

Pulmão e doenças sistémicas: Vasculites

M. Guilhermina Reis¹

As manifestações pulmonares ocorrem em quase todas as doenças reumáticas da infância, seja secundariamente à doença subjacente, seja como efeito adverso do tratamento. Os sintomas na criança podem ser subtis e só surgirem com o tempo e, embora pouco frequentes, são uma causa importante de morbimortalidade nestes doentes. Requerem um elevado índice de suspeição e antecipação diagnóstica.

O sistema respiratório pode estar envolvido em todas as vasculites sistémicas, embora com frequência variável. As vasculites pulmonares referem-se à inflamação de vasos de qualquer diâmetro, enquanto as capilarites pulmonares apenas se referem à microcirculação pulmonar. Ambas podem ocorrer nas vasculites sistémicas e nas doenças reumáticas. Mais frequentemente as vasculites pulmonares ocorrem nas vasculites sistémicas que afectam predominantemente pequenos vasos, que se manifestam sobretudo por alterações pulmonares e/ou renais.

A hemorragia alveolar difusa (HAD) associada a vasculite é um evento, potencialmente ameaçador de vida que após episódios repetidos poderá levar a fibrose pulmonar.

Serão abordados nesta apresentação:

1. Identificação de sinais e sintomas sugestivos de vasculite pulmonar;
2. Avaliação clínica e laboratorial nas vasculites pulmonares;
3. Princípios do tratamento nas vasculites pulmonares.

As **vasculites sistémicas** são raras, com incidências de 20-100 casos/milhão e prevalência de 150-450 casos/milhão. A mais recente classificação das vasculites na criança resulta dos critérios de Consenso da EULAR e Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica (Quadro I).

A doença pulmonar é muito comum e uma característica importante nas vasculites associadas à presença de Anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (vasculites ANCA+), tais com a Granulomatose de Wegener (GW), Síndrome de Churg-Strauss (SCS) e Poliangeíte microscópica (PM).

Nas vasculites de grandes vasos o pulmão raramente é afectado: na arterite de células gigantes a manifestação respiratória mais frequente é a tosse, geralmente não produtiva, persistente e que responde aos corticosteroides; na Arterite de Takayasu, o envolvimento respiratório é frequentemente subclínico e detectável por técnicas não invasivas.

O envolvimento pulmonar é raro na Poliarterite nodosa, Doença de Kawasaki, Purpura de Henoch-Schönlein (PHS) e na vasculite crioglobulinémica.

As vasculites pulmonares acompanham-se frequentemente de manifestações sistémicas, incluindo astenia, febre, perda ponderal, artralgias, manifestações renais e exantemas. A hemorragia alveolar difusa (HAD) associada a vasculite, por lesão da microcirculação alveolar (infiltração vascular neutrofílica dos septos peribronquiolares e interalveolar, com a activação do processo inflamatório; disrupção anatómica capilar e libertação de enzimas proteolíticas...) com formação de fibrina e necrose fibrinóide do interstício, é um evento, potencialmente ameaçador de vida que, após episódios repetidos, poderá levar a fibrose pulmonar. Pode ser maciça e manifesta-se habitualmente por anemia, hemoptises, infiltrados alveolares na radiografia torácica e, se grave, por insuficiência respiratória hipoxémica. A glomerulonefrite pode também ser rara com prodromos frustes. (Quadro II)

Quadro I – Nova classificação de vasculites em idade pediátrica*

- I. Vasculite predominantemente de grandes vasos
 - A. Arterite de Takayasu
- II. Vasculite predominantemente de vasos de tamanho médio
 - A. Doença de Kawasaki
 - B. Poliarterite nodosa da criança
 - C. Poliarterite cutânea
- III. Vasculite predominantemente de pequenos vasos
 - A. Granulomatosa
 1. Granulomatose de Wegener
 2. Síndrome de Churg-Strauss
 - B. Não-Granulomatosa
 1. Púrpura de Henoch-Schönlein
 2. Poliangeíte microscópica
 3. Vasculite leucocitoclástica cutânea isolada
 4. Vasculite urticariforme hipocomplementémica
 5. Síndrome de Goodpasture
- IV. Outras vasculites
 - A. Doença de Behçet
 - B. Vasculite secundária à infeção (incluindo poliarterite nodosa associada a Hepatite B), neoplasias e drogas (incluindo vasculite de hipersensibilidade)
 - C. Vasculite associada a doenças do tecido conjuntivo
 - D. Vasculite isolada do Sistema Nervoso Central
 - E. Síndrome de Cogan
 - F. Não classificada

*(Adaptado de: O'Sullivan BP. Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:37-43)

¹ S. Pediatria, CH Porto

Qualquer criança com anemia e infiltrados pulmonares deve ser suspeita de ter hemorragia alveolar. Na pele devem procurar-se sinais de vasculite: purpura palpável, eritema nodoso, ulcerações, hemorragias subungueais; no nariz, orelhas e naso/orofaringe sinais de hemorragia ou granulomas. No sedimento urinário avaliar a presença de proteinúria, hematúria e cilindros.

O estudo imunológico com pesquisa de anticorpos (Ac's) é fundamental no diagnóstico das vasculites de pequenos vasos. O diagnóstico de Síndrome de Goodpasture (SG) assenta na presença de Ac's anti membrana basal glomerular; enquanto a GW, PM e outras vasculites se associam à presença de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA). A determinação da ANCA por Imunofluorescência indirecta (IIF) deve ser complementada por técnicas de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - Ensaio de Imunoabsorção Ligado a Enzima), já que a positividade por IIF é inespecífica, podendo ocorrer noutras patologias: Lupus eritematoso sistémico (LES), Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), etc. O teste de ELISA permite a diferenciação de c-ANCA ou PR3-ANCA e p-ANCA ou MPO-ANCA. Os ANA e Factor Reumatoide (FR) podem ser positivos nas vasculites primárias, no entanto títulos elevados associados à presença de Ac's específicos (dsDNA, Anti-RNP, anti-JO-1, etc) podem identi-

ficar uma doença reumática subjacente. A determinação da IgE é importante quando se coloca a hipótese de CSS.

A radiografia torácica ou TC (tomografia computadorizada) podem evidenciar alterações ainda antes de manifestações clínicas significativas; estas alterações são geralmente inespecíficas. Na suspeita de HAD a identificação de cavidades, nódulos ou padrão difuso em vidro despolido deve colocar a suspeita de vasculite.

A broncofibroscopia deve ser ponderada quando a clínica e achados radiológicos, deixam dúvidas entre hemorragia *versus* infecção.

A realização de biópsia pulmonar raramente será necessária na presença de outras alterações sistémicas, já que o risco será menor se efectuada biópsia cutânea ou renal. Já nas doenças auto-imunes sistémicas a doença pulmonar crónica pode ser a primeira manifestação e assim os achados histológicos poderão ser importantes para confirmar achados de vasculite ou procurar outras causas de HAD.

Os síndromes pulmão-rim resultam das vasculites de pequenos vasos, estando habitualmente associados a componente inflamatório. São raros, mas exigem um elevado índice de suspeição, já que o seu reconhecimento permite instituir tratamento anti-inflamatório que é "life-saving". (Quadro III)

Quadro II – Manifestações sistémicas das vasculites*

	GW	PMA	SCS	Comentários
Renal	+++	+++	++	Glomerulonefrite. Ocorre em 50-90% dos doentes com GW e em 95-100% com PMA
Neurológico	++	++	+++	Muito comum em SCS. Habitualmente mononeurite múltipla
Cardíaco	++	++	+++	Principal causa de mortalidade associada a vasculite no SCS; pode apresentar miocardiopatia, arterite coronária, atrasos condução ou outras alterações.
Cutâneo	+++	+++	+++	Purpura palpável é a característica clássica das vasculites cutâneas. Pode apresentar-se com nódulos, eritema, úlceras ou vesículas.
Musculoesquelético	++	+++	++	Artralgias e mialgias são comuns. Também podem apresentar-se com uma verdadeira artrite
Sintomas gerais	+++	+++	+++	Fadiga, mal-estar, febre, e perda de peso são comuns.
Infeccioso	++	++	++	Causa importante de morbilidade e mortalidade. Pode ter apresentação atípica e/ou organismos atípicos.
Toxicidade de drogas	++	++	++	Causa significativa de morbilidade.

GW – Granulomatose de Wegener; PMA – Poliangeíte microscópica; SCS – Síndrome de Churg-Strauss

*(Adaptado de: Frankel S. *The diagnosis and treatment of Pulmonary Vasculitis*. Chest 2008; 22:PCCSU Article | 04.01.08)

Quadro III - Achados clínicos e serológicos em doentes com síndromes de pulmão-rim*

	PHS	GW	PM	LES	SGP
Hemorragia pulmonar	0 a +	+++	++	+ a ++	++++
Glomerulonefrite	++++	++++	++++	+++ a ++++	++++
Envolvimento das vias aéreas superiores	0	++++	++	+ a ++	0
Erupção cutânea	++++	+++	+++	++++	0 a +
Artralgia	++++	+++	+++	++++	0
Elevação da VS	+	++++	++++	++++	0
Envolvimento abdominal	++++	0	0	0	0
Serologia	IgA+ IgM+	cANCA (raramente pANCA)	pANCA, cANCA	ANA, anti-ds-DNA (raramente pANCA)	Anti-MBG, (raramente pANCA)

0=ausente; crescente associação com o número crescente de (+) sinais.

PHS - Purpura de Henoch-Schonlein; GW – Granulomatose de Wegener; PM – Poliangeíte microscópica; LES – Lupus eritematoso sistémico; SGP – Síndrome de Goodpasture; VS – velocidade de sedimentação glomerular; cANCA – anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos; pANCA – anticorpos perinucleares dos neutrófilos; ANA – anticorpos antinucleares; MBG - membrana basal glomerular

*(Adaptado de: O'Sullivan BP. *Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides*. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:37-43)

A **Purpura de Henoch-Schonlein (PHS)** é a mais frequente vasculite de pequenos vasos (incidência de 10-14/100000) e a que menos se associa a manifestações pulmonares; apresenta-se com pápulas eritematosas, seguida de púrpura palpável, não trombocitopenica nos membros inferiores, tronco e face. Há envolvimento renal em 60% casos. (Quadro IV)

Quadro IV – Critérios de classificação de Purpura Henoch-Schönlein*

Pelo menos um dos seguintes deverá estar presente na presença de púrpura palpável (critério obrigatório):

- . Dor abdominal difusa
- . Qualquer biópsia mostrando depósitos de IgA, predominantemente
- . Artrite ou artralgia
- . Envolvimento renal (hematúria e/ou proteinúria)

*(Adaptado de: O'Sullivan BP. Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:37-43)

A hemorragia pulmonar é secundária à disrupção alveolo-capilar pelos complexos imunes circulantes. A HAD e a pneumonite intersticial são raras; Após o diagnóstico de PHS alguns doentes tem manifestações pulmonares ligeiras como tosse, que pode ser hemoptoica ou crepitações na auscultação pulmonar, mas pode haver HAD suficiente para necessitar de Ventilação mecânica e transfusão de hemáceas. O tratamento pode requerer, para além de corticoterapia (Cct), a utilização de ciclofosfamida, nos casos de hemorragia grave.

A hemorragia alveolar difusa (HAD) pode ocorrer na Purpura de Henoch Schonlein (PHS), no Síndrome de Goodpasture (SG), vasculite crioglobulinémica (VC) e outras colagenoses.

A oclusão da artéria pulmonar devido a trombose e aneurismas arteriais pulmonares são complicações graves da Doença de Beçhet (DB).

A **Granulomatose de Wegener (GW)** caracteriza-se pela tríade de inflamação granulomatosa das vias aéreas altas e baixas, vasculite necrotizante e PR3-ANCA; é rara na criança, que frequentemente apresenta febre, artralrias ou artrite e exantemas cutâneos ou úlceras. As manifestações cutâneas podem preceder em meses outras manifestações.

O atingimento respiratório é amplo: rinorreia (purulenta/sanguinolenta), secreta nasal, epistaxis, sinusite, otite, nariz em sela por perfuração do septo nasal; tosse, hemoptise, dispneia, dor torácica (pleurítica); estridor por estenose subglótica ou traqueobronquica pode ser o sinal de apresentação. A hemorragia alveolar é rara, mas pode ser maciça; o atingimento renal quando surge requer tratamento agressivo para evitar evolução para insuficiência renal terminal.

A doença pulmonar desenvolve-se em cerca de 75% das crianças com GW; um terço das alterações radiológicas nas crianças com GW, não se associa a sintomas pulmonares; nódulos e massas pulmonares, solitários ou múltiplos, são os achados mais frequentes na radiografia e TAC torácicos. (Quadro V)

Quadro V – Critérios de classificação para Granulomatose de Wegener*

Três dos seguintes seis deverão estar presentes:

- . Análise de urina anormal**
- . Inflamação granulomatosa na biópsia
- . Inflamação naso-sinusal
- . Estenose subglótica, traqueal ou endobrônquica
- . Radiografia de tórax ou tomografia computadorizada do tórax anormais
- . Títulos elevados de proteinase 3 (PR3) ou coloração positiva para c-ANCA

*(Adaptado de: O'Sullivan BP. Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:37-43)

** Se for realizada biópsia renal, caracteristicamente mostra glomerulonefrite necrotizante pauci-immune

Os testes laboratoriais são inespecíficos na GW, excepto PR3-ANCA. Se clínica sugestiva, o PR3-ANCA tem valor preditivo positivo de 99% e pode ser dispensável o diagnóstico histológico para instituir tratamento.

A **Poliangeite microscópica (PM)** é uma vasculite necrotizante dos pequenos vasos, não granulomatosa e sempre associada a glomerulonefrite segmentar e focal. A sua incidência é de 1:100.000 e há escassos casos relatados na Pediatria.

A hemorragia alveolar difusa (HAD), expressa por hemoptises, dificuldade respiratória e anemia, devida à capilarite alveolar, ocorre em 1/3 dos doentes e é a manifestação mais frequente do envolvimento pulmonar. A HAD pode ser subclínica, devendo suspeitar-se na presença de infiltrados alveolares bilaterais de novo, na radiografia torácica, associados à descida no valor de hemoglobina. Verificam-se grandes atrasos no diagnóstico pela inespecificidade dos sintomas: febre, perda ponderal, mialgias, artralrias; a hemorragia alveolar pode surgir isoladamente; a fibrose pulmonar intersticial pode preceder em anos a vasculite pulmonar e ser a primeira manifestação de PM.

O seu diagnóstico serológico é mais difícil do que na GW. (Quadro VI)

Quadro VI – Distribuição da Serologia ANCA na GW e na PM*

Resultado ANCA	GW	PM
Positividade PR3 ANCA/ c-ANCA	70 – 90%	35 – 45%
Positividade MPO ANCA/ p-ANCA	5 – 25%	45 – 55%
ANCA negativos	10 – 20%	10 – 20%

*(Adaptado de: O'Sullivan BP. Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:37-43)

O **tratamento** das vasculites ANCA+ (GW e MPA), desconhecida a sua etiologia, visa actualmente, a indução da remissão. As estratégias terapêuticas dependendo do estadio clínico. (Quadro VII)

Quadro VII – Definição dos estadios da doença nas vasculites ANCA associadas, de acordo com o EULAR*

Subgrupo clínico	Vasculite sistémica, sem ONG e pulmão	Função de órgão vital ameaçado	Outras definições	Creatinina sérica (μmol/l)	Manifestações pulmonares
Localizada	Não	Não	Sem B-sintomas ANCA tipicamente negativo	<120	Bronquite ulcerativa / estenose brônquica na GW Massas pulmonares "granulomas" na GW
Sistémica precoce	Sim	Não	B-sintomas ANCA positiva ou negativa	<120	O mesmo que acima
Generalizada	Sim	Sim	ANCA positiva	<500	O mesmo que acima Capilarite pulmonar, alveolite
Grave (severa)	Sim	Falência de órgãos	ANCA positiva	>500	O mesmo que acima com falência de órgãos
Refratária	Sim	Sim	Refratária à terapêutica habitual	qualquer	O mesmo que acima com existência à terapêutica habitual

ONG – ouvido-nariz-garganta; EULAR – European League Against Rheumatism

*(Adaptado de: Holle J, Moosig F, Dalhoff K, Gross W. Conditions in subjects with rheumatic diseases: pulmonary manifestations of vasculitides. Arthritis Research & Therapy 2011;13:224)

A corticoterapia (Cct) sistémica e a ciclofosfamida são a base terapêutica para a indução da remissão na doença sistémica (tal como na capilarite pulmonar), podendo ter de se fazer recurso da plasmáfereze ou de Ac's monoclonais (Rituximab) nas vasculites refractárias. Há evidência para uso de terapêutica de manutenção (Metotrexato, Azatioprina, Micofenolato de Mofetil) em conjunto com a Cct na GW e na PM. O advento das terapias biológicas traz esperança para melhor controle destas entidades. As infecções respiratórias continuam a ser um problema major nos doentes com vasculites sob imunossupressão intensiva, incluindo uso de agentes biológicos. A profilaxia da in-

fecção por *Pneumocystis jirovecii* parece ser eficaz nos doentes sob ciclofosfamida. (Quadro VIII)

O **Síndrome de Churg-Strauss (SCS)** ou angeíte granulomatosa alérgica é um síndrome pauciimune pulmão-rim. Define-se por doença granulomatosa eosinofílica ANCA-associada, que envolve o pulmão e seios perinasais. O sintoma cardinal é a asma, frequentemente precedida de rinite alérgica, frequentemente complicada de polipose nasal e sinusite.

A tríade infiltração tecidual eosinofílica, vasculite necrotizante e granulomas extravasculares, raramente ocorre em simultâneo.

Quadro VIII – EUVAS – Classificação da gravidade das doenças e opções de tratamento*

Classificação da doença	Sintomas gerais	Função do órgão ameaçado	Opções terapêuticas
<i>Doença activa</i>			<i>Regime de indução</i>
Limitada	Não	Não	Corticosteroides ou metotrexato ou azatioprina
Precoce, generalizada	Sim	Não	Ciclofosfamida+corticosteroides ou metotrexato+corticosteroides
Activa, generalizada	Sim	Sim	Ciclofosfamida+corticosteroides
Grave (Severa)	Sim	Sim**	Ciclofosfamida+corticosteroides+ plasmáfereze
Refratário	Sim	Sim	Considerar tratamento em ensaio clínico; centro terciário
<i>Remissão da doença</i>			<i>Regime de manutenção</i>
	Não	Não	azatioprina+/- corticoides

*(Adaptado de: Frankel S. The diagnosis and treatment of Pulmonary Vasculitis. Chest 2008; 22:PCCSU Article | 04.01.08)

** Doença grave inclui doentes com Insuficiência renal grave (creat > 5,7 mg/dl), hemorragia alveolar difusa, disfunção de órgão ameaçadora de vida, incluindo cardíaco, SNC ou GI.

O SCS é raro, sendo desconhecida a sua incidência e prevalência em Pediatria.

Para o diagnóstico requerem-se quatro dos seis critérios (sensibilidade 85%, especificidade > 99%). (Quadro IX)

Quadro IX – Critérios de classificação do Síndrome de Churg-Strauss*

Asma
Eosinofilia >10%
Neuropatia – mononeuropatia ou polineuropatia
Infiltrados pulmonares, não fixos
Anormalidade dos seios paranasais
Granulomas extravasculares

**(Adaptado de: O'Sullivan BP. Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:37-43)*

A apresentação clínica do CSS ocorre por fases, que podem distanciar-se em muitos anos: 1ª fase ou prodromica com rinite e asma, 2ª fase eosinofilia periférica e tecidual e 3ª fase com vasculite sistémica. Na fase vasculítica pode ocorrer miocardite e pericardite, verificando-se tamponamento cardíaco em cerca de metade dos doentes. As manifestações cutâneas podem atingir 75% doentes (purpura, nódulos subcutâneos). O atingimento renal é menos grave e menos frequente na WG.

Infiltrados pulmonares alveolares focais e transitórios, são o achado radiográfico mais comum, sendo menos frequente a HAD. Na 2ª fase da doença pode haver padrão de pneumonite eosinofílica crónica.

Os exames laboratoriais evidenciam eosinofilia e elevação da velocidade de sedimentação, podendo ser MPO-ANCA positivo. As crianças são mais frequentemente ANCA negativo. Pode ser necessária a biópsia pulmonar se o pulmão é o único órgão envolvido, sendo que a biópsia transbronquial pode não ser produtiva, tendo de equacionar-se biópsia por video-toracoscopia.

O tratamento assenta na Cct, podendo ser considerados outros imunossuppressores nos casos refractários.

As vasculites pulmonares são raras e condições ameaçadoras de vida. Se reconhecidas, podem ser tratadas com sucesso.

Nascer e Crescer 2012; 21(3): 184-188

BIBLIOGRAFIA

1. Robin Deterding et al. Rheumatic and Granulomatous Diseases. Pediatric Pulmonology, American Academy of Pediatrics, 2011
2. O' Sullivan BP. Pulmonary complications of Systemic vasculitides. Paediatr Respir Rev 2012. doi: 10: 1016/j.prrv.2011.04.002
3. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis 2006;65:936-41.
4. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2006; 24:S48-59.
5. Kevin K Brown. Pulmonary vasculitis. Proc Am Thorac Soc 2006;3:48-57.
6. Holle JU, Moosig F, Dalhoff K, Gross WL. Conditions in subjects with rheumatic diseases: pulmonary manifestations of vasculitides. Arthritis Research & Therapy 2011;13:224.
7. Demirkaya E, Luqmani R, Ayaz NA, Karaoglu A, Ozen S, et al. Time to focus on outcome assessment tools for childhood vasculitis. Pediatric Rheumatol Online J 2011; 9:29.
8. Frankel S. The diagnosis and treatment of Pulmonary Vasculitis. Chest 2008; 22:PCCSU Article | 04.01.08
9. Rabinovich CE. Pulmonary complications of childhood rheumatic disease. Paediatr Respir Rev 2012; 13:29-36.
10. Esposito S, Corona F, Defilippi A, Petaccia A, Chidini G, Dell'Era L, et al. Wegener's granulomatosis presenting with life-threatening lung hemorrhage in a 7-year-old child. Rheumatol Int 2010; 30: 1665-8.
11. Jindal G, Cruz SD, Punia RP, Kaur R. Refractory anemia as a presenting feature of microscopic polyangiitis: a rare vasculitis in children. Indian J Pediatr 2011; 78:1287-9.