9 VASCULITE – CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Jaquelina Sonoe Ota
Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP/EPM
Rimarcs Gomes Ferreira
Professor Adjunto Doutor do Departamento de Patologia da UNIFES/EPM e Professor Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro
Carlos Alberto de Castro Pereira
Doutor em Pneumologia e Coordenador dos Ambulatórios de Doenças Intersticiais da UNIFESP/EPM e HSPE-FMO/SP

A vasculite é definida como um processo inflamatório infiltrativo e destrutivo da parede dos vasos, associado à necrose do tecido adjacente, seja por isquemia ou pelos mesmos mecanismos que afetam os vasos.

Ela pode ocorrer como um processo primário ou ser secundária a outra doença.

As vasculites podem comprometer vários órgãos e sistemas, mas o pulmão é freqüentemente envolvido pois: (1) apresenta um extenso leito vascular, (2) pela facilidade de distribuição dos antígenos através do trato respiratório e (3) pela presença de várias células vasoativas.[1] As vasculites pulmonares geralmente estão associadas a vasculites sistêmicas primárias, doenças do colágeno ou a doenças pulmonares granulomatosas.

Geralmente as vasculites apresentam curso clínico grave e algumas vezes fatal, sendo de fundamental importância o seu diagnóstico e tratamento precoce. O envolvimento pulmonar é heterogêneo podendo manifestar evolução clínica indolente ou rapidamente progressiva.

CLASSIFICAÇÃO

Liebow, em 1973, foi o primeiro a classificar as doenças granulomatosas pulmonares associadas a angeíte, baseando-se nas alterações histológicas, extensão e história natural, em 5 tipos : (1) granulomatose de Wegener clássica, (2) granulomatose de Wegener limitada, (3) granulomatose linfomatóide, (4) angeíte e granulomatose necrotizante sarcóide e (5) granulomatose broncocêntrica. Na ocasião já aventava a hipótese da associação de mecanismos imunológicos, fatores genéticos, drogas, agentes químicos ou infecção viral envolvidos na patogenia das vasculites. [2]

Várias outras classificações foram propostas, com uma interessante análise crítica realizada por Lie, em 1994, em editorial entitulado: " *Nomenclature and Classification of Vasculitis: Plus Ça Change, Plus C'est La Même Chose"*. O autor relembra o primeiro exemplo de vasculite, a aortite sifílitica, descrita em 1815 e faz uma avaliação das várias classificações subseqüentes, até a última proposta por Jennette e cols. no *Chapel Hill Consensus Conference* em 1994. Ainda não existe uma classificação de consenso, mas algumas particularidades de cada uma são bastante didáticas e práticas, facilitando a avaliação quando houver a suspeita de vasculite. Lie propôs em 1987, uma classificação, onde basicamente dividiu as vasculites em infecciosas e não infecciosas. As não infecciosas foram divididas de acordo com o tamanho do vaso predominantemente comprometido (Tabela 1). [3]

Travis e Koss, em 1994, entre outros aspectos, valorizaram a freqüência do comprometimento pulmonar nas diferentes vasculites, divindindo-as em : (1) idiopáticas com envolvimento pulmonar comum, (2) idiopática com envolvimento pulmonar raro, (3) associadas a vasculites sistêmicas,(4) capilarite pulmonar com hemorragia alveolar, (5) secundária ou vasculite

Tabela 1
Vasculites – Classificação, Lie 1986-1991

Angeíte infecciosa
Angeíte não infecciosa

A . Envolvimento de vasos sanguíneos de grande, médio e pequeno calibre

1. Arterite de Takayasu
2. Arterite de células gigantes (granulomatosa)
   - Arterite temporal
   - Angeíte granulomatosa disseminada
   - Angeíte primária de sistema nervoso central
3. Aortite – relacionada a doença do tecido conjuntivo

B. Envolvimento predominante de vasos de médio e pequeno calibre

1. Tromboangeíte obliterante (Doença de Buerger)
2. Poliarterite nodosa (PAN)
   - PAN clássica
   - PAN microscópica
   - PAN infantil (Doença de Kawasaki)
3. Angeíte e granulomatose alérgica
   - Granulomatose de Wegener
   - Síndrome de Churg-Strauss
4. Vasculites associadas a doenças do tecido conjuntivo e outras doenças sistêmicas

C. Envolvimento predominante de pequenos vasos sanguíneos
(angeíte de hipersensibilidade e vasculite leucocitoclástica)

1. Doença do soro ou angeíte de hipersensibilidade (drogas)
2. Púrpura de Henoch-Schönlein
3. Crioglobulinemia essencial
4. Vasculite urticarial – hipocomplemento
5. Vasculite associada a neoplasias

localizada e (6) doenças linfoproliferativas com envolvimento vascular. (Tabela 2) [4]

As classificações mais recentes não consideram como vasculite a granulomatose linfomatóide, atualmente aceita como uma doença linfoproliferativa; a granulomatose sarcóide necrotizante reconhecida como uma variante da sarcoidose [5] e a granulomatose broncocêntrica que apesar de mostrar áreas de vasculite, faz parte do espectro da aspergilose broncopulmonar alérgica. [6]

Em 1994 o *Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis*, com o objetivo de padronizar a nomenclatura, propôs uma nova classificação para as vasculites sistêmicas, baseada no tamanho dos vasos comprometidos, enfatizando também a associação de algumas doenças com a presença do auto-anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) , que é atualmente a mais utilizada. (Tabela 3, página 4.) [7,8]

Tabela 2

Vasculites pulmonares – Classificação de Travis e Koss,1994

Vasculites idiopáticas com comprometimento pulmonar freqüente

- Granulomatose de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Granulomatose sarcóide necrotizante
- Síndrome de sobreposição
- Vasculite crioglobulinêmica
- Arterite de Takayasu
- Síndrome de Behçet

Vasculites idiopáticas com comprometimento pulmonar raro

- Poliarterite nodosa
- Poliangeíte microscópica
- Doença de Henoch-Shöenlein
- Vasculite hipocomplemento
- Arterite temporal

Vasculite pulmonar em doenças sistêmicas

- Granulomatose sarcóide necrotizante
- Doenças do tecido conjuntivo
- Doença inflamatória intestinal
- Neoplasias malignas

Capilarite pulmonar com hemorragia alveolar difusa

Vasculite pulmonar secundária ou localizada

- Infecção pulmonar
- Granulomatose broncocêntrica
- Hipertensão pulmonar primária
- Pneumonia eosinofílica crônica
- Granulomatose de células de Langerhans
- Sequestro pulmonar
- Embolia pulmonar
- Lesão pulmonar secundária a drogas ou toxinas
- Lesão pulmonar secundária a radiação
- Transplante pulmonar

Envolvimento pulmonar vascular em doenças linfoproliferativas

- Pseudolinfoma ou pseudotumores
- Lesão imunoproliferativa angiocêntrica
- Linfoma não-Hodgkin
- Linfoma intravascular

DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar a possibilidade diagnóstica de vasculite, quando o paciente apresentar sintomas sistêmicos, associados ao comprometimento de um ou mais órgãos. Geralmente há febre, emagrecimento, astenia, artralgia, dor abdominal, hipertensão arterial, insuficiência renal e alterações neurológicas.

As alterações radiográficas pulmonares mais comuns são: infiltrado pulmonar recorrente, infiltrado alveolar e nódulos pulmonares, com ou sem cavidades. Na presença destes achados o diagnóstico diferencial principalmente se faz com as doenças infecciosas e metástáticas.

A associação com mononeurite múltipla, púrpura palpável ou hematúria é fortemente sugestiva da presença de vasculite.

Para a confirmação diagnóstica, na grande maioria das vezes, é necessária a comprovação histopatológica através de biópsia de amostra representativa do principal órgão comprometido.

A patologia das vasculites pulmonares é complexa e objeto de confusão por várias razões: (1) virtualmente em todas as síndromes de vasculites idiopáticas o diagnóstico requer uma cuidadosa correlação com dados clínicos e laboratoriais e não pode ser baseado apenas nos achados histopatológicos; (2) as manifestações histopatológicas de várias síndromes de vasculites idiopáticas dependem de em que momento no curso da doença a biópsia foi realizada; (3) biópsias pulmonares podem apresentar alterações patológicas atípicas ou inespecíficas , sem critérios morfológicos para diagnóstico definitivo; (4) o diagnóstico diferencial é complexo e inclui doenças sistêmicas raras nas quais poucos patologistas têm experiência; (5) a patogênese é variada e muito pouco conhecida; (6) a inflamação granulomatosa necrotizante é uma característica freqüente das síndromes vasculíticas idiopáticas, cujo aspecto morfológico pode mimetizar doenças infecciosas. Assim, é fundamental distinguir um quadro infeccioso de uma síndrome vasculítica idiopática, a qual pode ser tratada com imunossupressores.

Na suspeita de vasculite, devemos realizar uma avaliação clínica detalhada, desde investigar a possibilidade de toxicidade a drogas, avaliar o comprometimento de órgãos extra-torácicos, principalmente rins,

Tabela 3

Chapel Hill Consensus Conference, 1994

Vasculite de grandes vasos (aorta e seus ramos principais)	
Arterite de Takayasu	Afeta a aorta e seus ramos principais. Geralmente acomete indivíduos com idade menor que 50 anos.
Arterite de células gigantes ou arterite temporal	Arterite granulomatosa da aorta e seus ramos principais Preferência pelos ramos extracranianos da carótida. Geralmente atinge indivíduos com mais de 50 anos de idade Associa-se com polimialgia reumática
Vasculite de vasos de médio calibre (artérias viscerais e seus ramos principais)	
Poliarterite nodosa	Inflamação necrotizante de artérias de calibre pequeno e médio Sem comprometimento renal ou vasculite em arteríolas, capilares ou vênulas
Doença de Kawasaki	Envolve grandes, médios e pequenos vasos, particularmente as coronárias. Geralmente acomete crianças É acompanhada de comprometimento linfonodal e mucocutâneo.
Vasculite de pequenos vasos (pequenas artérias, arteríolas, vênulas e capilares*)*	
Granulomatose de Wegener *	Inflamação granulomatosa envolvendo o trato respiratório Vasculite necrotizante de vasos de pequeno e médio calibre. O comprometimento renal é comum.
Síndrome de Churg-Strauss *	Inflamação granulomatosa rica em eosinófilos envolvendo o trato respiratório e pele. Vasculite necrotizante compromentendo vasos de pequeno e médio calibre. Associação com asma e eosinofilia
Poliangeíte microscópica *	Afeta capilares, vênulas ou arteríolas. Pode haver comprometimento de vasos de pequeno e médio calibre. O comprometimento renal e a capilarite pulmonar são freqüentes.
Púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculite sistêmica caracterizada pela deposição de IgA afetando pequenos vasos. Geralmente compromete a pele, intestino e rim.
Vasculite crioglobulinêmica essencial	Presença de crioglobulinas, com depósito de imunoglobulinas e componentes de complemento na parede de capilares, arteríolas e vênulas. É geralmente secundária a infecção pelo vírus da hepatite C. Comprometimento renal e cutâneo são comuns.
Angeíte cutâne leucocitoclástica	Angeíte cutânea leucocitoclástica isolada, sem vasculite sistêmcia ou glomerulonefrite.

* Fortemente associadas ao auto-anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA)

pele, olhos e sistema nervoso, além de pesquisar as doenças do colágeno.

Com o advento do ANCA (anticorpos contra citoplasma de neutrófilos), descritos inicialmente em 1982 por Davies e cols.[9], passamos a dispor de uma ferramenta importante no diagnóstico e monitorização da atividade das vasculites de pequenos vasos.

ANCA são auto-anticorpos que reagem contra constituintes citoplasmáticos de neutrófilos e monócitos, detectados rotineiramente pela técnica de imunofluorescência indireta em neutrófilos fixados no etanol. Três diferentes padrões podem ser observados : (1) cANCA, padrão citoplasmático granular clássico; (2) pANCA, padrão perinuclear e (3) aANCA, padrão difuso atípico. O cANCA é induzido principalmente pelo antígeno proteinase 3 (PR3), detectado pelo método de ELISA, com especificidade de 80 a 100% e sensibilidade de 28 a 92% para granulomatose de Wegener (GW). O p ANCA contra mieloperoxidase (MPO) é fortemente associado com a poliangeíte microscópica com especificidade de 80% e sensibilidade de 50% . [10,11,12]

A avaliação inicial da amostra de soro de um paciente para pesquisa de ANCA deve ser realizado através da imunofluorescência indireta. Os exames positivos devem então ser avaliados através do método de ELISA para pesquisa de PR3-ANCA e MPO-ANCA. Os resultados obtidos apenas pelo método de imunofluorescência indireta não são específicos para GW ou poliangeíte microscópica. [12]

É importante ressaltar que a especificidade e acurácia do ANCA por imunoflurescência indireta depende muito da experiência do leitor.

São indicações clínicas para pesquisa do ANCA, desde que não haja outras causas evidentes [12] :

1-Glomerulonefrite, principalmente a rapidamente progressiva;

2-Hemorragia pulmonar, principalmente na síndrome reno-pulmonar;

3-Vasculite cutânea associada à manifestações sistêmicas;

4-Nódulos pulmonares múltiplos;

5-Doença destrutiva crônica de vias aéreas superiores;

6-Sinusite ou otite crônica;

7-Estenose subglótica;

8-Mononeurite múltipla ou outra neuropatia periférica;

9-Massa retro-orbital.

Há vários relatos de ANCA falso positivos, relacionados à tuberculose, infecção fúngica, amebíase, HIV, malária, sífilis, leptospirose, endocardite bacteriana subaguda, portanto não é recomendado que o ANCA substitua a biópsia na suspeita de vasculite sistêmica de vasos de pequeno calibre.[10]

O quadro clínico e a avaliação diagnóstica das principais vasculites pulmonares serão abordadas a seguir.

GRANULOMATOSE DE WEGENER

É uma vasculite necrotizante sistêmica não infecciosa que acomete vasos de pequeno e médio calibre (artérias, arteríolas, capilares, veias e vênulas), manifestando-se geralmente com o comprometimento de vias aéreas superiores, pulmões e rins. A etiologia da Granulomatose de Wegener permanece desconhecida, embora estudos recentes sugiram mecanismos imunológicos envolvidos na fisiopatogenia da doença. O prognóstico da doença mudou substancialmente após a instituição do tratamento combinado de corticóide com a ciclofosfamida, estando a morbidade e mortalidade associadas principalmente aos efeitos colaterais das drogas, recaídas da doença ou mesmo ao seu diagnóstico tardio. [13,14,15]

ASPECTOS CLÍNICOS

A prevalência estimada da GW nos Estados Unidos é de 3/100.000 habitantes, sendo igualmente distribuídos entre os sexos, com idade média de 41 anos (9 a 78) e com predomínio na raça branca (97%).

A evolução clínica da doença pode ser indolente, de meses a anos, geralmente com comprometimento apenas das vias aéreas superiores ou rapidamente progressiva e fatal, com comprometimento renal e de vários outros órgãos. Pode apresentar-se sob a forma limitada ao trato respiratório.

A GW pode manifestar febre no início do quadro em 25% dos casos e emagrecimento em 15%. [16]

COMPROMETIMENTO OCULAR

O comprometimento ocular pode ocorrer em 20

a 58% dos pacientes com GW, podendo fazer parte da manifestação inicial em 8 a 16 % dos pacientes. Qualquer compartimento do olho pode ser afetado, apresentando: ceratite, conjuntivite, esclerite, episclerite, obstrução do ducto nasolacrimal, uveíte e até a presença de pseudotumor inflamatório em região retro-orbital levando a compressão do nervo optico e proptose. A presença de pseudotumor retro-orbital caracteriza uma situação de urgência pois pode levar a perda visual, sendo importantes diagnósticos diferenciais as infecções (fungos, micobactérias e parasitas), doenças inflamatórias (sarcoidose) e tumores benignos ou malignos. [11,16]

COMPROMETIMENTO DE VIAS AÉREAS SUPERIORES

O comprometimento das vias aéreas superiores é a manifestação inicial mais comum da GW, acontecendo em 70% dos casos e durante a evolução da doença atingindo até 90 % dos pacientes. [16]

A sinusite crônica, epistaxe ou otite média são manifestações freqüentes, podendo anteceder em meses a anos a forma generalizada da doença. O comprometimento nasal, caracterizado por rinorréia persistente, epistaxe, úlceras de mucosa e perfuração do septo nasal, ocorre em 60 a 80% dos pacientes. Pode haver envolvimento granulomatoso da faringe e cordas vocais levando à rouquidão. O aparelho auditivo é acometido em 30 a 50% dos pacientes .[11]

A confirmação histológica do comprometimento das vias aéreas superiores, com presença de granulomas, necrose e vasculite é baixa, em torno de 16% . Geralmente os achados histológicos são inespecíficos, sendo necessária a biópsia de outro local.[17]

COMPROMETIMENTO DA TRAQUÉIA E BRÔNQUIOS

Cordier e cols. relataram 55% de anormalidades broncoscópicas em 77 pacientes com comprometimento pulmonar, tratando-se principalmente de úlceras traqueobrônquicas.(fig.1) [18] Daum e cols. encontraram lesões traqueobrônquicas em 10 de 27 (37%) de pacientes com GW, sem suspeita clínica inicial de alteração de via aérea.[19] A evolução com estenose de traquéia ou brônquios ocorre em 10 a 30 % dos pacientes, podendo manifestar-se anos após o diagnóstico inicial da doença e na ausência de comprometimento ativo em outros locais.

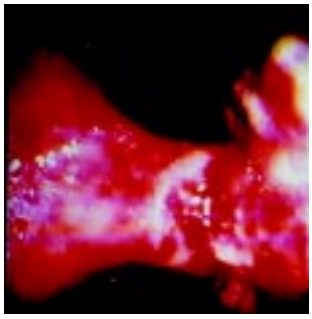

Fig.1 Vista broncoscópica mostrando lesão infiltrativa e exulcerada na carina principal. Granulomatose de Wegener.

COMPROMETIMENTO PULMONAR

O pulmão pode estar acometido em 45 a 90% dos pacientes com GW. Os sintomas mais freqüentes são: tosse, dispnéia e hemoptise. A presença de infiltrado ou nódulos pulmonares à radiografia ou tomografia de tórax em indivíduos assintomáticos respiratórios , com suspeita de GW foi observada em 34% dos casos. [15] O achado radiográfico mais comum é de nódulos pulmonares, únicos ou mútiplos (com ou sem cavidade), mas podemos observar também infiltrado pulmonar recorrente, e consolidações. (fig. 2) Em menor freqüência observa-se o infiltrado alveolar difuso, correspondente a hemorragia alveolar, geralmente associada a alta mortalidade. [18]

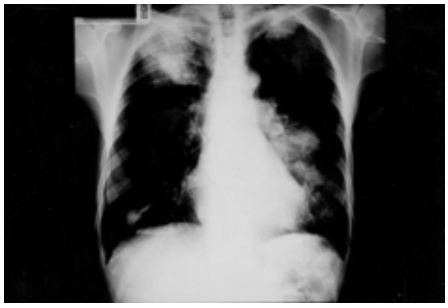

Fig. 2 - Radiografia de tórax em PA mostrando consolidações bilaterais. Granulomatose de Wegener.

A tomografia de tórax acrescenta mais detalhes aos achados radiográficos. As opacidades nodulares geralmente são periféricas, de tamanhos variados, com ou sem cavidades, e geralmente é possível observar relação com o vaso . Outra alteração que sugere um processo de natureza vascular são as opacidades em cunha, periféricas (infarto pulmonar) com infiltrado alveolar em halo .(fig.3) Infiltrado reticular, derrame pleural e linfonodomegalia mediastinal são raros. [20]

A alteração funcio-

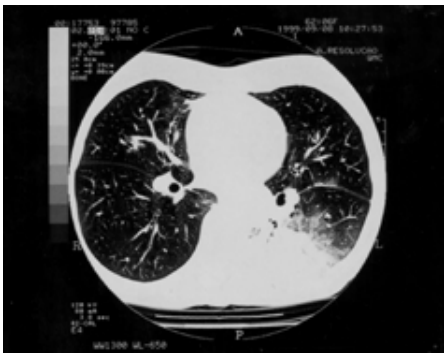

Fig.3 - Tomografia de tórax: consolidação periférica com tênue infiltrado alveolar em halo. Granulomatose de Wegener.

nal mais comum é a obstrução ao fluxo aéreo, geralmente associada a redução da difusão de monóxido de carbono. O padrão obstrutivo pode estar relacionado à obstrução traqueal ou brônquica.[15]

COMPROMETIMENTO RENAL

O envolvimento renal pode estar presente no início do quadro em 11 a 18% dos casos, e em 77 a 85% na evolução da doença. 42% podem evoluir com insuficiência renal crônica apesar do tratamento adequado.[15,21]

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Pode haver envolvimento de outros órgãos e sistemas, como o osteoarticular (artralgias, artrite, mialgia), a pele (púrpura, lesões vesiculares ou hemorrágicas), o sistema nervoso (mononeurite múltipla, comprometimento dos pares cranianos, surdez), o coração (pericardite, miocardite, distúrbios da condução) e menos freqüentemente o trato gastrointestinal, genitourinário, fígado e tireóide.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de GW é estabelecido com a evidência histológica de vasculite e inflamação granulomatosa em paciente com quadro clínico compatível. O Colégio Americano de Reumatologia em 1992, estabeleceu critérios para o diagnóstico da GW:

1-Inflamação nasal ou oral – presença de úlceras orais dolorosas ou não , e secreção nasal purulenta e sanguinolenta;

2-Radiografia de tórax alterada – presença de nódulos, infiltrado persistente, ou cavidades;

3- Hematúria - > 5 hemáceas/campo ;

4-Inflamação granulomatosa na biópsia – Inflamação granulomatosa na parede de uma artéria ou em região extra ou perivascular (artéria ou arteríola)

A presença de 2 ou mais destes critérios em um paciente com vasculite sistêmica estabelece o diagnóstico de GW com sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92%. É importante salientar que para análise da sensibilidade e especificidade do diagnóstico baseados nestes critérios, foram avaliados apenas os pacientes com várias vasculites sistêmicas. Não foram incluídos outras doenças, como infecções, que poderiam mimetizar as vasculites .[14], portanto estes critérios diagnósticos tem aplicabilidade clínica questionável.

Atualmente dispomos também do ANCA para auxílio diagnóstico. O c-ANCA contra proteinase 3 (PR3) é detectado em 90% dos pacientes com GW sistêmica em atividade e 67 a 86% na GW localizada . Uma minoria dos pacientes com GW podem apresentar o p-ANCA contra mieloperoxidase , também presente na poliangeíte microscópica e na glomerulonefrite pauci-imune. [14]

Porém o c-ANCA pode ser positivo em outras vasculites: **1)** poliangeíte microscópica (50%); **2)** síndrome de sobreposição (40%); **3)** glomerulonefrite crescente idiopática pauci-imune (30%) e poliarterite nodosa clássica (10%). Portanto, associado a possibilidade de falso positivo em várias doenças infecciosas citadas anteriormente, o c-ANCA não deve substituir o papel da biópsia no diagnóstico da GW. [22]

Para o diagnóstico histológico definitivo geralmente é necessária a biópsia pulmonar cirúrgica. A biópsia transbrônquica apresenta baixo rendimento (4% de vasculite e 5% de granulomas), a não ser em raras situações quando as alterações histológicas são correlacionadas com os dados clínicos e laboratoriais, neste tipo de espécime, para definição do quadro [15,23].

Macroscopicamente, a alteração mais comum é a presença de múltiplos nódulos bilaterais de diâmetros variados, sólidos ou com cavidades centrais, necrose circunjacente, hemorragia e fibrose.

Microscopicamente, os achados são variados e devem ser interpretados pelo patologista com cautela. Conceitualmente, deve ser encontrada vasculite

granulomatosa necrotizante, de aspecto fibrinóide (fig.4) Além desta alteração pode-se observar necrose parenquimatosa de tipo geográfica, microabscessos, gigantócitos distribuídos difusamente e granulomas mal formados. Secundariamente, notam-se ainda algumas manifestações morfológicas como: hemorragia alveolar, agregados linfóides, eosinofilia tecidual, pneumonia lipoídica, bronquiolite crônica e principalmente bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) .[24,25]

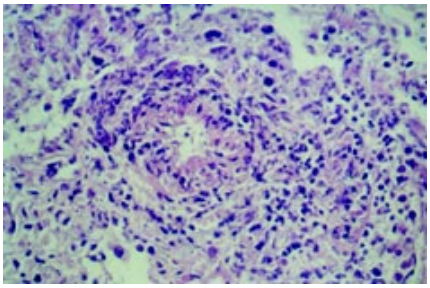

Fig.4. Biópsia cirúrgica pulmonar: granuloma com necrose fibrinóide. Granulomatose de Wegener.

O rendimento da biópsia de tecidos extrapulmonares (vias aéreas superiores, rim e pele) é baixo, seja por achados inespecíficos ou em parte por obtenção de amostras pequenas não representativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As infecções pulmonares granulomatosas são importante diagnóstico diferencial com a GW, principalmente por implicar em tratamento totalmente diferente. Metástases pulmonares, neoplasia de pulmão e abscesso pulmonar (fig.5) são outros diagnósticos diferenciais. Deve ser feita diferenciação com outras vasculites de pequenos vasos como a poliangeíte microscópica e síndrome de Churg-Strauss. Entre outras doenças granulomatosas, a granulomatose linfomatóide e sarcoidose podem imitar a GW.

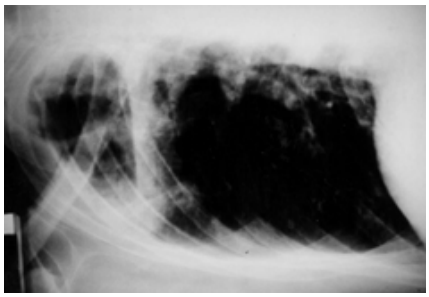

Fig. 5 Cavidade com parede espessa em lobo superior direito. Granulomatose de Wegener. Diagnóstico diferencial : abscesso pulmonar.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS OU ANGEÍTE ALÉRGICA E GRANULOMATOSA

A Síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite sistêmica rara caracterizada por rinite alérgica, asma e eosinofilia sanguínea. O pulmão, a pele e o sistema nervoso são os locais mais comumente comprometidos, mas pode haver envolvimento de outros órgãos e sistemas, como o cardiovascular e gastrointestinal.

Recentemente levantou-se a associação entre os antagonistas dos receptores de leucotrienos (montelucaste e zafirlucaste) com a SCS [26], mas não está claro se a droga seria responsável pela vasculite ou se a retirada ou redução do corticóide favoreceram a manifestação da SCS que estaria previamente mascarada pela corticoterapia.[27]

ASPECTOS CLÍNICOS

A SCS acomete principalmente adultos, com início dos sintomas em média aos 38 anos de idade (7 a 74 anos), sem aparente preferência por sexo, apesar de algumas séries mostrarem discreto predomínio entre os homens.[28]. Os pacientes apresentam asma, geralmente de início tardio, por volta da 4ª década. Podem apresentar também rinite, pólipos nasais e sinusite. No início da manifestação da vasculite a maioria dos pacientes apresenta febre e emagrecimento. Lanham e cols. descreveram três fases da doença: (1) período prodrômico consistindo de rinite alérgica, polipose nasal e asma; (2) fase eosinofílica: eosinofilia periférica e tecidual com pneumonia eosinofílica crônica e gastroenterite eosinofílica; (3) fase com manifestação da vasculite sistêmica [29]

ASMA

A vasculite sistêmica geralmente manifesta-se 3 anos depois do início da asma. Intervalos menores entre o início da asma e a manifestação da vasculite estão associados a pior prognóstico. A gravidade e freqüência das crises de asma geralmente pioram no período que antecede a manifestação da vasculite sistêmica , podendo melhorar muito depois. [28]

INFILTRADO PULMONAR

A radiografia de tórax é alterada em 62-77% dos

casos. A principal alteração radiológica é a presença de infiltrado alveolar focal transitório, sem distribuição segmentar ou lobar. Infiltrado pulmonar intersticial e nódulos pulmonares sem cavidade podem estar presentes, mas são menos comuns. O derrame pleural aparece em 25-50% dos casos, mas infreqüentemente como manifestação inicial.

LESÕES CUTÂNEAS

As lesões cutâneas acometem 2/3 dos pacientes. A púrpura manifesta-se em 50% (fig.6) dos casos e os nódulos subcutâneos em 30%. Estas alterações dermatológicas são comuns, mas não patognomonicas da SCS.

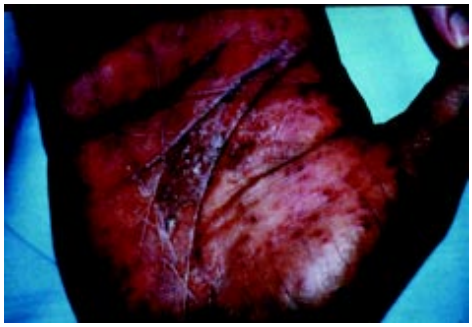

Fig. 6 Púrpura palpável. Vasculite leucocitoclástica. Granulomatose de Wegener ou em Síndrome de Churg-Strauss.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

A neuropatia periférica (mononeurite mútipla) é comum, com acometimento de 64 a 75% dos pacientes. A isquemia do nervo óptico é a lesão de nervo craniano mais freqüente. Lesões do sistema nervoso central são raras.[28]

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

O coração e o trato gastrointestinal podem ser comprometidos em menor freqüência. Pode haver também envolvimento renal, mas geralmente é leve. Poliartralgia e artrite migratória, além de mialgia podem estar presentes na fase vasculítica da doença.

DIAGNÓSTICO

Os critérios clínicos para diagnóstico incluem: **1)** asma, **2)** eosinofilia periférica, maior que 1500/uL e **3)** evidência de vasculite envolvendo dois ou mais órgãos extrapulmonares. [30] O p-ANCA é positivo em 70% dos casos.

Apesar da biópsia pulmonar ainda ser considerada como padrão ouro para o diagnóstico da SCS, geralmente não é necessária. A biópsia de outros locais como pele, nervo ou músculo, associada ao quadro clínico geralmente é suficiente para a conclusão diagnóstica.

PATOLOGIA

Apesar da descrição original ter sido feita em 1951 pelos Drs. J. Churg e L. Strauss, [31] caracterizando a doença pela combinação de pneumonia eosinofílica, vasculite e inflamação granulomatosa , mesmo neste estudo original de autopsia, a pneumonia eosinofílica foi encontrada somente em 50% dos casos, a vasculite em 30% e os granulomas extravasculares em 20%. O fato da biópsia ser desnecessária na maioria das vezes para a confirmação diagnóstica (quando obtidas, são geralmente de pele, músculo ou nervos), podem justificar estes resultados mesmo em estudos posteriores.

Na SCS as seguintes alterações histológicas podem ser observadas no pulmão:[30]

1-Achados diagnósticos clássicos: pneumonia eosinofílica, vasculite necrotizante e inflamação granulomatosa.

2-Achados altamente sugestivos (necessitam de correlação clínico-patológica): pneumonia eosinofílica e vasculite necrotizante;

3-Achados sugestivos (necessitam de correlação clínico-patológica): pneumonia eosinofílica e necrose de parenquima;

4-Achados comuns, mas não diagnósticos: pneumonia eosinofílica

Em outros órgãos, classificamente, são descritos a presença de infiltração tecidual por eosinófilos, vasculite necrotizante e granulomas extravasculares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras doenças que apresentam infiltrado eosinofílico e/ou inflamação granulomatosa, são importantes diagnósticos diferenciais histológicos. Os prin-

Tabela 4 Síndrome de Churg Strauss – Diagnóstico diferencial

	SCS	PEC	SHE	GBC	GW
Eosinofilia sanguínea	Sim (↑)	Ocasional	Sim (↑)	Sim	Raro
Asma	Sim	Ocasional	Não	Sim	Não
Envolvimento extrapulmonar	Sim	Não	Sim	Não	Sim
ANCA	Sim (p-ANCA 70%)	Não	Não	Não	Sim (c-ANCA 60-90%)
Pneumonia eosinofílica	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Vasculite necrotizante	Sim	Não	Não	Não	Sim
Granuloma necrotizante	Sim	Não	Não	Sim	Sim

SCS, síndrome de Churg-Strauss; PEC, pneumonia eosinofílica crônica; SHE, síndrome hipereosinofílica; GBC, granulomatose broncocêntrica; GW, granulomatose de Wegener

cipais diagnósticos diferenciais são: pneumonia eosinofílica, síndrome hipereosinofílica, granulomatose broncocêntrica, GW e infecções. O quadro clínico é fundamental para definição diagnóstica. (Tabela 4) [30]

POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

Foi reconhecida como uma forma microscópica da poliarterite nodosa em 1948 por Davson e cols. É definida como uma vasculite sistêmica necrotizante que envolve vasos de pequeno calibre (capilares, vênulas ou arteríolas) sem granulomas e associada a glomerulonefrite segmentar necrotizante.[8,28] Faz parte das vasculites de pequenos vasos relacionadas ao ANCA, junto com a GW e SCS. Mais de 80% dos pacientes com poliangeíte microscópica apresentam ANCA, geralmente p-ANCA (contra mieloperoxidase) . É a causa mais comum de síndrome renopulmonar.[8]

PATOLOGIA

Observa-se vasculite necrotizante segmentar e focal de vasos de pequeno calibre. O comprometimento de vasos de médio calibre pode ocorrer, mas é raro. A presença de microaneurismas frequentemente vistos na poliarterite nodosa é rara na poliangeíte microscópica. Não há granulomas, sendo um importante fator diferencial com a GW.

QUADRO CLÍNICO

Há um discreto predomínio no sexo masculino, com início dos sintomas em média aos 50 anos de idade. O início da doença pode ser insidioso, com quadro de artralgia e hemoptise precedendo em meses a anos a manifestação sistêmica da vasculite. O rim é o órgão mais comumente acometido sob a forma de glomerulonefrite rapidamente progressiva.

A hemorragia alveolar atinge 12 a 29% dos pacientes, sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade na poliangeíte microscópica.[28]

DIAGNÓSTICO

A heterogeneidade do quadro clínico e o curso da doença indolente, associado a manifestações sistêmicas , febre, emagrecimento, mialgia, artralgia e lesões cutâneas dificultam o diagnóstico. Apesar do diagnóstico basear-se muitas vezes no quadro clínico associado ao p-ANCA, é importante a confirmação da presença de vasculite, geralmente possível através da biópsia renal , de pele ou do nervo sural. No pulmão a suspeita de hemorragia alveolar baseia-se na

presença de infiltrado alveolar difuso (fig.7), associado ou não a hemoptise. Pode haver anemia e elevação da difusão do monóxido de carbono. O lavado broncoalveolar com aspecto sanguinolento difuso é altamente sugestivo de hemorragia alveolar.

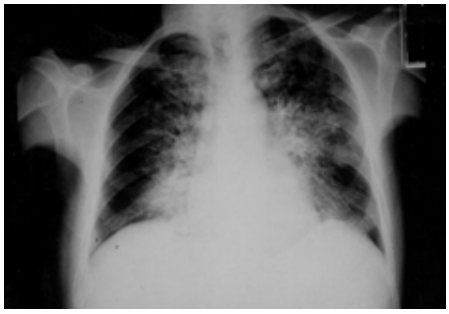

Fig.7 Radiografia de tórax em PA: infiltrado alveolar difuso, em paciente com hemoptise, insuficiência renal e p-ANCA. Poliangeíte microscópica

VASCULITES PULMONARES – DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAS

Frente a dificuldade diagnóstica das vasculites, principalmente pela sua raridade e muitas vezes haver achados em comum, segue a Tabela 5, com as principais características clínicas e/ou laboratoriais das vasculites pulmonares mais frequentes [8, 32,33]

É importante salientar que existem também as síndromes de sobreposição , sendo descritos casos de associação de poliarterite nodosa e SCS, arterite de células gigantes e granulomatose de Wegener ou SCS entre outras.[1]

Tabela 5.

	GW	SCS	PAM	Behçet	ACG	PHS	CRIOG
Depósito IgA	-	-	-	+	-	+	-
Crioglobulinas	-	-	-	-	-	-	+
ANCA	+++	++	++	-	-	-	-
Granulomas necrotizantes	+++	++	-	-	+	-	-
Asma e eosinofilia	-	+++	-	-	-	-	-
Melhor local biópsia	Pulmão	Pele nervo,músc.	Rim	Pele	Artéria temporal	Pele	
Comprometimento de órgãos (%)							
Muco –Cutâneo	40	60	40	100	-	90	90
Renal	80	45	90	0	-	50	55
Pulmonar	90	70	50	5	<5	<5	<5
VAS	90	50	35	0	50	<5	<5
Musculoesquelético	60	50	60	50	40	75	70
Neurológico	50	70	30	15	100 (*)	10	40
Gastrointestinal	50	50	50	15	-	60	30

GW, granulomatose de Wegener ; SCS, síndrome de Chur-Strauss; PAM, poliangeíte microscópica; Behçet, síndrome de Behçet; ACG, arterite de células gigantes; PHS, Púrpura de Henoch-Schönlein; Criog., Vasculite crioglobulinemica; (*) comprometimento de 100%, considerando o sintoma de cefáleia secundária a arterite temporal.

Referência bibliográfica

1. Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary vasculitis. Am Rev Resp Dis. 1986; 134: 149-166

2. Liebow AA: The J. Burns Amberson Lecture – Pulmonary angiitis and granulomatosis. Am Rev Resp Dis. 1973; 108 : 1-18.

3. Lie JT. Editorial. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ca change, plus c'est la même chose. Arthritis Rheum 1994; 37: 181-186.

4. Travis WD, Koss MN . Pulmonary Pathology. Second Edition. Berlin, Springer-Verlag, 1994: 1027-1095.

5. Churg A, Carrington CB, Gupta R : Necrotizing sarcoid granulomatosis. Chest 1979; 76: 406-413.

6. Hammar SP. Granulomatous vasculitis . Semin Resp Infect 1995; (10): 107-120 .

7. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92 8. Jennete JC, Falk RJ . Small – vessel vasculitis . N Eng J Med 1997; 337: 1512-1523

9. Davies DJ, Moram JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J 1982; 285:606.

10.Gross LW, Schnabel A, Trobandt A . New pers-pectives in pulmonary angiitis. From pulmonary angiitis and granulomatosis to ANCA associated vasculitis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17:33-52.

11.Lynch JP, III, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Controversies and current concepts . Comp Ther 1998; 24: 421-440.

12.Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Am J Clin Pathol 1999; 111:507-513.

13.Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis .Thorax 1999; 54:629-637

14.Sullivan EJ, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis . Semin Resp Crit Care Med 1998; 19: 13-25.

15.Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener Granulomatosis: An analysis of 158 Patients. Ann Intern Med 1992; 116: 488-498.

16.Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21: 949-986

17.Devaney KO, Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis: a pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. Am J Surg Pathol. 1990; 14: 555-564.

18.Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97: 906-12.

19.Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UBS, DeRemee RA. Tracheobronchial Involvement in Wegener's granulomatosis. Am J Resp Crit Care Med 1995; 151: 522-6.

20.George TM, Cash JM, Farver C, Sneller M, VanDyke CW, Derus CL, Hoffman GS. Mediastinal mass and hilar adenopathy: Rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. Arth Rheum 1997; 40: 1992-97.

21.Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983; 98: 76-85

22.King TE. Pulmonary involvement in Wegener's granulomatosis. UpToDate 2001; 9 (1)

23.Travis, W.D.; Hoffman, G.S.; Leavitt, R.Y.; Pass, H.I.; Fauci, A.S. – Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. Am. J. Surg. Pathol 1991;15:315-333.

24.Anderson, G.; Coles, E.T.; Crane, M. et al. – Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-commitee of the British Thoracic Society Research Commitee. Q. J. Med.1992; 83:427-438.

25.Uner, A.H.; Rozumslota, B.; Katzenstein, AL.A. – Broncholitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP)- like variant of Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 16 cases. Am. J. Surg. Pathol.1996; 20:794-801.

26.Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. Chest 2000; 117: 708-713.

27.D'Cruz DP, Barnes NC, Lockwood CM. Difficult asthma or Churg-Strauss syndrome? BMJ 1999; 318:475.

28.Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Sem Resp Crit Care Med 1998; 19: 27-45.

20.Lanham KG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine 1984; 63: 65-81.

30.Katzenstein AAL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the lung. Am J Clin Pathol 2000; 114:767-772.

31.Churg, J.; Strauss, L. . Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. Am. J. Pathol 1951; 27:277-294.

32.Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. N E J Med 1999; 341: 1284-1291.