

# Poliarterite Nodosa e Gravidez – Dez Anos Depois

— Diana Aguiar\*, Jorge Fortuna\*, Nuno Silva\*, Luís Santos\*, Pedro Teotónio\*, Fátima Silva\*, Ana Figueiredo\* —

## Resumo

A poliarterite nodosa (PAN) caracteriza-se por um processo inflamatório vascular, traduzido por inflamação necrotizante de vasos de pequeno e médio calibre, atingindo preferencialmente o sistema arterial. Os sintomas podem incluir febre, artralgiar/artrite, manifestações neurológicas, cutâneas e gastrointestinais.

Determinadas situações ao longo da vida modificam o estado de actividade da vasculite, e a gravidez, pelas alterações endocrinológicas e imunes que implica, é uma situação paradigmática. A compreensão dos efeitos de vasculite na gravidez e vice-versa constitui um desafio médico, não havendo ainda estudos suficientes para a compreensão dos mecanismos.

O caso clínico descrito refere-se a uma grávida de 7 semanas, a quem é feito diagnóstico de PAN em contexto de isquémia mesentérica, com necessidade de interrupção médica da gravidez e terapêutica imunossupressora. Após controlo de doença, e com aconselhamento e monitorização apertada, a utente engravida de novo, atingindo termo da gestação.

Na PAN a gravidez apresentou durante muito tempo significativa morbi-mortalidade materna e fetal, contudo o seguimento apertado por uma equipa multi-disciplinar no período pré-concepcional, durante gravidez e no período pós-natal alterou esta situação, permitindo melhorar significativamente o prognóstico.

## Abstract

*Polyarteritis nodosa (PAN) is characterized by a vascular inflammatory process, more specifically necrotizing inflammation of small and medium caliber vessels, mostly arteries. Symptoms may include fever, arthralgia or arthritis, neurologic, skin or gastrointestinal manifestations.*

*Some events along life modify the disease activity, and pregnancy, with its hormonal and immune changes is a paradigmatic situation. The effects of pregnancy on vasculitis and the opposite are not fully comprehended, still representing a medical challenge with few or no controlled or randomized studies.*

*This case refers to a patient, 7-weeks pregnant, diagnosed with PAN ensuing a mesenteric ischemia. The medical approach was medical interruption of pregnancy and immunosuppressive therapy. After control of the activity of the vasculitis, and under strict surveillance of a multidisciplinary team, the patient manage to follow through a new pregnancy and deliver an healthy baby.*

*In PAN patients, pregnancy represented until recently high morbidity and mortality, maternal and fetal. The multidisciplinary approach and surveillance from the preconception to the pregnancy and neonatal period changed this situation, allowing better and brighter prognosis.*

## INTRODUÇÃO

A poliarterite nodosa (PAN) consiste num processo inflamatório vascular, caracterizado por inflamação necrotizante de vasos de pequeno e médio calibre, atingindo preferencialmente o sistema arterial e poupando geralmente arteríolas e capilares <sup>(1)</sup>.

Afecta predominantemente determinados órgãos, nomeadamente pele, nervos periféricos, tracto gastrointestinal e rins; contudo pode haver envolvimento de todos os órgãos, sendo o espectro sintomático largo e abrangente.

As principais manifestações clínicas são por ordem decrescente, febre, artralgiar/artrite, manifestações neurológicas (neuropatia *multiplex*

muito sugestiva), manifestações cutâneas (live-do *reticularis*, fenómeno de Raynaud, úlceras, nódulos sub-cutâneos, púrpura) e manifestações gastrointestinais (dor abdominal, principalmente, traduzindo muitas vezes isquémia mesentérica) <sup>(1)</sup>.

A causa é desconhecida, no entanto estão descritas associações com infecções <sup>(2)</sup>, nomeadamente por vírus da hepatite B (15-30% há alguns anos, actualmente cerca de 7-10%, desde rastreio de produtos hematológicos) <sup>(3)</sup> e da hepatite C, assim como, mais raramente vírus VIH, neoplasias hematológicas <sup>(4)</sup>, ou alguns fármacos (dapsona e minociclina, por exemplo) <sup>(5)</sup>.

O diagnóstico é sugerido por dados clínicos, analíticos (anemia, trombocitose, elevação de

reagentes de fase aguda, marcadores ANCA positivos com MPO e P3 negativos, entre outros), mas a sua confirmação depende de meios complementares histológicos <sup>(6)</sup> ou imagiológicos <sup>(7)</sup>, nomeadamente biópsia de tecido adiposo sub-cutâneo ou tecido muscular e angiografia.

A pedra basilar do tratamento consiste em corticoterapia, que permite taxas de remissão ou cura de cerca de 50%. Nos doentes refractários a corticóides ou com envolvimento grave de órgão, está indicado o tratamento com outros imunossuppressores, nomeadamente ciclofosfamida, e mais recentemente, tratamento com agentes biológicos.

Determinadas situações ao longo da vida modificam o estado de actividade da vasculite, e a

\* Serviço de Medicina - Hospital Geral (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra), Coimbra.

gravidez, pelas alterações endocrinológicas e imunes que implica, é uma situação paradigmática<sup>(8)</sup>. A compreensão dos efeitos de vasculite na gravidez, assim como da gravidez na actividade inflamatória vasculítica constitui um desafio médico, não havendo ainda estudos suficientes para a compreensão dos mecanismos envolvidos, consistindo a maioria no estudo das complicações ocorrendo na mãe e feto. No que diz respeito à PAN em concreto, durante muito tempo a gravidez nestas doentes apresentou mau prognóstico, com significativa morbi-mortalidade materna e fetal. Contudo, mais recentemente, o seguimento apertado por uma equipa multi-disciplinar no período pré-concepcional, durante a gravidez e no período pós-natal alterou esta situação<sup>(9)</sup>. De facto, tal como evidenciado em diversos estudos, actualmente a gravidez em doentes com PAN em remissão apresenta curso semelhante à gravidez em mulheres saudáveis, havendo contudo maior incidência de prematuridade e baixo-peso à nascença<sup>(10)</sup>. Já doentes com diagnóstico de PAN durante a gravidez apresentam prognóstico mais sombrio, com aumento de mortalidade materna e fetal<sup>(11)</sup>.

## DESCRIPÇÃO DO CASO

Doente de 26 anos, sexo feminino, raça caucasóide, natural e residente em Ponte de Sôr, empregada de balcão, grávida de sete semanas de gestação, recorreu ao SU do Centro Hospitalar de Coimbra, em Março 2002, por quadro de febre, hematoquésias e dor abdominal, tendo sido internada no Serviço de Gastrenterologia. Realizou exames complementares de diagnóstico, sendo feito diagnóstico de isquémia mesentérica com necrose, pelo que foi transferida para o serviço de Cirurgia e realizada enterectomia parcial (80+14cm). Cinco dias depois é reintervencionada por recidiva de queixas, sendo novamente realizada nova ressecção de segmento entérico (59cm). Foi então pedida colaboração a Medicina, para estudo.

Realizada anamnese, sendo apurada história de emagrecimento de cerca de 7kg nos 2 meses prévios a episódio que motivou internamento, dores abdominais nos flancos com alguns dias de evolução, características tipo cólica, mialgias localizadas bilateralmente à região gemelar, hi-

perestesia em ambos os maléolos internos e aparecimento de lesões cutâneas correspondentes a livedo *reticularis*. Apresentava ainda noção de febre, sem arrepios, não quantificada. O exame objectivo realizado apresentava doente consciente, orientada, colaborante, com mau estado geral, emagrecida (IMC 17.5), tensão arterial 125/80mmHg, frequência cardíaca 72bpm, temperatura axilar 37.8°C. Apresentava pele e mucosas descoradas, anictérica, sem alterações tróficas das unhas. Sem alopecia ou alterações das faneras. Fácies incharacterístico, emagrecido; sem alterações a nível dos olhos ou ouvidos. Sem alterações da orofaringe. Pescoço com boa mobilidade, sem hipertrofia da tiróide, sem turgescência jugular. Tórax simétrico à inspiração, auscultação cardio-pulmonar normal. Mamas simétricas sem retração mamilar, sem nódulos a palpação. Sem adenopatias palpáveis, sem hepatoesplenomegália, abdómen indolor a palpação. A nível dos membros apresentava o referido livedo *reticularis*, sem desaparecimento à digitopressão, e edemas moles pré-tibiais e maleolares, até ao joelho. Ao exame neurológico apresentava alterações compatíveis com neuropatia sensitivo-motora a nível dos membros inferiores. Sem outras alterações referenciáveis.

Foram colocadas como hipótese de diagnóstico patologias auto-imunes ou neoplásicas, nomeadamente nas primeiras, síndrome anti-fosfolípido, vasculite, doença inflamatória intestinal ou outra patologia imuno-mediada relacionada com gravidez.

Dos exames complementares de diagnóstico pedidos são de salientar: 1) anemia normocítica e normocrómica (9.9g/dL) e leucocitose de 17.500 com neutrofilia, sem trombocitopenia; 2) elevação de VS - 58mm/s; 3) hipoalbuminémia (10g/L) e hipoproteinémia (50.5g/L); 4) Função renal, ionograma e função hepática sem alterações; 5) complemento, anticorpos anti-nucleares, ANCA, ASCA, anticorpos anti-fosfolípidos, anti-coagulante lúpico e VDRL negativos; 6) estudo molecular de trombofilia negativo; 7) VIH e marcadores de hepatites negativos; 8) Imunoglobulinas e proteinograma electroforético normais; 9) electrocardiograma e rx tórax sem alterações; 10) electromiografia sugestiva de polineuropatia sensitivo-motora axonal.

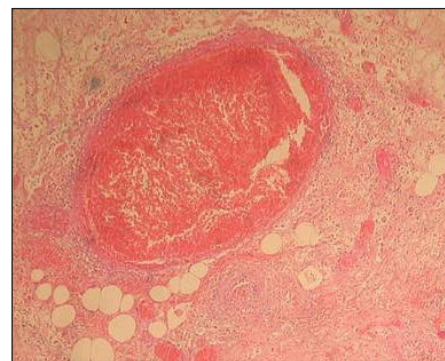


FIGURA 1 - Processo de vasculite traduzido por infiltrado polimorfonuclear perivascular, com extensas áreas de necrose da parede e vaso parcialmente trombosado.

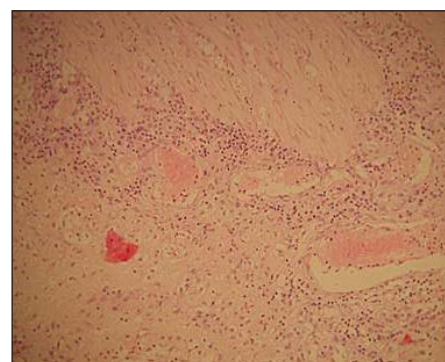


FIGURA 2 - Maior ampliação da lesão descrita na Figura 1, onde se identifica permeação da parede do vaso.

A anatomia patológica da peça operatória (Figuras 1 e 2) veio a revelar-se fundamental para o diagnóstico final, demonstrando necrose hemorrágica da parede com lesões de vasculite necrotizante e serosa, com áreas cobertas por produto fibrino-leucocitário.

Foi feito o diagnóstico de poliarterite nodosa, em virtude de haver processo vasculítico não granulomatoso, cumprindo critérios de diagnóstico do “American College of Rheumatology” de 1990, referenciados no Quadro I.

Dado a condicionante da gravidez da doente foi contactado o Serviço de Obstetrícia do instituto maternal, e realizado doppler de vasos placentares, que revelou trombose de vaso umbilical/placentar, pelo que em reunião com a Comissão de Ética foi decidido proceder-se a aborto terapêutico, pelo alto risco para a doente e complicações associadas ao tratamento imunossupressor e citostático necessário.

Foi então instituída terapêutica com prednisona 1mg/kg/dia, apresentando evolução favorável, com melhoria acentuada. Houve desaparecimento da febre e dores abdominais, au-

**QUADRO I** - Critérios de diagnóstico de poliarterite nodosa, adaptados dos Critérios de Classificação do "American College of Rheumatology" de 1990.

Critérios de diagnóstico de poliarterite nodosa: 3 de 10
Perda de peso de 4kg ou mais
Livedo <i>reticularis</i>
Dor ou sensibilidade testicular
Mialgias ou fraqueza dos membros inferiores
Mononeuropatia ou polineuropatia
Tensão arterial diastólica superior a 90mmHg
Elevação dos níveis de ureia ou creatinina não relacionados com desidratação ou obstrução
Presença de antígeno de superfície de Hepatite B
Arteriograma a demonstrar aneurismas/oclusões de artérias viscerais
Biopsia de pequenos ou médios vasos a mostrar infiltração de polimorfonucleares, principalmente neutrofílico

mento progressivo de peso. Iniciou de seguida ciclos de terapêutica com ciclofosfamida, entrando em remissão.

Dez anos depois, a doente permanece em remissão, sem sequelas, tendo tido nova gravidez, programada, que decorreu sem intercorrências, tendo sido o parto por cesariana.

## DISCUSSÃO

A poliarterite nodosa, como doença vasculítica necrotizante, pode estar associada a grande morbimortalidade materno-fetal. Não há muitos estudos acerca do efeito da gravidez na PAN, contudo esta parece não alterar o curso da doença, desde que a doente estivesse à data da concepção, em remissão <sup>(12)</sup>. A taxa de recidiva durante a gravidez é baixa e o recém-nascido é habitualmente saudável, embora frequentemente prematuro e com baixo peso à nascença. De salientar, contudo, a maior taxa de eventos tromboembólicos em doentes grávidas com PAN, sendo de considerar a anti-agregação ou anti-coagulação <sup>(11)</sup>.

Pelo contrário, em doentes com diagnóstico de PAN durante a gravidez, há uma maior mortalidade materna, principalmente por insuficiência renal, hemorragia gastro-intestinal, insuficiência respiratória e coma, e maior mortalidade

fetal, com elevada taxa de abortos <sup>(13)</sup>. O tratamento da PAN na gravidez implica, tal como na mulher não grávida, o uso de corticoterapia e associação a fármacos citotóxicos (à excepção de azatioprina, contra-indicados por teratogenicidade) <sup>(14)</sup>. Numa fase avançada de gravidez estes podem ser considerados, se a grávida apresentar doença grave com risco de vida, enquanto nas gravidezes precoces a interrupção médica da gravidez surge como atitude terapêutica <sup>(15)</sup>. No caso descrito, dado a gravidez de 7 semanas e o quadro de significativa gravidade, foi escolhida a opção de interrupção voluntária da gravidez (IVG), com boa evolução da doente. Estão publicados e disponíveis na literatura poucos estudos acerca de PAN e gravidez, estando descritas apenas 19 gravidezes em doentes com PAN <sup>(16)</sup>. Destas, apenas em 8 casos estão disponíveis os dados completos, sendo que seis se referiam a gravidezes em doentes em remissão ou com doença estável, uma com manifestações ligeiras e um caso de PAN com início na gravidez. Nas seis gravidezes em remissão a gravidez chegou a termo, sem morte materna ou fetal. Na gravidez com manifestações ligeiras (cutâneas – nódulos e púrpura), ocorreu aborto espontâneo às seis semanas. No caso descrito de PAN durante a gravidez ocorreu parto prematuro (27 semanas), mas com feto e mãe saudável. As restantes onze gravidezes descritas ocorreram entre 1965 e 1989, estando disponíveis apenas os resumos. Da análise destes, é possível constatar em sete casos o diagnóstico de PAN durante a gravidez, ocorrendo nos sete casos evolução desfavorável, com morte materna durante a gestação ou no período pós-natal (até 42 dias) em todos os sete casos <sup>(16)</sup>. Este caso demonstra a dificuldade não só no diagnóstico, mas também no acompanhamento de doentes com PAN, principalmente mulheres jovens em idade fértil. É de facto uma doença que exige elevado grau de vigilância, dadas as complicações associadas à doença e também à terapêutica. Neste sub-grupo de doentes, o acompanhamento deve implicar, sempre que possível, aconselhamento pré-concepcional, devendo-se proceder sempre ao estudo de actividade de doença, envolvimento orgânico e factores de risco <sup>(9, 17)</sup>. No caso acima descrito, após a indução de remissão, a doente foi orientada para aconselhamento pré-concepcional,

sendo acompanhada por equipa multi-disciplinar sendo possível levar a termo uma segunda gravidez, sem morbidade materna significativa e com boa saúde fetal. Esta é de facto a abordagem preconizada, centrando-se a terapêutica no atingimento e manutenção do estado de remissão clínica, no reconhecimento e tratamento precoce de recidivas e, sempre que possível, evitar a utilização de fármacos tóxicos ou teratogénicos na gravidez. ▲

## Correspondência:

Diana Aguiar

Tlm.: +351 913 496 254

E-mail: diana.t.aguiar@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA

1. In: Imboden J, Hellman D, Stone J. Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology. McGraw-Hill Edts, 2nd edition, 2007.
2. Guillemin L. Infections in vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013; 27(1): 19-31.
3. Eberte EC, Hagspiel KD, Nagar M, Schlesinger N. Gastrointestinal Involvement in Polyarteritis Nodosa. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008; 6(9): 960-966.
4. Leroy P, Villee C, Lefebvre C, Knoops L. Multiple myeloma-associated polyarteritis nodosa. Br J Haematol. 2010; 149(5): 634.
5. Kermani T, Ham E, Camilleri M, Warrington K. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in association with minocycline use: a single-center case series. Semin Arthritis Rheum. 2012; 42(2): 213-21.
6. Jenette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2007; 25 (1 Suppl 44): S52-6.
7. Hekali P, Kajander H, Pajari R, Stenman S, Somer T. Diagnostic significance of angiographically observed visceral aneurysms with regard to polyarteritis nodosa. Acta Radiol. 1991; 32(2): 143-8.
8. Langford C, Kerr G. Pregnancy in vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14(1): 36-41.
9. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, Salvarani C. Pre-pregnancy counselling of patients with vasculites. Rheumatology. 2008 ;47: iii13-iii15.
10. Pagnoux C. Pregnancy and vasculitides. Presse Med. 2008; 37(11): 1657-65.
11. Foster R, D'Cruz D. Vasculitis in Pregnancy. Expert Rev of Obstet Gynecol. 2007; 2(5): 681-688
12. Seo P. Pregnancy and vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 2007; 33(2): 299-317.
13. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. Rheumatology. 2011; 50: 953-961.
14. Ramsey-Goldman R. Treatment of Inflammatory Rheumatic Disorders in Pregnancy: What are the Safest Treatment Options? Drug Safety. 1998; 19(5): 389-410.
15. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. Rheumatology. 2007; 46: 1634-1640.
16. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R et al. Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. Autoimmun Rev. 2012; 11(6-7): A447-59.
17. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. Arthritis Res Ther. 2011; 13(1): 206.