

POLIARTERITE NODOSA: CONTRIBUIÇÃO
AO ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL,
HISTOPATOLÓGICO E ANGIOGRÁFICO.

SANDRA REGINA MUCHINECHI FERNANDES

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

ORIENTADORA: PROF^a.DR^a. LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

CAMPINAS, 1993.



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	F391p
V.	Ex
TOMBO	BC/20.536
PROC.	286/94
C	☐
D	☒
PREÇO	CR\$ 8.000,00
DATA	19/02/94
N.º CPD	

CM-00052586-1

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Fernandes, Sandra Regina Muchinechi
F391p Foliarterite nodosa : contribuicao ao estudo clinico, laboratorial, histopatologico e angiografico / Sandra Regina Muchinechi Fernandes. -- Campinas, SP : [s.n.], 1993.

Orientador : Lilian Tereza Lavras Costallat.
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciencias Medicas .

1. Vasculite. 2. Periarterite nodosa. I. Costallat, Lilian Tereza Lavras. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciencias Medicas. III. Titulo.

20. CDD -616.13
-616.77

Indices para Catalogo Sistematico:

1. Vasculite 616.13
2. Periarterite nodosa 616,77

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Lilian Tereza Lavras Costallat pela orientação, paciência e amizade infalível.

Ao Prof. Dr. Adil Muhib Samara pelo apoio e incentivo constante.

Ao Prof. Dr. João Francisco Marques Neto, ao Dr. Manoel Barros Bértolo e Dr. Ibsen Bellini Coimbra pela colaboração .

A Profa. Dra. Denise Yvone Janovitz Norato pela análise estatística dos dados.

A Dra. Veronica Araújo Zanardi pela realização das arteriografias renais.

A Profa. Dra. Eliane Maria Ingrid Amstalden pelo auxílio na interpretação dos dados histopatológicos.

Ao Prof. Dr. Ricardo Lima Zollner pela pesquisa do anticorpo antineutrofílico.

A todos os residentes, pós graduandos e funcionários da Faculdade de Medicina da UNICAMP que participaram, direta ou indiretamente, na elaboração deste trabalho.

Ao meu pai Felipe, pela boa lembrança que deixou.

A minha mãe Concheta, fonte eterna de carinho.

A minha irmã Sonia pelo apoio sempre presente.

A todos os mestres do passado e presente, minha
gratidão.

INDICE

Pág.

1. INTRODUÇÃO	001
1.1. GENERALIDADES.....	002
1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS VASCULITES.....	005
1.3. ETIOPATOGENIA DAS VASCULITES.....	009
2. POLIARTERITE NODOSA.....	014
2.1. EPIDEMIOLOGIA.....	015
2.2. PATOLOGIA	015
2.3. QUADRO CLINICO.....	018
2.3.1. MANIFESTAÇÕES RENAIS	018
2.3.2. MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS.....	020
2.3.3. MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS.....	021
2.3.4. MANIFESTAÇÕES CARDIORESPIRATORIAS.....	022
2.3.5. MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES.....	023
2.3.6. MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS.....	024
2.3.7. MANIFESTAÇÕES TESTICULARES.....	025
2.3.8. MANIFESTAÇÕES OCULARES.....	025
2.4. LABORATÓRIO.....	026
2.5. DIAGNÓSTICO.....	028
2.6. TRATAMENTO.....	030
3. OBJETIVOS.....	033
4. CASUÍSTICA.....	035
5. MÉTODOS.....	037

5.1. DADOS CLINICOS.....	038
5.2. DADOS LABORATORIAIS.....	040
5.3. ELEMENTOS HISTOPATOLOGICOS.....	042
5.4. ARTERIOGRAFIA RENAL.....	042
5.5. ANALISE ESTATISTICA.....	043
5.6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	043
5.7 ANEXO I.....	044
6. RESULTADOS.....	049
6.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA.....	050
6.2. FREQUENCIA DAS MANIFESTACOES CLINICAS.....	052
6.3 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS.....	059
6.4 METODOS DIAGNOSTICOS.....	061
6.5 DETECÇÃO DE DOENÇA RENAL	063
7. DISCUSSAO.....	066
8. CONCLUSOES.....	093
9. ANEXO II.....	096
10. ANEXO III.....	123
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	126

RESUMO

Foram estudados 20 casos de Poliarterite Nodosa (PAN), quanto à frequência das manifestações clínicas, alterações laboratoriais e dados histopatológicos e arteriográficos. A PAN sistêmica foi caracterizada em 16 casos e a PAN cutânea benigna em quatro. Em relação aos sintomas gerais na PAN sistêmica oito tiveram febre e 11 emagrecimento, sugerindo doença sistêmica, em oposição aos quatro restantes que não tinham essas evidências, mas apresentavam microaneurismas em artérias renais. Artralgia ou artrite esteve presente em oito casos e neuropatia periférica em seis. Envolvimento renal foi constatado em oito casos, sendo hipertensão arterial em sete, hematúria em cinco, proteinúria em quatro e insuficiência renal em três. Manifestações pulmonares, cardíacas e do sistema nervoso central foram infrequentes. A idade de início superior a 50 anos, a presença de manifestações musculares, gastrointestinais e hematúria foram elementos significativos nos casos que evoluíram ao óbito.

No laboratório, os dados hematológicos foram inespecíficos revelando leucocitose, anemia e VHS elevado. De oito casos investigados dois apresentaram antígeno HBsAg. ANCA resultou negativo em todos os sete investigados. Cinco em seis biopsiados na pele evidenciaram dados histopatológicos de vasculite necrosante, sugerindo que este procedimento é importante para nortear o diagnóstico da PAN sistêmica, embora sem distingui-la da PAN cutânea. A biópsia muscular, revelou-se positiva apenas em dois de um total de cinco examinados. A histopatologia renal, foi a mais marcante, visto que todos os casos examinados revelaram vasculite necrosante extraglomerular não deixando dúvida quanto ao diagnóstico.

Seis em onze casos apresentaram alterações à arteriografia renal, cinco com microaneurismas e um com diminuição do lume vascular. Não obstante este achado, três tinham cifras pressóricas normais e quatro sem evidências de alterações renais pela análise do sedimento urinário. A arteriografia renal foi o procedimento diagnóstico em três casos.

A PAN cutânea revelou-se de evolução e prognóstico benignos nos quatro casos estudados. Nestes, os dados laboratoriais, sejam da doença ou das complicações viscerais apresentaram-se constantemente normais ou ausentes.

Numa escala de valores de procedimentos diagnósticos, ao lado dos dados clínicos que, em sua maioria, se assemelhavam aos da literatura, a biópsia de pele lesada revelou-se o dado mais marcante seguida pela arteriografia renal.

SUMMARY

Twenty patients with polyarteritis nodosa (PAN) were studied to determine the clinical, laboratorial, histologic and renal arteriogram features. Sixteen patients presented the systemic subset and four had the characteristics of cutaneous PAN. Constitutional symptoms such as fever and weight loss was observed in eight and 11 patients with systemic PAN respectively. Four patients didn't present these manifestations but had aneurysms in renal arteriograms. Joint involvement and peripheral neuropathy were common. Renal manifestations were observed in eight cases, seven of them with hypertension, urinary protein in four, hematuria in five and renal insufficiency in three. Pulmonary, cardiac and cerebrovascular involvement were rarely seen. Age of onset the disease superior to 50 years, gut involvement, hematuria and muscle manifestations were associated with a worse prognosis.

Leukocytosis, anemia and elevated ESR were often detected, but were not diagnostic. Serum hepatitis B surface antigen determinations were performed in eight cases and in two were positive. ANCA was negative in all seven performed. Six clinically involved skin was biopsied, and it revealed necrotizing vasculitis in all but one. This procedure was important to make the diagnosis of a systemic PAN, although this histologic features is the same of cutaneous PAN. Skeletal muscle was biopsied in five cases and revealed vasculitis in only two. All renal samples showed extraglomerular necrotizing vasculitis.

Renal arteriograms were performed in 11 patients and revealed aneurysms in five and reduced lumen in another. Of these six cases, three didn't had hypertension and four had a normal urine sediment. Renal arteriograms defined a diagnosis of systemic PAN in three cases.

The cases of cutaneous PAN had a benign course, with exacerbations and remissions that never showed systemic involvement. The laboratorial findings were essentially normal.

1 . INTRODUÇÃO

1.1 GENERALIDADES

Angiíte necrosante é termo utilizado para designar um grupo de condições inflamatórias crônicas, cujo denominador comum é a ocorrência de infiltrado inflamatório crônico com necrose fibrinóide de vasos sanguíneos de pequeno, médio ou grande calibre. Apresenta envolvimento multissistêmico, com manifestações clínicas resultantes de processo isquêmico ou hemorrágico, cuja intensidade e extensão se revelam dependentes do calibre da artéria envolvida e do aparelho ou sistema por ela nutrido (COPEMAN,1970; FAUCI e cols.,1978b; FAN e cols., 1980).

Historicamente, alguns eventos foram importantes para a compreensão do acometimento multissistêmico das angiítes. O primeiro, descrito por KUSSMAUL e MAIER (1866) "apud" FAN e cols.(1980), recebeu a denominação de periarterite nodosa, devido ao aspecto macroscópico de pequenos nódulos ao longo das artérias de médio calibre. Entretanto, a melhor designação atualmente é poliarterite ou panarterite nodosa, uma vez que o processo inflamatório compromete todas as camadas arteriais e não só a túnica externa. Desde então, diversas síndromes bem definidas foram sendo sucessivamente descritas, trazendo importantes contribuições para a compreensão dos mecanismos etiopatogênicos desse agrupamento de patologias.

TAKAYASU (1908) "apud" ISHIKAWA (1988) caracterizou pela

primeira vez uma doença com ausência de pulsos arteriais, decorrente de inflamação e obliteração de artérias de grande calibre, que não apresentava qualquer analogia à poliarterite nodosa (PAN), descrita por KUSSMAUL e MAIER (1866).

Outro tipo de lesão vascular necrosante, que se acreditava limitado às artérias cranianas, caracterizado pela presença de células gigantes multinucleadas, foi reconhecido por HUTCHINSON (1890), e considerado como entidade clínica por HORTON e cols. (1932) "apud" CHAQUAT e cols. (1982) recebendo a denominação de arterite temporal. Embora a arterite de Takayasu e a arterite craniana apresentem as mesmas alterações histopatológicas, são, no entanto, consideradas como síndromes clínicas distintas, pois a primeira acomete preferencialmente o arco aórtico e seus ramos e a segunda principalmente a artéria temporal, propiciando, portanto, diferentes manifestações clínicas.

WEGENER (1936) "apud" SOCIAS e POSNIAK (1987) relatou pela primeira vez uma doença na qual predominavam lesões granulomatosas necrosantes das vias respiratórias superiores e inferiores, e era acompanhada de glomerulonefrite em sua forma típica com necrose focal de glomérulos com reação granulomatosa.

Uma das mais importantes contribuições foi a de ZEEK (1952) "apud" MACKEL (1982), que utilizou o termo genérico vasculites necrosantes para designar esse grupo de patologias que, apesar de diferirem sob o aspecto clínico-patológico, apresentam como substrato

comum a agressão inflamatória e necrótica à parede vascular resultando em obliteração do leito vascular.

Recentemente têm sido descritas diversas doenças sistêmicas que podem cursar com a vasculite tais como as neoplasias (LONGLEY e cols., 1986; CALLEN, 1987), a infecção pelo vírus HIV (CALABRESE, 1989; CALABRESE e cols., 1989; GHERARDI e cols., 1993), a síndrome do anticoagulante lúpico (ALARCON-SEGOVIA e cols., 1989) e até mesmo a hipercolesterolemia (McGOWAN e GREENBERG, 1986; GAINES e cols., 1988; CAPPIELLO e cols., 1989; TURAKHIA e KHAN, 1990). Por isso o diagnóstico diferencial entre essas entidades, denominadas de vasculites secundárias e as anteriormente bem caracterizadas como primárias, como a PAN, a granulomatose de Wegener e a arterite de Takayasu torna-se mais complexo e a distinção entre elas importante, sobretudo pela terapêutica a ser utilizada e pelo prognóstico.

1.2. CLASSIFICAÇÃO

Desde a sua primeira descrição, surgiram várias propostas de classificação com a finalidade de oferecer uma compreensão adequada das diversas formas de vasculites.

É muito complexo separar as vasculites necrosantes em agrupamentos segundo fatores etiológicos, clínico-patológicos e terapêuticos porque estes são extremamente variáveis e peculiares a cada uma das suas entidades. A primeira classificação surgiu com ZEEK (1952) "apud" MACKEL (1982) dividindo as vasculites necrosantes em cinco grupos: 1) vasculite por hipersensibilidade; 2) vasculite granulomatosa alérgica; 3) arterite reumática (associada à febre reumática); 4) periarterite nodosa e 5) arterite temporal.

Uma das classificações mais completas é a de ALARCON-SEGOVIA (1977) que, baseando-se em características anátomo-patológicas e nos calibres dos vasos envolvidos, dividiu as vasculites necrosantes em três categorias: 1) grupo da poliarterite nodosa; 2) vasculites de pequenos vasos e 3) arterite de células gigantes.

As vasculites necrosantes que acometem artérias de médio calibre configuram o grupo da poliarterite nodosa, que apresenta tendência a formar microaneurismas. Podem ser generalizadas, como a denominada PAN clássica, ou localizadas, como a observada na hipertensão pulmonar decorrente de distúrbios hemodinâmicos. Ainda nesse grupo, encontra-se a doença de Kawasaki, ou síndrome

linfonodo mucocutânea, que, como a PAN, desencadeia por mecanismo imunológico lesões de vasos de médio calibre.

O segundo grupo das vasculites necrosantes engloba as que apresentam envolvimento de vasos de pequeno calibre, arteríolas e vênulas. A maioria delas se encontra relacionada com depósitos de imunecomplexos, com acometimento sistêmico e frequente envolvimento da pele, à qual se restringem em algumas patologias (ANDREWS e cols., 1979). Esse grupo compreende, na maioria das vezes, patologias nas quais a lesão vascular resulta de depósitos de imunecomplexos, seja por autoantígenos como o lupus eritematoso sistêmico (ANSARI e cols., 1986), a artrite reumatóide (ZTOLDING e cols., 1965; GLASS e COLS., 1976) e crioglobulinemia essencial, seja ainda contra antígenos exógenos conhecidos, como as angiites induzidas por drogas e infecções virais e bacterianas. A esse mesmo grupo pertencem também as vasculites necrosantes reconhecidamente mediadas por imunecomplexos que, entretanto, não tem ainda antígenos bem estabelecidos, como as vasculites por hipersensibilidade, a granulomatose de Wegener, a vasculite de Churg-Strauss, a doença de Behçet e outras.

O terceiro grupo de angiites necrosantes engloba duas entidades clínicas distintas: arterite temporal e doença de Takayasu. Ambas apresentam em comum a presença de células gigantes no infiltrado inflamatório, bem como envolvimento de artérias de grande calibre, aorta e seus ramos.

LEAVITT e FAUCI (1986a) estabeleceram uma classificação mais

simplificada, onde colocam as síndromes vasculíticas sem tentar agrupá-las segundo um denominador comum (Quadro I). Nessa classificação aparece um tipo de vasculite, a síndrome da Poliangiite, não relatada anteriormente, na qual se observam características de mais de um tipo de angiite.

Através de um estudo multicêntrico de 807 casos de vasculites sistêmicas, o Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu critérios classificatórios que permitiram distinguir os diferentes tipos de vasculites (BLOCH e cols., 1990). Esse estudo possibilitou a caracterização de sete tipos de vasculites sistêmicas : PAN, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, arterite temporal, arterite de Takayasu, hipersensibilidade e púrpura de Henoch-Schoenlein. Cada uma dessas patologias apresenta característica histopatológica própria, mas o diagnóstico definitivo depende da correlação com dados clínicos e angiográficos.

QUADRO I

Classificação das Vasculites

- Vasculite necrosante sistêmica
 - * Poliarterite nodosa clássica
 - * Vasculite alérgica granulomatosa
 - * Síndrome poliangiite
 - Vasculite hipersensibilidade
 - * Púrpura Henoch-Schonlein
 - * Doença do Soro
 - * Outras vasculites por droga
 - * Associada a doenças infecciosas
 - * Associada a neoplasias
 - * Associada a doenças difusas do tecido conjuntivo
 - * Associada a outras doenças de base
 - * Deficiências congênitas do Sistema complemento
 - * Eritema Elevatum
 - Granulomatose de Wegener
 - Arterite Células Gigantes
 - * Arterite temporal
 - * Arterite Takayasu
 - Outras Síndromes Vasculíticas
 - * Doença de Kawasaki
 - * Doença de Behçet
 - * Outras
-

1.3. ETIOPATOGENIA DAS VASCULITES

Embora a etiopatogenia das vasculites não se encontre totalmente elucidada, em algumas de suas formas é nítida a participação do sistema imune induzindo a deposição de imunecomplexos na parede vascular, causando reação inflamatória e necrose. Os mecanismos imunes desempenham papel importante no desencadeamento da vasculite, principalmente quando associada a doenças do tecido conjuntivo, como o lupus eritematoso sistêmico, a artrite reumatóide, a doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica progressiva, a dermatopolimiosite, nas quais a participação de auto-anticorpos é bem reconhecida.

A presença de crioglobulinemia, hipergamaglobulinemia, fator reumatóide, imunecomplexos circulantes, complemento sérico reduzido, resposta terapêutica a imunossupressores, além do achado de infiltrado inflamatório crônico na parede dos vasos sustentam a hipótese da participação imunológica nesse grupo de patologias, com mecanismos deflagradores os mais diversificados (LEIB e cols.,1981).

Iniciando com depósitos de imunecomplexos na parede vascular, desencadeia-se uma sequência de eventos que culmina com reação inflamatória tecidual crônica e necrose dos vasos envolvidos. Os imunecomplexos podem ativar diretamente o sistema do complemento ou interagir com receptores Fc da membrana de células mediadoras da inflamação (KAMMER e SCHUR,1978). Pela ativação do sistema do complemento, há quimiotaxia para leucócitos neutrófilos

polimorfonucleares que, ao migrarem para a região acometida, induzem ao dano tecidual pela liberação de enzimas lisossômicas contidas em seu citoplasma. A reação de Arthus configura o modelo experimental de lesão vascular mediada por imunecomplexos. Após exposição ao antígeno há o desencadeamento da reação inflamatória com a presença de infiltrado neutrofílico, seguindo-se vasculite necrosante, similar ao observado em alguns tipos de vasculites (CONN e cols., 1976).

Os anticorpos encontrados são principalmente da classes IgG e IgM, sendo os depósitos de imunecomplexos com IgA uma característica da púrpura de Henoch-Schonlein (DE LA FAILLE-KUYPER e cols., 1973; PIETTE e STONE, 1989). Embora muitos antígenos estejam implicados na etiopatogenia das vasculites, poucos são demonstrados diretamente na parede vascular, como se dá nas doenças infecciosas, virais ou bacterianas (PARISH, 1971; DAVIS e cols., 1978).

É possível que os imunecomplexos sejam formados localmente, em vez de serem decorrentes de depósitos da circulação, e, uma vez presentes na parede vascular, ativem o sistema de complemento gerando fatores quimiotáticos para leucócitos polimorfonucleares (LEAVITT e FAUCI, 1986b).

Anticorpos das classes IgM e IgG dirigidos contra células endoteliais são encontrados em vasculite inflamatória do lupus eritematoso sistêmico, da artrite reumatóide, da doença mista do tecido conjuntivo e da doença de Kawasaki, mas estão ausentes quando pesquisados na PAN e na granulomatose de Wegener (BAGULEY e

HUGHES,1989). Nesta última é descrita a presença de anticorpos que se dirigem ao citoplasma de neutrófilos (ANCA), resultando em liberação de substâncias citotóxicas como a mieloperoxidase e a proteinase (van der WOUDE e cols.,1985; NOLLE e cols.,1989; LEAKER E CAMBRIDGE,1990). Após a liberação pelos grânulos, essas enzimas podem fixar-se às membranas celulares, como polimorfonucleares e células endoteliais, e acarretar lesões teciduais como nos glomérulos e na parede vascular, embora o seu papel na patogênese ainda permaneça desconhecido (NOEL,1992).

GOCKE e cols.(1970) foram os primeiros a descrever a associação entre PAN e antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), quando observaram a presença desse antígeno em quatro de um total de 11 pacientes com PAN. A demonstração na PAN do HbsAg na parede vascular e na membrana basal dos glomérulos renais, com ou sem a presença concomitante de hepatite, leva à suposição de que esse antígeno apresenta relevante papel na etiopatogenia desse grupo de vasculites (COMBES e cols.,1971; BAKER e cols.,1972; TREPO e cols., 1974).

A participação viral no desencadeamento de lesão vascular é reforçada pelas descrições recentes de partículas virais na parede vascular em casos de infecção por HIV e citomegalovírus e apesar da patogênese ser heterogênea, dois mecanismos devem ser aventados. No primeiro ocorreria ação direta tóxica e, no segundo, a lesão vascular resultaria da presença de imunocomplexos formados in situ ou depositados pela circulação (SERGENT, 1980; BULPITT e BRAHN,1989;

CALABRESE, 1989).

Outro provável mecanismo imunopatológico envolvido em lesões vasculares nas angiites é a hipersensibilidade retardada, tipo IV, mediada por células, na qual linfócitos sensibilizados liberam substâncias que atuam como fatores inibitórios da migração de macrófagos (MIF). Sendo estes últimos os responsáveis pelo acúmulo de monócitos na área inflamada, ou seja, na parede vascular. Essas células desempenham papel similar aos neutrófilos que liberam enzimas lisossômicas, causando lesão tecidual. Posteriormente, uma sequência de eventos culmina com a formação de verdadeiros granulomas com células epitelóides e gigantes multinucleares (EPSTEIN,1967; SOTTER,1976). Esse mecanismo explicaria a presença de infiltrado de células mononucleares observada em certos tipos de angiites, bem como a formação granulomatosa observada em outros .

Além do vírus da hepatite B, outros agentes infecciosos são apontados como fatores desencadeantes da PAN. FINK (1991) descreveu nove casos de PAN na infância nos quais observou elevação dos níveis de antiestreptolisina, sugerindo infecção prévia por estreptococos do grupo A. Essa mesma associação não foi ainda relatada na PAN que se desenvolve no adulto, embora não haja nenhuma investigação nesse sentido. Há relatos isolados de PAN ocorrendo após infecção por citomegalovírus (DOHERTY e BRADFELD,1981)

Alguns fatores ambientais, como infecção pelo vírus da hepatite B e o uso de anfetaminas, são apontados como gatilho no

desenvolvimento da PAN. Entretanto, nem todos os doentes apresentam evidência de hepatite viral ou uso de anfetaminas e, além disso somente uma pequena parcela dos indivíduos expostos a esses agentes desenvolvem vasculite. Esses elementos sugerem que outros fatores, ambientais ou mesmo do hospedeiro, participam no desencadeamento da doença. Há poucos relatos mostrando a agregação familiar na PAN. HARRIS e JONES (1970) e LEFF e cols. (1971) observaram a presença de PAN em irmãos e REVEILLE e cols. (1989) em pai e filho, nestes últimos após hepatite B. Apesar dessa provável participação genética, não se observa correlação entre antígenos HLA e PAN. Familiares de pacientes com PAN apresentam maior frequência de outras doenças autoimunes, tais como lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, o que pode sugerir ser a PAN uma doença autoimune determinada por gene autossômico dominante não ligado ao sistema HLA (ELKON e cols.,1983; REVEILLE e cols.,1989)

2. POLIARTERITE NODOSA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A PAN é uma condição inflamatória de etiologia desconhecida que acomete vasos de médio e pequeno calibre, resultando em manifestações clínicas variáveis e dependentes de isquemia, trombose e ruptura de aneurismas arteriais. É observada em todos os grupos raciais, predominantemente no sexo masculino, na proporção aproximada de 2:1 na quinta década, embora possa também acometer indivíduos mais jovens, inclusive na infância (FROHNERT e SHEPS,1967; FAUCI e cols., 1978b; LEIB e cols.,1979; TRAVERS,1979). É uma doença rara, o que dificulta informações exatas sobre incidência e prevalência, sendo, entretanto, relatada uma taxa de incidência anual de cerca de 3 a 9 por milhão de habitantes (KURLAND e cols.,1969; MITCHET, 1990). A taxa anual de mortalidade na cidade de Nova Iorque é estimada em 1,2 a 1,5 por milhão de habitantes (MITCHET,1990).

2.2. PATOLOGIA

Na fase aguda da PAN, observa-se, à histopatologia, infiltrado inflamatório com predomínio de leucócitos polimorfonucleares na parede arterial, na camada média, e, com a cronificação da inflamação, surgem também células mononucleares. Pela intensa reação inflamatória que se desenvolve, evolui para necrose das fibras musculares com conseqüente enfraquecimento e degeneração da parede vascular, resultando em microaneurismas característicos da doença.

A camada íntima revela-se espessada, o que reduz a luz e predispõe à trombose arterial e isquemia tecidual (FRONHERT e SHELDON,1967; FAUCI e cols.,1978b; TRAVERS,1979; TRAVERS e cols.,1979; FAN e cols.,1980). As formações aneurismáticas podem ocorrer em qualquer localização, embora prevaleçam nas regiões onde há bifurcações arteriais. Lesões em diversos estágios de evolução, na fase aguda, sub-aguda e crônica, são observadas o que diferencia histologicamente a PAN da vasculite por hipersensibilidade e reforça a hipótese de estímulo antigênico contínuo (FAUCI e cols.,1978b).

A PAN acomete vários órgãos e sistemas, sendo o rim o mais frequentemente envolvido (70 a 80% dos casos). Nele se observa infiltrado inflamatório com consequente necrose fibrinóide em parede de artérias interlobulares e arteríolas renais. Glomerulonefrite difusa ou membranosa e glomerulite configuram também achados anátomo-patológicos renais, embora menos específicos que as lesões vasculares (WAINURIGHT e DAVIDSDN,1950; FAUCI e cols.,1978b ; FAN e cols.,1980).

Artérias gastrintestinais também podem ser acometidas e não raro ocorrem áreas de necrose e perfuração intestinal (DOLLERY,1969; LEIB e cols.,1979). No fígado, além da formação de aneurismas e áreas de infarto, observa-se também a presença de hepatite aguda ou crônica ativa e, mais raramente, esteatose e cirrose hepática (DOLLERY,1969; TRAVERS e cols.,1979).

Vasculite do vasa nervorum, com consequente degeneração das fibras de nervo periférico, é comum e mais frequente que o

envolvimento de artérias do sistema nervoso central (SNC) (VITAL e VITAL,1985).

O acometimento de artérias cutâneas, musculares e nervos periféricos, com alterações histopatológicas características da PAN, é um achado de grande valor diagnóstico, sendo estes os locais escolhidos para a realização de biópsia (FROHNERT e SHEPS,1967). Em 30 a 66% dos casos a biópsia muscular revela a presença de angiíte (CONN e cols.,1976; TRAVERS e cols.,1979; ALBERT e cols.,1988a). A biópsia de nervo periférico revela positividade variável de 19 a 71% dependendo da presença de sintomas de neuropatia (ALBERT e cols.,1988a). O envolvimento de artérias testiculares está presente em aproximadamente 80% dos achados necroscópicos (DAHL e cols.,1960).

Além de vasculite envolvendo artérias de médio calibre, outros elementos são necessários para o diagnóstico histológico da PAN. Um desses elementos é o envolvimento setorial da circunferência arterial, com enfraquecimento da parede, culminando com a formação de aneurismas. Ao serem analisadas diversas amostras teciduais ou diferentes partes do mesmo tecido manifesta-se outra característica: o comprometimento segmentar longitudinal, revelado pela coexistência de artérias com lesões em diversos estágios evolutivos e artérias normais (LIE, 1990).

2.3. QUADRO CLINICO

A PAN pode envolver artérias em qualquer localização, acarretando, portanto, manifestações clínicas variáveis e multissistêmicas dependentes das alterações isquêmicas e hemorrágicas. Inicia-se habitualmente por sintomas e sinais incaracterísticos que denotam um processo inflamatório crônico, tais como febre, emagrecimento, mialgias e artralguas.

2.3.1. MANIFESTAÇÕES RENAI

O envolvimento renal, geralmente com hipertensão arterial, é um dos achados mais comuns, encontrado em cerca de 70 a 80% dos casos, revelado através de alterações de sedimento urinário, como hematúria e proteinúria (FAUCI e cols.,1978b; LEIB e cols.,1979; TRAVERS,1979; FAN e cols.,1980). É de grande importância a evidência de vasculite renal, pois evolui quase sempre para a insuficiência renal que é uma das principais causas de óbito na doença (DOLLERY,1969). Embora a insuficiência renal surja tardiamente, em 5 a 10% dos casos pode ser a primeira manifestação da PAN (LADEFOGED e cols.,1969; TUMA e cols., 1976).

ADU e cols (1987) avaliaram 43 casos de poliarterite nodosa comprometendo o rim e observaram hematúria microscópica em 93% dos casos e proteinúria em 70%, mas somente em cinco casos (11%) notaram sintomas referente a envolvimento renal, como a hematúria macroscópica.

No rim, a lesão histológica característica encontrada é vasculite de arteríolas renais, com consequente infarto cortical, e, mais raramente, medular, com formação de microaneurismas. Estes podem romper-se, causando hemorragias intra, peri ou mesmo retroperitoneais de proporções variadas, requerendo, por vezes, a realização de nefrectomia (HORNER e cols.,1966; CAPPS e KLEIN, 1970; TRAVERS,1979). Esses microaneurismas tendem a ser múltiplos, uniformes e de tamanho inferiores a 5mm, sendo evidências arteriográficas muito sugestivas de PAN (TRAVERS e cols.,1979).

Outros achados também frequentes, embora inespecíficos, são glomerulonefrite necrosante e a formação de crescentes glomerulares (ADU e cols.,1987; FURLONG e cols.,1987).

A PAN denominada microscópica diferencia-se da forma clássica pelo fato de apresentar vasculite exclusiva de pequenas artérias glomerulares acarretando glomerulonefrite necrosante segmentar. A descrição renal clínica e histopatológica dessa entidade assemelha-se à da granulomatose de Wegener. A elevada frequência do ANCA nessas duas patologias permite cogitar da possibilidade de se tratar de uma mesma entidade.(RODGERS e cols.,1989).

A hipertensão arterial é um achado frequente, 27 a 55% dos casos, mas a do tipo grave é uma observação excepcional, com frequência aproximada de 4% (COHEN e cols.,1986; GUILLEVIN e cols.,1991). A investigação do sistema renina-angiotensina comprova que a hipertensão arterial grave é consequência de nefropatia

vascular pelo efeito vasoconstritor da angiotensina II(WHITE e SCHAMBELAN,1980; COHEN e cols.,1986).

2.3.2. MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

O envolvimento do sistema nervoso é muito frequente, principalmente às custas de neuropatia periférica. A mononeurite múltipla, envolvendo os nervos peroneo, sural, radial, ulnar e mediano, ocorre em 50 a 70% dos casos e pode ser a manifestação inicial, caracterizando-se por parestesias. Pode cursar com limitação motora, frequentemente assimétrica e sem predileção entre extremidades superiores e inferiores (FROHNERT e SHEPS,1967; DOLLERY,1969; LEIB e cols.,1979; TRAVERS,1979; VITAL e VITAL,1985; LEGER e BRUNET,1989). Comprometimento do SNC também pode ser observado, embora mais raramente que o periférico, em 23 a 53% dos casos sendo, mais comumente na fase mais tardia de doença. As manifestações do SNC incluem alterações difusas e localizadas como hemiplegia, convulsões, afasia e hemorragia sub-aracnóide, secundárias à ruptura de aneurismas intracranianos (FORD e SIEKERT,1965; SIGAL,1987). Nervos cranianos também podem ser envolvidos, havendo relatos de envolvimento isolado do V e VII pares com manifestações compatíveis com a síndrome de Cogan (AUPY e cols.,1980).

2.3.3. MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS

As artérias mesentéricas podem ser comprometidas, desencadeando manifestações referentes à isquemia visceral ou à ruptura de aneurismas. Dor abdominal é o sintoma predominante, e, em alguns casos, podem ser observados sinais clínicos de distensão abdominal com ou sem a presença de peritonite (FROHNERT e SHEPS,1967; TRAVERS,1979; FAN e cols.,1980). A hematêmese e a melena ocorrem em consequência de vasculite do trato gastrointestinal superior e inferior, respectivamente (HAN,1976). A ruptura e o infarto visceral são mais frequentes no intestino delgado do que no colo e no apêndice (CARRON e DOUGLAS,1965). A hepatomegalia é observada em cerca de 50% dos casos, mas a icterícia ocorre somente em 20% (TRAVERS e cols,1979). As alterações de exames laboratoriais que revelam acometimento hepático podem ser observadas em alguns casos, tais como elevação transitória de enzimas (TGO, TGP), fosfatase alcalina e bilirrubinas. O antígeno HBsAg está presente na maioria dos casos em que há envolvimento hepático, mesmo quando não há evidência clínica de hepatite. Manifestações gastrintestinais com infarto, hemorragia e perfuração são consideradas graves, com mortalidade de 75 a 100% desses casos (COHEN e cols.,1980; KARP e cols.,1988).

2.3.4. MANIFESTAÇÕES CARDIORRESPIRATORIAS

O envolvimento cardíaco, de ocorrência relativamente rara, é observado clinicamente em 8 a 20% dos casos (FROHNERT e SHEPS,1967; COHEN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1985;SUGIHARA e cols.,1990; GUILLEVIN e cols.,1991; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). Miocárdio e pericárdio podem ser acometidos, manifestando-se clinicamente por pericardite e insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, o mais observado é a presença de taquicardia, cardiomegalia, arritmias e infarto agudo do miocárdio (IAM) que, além de serem secundários ao envolvimento das coronárias, podem ser agravados pela hipertensão arterial que se desenvolve nesses pacientes. É rara a observação clínica de IAM, 7% dos casos, embora a vasculite de coronárias seja um achado comum em necrópsias, 62% dos casos, podendo ser afetadas tanto as artérias epicárdicas quanto as intramurais nas quais se visualizam segmentos arteriais normais intercalados com áreas de vasculite (HOLSINGER e cols.,1962; LIE,1987).

Sintomas pleuropulmonares são raros e, quando presentes, podem dar origem a queixas de dispnéia, dor torácica e hemoptise. Radiologicamente evidencia-se a presença de derrame pleural, áreas de atelectasias e, mais raramente, fibrose pulmonar. Devido à raridade do envolvimento pulmonar na PAN, este quando presente, requer a diferenciação desta com outras formas de angiites, onde este comprometimento é mais frequente, tal como a granulomatose de Wegener e a angiite de Churg-Strauss (LEAVITT e FAUCI,1986b).

2.3.5. MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES

O envolvimento articular é observado em aproximadamente 50 a 70% dos casos (COHEN e cols.,1980; FAN e cols.,1980; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). Geralmente apresentam sintomas de dor articular, raramente com sinais de artrite, e se caracteriza por ser fugaz, assimétrica, não deformante e não erosiva. Mialgia e fraqueza muscular são comuns, aproximadamente em 30 a 50% dos casos. A mialgia geralmente é extensa e espontânea, podendo às vezes ser provocada por pressão manual (GUILLEVIN e cols.,1985).

São raros os casos descritos na literatura com envolvimento isolado de musculatura de panturrilhas, com dor e empastamento locais. O diagnóstico é realizado através de dados histopatológicos, estando ainda incerto se seria uma variante benigna e localizada de PAN ou o estágio inicial de PAN clássica (LAITINEN e cols.,1982; FERREIRO e cols.,1986). Deve-se salientar que dor e empastamento na musculatura da panturrilha podem também ser resultantes de trombose venosa profunda, raramente associada com a PAN (TRAVERS e cols.,1979).

2.3.6. MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

As lesões cutâneas são inespecíficas e observadas numa frequência variável de 5 a 58% dos casos (GILLIAN e SMILEY,1976; TRAVERS e cols.,1979; COHEN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). As alterações mais frequentes são lesões nodulares, livedo reticular e erupções purpúricas, sendo mais raros a ocorrência de necrose digital e o fenômeno de Raynaud (COHEN e cols., 1980; GUILLEVIN e cols.,1985).

Deve ser lembrada a PAN cutânea como uma entidade clínica distinta como pensam alguns autores. As lesões cutâneas incluem nódulos subcutâneos, que se assemelham clinicamente ao eritema nodoso, livedo reticular, púrpura, lesões ulceradas e outras (LEIBOWITCH e cols.,1987; GOODLESS e cols.,1990; BLOESCH e KISSLING,1991). Apresenta curso evolutivo prolongado e benigno , podendo evoluir com manifestações articulares, sem entretanto, evidenciar comprometimento sistêmico (DYK,1973; DIAS-PEREZ e WINKELMANN,1974; MEKORI e cols.,1984; JONES e COLS.,1985; LIGHTMAN e cols.,1988). O diagnóstico é realizado através de achados histopatológicos em pele que são idênticos aos da PAN sistêmica com manifestações cutâneas. .

2.3.7. MANIFESTAÇÕES TESTICULARES

Os sintomas testiculares são raros. No entanto, alterações histológicas características são encontradas em aproximadamente 80% dos casos necropsiados (DAHL e cols.,1960). As manifestações clínicas observadas são orquite e epididimite, numa frequência de 2 a 7% (FROHNERT e SHEPS,1967; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). Há alguns relatos de PAN confinada nos testículos e no epidídimo (MIDDLEKAUFF e cols.,1987).

2.3.8. MANIFESTAÇÕES OCULARES

Além de retinopatia decorrente de hipertensão arterial, é relatada a presença de hemorragia conjuntival, oclusão da artéria retiniana central, iridociclite e episclerite (FROHNERT e SHEPS,1967; TRAVERS e cols.,1979; COHEN e cols.,1980).

2.4. LABORATORIO

Os exames laboratoriais são de pouca valia no diagnóstico da PAN, pois se revelam inespecíficos. A presença de leucocitose, elevação de gamaglobulinas e hemossedimentação são achados frequentes. A pesquisa da HbsAg é positiva em 25 a 40% dos casos (FROHNERT e SHELDON,1967; FYE e cols.,1977; LEIB e cols.,1979; TRAVERS,1979; FAN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1985). Fator reumatóide positivo em títulos baixos é relatado numa frequência de 30 a 40% (LEIB e cols.,1979; TRAVERS e cols.,1979).

Imunecomplexos circulantes e hipocomplementemia são achados laboratoriais em aproximadamente 30 a 64% dos casos e, às vezes, crioglobulinemia mista e fatores antinucleares (FAN) podem também estar presentes(FYE e cols.,1977; LEIB e cols.,1979).

A presença de alterações de sedimento urinário, manifestas por hematúria e proteinúria, na ausência de infecção e diabetes, denota envolvimento renal. Elevação de enzimas hepáticas, tais como TGO, TGP, e outros exames laboratoriais, tais como fosfatase alcalina, bilirrubinas frequentemente evidenciam acometimento hepático.

WOOLF e cols.(1987), BOWYER e cols.(1989) e BLEIL e cols.(1991) observaram a presença de uma glicoproteína sintetizada por células endoteliais, denominada de antígeno do fator VIII, em soro de pacientes com vasculites sistêmicas, inclusive na PAN. Essa glicoproteína é liberada por ocasião de lesão endotelial podendo

estar presente em outras vasculopatias, tornando sua pesquisa de pouca utilidade prática no diagnóstico diferencial das vasculites.

Um grande avanço na pesquisa de autoanticorpos marcadores de vasculites surgiu com a observação por van der WOUDE e cols. (1985) da presença de um anticorpo, este anteriormente descrito na glomerulonefrite idiopática, dirigido contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA) na granulomatose de Wegener. SAVAGE e cols. (1987), além de confirmarem esse achado encontraram também o ANCA na poliarterite microscópica, mas não nas demais síndromes vasculíticas, nem mesmo na PAN clássica.

FALK e JENNETTE (1988) reconheceram dois tipos distintos de ANCA à imunofluorescência: o C-ANCA, com fluorescência citoplasmática difusa, e o P-ANCA, perinuclear. O primeiro relaciona-se mais frequentemente com a granulomatose de Wegener e o segundo com a poliarterite microscópica e a glomerulonefrite idiopática. Embora o ANCA possa ser observado em 30 a 50% dos casos de PAN clássica (NOLLE e cols., 1989; TERVAERT e cols., 1990; BLEIL e cols., 1991; NOEL, 1992), sua maior aplicação ainda é no diagnóstico e parâmetro de atividade da doença na granulomatose de Wegener, onde apresenta frequência de 90% dos casos com comprometimento disseminado (LOCKWOOD e cols., 1987; GOLDSCHMEDING e cols., 1989; LEAKER e CAMBRIDGE, 1990; RAMIREZ e cols., 1990)

2.5. DIAGNOSTICO

Sendo uma doença multissistêmica, a PAN apresenta diversas manifestações clínicas, o que dificulta o diagnóstico. Deve sempre ser lembrada em pacientes com neuropatia periférica e nefropatia com hipertensão arterial de etiologia obscura, sobretudo frente à presença de antígeno HBsAg. Embora não exista nenhum exame laboratorial que confirme o diagnóstico de PAN, o exame histopatológico pode revelar alterações características, sendo pele, músculo e nervo os locais de eleição para a realização da biópsia. No entanto, quando o doente não evidencia manifestações neuromusculares essas biópsias se revelam negativas na maioria dos casos, dificultando portanto o diagnóstico (TRAVERS,1979; ALBERT e cols.,1988a; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). As biópsias de músculo e de nervo dirigidas por eletroneuromiografia revelam maior positividade, 66 e 71% dos casos respectivamente (ALBERT e cols,1988b).

A arteriografia visceral tem-se mostrado de grande valor para a confirmação do diagnóstico de PAN. Arteriografias renal, hepática e mesentérica revelam-se características em aproximadamente 60% dos casos. Podem mostrar imagens de microaneurismas intraparenquimatosos, múltiplos, uniformes e de tamanho variável de dois a cinco milímetros, que, segundo alguns, são patognomônicos da PAN (TRAVERS,1979; VASQUEZ e cols.,1981; EWALD e cols.,1987). Há estudos demonstrando que a arteriografia renal é mais sensível para o diagnóstico que a hepática e a mesentérica. Alterações menos específicas são observadas em 25% das arteriografias viscerais na PAN,

tal como a redução do lume vascular, que pode traduzir a presença de vasculite. EWALD e cols.(1987) destacam a arteriografia como um procedimento não só de valor diagnóstico mas também prognóstico, pois a arteriografia anormal é mais comum em pacientes com doença mais grave.

O Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu critérios para a classificação da PAN através de um estudo comparativo de 118 casos de PAN e 689 casos de outras síndromes vasculíticas (LIGHTFOOT e cols.,1990). A definição da PAN se dá com o preenchimento de no mínimo três dos dez critérios a seguir:

- 1- emagrecimento superior a 4Kg,
- 2- livedo reticular,
- 3- dor ou edema testicular,
- 4- mialgia,
- 5- neuropatia periférica,
- 6- pressão arterial diastólica superior a 90mmHg,
- 7- elevação de uréia e creatinina,
- 8- presença de antígeno HBsAg,
- 9- anormalidade arteriográfica,
- 10-dados histopatológicos característicos.

A utilização desses critérios oferece sensibilidade e especificidade de classificação de 82,2 e 86,6% respectivamente ,mas nenhum paciente pode ter o diagnóstico definitivo de PAN até que apresente arteriografia ou dados histopatológicos característicos.

Devido à inespecificidade das manifestações clínicas, devem ser colocadas no diagnóstico diferencial da PAN diversas patologias inflamatórias, infecciosas e neoplásicas que raramente podem estar associadas à PAN, como, por exemplo, leucemia de células cabeludas e enterocolopatias (LEPOGAMP e cols.,1982; WEISTEIM,1982; MIDDLEKAUFF e cols.,1987; KOMADINA e HOUK,1989; GUDBJORNSSON e HALLGREN,1990).

2.6. TRATAMENTO

Até a década de 60 a PAN apresentava prognóstico extremamente desfavorável, revelando uma evolução natural de cinco anos em cerca de 13% dos casos. Mas essa sobrevida elevou-se para 48% com a utilização da corticoterapia (FROHNERT e SHEPS,1967). MELAN e PATTERSON (1971), BLOMGREN e cols (1978), LEIB e cols.(1979) , FAUCI e cols.(1979) e TANNENBAUM (1980) observaram que a utilização de citostáticos, principalmente a ciclofosfamida, foi útil para elevar essa taxa de sobrevida para aproximadamente 80%. Após esses estudos o tratamento preconizado para a PAN sistêmica passou a englobar a utilização tanto de prednisona quanto de ciclofosfamida. Entretanto, COHEN e cols.(1980) não encontraram diferença significativa na sobrevida dos doentes tratados com e sem agentes citostáticos, embora defendam a utilização destes últimos como agentes poupadores de prednisona nos casos de hipertensão arterial grave. Todavia, como essas investigações, foram realizadas através de estudos retrospectivos e de grupos heterogêneos de pacientes, uma vez que a

introdução de citostáticos foi indicada para casos mais graves e pouco responsivos aos esteróides, a metodologia empregada torna-se imprecisa para a avaliação do efeito terapêutico dessas drogas na PAN.

Através de um estudo prospectivo e controlado, GUILLEVIN e cols.(1991) compararam a eficácia do tratamento com prednisona e a da associação desta com citostáticos e encontraram taxas de sobrevida de dez anos similar nos dois grupos, 72 e 75% respectivamente. Esses autores concluem que, apesar da utilização de citostáticos não aumentar a taxa de sobrevida, esses agentes, no caso a ciclofosfamida, melhoram a qualidade da remissão clínica com raras recidivas.

A observação do desenvolvimento de cirrose hepática e hepatite crônica ativa nos doentes com PAN e HBsAg positivo com sobrevida de cinco a 15 anos levou alguns autores a especular sobre a possibilidade da corticoterapia, apesar de controlar as manifestações da vasculite, levar à perpetuação da infecção pelo vírus pela ampliação da replicação viral (OUZAN e TREPO,1986). Esses elementos levaram TREPO e cols.(1988) a propor uma terapêutica antiviral nos casos de PAN com a presença de antígeno HBsAg. GUILLEVIN e cols.(1993) obtiveram 76% de sobrevida em sete anos utilizando um esquema terapêutico com prednisona em curto prazo, apenas duas semanas, sessões de plasmaferese e terapêutica antiviral, no caso a vidarabine (Vira A), reservando os corticosteróides e imunossupressores aos casos não responsivos ao esquema anterior e aos casos de PAN antígeno HBsAg negativos.

Medidas alternativas de tratamento como a plasmaferese têm mostrado bons resultados, embora com efeito temporário e não dispensando a utilização de drogas imunossupressoras (HAMBLIN e OSCIER,1978; CHALOPIN e cols.,1980). A utilização de pulse de ciclofosfamida deve ser aventada em casos mais graves, que requerem resposta mais imediata (FORT e ABRUZZO,1980).

GUILLEVIN (1986), extrapolando os resultados obtidos com o uso da dapsona na arterite temporal (LIOZON e cols.,1986), utilizou essa droga em dois casos de PAN sistêmica, observando que essa associação permitiu reduzir as doses de prednisona e ciclofosfamida. Não há outros estudos mais completos para a avaliação da eficácia dessa droga na PAN. Todavia na arterite temporal, LIOZON e cols. (1990) empregaram essa terapêutica em 48 casos e concluíram que, apesar da boa resposta clínica, seu uso a longo prazo é acompanhado de efeitos colaterais graves como a agranulocitose e a anemia hemolítica contraindicando o seu emprego sistemático e reservando apenas às formas resistentes ao uso dos corticosteróides ou intolerância aos mesmos.

3- OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- 1 - Descrever as manifestações clínicas em pacientes com PAN, atendidos num hospital universitário.
- 2 - Verificar a validade dos exames complementares para o diagnóstico.
- 3 - Verificar quais os fatores ou condições que podem interferir no prognóstico.

4- CASUISTICA

4. CASUISTICA

Foram estudados retrospectivamente dezoito pacientes atendidos e seguidos na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, no período de janeiro de 1982 a dezembro de 1992, e ainda outros dois de outros serviços.

Em todos os pacientes o diagnóstico de PAN foi confirmado por achados histopatológicos e/ou arteriográficos. O comprometimento foi sistêmico em dezesseis pacientes que preenchiam os critérios classificatórios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (LIGHTFOOT e cols.,1990). O diagnóstico de PAN cutânea foi realizado em quatro pacientes, e considerado quando as manifestações clínicas limitavam-se a lesões cutâneas, artralgia e neuropatia periférica próxima às lesões, com contagem total de leucócitos normais ou pouco elevada ao hemograma (GOODLESS e cols.,1990).

5- METODOS

5. MÉTODOS

5.1.Dados Clínicos:

As manifestações clínicas foram identificadas na anamnese e no exame clínico referente aos diversos aparelhos e sistemas, excluindo-se um paciente com PAN sistêmica, cujos dados clínicos não foram obtidos adequadamente. Os dados foram obtidos por análise de prontuários, sendo preenchida ficha padrão elaborada para essa finalidade, contendo elementos clínicos, laboratoriais, radiográficos e histopatológicos. (Ver ANEXO I).

Em relação às manifestações clínicas foram considerados como sintomas gerais febre e emagrecimento superior a quatro Kgs. O envolvimento do sistema retículo endotelial foi caracterizado quando havia adenomegalia e/ou hepatomegalia e/ou esplenomegalia. As alterações de pele foram identificadas como nódulos subcutâneos, ulcerações, livedo reticular, lesões purpúricas. Fenômeno de Raynaud e necrose digital foram relacionados como vasculopatia periférica.

Mialgia, dor em musculatura de panturrilhas, fraqueza muscular e tumefação foram as manifestações musculares investigadas. Foi anotada a ocorrência de parestesias em membros, complementada por exame neurológico e dados eletroneuromiográficos. Dor articular e artrite foram as manifestações articulares investigadas, e consideradas a localização, presença de deformidades e de lesões erosivas à radiografia.

Como envolvimento pulmonar foram considerados derrame pleural, infiltrado intersticial, áreas de infarto ou atelectasia. As manifestações cardíacas consistiam em arritmias, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, pericardite e miocardite. O envolvimento gastrointestinal foi definido pela presença de dor abdominal, enterorragia e perfuração de alças intestinais.

Todo envolvimento ocular foi considerado, bem como as queixas de dor e aumento de volume testiculares.

A hipertensão arterial foi considerada quando a pressão arterial diastólica era superior a 90 mmHg. Foi considerada de grave intensidade quando igual ou superior a 120mmHg e com sinais eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda e/ou com encefalopatia hipertensiva (COHEN e cols.,1986). O envolvimento renal foi caracterizado quando o paciente apresentava hipertensão arterial sem outra causa aparente e/ou alteração do sedimento urinário, definido por hematúria, hemácias superior a 5000/ml, e/ou proteinúria significativa e persistente, superior a 0,50 g/l em 24 horas, e/ou insuficiência renal. Esta última definida por elevação dos níveis de creatinina ou uréia ou por diminuição do "clearance" de creatinina.

Os doentes com PAN sistêmica foram separados em dois grupos, de acordo com a evolução ou não para óbito, com a finalidade de verificar a existência de indicadores prognósticos. As descrições de todos os casos encontram-se no Anexo II, sendo os casos de 1 a 16 os de PAN sistêmica e os de 17 a 20 os de PAN cutânea.

5.2.Dados Laboratoriais:

A investigação laboratorial foi realizada pelo laboratório de patologia clínica do Hospital das Clínicas FCM-UNICAMP, sendo os valores de normalidade os da rotina do laboratório, como descrito a seguir.

Hemograma: foi considerada leucocitose quando a contagem de leucócitos era superior a $10.000/\text{mm}^3$ utilizando-se contador eletrônico coulter modelo T-890 e para o diferencial, microscopia com corante de Leischmann. Anemia quando os níveis de hemoglobina foram inferiores a 12 g/dl (DACIE e LEWIS, 1989).

VHS: aumentado quando superior a 14 mm/1a. hora segundo o método de Wintrobe (DACIE e LEWIS, 1989).

Urina I: foi considerada presença de hematúria quando o número de hemácias era superior a 5000/ml e proteinúria quando a quantidade de proteínas era superior a 0,50 g/l em 24 horas.

Uréia: Valores normais de 15 a 45 mg/dl.

Creatinina: Valores normais de 0,8 a 1,5 mg/dl.

Clearance de Creatinina: Normal de 70 a 170 ml/min/ $1,73\text{m}^2$

Pesquisa de HBsAg: realizada pelo método de Elisa (SORIN-Biomédica).

Fator antinuclear (FAN): realizado por imunofluorescência

utilizando fígado de rato como substrato
(NORINS e HOLMES, 1964).

Células LE: realizado pelo método de Hargraves (1948)

Fator Reumatóide: realizado pelo método do latex (SINGER e
PLOTZ, 1958).

Anticorpo anticitoplasma de neutrofílico (ANCA): realizado
por imunofluorescência utilizando neutrófilos
como substrato (van der WOUDE e cols, 1985). Foi
realizado pelo laboratório de Alergia -Imunologia
e Reumatologia do HC Unicamp.

5.3.Dados Histopatológicos:

Foram obtidos por meio da análise de fragmentos de biópsias, peças cirúrgicas ou necrópsias realizados pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas - UNICAMP. O diagnóstico obedeceu aos critérios classificatórios para PAN (LIE,1990): lesões vasculares envolvendo artérias de médio calibre, caracterizando-se por ser focal e segmentar, presença de necrose fibrinóide, com predomínio de células linfomononucleares e podendo ocorrer neutrófilos e eosinófilos. Utilizaram-se colorações de rotina (hematoxilina e eosina) e especial para fibras elásticas (Weighert-Van Gieson) (Armed Force Institute of Pathology,1957). Nos casos de necrópsias foram observados quais órgãos apresentavam evidências de vasculite característica de PAN .

5.4.Arteriografia Renal:

A arteriografia renal foi realizada pelo método de SELDINGER (1948) apud UFLACKER (1987), com cateterização seletiva das artérias renais e aortografia. Foi considerada característica a presença de múltiplos aneurismas intraparenquimatosos de tamanho inferior a 5 mm e sugestivo de arteriopatia quando revelava diminuição do lume vascular (TRAVERS e cols.,1979). Para avaliar a detecção de lesão renal os dados arteriográficos foram comparados com a presença de hipertensão arterial e ou alteração de sedimento urinário.

5.5. Análise Estatística

Realizou-se a comparação das variáveis quantitativas pelos testes não paramétricos de Wilcoxon (1945) e de Kruskal-Wallis (1952) "apud" ROSCOE (1975). As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher (1958) "apud" BEIGUELMAN (1981). Em todos os casos utilizou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$)

5.6. Referências Bibliográficas

As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

ANEXO I: PRONTUARIO PADRONIZADO

DATA:

NOME:

HC:

IDADE INÍCIO:

SEXO:

RAÇA:

PROFISSÃO:

TEMPO DE DOENÇA: meses.

TEMPO DE SEGUIMENTO: meses.

A. MANIFESTAÇÕES GERAIS ()

1.febre ()

2.emagrecimento () Kg meses

B.SRE ()

3.adenomegalia ()

4.hepatomegalia ()

5.esplenomegalia ()

C. OSTEOARTICULAR ()

6.artralgia ()

7.artrite ()

oligo()

poli ()

obs:

D.MUSCULAR ()

8.mialgia ()

9.dor em panturrilhas ()

10.fraqueza ()

11.tumefação ()

E.NEUROLOGICO ()

12.SNC () .AVC ()

.convulsões ()

.outros ()

13.neuropatia periférica ()

.mononeurite múltipla ()

.polineuropatia ()

.outros ()

F.PELE ()

14.F.Raynaud ()

15.nódulos ()

16.púrpura ()

17.lesões ulceradas ()

18.livedo reticular ()

19.outros ()

G.PULMONAR ()

- 20.derrame pleural ()
- 21.infiltrado intersticial ()
- 22.infarto ()
- 23.atelectasia ()
- 24.outros ()

H.CARDIACO ()

- 25.arritmias ()
- 26.insuf. cardíaca ()
- 27.miocardite ()
- 28.IAM ()
- 29.pericardite ()
- 30.outros ()

I.ENVOLVIMENTO RENAL ()

- 31.hipertensão arterial ()
 - diastólica >12mmHg ()
- 32.proteinúria ()
- 33.hematúria () micro ()
 - macro ()
- 34.insuf renal ()
- 35.outros ()

J.GASTROINTESTINAL ()

- 36.dor abdominal ()
- 37.enterorragia ()
- 38.perfuração alça ()
- 39.outros ()

K.TESTICULOS

- 40.dor ()
- 41.aumento de volume()

L.OCULAR

- 42.esclerite ()
- 43.vasculite retiniana ()
- 44.outros ()

M.OUTRAS MANIFESTAÇÕES ()

N. ANTECEDENTES PESSOAIS

- 45.hepatite ()
- 46.drogas ()
- 47.tuberculose ()
- 48.HA ()
- 49.outros ()

EXAMES SUBSIDIARIOS

A. HEMOGRAMA () 1. normal () 2. anemia () 3. leucocitose ()
4. plaquetose () 5. outros

B. VHS () 6. normal () 7. aumentado ()

C. URINA I () 8. normal () 9. hematúria () _____/ml
10. proteinúria ()

D. PROTEINURIA 24 hs () 11. ausente () 12. presente () _____g/l

E. UREIA () 13. normal () 14. aumentada ()

F. CREATININA () 15. normal () 16. aumentada ()

G. CLEARENCE DE CREATININA () 17. normal () 18. reduzido ()

H. FAN () 19. negativo () 20. positivo ()

I. FATOR REUMATOIDE () 21. negativo () 22. positivo ()

J. CELULAS LE () 23. ausentes () 24. presentes ()

K. CRIOGLOBULINAS () 25. ausentes () 26. presentes ()

L. ANCA () 27. ausente () 28. presente ()

M. SOROLOGIA/HEPATITE B () 29. negativa () 30. positiva ()

HBsAg() HBeAg()

anti-HBsAg() anti-HBeAg()

N. TGO () 31. normal () 32. aumentada () 1x() 2x() 3x()

O. TGP () 33. normal () 34. aumentada () 1x() 2x() 3x()

P. CPK () 35. normal () 36. aumentada () 1x() 2x() 3x()

Q LDH.() 37. normal () 38. aumentada () 1x() 2x()

R. SOROLOGIA/HIV () 39. negativa () 40. positiva ()

S. OUTRAS SOROLOGIAS () _____

T. ELETRONEUROMIOGRAFIA () 41. normal() 42. miopatia () _____

43. neuropatia () _____

U.Rx de TORAX () 44.normal() 45.cardiomegalia()
 46.infiltrado() 47.derrame() unilateral()
 48.outros() _____ bilateral()

V.ECG () 49.normal() 50.arritmias() 51.IAM() 52.SV ()
 53.outros() _____

X.ECOCARDIOGRAFIA () 54.normal() 55.pericardite()
 56.miocardite () 57.outros() _____

T.ECO/ABDOME () 58.normal() 59.alterada() _____

U.ARTERIOGRAFIA () RENAL() 60.normal() 61.redução lume ()
 DATA _____ 62.microaneurismas ()
 MESENERICA() 63.normal() 64.redução lume()
 65.microaneurismas ()
 HEPATICA () 66.normal() 67.redução lume()
 68.microaneurismas ()

HISTOPATOLOGICO

A.BIOPSIA PELE () 1.normal() 2.vasculite PAN()
 3.outros()

B.BIOPSIA MUSCULO () 4.normal() 5.vasculite PAN() 6.miosite()

C.BIOPSIA NERVO () 7.normal() 8.vasculite PAN() 9.outros ()

D.BIOPSIA RIM () 10.normal() 11.vasculite PAN()
 12.glomérulo() 13.outros()

E.EVIDENCIA VASCULITE-PAN: biópsia () laparotomia () necro()
 14.pele() 15.nervo() 16.músculo() 17.rim()
 18.pulmão() 19.coração() 20.fígado () 21.intestinos()
 22.baço() 23.cérebro() 24.pâncreas() 25.testículos()
 26.outros() _____

DIAGNOSTICO

A. HISTOPATOLOGICO () 1.pele() 2.músculo() 3.nervo()
4.rim() 5.laparostomia() 6.necro()

B.ARTERIOGRAFIA ()

C.DOENÇAS ASSOCIADAS: DDTC() _____ OUTRAS VASCULITES() _____
outras() _____

D.HIPOTHESES DIAGNOSTICAS INICIAIS :

1.PAN SISTEMICA ()
2.PAN CUTANEA ()
3.DDTC () LES () VASCULITE ()
AR () POLIMIOSITE()
OUTRAS () _____
4.INFECÇÃO
5.OUTRAS () _____

TRATAMENTO

1.NENHUM ()
2.PREDNISONA () dose:____/dia tempo:____meses
tempo/doença ao início:____meses
3.CITOSTATICOS () ciclofosfamida () azatioprina ()
outros() _____ dose:____/dia
tempo:____/meses tempo/doença-início____meses
4.OUTROS() _____

EVOLUÇÃO: 1.atividade () 2.remissão () tempo____meses
3.óbito () tratado () não tratado()
causa:_____ vasculite ativa s() n()

6-RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA

Dos 20 pacientes analisados, 12 eram do sexo masculino e oito do feminino, sendo a razão de sexo de 1,5:1, o que não desviou significativamente do esperado ($\chi^2=0,800$; $P>0,005$). A proporção de indivíduos do sexo masculino também não diferiu significativamente do esperado no grupo de PAN sistêmica (10 homens e seis mulheres), sendo a razão de 1,67:1 ou no de PAN cutânea (dois homens e duas mulheres). Dos cinco casos que evoluíram para óbito, quatro eram do sexo masculino. Não se observou relação entre sexo e formas cutânea e sistêmica da PAN (probabilidade exata de Fischer=0,53), ou com o prognóstico da PAN sistêmica (Probabilidade exata de Fischer =0,35) Tabela I.

Tampouco houve relação entre raça e grupos sistêmico e cutâneo (Probabilidade exata de Fischer=0,44) ou quanto à evolução para óbito (probabilidade exata de Fischer =0,52) Tabela I.

A idade dos 19 pacientes avaliados neste estudo variou de 16 a 70 anos, com média de 33,47 anos e desvio padrão de 13,72. Não houve diferença significativa quanto à idade dos pacientes com PAN cutânea, PAN sistêmica com evolução para óbito e com sobrevida ($H=3,587$; $GL=2$; $P=0,17$) Tabela II.

A média do tempo de doença desses doentes foi de 1,87 anos, com desvio padrão de 2,13 anos, não revelando diferença significativa entre os três grupos ($H=1,435$; $GL=2$; $P=0,49$) Tabela II.

TABELA I - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A SEXO E RAÇA.

GRUPOS	N	SEXO		RAZÃO	RAÇA	
		M	F		C	NC
PAN sistêmica	16	10	6	1,67:1	11	5
Não-óbito	11	6	5	1,2 :1	8	3
Óbito	5	4	1	4 :1	3	2
PAN cutânea	4	2	2	1 :1	2	2
TOTAL	20	12	8	1,5 :1	13	7

F = Feminino

C = Caucasóide

M = Masculino

NC = Não Caucasóide

TABELA II- MEDIA E DESVIO PADRAO DAS VARIÁVEIS IDADE E TEMPO DE DOENÇA

GRUPOS	N	IDADE		TEMPO DE DOENÇA (anos)	
		X	dp(X)	X	dp(X)
PAN sistêmica	15	33,67	15,19	1,78	2,17
Não-óbito	11	28,27	8,75	1,40	1,84
Óbito	4	48,50	20,53	2,83	2,95
PAN cutânea	4	32,75	7,18	2,19	2,25
TOTAL	19	33,75	13,72	1,87	2,13

*Excluído caso 16.

6.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com PAN sistêmica encontram-se discriminadas nas Tabelas III a V. As manifestações gerais observadas em quinze pacientes com PAN sistêmica foram emagrecimento em onze e febre em oito. O comprometimento do sistema retículo endotelial (SRE) manifestou-se como adenomegalia em três pacientes, hepatomegalia em cinco e esplenomegalia em dois (Tabela III).

TABELA III

PAN SISTEMICA-MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS E SRE-15 PACIENTES

MANIFESTAÇÕES	N
* Emagrecimento	11
* Febre	8
* Adenomegalia	3
* Hepatomegalia	5
* Esplenomegalia	2

Número de pacientes (N)

Manifestações articulares foram observadas em oito casos, três dos quais com presença de artrite, sendo dois com poliartrite de punhos e metacarpofalangeanas e outro com oligoartrite de grandes articulações. Queixas musculares estiveram presentes em seis pacientes, sendo fraqueza muscular em quatro, dor em musculatura de panturrilha em cinco e dois com tumefação em membros inferiores (Tabela IV).

O envolvimento cutâneo foi observado em seis casos, em todos eles sob a forma de lesões nodulares e em um acrescido de lesões ulceradas e lesões purpúricas. A necrose digital esteve presente em quatro e o fenômeno de Raynaud em dois, sendo um deles com necrose digital (Tabela IV). Quanto a manifestações neurológicas, observou-se a presença de neuropatia periférica em seis casos, dois dos quais com eletoneuromiografia evidenciando mononeurite múltipla. Descolamento de retina e dissociação proteino-citológica no liquor, síndrome Guillain-Barré "like" foi observado em outro caso (Tabela IV).

TABELA IV

PAN SISTÊMICA - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM 15 PACIENTES

MANIFESTAÇÕES	N
* Artralgia/artrite	8
* Muscular	6
* Dor em panturrilhas	5
* Fraqueza muscular	4
* Tumefação	2
* Pele	6
* Lesões nodulares	6
* Lesões purpúricas	1
* Lesões ulceradas	1
* Isquemia digital	5
* Necrose digital	4
* Fenômeno de Raynaud	2
* Neurológico	6
* Neuropatia periférica	6
* Descolamento de retina	1
* Síndrome Guillain-Barré "like"	1

Número de pacientes (N)

Excluído caso 16

Foi constatada evidência clínica ou laboratorial de envolvimento renal em oito pacientes, tendo sido observada hipertensão arterial em sete deles, hematúria em cinco, proteinúria em quatro e insuficiência renal em três (**Tabela V**).

Dos sete casos com hipertensão arterial, três apresentaram a do tipo grave, com níveis de diastólica igual ou superior a 12mmHg, dois com evidências de infarto agudo do miocárdio (casos 3 e 13) e um com sobrecarga ventricular esquerda ao eletrocardiograma (caso 11).

As manifestações cardiopulmonares foram derrame pleural em três pacientes, infiltrado intersticial pulmonar em um, infarto agudo do miocárdio em três e insuficiência cardíaca congestiva em dois (**Tabela V**).

O envolvimento gastrointestinal ocorreu como dor abdominal em três pacientes, um deles com perfuração de alça intestinal e enterorragia (**Tabela V**).

TABELA V

PAN SISTÊMICA - MANIFESTAÇÕES VISCERAIS - 15 PACIENTES

MANIFESTAÇÕES	N
* Renais	8
* Hipertensão arterial	7
* Hematúria	5
* Proteinúria	4
* Insuficiência renal	3
* Pulmonar	3
* Derrame pleural	3
* Infiltrado intersticial	1
* Cardiológico	3
* Infarto agudo do miocárdio	3
* Insuficiência cardíaca congestiva	2
* Gastrointestinal	3
* Dor abdominal	3
* Perfuração alça intestinal	1
* Enterorragia	1

Número de pacientes (N)

Excluído caso 16.

Dos quatro casos de PAN cutânea, a lesão de pele em dois constituiu-se de nódulos eritematosos dolorosos semelhantes a eritema nodoso, em um de lesões nodulares e em outro de lesões purpúricas e livedo reticular. Em um dos casos a primeira amostra de biópsia de pele foi compatível com vasculite leucocitoclástica.

As causas de óbito em cinco doentes foram: insuficiência renal em quatro (sendo em um associada a infecção e em outro a insuficiência cardíaca por infarto agudo do miocárdio) e septicemia após ressecção de alça intestinal necrótica em um (TABELA VI).

TABELA VI

PAN SISTEMICA - CAUSAS DE ÓBITO (5 CASOS)

	N
INSUFICIÊNCIA RENAL	4
associada a IAM	1
associada a infecção	1
PERFURAÇÃO DE ALÇA INTESTINAL	1

Número de pacientes (N)

Comparando-se os dois grupos de PAN sistêmica (óbito e não-óbito), observou-se diferença significativa da presença de queixa muscular, no que se refere à fraqueza muscular ($p=0,033$), presença de manifestações gastrointestinais ($p=0,0087$) e presença de hematúria ($p=0,028$) no grupo de doentes que evoluíram ao óbito (TABELA VII). A análise estatística dos dados comparativos encontra-se relacionada no ANEXO III.

TABELA VII

**PAN SISTEMICA: FREQUENCIA DE MANIFESTAÇÕES
QUANTO A ÓBITO**

	\ Grupo	Óbito	Não Óbito	P
Manifestação	\	(N=4)	(N=11)	
Fraqueza muscular		3	1	$P=0,033$
Gastrointestinal		3	0	$P=0,0087$
Hematúria		3 (N=3)	2	$P=0,028$
* Excluído caso 16		Número de pacientes (N)		

6.3. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

A **Tabela VIII** mostra os dados referentes ao hemograma e VHS. Foi observada leucocitose em quatorze casos, anemia em treze e aumento de VHS em quatorze.

TABELA VIII
PAN SISTEMICA - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM 16 CASOS

	N.
* Leucocitose	14
* Anemia	13
* VHS aumentado	14

A pesquisa do antígeno HBsAg resultou positiva em dois casos do total de oito realizados. Foi observada positividade para fator reumatóide em um dos sete casos investigados. A pesquisa de FAN e células LE foi negativa em todos os investigados. A dosagem de enzimas hepáticas (TGO-TGP) resultou normal em cinco casos investigados. A pesquisa de crioglobulinas foi realizada em dois pacientes, com resultado negativo em ambos. A pesquisa de ANCA, realizada em sete pacientes, foi negativa. Desses sete pacientes, quatro estavam em atividade clínica da doença por ocasião da realização do referido exame (casos 5,7,9 e 11) e três em remissão clínica (casos 2,3 e 4) (**Tabela IX**).

TABELA IX

PAN SISTEMICA - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

	N/n
* Antígeno HBsAg	2/ 8
* FAN	0/10
* Células LE	0/ 7
* Fator reumatóide	1/ 7
* ANCA	0/ 7
* Crioglobulinas	0/ 2
* Enzimas hepáticas (TGO/TGP)	0/ 5

N- Número de pacientes em que o resultado mostrou-se positivo

n- Número total de pacientes em que o referido exame foi realizado

6.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Entre os dezesseis casos de PAN sistêmica, em treze o diagnóstico foi realizado através da análise histopatológica, sendo os fragmentos obtidos por biópsia em oito casos (pele em cinco, músculo em dois e rim em outro), por laparotomia em dois (um por esplenectomia, outra por ressecção de alça intestinal), e em três por necrópsia. A arteriografia renal confirmou o diagnóstico dos outros três casos (Tabela X).

TABELA X

PAN SISTEMICA - CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM 16 PACIENTES

	N
* Biópsia ou Laparotomia	10
* Necrópsia	3
* Arteriografia	3
TOTAL	16

Número de pacientes (N)

Os elementos histopatológicos característicos nos 16 pacientes com PAN sistêmica foram encontrados em cinco de seis biópsias cutâneas, em duas de cinco biópsias musculares, em cinco amostras renais (uma por biópsia, outra por nefrectomia e três por necrópsia). A presença de vasculite necrosante foi observada em todas as quatro amostras de intestino e em duas de quatro amostras esplênicas. As três necrópsias revelaram ainda vasculite necrosante em miocárdio e pâncreas em dois casos e uma em fígado. Em nenhuma das necrópsias detectou-se vasculite pulmonar (Tabela XI).

TABELA XI

PAN SISTEMICA- EVIDENCIA HISTOLOGICA DE VASCULITE

	N/ n
- Pele	5/ 6
- Músculo	2/ 5
- Rim	5/ 5*
- Intestino	4/ 4*
- Baço	2/ 4*
- Miocárdio	2/ 3*
- Pâncreas	2/ 3*
- Fígado	1/ 3*
- Pulmão	0/ 3*

N -Resultados positivos * Incluídos os dados de três necrópsias

n -Total de procedimentos realizados

6.5. DETECÇÃO DE DOENÇA RENAL NA PAN SISTÊMICA

A arteriografia renal revelou-se alterada em seis dos 11 casos investigados, sendo cinco com a presença de microaneurismas intraparenquimatosos (casos 3, 5, 6, 7 e 11) e um com diminuição do lume vascular (caso 2).

A presença de hipertensão arterial ou alteração do sedimento urinário, como proteinúria ou hematúria, não se relacionou com os achados arteriográficos (Probabilidade exata de Fischer = 0,35) . Assim dos seis pacientes com arteriografia positiva, apenas três apresentavam hipertensão arterial, destes, dois com alteração de sedimento urinário, um com hematúria e proteinúria e outro somente com hematúria. Os três restantes não apresentavam nem hipertensão arterial nem alteração do sedimento urinário. Dos cinco pacientes com arteriografia normal apenas um apresentou hipertensão arterial e proteinúria (Tabela XII).

TABELA XII

PAN SISTEMICA- ARTERIOGRAFIA RENAL
 CORRELACAO COM ALTERACOES URINARIAS e HIPERTENSAO ARTERIAL

Hipertensão arterial e ou Alteração urinária	ARTERIOGRAFIA RENAL (N = 11)		
	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
presente	3	1	4
ausente	3	4	7
TOTAL	6	5	11

6.6. HIPÓTESES DIAGNOSTICAS AO ENCAMINHAMENTO

As hipóteses diagnósticas iniciais estão relacionadas na Tabela XIII. Em oito casos a hipótese diagnóstica foi de doença difusa do tecido conjuntivo, em dois de doença infecciosa e, nos restantes, trombose venosa profunda, abdome agudo, cardiopatia isquêmica, insuficiência vascular periférica e hematoma renal. Em apenas um único caso a hipótese diagnóstica inicial foi de PAN cutânea.

TABELA XIII
PAN SISTEMICA: HIPÓTESES DIAGNOSTICAS EM 16 PACIENTES.

	No/pacientes
* Doença difusa tecido conjuntivo	8
lupus eritematoso sistêmico	3
artrite reumatóide	2
polimiosite	1
espondiloartropatia	1
vasculite	1
* Infecção	2
* Trombose venosa profunda	1
* Abdome agudo	1
* Cardiopatia isquêmica	1
* Insuficiência vascular periférica	1
* Hematoma renal	1
* PAN cutânea	1

7- DISCUSSAO

7. DISCUSSÃO

As vasculites sistêmicas são doenças infrequentes, pouco diagnosticadas, mas que possuem elementos clínicos, laboratoriais, histopatológicos e arteriográficos que permitem diferenciá-las entre si, ainda que continuem sendo inadequadamente agrupadas sob o termo genérico de síndromes vasculíticas, como ocorria no passado.

A completa caracterização de um determinado tipo de vasculite é importante para a correta avaliação de complicações, do prognóstico e da terapêutica, sendo a utilização de drogas imunossupressoras de indicação precisa para cada caso.

O perfil clínico do paciente com PAN apresentado nos livros textos é o de um doente do sexo masculino, na terceira e quinta década, com sintomas gerais como febre, emagrecimento, alguns com dor em panturrilhas e hipertensão arterial. Realmente alguns pacientes se apresentam com estes sintomas, porém, em outros casos, as manifestações clínicas iniciais são de tal forma variadas que muitas vezes o diagnóstico de PAN não é sequer cogitado.

Através da análise detalhada de 20 pacientes com PAN, entre os quais quatro com PAN cutânea, procurou-se traçar um perfil clínico, laboratorial, histopatológico e angiográfico adequado ao completo diagnóstico desses pacientes, e que permitisse que outros diagnósticos dessa patologia pouco frequente fossem realizados mais precocemente.

A média de idade dos pacientes estudados foi de 33,47 anos, pouco inferior ao observado na literatura, que relata média de idade variável de 37 a 63 anos (LEIB e cols.,1979; TRAVERS e cols.,1979; GUILLEVIN e cols.,1985; LIGHTFOOT e cols.,1990; NOVE-JOSSERAND e cols.1991; GUILLEVIN e cols.,1991). Quando comparados os diversos grupos, não se observou diferença significativa entre a média de idade dos doentes que evoluíram ao óbito e os demais, mas dos cinco doentes do primeiro grupo, quatro apresentavam idade superior a 50 anos. Esse fato já havia sido observado anteriormente por ADU e cols.(1987) e NOVE-JOSSERAND e cols. (1991) que associaram pior prognóstico em casos de PAN nos doentes com idade superior a 55 anos.

A análise de dois casos de PAN sistêmica que foram a óbito e cujo diagnóstico foi realizado por necrópsia mostrou que as manifestações clínicas apresentadas poderiam ter sido atribuídas a patologias comuns nessa idade tais como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca de origem isquêmica (caso 13) e enterorragia e choque por trombose mesentérica (caso 16). Dada a baixa frequência de necrópsias realizadas em nosso meio, e levando-se em conta que, em pacientes idosos com patologias supostamente conhecidas para essa faixa etária a realização de necrópsia é ainda menos comum, é de se supor que alguns casos de PAN deixem de ser identificados, e que a frequência desta patologia seja realmente superior ao relatado anteriormente. Por outro lado, as mesmas manifestações clínicas em um doente mais jovem levam, possivelmente, a uma investigação mais exaustiva com conseqüente diagnóstico e tratamento mais precoces, alterando o prognóstico da PAN nessa faixa etária.

Kniker e Cochrane (1968) observaram que os imunocomplexos circulantes tendem a se depositar em locais de frequente lesão endotelial por alta pressão hidrostática e fluxo sanguíneo lento, como em bifurcações arteriais. Essa constatação leva-nos a cogitar sobre a atuação da arterioesclerose como fator de lesão endotelial predispondo a um maior depósito de imunocomplexos podendo agravar o prognóstico da PAN em doentes mais idosos.

Quanto à raça, observou-se nos nossos casos maior frequência da caucasóide; porém, quando esse dado foi comparado com outros trabalhos realizados no Hospital de Clínicas da UNICAMP (TURATO, 1988; QUAGLIATO, 1991) observou-se, no entanto, um aumento da frequência do esperado para a raça não caucasóide ($\chi^2 = 1,22 \times 10^{-3}$ e $\chi^2 = 5,236 \times 10^{-3}$). A comparação desse dado com os da literatura torna-se difícil pela infrequente citação ou comentário quanto à raça. LEIB e cols. (1979) e NISSENSON e PORT (1990) referem em suas casuísticas 55 e 75 caucasóides e cinco e 17 não caucasóides respectivamente, mesmo assim com proporção de raças inferior ao que encontramos.

Quanto às manifestações clínicas, febre e emagrecimento ocorreram em oito (53%) e 11 (73%) casos respectivamente, similar ao encontrado em outros estudos que apontam uma frequência para febre de 33 a 80% e emagrecimento de 58 a 90% (COHEN e cols., 1980; SELLAR e cols., 1986; GUILLEVIN e cols., 1991; NOVE-JOSSERAND e cols., 1991). A adenomegalia ocorreu em três doentes e como estava associada à presença de febre e emagrecimento fez supor inicialmente um processo infeccioso em dois deles. A biópsia ganglionar realizada no caso 4 não

auxiliou no diagnóstico da PAN revelando somente hiperplasia, semelhante à encontrada em processos reacionais.

A esplenomegalia foi encontrada em apenas dois casos (13%), sendo rara também a sua presença nas outras séries. LEIB e cols. (1979) isoladamente fazem referência à esplenomegalia presente em nove de seus 64 pacientes (14%), sendo que dois deles evoluíram com infarto esplênico. Em um dos casos avaliados (caso 4) o diagnóstico de PAN ocorreu por esplenectomia realizada devido à febre persistente associada à imagem de um nódulo sólido no baço à ecografia abdominal.

A hepatomegalia ocorreu em cinco casos (33%), sendo sua frequência nos diversos trabalhos variável entre 14 e 47% (FROHNERT e SHEPS, 1967; LEIB e cols., 1979; TRAVERS e cols., 1979; EWALD e cols., 1987). No presente estudo a dosagem de enzimas hepáticas estava normal em todos os cinco casos investigados, inclusive em dois com hepatomegalia. Evidências de hepatite prévia através da elevação de enzimas hepáticas, TGO/TGP, encontrada em 19% dos casos (LEIB e cols., 1979), acrescidas da presença do antígeno HBsAg em 18 a 45% dos casos de PAN (GOCKE e cols., 1970; LEIB e cols., 1979; GODEAU e cols., 1981; GUILLEVIN e cols., 1991) levou inúmeros autores a supor que o vírus da hepatite B poderia estar associado à etiopatogenia da PAN. A pesquisa de HBsAg em oito casos desta casuística foi positiva em dois deles (25%). Não se pode afirmar se nestes casos positivos a presença de HBsAg tenha tido papel patogênico no desencadeamento de PAN. No entanto, sendo a prevalência de HBsAg positivo na região de 1,52% (GONÇALVES JUNIOR, 1991), o encontrado neste estudo é superior ao

esperado, o que poderia sugerir a participação desse antígeno no desencadeamento da PAN nestes doentes.

Os dados histopatológicos hepáticos são variáveis, abrangendo desde alterações inespecíficas, esteatose, cirrose, a presença mais rara de vasculite e até casos onde nada de anormal é observado. GUILLEVIN e cols. (1991) realizaram 20 biópsias hepáticas em pacientes com PAN e em apenas dois deles observaram a presença de vasculite necrosante. Em 11 encontraram anormalidades: esteatose em quatro, hepatite crônica ou aguda em seis e cirrose em um. Nenhuma anormalidade foi observada nos sete restantes. Já GODEAU e cols. (1981) realizaram seis biópsias hepáticas e encontraram alterações histopatológicas em quatro, sendo esteatose em dois e hepatite crônica ativa nos outros dois. Em ambos os estudos essas alterações histopatológicas hepáticas foram mais frequentes nos pacientes com a presença do antígeno HBsAg, embora também ocorressem nos pacientes HBsAg negativos. Dos nossos três casos estudados à necrópsia, somente um revelou alteração hepática caracterizada pela presença de vasculite necrosante (caso 16). É importante ressaltar que a biópsia hepática não faz parte do procedimento diagnóstico rotineiro na PAN, não somente pela baixa frequência de vasculite encontrada no histopatológico como também pelo risco de sangramento com a ruptura de microaneurismas (BOOKMAN e cols., 1983).

GODEAU e cols. (1981) não encontraram, em 42 pacientes, relação entre a presença do antígeno HBsAg e manifestações clínicas, com exceção de neuropatia periférica e comprometimento hepático que

foram mais frequentes nos HBsAg positivos. A comparação entre os pacientes HBsAg positivos e os negativos não foi possível neste estudo pelo número pequeno de casos, mas os dois pacientes com esse antígeno apresentaram aneurismas renais que sugere pior prognóstico.

A correlação entre a presença do HBsAg, hepatite e PAN ainda não está muito bem definida. Acredita-se que a PAN é uma patologia mediada por imunocomplexos, pois estes foram isolados em alguns casos, sendo que o antígeno HBsAg atuaria como um fator de estímulo para sua produção (TREPO e cols.,1974). O comprometimento hepático, conforme observado nesta e em outras casuísticas, não é uma manifestação predominante, sendo no entanto possível que uma doença hepática subclínica ocorra precedendo por longo período a eclosão das manifestações sistêmicas da PAN. O vírus da hepatite C também é apontado como fator etiopatogênico, sendo sua prevalência na PAN de 5% dos casos, segundo observaram CARSON e cols.,1993. No presente estudo, no entanto, não foi estudada a presença deste vírus.

As manifestações articulares foram observadas em oito casos. Em dois deles (casos 1 e 12) foi a sintomatologia inicial dominante, acometendo pequenas articulações das mãos e punhos, sugerindo o diagnóstico de artrite reumatóide e como tal tratados, em outro serviço, com altas doses de prednisona por um longo período. Esses casos podem ser diferenciados da vasculite que acompanha a artrite reumatóide, cujo tipo histológico geralmente é de vasculite leucocitoclástica, ocorrendo nos pacientes soropositivos com nódulos subcutâneos e com agressão articular proeminente (SCHMID e

cols.,1961;MONGAN e cols.,1969), o que não foi observado nesses dois doentes. O envolvimento de artérias de médio calibre raramente é descrita na vasculite reumatóide, e embora possa apresentar necrose fibrinóide, as demais características histológicas da PAN estão ausentes (MONGAN e cols.,1969). A ocorrência de vasculite renal, causa de óbito no caso 12, também não é descrita na vasculite reumatóide (GLASS e cols.,1976; GRAVALLESE e cols.,1989). Pela presença de poliartrite, similar à da artrite reumatóide, e neuropatia periférica, a PAN pode ser confundida com vasculite reumatóide e, para diferenciá-las, pode ser de grande valia a biópsia de nervo.

A frequência das manifestações articulares encontrada neste estudo (53%) é similar à observada em outros trabalhos, variando de 37 a 77%. Elas são transitórias, não apresentam alterações erosivas e não predominam no quadro clínico, com exceção da fase inicial, como nos dois casos acima (LEIB e cols.,1979; COHEN e cols.,1980; EWALD e cols.,1987; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991).

O envolvimento neurológico mais frequente foi a neuropatia periférica detectada clinicamente em seis casos (40%) por manifestações parestésicas comprometendo mais de um ramo nervoso, sugestivo de mononeurite múltipla, em dois deles comprovada por achados eletroneuromiográficos. A presença de neuropatia periférica, principalmente mononeurite múltipla, é um elemento clínico importante, não pela morbidade mas porque sua presença em um doente com manifestações gerais como febre e emagrecimento sugere mais fortemente o diagnóstico de PAN (HELLMANN e cols.,1988). Acrescente-se

a este dado a alta sensibilidade diagnóstica da biópsia de nervo que revela a presença de vasculite necrosante característica da PAN em cerca de 70% dos casos com neuropatia periférica. No entanto, quando realizada em doentes sem essa manifestação, a positividade desse procedimento cai para apenas 19% (ALBERT e cols.,1988a). VITAL e VITAL (1985) realizaram análise histopatológica em treze pacientes com PAN e mononeurite múltipla, encontrando em seis deles evidências de vasculite. Em todos eles havia variáveis graus de degeneração walleriana, com perda de fibras mielinizadas, similar a outros processos neuropáticos isquêmicos, fato já observado anteriormente por DYCK e cols.(1972).

A frequência de neuropatia periférica observada nesta casuística se aproxima da encontrada por outros autores que varia de 30 a 70% (FROHNERT e SHEPS,1967; COHEN e cols.,1980; MARCHIORI e cols. 1982; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). A neuropatia periférica ocorreu na fase inicial de doença em cinco casos, quatro deles associada a febre e emagrecimento e um com evidência de comprometimento visceral. Somente em um caso ocorreu durante o curso evolutivo da doença. Já MARCHIORI e cols.(1982) observaram que embora o envolvimento do sistema nervoso periférico pode marcar o início da PAN, ele geralmente ocorre posterior ao comprometimento de outros órgãos.

A eletroneuromiografia é um procedimento que pode auxiliar na escolha do local de biópsia, além de revelar neuropatia não evidente clinicamente (BOUCHE e cols,1986). Em nosso meio, no

entanto, a biópsia de nervo ainda apresenta certas dificuldades técnicas, motivo pelo qual tal procedimento diagnóstico não foi realizado nos pacientes em estudo neste trabalho. Pode-se cogitar que, se houvesse sido realizada, o diagnóstico de PAN teria sido mais precoce e sua evolução mais favorável em alguns casos, como o caso 15. Sua utilidade também se aplicaria ao caso 3, cujo diagnóstico se deu por arteriografia renal, mas que só foi realizada após normalização da função renal com tratamento por um diagnóstico presuntivo.

O acometimento do SNC foi observado em um paciente (caso 3), que apresentou alteração do liquor com dissociação proteíno-citológica. Essa baixa frequência de envolvimento do SNC também foi encontrada por outros autores. GUILLEVIN e cols. (1985) e NOVE-JOSSERAND e cols. (1991) apontam respectivamente uma frequência de 14 e 15 % de manifestações de acidente vascular cerebral (AVC), distúrbios psiquiátricos e convulsões. Já COHEN e cols. (1980) relatam frequência inferior de comprometimento do SNC, apenas quatro casos em uma série de 53 pacientes (7,5%). Comentam que AVC foi causa de óbito em três desses doentes após um ano de evolução, não se comprovando a existência de vasculite ativa nesses casos. Essa manifestação tardia sugere envolvimento subclínico dessas artérias na fase aguda evoluindo com aterosclerose e consequente AVC.

O envolvimento renal, avaliado através da presença de hipertensão arterial, alteração do sedimento urinário ou insuficiência renal, ocorreu em oito casos (53%). A hipertensão arterial esteve presente em sete casos (47%), sendo que em três considerada grave. A

freqüência de hipertensão arterial apontada na literatura é de 27 a 55% (LEIB e cols.,1979; COHEN e cols.,1980; SELLAR e cols.,1986; EWALD e cols.,1987; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991) e uma das séries revela 4% de hipertensão arterial grave (COHEN e cols.,1986). A hipertensão arterial na PAN ocorre por elevação dos níveis de renina e aldosterona, consequência de comprometimento vascular renal, embora a nefropatia glomerular também seja apontada como outro mecanismo responsável (COHEN e cols.,1986; SELLAR e cols.,1986). A freqüência de microaneurismas renais tende a ser superior nos doentes com hipertensão arterial (COHEN e cols.,1986; EWALD e cols.,1987). Nos casos estudados neste trabalho essa correlação nem sempre foi observada uma vez que arteriografia alterada foi encontrada em percentagem semelhante em pacientes normo e hipertensos.

A presença de arteriografia normal em pacientes hipertensos não exclui o envolvimento renal pois pode haver lesão vascular ou glomerular não detectáveis à arteriografia. Este comprometimento não pôde ser comprovado pois não foi realizada biópsia renal nestes casos. Ao compararmos hipertensão arterial com a gravidade da doença não encontramos diferença estatisticamente significante, embora dentre os cinco pacientes que evoluíram ao óbito, quatro fossem hipertensos. A hipertensão arterial, inicialmente grave em dois pacientes, atenuou-se significativamente em um (caso 11) e se normalizou no outro com a remissão da doença (caso 3).

A presença de proteinúria e ou hematúria ocorreu em seis de quatorze casos (42%) e em três com deterioração da função renal (21%)

sendo similar ao relatado pela literatura que aponta 18 a 39% para a alteração de sedimento urinário e 18 a 40% para a presença de insuficiência renal (LEIB e cols.,1979; COHEN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1991; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991).

A histopatologia renal na PAN pode evidenciar tanto alterações glomerulares como de artérias extraglomerulares. A glomerulonefrite necrosante focal, resultante de lesão capilar glomerular, pode ser encontrada também em outras síndromes vasculíticas como a granulomatose de Wegener e a vasculite de Churg-Strauss (FAUCI e cols.,1983; WEISS E CRISSMAN,1984; FURLONG e cols.,1987; PEDRINI e cols.,1988; FERNANDES e SAMARA,1991). O encontro de vasculite necrosante de artérias de médio calibre,ou seja, extraglomerular, é característico mas de frequência mais rara. Outras alterações inespecíficas também podem ser encontradas, variando desde glomerulonefrite localizada e segmentar até difusa (COHEN e cols.,1980).

A análise histopatológica renal realizada em cinco casos neste estudo, sendo duas biópsias e três necrópsias, revelou em todos a presença de vasculite necrosante extraglomerular e em um deles acrescida também de glomerulonefrite rapidamente progressiva. Essa elevada frequência de vasculite renal em nossos casos é superior à encontrada pelos diversos autores. TRAVERS e cols.(1979) e SELLAR e cols.(1986) não observaram vasculite extraglomerular em nenhuma das biópsias realizadas, seis e dez respectivamente. GUILLEVIN e cols.(1991) observaram a presença de vasculite em oito de 13 biópsias

renais e todas apresentavam glomerulonefrite cuja extensão variava de localizada e segmentar à difusa. COHEN e cols.(1980) observaram que todas as 10 biópsias renais realizadas apresentavam glomerulonefrite necrosante e apenas metade com evidência de vasculite necrosante extraglomerular.

ADU e cols.(1987), ao analisarem 40 histopatológicos renais na PAN com envolvimento renal, observaram que todos apresentavam glomerulonefrite necrosante e apenas doze denotavam a presença de vasculite extraglomerular. Esses autores comentam que a inflamação capilar glomerular é importante para o desenvolvimento de glomerulonefrite necrosante, sendo que a vasculite necrosante de vasos de médio calibre ocorre em menos de 30% dos casos. Denominaram poliarterite microscópica quando há comprometimento exclusivo de capilar glomerular e PAN clássica quando há envolvimento de artérias de médio calibre. Nenhum dos cinco casos com histopatologia renal da casuística deste trabalho pode ser considerado poliarterite microscópica renal uma vez que todos apresentavam comprometimento de artéria de médio calibre.

RODGERS e cols.(1989) especulam sobre a possibilidade da PAN microscópica tratar-se de granulomatose de Wegener pois ambas possuem elevada frequência de ANCA positivo e histopatológico renal de glomerulonefrite necrosante. Assim, a realização do diagnóstico definitivo da PAN clássica não pode ser estabelecido quando há a presença de glomerulonefrite necrosante e ausência de vasculite necrosante de vasos de médio calibre no rim ou outro órgão.

A frequência de lesões de pele observada na PAN sistêmica neste trabalho (40%) foi similar à encontrada por outros autores que varia de 5 a 58% dos casos (FROHNERT e SHEPS, 1967; COHEN e cols., 1980; GUILLEVIN e cols., 1985; NOVE-JOSSERAND e cols., 1991). O tipo de lesão cutânea mais observado foi de nódulos subcutâneos e, mais raramente, lesões ulceradas e purpúricas. A localização dessas lesões predominou em membros inferiores, mas houve casos com nódulos também na região abdominal. Essa localização preferencial em membros inferiores é relatada também nas vasculites leucocitoclásticas, explicável possivelmente pela ação da gravidade sobre a circulação arterial, facilitando o depósito de imunocomplexos.

Não houve diferença entre os tipos de lesão cutânea da PAN sistêmica e os da forma limitada à pele, com exceção de livedo reticular, presente somente em um caso de PAN cutânea. Embora o livedo reticular seja o segundo tipo de lesão mais frequentemente observada na PAN cutânea, superado apenas pelos nódulos, pode também estar presente na forma sistêmica (FRONHERT e SHEPS, 1967; NOVE-JOSSERAND e cols., 1991)

A biópsia de pele lesada denotou a presença de vasculite necrosante em cinco de seis casos de PAN sistêmica que apresentavam lesão cutânea. Convém lembrar que a presença de vasculite na pele, embora auxilie, não confirma o diagnóstico de PAN sistêmica, uma vez que precisa ser diferenciada da PAN cutânea benigna com curso autolimitado. A arteriografia renal pode ser um método diagnóstico complementar, como nos casos 6 e 7. Uma paciente (caso 6) apresentava

biópsia positiva para PAN cutânea, mas a evolução mostrou ser o caso de PAN sistêmica com lesão cutânea, pois apresentou manifestações articulares e leucocitose ao hemograma com arteriografia renal revelando a presença de microaneurismas. A evolução desses dois casos nos sugere que o diagnóstico de PAN em biópsia de pele requer investigação e seguimento clínico e laboratorial, reservando a realização de exames invasivos, como a arteriografia, aos casos com suspeita de sistematização da doença, similar à lesão discóide de pele no lupus eritematoso sistêmico. O desenvolvimento da PAN sistêmica após longa evolução da forma cutânea, similar ao caso 6, é muito raro conforme os relatos de DEWAR e BELLAMY (1992). A experiência face a esses dois casos permite-nos sugerir que, perante um doente em fase inicial, com manifestações ainda inespecíficas, ou com lesão cutânea de PAN, seja realizada arteriografia com o objetivo de averiguar eventual envolvimento sistêmico, no caso renal, ainda que sub-clínico.

Alguns autores defendem a idéia da PAN cutânea ser um estágio inicial da PAN sistêmica (DYK,1973) enquanto outros a consideram como uma entidade clínica distinta (DIAS-PEREZ e WINKELMANN,1974; JONES e cols.,1985; SANTIAGO e cols,1986). Entretanto, diante de quadro clínico cutâneo compatível com PAN, é necessária a investigação de envolvimento visceral e, mesmo na sua ausência, somente o curso evolutivo definirá a distinção entre ambas

O diagnóstico prévio de vasculite leucocitoclástica foi constatado na primeira amostra de biópsia de pele em dois casos - em

um de PAN cutânea (caso 17) e outro de PAN sistêmica (caso 7). Essa possibilidade, observada anteriormente por DIAS-PEREZ e WINKELMANN (1974), confirma a inespecificidade desse tipo de vasculite, observada até mesmo em associação com a PAN, seja cutânea ou sistêmica, e torna às vezes necessária a repetição da biópsia.

Os casos de PAN cutânea aqui descritos (casos 17,18,19 e 20), após longo período de seguimento, não apresentaram manifestações sistêmicas e o hemograma não denotou leucocitose expressiva. Em um dos casos (caso 20) a paciente apresentava hipertensão arterial e, apesar da não realização da arteriografia, esta manifestação foi diagnosticada como essencial pelo longo tempo de hipertensão e história familiar, além de pertencer à raça não caucasóide, sabidamente mais sujeita à hipertensão arterial. A observação destes casos nos permite cogitar da distinção da PAN sistêmica e da cutânea. Talvez fatores do hospedeiro possa determinar susceptibilidade ou expressão clínica diversa na PAN frente a um mesmo fator etiopatogênico

Evidências de isquemia digital estiveram presentes em cinco casos, necrose digital em quatro (26%) e fenômeno de Raynaud em dois (13%), achados que vão ao encontro de outros da literatura, que referem de 16 a 22% de frequência para a necrose digital e de 1 a 18% para o fenômeno de Raynaud (FROHNERT e SHEPS,1967; COHEN e cols., 1980; GUILLEVIN e cols,1985.; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). Nesta casuística essas manifestações vasculares foram tardias e acompanhadas de outros sintomas sistêmicos, com exceção do caso 5,

em que esta manifestação foi não somente inicial como também a única, embora apresentando arteriografia positiva.

Quanto às manifestações musculares, a dor em panturrilhas, seja como queixa espontânea ou provocada por pressão ao exame clínico, foi a mais frequente (33%), sendo que o relatado em outras casuísticas é de 8 a 55% (FROHNERT e SHEPS, 1967; LEIB e cols.,1979; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). A comparação desta com as demais casuísticas torna-se difícil, pois esse dado é relacionado apenas vagamente como mialgia. Em um dos pacientes (caso 2), além de dor, também foi observada tumefação em panturrilhas. Inicialmente esse caso suscitou o diagnóstico de PAN limitada aos membros inferiores, pelo fato de apresentar sintomatologia restrita a essa região apesar do tempo de evolução de dois anos, caso análogo aos descritos anteriormente (GOLDING ,1970 ; LEIB e cols.,1979; LAITINEN e cols., 1982; FERREIRO e cols.,1986). A arteriografia renal realizada neste caso evidenciou, porém, estreitamento do lume arterial, afastando a hipótese de PAN localizada.

A fraqueza muscular esteve presente em quatro doentes(27%), em dois casos de forma expressiva, com atrofia muscular significativa, em um levando ao diagnóstico de polimiosite (caso15) e em outro induzindo à realização de biópsia muscular que revelou tratar-se de PAN. A eletroneuromiografia foi realizada somente em um caso, evidenciando miopatia e neuropatia periférica. A manifestação de fraqueza muscular nesses doentes pode ser, por vezes, decorrente mais de neuropatia do que propriamente envolvimento muscular, sendo melhor

avaliada através de estudo eletroneuromiográfico. LEIB e cols. (1979) observaram em sua casuística 64% de pacientes com fraqueza muscular e só em 5% destes apresentavam miopatia inflamatória.

A biópsia muscular foi compatível com PAN em dois casos de um total de cinco, proporcionando uma positividade de 40%, sendo a apontada pela literatura de 30% a 66% (TRAVERS e cols.,1979; COHEN e cols.,1980; EWALD e cols.,1987; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). ALBERT e cols.(1988a) analisaram essa estratégia diagnóstica na PAN e verificaram sensibilidade de 66% para a biópsia de músculo em doentes com manifestações musculares, contra 29% daquelas realizadas nos pacientes sem esse sintoma. No presente estudo dos quatro casos com queixas musculares nos quais se realizaram biópsias, dois apresentaram evidência de vasculite característica e também miosite leve, estando normal as duas restantes.

Manifestações pulmonares foram observados somente em três casos (20%), o que está de acordo com os dados da literatura que considera o envolvimento pulmonar raro, suscitando, quando presente, o diagnóstico diferencial com outras patologias, inclusive as demais síndromes vasculíticas tais como a granulomatose de Wegener e a angiite de Churg-Strauss, patologias onde essas manifestações geralmente são predominantes (CHUMBLEY e cols.,1977); FAUCI e WOLFF,1977; LATHAN e cols.,1984; LEAVITT e FAUCI,1986b). Nas três necrópsias realizadas não se observou a presença de vasculite nos pulmões, apesar de terem sido encontrada em diversas vísceras como no pâncreas, nos rins, no intestino e no baço.

O achado pulmonar mais frequente foi derrame pleural em três casos, em um deles associado com infiltrado intersticial difuso. A frequência de envolvimento pulmonar é apontada como variável de 11 a 47% dos casos. As casuísticas relatam, além dessas alterações, o encontro mais raro de fibrose intersticial e infarto pulmonar (LEIB e cols.,1979; FROHNERT e SHEPS,1967; COHEN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). LEAVITT e FAUCI (1986a) observaram a associação entre síndromes vasculíticas bem definidas, encontrando entre elas PAN associada com vasculite de Churg-Strauss. Daí a confusão que pode existir em algumas séries quando são relatadas manifestações de asma em casos comprovadamente de PAN. Na presente série nenhum doente apresentou antecedente para esta manifestação e nem eosinofilia significativa ao hemograma.

Envolvimento cardiológico ocorreu em três pacientes (20%), através de IAM (casos 3, 7 e 13), todos com manifestações sistêmicas da doença, sendo a causa de óbito em um deles (caso 13). Deve ser lembrado que a presença de arritmias, sobrecarga ventricular esquerda ou mesmo IAM pode ser resultante da presença de hipertensão arterial, como no caso 11. Alterações cardiológicas são relatadas numa frequência variável de 8 a 20% dos casos e se constitui mais frequentemente de miocardiopatia, seguida por angina, IAM e raramente por pericardite (FRONHERT e SHEPS,1967; COHEN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). Embora as manifestações cardíacas sejam de ocorrência mais rara, a presença de anomalias ao ECG, realizado como rotina, já é um achado mais comum (40%) e se constitui principalmente de arritmias (GUILLEVIN e cols., 1985).

Nesta casuística três doentes apresentaram manifestações gastrointestinais expressas por dor (20%). Esse sintoma foi mais frequente no grupo de pacientes que evoluíram ao óbito. O caso 15 apresentou quadro de abdome agudo por necrose segmentar do intestino delgado cuja análise histopatológica revelou vasculite mesentérica compatível com PAN. As manifestações gastrointestinais relatadas em outras casuísticas são variáveis e presentes em 20 a 65% dos casos, mais frequentemente como queixas de dores abdominais e, nos casos mais graves, perfuração de alça intestinal, hemorragia gástrica, enterorragia e pancreatite (TRAVERS e cols.,1979; COHEN e cols.,1980; GUILLEVIN e cols.,1985; SELLAR e cols.,1986; NOVE-JOSSERAND e cols., 1991). As queixas, embora vagas, de dor abdominal devem ser sempre consideradas no doente com PAN pela gravidade da perfuração e necrose de alça intestinal, de ocorrência não muito frequente (3 a 12%), mas com mortalidade em 75 a 100% dos casos, apesar do procedimento cirúrgico (LEIB e cols.,1979; TRAVERS e cols.,1979; COHEN e cols., 1980; GUILLEVIN e cols.,1985; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991).

O caso 16 apresentou choque hipovolêmico e enterorragia, evoluindo para óbito. A necrópsia confirmou a presença de vasculite com necrose de alças intestinais e gastroenterite pseudomembranosa enfisematosa. Este último dado histopatológico, já descrito anteriormente na PAN, é consequência de isquemia ou infarto intestinal que acarreta perda da integridade da mucosa, facilitando a penetração de gás e de bactérias formadoras de gás do lume intestinal na a região da submucosa intestinal (KARP e cols.,1988). Esses autores comentam que a tomografia computadorizada de abdome pode ser um procedimento útil e

não invasivo para a detecção da enterite enfisematosa.

Os dados laboratoriais inespecíficos geralmente se expressam por leucocitose, anemia e hemossedimentação acelerada. Embora inespecíficos, esses elementos levam geralmente à interpretação de um processo infeccioso principalmente quando presente febre e emagrecimento. Apesar de frequente, a anemia não se constituiu em um elemento importante que suscitasse manifestações clínicas e nenhum doente desenvolveu anemia hemolítica. Quanto à investigação de autoanticorpos, não observamos a presença de FAN em nenhum dos pacientes investigados e fator reumatóide apenas em um de um total de sete(14%). Esses e os demais exames laboratoriais realizados foram úteis mais no sentido de descartar outras patologias como, por exemplo, infecções e o lupus eritematoso sistêmico do que propriamente para o diagnóstico da PAN.

A pesquisa do ANCA resultou negativa em todos os sete casos investigados, sendo que destes, quatro apresentavam-se em atividade de doença quando da realização do referido exame. A positividade do ANCA na PAN sistêmica é relatada em 30 a 50% dos casos (NOLLE e COLS.,1989; TERVAERT e cols.,1990; NOEL,1992). O resultado obtido nesta casuística sugere que esse procedimento não apresentou utilidade no diagnóstico de PAN sistêmica.

A arteriografia renal revelou a presença de microaneurismas em 5 de 11 investigações (45%), similar ao observado por outros autores que apontam positividade variável de 25 a 60% dos casos

(TRAVERS e cols.,1979; VASQUEZ e cols.,1981; EWALD e cols.,1987; NOVE-JOSSERAND e cols.,1991). Um dos doentes (caso 2) apresentou apenas evidências de arteriopatia, através da diminuição do lume vascular, achado que foi indicativo de envolvimento sistêmico na presença de biópsia muscular comprobatória de PAN. A investigação arteriográfica pode incluir não só arteriografia renal, como a realizada neste estudo, mas também hepática e mesentérica, aumentando a chance de detectar microaneurismas arteriais. O caso 4 pode servir como exemplo do fato da arteriografia renal normal não excluir a possibilidade de vasculite em outra víscera, no caso esplênica. HALPERN e CITRON (1971) e EWALD e cols. (1987) observaram que a arteriografia renal é mais sensível que a hepática e a mesentérica, mas TRAVERS e cols.(1979) detectaram aneurismas à arteriografia hepática em dois casos sem evidência de envolvimento de artérias renais.

Arteriografia positiva foi encontrada em doentes normotensos (casos 2,5,6), em casos sem sedimento urinário e provas de função renal normais (casos 2, 5, 6, 7), o que confirma a utilidade desse procedimento para a avaliação da sistematização da doença, pois é sensível para a detecção de lesão renal, embora não tenha sido possível correlacioná-la com as alterações histopatológicas renais. SELLAR e cols. (1986) observaram uma sensibilidade da arteriografia renal bem inferior às demais casuísticas (13%). Questionam o seu uso como "screening" diagnóstico, por ser um procedimento dispendioso e que pode levar à deterioração da função renal pelo contraste. Por isso defendem a biópsia renal como procedimento de menor risco. É necessário

observar que a baixa sensibilidade por eles encontrada talvez se deva ao fato de terem considerado a presença de glomerulonefrite necrosante ao histopatológico como diagnóstico de PAN, uma vez que sabemos que o mesmo achado pode estar presente em outras vasculites glomerulares (WEISS e CRISSMAN,1984).

A arteriografia renal foi o método diagnóstico em três pacientes (casos 3, 5 e 11) e em dois (casos 6 e 7) possibilitou a diferenciação de PAN sistêmica da forma cutânea, revelando-se de valor não só como procedimento diagnóstico como também fator decisivo da terapêutica a ser empregada. Devido ao limitado número de casos com investigação arteriográfica, não foi possível a correlação entre a gravidade das manifestações clínicas e achados arteriográficos. A literatura demonstra que arteriografia positiva se associa com doença mais grave, maior positividade para o HBsAg e hipertensão arterial grave (TRAVERS e cols.,1979; EWALD e cols.,1986).

A presença de microaneurismas múltiplos intraparenquimatosos é considerada característica da PAN (HERSCHMAN e cols.,1970; TRAVERS e cols.,1979; VASQUEZ e cols.,1981; EWALD e cols.,1987), embora existam relatos isolados da sua presença na granulomatose de Wegener (BAKER e ROBINSON,1978), não confirmado por outros autores (LUNDSTROM e cols,1975), e no lupus eritematoso sistêmico (LONGSTRETH e cols., 1974). Indivíduos viciados em drogas injetáveis como anfetaminas podem apresentar arteriografia positiva (HALPERN e CITRON,1971). Atualmente acredita-se que a vasculite necrosante que esses indivíduos apresentam deve-se à presença de HBsAg, prevalente nesse grupo, atuando como

fator etiopatogênico da PAN, e não propriamente ao efeito da droga (EWALD e cols.,1987).

A formação de microaneurismas renais é comum, mas sua ruptura é pouco frequente, havendo poucos relatados na literatura, sendo cirúrgico o tratamento de escolha nesses casos (CAPPS e KLEIN,1970; TOCCI e cols,1975; SMARLOWITZ e cols,1979). A PAN com ruptura de aneurisma é a causa de 5 a 13% de todos os casos de hematoma renal (SMITH e WERNICK,1989). Nesta casuística um paciente apresentou hematúria macroscópica por hematoma renal como única manifestação inicial da PAN (caso 11). Os pacientes com PAN e hematoma renal geralmente apresentam hipertensão arterial, 68% dos casos, e só em 36% destes estão presentes outras manifestações sistêmicas. Neste caso a tomografia computadorizada foi útil apenas para diagnóstico de hematoma renal não evidenciando sua etiologia. POPE e cols.(1981) e WILMS e cols.(1986) descrevem à tomografia computadorizada áreas múltiplas de hipodensidade cortical em rins como imagens muito sugestivas de PAN, mas só a arteriografia pode revelar a presença de microaneurismas.

A baixa frequência de hematoma renal em relação à presença de microaneurismas sugere a existência de fatores que podem ocasionar sua ruptura, sendo um deles a hipertensão arterial. A terapêutica antihipertensiva é imperativa para evitar a ruptura desses aneurismas, que ocorre eventualmente mesmo na fase de remissão clínica da doença (HACHULLA e cols.,1993). Aneurismas em outras localizações, como em artérias mesentéricas e hepáticas, também estão sujeitos à ruptura,

embora mais raramente (CABAL e HOLTZ,1971; BOOKMAN e cols.,1983; SATO e cols.,1984). Há poucos estudos avaliando a evolução dos microaneurismas na PAN. FAUCI e cols (1978a) relatam a normalização da arteriografia renal após o tratamento com citostáticos em um caso e ROBINS e BOOKSTEIN (1972) apontam também normalização em um caso e, em outros dois, observaram desaparecimento dos aneurismas mas com surgimento de estenoses arteriais.

A análise dos fatores prognósticos nos nossos casos revelou presença de manifestações musculares, gastrointestinais e hematúria como estatisticamente significante no grupo de doentes com PAN sistêmica que evoluíram ao óbito. Esses achados assemelham-se aos da literatura onde o grau de envolvimento visceral, principalmente intestino e rins, favorece um pior prognóstico (COHEN e cols.,1980; GODEAU e cols.,1981;). A presença de neuropatia periférica, hipertensão arterial ou mesmo HBsAg positivo, parece não interferir no curso evolutivo e na resposta terapêutica dos pacientes com PAN sistêmica.

COHEN e cols.(1980) observaram que os pacientes mais graves evoluem para o óbito no primeiro ano de doença, e, após esse período, a como causa do óbito é infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Comentam que essa complicação pode ser resultado de lesão prévia de coronárias por vasculite, com curso evolutivo subclínico. No entanto, nas três necrópsias realizadas neste estudo (casos 13, 14 e 16), em duas foi observado o envolvimento de coronárias com vasculite, e todos os três doentes apresentavam tempo

de doença inferior a um ano, o que contraria a observação de COHEN e cols. (1980) de que o infarto agudo do miocárdio seria uma complicação tardia da PAN. Outros dois casos que evoluíram a óbito (casos 12 e 15) após um ano de doença foram tratados com prednisona e um deles também com citostático por diagnósticos iniciais de artrite reumatóide e polimiosite, o que poderia ter alterado o curso evolutivo natural da doença.

É importante ressaltar que nos 16 casos da PAN sistêmica, somente em dois houve suspeita inicial de vasculite: um por apresentar lesões cutâneas ulceradas e outro com diagnóstico já estabelecido de PAN cutânea, cuja arteriografia evidenciou a presença de microaneurismas.

Nos doentes que apresentavam sinais de repercussão sistêmica, as hipóteses iniciais foram de lupus eritematoso sistêmico e infecção. Entretanto, observamos alguns casos nos quais o diagnóstico de PAN dificilmente seria cogitado. Um deles, por exemplo, era um paciente de 69 anos com insuficiência cardíaca por infarto agudo do miocárdio (caso 13), outro, de 70 anos, que apresentou enterorragia e insuficiência renal (caso 16), ambos com diagnóstico confirmado à necrópsia. Outro exemplo é de uma paciente com insuficiência vascular periférica, sem evidências de manifestações gerais, mas com arteriografia positiva. O conhecimento desses casos, associado ao fato de a necrópsia não ser um procedimento rotineiro, leva-nos a supor que a prevalência da PAN é superior ao que se supõe.

O conceito atual que se tem da PAN, sua variada forma de início, sua evolução clínica e, principalmente, a compreensão do roteiro diagnóstico que se deve seguir em cada caso, podem ampliar o reconhecimento desses casos, o que acarretará um diagnóstico mais precoce e chances maiores de uma terapêutica mais eficaz.

8- CONCLUDES

8. CONCLUSÕES

1. Os doentes de PAN sistêmica apresentaram-se mais frequentemente com febre, emagrecimento, envolvimento articular e renal, principalmente hipertensão arterial. Manifestações pulmonares, cardíacas e do sistema nervoso central foram infrequentes. Febre e emagrecimento podem estar ausentes nos casos com envolvimento visceral. Sinais e sintomas não usuais podem ser observados no início da doença.

2. Nesta casuística a idade de início de doença, acima de 50 anos e a presença de fraqueza muscular, manifestações gastrointestinais e hematúria foram fatores que denotaram pior prognóstico. O tempo de doença não foi, no entanto, fator de mau prognóstico.

3. Leucocitose e anemia ao hemograma foram frequentes, mas inespecíficos, e a pesquisa do ANCA não contribuiu para o diagnóstico de PAN nestes casos.

4. A biópsia de pele lesada, conquanto procedimento localizado, revelou-se importante para sugerir o diagnóstico de PAN sistêmica.

5. A arteriografia renal foi um procedimento útil para revelar o envolvimento renal na doença, mesmo quando não havia evidência clínica ou laboratorial de nefropatia. Naqueles casos sem manifestações sistêmicas ou viscerais e na ausência de dados histopatológicos característicos, este procedimento revelou-se de utilidade também para o diagnóstico de PAN sistêmica.

9- ANEXO II

Caso 1: EBPBG- masculino, caucasóide, 39 anos com poliartrite de punhos, metacarpofalangeanas e joelhos há seis anos, sendo tratado com prednisona em doses de 20 a 40 mg com hipótese diagnóstica de artrite reumatóide. Há 4 meses apresentando febre, emagrecimento, fraqueza muscular, dor em panturrilhas e parestesias em MMII. Ao exame clínico apresentando PA=15/11, fenômeno de Raynaud, com áreas de necrose digital em mãos. O exame osteoarticular era normal. O exame neurológico revelou polineuropatia sensitivo-motora e atrofia muscular generalizada. Radiografias de mãos e punhos sem erosões. Exames laboratoriais: Hemograma Hg=11g/dl Htc=35%. Leucócitos=17.000 (0-01-11-59)-08-01-17. VHS=55mm. Urina I: proteinúria (0,58g/l), cilindrúria (hialinos, granulosos e hialino-granulosos). Proteinúria 24 horas: 0,43g/dl. Uréia/Creatinina normais. RX Tórax normal. HBsAg, crioglobulinas e FAN negativos. Arteriografia renal normal. Biópsia muscular: presença de infiltrado linfomonocitário e necrose fibrinóide em artérias de médio calibre, compatível com PAN e miosite leve. Foi tratado com prednisona 50mg/dia e ciclofosfamida (100 mg/dia), perdendo-se o seguimento após três meses.

Caso 2: MP-masculino, caucasóide, 35 anos com episódios repetidos de dor, edema e rubor em MMII. Há dois anos esses episódios duravam aproximadamente 3 meses e regrediam com corticosteróides. Ao exame clínico apresentava-se normotenso e com aumento de volume, rubor e temperatura em membro inferior esquerdo. Com suspeita de trombose venosa profunda realizou-se flebografia que resultou normal. Os exames subsidiários foram: Urina I, uréia/Creatinina, TGO/TGP e CPK que resultaram normais. Hemograma: Hb=9,7g/dl, Htc=30%. Leucócitos 9.900 (7-67)-0-17-6. VHS=56mm. A pesquisa de FAN, Células LE, HBsAg e fator reumatóide resultou negativa. Biópsia muscular: presença de infiltrado linfomonocitário e necrose fibrinóide em artérias de médio calibre (Figs 1 e 2). A arteriografia renal evidenciou redução do lume de artérias intraparenquimatosas renais, sem a formação de aneurismas. Foi tratado com prednisona 40 mg/dia e ciclofosfamida 100 mg/dia por dois anos, mantendo-se assintomático com desaparecimento das manifestações clínicas há quatro anos. Realizado ANCA na fase de remissão clínica que foi negativo

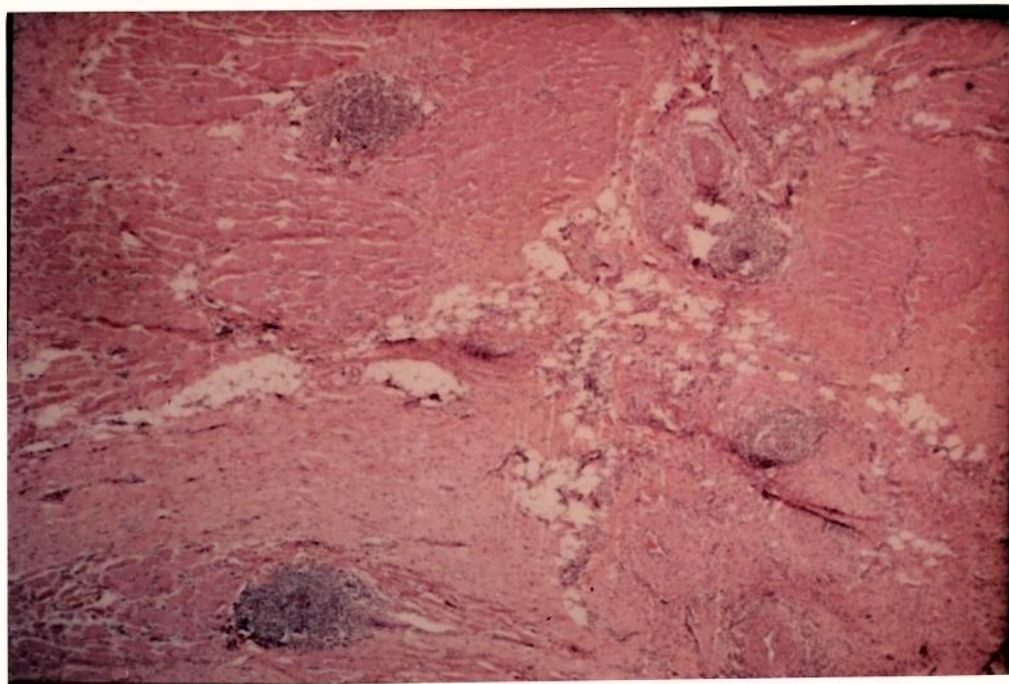


FIG 1 - Corte de Músculo: miosite leve, atrofia de fibras musculares e focos de reação inflamatória de diversos estágios evolutivos em artérias (HE-10x)

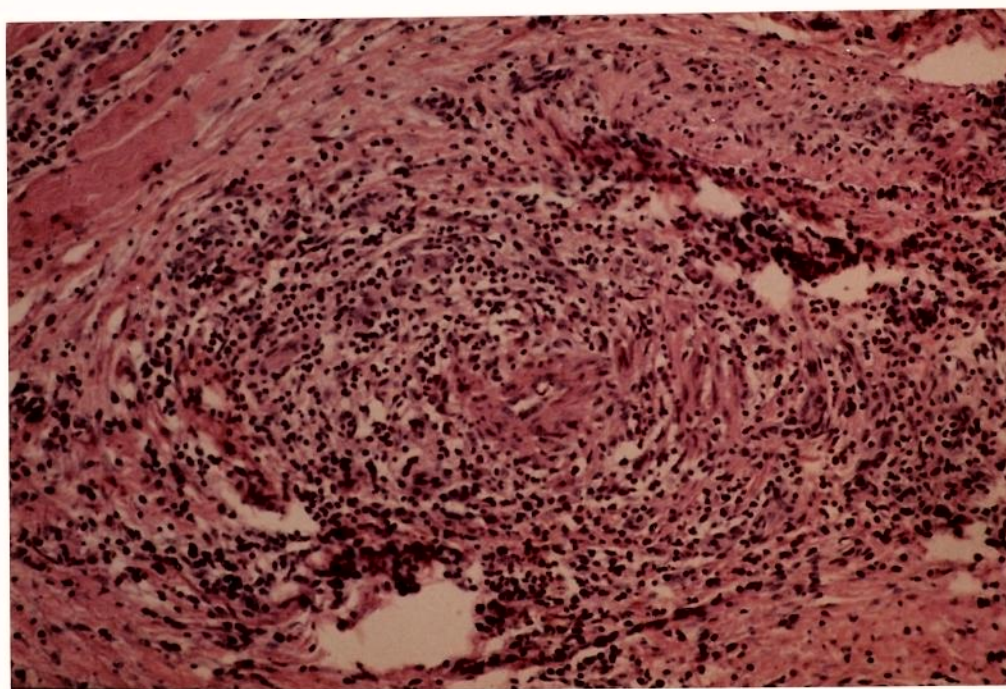


FIG 2 - Detalhe da anterior: parede arterial com infiltração de células linfomonocitárias e necrose fibrinóide (HE-10X)

Caso 3: RAVD - feminino, caucasóide, 22 anos. Há 2 meses apresentando febre, emagrecimento de 10kg e "parestesias em membros inferiores e superiores. Ao exame físico apresentando-se em mau estado geral com PA=16/10 e pulso de 100/bpm. Abdome com fígado palpável a 3 cm do RCD. Exame neurológico evidenciou a presença de mononeurite múltipla e fundo de olho a presença de descolamento de retina. Exames laboratoriais: Hemograma Hb=11,4g/dl; leucócitos:15.500 (02- 05- 75) - 15- 03,VHs=70mm. Urina I com hematúria (31.500/ml) e leucocitúria (48.000/ml), proteinúria de 24 horas de 7,6g. Uréia=59mg% e Creatinina=2,1mg%. "Clearence" de creatinina: 29ml/min. Pesquisa de FAN e Células LE foram negativas. HBsAg positivo. Líquor com celularidade normal e aumento de proteínas (129mg%). Paciente evolui com acentuação da hipertensão (20/12) com oligúria, arritmia cardíaca e o eletrocardiograma revelou alterações compatíveis com infarto agudo do miocárdio. Biópsia de pele e músculo revelaram-se normais. Arteriografia renal evidenciou a presença de microaneurismas múltiplos e intraparenquimatosos renais (Fig 3). Foi tratada com prednisona (60mg) e Azatioprina (100mg/dia) por dois anos. Evolui com normalização da pressão arterial, do sedimento urinário e da função renal apresentando-se atualmente assintomática com período de seguimento de 10 anos. A pesquisa do ANCA resultou negativo em fase de remissão de doença.

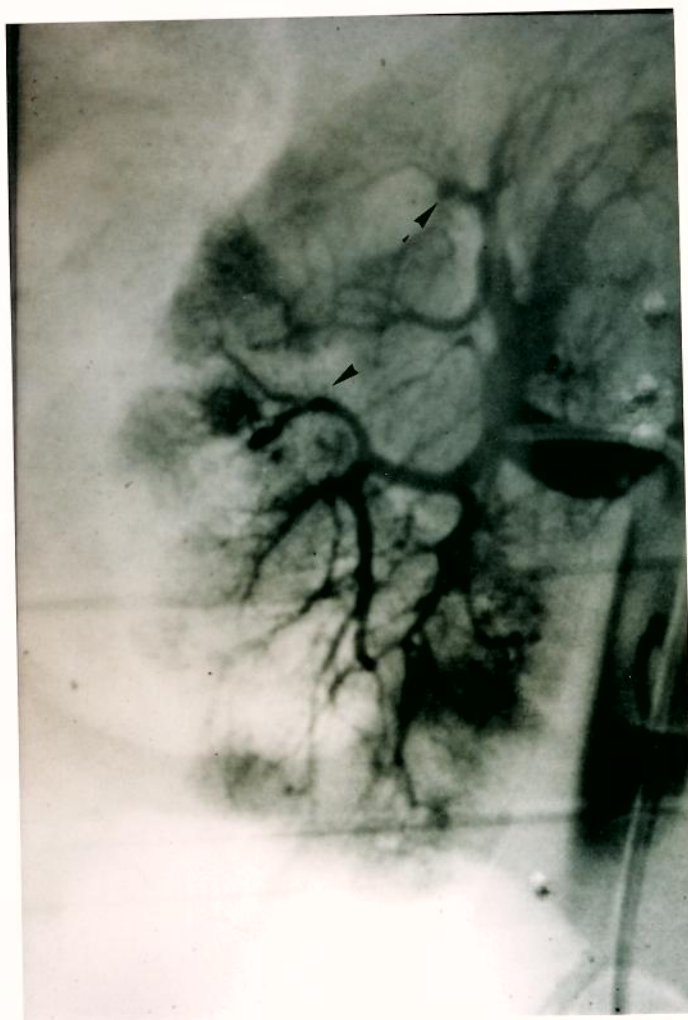


FIG 3: Arteriografia renal com múltiplos microaneurismas intraparenquimatosos (setas)

Caso 4: RSA - feminino, caucasóide, 36 anos. Há 7 meses com episódios de febre, eritema nodoso e poliartralgia. Referindo emagrecimento de 4kg em 2 meses. Ao exame clínico apresentava-se em bom estado geral, com PA=11/8, t=39°C adenomegalia cervical. Pele sem alterações. Palpação abdominal revelava baço palpável a 2 cm do rebordo costal esquerdo e fígado a 5 cm do rebordo costal direito. A hipótese diagnóstica foi de hepatoesplenomegalia febril. Hemograma Hb=8,0 g/dl, Htc=23ml%. Leucócitos: 14.500 (05-84)-01-08. VHS=63mm. Pesquisas de BAAR, HBsAg, Mantoux, FAN, Células LE, fator reumatóide, VDRL, citomegalovirus, toxoplasmose resultaram negativas. Urina I, Uréia, Creatinina, TGO/TGP foram normais. Hemoculturas negativas. Biópsia de gânglio revelou hiperplasia de células reticulares típicas. Ecografia abdominal evidenciou aumento de fígado e baço com nódulo sólido de aproximadamente 0,5cm. Realizada esplenectomia devido à suspeita de linfoma, cujo histopatológico revelou a presença de vasculite necrosante em artérias esplênicas (Fig 4). Arteriografia renal normal. Iniciada terapêutica com prednisona (60mg/dia) por oito meses, com regressão total das manifestações, sendo seguida por seis anos. A pesquisa do ANCA resultou negativa em fase de remissão de doença.

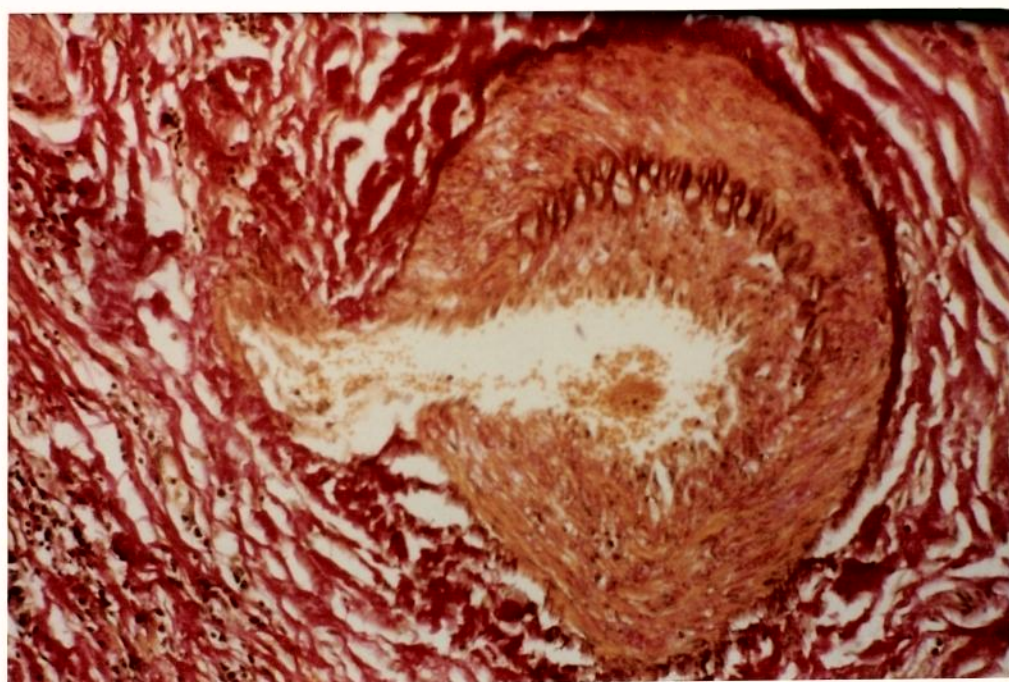


FIG 4: Corte de Baço- destruição da camada limitante elástica interna e externa e formação aneurismática (Weighert-Van Gieson- 10x)

Caso 5: AMJ - Feminino, não caucasóide, 16 anos. Há aproximadamente 3 meses com dor claudicante em membro inferior esquerdo e há 1 mês com necrose de artelhos do pé esquerdo. Ao exame clínico PA=12/8, pulso da artéria poplítea diminuído e ausência de pulso pedioso e tibial posterior de membro inferior esquerdo. Ultrassom de fossa poplítea normal. O ECG evidenciou hemibloqueio anterior esquerdo, mas a ecocardiografia revelou-se normal, descartando a possibilidade de fenômeno embólico. Pelo antecedente chagásico interpretou-se essa arritmia cardíaca como sendo por doença de Chagas. Apesar da realização de enxerto arterial, foi necessária a amputação de artelhos de pé esquerdo. Hemograma Hb=10,6 g/dl. Leucócitos 13.100 (01-71-05)-16-07. VHS: 60mm. A pesquisa de FAN, células LE, fator reumatóide e ANCA resutou negativa. Urina I, Uréia/Creatinina foram normais. A arteriografia renal revelou múltiplos microaneurismas intraparenquimatosos. Foi tratada com prednisona (60mg/dia) e ciclosfosfamida(100mg/dia), permaneceu assintomática durante o período de seguimento (1 ano e 10 meses).

Caso 6: OAZP-Feminino, caucasóide, 27 anos. Há aproximadamente 3 anos passou a apresentar nódulos subcutâneos em região de abdome e MMII. Foi realizado o diagnóstico de PAN cutânea através de biópsia, sendo tratada com prednisona com doses de 20 a 40 mg, mas sem apresentar melhora das lesões cutâneas que responderam com a introdução de dapsona (100mg/dia). Há cerca de 4 meses passou a apresentar poliartralgia. Ao exame clínico apresentava-se normotensa e com nódulos subcutâneos em região de abdome. Hemograma com Hb=12,2 g/dl e Htc:32%. GB: 16.400 (03-70)-25. VHS: 35mm. Urina I, Uréia/Creatinina,TGO/TGP foram normais. FAN, células LE e fator reumatóide foram negativos. Pesquisa de HBsAg foi positiva. A ecografia abdominal foi normal. A arteriografia renal revelou a presença de múltiplos microaneurismas intraparenquimatosos. Iniciado tratamento com prednisona (60mg) e ciclofosfamida (100mg/dia), mas a paciente apresentou intolerância gástrica e a medicação foi substituída por azatioprina(100mg/dia). É seguida há dois anos, não apresentando evidências de progressão clínica da doença, embora com recidivas esporádicas das lesões cutâneas.

Caso 7: NNM - Masculino, caucasóide, 48 anos. Há aproximadamente dois meses com edema e lesões ulceradas de MMII (Fig5) e em polpas digitais. Referia também emagrecimento de 12 Kg e febre nesse período. Há cinco dias com dor em hemitórax direito. De antecedentes pessoais referia IAM há 1 ano. Ao exame clínico apresentava-se em REG com PA=15/10 e P=FC=100bpm. Ausculta pulmonar com MV diminuído em terço inferior de hemitórax direito. Ausculta cardíaca revelando bulhas rítmicas e normofonéticas. Abdome, fígado palpável a 1 cm do RCD. Pele com lesões nodulares e necróticas em MMII e polpas digitais (Fig 5). Laboratório: Hemograma revelava Hb=11,7g/dl, Htc=36,6% GB: 13.300 (0-2-79)-4-13-7 VHS=56mm. Urina I e dosagem de uréia e creatinina eram normais. Rx tórax com derrame pleural à direita. Líquido pleural: 7.600 leucócitos (linfócitos:11%, neutrófilos:84% e monócitos:4%). Bacterioscopia e cultura do líquido pleural foram negativas. Biópsias de pele: (1) vasculite leucocitoclástica e (2) vasculite necrosante de vasos de médio calibre, compatível com PAN (Fig6). A pesquisa de FAN, células LE, ANCA e crioglobulinas resultou negativa. Arteriografia renal evidenciou múltiplos microaneurismas intraparenquimatosos. Foi tratado com ciclosfosfamida (100mg/dia) e prednisona(60mg/dia). E seguido há três anos, sem evidência de progressão da lesão renal mas com lesões cutâneas recidivantes, que melhoraram com a introdução de dapsona (100mg/dia).



FIG 5 - Lesões ulceradas e purpúricas em MMII

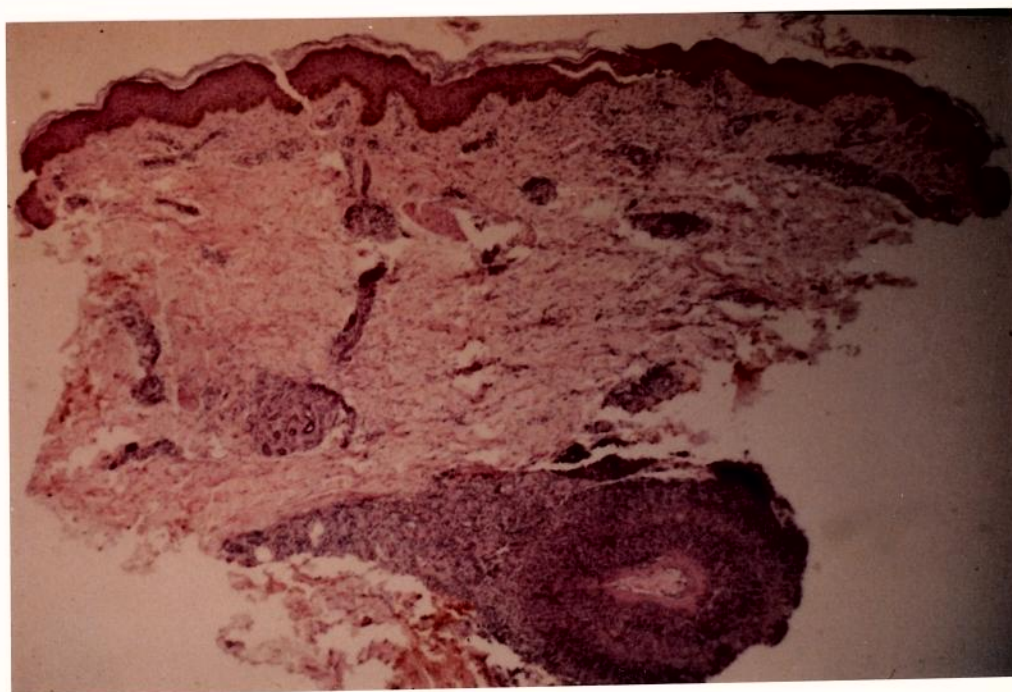


FIG 6 - Corte de pele: reação inflamatória e necrose fibrinóide em artéria da derme profunda (HE- 2.5X)

Caso 8: PM - Masculino, não caucasóide, 25 anos. Na primeira consulta queixa de calcaneodinia e nódulos em MMII que duraram aproximadamente 1 mês, ficando assintomático por um ano quando retorna com poliartralgia de tornozelos, joelhos, punhos, tendinite aquiliana e parestesias em MMII. Referia também emagrecimento aproximado de 10Kg em um mês acompanhado de febre. Ao exame clínico apresentava-se normotenso (PA= 13/8), com artrite leve de tornozelos. Nessa ocasião a hipótese diagnóstica foi de espondiloartropatia. Hemograma revelava: Hb=9,2g/dl, Htc=35% e GB: 14.300 (6-67)-22-5. VHS=65mm. Urina I e a dosagem de uréia e creatinina foi normal. As radiografias de bacia, calcâneos e tórax revelaram-se normais. HLA B-27 negativo. As sorologias para toxoplasmose, lues e vírus HIV foram negativas. A pesquisa de FAN, fator reumatóide e HBsAg foi negativa. Mantoux negativo. Durante evolução apresentou lesões nodulares em MMII cuja biópsia revelou vasculite necrosante de vasos de médio calibre; compatível com PAN. Arteriografia renal normal. Tratado com prednisona (60mg/dia) por um ano com regressão total dos sintomas. E acompanhado há três anos e três meses, mantendo-se assintomático.

Caso 9: JCPS - Masculino, caucasóide, 22 anos. Há três meses apresentando febre, emagrecimento de 9Kg e dor em panturrilhas. Ao exame físico apresentava-se normotenso (PA=12/8), com adenomegalia cervical, axilar e inguinal. Pele com nódulos subcutâneos em abdome e em MMSS. A palpação abdominal revelava hepatoesplenomegalia. O exame neurológico foi normal. Referia dor à compressão manual de musculatura de panturrilhas. Laboratório: Hemograma Hb=13,2 g/dl Htc=39%, GB: 9.000 (05-67) 20-05. Urina I normal. VHS:48mm. A pesquisa de HBsAg e ANCA resultou negativa. Biópsia de pele: vasculite necrosante de artérias de médio calibre, compatível com PAN. Arteriografia renal normal. Tratado com prednisona (60mg/dia) durante um ano, sendo seguido há cinco anos e 10 meses com regressão total dos sintomas.

Caso10: VCL - Feminino, caucasóide, 30 anos. Há 5 meses com febre diária, adenomegalia e poliartrite acometendo interfalangeanas proximais, punhos, joelhos e tornozelos. Referia emagrecimento de aproximadamente 12kg, lesões nodulares e parestesias em MMII. Ao exame clínico paciente apresentava-se normotensa (PA=11/8), com lesões nodulares em MMII e região glútea, adenomegalia cervical e axilar. Apresentava artrite de tornozelos. Laboratório: Urina I normal, Hemograma Hb=10,2g/dl, Htc=35% e leucócitos:12.300 (7-68)-34-0, VHS=40mm. As sorologias para lues, toxoplasmose, citomegalovírus, mononucleose e brucelose foram negativas. A pesquisa de FAN e células LE foi negativa. A dosagem das enzimas TGO, TGP, CPK e LDH foi normal. A eletroneuromiografia revelou a presença de mononeurite múltipla em MMII. Biópsia de pele: vasculite necrosante de vasos de médio calibre compatível com PAN. Arteriografia renal: normal. Tratada com prednisona (60mg/dia) com regressão da sintomatologia, sendo seguida há quatro anos e oito meses, mantendo-se assintomática.

Caso 11: AFL - Masculino, não caucasóide, 24 anos. Queixando-se de hematúria macroscópica e dor lombar de forte intensidade há poucos dias. Negava qualquer outra manifestação clínica. Ao exame clínico foi constatado hipertensão arterial com PA= 18/12. A tomografia computadorizada renal revelou a presença de hematoma em rim esquerdo (Fig7). A arteriografia renal evidenciou microaneurismas múltiplos e bilaterais. O "clearance" de creatinina era normal. Ecocardiografia revelou hipertrofia de ventrículo esquerdo. Hemograma: Hb=10,2g/dl, Htc=34% e leucócitos=12.500(0-5-75)-0-15-5. Realizado nefrectomia cujo histopatológico revelou a presença de vasculite necrosante de artérias de médio calibre compatível com PAN. A pesquisa de ANCA foi negativa. Iniciado tratamento com prednisona (60mg) e ciclofosfamida (100mg/dia) por dois anos e três meses. Apresenta-se atualmente assintomático com doses baixas de maleato de enalapril em dias alternados.

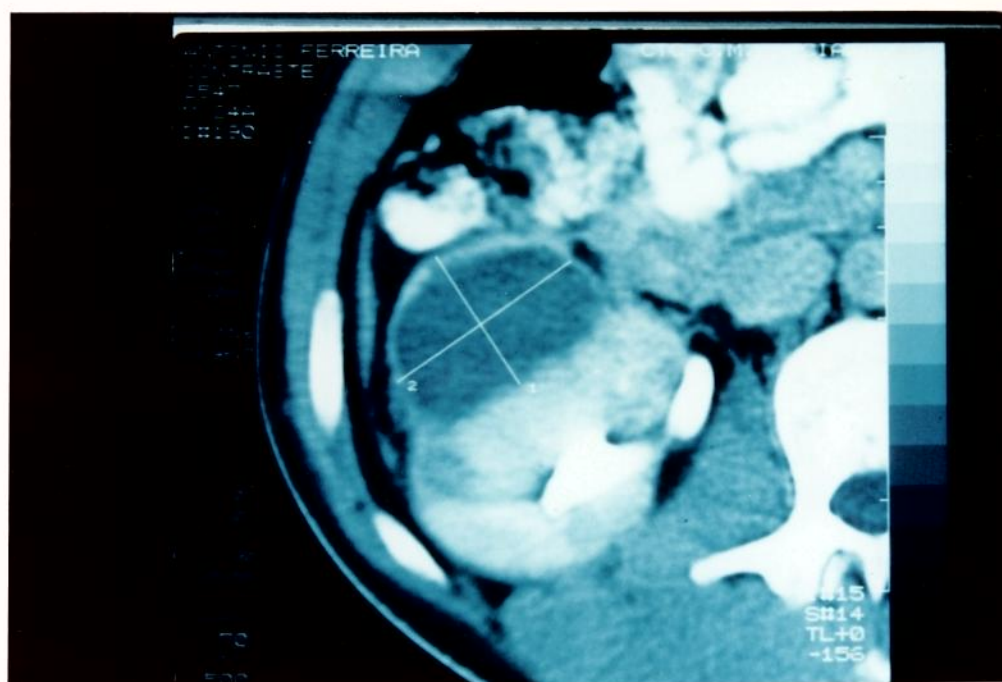


FIG 7:Tomografia computadorizada renal: imagem de hematoma.

Caso12: JMF- Masculino, caucasóide, 56 anos. Há mais ou menos 3 anos com poliartrite de punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais sendo tratado como artrite reumatóide em outro serviço com antinflamatórios não hormonais. Há uma semana com queixa de fraqueza, inapetência, emagrecimento e oligúria. Ao exame clínico apresentava PA=15/12, dor à compressão de panturrilhas e lesões cutâneas necróticas puntiformes em polpas digitais. Laboratório: Hemograma com Hb 8,3 g/dl, Htc=28% e leucócitos: 11.100 (2-84)-11-2. VHS: 70mm Uréia= 176mg%, Creatinina: 13,2 mg%, Urina I: hematúria e proteinúria 5,7 g/dl. A dosagem de CPK, LDH e complemento total foi normal. A pesquisa de FAN e HBsAg resultou negativa. Fator reumatóide: 1/160 (latex). Biópsia muscular: normal. Radiografia do tórax: opacidade alveolar e intersticial em lobo inferior D e velamento de seio costofrênico. O ECG e o ecocardiograma foram normais. Mantoux e pesquisa de BAAR no escarro foram negativos. Biópsia renal: glomerulonefrite rapidamente progressiva e vasculite necrosante de artéria de médio calibre, característica da PAN. Evoluiu ao óbito por insuficiência renal após um ano e três meses, não recebeu terapêutica. A necrópsia não foi realizada.

Caso13: SL- masculino, caucasóide, 69 anos. Paciente deu entrada no Pronto Socorro com queixas de dispnéia aos mínimos esforços e edema de MMII, acompanhado de anorexia e fraqueza muscular há quatro meses. Referia emagrecimento, vertigens, odinofagia, precordialgia, náuseas e vômitos. Ao exame clínico apresentava PA=15/10, P=FC=84bmm. A ausculta pulmonar revelava MV diminuído e a cardíaca desdobramento de bulhas, sem sopros. O exame de abdome revelava fígado palpável a 2cm RCD. A força muscular apresentava-se diminuída globalmente. Laboratório: Hemograma com Hb: 9,2g/dl e GB: 11.400(0-1-B5)-0-10-4 . VHS: 123mm. Urina I: proteinúria(+) e hematúria (30.000/ml). A dosagem de TGO/TGP foi normal. Rx de tórax e ECG eram normais. Uréia: 61 mg% e creatinina : 2 mg%. Paciente foi internado com a hipótese diagnóstica de insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Após 20 dias de internação apresentou edema agudo de pulmão e dor abdominal de forte intensidade passando a apresentar anúria. Nessa ocasião apresentou hipertensão com PA: 19/13 e aumento dos níveis de uréia (200mg%) e creatinina (5mg%). A radiografia de tórax evidenciou velamento de seios costofrênicos. Paciente evoluiu ao óbito por insuficiência renal e a necrópsia revelou vasculite necrosante compatível com PAN em rim, esôfago, coronárias e intestino.

Caso 14: EAB- masculino, caucasóide, 20 anos. Queixava-se de há 15 dias apresentar cervicalgia e poliartralgia inflamatória acometendo interfalangeanas proximais, punhos, ombros, joelhos, acompanhada de febre e emagrecimento. Ao exame clínico apresentava-se normotenso (PA=12/8) e com fenômeno de Raynaud. Laboratório : Hemograma com Hb: 9,5g/dl, Htc:28% e GB: 10.300 (0-1-80)-14-0. VHS: 8mm. A pesquisa do fator reumatóide foi negativa. A radiografia de mãos e punhos foi normal. O paciente evoluiu com queixas de parestesias em MMII. Após quatro meses deu entrada no Pronto Socorro com quadro de dispnéia, vômitos e dor abdominal em cólica. Nesta ocasião apresentava-se hipertenso (PA=15/12), taquipneico e com radiografia de tórax evidenciando infiltrado alveolar difuso e reação pleural bilateral e creatinina de 1,5mg%. Apresentou deterioração da função renal evoluindo ao óbito por insuficiência renal. A necrópsia revelou vasculite de artérias de médio calibre em rim e pâncreas . No pulmão não foi encontrada vasculite mas só broncopneumonia.

Caso15: APB- masculino, caucasóide, 59 anos. Há 6 anos com diagnóstico de polimiosite em outro serviço por ter apresentado artralgia, fraqueza muscular, parestesias de MMII e emagrecimento. Nessa ocasião apresentava eletroneuromiografia revelando miopatia inflamatória e mononeurite múltipla, não sendo realizado biópsia muscular. Foi tratado com metotrexato (12,5mg/IM/semana) durante dois meses e prednisona (60mg/dia) por dois anos, mantendo-se assintomático até há 5 meses quando passou a apresentar poliartralgia, fraqueza muscular generalizada, dor em paturrilhas e emagrecimento de 12kg . Ao exame clínico, apresentava-se normotenso, emagrecido, com hipotrofia muscular generalizada. Laboratório: Hemograma: Hb 12,7g/dl, Htc 37,4%, GB:17.600 (4-77)-3-16-0 VHS: 56mm. A dosagem de uréia, creatinina, TGO, TGP, CPK e LDH foi normal. A sorologia para toxoplasmose foi negativa. Urina I: hematúria (358.000/ml). A biópsia muscular revelou nessa ocasião atrofia de perimísio e atrofia de fibras musculares sem infiltrado inflamatório. Fosfatase alcalina:1045 (nl:50 a 190 UI). Endoscopia gástrica evidenciou apenas gastrite erosiva. Ecografia abdominal revelou hepatopatia crônica e rins com diminuição da relação córtico-medular. Como não apresentasse atividade clínica da polimiosite, pensou-se na hipótese diagnóstica de síndrome paraneoplásica. Após dois meses apresentou abdome agudo e enterorragia, sendo

submetido a laparotomia, com ressecção de alça de intestino delgado (Fig 8). A histopatologia revelou artérias mesentéricas com processo inflamatório linfocitário com necrose fibrinóide. No terceiro dia pós-operatório apresentou necrose de artelhos. Foi submetido a nova laparotomia, pois evoluiu com quadro de irritação peritonial, na qual se encontraram novas áreas de necrose e perfuração de alça intestinal evoluindo ao óbito. Não foi realizada necrópsia.



FIG 8- Macroscopia de intestino delgado: regiões de necrose segmentar.

Caso16: OASS- feminino, não caucasóide , 70 anos. Paciente internada na Enfermaria de Emergência por apresentar febre, enterorragia, choque e rebaixamento do nível de consciência e insuficiência renal. Ao exame clínico apresentava PA=6/4. O exame neurológico revelava rigidez de nuca, hipertonia generalizada e hemiparesia à direita. Abdome com rigidez à palpação e com diminuição dos ruídos hidroaéreos. Referia antecedente de febre vespertina, emagrecimento e tosse seca, sendo diagnosticado tuberculose através de lavado gástrico, sendo iniciado esquema triplice há 2 semanas. Laboratório: Hemograma: Hb= 8,2 g/dl, Htc:28%, leucócitos:11.000 (07-78) 10-0-04. Urina I normal. VHS: 52mm. Uréia:109 mg% e creatinina: 7,44 mg%. Líquor normal. As hipóteses diagnósticas cogitadas foram de neurotuberculose, abdome agudo e insuficiência renal. Evolui com piora da função renal e estado de coma com óbito após uma semana de internação. A necrópsia revelou vasculite necrosante em artérias de médio calibre em rim, fígado, baço, supra renal, coração, pâncreas (Fig 9) e músculo de parede abdominal. Ausência de vasculite em pulmões. Presença de gastroenterite pseudomembranosa enfisematosa.

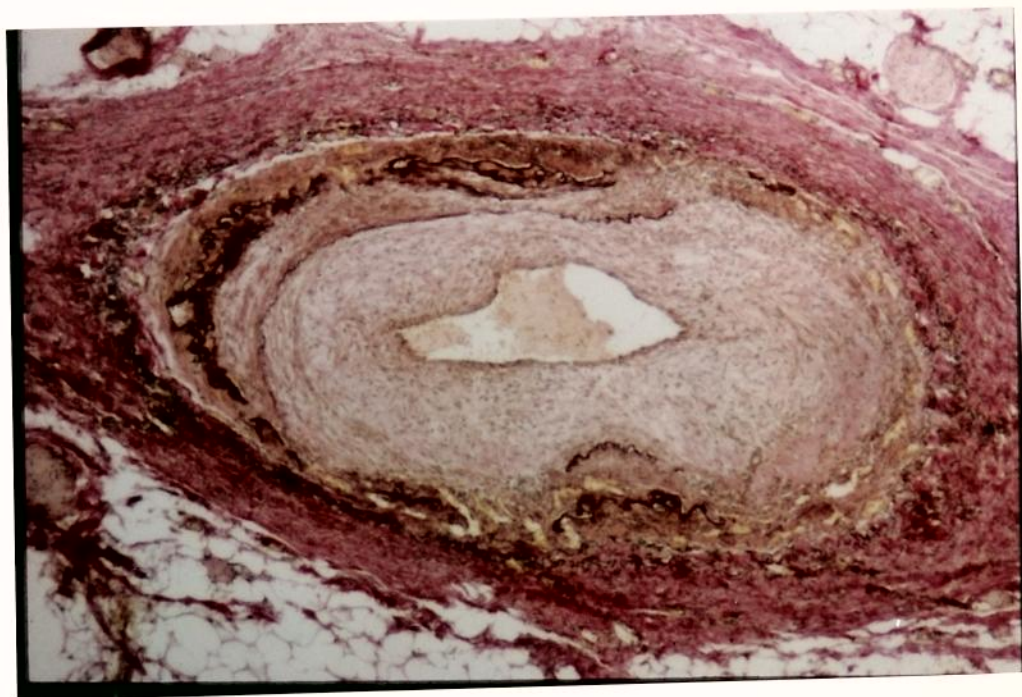


FIG 9- Corte de pâncreas: artéria de médio calibre com destruição das camadas elásticas limitantes interna e externa, intensa proliferação da camada íntima. (Weighert-Van Gieson - 10X)

Caso17: CASM- feminino, caucasóide, 30 anos. Há 6 meses com lesões necróticas puntiformes ,púrpura vascular e livedo reticular em MMII. Ao exame clínico apresentava-se normotensa (PA=12/8) e com as referidas lesões cutâneas,sem outras alterações. Laboratório: Hemograma: Hb 13,2g/dl, leucócitos: 8.300 (0-5-70)-22-0-3. VHS: 42mm. A pesquisa de FAN, células LE e fator reumatóide foi negativa. Urina I, uréia,creatinina, TGO,TGP, CPK, LDH foram normais. A pesquisa de HBsAg foi positiva.A ecografia abdominal foi normal. Nessa ocasião a biópsia de pele revelou vasculite leucocitoclástica. Evoluiu com recidivas frequentes das lesões cutâneas, apesar do tratamento com prednisona em doses de 20 a 40 mg/dia. Após três anos de seguimento passou a queixar-se de parestesias em MIE e persistência das lesões de pele, mantendo-se sem manifestações sistêmicas e com PA normal. Nessa ocasião a urina I foi normal e a pesquisa de FAN e células LE foi negativa. A eletroneuromiografia revelou-se normal. Outra biópsia de pele foi realizada e revelou PAN cutânea. A arteriografia renal mostrou-se normal. Paciente foi tratada por 6 meses com dapsone (100/dia) com melhora das lesões de pele, estando assintomática e sem qualquer medicação há seis meses.

Caso18: MAC- masculino, não caucasóide, 25 anos. Há cerca de 3 meses com nódulos subcutâneos, similares clinicamente ao eritema nodoso, em membro inferior direito. Negava febre, emagrecimento ou artralgia. Ao exame clínico apresentava-se normotenso (PA= 12/8) e somente nódulos subcutâneos em membro inferior direito. Exames laboratoriais: hemograma Hb: 17,6g/dl, Htc 49,9%, leucócitos: 6.700 (03-57) 35-04. VHS: 4mm. As sorologias para HIV, toxoplasmose, Lues e HBsAg foram negativas. A urina I era normal. Biópsia de pele: compatível com PAN cutânea. Foi seguido por 9 meses, com desaparecimento dos nódulos subcutâneos.

Caso19: NFP- masculino, caucasóide, 39 anos. Há cerca de 5 anos lesões nodulares em subcutâneo de MMII acompanhada de artralgia de tornozelos. Referia psoríase cutânea há 10 anos. Ao exame clínico apresentava-se normotenso (PA=12/8) e somente com lesões nodulares em MMII. Laboratório: hemograma: Hb 16,5g/dl, leucócitos: 10.500 (6-63-3)-22-6; VHS: 30mm. Urina I, uréia, creatinina foram normais. A pesquisa de HBsAg e ANCA foi negativa. Arteriografia renal: normal. A biópsia de pele foi compatível com PAN cutânea. É seguido há três anos com tentativa terapêutica, nesse período, com prednisona(40mg/dia) e ciclofosfamida (100mg/dia) sendo suspenso por intolerância gástrica. Apresentou regressão das lesões cutâneas com dapsona (100mg/dia).

Caso20: GSA- feminina, não caucasóide, 45 anos. Há 3 anos com artralgia de tornozelos, nódulos subcutâneos e parestesias em MMII. Referia hipertensão arterial há 15 anos. Ao exame clínico apresenta PA de 18/11 e lesões semelhantes ao eritema nodoso em pele de MMII. Exames laboratoriais: hemograma: Hb=10,7g/dl, leucócitos: 7.900 (3-63)-28-5. VHS=51mm. A radiografia de tórax foi normal. A pesquisa de fator reumatóide, FAN, células LE foi negativa. Urina I, uréia, creatinina, CPK, LDH eram normais. Mantoux: 20mm. Foi tratada para tuberculose durante seis meses sem apresentar melhora das lesões cutâneas quando a biópsia do eritema nodoso evidenciou PAN cutânea. Foi tratada com prednisona 40mg/dia com melhora das manifestações, tendo sido seguida por dois anos.

10- ANEXO III

PAN-SISTEMICA: Frequência de sinais e sintomas quanto à evolução ao óbito (I)

Manifestação \ Grupo	Óbito (n=4)	não óbito (n=11)	P
Emagrecimento	4	7	P=0,24
Febre	1	7	P=0,23
Adenomegalia	0	3	P=0,36
Hepatomegalia	1	4	P=0,59
Esplenomegalia	0	2	P=0,52
Artralgia/artrite	3	5	P=0,33
Muscular	3	3	P=0,14
Dor panturrilhas	2	3	P=0,40
Fraqueza muscular	3	1	P=0,033 **
Pele	0	6	P=0,09
Nódulos	0	6	P=0,09
Úlceras	0	1	P=0,73
Púrpura	0	1	P=0,73
Necrose digital	2	2	P=0,27
F. Raynaud	1	1	P=0,46
Pulmonar	2	1	P=0,15
Derrame pleural	2	1	P=0,15
Infiltrado	1	0	P=0,26

**PAN-SISTEMICA: Frequência de sinais e sintomas quanto à
evolução ao óbito (II)**

Manifestação \	Grupo	Óbito (n=4)	não óbito (n=11)	P
Cardiológica		1	2	P=0,63
IAM		1	2	P=0,64
ICC		1	1	P=0,46
Gastrointestinal		3	0	P=0,0087 **
Dor abdominal		3	0	P=0,0087 **
Perfuração intestinal		1	0	P=0,2667
Enterorrágia		1	0	P=0,2667
Neuropatia periférica		2	4	P=0,53
Envolvimento Renal*		5 (n=5)	7	P=0,18
Hipertensão		3	4	P=0,23
Hematúria		3 (n=3)	2	P=0,028 **
Proteinúria		2 (n=3)	2	P=0,18
Insuficiência Renal		2	1	P=0,15

*-incluído casos com arteriografia positiva

11- REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

- ADU, D.; HOWIE, A.J.; SCOTT, D.G.I.; BACON, P.A.; McGONIGLE, R.J.S. & MICHAEL, J. - Polyarteritis and the kidney. Quat. J. Med. 62 (239): 221-37, 1987.
- ALARCON-SEGOVIA, D. - The necrotizing vasculitides: A new pathogenetic classification. Med. Clin. North Am. 61 (2): 241-60, 1977.
- ALARCON-SEGOVIA, D; CARDIEL, M.H. & REYS, E. - Antiphospholipid arterial vasculopathy. J. Rheumatol. 16(6): 762-7, 1989.
- ALBERT, D.A.; RIMON, D. & SILVERSTEIN, M.D. - The diagnosis of polyarteritis nodosa. I. A literature - based decision analysis approach. Arthritis Rheum. 31 (9): 1117-27, 1988a
- ALBERT, D.A.; SILVERSTEIN, M.D.; PAUNICKA, K.; REDDY, G.; CHANG, R.W. & DERUS, C. - The diagnosis of polyarteritis nodosa. II. Empirical verification of a decision analysis model. Arthritis Rheum. 31 (9): 1128-34, 1988b
- ANDREWS, B.S.; CAINS, G. & McINTOSH, J. - Circulating and tissue immune complexes in cutaneous vasculitis. J. Clin. Lab. Immunol. 1: 311, 1979.
- ANSARI, A.; LARSON, P.H. & BATES, H.D. Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Angiology 37 (6): 423-32, 1986.
- ARMED FORCE INSTITUTE OF PATHOLOGY - Manual of histologic and especial staining technics. Washington, DC, 1957.
- AUPY, M.; ORGOGOZO, J.M.; LOISEAU, P.; APARICIO, M.; & VITAL, C. - Atteinte multiple des nerfs crâniens révélant une périartérite noueuse: Relation avec le syndrome de Cogan. Rev. Neurol. 136 (1): 59-65, 1980.

- BAGULEY, E. & HUGHES, G.R.V. Antiendothelial cell antibodies. {Editorial}. J. Rheumatol. 16 (6): 716-7, 1989.
- BAKER, A.L.; KAPLAN, M.M.; BENZ, W.C.; SIDEL, J.S. & Wolfe, H. S. Polyarteritis associated with australia antigen-positive hepatitis. Gastroenterology 62 (1): 105-10, 1972.
- BAKER, S.B. & ROBINSON, D.R. - Unusual renal manifestations of Wegener's granulomatosis. Am.J.Med. 64: 883-9, 1978.
- BEIGUELMAN, B. - Genética Médica. São Paulo, Ed. Edart, 1981.
- BLEIL, L.; MANGER, B.; WINKLER, T.H.; HERRMAN, M.; BURMESTER, G.R. KRAPP, F.E. & KALDEN, J.R. - The role of antineutrophil cytoplasm antibodies, anticardiolipin antibodies, von Willebrand factor antigen and fibronectin for the diagnosis of systemic vasculitis. J.Rheumatol. 18(8): 1199-206, 1991.
- BLOCH, D.A.; MICHEL, B.A.; HUNDER, G.G.; McSHANE, D.J.; AREND, W.P. CALABRESE, L.H.; EDWORTHY, S.M.; FAUCI, A.S.; FRIES, J.F.; LEAVITT, R.Y.; LIE, J.T.; LIGHTFOOT, R.W.; MASI, A.T.; MILLS, J.A.; STEVENS, M.B.; WALLACE, S.L. & ZVAIFLER, N.J. - The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. Arthritis Rheum. 33 (8): 1068-73, 1990.
- BLOESCH, A.C. & KISSLING, R.D. - Panartérite noueuse cutanée: proposition d'un bilan diagnostique pour une affection bénigne. Rev.Rhum. Mal. Osteoartic. 58 (2): 847-52, 1991
- BLOMGREN, H.; BERG, J.V.R.; EDSMYR, F.; NORBERG, R. & WASSERMAN, J. - Bleomycin treatment in a case of polyarteritis nodosa. Acta Med. Scand. 203: 327-32, 1978.

- BOOKMAN, A.A.M.; GOODE, E.; McLOUGHLIN, M.J. & COHEN, Z. - Polyarteritis nodosa complicated by a ruptured intrahepatic aneurysm. Arthritis Rheum. 26(1): 106-8, 1983.
- BOUCHE, P.; LEGER, J.M.; TRAVERS, M.A.; CATHALA, HP & CASTAIGNE, P. - Peripheral neuropathy in systemic vasculitis: clinical and electrophysiologic study of 22 patients. Neurology 36: 1598-602, 1986.
- BOWYER, S.L.; RAGSDALE, C.G. & SULLIVAN, D.B. Factor VIII related antigen and childhood rheumatic diseases. J. Rheumatol. 16 (8): 1093-7, 1989.
- BULPITT, K.J. & BRAHN, E.; Systemic lupus erythematosus and concurrent cytomegalovirus vasculitis: Diagnosis by antemortem skin biopsy. J. Rheumatol. 16 (5): 677-80, 1989.
- CABAL, E. & HOLTZ, S. - Polyarteritis as a cause of intestinal hemorrhage. Gastroenterology 61(1): 99-105, 1971.
- CALABRESE, L.H. The rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. Sem. Arthritis Rheum. 18 (4): 225-39, 1989.
- CALABRESE, L.H.; ESTES, M.; YEN-LIEBERMAN, B.; PROFFITT, M.R; TUBBS, R.; FISHLEDER, A.J. & LEVIN, K.H. Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. Arthritis Rheum. 32 (5): 569-76, 1989.
- CALLEN, J.P. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient with an adenocarcinoma of the colon. J. Rheumatol. 14 (2): 386-9, 1987.
- CAPPIELLO, R.A.; ESPINOZA, L.R.; ADELMAN, H.; AGUILAR, J.; VASEY, F.B. & GERMAIN, F. - Cholesterol embolism: A

- pseudovasculitic syndrome. Sem. Arthritis Rheum. 18 (4): 240-6, 1989.
- CAPPS, J.H. & KLEIN, R.M. - Polyarteritis nodosa as a cause of perirenal and retroperitoneal hemorrhage. Radiology 94 (1): 143-6, 1970.
 - CARRON, D.B. & DOUGLAS, A.P.; - Steatorrhea in vascular insufficiency of the small intestine. Five cases of polyarteritis nodosa and allied disorders. Quat. J. Med. 34: 331-40, 1965.
 - CARSON, C.W.; CONN, D.L.; CZAJA, A.J.; WRIGHT, T.L. & BRECHER, M.E. - Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. J. Rheumatol. 20 (2): 304-9, 1993
 - CHALOPIN, J.M.; RIFLE, G.; TURC, J.M.; CORTET, P. & SEVERAC, M. - Immunological findings during successful treatment of HBsAg - associated polyarteritis nodosa by plasmapheresis alone. Brit. Med. J. 280: 368, 1980.
 - CHADUAT, D.; BENLAHRACHE, C.; YANNOUTSOS, H.; HOFFMAN, H.; FRUCHART, M.C.; Le PARC, J.M.; PAOLAGGI, J.B. & AUQUIER, L.; - Pseudo-polyarthrite rhizomélisque et maladie de Horton. Recherche de corrélation avec le système H.L.A., le virus HB e la B₂ microglobuline. Nouv. Presse Med. 11 (2): 101-4, 1982.
 - COHEN, L.; GUILLEVIN, L.; MEYRIER, A.; BIRRONE, P.; BLETRY, O. & GODEAU, P.- L'hypertension artériale maligne de la périartérite noueuse. Incidence, particularités clinicobiologiques et pronostic à partir d'une série de

- 165 cas. Arch. Mal. Coeur. 79 (6): 773-8, 1986.
- COHEN, R.D.; CONN, D.L. & ILSTRUP, D.M. - Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin. Proc. 55: 146-55, 1980.
 - CHUMBLEY, L.C.; HARRISON, E.G. & De REMEE, R.A. - Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome): Report and analysis of 30 cases. Mayo Clin. Proc. 52: 477-84, 1977.
 - COMBES, B.; STASTNY, P.; SHOREY, J.; EIGENBRODT, E.H.; BARRERA, A.; HULL, A.R. & CARTER, N.W. - Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody - complexes in glomerular basement membrane. Lancet ii: 234, 1971.
 - CONN, D.L.; McDUFFIE, F.C.; HOLLEY, K.E. & SCHROETER, A.L. - Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. Mayo Clin. Proc. 51: 511, 1976
 - COPEMAN, P.W.M.; - Investigations into the pathogenesis of acute cutaneous angiitis. Br. J. Dermatol. 83 (Suppl. 5):51, 1970.
 - DACIE, J.V. & LEWIS, S.M. - Practical haematology, 6a. ed., London, Ed. Churchill Livingstone, 1989.
 - DAHL, E.V.; BAGGENSTOSS, A.H. & WEERD, J.H. - Testicular lesions of periarteritis nodosa, with special reference to diagnosis. Am. J. Med. 28: 222-8, 1960.
 - DAVIS, J.A.; WEISMAN, M.H. & DAIL, D.H.; - Vascular disease in infective endocarditis: Report of immune mediated events in skin and brain. Arch. Int. Med. 138: 480, 1978.
 - DE LA FAILLE-KUYPER, E.H.; KATER, L.; KOOIKER, C.J. &

- DORHOUTMEES, E.J. - IgA deposits in cutaneous bloodvessel wall and mesangium in Henoch-Schonlein syndrome. Lancet i: 892, 1973.
- DEWAR, C. & BELLAMY, N. - Necrotizing mesenteric vasculitis after longstanding cutaneous polyarteritis nodosa. J. Rheumatol. 19: 1308-11, 1992.
 - DIAZ-PEREZ, J.L. & WINKELMANN, R.K. - Cutaneous preearteritis nodosa. Arch. Dermatol. 110: 407-14, 1974.
 - DOHERTY, M. & BRADFIELD, J.W.B. - Polyarteritis nodosa associated with acute cytomegalovirus infection. Ann. Rheum. Dis. 40: 419-21, 1981.
 - DOLLERY, C.T. - Polyarteritis nodosa. Br. Med. J. 1: 827, 1969.
 - DYCK, P.J.; CONN, D.L. & OKAZAKI, H. - Necrotizing angiopathic neuropathy: three-dimensional morphology of fiber degeneration related to sites of occluded vessels. Mayo Clin. Proc. 47: 461-75, 1972.
 - DYK, T. - Cutaneous polyarteritis. Brit. Med. J. 1: 551, 1973.
 - ELKON, K.B.; SUTHERLAND, D.C.; REES, A.J.; HUGHES, G.R.V. & BATCHELOR, J.R. - HLA antigen frequencies in systemic vasculitis. Increase in HLA-DR2 in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 26(1): 102-5, 1983
 - EPSTEIN, W.L. - Granulomatous hypersensitivity. Prog. Allergy 11: 36, 1967.
 - EWALD, E.A.; GRIFFIN, D. & McCUNE, W.J. - Correlation of angiographic abnormalities with disease manifestations and disease severity in polyarteritis nodosa. J. Rheumatol. 14(5): 952-6, 1987.

- FALK, R.J. & JENNETTE, J.C. - Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for mieloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N. Engl. J. Med. 318: 1651, 1988.
- FAN, P.T.; DAVIS, J.A.; SOMER, T.; KAPLAN, L. & BLUESTONE, R. A clinical approach to systemic vasculitis. Sem. Arthritis Rheum. 9 (4): 248-303, 1980.
- FAUCI, A.S. & WOLFF, S.M. - Wegener's granulomatosis: Studies in eighteen patients and review of the literature. Medicine 52: 535, 1973.
- FAUCI, A.S. & WOLFF, S.M.; - Wegeners granulomatosis and related diseases. Dis. Month. 23 (7): 2-36, 1977.
- FAUCI, A.S.; DOPPMAN, J.L. & WOLFF, S.M. - Cyclophosphamide-induced remissions in advanced polyarteritis nodosa. Am. J. Med. 64: 890-4, 1978a .
- FAUCI, A.S.; HAYNES, B.F. & KATZ, P. - The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann. Int. Med. 89 (part. I): 660-76, 1978b.
- FAUCI, A.S.; KATZ, P.; HAYNES, B.F. & WOLFF, S.M. - Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. N. Engl. J. Med. 301 (5): 235-8, 1979.
- FAUCI, A.S.; HAYNES, B.F.; KATZ, P. & WOLFF, S.M. - Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann. Int. Med. 98: 76-85, 1983.

- FERNANDES, S.R.M. & SAMARA, A.M. - Granulomatose de Wegener: análise clínica e histopatológica. Rev. Bras. Reum. 31 (6): 218-22, 1991.
- FERREIRO, J.E.; SALDANA, M.J. & AZEVEDO, S.J. - Polyarteritis manifesting as calf myositis and fever. Am. J. Med. 80: 312-5, 1986.
- FINK, C.W. - The role of the streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. J. Rheumatol. 18 (suppl 29) 18: 14-20, 1991.
- FORD, R.C. & SIEKERT, R.G. - Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa. Neurology 15: 114-22, 1965.
- FORT, J.G. & ABRUZZO, J.L. - Reversal of progressive necrotizing vasculitis with intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone. Arthritis Rheum. 31 (9): 1194-8, 1988.
- FROHNERT, P.P. & SHEPS, S.G. - Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. Am. J. Med. 43: 8-13, 1967.
- FURLONG, T.J.; IBELS, L.S. & ECKSTEIN, R.P. - The clinical spectrum of necrotizing glomerulonephritis. Medicine 66 (3): 192-201, 1987.
- FYE, K.H.; BECKER, M.J.; THEOFILOPOULOS, A.N.; MOUTSOPOULOS, H.; FELDMAN, J. & TALAL, N. - Immune complexes in hepatitis B antigen associated periarteritis nodosa: Detection of antibody dependent cell mediated cytotoxicity and the ragicell assay. Am. J. Med. 62: 783, 1977.
- GAINES, P.A.; KENNEDY, A.; MOORHEAD, P.; CUMBULAUD, D.C.;

- WELSH, C.L. & RUTHEY, M.S. - Cholesterol embolism. A lethal complication of vascular catheterization. Lancet i: 168, 1988.
- GHERARDI, R.; BELEC, L.; MHIRI, C.; GRAY, F.; LESCS, M.C.; SOBEL, A.; GUILLEVIN, L. & WECHSLER, J. - The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. Arthritis Rheum. 36 (8): 1164-74, 1993.
- GILLIAM, J.M. & SMILEY, J.D. - Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. Ann. Allergy 37: 328, 1976.
- GLASS, D.; SOTER, N.A. & SCHUR, P.H. - Rheumatoid vasculitis. Arthritis Rheum. 19: 950-2, 1976.
- GÖCKE, D.J.; HSU, K.; MORGAN, G.; BOMBARDIERI, S.; JOCKSHEN, J.D. & CHRISTIAN, C.L. - Association between polyarteritis and Australia antigen. Lancet ii: 1149-53, 1970.
- GODEAU, P.; GUILLEVIN, L.; BLETRY, O. & WECHSLER, B. - Périartérite noueuse associée au virus de l'hépatite B.- Nouv. Presse Med. 10(16): 1289-92, 1981.
- GOLDING, D.N. - Polyarteritis presenting with leg pains. Br. Med. J. 1: 277, 1970.
- GOLDSCHMEDING, R.; SCHOOT, C.E.; HUININK, D.B.; HACK, C.E.; ENDE, M.E.; KALLENBERG, C.G.M. & BORNE, A.E.G. - Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. J. Clin. Invest. 84: 1577-87, 1989.
- GONÇALVES JUNIOR, F.L. - Estudo clínico e epidemiológico das

- hepatites pós transfusionais. Papel dos principais marcadores sorológicos envolvidos na transmissão. Tese Doutorado, UNICAMP, Campinas, 1991.
- GOODLESS, D.R.; DHAWAN, S.S.; ALEXIS, J. & WISZNIAK, J.-
Cutaneous perarteritis nodosa. Int. J. Dermatol 29(9):
611-5, 1990.
 - GRAVALLESE, E.M.; CORSON, J.M.; COBLYN, J.S.; PINKUS, G.S. &
WLENBLATT, M.E. - Rheumatoid Aortitis: a rarely recognized
but clinically significant entity. Medicine 68 (2): 95-106,
1989.
 - GUDBJORNSSON, B. & HALLGREN, R. - Cutaneous polyarteritis
nodosa associated with Crohn's disease. Report and review
of the literature. J. Rheumatol. 17 (3): 386-90, 1990.
 - GUILLEVIN, L. - Treatment of polyarteritis nodosa with dapsone
Scand. J. Rheumatol. 15: 95-6, 1986
 - GUILLEVIN, L.; FECHENER, J.; GODEAU, P.; BLETRY, O.; WECHSLER,
B.; HERREMAN, G. & HERSON, S. - Périartérite noueuse: étude
clinique et thérapeutique de 126 malades étudiés en 23 ans.
Ann. Med. Int. 136(1): 6-12, 1985.
 - GUILLEVIN, L.; JARROUSSE, B.; LOK, C.; LHOTE, F.; JAIS, J.P.;
DU, D.L.T.H. & BUSSEL, A.- Longterm followup after
treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Struss angiitis
with comparison of steroids, plasma exchange and
cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A
prospective randomized trial of 71 patients. J. Rheumatol.
18(4): 567-74, 1991.
 - GUILLEVIN, L.; LHOTE, F.; LEON, A.; FAUVELLE, F.; VIVITSKI, L. &

- TREPO,C. - Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. J.Rheumatol. 20: 289-98,1993.
- HACHULLA, E.; BOURDON, F.; TAIEB,S.; YANN,R.; AMROUNI,N.; STECKOLOROM,T.; JABINET,J.L.; HATRON,P.T.& DEVULDER,B. - Embolization of two bleeding aneurysms with platinum coils in a patient with polyarteritis nodosa. J. Rheumatol. 20(1): 158-61, 1993.
- HALPERN, M. & CITRON, B.P. - Necrotizing angiitis associated with drug abuse. Am. J. Roentgenol. 111(4): 663-71, 1971.
- HAMBLIN, T. & OSCIER, D.; - Polyarteritis presenting with thrombocytosis and palliated by plasma exchange. Postgrad. Med. J. 54: 615-17, 1978.
- HAN, S.Y. - Polyarteritis nodosa causing severe intestinal bleeding. Gastr. Radiol. 1 (3): 283, 1976.
- HARGRAVES, M.M.;RICHMOND,H. & MORTON, R.- Presentaion of the two bone elements. The target cell and the LE cell. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 23: 25, 1948.
- HARRIS,R. & JONES,H.P. - Polyarteritis nodosa in twins. Ann. Phys. Med. 10: 241,1970.
- HELLMANN, D.B.; LAING, T.J..; PETRI, M.; KEEFE, Q.W. & PARRY, G.J.- Mononeuritis multiplex: the yield of evaluations for occult rheumatic diseases. Medicine 67(3): 145-53, 1988
- HERSCHMAN, A.; BLUM,R. & LEE, Y.C. Angiographic findings in polyarteritis nodosa. Radiology 94: 147-8, 1970

- HOLSINGER, D.R.; OSUMUNDSON, P.J. & EDWARDS, J.E. - The heart in periarteritis nodosa. Circulation 25: 610-18, 1962.
- HORNER, B.A.; HUNT, J.C.; KINCAID, C.W. & De WEERD, J.H.; - Perirenal hematoma secondary to intrarenal microaneurysms of periarteritis nodosa demonstrated radiographically. Mayo Clin. Proc. 41(3): 169-78, 1966.
- ISHIKAWA, K. - Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 12: 964, 1988.
- JONES, S.K.; LANE, A.T.; GOLITZ, L.E.; WESTON, W.L.; - Cutaneous periarteritis nodosa in a child. AJDC 139: 920-2, 1985.
- KAMMER, G.M. & SCHUR, P.H. - Binding of circulating immune complexes to human peripheral blood lymphocytes: effect of complement. Clin. Immunol. Immunopathol. 10: 202, 1978.
- KARP, D.R.; KANTOR, O.S.; HALVERSON, J.D. & ATKINSON, J.P.; - Successful management of catastrophic gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 31 (5): 683-7, 1988.
- KNIKER, W.T. & COCHRANE, C.G. - The localisation of circulation antigen antibody complexes in serum sickness. The role of vasoactive amines and hydrodynamic forces. J. Exp. Med. 127: 119-39, 1968.
- KOMADINA, K.H. & HOUK, R.W. - Polyarteritis nodosa presenting as recurrent pneumonia following splenectomy for hairy-cell leukemia. Sem. Arthritis. Rheum. 18 (4): 252-7, 1989
- KURLAND, L.T.; HAMER, W.A.; FERGUSON, R.H. & HOLLEY, K.E. -

Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus. Mayo Clin. Proc. 44: 649, 1969.

- LADEFOGED, J.; NIELSEN, B.; RAASCHOU, F. & SORENSEN, A.W. - Acute anuria due to polyarteritis nodosa. Am. J. Med. 46: 827-31, 1969.
- LAITINEN, O.; HALTIA, M. & LAHDEVIRTA, J. - Polyarteritis confined to lower extremities. Scand. J. Rheumatol. 11: 71-74, 1982.
- LATHAN, J.G.; ELKON, K.B.; PUSEY, C.S. & HUGHES, G.R. - Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine 63: 65, 1984.
- LEAKER, B. & CAMBRIDGE, G. - Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. Postgrad. Med. 66: 77-79, 1990.
- LEAVITT, R.Y. & FAUCI, A.S. - Polyangitis overlap syndrome. Classification and prospective clinical experience Am. J. Med. 81: 79-85, 1986a.
- LEAVITT, R.Y. & FAUCI, A.S. - Pulmonary vasculitis. Am. Rev. Resp. Dis. 134: 149-56, 1986b.
- LEFF, R.; HARRER, W.V. & BAYLIS, J.C. - Polyarteritis nodosa in two siblings. Am J. Dis. Child 121: 67, 1971.
- LEGER, J.M. & BRUNET, P. - Neuropathies des vascularites. [Editorial] Press. Med. 18 (36): 1775-77, 1989.
- LEIB, E.S.; RESTIVO, C. & PAULUS, H.E. - Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. Am. J. Med.

- 67: 941-7, 1979.
- LEIB, E.S.; HIBRAWI, H.; CHIA, D.; BLAKER, R.G. & BARNETT, E.S.
Correlation of disease activity in systemic necrotizing
vasculitis with immune complexes. J. Rheumatol. 8(2):
258-64, 1981.
 - LEIBOWITCH, M.L.; TRINCAL, D. & GORIN, L. - Angéitis
nécrosantes cutanées. Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 54 (2):
87-91, 1987.
 - LEPOGAMP, P.; GHANDOUR, C. & LePRISE, P.T. - Hairy cell
leukemia and polyarteritis nodosa. J. Rheumatol. 9 (3):
441-2, 1982.
 - LIE, J.T. - Coronary vasculitis. A review in the current
scheme of classification of vasculitis. Arch. Pathol. Lab.
Med. 111: 224-31, 1987.
 - LIE, J.T. - Illustrated histopathologic classification
criteria for selected vasculitis syndromes. Arthritis
Rheum. 33(8): 1074-87, 1990.
 - LIGHTFOOT, R.W.; MICHEL, B.A.; BLOCH, D.A.; HUNDER, G.G.;
ZVAIFFER, N.J.; McSHANE, D.J.; AREND, W.P.; CALABRESE, L.H.
LEAVITT, R.Y.; LIE, J.T.; MILLS, J.A.; STEVENS, M.B. &
WALLACE, S.L. - The American college of Rheumatology 1990
criteria for the classification of polyarteritis nodosa.
Arthritis Rheum. 33(8): 1088-93, 1990.
 - LIGHTMAN, H.I.; VALDERRAMA, E. & ILOWITE; - Cutaneous
polyarteritis nodosa and thrombosis of the superior and
inferior venae cavae. J. Rheumatol. 15 (1): 113-6, 1988.
 - LIOZON, F.; BARRIER, J.; VIDAL, E. & VENOT, J. - La dapsons

- dans le traitement de la maladie de Horton. Efficacité et tolérance. Rev. Med. Int. 11: 364-70, 1990.
- LIOZON, F.; VIDAL, E. & BONNETBLANC, J.M.; - La dapsons dans le traitement de la maladie de Horton. Experience sur 20 malades. Ann. Med. Int. 137: 299, 1986.
 - LOCKWOOD, C.M.; JONES, S.; MOSS, D.W.; BAKES, D.; WHITAKER, K.B.; SAVAGE, C.O.S. - Association of alkaline phosphatase with an autoantigen recognised by systemic vasculitis. Lancet i: 716-20, 1987.
 - LONGLEY, S.; CALDWELL, J.R. & PANUSH, R.S. - Paraneoplastic vasculitis. Unique syndrome of cutaneous angiitis and arthritis associated with myeloproliferative disorders. Am. J. Med. 80: 1027-30, 1986.
 - LONGSTRETH, P.L.; KOROBKIN, M. & PALUBINSKAS, A.J. - Renal microaneurysms in a patient with systemic lupus erythematosus. Radiology 113: 65-6, 1974.
 - LUNDSTROM, B.; LINDQVIST, B.; SODERBERGH, H. & WENTEZEL, T. - Nephroangiography in Wegener's granulomatosis: A comparison with panarteritis nodosa. Acta Radiol. 16: 641-53, 1975.
 - MACKEL, S.E.; - Treatment of vasculitis. Med. Clin. North. Am. 66 (4): 941, 1982.
 - MARCHIORI, P.E.; PASTOR, E.H.; LAZZARI, A.A.; SCAFF, M.; COSSERMELLI, W. & ASSIS, J.L. - Comprometimento do sistema nervoso na poliarterite nodosa. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. S. Paulo 37 (5): 233-5, 1982.
 - MCGOWAN, J.; GREENBERG, A. - Cholesterol atheroembolic renal

- disease. Report of 3 cases with emphasis on diagnosis by skin biopsy and extended survival. Am. J. Nephrol. 6: 135, 1986.
- MEKORI, Y.A.; AWAI, L.E.; WIEDEL, J.D. & KOHLER, P.F.; - Cutaneous polyarteritis nodosa associated with rapidly progressive arthritis. Arthritis Rheum. 27 (5): 574-8, 1984.
 - MELAM, H. & PATTERSON, R. - Periarthritis nodosa: A remission achieved with combined prednisone and azathioprine therapy. Am. J. Dis. Child. 121: 424-7, 1971.
 - MIDDLEKAUFF, H.R.; FANG, M.A. & HANN, B.H.; - Polyarteritis nodosa of the epididymis in a patient with Whipple's disease. J. Rheumatol. 14 (6): 1193-5, 1987.
 - MITCHET, C.J.- Epidemiology of rheumatic disease. Polymyalgia rheumatica/ giant cell arteritis and others vasculitides. Rheum. Dis. Clin. N. Am. 16(3): 667-80, 1990.
 - MONGAN, E.S.; CASS, R.M.; JACOX, R.F. & VAUGHAN, J.H. - A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. Am. J. Med. 47: 23-35, 1969.
 - NISSENSON, A.R. & PORT, F.K. - Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure. III Systemic/vascular disorders. Quart. J. Med 74(273): 63-74, 1990.
 - NOEL, L.H. - Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires ou ANCA. Rev. Prat. (Paris) 42(12): 1534-9, 1992.
 - NOLLE, B.; SPECKS, U.; LUDEMANN, J.; ROBRBACK, M.S.; DEREMEE,

- R.A. & GROSS, W.L. - Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. Ann. Int. Med. 111: 28-40, 1989.
- NORINS, L.C. & HOLMES, M.C. - Antinuclear factor in mice. J. Immunol. 93: 148, 1964.
- NOVE-JOSSERAND, R.; DURAND, D.V.; NINET, J.; PASQUIER, J. & LEVRAT, R. - Etude clinique et critères diagnostiques de la périartérite noueuse. A partir de 27 observations. Rev. Med. Int. 12(2): 111-5, 1991.
- OUZAN, A. & TREPO, C. - Etude de la répllication virale et des manifestations hépatiques dans sept cas de périartérite noueuse associés au virus de l'hépatite B. Gastroenterol. Clin. Biol. 10: 53-6, 1986.
- PARISH, W.E. - Studies on vasculitis immunoglobulins: B,C,G reactive protein and bacterial antigens in cutaneous vasculitis lesions. Clin. Allergy 1: 97, 1971.
- PEDRINI, H.; FERNANDES, S.R.M.; BILLIS, A. - Glomerulonefrite granulomatosa com necrose papilar renal em granulomatose de Wegener. J. Bras. Nefrol. 10 (2): 75-7, 1988.
- PIETTE, W.W. & STONE, S.; - A cutaneous sign of IgA - associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schoenlein purpura). Arch. Rheumatol. 125: 53-6, 1989.
- POPE, T.L.; BUSCHI, A.J.; MOORE, T.S.; WILLIAMSON, B.R.J. & BRENBRIDGE, N.A.G. - CT features of renal polyarterites nodosa. AJR 136: 986-7, 1981.
- QUAGLIATO, E.M.A.B. - Forma epilética da cistocercose

- encefálica. Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, 1991.
- RAMIREZ, G.; KHAMASHTA, M.A. & HUGHES, G.R. - The ANCA test: its clinical relevance. Ann. Rheum. Dis. 49:741, 1990.
 - REVEILLE, J.D.; GOODMAN, R.E.; BARGER, B.O. & ACTON, R.T. - Familial polyarteritis nodosa: A serologic and immunogenetic analysis. J. Rheumatol. 16 (2): 181-5, 1989.
 - ROBINS, J.M. & BOOKSTEIN, J.J. - Regressing aneurysms in periarteritis nodosa. Radiology 104: 39-42, 1972.
 - RODGERS, H.; GUTHRIE, J.A.; BROWNJOHN, A.M.; TURNEY, J.H. - Microscopic polyarteritis: Clinical features and treatment. Postgrad. Med. J. 65: 515-8, 1989.
 - ROSCOE, J.F. - Fundamental research statistics for behavioral sciences. New York, Ed. Holt, Rinehart & Winston Inc., 1975.
 - SANTIAGO, M.B.; FERNANDES, M.F.L. & YOSHINARI, N.H. - Poliarterite nodosa cutânea. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 41(3): 113-6, 1986.
 - SATO, E.I.; ATRA, E.; PELCERMAN, F.; FERRAZ, M.B. & BORGES FILHO, L.F.M. - Ruptura de aneurisma intra-hepático em poliarterite nodosa. Rev. Bras. Reumat. 24(5): 184-6, 1984.
 - SAVAGE, C.O.S.; JONES, S.; WINEARLS, C.G.; MARSHALL, P.D. & LOCKWOOD, C.M. - Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. Lancet i: 1391-3, 1987.
 - SCHMID, F.R.; COOPER, N.S. & ZIFF, M.; McEWEN, C. - Arteritis in rheumatoid arthritis. Am. J. Med. 30: 56-83, 1961.
 - SELLAR, R.J.; Mackay, I.G. & BUIST, T.A.S. - The incidence of microaneurysms in polyarteritis nodosa. - Cardiovasc.

Intervent. Radiol. 9: 123-6, 1986.

- SERGENT, J. - Vasculitis associated with viral infection. Clin. Rheum. Dis. 6: 339, 1980.
- SIGAL, L.H. - The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. Medicine 66 (3): 157-80, 1987.
- SINGER, J.M. & PLOTZ, C.M. - The latex fixation test. JAMA 168: 180, 1958.
- SMAILOWITZ, S.; KANETI, J. & SOBER, I. - Spontaneous perirenal hematoma: A complication of polyarteritis nodosa. J. Urology 121: 82-3, 1979.
- SMITH, D.L. & WERNICK, R. - Spontaneous rupture of a renal artery aneurysm in polyarteritis nodosa: Critical review of the literature and report of a case. Am. J. Med. 87: 464-7, 1989.
- SOCIAS, R. & POZNIAK, J. - Translation of a classic paper. On generalised septic vessel diseases. Thorax 42: 918, 1987.
- SOTTER, N.A. - Clinical presentations and mechanisms of necrotizing angitis of the skin. I. Invest. Dermatol. 67: 354, 1976.
- STEIN, M. & DAVIS, P. - HIV and arthritis - Causal or casual acquaintances? [Editorial] J. Rheumatol. 16 (10): 1287-90, 1989.
- SUGIHARA, N.; GENDA, A.; SHIMIZO, M.; SUEMATSU, T.; KITA, Y.; SHIMIZU, K.; & TAKEDA, R. - Intramural coronary angitis of periarteritis nodosa proved by endomyocardial biopsy. Am. Heart J. 119(6): 1414-6, 1990.
- TANNENBAUM, H. - Combined therapy with methotrexate and

- prednisone in polyarteritis nodosa. CMA J. 123: 893-4, 1980.
- TERVAERT, J.W.C.; GOLDSCHMEDING, R.; ELEMA, J.D.; LIMBURG, P.C. VAN DER GIESSEN, M.; HUITEMA, M.G.; KOOLEN, M.I.; HENE, R.J.; THE, T.H.; VAN DER HEM, G.K.; VON DEM BORNE, A.E.G. & KALLENBERG, G.M. - Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. Arthritis Rheum. 33(8): 1264-72, 1990.
 - TOCCI, P.E.; LANKFORD, R.W. & LYNNE, C.M. - Spontaneous rupture of kidney secondary to polyarteritis nodosa. J. Urology 113: 860-3, 1975.
 - TRAVERS, R.L.; - Connective tissue disorders: Polyarteritis nodosa and related disorders. Br. J. Hosp. Med. 7: 40-5, 1979.
 - TRAVERS, R.L.; ALLISON, D.J.; BRETTLE, R.P. & HUGHES, G.R.V.; - Polyarteritis nodosa: A clinical and angiographic analysis of 17 cases. Sem. Arthritis Rheum. 8 (3): 184-99, 1979.
 - TREPO, C.G.; ZUCKERMAN, A.J.; BIRD, R.C. & PRINCE, G. - The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. J. Clin. Pathol. 27: 863-8, 1974.
 - TREPO, C.G.; OUZAN, D.; DELMONT, J. & TREMESI, J. - Supériorité d'un nouveau traitement étiopathogénique curateur des périartérites noueuses induites par le virus de l'hépatite B grâce à l'association corticothérapie brève, vidarabine e changes plasmatiques. Presse Med. 17: 1527,

- 1988.
- TUMA, S.; CHAIMOVITZ, C.; SZYLMAN, P.; GELLEI, B. & BETTER, D.S. - Periarteritis nodosa in the kidney. Recovery following immunosuppressive therapy. JAMA 235 (3): 280-1, 1976.
 - TURAKHIA, A.K. & KHAN, M.A.- Splinter hemorrhages as a possible clinical manifestation of cholesterol crystal embolization. J. Rheumatol 17(8): 1083-86, 1990.
 - TURATO, E.R. - Infarto do miocárdio: história de vida e opinião de pacientes. Tese Doutorado, UNICAMP, Campinas, 1988
 - UFLACKER, R. Radiologia intervencionista . São Paulo Ed. Sarvier, 1987.
 - van der WOUDE, F.J.; LOBATTO, S.; PERMIN, H.; GIESSEN, M.V. RASMUSSEN, N.; WILK, A.; van ES, L.A.; HEM, G.K. & THE, T.H. - Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 8426 (1): 425-9, 1985.
 - VASQUEZ, J.J.; SAN MARTIN, P.; BARBADO, F.J.; GIL, A.; GUERRA, J.; ARNALICH, F.; PUIG, J.G. & MEJIAS, F.S. - Angiographic findings in systemic necrotizing vasculitis. Angiology 32: 773-9, 1981
 - VITAL, A. & VITAL, C. - Polyarteritis nodosa and peripheral neuropathy ultrastructural study of 13 cases. Acta Neuropathol. 67: 136-41, 1985.
 - WAINURIGHT, J. & DAVIDSON, J. - The renal appearances in the microscopic form of periarterities nodosa. J. Pathol.

Bacteriol. 62: 189, 1950.

- WEINSTEIN, A. - Systemic vasculitis and hairy cell leukemia.
[Editorial]. J. Rheumatol. 9 (3): 349, 1982.
- WEISS, M.A. & CRISSMAN, J.D. - Renal biopsy findings in Wegener granulomatosis: segmental necrotizing glomerulonephritis with glomerular thrombosis. Hum. Pathol. 15(10): 943-56, 1984.
- WHITE, R.H. & SCHAMBELAN, M. - Hypertension hyperreninemia and secondary hyperaldosteronism in systemic necrotizing vasculitis. Ann. Int. Med. 92: 199-201, 1980.
- WILMS, G.; DYEN, R.; WAER, M.; BAERT, A.L. & MICHELSEN, P. - CT demonstration of aneurysms in polyarteritis nodosa. J. Com. Ass. Tom. 10(3): 513-5, 1986.
- WOOLF, A.D.; WAKERLEY, G.; WALLINGTON, T.B.; SCOTT, D.G.I. & DIPPE, P.A. - Factor VIII related antigen in the assessment of vasculitis. Ann. Rheum. Dis. 46: 441-7, 1987.
- ZTOLDING, J.R.; HAMILTON, M.G. & GILL, R.S. - Arteritis of rheumatoid arthritis. Br. J. Dermatol. 77: 207, 1965.