**1 - Deposição de imunocomplexos circulantes:** Em analogia ao descrito classicamente em animais de experimentação<sup>11</sup>, o mecanismo da lesão tecidual causada por ICC é considerado similar ao da doença do soro. Neste modelo, imunocomplexos solúveis são formados em excesso de antígeno e depositados na parede vascular em áreas de permeabilidade aumentada, decorrente da ação de aminas vasoativas e leucotrienos liberados por plaquetas ou mastócitos através de mecanismos mediados por IgE. Após deposição dos complexos, vários componentes do sistema complemento são ativados, particularmente o C5a, que é fortemente quimiotático para neutrófilos. Estas células infiltram a parede do vaso no local da deposição dos imunocomplexos e liberam suas enzimas citoplasmáticas, tais como colagenase e elastase, que lesam diretamente a parede vascular. À medida que o processo torna-se subagudo ou crônico, o infiltrado inflamatório passa a ser constituído predominantemente por células mononucleares. Finalmente, podem ocorrer trombose, oclusão da luz vascular e hemorragia, seguidas por alterações isquêmicas teciduais.

Estes mecanismos provavelmente ocorrem em pacientes com vasculites alérgicas ou leucocitoclásticas, observadas em pacientes com infecções virais, crioglobulinemia, púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatóide (AR)<sup>4,10,12</sup>. Dados favoráveis a esta hipótese são fornecidos: a) pelas semelhanças entre as alterações histopatológicas observadas experimentalmente e em pacientes portadores daquelas doenças; b) pela presença de depósitos vasculares de imunoglobulinas, antígenos (em poucas ocasiões) e componentes do sistema complemento, ao lado de altos níveis de ICC e hipo-complementemia<sup>13,14</sup>.

No entanto, nem todos os pacientes que apresentam ICC desenvolvem vasculites, havendo numerosos fatores que podem contribuir para o desencadeamento do processo inflamatório, como: concentração e tamanho do imuno complexo (IC); capacidade de ativação do sistema complemento; propriedades do antígeno envolvido; solubilização do IC pelo sistema complemento; saturação do sistema fagocítico-mononuclear do hospedeiro; condições hemodinâmicas que favoreçam a deposição do IC<sup>9</sup>.

**2 - Lesão vascular mediada por anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).** Uma das mais intrigantes descobertas no campo das vasculites foi o reconhecimento da associação entre diversas síndromes vasculíticas e anticorpos ANCA circulantes, dirigidos contra proteínas presentes no interior de grânulos do citoplasma de

quase sempre positiva, podendo ocorrer tanto o padrão citoplasmático quanto o padrão perinuclear (ANCA- p), com especificidade antigênica para a mieloperoxidase.

Na **síndrome de Churg-Strauss**, o envolvimento respiratório ocorre em 100 % dos casos, manifestando-se por asma acompanhada de eosinofilia. Outros sintomas importantes são de natureza neurológica (polineurites), cutânea (úlceras necrotizantes) e cardíaca (arritmias, angina e infarto do miocárdio)<sup>27</sup>. O Colégio Americano de Reumatologia propôs seis critérios para o diagnóstico da arterite de Churg-Strauss<sup>34</sup>; a presença de quatro ou mais destes critérios fornece uma sensibilidade diagnóstica de 85% e uma especificidade de 99,7 %:

- presença de asma
- eosinofilia > de 10 % na contagem leucocitária diferencial
- mononeuropatia ou polineuropatia
- opacidades pulmonares migratórias ou transitórias
- sinusopatia
- biópsia com acúmulo de eosinófilos em áreas extravasculares

A determinação do ANCA pode ser positiva em 60 a 75 % dos casos, geralmente apresentando o padrão perinuclear (ANCA p) à imunofluorescência, com especificidade antigênica para a mieloperoxidase.

**Vasculites de hipersensibilidade (pequenos vasos): púrpura de Henoch-Schonlein, crioglobulinemia mista, vasculite leucocitoclástica cutânea isolada ou secundária a doenças do tecido conectivo.** Trata-se de um grupo heterogêneo de doenças que acomete principalmente as vênulas do território pós-capilar e que tem em comum um quadro de vasculite cutânea que, de modo característico, se manifesta por púrpura palpável<sup>12,35,36</sup>. A biópsia desta lesão revela infiltrado inflamatório com fragmentação de neutrófilos na parede vascular, denominada **vasculite leucocitoclástica**. A púrpura cutânea, por sua vez, é um achado incomum na granulomatose de Wegener e na poliarterite nodosa, exceto nos pacientes que têm as chamadas síndromes de superposição ("overlap"). O Colégio Americano de Reumatologia definiu os seguintes critérios para a classificação de vasculite de hipersensibilidade<sup>34</sup> em pacientes com esta suspeita diagnóstica:

- púrpura palpável
- exantema maculopapular
- relação temporal com uso de droga
- biópsia de pele com vasculite leucocitoclástica

Uma classificação alternativa tem sido proposta para este grupo, levando-se em conta a presença ou ausência de envolvimento visceral sistêmico. Desta forma, pacientes com púrpura cutânea isolada seriam portadores de **vasculite leucocito-clástica propriamente dita**, invariavelmente associada a fenômenos de hipersensibilidade a drogas e, mais raramente, a infecções. Nas demais situações, a

neutrófilos e monócitos<sup>15</sup>. De acordo com os antígenos envolvidos, os anticorpos ANCA têm sido classificados em duas categorias principais: a) ANCA citoplasmático (ANCA c), referente ao padrão citoplasmático granular e difuso observado à microscopia de imunofluorescência quando o anticorpo sérico liga-se a uma proteinase neutra de 29 Kda (proteinase - 3, PR 3); b) ANCA perinuclear (ANCA p), referente a um padrão de localização principalmente perinuclear ou nuclear e tendo como alvo antigênico a enzima mieloperoxidase (MPO). Outros constituintes dos grânulos dos neutrófilos, como a elastase, a catepsina G, a lactoferrina e a lisozima também podem ser reconhecidas pelos anticorpos ANCA. O padrão ANCA c apresenta sensibilidade e especificidade notáveis (acima de 90%) para a granulomatose de Wegener típica com glomerulonefrite ativa, enquanto o ANCA p encontra-se presente em percentual variável de pacientes com poliarterite nodosa, poliangeíte microscópica, glomerulonefrite crescêntica necrotizante, síndrome de Churg-Strauss e síndrome de Goodpasture<sup>16</sup>.

Ainda não está esclarecido porque pacientes com estas síndromes vasculíticas desenvolvem anticorpos ANCA, uma vez que eles estão ausentes em outras doenças inflamatórias. No entanto, as fortes associações observadas entre ANCA c e a granulomatose de Wegener, assim como entre ANCA p e a poliangeíte microscópica e a glomerulonefrite crescêntica necrotizante, levaram à hipótese de que os anticorpos ANCA estejam diretamente envolvidos na patogênese da inflamação e da lesão vascular .

Há um número crescente de observações *in vitro* sugestivas da participação dos anticorpos ANCA na patogênese das vasculites. Quando os neutrófilos estão em estado de repouso, as enzimas PR 3 e MPO permanecem no interior dos grânulos intracitoplasmáticos, aparentemente inacessíveis aos anticorpos séricos; entretanto, quando as células são estimuladas por citocinas, tais como TNF-a e IL-8, as enzimas são transportadas para a membrana celular, onde podem interagir com os anticorpos ANCA séricos. Esta ligação promove diversos efeitos coestimuladores que influenciam a função neutrofílica, como a degranulação e o aumento do "burst" respiratório, desencadeando a produção de espécies reativas do oxigênio, que podem causar o dano tecidual<sup>17,18</sup>.

As células endoteliais também podem apresentar a enzima PR 3 na superfície da membrana após sensibilização com TNF-a , IL-1 e INF-g , o que as torna mais susceptíveis à interação com anticorpos ANCA. Ainda não está esclarecido se a PR3 é sintetizada pela célula endotelial<sup>19, 20</sup> ou se é derivada de neutrófilos, estando apenas ligada à membrana do endotélio vascular<sup>21</sup>. Seja qual for o caso, a interação ANCA-PR 3 pode aumentar a expressão das moléculas de adesão Eselectina, ICAM-1 e VCAM-1 e desencadear a produção de IL-8 pelas células endoteliais através de mecanismos ainda desconhecidos. Através de sua atividade quimiotáctica, a IL-8 pode levar a um recrutamento adicional de leucócitos, aumentando o processo inflamatório e a injúria tecidual, possivelmente por citotoxicidade mediada por

púrpura palpável associada a manifestações sistêmicas, definiria as demais entidades conhecidas: a **púrpura de Henoch-Schonlein** (com dor abdominal, artralguas, hematúria e deposição de IgA na pele e no glomérulo renal) e a **crioglobulinemia mista** (*livedo reticularis*, alterações renais, crioglobulinas circulantes, hipocomplementemia e depósitos de imunocomplexos em tecidos). Em doenças do tecido conectivo, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatóide, pode ocorrer um quadro de vasculite de hipersensibilidade secundário, cujo diagnóstico é relativamente fácil, no contexto do quadro clínico e das alterações imunológicas subjacentes.

### Diagnóstico diferencial das vasculites

Numerosas doenças apresentam-se com sintomas e sinais que mimetizam o quadro clínico das vasculites. Dentre estas, as mais comuns pertencem ao grupo das doenças do tecido conectivo, como o lúpus eritematoso sistêmico. Outras entidades devem ser lembradas e prontamente identificadas, uma vez que as condutas terapêuticas podem ser muito diferentes dos esquemas imunos-supressivos adotados para as vasculites sistêmicas primárias:

- Endocardite infecciosa
- Outras infecções com púrpura
- Doença ateroembólica
- Síndrome hemolítico-urêmica
- Síndrome de Goodpasture
- Outras associações pulmão-rim

O diagnóstico definitivo das vasculites envolve todo um processo de valorização da história clínica, dos antecedentes de infecções e uso de drogas, e do exame físico acurado, onde certos achados, como a púrpura palpável e a moneurite multiplex são altamente sugestivos de processo vasculítico. A maioria dos testes laboratoriais não são específicos e apenas auxiliam na documentação das disfunções orgânicas (ex: hemograma, hemossedimentação, creatinina sérica, urinálise, testes de função hepática e pulmonar, enzimas musculares, etc). Testes laboratoriais mais específicos incluem: complemento sérico (reduzido na crioglobulinemia e no lúpus eritematoso sistêmico), determinação do ANCA (positivo em vasculites de pequenos vasos), do anti-DNA (positivo no LES), sorologia para vírus B e C, pesquisa de crioglobulinas e arteriografia, que pode demonstrar a presença de microaneurismas na poliarterite nodosa e de alterações estenóticas da aorta e grandes vasos na arterite de Takayasu.

A biópsia do tecido clinicamente envolvido é essencial para o diagnóstico de vasculite. Uma biópsia realizada "às cegas" tem baixíssima probabilidade de levar a qualquer informação útil para o paciente, devendo ser evitada. O fragmento obtido na biópsia deverá ser processado para microscopia ótica, para imunofluorescência e, em situações especiais, para imunohistoquímica, com a finalidade de detectar material antigênico e documentar a expressão de mediadores da inflamação no tecido comprometido.

### Tratamento

complemento ou mediada por células e dependente de anticorpos.

Finalmente, tem sido aventada a hipótese de que a PR 3 seja alvo de uma resposta imune mediada por linfócitos T, uma vez que infiltrados desta população linfocitária são proeminentes em amostras de tecidos obtidos de pacientes com granulomatose de Wegener. É possível que a PR 3 liberada durante a ativação de neutrófilos ligue-se a componentes aniônicos da membrana basal celular, onde seria reconhecida por linfócitos T específicos<sup>18</sup>.

Cabe lembrar que os processos de translocação e liberação enzimática constituem parte da resposta fisiológica dos neutrófilos a mediadores inflamatórios. Realmente, PR3 circulante tem sido detectada não apenas na granulomatose de Wegener, como também no LES, na poliarterite nodosa, na insuficiência renal secundárias a outras doenças e, até mesmo, em indivíduos sãos, embora em baixas concentrações. No entanto, apesar do atrativo dos dados clínicos e experimentais, não há evidências conclusivas de que os anticorpos ANCA estejam diretamente envolvidos na patogênese das síndromes vasculíticas, constituindo na realidade apenas epifenômenos<sup>9,18</sup>.

**3 - Anticorpos anticélulas endoteliais.** Anticorpos dirigidos contra componentes antigênicos presentes na superfície de células endoteliais têm sido fortemente implicados na patogênese das vasculites. Cerca de 60% dos pacientes com doença de Kawasaki, um tipo de vasculite que afeta principalmente crianças, apresentam anticorpos circulantes IgM contra células endoteliais. Estes anticorpos desencadeiam lise de células endoteliais em cultura mediada por complemento somente após estímulo com IL-1 ou TNF, que são capazes de induzir a expressão de antígenos na superfície celular. No entanto, ainda não foi comprovado se estes anticorpos constituem apenas epifenômenos ou se são capazes de iniciar e perpetuar processos inflamatórios vasculares<sup>8,9</sup>.

**4 - Anticorpos contra antígenos plantados.** Os anticorpos relevantes para a lesão vascular não necessitam, obrigatoriamente, ligar-se à superfície de células endoteliais. A interação pode ocorrer com antígenos plantados na parede vascular, levando à formação de imunocomplexos *in situ* e conseqüente ativação do sistema complemento.

Anticorpos capazes de ligar-se a imunocomplexos (ex: fator reumatóide e anti-C1q) ou a constituintes celulares (ex: anti-DNA ou ANCA) são capazes de ligar-se também a antígenos já plantados na parede vascular, tendo sido observado que o título destes anticorpos podem relacionar-se à atividade clínica do processo vasculítico<sup>9,22</sup>.

**5 - Reatividade de células T contra a parede vascular.** Outros mecanismos imunopatogênicos podem estar envolvidos na injúria tecidual, sendo mais proeminentes aqueles presentes nas síndromes vasculíticas caracterizadas por um processo inflamatório granulomatoso intra e perivascular. Embora os imunocomplexos *per se* possam também desencadear a formação de granulomas, este tipo

O tratamento das diferentes formas de vasculites deve ser realizado de acordo com a natureza e a severidade do quadro clínico<sup>4,5</sup>. Nas vasculites cutâneas isoladas, de hipersensibilidade, a suspensão da droga suspeita freqüentemente leva a remissão do quadro, sendo necessário, por vezes, a administração de antihistamínicos para alívio do prurido. Corticosteroides por um curto período podem ser necessários nos casos mais severos. Quando a vasculite cutânea for prolongada e não estiver associada a qualquer causa detectável, drogas antiinflamatórias não-esteroides podem ser tentadas, tais como colchicina<sup>37</sup> e dapsona<sup>38</sup>, antes de se introduzir uma terapêutica mais agressiva com glicocorticoides em doses elevadas e agentes citostáticos. Na vasculite cutânea da púrpura de Henoch-Schonlein o tratamento é conservador, sendo esta entidade habitualmente resistente à corticoterapia. Os pacientes portadores de vasculites sistêmicas necessitam, habitualmente, de tratamento mais agressivo e prolongado. Na arterite temporal, ou de células gigantes, é obrigatória a introdução de corticosteroides o que, na maioria dos casos, induz a remissão e até a retirada desta droga, no seguimento a longo prazo; alguns pacientes, entretanto, necessitam manter um tratamento prolongado com doses baixas de prednisona.

Nas demais situações, de um modo geral, as vasculites sistêmicas necessitam a administração de terapêutica combinada, de corticosteroides com drogas citotóxicas, sendo mais freqüente o uso da ciclofosfamida. Tendo por exemplo a granulomatose de Wegener<sup>39</sup>, na fase de indução do tratamento, quando a doença está na sua atividade máxima, pode-se administrar inicialmente a metilprednisolona (15 mg/kg/dia) sob a forma de pulsos endovenosos durante três dias, seguindo-se o emprego de prednisona oral (1 mg/kg/dia) durante quatro a oito semanas, com redução progressiva da dose até sua retirada em quatro meses, uma vez ocorrida a remissão do quadro de vasculite. Concomitante com o início do corticoide, prescreve-se a ciclofosfamida oral (2mg/kg/dia) ou endovenosa, sob forma de pulsos cada três ou quatro semanas (0,75 g/m<sup>2</sup> de área corporal). Tendo em vista o caráter altamente recidivante desta doença, recomenda-se tratamento de manutenção com imunossuppressores, no mínimo por um período de 12 meses, após ser obtida a remissão. Nesta fase, deve-se optar pelo esquema mais eficiente e menos tóxico. As alternativas possíveis seriam: ciclofosfamida por via endovenosa mensal, clorambucil em dose baixa, azatioprina, methotrexate ou ciclosporina. A indicação de plasmaferese está reservada aos casos mais severos de insuficiência respiratória por alveolite hemorrágica. A utilização de gama-globulina endovenosa em altas doses (0,4 mg/kg) tem sido proposta nas situações de resistência ao esquema imunossupressor convencional, porém não existem estudos conclusivos sobre este procedimento. Com o objetivo de reduzir as recidivas das vasculites, desencadeadas por infecções do trato respiratório, recomenda-se a administração diária de doses baixas trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente na granulomatose de Wegener e na poliangeite microscópica.

de reação inflamatória envolve a participação de células T, macrófagos e citocinas comumente associadas às respostas de hipersensibilidade tardia.

Neste contexto, estudos imunopatológicos têm demonstrado que em diversas síndromes vasculísticas o infiltrado inflamatório é composto predominantemente por linfócitos T ativado e macrófagos. Como exemplos são citadas a poliarterite nodosa, a doença de Kawasaki, a doença de Takayasu, a granulomatose de Wegener e a arterite (temporal) gigante<sup>8,23</sup>.

Os mecanismos através dos quais os linfócitos T são ativados para produzirem a injúria tecidual são heterogêneos e variam entre as diferentes síndromes vasculísticas. Um dos mecanismos implicados baseia-se no fato de que as células vasculares endoteliais humanas podem expressar antígenos HLA classe II após ativação por algumas citocinas (ex: IFN- $\gamma$ ), passando a atuar na reação imunológica como células apresentadoras de antígenos para linfócitos TCD4+, à semelhança dos macrófagos. As células endoteliais podem secretar IL-1, capaz de ativar linfócitos T, iniciando ou propagando processos inflamatórios *in situ* na parede de vasos sanguíneos. Adicionalmente, IL-1 e TNF- $\alpha$  são indutores potentes da expressão de moléculas de adesão na superfície do endotélio (ex: E-selectina e VCAM-1), que podem aumentar a adesão de leucócitos na parede vascular<sup>23</sup>.

Corroborando esta hipótese, é interessante notar que linfócitos T circulantes obtidos de pacientes com granulomatose de Wegener, mas não de indivíduos normais, proliferam em resposta à PR 3 e outras proteínas citoplasmáticas, enquanto os níveis séricos do receptor solúvel de IL-2 (marcador da ativação de linfócitos T) correlacionam-se com a atividade da doença<sup>24</sup>. Entretanto, ainda não foi esclarecido como as células T estão envolvidas na produção do ANCA e na formação de granulomas destrutivos.

**6 - Falhas na regulação da atividade antiinflamatória das células endoteliais.** O endotélio vascular, facilitador fisiológico do desenvolvimento de processos inflamatórios voltados para a defesa do hospedeiro, pode transformar-se em alvo das lesões teciduais nas síndromes vasculísticas. As células endoteliais apresentam uma série de propriedades anticoagulantes, antiplaquetárias e antifibrinolíticas, que mantêm a integridade das células sanguíneas, ao lado de propriedades antiinflamatórias como a produção de inibidores da aderência e quimiotaxia de neutrófilos<sup>25</sup>.

Independentemente dos agentes etiológicos ou dos mecanismos patogênicos envolvidos, está bem estabelecido que a inflamação tecidual depende de interações dinâmicas entre leucócitos, células endoteliais e proteínas da matriz extracelular. Entretanto, a expressão persistente de ligantes das células endoteliais (ICAM-1 e VCAM-1) ou a ativação aumentada de integrinas leucocitárias têm sido observadas em diversas doenças inflamatórias crônicas, contribuindo para o recrutamento contínuo de leucócitos nos tecidos

A monitorização clínica e laboratorial<sup>4,39</sup> deve ser obrigatória e prolongada, no mínimo por dois a três anos. Os sintomas e sinais de recidivas costumam ser inespecíficos, sendo de fácil detecção: febre, artralgias e mialgias, cefaleia, lesões cutâneas. Outros sintomas, entretanto, são de identificação mais difícil, como aqueles relacionados a isquemia mesentérica, na poliarterite nodosa. Os testes laboratoriais mais utilizados são as chamadas reações de fase aguda do soro, destacando-se a velocidade de hemossedimentação e a proteína Creativa, ambos inespecíficos. Em pacientes com GW ou poliangeíte microscópica, a determinação seriada do ANCA pode auxiliar no seguimento, uma vez que sua negatificação persistente geralmente coincide com remissões clínicas prolongadas, com baixa probabilidade de recidivas. Por outro lado, o ANCA pode persistir positivo em pacientes que estão em franca remissão e que não necessitam de tratamento imunossupressor. Nestes casos, o parâmetro mais importante será, evidentemente, a avaliação clínica criteriosa e constante.

**Tabela 1: Mecanismos imunológicos da lesão vascular**

- Deposição de imunocomplexos circulantes
- Lesão vascular mediada por anticorpos ANCA
- Anticorpos anticélulas endoteliais.
- Anticorpos contra antígenos plantados.
- Reatividade de células T contra a parede vascular.
- Falha na regulação da atividade antiinflamatória do endotélio vascular.

**Tabela 2: Classificação das vasculites, segundo a Conferência de Chapel Hill, 1993**

<b>Vasculites de grandes vasos</b>	- Arterite de células gigantes - Arterite de Takayasu
<b>Vasculites de vasos de médio calibre</b>	- Poliarterite nodosa clássica - Doença de Kawasaki
<b>Vasculites de pequenos vasos</b>	- Granulomatose de Wegener - Poliangeíte microscópica - Arterite de Churg-Strauss - Púrpura de Henoch-Schonlein - Vasculite da crioglobulinemia

envolvidos.

Embora informações específicas sejam escassas, as interações mediadas por moléculas de adesão parecem ser fundamentais para o desenvolvimento dos processos inflamatórios vasculares. É evidente que os diversos mecanismos patogênicos, anteriormente abordados, podem também envolver alterações funcionais ou o aumento da expressão das moléculas de adesão. Adicionalmente, citocinas indutoras, produzidas por linfócitos ativados e macrófagos durante respostas imunológicas específicas, podem ser detectadas em lesões vasculíticas coexistindo com o aumento da expressão das moléculas de adesão em células endoteliais.

## Etiologia

O estudo das síndromes vasculíticas representa um grande desafio. Tendo em vista a relativa raridade destas doenças e as dificuldades no estabelecimento diagnóstico, a maioria dos trabalhos epidemiológicos caracteriza-se por seu caráter predominantemente descritivo ou relacionado ao tratamento, havendo poucos ensaios analíticos prospectivos. Com raras exceções, os agentes etiológicos não têm sido identificados na maioria das vasculites, sendo que até hoje os principais estímulos antigênicos presumivelmente implicados na etiopatogênese das várias doenças são: a) vírus da hepatite B, identificado em imunocomplexos circulantes ou depositados em tecidos de paciente com poliarterite nodosa<sup>26</sup>; b) vírus da hepatite C, associado à crioglobulinemia mista essencial<sup>4</sup>; c) infecção pelo parvovírus B 19 em algumas vasculites, como a granulomatose de Wegener<sup>27</sup>, poliarterite nodosa<sup>26</sup> e doença de Kawasaki<sup>28</sup>; d) drogas<sup>10,29</sup>, microorganismos<sup>30</sup> e proteínas endógenas ou exógenas nas vasculites de hipersensibilidade<sup>4,12</sup>.

Também não está estabelecido porque alguns indivíduos desenvolvem vasculites em resposta a certos estímulos antigênicos, enquanto outros permanecem assintomáticos. É possível que diversos fatores estejam envolvidos na expressão da doença, incluindo a predisposição genética e as falhas na regulação de mecanismos imunológicos que participam da resposta a determinados antígenos.

## Classificação

Diferentes critérios têm sido propostos para a classificação das vasculites: clínicos, anatomopatológicos e etiopatogênicos. Com a finalidade de solucionar os problemas de nomenclatura, uma comissão internacional de clínicos e patologistas se reuniu em Chapel Hill (Carolina do Norte, Estados Unidos) e conseguiu, por consenso, chegar a um acordo sobre a nomenclatura e classificação das vasculites sistêmicas. Esta classificação (tabela 2) baseia-se no calibre dos vasos comprometidos e se diferencia de muitas outras já propostas, que geralmente davam ênfase a critérios anatomopatológicos<sup>31</sup>.

**Vasculites de grandes vasos: arterite de Takayasu e arterite temporal ou de células gigantes.** Neste grupo de

## - Vasculite leucocitoclástica cutânea

## Referências Bibliográficas

1. Cid MC - New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8: 1-11.
2. Cotch MF, Rao JK - New insights into the epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8: 19-25.
3. Michet CJ - Epidemiology of Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 261-268.
4. Gaskin G, Pusey CD - Systemic vasculitis. In Davison AM, Cameron JW, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. eds - *Oxford Clinical Nephrology - 2nd ed.* New York: Oxford University Press; 1998. p. 877-903.
5. Langford CA - Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997; 9:41-45.
6. Lie JT - Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:269-292.
7. Stanson AW - Roentgenographic findings in major vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 293-308.
8. Miller WL, Burnett JR JC - Blood vessel physiology and pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:251-260.
9. van der Woude FJ, van Es LA - Pathogenesis of angitis. In Davison AM, Cameron JW, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. eds - *Oxford Clinical Nephrology - 2nd ed.* New York: Oxford University Press; 1998. p. 845-858.
10. Calabrese LH, Duna GF. Drug - induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8:36-40.
11. Cochran CG, Dixon, FJ. - Antigen-antibody complex induced disease. In Miescher PA, Müller-Eberhard HJ, ed. *Textbook of Immunopathology, 2nd ed* New York, Grune & Stratton; 1976.p.137-56.
12. Gibson LE, Daniel Su WP - Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:309-324.
13. Exley AR, Bacon PA - Clinical disease activity in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8:12-18.
14. Stites DP, Channing Rodgers, Folds JD, Schmitz J - Clinical laboratory methods for detection of antigens & antibodies In Stites DP, Terr AI, Parslow TG. eds. - *Medical Immunology, 9th ed.* Stamford, Connecticut, Appleton & Lange, 1997 p. 211-253.
15. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB - Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285:606.
16. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW - Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46:1-15.
17. Jennette JC, Falk RJ - Pathogenic potential of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Lab Invest* 1994; 70:135-137.
18. Jennette JC, Falk RJ - Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:16-20.
19. Mayet WJ, Csernok E, Szymkowiak C, Gross WL, Meyer zum Buschenfelde KH - Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies in Wegener's disease. *Blood* 1993; 82:1221-1229.
20. Mayet WJ, Schwarting A, Meyer zum Buschenfelde KH - Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (C-ANCA) on human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1994; 97:458.
21. Braun MG, Csernok E, Gross WL, Muller-Hermelink HK - Proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies circulating in Wegener's granulomatosis: immunolocalization in normal and pathologic tissues. *Am J Pathol* 1991; 139: 831-838.
22. Siegert CEH, Daha MR, Tseng CMES, Coremans IEM, van Es LA, Breedveld FC - Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 851-856.
23. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S - Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; ii: 425-429.
24. Hagen C, Ballieux, BEPS, van Es LA - Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenic consequences. *Blood* 1993; 81: 1996-2002.
25. Albeda SM, Wayne Smith C, Ward PA - Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994; 8: 504-512.
26. Conn DC - Polyarteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 341-362.
27. Specks U, DeRemee RA - Granulomatous Vasculitis: Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:376-398.
28. Wortmann DW, Nelson AM - Kawasaki syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:363-376.
29. Roujeau JC, Stern RS - Severe adverse cutaneous reactions to drugs.

vasculites estão acometidas as grandes artérias, como a aorta e seus ramos na arterite de Takayasu<sup>32</sup>, e a artéria temporal, no caso da arterite de células gigantes<sup>33</sup>. Do ponto de vista histológico, ocorre caracteristicamente um infiltrado da parede vascular do tipo linfomonocitário, com formação de granulomas e presença de células gigantes. Em estágios avançados de cicatrização do processo inflamatório, podem ocorrer retrações e estenoses arteriais por fibrose da camada média e da íntima. As manifestações clínicas decorrentes destas lesões consistem em alterações isquêmicas no território dos ramos principais da aorta torácica e/ou abdominal. Na **arterite temporal** ou de células gigantes, a inflamação vascular acomete principalmente os ramos cranianos das artérias que se originam da crossa aórtica, causando sintomas de cefaléia, distúrbios visuais e isquemia cerebral. Em ambas as patologias deste grupo, não estão comprometidas as artérias de pequeno calibre e capilares, assim como também a sorologia é negativa para anticorpos ANCA.

**Vasculites de vasos de médio calibre: poliarterite nodosa clássica e doença de Kawasaki.** O quadro clínico característico da **poliarterite nodosa clássica (PAN)**<sup>26</sup> corresponde habitualmente ao território afetado pelo processo inflamatório. De um modo geral, a doença se inicia com sintomas constitucionais, tais como, febre, mal estar geral, emagrecimento, mialgias e artralguas. A neuropatia periférica está presente em mais de 70% dos casos de PAN, sob a forma de mononeurite, ou de polineurite sensitivo-motora. A manifestação cutânea é bastante freqüente, seguindo-se sintomas intestinais decorrentes de isquemia mesentérica, dor testicular, hipertensão, alterações da função renal e menos comumente, manifestações hepáticas, coronarianas e neurológicas. O Colégio Americano de Reumatologia (CAR) estabeleceu dez critérios para o diagnóstico de PAN<sup>34</sup>; na presença de três destes critérios, o diagnóstico pode ser proposto, com uma sensibilidade de 82% e uma especificidade de 87%:

- perda de peso acima de 4 kg
- *livedo reticularis*
- dor ou hipersensibilidade testicular
- mialgias, astenia ou polineuropatia
- mononeuropatia ou polineuropatia
- elevação recente da pressão diastólica acima de 90 mmHg
- elevação da creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl
- sorologia positiva para o vírus da hepatite B
- presença de microaneurismas em arteriografia
- biópsia arterial com infiltrado contendo neutrófilos

- N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1284.
30. Lie, JT. Vasculitis associated with infectious agents. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8: 26-29.
  31. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al - Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
  32. Hall S, Buchbinder R - Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 411-423.
  33. Hunder GG - Giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 399-410.
  34. Hunder GG, Arend WP, Block DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065.
  35. Jennette JC, Falk RJ - Small vessels vasculitis. *New Engl J Med* 1997; 337:1512
  36. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH - Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: A comparison between the two disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721.
  37. Sais G, Vidaller A, Jucgla A - Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1399.
  38. Nurnberg W, Grabbe J, Czarnetzki, BM - Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifyline. *Acta Dermatovenereologica* 1995; 75: 54.
  39. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG - Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's granulomatosis classification Criteria cohort. *Am J Med* 1996; 101: 129.

Endereço para correspondência:

Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina/USP

Av.Eneas Carvalho Aguiar 155, 8o andar

Telefax:(011) 3069-6225



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000