



Vasculite sistémica com envolvimento das coronárias numa adolescente. Qual o diagnóstico?

Filipa Marques, Marta Conde, Maria João Brito

Unidade de Infecçologia, Área de Pediatria Médica, Hospital de Dona Estefânia - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa

Resumo

As vasculites sistémicas são raras na idade pediátrica. Apresenta-se o caso de uma adolescente de 14 anos com febre, mialgias, púrpura e edema dos membros, que apresentava leucocitose, velocidade de sedimentação e PCR elevadas. O ecocardiograma mostrou insuficiência mitral, dilatação e aneurisma da artéria coronária esquerda e posteriormente insuficiência cardíaca com hipertensão e pancardite. Detectaram-se também enfartes renais e cerebrais. As biópsias cutâneas foram inconclusivas, e a serologia para *Influenza A* foi positiva. A investigação para doenças auto-imunes foi inconclusiva, incluindo ANCAc e p negativos. Foi administrada imunoglobulina endovenosa com evolução favorável, mantendo aneurisma cardíaco. O diagnóstico diferencial entre poliarterite nodosa e doença de Kawasaki (DK) na adolescência pode ser difícil. Apesar de não se poder excluir DK atípica, pela sua raridade nesta idade, a vigilância desta doente a longo prazo é mandatória.

Palavras-chave: adolescente, doença de kawasaki, vasculite, aneurisma das coronárias, poliarterite nodosa

Acta Pediatr Port 2012;43(2):71-4

Systemic vasculitis with coronary arteries involvement in a female adolescent. Wich one?

Abstract

Systemic vasculitis are rare in children. A 14 year old girl presented with fever, muscle pain, palpable purpura and distal oedema, and leucocytosis, elevated sedimentation rate and CRP. The echocardiogram evidenced mitral regurgitation and left coronary aneurism. Posteriorly the patient developed overt cardiac failure with hypertension and pancarditis. Renal and brain infarctions were also detected. Skin biopsies were inconclusive and *Influenza A* serology was positive. Autoimmune investigation, including c and p ANCA, was negative. Intravenous immunoglobulin was performed with favourable outcome despite persistent coronary aneurism. The differential diagnosis between poliarteritis nodosa and Kawasaki's

disease (DK) in adolescents may be difficult. Although atypical Kawasaki's disease cannot be excluded, due to its rarity in this age group, long term follow-up is required.

Key-words: adolescent, Kawasaki disease, vasculitis, coronary aneurism, polyarteritis nodosa

Acta Pediatr Port 2012;43(2):71-4

Introdução

As vasculites sistémicas são um grupo de doenças raras na idade pediátrica¹, podendo ser primárias ou secundárias a processo infeccioso, auto-imune ou neoplásico¹. Os Consensos da Conferência de *Chapel Hill* validados em 2006, classificam-nas por critérios clínicos e histopatológicos¹⁻³: 1) vasculites de vasos de grande calibre (aorta e ramos principais), como a arterite de Takayasu; 2) vasculites necrotizantes, que compreendem as vasculites de vasos de médio calibre - poliarterite nodosa (PAN) e doença de Kawasaki (DK) - e de vasos de pequeno calibre - granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeíte microscópica, vasculite leucocitoclástica cutânea isolada e púrpura de Henoch-Scholein¹⁻⁴.

A maioria das vasculites de pequenos e médios vasos pode envolver o coração, contudo, a forma e a incidência do envolvimento cardíaco varia com o tipo de vasculite⁵, sendo este mais frequente na DK e na PAN¹⁻⁵.

Relato de caso

Adolescente de catorze anos, sexo feminino, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, foi internada por febre, mialgias, astenia, dor abdominal e odinofagia com três dias de evolução. Apresentava exantema maculopapular eritemato-violáceo coalescente generalizado e edema duro dos membros, frequência cardíaca de 110-115 batimentos por minuto, frequência respiratória de 20 ciclos por minuto e pressão arterial normal.

Laboratorialmente apresentava hemoglobina 11.8g/dl, leucócitos 21.090/ μ L, 92% neutrófilos, plaquetas 267.000/ μ L, proteína C- reac-

Recebido: 11.11.2011

Aceite: 03.05.2012

Correspondência:

Filipa Andreia Aguiar Marques
Avenida Miguel Torga, Zona 2, lote 12, 2º direito
2675-678 Odivelas
filipa3marques@gmail.com

tiva (PCR) 42.24mg/dl, velocidade de sedimentação (VS) 105mm/h, dímeros-D 782µg/L, fibrinogénio 813mg/dl, creatinaquinase (CPK) 583U/L, função renal e hepática sem alterações. Apresentava, igualmente, hematúria microscópica (+), com eritrócitos dismórficos e proteinúria 200mg/dl (proteinúria/24 horas: 0,15 mg/m2/h).

No segundo dia de internamento, por agravamento da taquicardia (125 bat/min) foi realizado ecocardiograma que revelou insuficiência mitral e dilatação da coronária esquerda (> 4 mm) com aneurisma pequeno, pelo que foi administrada imunoglobulina endovenosa e iniciado ácido acetilsalicílico (AAS) em dose anti-inflamatória. Manteve febre e o quadro clínico evoluiu para insuficiência cardíaca congestiva com hipertensão arterial (HTA) e posteriormente edema agudo do pulmão (Figura 1) com ventrículo esquerdo dilatado, fracção de ejeção (FE) 26% (normal ≥ 50%) e pancardite, que melhorou progressivamente com terapêutica anticongestiva e vasodilatadora.



Figura 1 – Radiografia do tórax realizada no 3º dia de internamento. Índice cardiotorácico (ICT) >0,5 e infiltrados algodonosos bilaterais, compatíveis com edema agudo do pulmão.

O estudo de outros territórios vasculares revelou áreas sugestivas de enfartes renais na angio-tomografia axial computadorizada abdominal e pequeno enfarte cortical no território distal da artéria cerebelosa postero-inferior, interpretado como lesão antiga (Figura 1). A ecocardiografia com Doppler, arteriografia e tomografia de emissão de positrões com 18F-FDG foram normais. Excluiu-se uveíte ou vasculite da retina e neuropatia periférica.

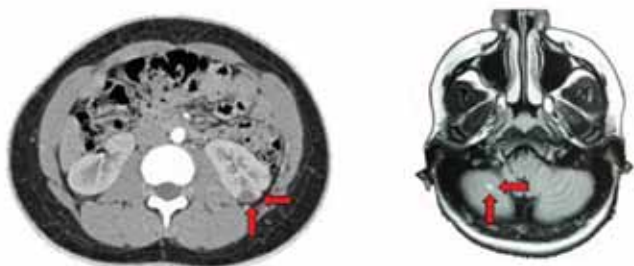


Figura 2 – Angio-TAC abdominal (à esquerda) e Angio-RNM-CE (à direita). Na imagem da esquerda a nível do rim direito observam-se áreas periféricas de hipocaptação do contraste sugestivas de alterações perfusionais (enfarte); na imagem à direita, observa-se uma área hiperdensa nodular, correspondendo a diminuto enfarte cortical em território cortical distal da artéria cerebelosa postero-inferior (PICA)”.
Mycoplasma pn: Mycoplasma pneumoniae; Chlamydia pn: Chlamydia pneumoniae; EBV: Vírus Epstein Barr; HTLV: Vírus T – linfotrófico Humano Tipo I; VHB: Vírus Hepatite B; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; Ac anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA cadeia dupla; Ac anti-RNP: Anticorpo anti-proteínas ribonucleicas; Ac anti-Sm: Anticorpo anti-músculo liso; Ac anti-SSA/Ro: Anticorpo contra antígeno Ro; Ac anti-SSB/La: Anticorpo contra antígeno La; ASMA: Ac anti-músculo liso; ANCAc: anticorpo anti-citoplasma neutrófilos padrão citoplasmático; ANCAp: anticorpo anti-citoplasma neutrófilos padrão peri-nuclear; Ac anti-β2-GP1: Ac anti β2 glicoproteína 1; APA: Anticorpo anti- fosfolipídico; CIC: Imunocomplexos circulantes; Ig: Imunoglobulina

No terceiro dia de internamento foi efectuada biópsia da pele por pinça de alça (*punch*), com achados histopatológicos inespecíficos. Ao oitavo dia de internamento, com lesões cutâneas já em regressão, foi realizada nova biópsia cutânea, esta em cunha, cujo resultado foi inconclusivo. O teste de banda de lupus foi positivo com depósitos de IgM na junção dermo-epidérmica.

Apresentava serologia para *influenza A* IgM 25 U/ml e IgG 30 U/ml (normal < 20 U/ml), positiva, e o restante estudo infeccioso e auto-imune foi negativo, excepto a IgE total que estava elevada (<2DP para a idade) e ANA positivo de 1:80 (Quadro).

Quadro. Resultados da investigação etiológica realizada.

Hemoculturas		Estéreis
Coproculturas		Estéreis
Serologias (ELISA ou IF) PCR	<i>Borrelia burgdorferi, Rickettsias, Coxiella burnetii, Ehrlichia, Anaplasma, Mycoplasma pn, Chlamydia pn, Bartonella henselae,</i>	Negativas
	Parvovirus B19, enterovírus, EBV, CMV, HIV1, 2, HTLV	
	Influenza B,	
Serologia (ELISA)	Influenza A	IgM+ IgG-
	Ac anti-dsDNA, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, ANCAc e p, anti β2-GP1, APA, anti-cardiolipina e anticoagulante lúpico, CIC, factor reumatóide	Negativos
Estudo da auto-imunidade	ANAs	1:80 (padrão mosqueado fino)
	C3 – 0.75-1.4 g/L	C3 - 1.07 g/L
Estudo do complemento	C4 – 0.1-0.34 g/L	C4 - 0.285 g/L
	CH100 – 488-1150 U/mL	CH100 - 871 U/mL
Imunoglobulinas	IgA – 0.85-4.5 g/L	Ig A – 0.859 g/L
	IgM – 0.6-3.7 g/L	Ig M – 0.912 g/L
	Ig G – 8-17 g/L	Ig G – 10.4 g/L
	Ig E – 0-200 KU/L	Ig E - 411 KU/L

Mycoplasma pn: Mycoplasma pneumoniae; Chlamydia pn: Chlamydia pneumoniae; EBV: Vírus Epstein Barr; HTLV: Vírus T – linfotrófico Humano Tipo I; VHB: Vírus Hepatite B; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; Ac anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA cadeia dupla; Ac anti-RNP: Anticorpo anti-proteínas ribonucleicas; Ac anti-Sm: Anticorpo anti-músculo liso; Ac anti-SSA/Ro: Anticorpo contra antígeno Ro; Ac anti-SSB/La: Anticorpo contra antígeno La; ASMA: Ac anti-músculo liso; ANCAc: anticorpo anti-citoplasma neutrófilos padrão citoplasmático; ANCAp: anticorpo anti-citoplasma neutrófilos padrão peri-nuclear; Ac anti-β2-GP1: Ac anti β2 glicoproteína 1; APA: Anticorpo anti- fosfolipídico; CIC: Imunocomplexos circulantes; Ig: Imunoglobulina

Ficou apirética no quarto dia de internamento, com melhoria do estado geral e regressão completa do edema dos membros e lesões cutâneas, não tendo ocorrido descamação. Na segunda semana de doença verificou-se trombocitose (985.000/uL). Após 13 meses permaneceu assintomática, com leucograma, VS e PCR normais mantendo, contudo, aneurisma coronário.

Discussão

As manifestações das vasculites são variadas¹. O tipo e localização do vaso envolvido e a extensão sistémica da lesão vascular determinam a expressão clínica e gravidade^{1,4,6}.

As vasculites cutâneas podem apresentar-se como urticária, púrpura, vesículas hemorrágicas, nódulos, úlceras, livedo reticular ou necrose^{4,6}. Na maioria, o envolvimento dos pequenos vasos manifesta-se por púrpura palpável ou exantema eritematoso maculo-papular, preferencialmente nos membros inferiores^{4,6}. Geralmente, associa-se febre, astenia, emagrecimento, mialgias, artrite/artralgias, hipertensão arterial e cefaleias^{4,7}. A elevação dos reagentes de fase aguda (leucocitose, VS e PCR), IgE, factor de *Von-Willebrand* e a presença de auto-anticorpos, anemia, hematuria, entre outros, sugerem uma vasculite sistémica^{4,7,8,9}. As vasculites sistémicas caracterizam-se por envolvimento inflamatório e necrose da parede vascular^{1,5}. A substituição das fibras elásticas vasculares por colagénio, condiciona perda de elasticidade dos vasos, podendo ocorrer estenose e aneurismas^{1,4,5,10}. A maioria das vasculites de pequenos e médios vasos pode envolver o coração⁵, sendo mais frequente na DK (20-25% nas crianças e 5% nos adultos), que na PAN (2% nas crianças e 5% nos adultos)^{7,11-13}.

No caso descrito, o envolvimento cardíaco, não estabelece por si só o diagnóstico⁵. A associação com febre (total sete dias), exantema, edema das extremidades, leucocitose com neutrofilia, VS e PCR elevadas e trombocitose, colocam a hipótese de DK atípica. Por outro lado, os enfartes renais e cerebral, sem estenoses ou aneurismas são raros na DK⁵, que é rara em adolescentes e adultos e atinge preferencialmente crianças com idade inferior a 5 anos (90%)^{7,11-13}. Assim, a idade, ausência de descamação das extremidades e os enfartes do território renal e cerebral levantam a suspeita de outra vasculite, nomeadamente PAN ou lupus eritematoso sistémico juvenil (LES-J).

O diagnóstico diferencial de DK com PAN na infância (PANc) é desde há muito discutido pela clínica sobreponível e presença de aneurismas coronários em ambas as entidades^{7,14,15}.

A PAN tem maior incidência no adulto jovem^{7,14,16}. Apesar de poder cursar com micro-aneurismas no território coronário, há, mais frequentemente, envolvimento de outros órgãos, nomeadamente pulmão, rim e mesentério com aneurismas^{7,17,18}. De acordo com a EULAR/PRINTO/PRES de Ankara 2008³, o diagnóstico de PANc inclui alterações histopatológicas ou angiográficas de aneurisma, estenose ou oclusão em vaso de médio ou pequeno calibre associadas a um dos seguintes critérios: envolvimento cutâneo, mialgias, hipertensão, neuropatia periférica ou envolvimento renal³.

No caso descrito, a púrpura, miosite, hipertensão, elevação dos reagentes da fase aguda e aneurisma coronário, tornam possível esta hipótese. No entanto, apesar de enfarte, não foram evidenciados aneurismas e ou estenoses no território renal, característicos desta entidade, ou no território mesentérico. A PANc é uma vasculite crónica grave^{5,14}. A sua remissão requer doses elevadas de corticóides e terapêutica imunossupressora (ciclofosfamida) e/ou imunomoduladora (*infliximab*, *rituximab*)^{7,14,19,20}, não necessárias nesta doente.

Pelo sexo, idade e raça, envolvimento musculo-esquelético, teste de banda de lupus e ANA positivos, o LES-J seria outra hipótese a considerar. Contudo, o título de ANA era baixo e, isoladamente tem baixa especificidade. 75% dos ANA com titulação baixa são falsos positivos relacionados com a idade, reacção cruzada com outras doenças do tecido conjuntivo, fármacos ou processos infecciosos^{7,21}. Também o teste de banda de lupus, não é patognomónico da doença^{7,22,23}, podendo ocorrer noutras vasculites^{7,8}. Acrescenta-se ainda o envolvimento das coronárias, raro nesta entidade, (inferior a 7%)^{5,7,9}. Assim, esta hipótese apesar de não poder ser excluída parece pouco provável.

O vírus *Influenza A*, pode ser desencadeador de qualquer entidade anteriormente discutida, induzindo a produção de autoanticorpos, através de uma resposta antigénio-imuno-mediada.^{7,9,22,23}

A biopsia cutânea ajuda ao diagnóstico, mas, para tal, deverá realizar-se nas primeiras 48 horas das lesões e em cunha, estendendo-se até à subcutis onde estão localizados os vasos de médio calibre^{4,6,8}. Tal não aconteceu neste caso: a primeira biopsia foi realizada por pinça de alça e a segunda, apesar da técnica padronizada em cunha, foi realizada com as lesões já em regressão.

Segundo o Índice de Lesão das Vasculites Sistémicas Necrotizantes (SNVI) e o Índice de Lesão das Vasculites (VDI - *Vasculitis Damage Index*), o envolvimento visceral (particularmente renal, ocular, sistema nervoso central e cardíaco) é um factor de gravidade^{8,21}. O envolvimento cardíaco parece correlacionar-se com doença cardiovascular/aterosclerose na idade adulta.^{5,10}. O aneurisma da coronária nesta doente constitui um risco de doença cardiovascular, nomeadamente, morte súbita e enfarte agudo do miocárdio. Implica anti-agregação, restrição da actividade física e avaliação anual dos factores de risco até à sua regressão^{8,11,22}.

Em conclusão, o diagnóstico permanece em aberto. Doença de Kawasaki atípica, dado o envolvimento coronário e a resposta favorável à IGIV? Ou dada a raridade desta entidade nesta idade, de outra vasculite, nomeadamente, PANc? A vigilância a longo prazo é mandatória e a sua evolução pode vir a estabelecer o diagnóstico final⁴.

Referências

- Guillemin L, Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S9. doi: 10.1186/ar.2193.
- 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.
- Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806. doi: 10.1136/ard.2009.116657
- Chen KR e Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:71-92.

5. Kane GC, Keogh KA. Involvement of the heart by small and medium vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:29-34.
6. Stone J, Nousari H. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:23-34.
7. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsey CB. *Textbook of Paediatric Rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2005: 342-538
8. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 143-160. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.04078.x
9. Eleftheriou D, Dillon M, Brogan P. Advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:411-8.
10. Danila MI, Bridges SL Jr. Update on pathogenic mechanisms of systemic necrotizing vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:430-5.
11. Newburger J, Takahashi M, Gerber MA. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee of rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-33.
12. Wolff A, Hansen K, Zakowski L. Acute Kawasaki Disease: not just for Kids. *J Gen Intern Med* 2007; 22:681-4.
13. Juan R e Patrick C. Kawasaki disease in the adult – a case report and review of the literature. *Texas Heart Inst J* 2004; 31:160-4.
14. Stringa MF, Olivera AD, Castro C, Bonavía P, Stringa OJ, Rébora et al. Childhood cutaneous polyarteritis nodosa. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: e79-81.
15. Matteson EL. Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: The diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behçet, and Kawasaki. *Arthritis Care Res* 2000;13: 237-45.
16. Tullus K, Marks SD. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 375-80.
17. Adaletli I, Ozpeynirci Y, Kurugoglu S, Sever L, Arisoy N, et al. Abdominal manifestations of polyarteritis nodosa demonstrated with CT. *Pediatr Radiol* 2010;40:766-9.
18. Cakar N, Ozçakar ZB, Soy D, et al. Renal involvement in childhood vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 202-6.
19. Sep P, Stone J. Small-Vessel and Medium-Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1552-9.
20. Yazici Y. Vasculitis Update. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2007; 65: 212-4.
21. Exley A, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40:371-80.
22. Gottlieb BS, Ilowite NT. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2006; 27: 323-30.
23. Avcin T, Canova M, Doria A, Guillevin L, Kallenberg CG, Tincani A, et al. Infections, connective diseases and vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:18-26.