

Arterite de Takayasu: diagnóstico, evolução e tratamento de paciente com ulceração em couro cabeludo. Relato de caso

Takayasu's arteritis: diagnosis, evolution and treatment of patient with scalp ulceration. Case report

Raimundo Pedro Costa Jr.¹, Carlos Eduardo de Castro Passos¹, Claudia Tereza Lobato Borges¹, Diogo Andrade Gutiez¹, Sérgio Suzart dos Santos¹

Recebido da Universidade CEUMA, São Luís, MA.

RESUMO

A arterite de Takayasu é uma vasculite autoimune rara, que afeta predominantemente a aorta e seus ramos principais, produzindo variados sinais e sintomas, como febre, mialgia, hipertensão, úlceras e isquemia. É mais comum na Ásia e menos frequente nos países ocidentais, acometendo mulheres em idade reprodutiva. As manifestações cutâneas podem estar presentes. Os critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* incluem idade <40 anos, diminuição dos pulsos braquiais, claudicação de extremidades, diferença de 10mmHg na pressão arterial sistólica de membros superiores, sopros em suclávia e aorta, e alterações angiográficas de aorta e seus arcos principais. Os melhores resultados terapêuticos baseiam-se na corticoterapia associada à imunossupressores como metotrexato. O uso de imunobiológicos é incipiente e carece de estudos para comprovar sua eficácia. A paciente em questão apresentava-se com quadro atípico, manifestando ulceração em couro cabeludo, decorrente de estenose em ramos superficiais da carótida externa. Evoluiu com trombose venosa cerebral e osteomielite, sendo submetida à oxigenoterapia hiperbárica e imunossupressão com 160mg de prednisona. Velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa estavam elevados, mas seu valor isolado carece de especificidade, embora sejam critérios de atividade da doença. A terapêutica com prednisona, metotrexato e anticoagulação com varfarina foi eficiente, pois reduziu a área da lesão em couro cabeludo e minimizou o quadro sistêmico, propiciando melhor qualidade de vida para a paciente.

1. Ambulatório de Medicina, Universidade Ceuma, São Luís, MA, Brasil.

Data de submissão: 03/11/2015 – Data de aceite: 02/12/2015

Conflito de interesse: não há.

Fontes de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

Raimundo Pedro Costa Jr.

Rua Josué Montello, 1 – Renascença II

CEP: 65075-120 – São Luís, MA, Brasil

Tel.: (98) 99944-0291 – E-mail: pjvnsa@gmail.com

Número de aprovação Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Maranhão: CAAE: 41730914.4.0000.5084; número do parecer: 973.591; data da relatoria: 24 de fevereiro de 2015.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Descritores: Arterite de Takayasu; Manifestações cutâneas; Couro cabeludo; Relatos de casos

ABSTRACT

Takayasu's arteritis is a rare autoimmune vasculitis, which primarily affects the aorta and its main branches, producing varied symptoms and signs, such as fever, myalgia, hypertension, ulcers, and ischemia. It is more common in Asia and less frequent in western countries, affecting women of childbearing age. Cutaneous manifestations may be present. The diagnostic criteria of the American College of Rheumatology include age <40 years, reduction of brachial pulses, extremity claudication, difference of 10 mmHg in systolic blood pressure of upper limbs, murmurs in subclavian artery and aorta, and angiographic changes of the aorta and its main arches. The best therapeutic results are based on corticosteroid therapy associated with immunosuppressants such as methotrexate. The use of immunobiologicals is incipient and requires studies to prove its effectiveness. The patient presented with an atypical clinical picture, showing ulceration on the scalp as a result of stenosis in superficial branches of the external carotid. She progressed with cerebral venous thrombosis and osteomyelitis, undergoing hyperbaric oxygen therapy and immunosuppression with 160mg of prednisone. Erythrocyte sedimentation rate and C-Reactive Protein were high, but their individual value lacks specificity, although they are criteria for disease activity. Therapy with prednisone, methotrexate, and anticoagulation with warfarin were efficient, because they reduced the area of the lesion on the scalp, and minimized the systemic picture, providing better quality of life for the patient.

Keywords: Takayasu's arteritis; Skin manifestations; Scalp; Case reports

INTRODUÇÃO

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite inflamatória rara, de etiologia autoimune e caráter crônico, que afeta grandes vasos, sendo a aorta e seus principais ramos os mais acometidos. A doença cursa com inflamação granulomatosa transmural, podendo causar estenose, oclusão, dilatação e, em casos mais severos, destruição da túnica média, levando à formação de aneurismas nas artérias envolvidas.^(1,2)

A AT tem distribuição mundial, ocorrendo mais comumente na América Latina, Ásia, Mediterrâneo e África do Sul, e está frequentemente associada a hipertensão arterial e diagnóstico tardio, que pode demorar meses ou anos.^(1,3) A incidência anual de AT é de cerca de dois casos por 1 milhão de pessoas. As mulheres são as mais acometidas, em 80 a 90% dos casos, com início entre 10 e 40 anos de idade.^(2,4,5)

As manifestações clínicas da AT variam de um quadro assintomático, cujo único sinal é o pulso impalpável, até um comprometimento neurológico grave. É tipicamente demarcada em dois estágios. No primeiro, tem-se uma fase inflamatória sistêmica, aguda, mas que pode se estender cronicamente, associada à febre e aos sintomas constitucionais, como fadiga, mialgia, artralgia e perda de peso. No segundo, a instalação da inflamação vascular é proeminente, produzindo estenose, aneurismas e suas complicações, como retinopatia e hipertensão secundária.⁽⁶⁾

As manifestações cutâneas da AT podem estar presentes. Frequentemente tais lesões simulam o eritema nodoso, *eritema induratum* e pioderma gangrenoso. Além disso, existem outros achados inespecíficos ou, até mesmo, incidentais, recorrentes em pacientes com AT: erupções maculopapulares, angioedema, urticária, foliculite, púrpura e outras.⁽⁷⁾

Com base nas manifestações mais comumente observadas, o *American College of Rheumatology* e a *International Chapel Hill Conference*, propuseram os critérios diagnósticos da AT com sensibilidade e especificidade acuradas, sendo eles: idade <40 anos, diminuição dos pulsos braquiais, claudicação de extremidades, diferença de 10mmHg na pressão arterial (PA) sistólica de membros superiores, sopros em subclávia e aorta, e alterações angiográficas de aorta e seus arcos principais.^(2,8)

No esquema terapêutico da AT, estão inclusos corticosteroides em altas doses, imunossupressores e imunomoduladores. Recomenda-se que o primeiro seja usado nas doses de 1 a 2mg/kg/dia durante até 3 meses. Em caso de reincidência ou aumento da atividade da doença, após o desmame dos corticoides ou quando a resposta é inadequada, entram em cena as outras duas classes, em especial os imunossupressores, representados por azatioprina e metotrexato.⁽⁹⁾

Por ser uma entidade rara e pelo fato de os estudos serem escassos, as diretrizes para o tratamento se baseiam quase exclusivamente em séries de casos de diversos países, sendo a experiência clínica retrospectiva a melhor forma de guiar o médico no controle da AT, com alvo na remissão completa e minimização dos danos colaterais.⁽⁴⁾ O presente artigo propõe relatar um caso de AT envolvendo manifestação cutânea em couro cabeludo em uma paciente jovem, atendida no ambulatório de medicina da Universidade Ceuma, com ênfase na evolução do quadro clínico mediante a terapêutica utilizada.

RELATO DE CASO

Paciente de 24 anos, sexo feminino, caucasiana, referiu em 2008 início de claudicação intermitente em membros superiores. Relatou que foi notada pelos médicos uma redução dos pulsos periféricos, porém sem diagnóstico conclusivo.

Em dezembro de 2010, surgiu necrose cutânea espontânea em couro cabeludo. Em fevereiro do ano seguinte, a paciente foi internada em hospital público de São Luís (MA) em virtude de infecção secundária da necrose cutânea. Foi drenado abscesso, porém o quadro evoluiu para osteomielite de crânio, sendo a paciente submetida à craniectomia em julho de 2011, com remoção do osso infectado. Não houve cicatrização da ferida, e a paciente permaneceu internada naquele hospital até maio de 2012 (Figura 1).

A paciente foi admitida no Hospital das Forças Armadas, em Brasília, após transferência para realização de sessões de oxigenoterapia hiperbárica, sendo internada inicialmente na clínica cirúrgica. No final de 2012, após encaminhamento, a equipe de reumatologia constatou ausência completa de pulsos radiais, além de redução importante de pulsos carotídeos bilateralmente, com sopro aórtico bilateral. Apresentava importante e extensa ferida em couro cabeludo, quase alcançando a dura-máter. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR) estavam elevadas (63mm e 3,3mg/dL, respectivamente). Imediatamente, a paciente recebeu o diagnóstico de AT, e creditou-se a lesão em couro cabeludo ao acometimento carotídeo com comprometimento de circulação extracraniana.

A angiotomografia confirmou a hipótese diagnóstica, evidenciando estenoses em subclávias e carótidas, sem acometimento significativo da aorta torácica, abdominal, artérias renais ou vasos ilíacos. A imunossupressão não foi indicada inicialmente pela profunda ferida em couro cabeludo, com risco de infecção, sendo encaminhada à enxertia cutânea sem prótese craniana, pela má cicatrização.

Em novembro de 2012, a paciente iniciou cefaleia importante, recebendo diagnóstico de trombose venosa cerebral, confirmada por ressonância magnética, sendo iniciada anticoagulação neste mesmo mês. Em dezembro, a enxertia foi realizada com sucesso e foi iniciada imunossupressão com prednisona 160mg/dia.



Figura 1. Lesão ulcerada em extensa área do couro cabeludo durante início do tratamento. Foto gentilmente cedida pela equipe de Reumatologia do Hospital das Forças Armadas do Distrito Federal.

O fechamento progressivo da ferida foi evidenciado, restando, em junho de 2013, uma pequena área de 1,5cm de diâmetro sem epitélio, superficial, no interior de área cicatricial. VHS de 9mm e PCR 0,4mg/dL. Neste período, a paciente já tinha realizado mais de cem sessões de oxigenoterapia hiperbárica e teve alta hospitalar, sendo encaminhada ao setor de reumatologia no serviço de origem, com a prescrição de prednisona 20mg/dia, varfarina 1,25mg/dia e hidroclorotiazida 25mg (hipertensão secundária aos corticosteroides).

Ainda em junho de 2013, a paciente foi recebida pelo serviço de reumatologia da Universidade Ceuma, sendo verificadas as lesões em estágio de cicatrização avançado. Foi associado metotrexato 5 comprimidos de 2,5mg semanais. Em setembro, os achados laboratoriais incluíram hemoglobina 11,9, leucócitos $13.140/\text{mm}^3$ (3.797 linfócitos), plaquetas $231.000/\text{mm}^3$, VHS 3mm, creatinina 1mg/dL e razão normalizada internacional (INR) 1,81. Foi adicionado ácido fólico ao tratamento, para profilaxia de anemia induzida por metotrexato. Houve diminuição da área de ferida cicatricial para apenas 1cm. Foi reduzida a dose de prednisona para 15mg diários, aumentando-se metotrexato para 7 comprimidos de 2,5mg semanais, e a dose de marevan para 5mg em 2 dias e 2,5mg em 5 dias.

Em março de 2014, não havia ferida visível em couro cabeludo, restando apenas a área cicatricial do enxerto e alopecia, sem sinais inflamatórios. Digno de nota, o hemograma demonstrou hemoglobina de 9g/dL. Reduziu-se a dose de prednisona para 5mg; as outras drogas foram mantidas. Em maio do mesmo ano, a hemoglobina continuou 9g/dL e INR foi de 4,25. Aumentou-se a dose de prednisona para 10mg, e reduziu-se a varfarina para 2,5mg diários. A paciente foi encaminhada à fisioterapia para tratamento das limitações motoras causadas pela doença (Figura 2).



Figura 2. Área com tecido cicatricial, após 2 anos de tratamento. Foto gentilmente cedida pela equipe de Reumatologia do Hospital das Forças Armadas do Distrito Federal.

DISCUSSÃO

A AT, em seu pródromo, apresenta manifestações inespecíficas, como febre, mal-estar, artralgias e emagrecimento. Nesta fase, o diagnóstico é difícil, entretanto, conforme o quadro evolui, evidências do acometimento vascular sugerem que esta hipótese não deve ser excluída.⁽⁵⁾ A paciente, com 24 anos, sem comorbidades, apresentou-se com claudicação intermitente em membros superiores e redução dos pulsos periféricos, corroborando com estudos que demonstraram que a faixa etária mais acometida é entre a segunda e terceira décadas de vida e que 96% dos pacientes apresentam diminuição de pulsos periféricos e a claudicação de extremidades.^(10,11)

O período de 4 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico, reiterando a demora na definição etiológica das vasculites, em especial da AT, merece atenção. Cinco dos seis critérios do *American College of Rheumatology* foram preenchidos: idade <40 anos, diminuição dos pulsos braquiais, claudicação de extremidades, sopros em subclávia e aorta, e alterações angiográficas de aorta e seus arcos principais, apenas não sendo encontrada diferença de 10mmHg na pressão arterial sistólica de membros superiores.^(2,8) A progressão da claudicação, a redução dos pulsos carotídeos e a piora do quadro geral, culminando no aparecimento da ulceração em couro cabeludo, sugeriram que a doença estava em sua fase ativa, fato demonstrado também pelo aumento da PCR e da VHS.⁽²⁾

Critérios diagnósticos baseados em alterações da parede arterial podem ser avaliados e acompanhados por *duplex scan*, angiografia, angiotomografia computadorizada e angiorressonância magnética, sendo os dois últimos de alta acurácia, detalhando as lesões em paredes e ramos vasculares.⁽²⁾ As carótidas são comumente acometidas. A angiotomografia realizada demonstrou estenoses em subclávias e carótidas, sendo preservados a aorta e seus ramos abdominais, não sendo encontrados aneurismas, dilatações ou espessamento parietal. Os achados mais frequentes são: estenose (84%), espessamento da parede (72%), oclusão (51%), dilatação (17%) e aneurisma (12%).^(12,13)

Lesões cutâneas, embora incomuns, podem ter sua importância em pacientes com AT.^(5,9) Em estudo retrospectivo com 80 pacientes, identificaram-se lesões cutâneas em 12,5% deles: fenômeno de Raynaud em 14%, eritema nodoso em 6,2%, nódulos ulcerados em 3,7% e eritema malar e urticária em 1,2% dos casos, sendo em todos eles a AT o fator causal. Necrose extensa de couro cabeludo também foi relatada, após drenagem de hematoma extradural secundário a traumatismo craniano em uma jovem de 19 anos de idade com AT.^(5,9,13)

Importante diagnóstico diferencial neste caso é a dermatose pustulosa erosiva, caracterizando-se por pústulas que ulceram o couro cabeludo, causando alopecia cicatrizante de etiologia desconhecida em pessoas acima de 45 anos, especialmente mulheres brancas, tendo como fatores predisponentes o trauma, o enxerto de pele, a exposição local a raios ultravioleta B, o laser, a crioterapia e as doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, hepatite autoimune e AT.⁽¹⁴⁾ Apesar da difícil distinção ao estudo histopatológico, a evolução agressiva e a idade favoreceram designar-se a lesão em couro cabeludo da paciente ao acometi-

mento de ramos superficiais da carótida externa, justificado pela extensa lesão em carótidas evidenciada pela angiogramografia.

O acometimento de pequenos vasos pelo processo inflamatório é uma alteração histopatológica pouco frequente na AT. Embora essa alteração abranja médias e grandes artérias, alguns autores têm descrito consequências clínicas cutâneas de alterações ocasionadas em pequenos vasos, como pioderma gangrenoso, eritema nodoso, livedo reticular, *rash*, nódulos ulcerados, vesiculopústulas, urticária e vasculite necrotizante cutânea.^(7,15,16)

A terapêutica utilizada inicialmente, com prednisona em dose anti-inflamatória, foi eficaz no controle da atividade da doença, mantendo VHS e PCR baixos, diminuindo os sintomas e reduzindo a área necrótica em couro cabeludo, embora tenha relato que 23% dos pacientes nunca tenham entrado em remissão utilizando-se corticoterapia isolada. Posteriormente, foi introduzido o metotrexato, na dose semanal de 12,5mg, obtendo-se resultados surpreendentes quanto à redução da área acometida, além da redução da dose de prednisona. No mesmo estudo, os autores afirmaram que este esquema levou 81% dos casos à remissão, embora o desmame do corticoide aumente a incidência de recidivas.⁽¹³⁾

Os anticoagulantes fortuitamente são citados nos estudos que investigam a terapêutica da AT e, geralmente, são prescritos após eventos trombóticos ou após determinadas cirurgias, os quais correspondem à história clínica da paciente em questão, que se submeteu à craniectomia e teve trombose venosa cerebral.⁽¹⁷⁾

Novas alternativas à terapia tradicional têm sido experimentadas, como o micofenolato mofetila, leflunimide, infliximabe e etanercepte. Os pacientes estudados nas séries de casos que analisaram o uso desses medicamentos apresentavam, em geral, uma doença refratária, a despeito da corticoterapia isolada ou combinada com diferentes imunossuppressores. O infliximabe, por exemplo, conseguiu induzir remissão completa, que durou de 1 a 3,3 anos em 67% dos pacientes estudados.^(9,18-20)

Apesar dos esforços para um diagnóstico precoce, as vasculites, de maneira geral, têm sido colocadas como últimas possibilidades dentre as entidades nosológicas, certamente por seu caráter prodrômico e multifacetado, variando desde quadros assintomáticos a dramáticas crises vaso-oclusivas, cujo desfecho é a isquemia de órgãos vitais.

VHS e PCR foram importantes marcadores de atividade da doença, além do aspecto clínico da lesão em couro cabeludo, cuja resposta à terapêutica empregada foi satisfatória. Lesões cutâneas específicas são raras e geralmente fazem diagnóstico diferencial com outras doenças autoimunes. É incomum o acometimento de médios e pequenos vasos, embora não seja exclusividade da AT.⁽¹⁹⁾

O avanço nas modalidades terapêuticas tem propiciado melhoria da qualidade de vida e melhores índices de indução de remissão completa, ou mesmo parcial, reduzindo a cortico-dependência, e os efeitos colaterais precoces e tardios do uso de imunossuppressores. Tem se depositado interesse no uso de imunobiológicos no controle da AT, mas sua eficácia clínica está longe de ser comprovada pela escassez de estudos.⁽¹⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-6.
2. Panico MD, Spichler ES, Rodrigues LC, Oliveira F, Buchatsky D, Porto C, et al. Arterite de Takayasu: aspectos clínicos e terapêuticos em 36 pacientes. *J Vasc Bras.* 2008;7(2):123-30.
3. Santos VM, Gouvêa IP, Vasconcelos AV, Benevenuto G, Barcelos MS, Teles LT. Takayasu's arteritis associated with tuberculosis? Clinical and autopsy data. *Brasilia Med.* 2009;46(3):285-9.
4. Nunes G, Neves FS, Melo FM, Castro GR, Zimmermann AF, Pereira IA. Arterite de Takayasu: tratamento com anti-TNF em uma casuística brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):291-8.
5. Borelli FA, Gonzaga C, Lotaf L, Cordeiro A, Sousa MG, Passarelli Jr O, et al. Arterite de Takayasu – Conhecer para diagnosticar. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(4):254-7.
6. Rocha LK, Romitti R, Shinju S, Neto ML, Carvalho J, Criado P. Cutaneous manifestations and comorbidities in 60 cases of Takayasu arteritis. *J Rheumatol.* 2013;40(5):734-8. Erratum in: *J Rheumatol.* 2013;40(7):1240.
7. Pascual-López M, Hernández-Núñez A, Araques-Montañés M, Daudén E, Fraga J, García-Díez A. Takayasu's Disease with cutaneous involvement. *Dermatology.* 2004;208(1):10-5.
8. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.
9. Souza AW, Neves RM, Oliveira KR, Sato EI. Tratamento da arterite de Takayasu. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(1):2-7.
10. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977;93(1):94-103.
11. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation.* 1989;80(3):429-37.
12. Gelape CL, Alvarenga FC, Figueroa CC, Ribeiro AL. Tratamento de estenose de tronco de coronária esquerda na Arterite de Takayasu. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(5):390-3.
13. Hoffman GS. Takayasu's arteritis: lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl: S99-102.
14. Francès C, Bosnic S, Blétry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu's Arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica.* 1990;181(4):266-72.
15. Pernicario CV, Winkelmann RK, Hunder GG. Cutaneous manifestations of Takayasu's arteritis. A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(6):998-1005.
16. Skaria AM, Ruffieux P, Piletta P, Chavaz P, Saurat JH, Borradori L. Takayasu arteritis and cutaneous necrotizing vasculitis. *Dermatology.* 2000;200(2):139-143.
17. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, Schieppati A, Baldissera E, Bertolini G; Itaka Study Group. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):100-7.
18. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2296-304.
19. Brandt HR, Valente NY, Criado PR, Arnone M, Sotto MN. Vasculites dos médios e grandes vasos. *An Bras Dermatol.* 2009;84(1):57-67.
20. Arruda Z, Santos VM, Monteiro LM, Santos AM, Silva FH, Ribeiro KL. Arterite de Takayasu e ulceração no couro cabeludo em mulher com 24 anos etários. *Brasilia Med.* 2013;50(2):168-73.