

Vasculite leucocitoclástica crônica: relato de um caso e revisão bibliográfica

Chronic leukocytoclastic vasculitis: case report and literature review

José Lacerda Brasileiro¹, Antônio Gabriel Vieira Coutinho Mendes², Juliana Chen³,
Izaias Pereira da Costa⁴, Lídia Satsico Aracaqui Ayres⁵, Maldonat Azambuja Santos⁶

Resumo

Os autores apresentam um caso de vasculite cutânea leucocitoclástica secundária a medicamentos, com lesões segmentares na pele. Uma paciente de 39 anos, branca, sexo feminino, com antecedente de uso de penicilina nos sete dias anteriores à consulta, apresentou lesões cutâneas multissegmentares e simétricas em quase todo o corpo, com predomínio nos membros inferiores, abaixo do joelho, e sem incidência apenas no pólo cefálico e nas regiões palmares e plantares. A avaliação da paciente baseou-se no estudo clínico, nos exames laboratoriais, na documentação fotográfica e na análise histopatológica, que revelaram elementos compatíveis com o diagnóstico de vasculite leucocitoclástica. A paciente foi submetida a tratamento clínico com imunossuppressores e corticóides, sem resposta clínica adequada. De acordo com a literatura médica, supõe-se que essas lesões necrotizantes da pele estejam imunologicamente relacionadas, na maioria das vezes, ao uso de drogas e geralmente respondem bem ao tratamento clínico.

Palavras-chaves: vasculite leucocitoclástica, vasculite alérgica cutânea, vasculite de hipersensibilidade.

A vasculite de pequenos vasos engloba um grupo heterogêneo de doenças que se caracteriza por um processo inflamatório de vasos de pequeno calibre (arteríolas, vênulas ou capilares), como a vasculite leucocitoclástica, a granulomatose de Wegener, a

Abstract

The authors report an idiopathic cutaneous leukocytoclastic vasculitis case with segmented lesions in skin.

MIAS, 39 years old, white, female, presented with cutaneous lesions that turned to multissegmented and symmetrical type. Lesions involved almost the whole body, specially below knee and except in the head, the palm of the hand and feet, persisting for 7 days. At presentation, the patient was taking penicillin. The patient assessment was based on clinical conditions, laboratory tests, photographic documentation and histopathologic analysis that demonstrated compatible results for leukocytoclastic vasculitis. The patient was submitted unsuccessfully to clinical treatment with corticosteroids and immunosuppressive agents. According to the medical literature, necrotizing cutaneous lesions are usually immunologically related to the use of drugs and generally respond to clinical treatment.

Key words: leukocytoclastic vasculitis, allergic cutaneous vasculitis, hypersensitivity vasculitis.

síndrome de Churg-Strauss e a púrpura de Henoch-Schönlein.

A vasculite leucocitoclástica, também conhecida como vasculite de hipersensibilidade, é uma vasculite de pequenos vasos que acomete principalmente as vênulas, através da deposição de imunocomplexos, cuja análise histopatológica é característica.

Embora, na maioria dos casos, o acometimento seja limitadamente cutâneo, o envolvimento sistêmico pode ocorrer em cerca de 50% dos casos, com comprometimento renal, articular, pulmonar, muscular, cardíaco, gastrointestinal e/ou dos nervos periféricos¹.

Quanto à etiologia, essa afecção pode ser idiopática ou estar relacionada ao uso de medicamentos, infecções e neoplasias, podendo ser também uma manifestação de algumas colagenoses. Apresenta-se clínica e caracteristicamente através de púrpura palpável nas fases iniciais,

1. Professor assistente e preceptor, Serviço de Angiologia e Cirurgia Vasculard, Núcleo do Hospital Universitário (NHU), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Cuiabá, MS.
2. Ex-residente do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vasculard do NHU/UFMS, Cuiabá, MS.
3. Acadêmico do curso de Medicina, UFMS, Cuiabá, MS.
4. Chefe do Serviço de Reumatologia, NHU/UFMS, Cuiabá, MS.
5. Professora adjunta, Disciplina de Reumatologia, UFMS, Cuiabá, MS.
6. Chefe do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vasculard, NHU/UFMS, Cuiabá, MS.

Artigo submetido em 18.08.04, aceito em 10.11.04.

podendo apresentar várias formas de lesões, de acordo com a evolução da doença.

O diagnóstico pode ser confirmado pelo exame histopatológico, no qual se pode observar infiltrado inflamatório com fragmentação de neutrófilos localizados na parede vascular (leucocitoclasia), além de presença de necrose fibrinóide².

Os autores relatam um caso de vasculite leucocitoclástica que se apresentou de forma incomum, tanto no surgimento das lesões quanto na própria evolução clínica. Esse fato acarretou grande dificuldade diagnóstica, não tendo havido resposta ao tratamento com a terapêutica preconizada.

Relato do caso

Uma paciente de 39 anos, branca, sexo feminino, procurou atendimento no Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), com história clínica de lesões cutâneas com duração de 30 dias. Inicialmente, as lesões se apresentavam dolorosas e com aspecto eritematosomacular e, em curto espaço de tempo (em torno de 12 horas), evoluíram para lesões úlcero-necróticas, com formação de crostas que, ao se destacarem, exibiam área com tecido de granulação cuja cicatrização era lenta e de modo espontâneo, deixando zonas cicatriciais na pele (Figuras 1 e 2). Todas as lesões evoluíram de forma multissegmentar e simétrica, e predominavam abaixo do joelho, poupando o pólo cefálico e as regiões palmares e plantares.

Na época do surgimento das lesões, a paciente encontrava-se em período pós-operatório tardio de ooforectomia, em uso de ampicilina triidratada (Bintal[®]) e dipirona sódica. Nessa ocasião, apresentava febre, emagrecimento, artralgias e mialgias.

Os exames complementares mostravam VHS normal ou discretamente elevada (22 a 43 mm/h). A prova de atividade inflamatória (proteína C reativa) e os níveis de complemento (C3 e C4) estavam dentro da normalidade. A pesquisa de células LE, de FAN, de VDRL e de ANCA, assim como as sorologias para hepatite B e C, HIV, toxoplasmose e herpes, foram negativas. A pesquisa de anticorpos anticardiolipina também foi negativa. A radiografia do tórax, o eletrocardiograma e a ultra-sonografia abdominal não detectaram anormalidades. O ecocardiograma evidenciou discreto espessamento do pericárdio, assim como pequeno derrame entre seus folhetos.



Figura 1 - Lesões úlcero-necróticas de pele predominantemente abaixo do joelho.

Foi realizada biópsia da pele com lesão, cujo estudo histopatológico definiu o diagnóstico de vasculite leucocitoclástica, ao evidenciar epiderme com necrose e infiltrado de neutrófilos, e derme com neutrófilos fragmentados com “poeira nuclear” e com infiltrado inflamatório composto de neutrófilos, linfócitos, histiócitos e alguns eosinófilos que envolviam vasos associados a extravasamento de hemácias (Figura 3).

Após a suspensão das drogas, foi iniciada a medicação com prednisona e azatioprina, sem melhoras no quadro clínico. A história progressiva da paciente evidenciou episódios recorrentes (cerca de quatro em 1 ano) dessa afecção, que exigiram internações devido à persistência das lesões cutâneas associadas à infecção secundária. Também foram necessárias internações devido à dor, relatada como de média a forte intensidade, principalmente nos membros inferiores. Na última internação, obteve-se melhora no quadro doloroso, assim como nas lesões cutâneas através da pulsoterapia com metilprednisolona.

Após a alta hospitalar, a paciente continuou seu tratamento em acompanhamento ambulatorial, fazendo uso de prednisona. Com a retirada progressiva do corticóide nos 10 meses seguintes, houve recidiva da artralgia e das lesões cutâneas, mesmo em uso do analgésico (paracetamol).



Figura 2 - Áreas da pele com lesões cicatriciais multissegmentares.

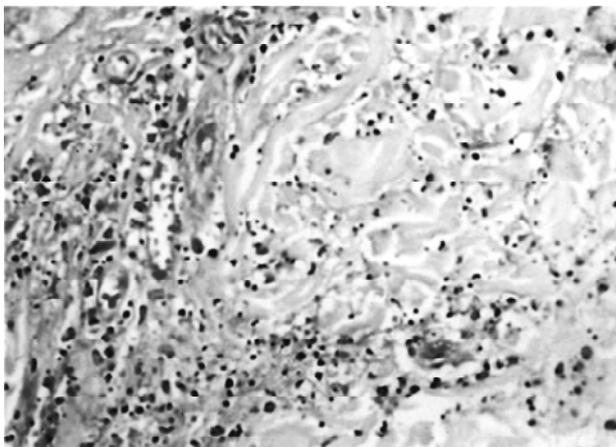


Figura 3 - Corte histológico da lesão evidenciando a epiderme infiltrada com neutrófilos fragmentados e poeira nuclear.

Foi reiniciado o uso de corticóide oral (prednisona), cuja ação foi limitada no controle dos sintomas, o que motivou o uso associado de cloroquina e pentoxifilina. Atualmente, a paciente ainda tem sintomas, como artralgia e lesões cutâneas multissegmentares em estágio de cicatrização, mas com quadro clínico bastante atenuado.

Discussão

A vasculite leucocitoclástica, ou de hipersensibilidade, caracteriza-se pelo acometimento de pequenos vasos, sendo mais comum em vênulas. A deposição de imunocomplexos constitui seu mecanismo patogênico, geralmente envolvendo imunoglobulinas IgG e IgM, que geram a ativação da cascata do complemento, como produção de fatores quimiotáticos para leucócitos (como C5) e a expressão de moléculas de adesão.

Dessa maneira, os neutrófilos migram para a região, liberando substâncias enzimáticas e derivados reativos do oxigênio, cuja ação é eliminar os antígenos. No entanto, o processo inflamatório reacional é intenso e causa lesão na parede vascular, o que leva ao aumento de permeabilidade desses vasos, com saída de fluídos e extravasamento de hemácias. Acredita-se que tal processo também lese células neutrofilicas, com subsequente liberação de substâncias inflamatórias^{1,3,5}.

Ghersetich et al.⁶ observaram que, na patogênese das lesões tardias da vasculite, pode estar presente uma resposta imune mediada por células e que as células de Langerhans e os linfócitos poderiam contribuir para a perpetuação do processo inflamatório. Além disso, as citocinas liberadas pelos leucócitos (como o fator de necrose tumoral-alfa) poderiam estimular a liberação do fator de inibição do ativador de plasminogênio (PAI) e alterar a secreção do ativador de plasminogênio endotelial, contribuindo para a redução da atividade fibrinolítica; isso desencadearia a deposição intravascular de fibrina e o surgimento de áreas de necrose.

Em relação à sua etiologia, embora geralmente esteja relacionada a fenômenos de hipersensibilidade a drogas, também pode ser desencadeada por infecções, doenças do tecido conjuntivo e neoplasias, ou classificada como idiopática se a causa não for encontrada. Essa doença costuma estar associada ao uso de antibióticos (principalmente penicilina e sulfonamidas), tiazídicos, antiinflamatórios não-hormonais e metimazol, assim como à hepatite B e C, herpes simples, infecções estreptocócicas, estafilocócicas e meningocócicas, e linfomas⁷⁻⁹.

No caso relatado pelos autores, o quadro clínico foi desencadeado após o uso do derivado de penicilina (ampicilina), perpetuando-se sem o contato com a medicação inicial e de difícil controle terapêutico.

Clinicamente, manifesta-se pela presença de púrpura palpável, característica que permite diferenciá-la da trombocitopenia, do trauma ou das anormalidades da parede vascular. A princípio, as lesões surgem na forma de eritemas localizados e de púrpuras maculares ou pápulas urticariformes que progridem para púrpuras palpáveis, geralmente distribuídas de modo simétrico e localizadas principalmente nos membros inferiores (pernas e tornozelos). Outra característica é sua ausência nas regiões facial, palmar e plantar e em mucosas. Essas lesões podem evoluir para a formação de vesículas e nódulos, podendo chegar a formas ulceradas ou necróticas. Nesse caso, as lesões evoluíram para a forma necrótica multissegmentar. Quanto à coloração, as lesões variam do vermelho ao roxo e, quanto ao diâmetro, podem ter de 1 mm a vários centímetros (2 a 4 cm). Usualmente, essas lesões são assintomáticas ou vêm acompanhadas de queixas de prurido ou dor. A dor de intensidade maior pode estar presente quando a paciente tem úlceras ou nódulos¹⁰. No presente caso, a dor das úlceras esteve presente, mesmo quando a paciente estava em uso de paracetamol, corticosteróide, cloroquina e pentoxifilina.

Na forma aguda da doença, predominam as lesões hemorrágicas, purpúricas e necróticas, podendo ser extensas e graves, com surgimento de vesículas, bolhas hemorrágicas e áreas necróticas que desaparecem em duas ou três semanas; na forma subaguda, as lesões são purpúricas, eritematoso-maculares ou urticariformes, podendo ocorrer nódulos e pequenas necroses. A forma crônica caracteriza-se por quadro clínico leve, no qual predominam máculas eritematosas, nódulos, pápulas e lesões purpúricas e urticariformes, com discreto desconforto devido à erupção das lesões e a sintomas de pequena intensidade que precedem as exacerbações⁶.

Na maioria dos casos, as lesões ficam restritas à pele (vasculite leucocitoclástica cutânea). Entretanto, pode haver manifestações sistêmicas, como febre, cefaléia, artralgias, mialgias, alterações renais e gastrintestinais. Não é raro o envolvimento pleural, pericárdico e neural^{2,10}. Algumas dessas manifestações foram apresentadas pela paciente, mas com predominância do sofrimento cutâneo.

A evolução depende da extensão e do grau de acometimento orgânico, podendo variar de 1 a 10 dias.

Em casos limitados ao acometimento cutâneo e/ou naqueles em que houve identificação e remoção precoce do fator desencadeante, a duração é geralmente curta (menos de 30 dias). As lesões purpúricas desaparecem em 3 a 4 semanas, permanecendo eventualmente uma região hiperpigmentada ou atrófica. Esse quadro, apesar de ser autolimitado na maioria das situações, pode recidivar ou tornar-se crônico, com surgimento de novas lesões durante meses ou anos^{10,11}. O estudo de Sais *et al.*¹² observou que a cronicidade dessas lesões estava associada à presença de artralgia, crioglobulinemia e ausência de febre. No caso descrito, o que chama atenção é a persistência das manifestações, mesmo com a suspensão do fator desencadeante e com a manutenção da terapêutica específica, cuja evolução foi de 46 meses consecutivos.

Os exames complementares para essa afecção não são específicos e apenas auxiliam na avaliação das funções orgânicas (hemograma, provas de atividade inflamatória, níveis de complemento sérico, sorologias para hepatite B e C e herpes, FAN, ANCA, anticorpos antifosfolípides, análise da urina e avaliação radiográfica de tórax).

Destaca-se a associação de várias síndromes vasculíticas de pequenos vasos com ANCA, que são anticorpos dirigidos contra proteínas presentes no interior de grânulos do citoplasma de neutrófilos e monócitos, principalmente na granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e poliangeíte microscópica. No entanto, seu surgimento é tardio, nem sempre estando presentes em todas as formas de vasculites^{13,14}.

É relatada a associação de anticorpos antifosfolípides com vasculite leucocitoclástica, assim como a IgA anticardiolipina (que não é solicitado rotineiramente) pode estar presente nesses pacientes, mesmo na ausência de formas IgM e IgG¹⁵.

Para fazer o diagnóstico de vasculite por hipersensibilidade, o Colégio Americano de Reumatologia definiu os seguintes critérios: a idade do paciente ser superior a 16 anos no surgimento da doença; uso de medicamento e sua correlação com o início da doença; púrpura palpável, exantema maculopapular; e estudo histopatológico englobando a avaliação da arteríola e da vênula, o que mostra a presença de granulócitos peri- ou extravascular. A presença de três dos cinco itens citados apresenta uma especificidade de 83,9% e sensibilidade de 71%¹⁶.

A biópsia cutânea é de fundamental importância para o diagnóstico dessa afecção, pois permite avaliar o

calibre do vaso acometido e diferenciá-la de perivasculite, fenômenos embólicos, crioglobulinemia e outras vasculopatias não-inflamatórias que simulam vasculite; a biópsia deve ser realizada na fase inicial do processo, já que lesões antigas podem não apresentar a leucocitoclasia, podendo haver predomínio de linfócitos ao redor dos vasos sanguíneos. No exame histopatológico, observa-se um processo inflamatório angiocêntrico associado à leucocitoclasia (fragmentação de neutrófilos), a edema de células endoteliais, ao extravasamento de hemácias e à necrose fibrinóide. Pode também ser observada a presença de imunoglobulinas nas lesões através da imunofluorescência; porém, é escassa a presença delas nas lesões vasculares (lesão pauci-imune), e seu valor como exame de rotina é ainda discutível^{2,11,17}.

O tratamento inicial dessa afecção consiste na identificação do fator desencadeante e em sua remoção, sendo que, nas vasculites de etiologia medicamentosa, sua suspensão pode, em geral, levar à remissão do quadro, o que não aconteceu com a paciente do presente relato. Por um curto prazo, corticosteróide é necessário e eficaz nas vasculites cutâneas na maioria dos casos; contudo, nos pacientes refratários a essa forma de tratamento, pode ser necessário o emprego de agentes citotóxicos, como a ciclofosfamida, ciclosporina, clorambucil, azatioprina e metotrexate. Também pode ser usados dapsona, antimaláricos (como cloroquina e hidroxicloroquina), colchicina e pentoxifilina⁶.

Atualmente, novas opções terapêuticas estão em estudo, como o uso de antagonistas ou inibidores de citocinas (em particular, a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral) e a terapia com anticorpos monoclonais visando à célula T (CD4)^{6,18,19}.

Através da definição do Colégio Americano de Reumatologia, os sinais e os sintomas clínicos apresentados pela paciente, bem como as alterações encontradas no exame histopatológico, forneceram-nos dados para definir o diagnóstico como vasculite leucocitoclástica associada ao uso anterior de ampicilina e dipirona, portanto de causa medicamentosa.

No caso relatado pelos autores, persistem os surgimentos de novas lesões cutâneas em membros inferiores e de artralguas de intensidade moderada, mesmo com a suspensão da substância desencadeadora e com a medicação específica, ocorrendo recidivas independentemente do contato com o medicamento e piora nas lesões cutâneas com a suspensão das drogas imunossupressoras, com a cronificação da vasculite de hipersensibilidade.

Referências

1. Arvan ME, Brodell RT. A palpable clue to vasculitis. *Post Grad Med* 1999;105:229-32.
2. Schoen FJ. Vasos sanguíneos. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 462-546.
3. Hautmann G, Campanile G, Lotti TM. The many faces of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:515-31.
4. Kevil CG, Bullard DC. Roles of leukocyte/endothelial cell adhesion molecules in the pathogenesis of vasculitis. *Am J Med* 1999;106:677-87.
5. Yamamoto T, Kaburagi Y, Izaki S, Tanaka T, Kitamura K. Leukocytoclasia: ultrastructural in situ nick end labeling study in anaphylactoid purpura. *J Derm Sci* 2000;24:158-65.
6. Ghersetich I, Comacchi C, Katsambas A, Lotti TM. Cellular steps in pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:597-601.
7. Barros MT, Barros RT. Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1998;21:128-38.
8. Millikan LE, Flynn T. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:509-14.
9. Amer M, Metwalli M. Cutaneous vasculitis in Western Africa. *Clin Dermatol* 1999;17:655-8.
10. Rodrigues R, Jorge PT. Vasculite leucocitoclástica: uma rara manifestação associada ao metimazol. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:716-19.
11. Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL, Katsambas A, Lotti TM. Proposal for a working classification of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;15:499-503.
12. Sais G, Vidaller A, Jugla A, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:309-15.
13. Expert Working Group on Drug-Induced Vascular Injury. Drug-induced vascular injury: a search for biomarkers. Discussion Document for the nonclinical studies subcommittee of the Advisory Committee on Pharmaceutical Science, 2002.
14. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Tron F, Le Loët X. Antibodies and vascular involvement in inflammatory joint disease: clinical relevance. *Joint Bone Spine* 2001;68:466-76.
15. Gantcheva M, Angelova I. Antiphospholipids in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:619-24.
16. Hunder GG, Arend DA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arth Rheum* 1990;33:1065-136.
17. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Ac Dermatol* 2003;48:311-40.
18. Uthman I. Pharmacological therapies of vasculitis: an update. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:177-82.
19. Atzori L, Ferrel C, Biggio P. Less common treatment in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:641-7.

Correspondência:

José Lacerda Brasileiro
 Rua João Rosa Pires, 641/1002
 CEP 79008-050 – Campo Grande, MS
 Tel.: (67) 9281.8940/3028.3349
 E-mail: jlbras@terra.com.br