

RELATO DE CASO: ARTERITE DE TAKAYASU

CASE REPORT: TAKAYASU ARTERITIS

CAROLINE COUTINHO PIRES^{1*}, MARIA EDUARDA GUIMARÃES LEAL², DANILO GARCIA RUIZ³, ALLETHÉA ROBERTHA SOUZA E SILVA³, PAULO GEOVANNY PEDREIRA³, DANIELA EDILMA JAPIASSÚ CUSTÓDIO⁴, RAFAELA ALEN COSTA FREIRE⁴, PAOLA BOTTIN MADRID⁴

1. Médica residente em reumatologia na Universidade Federal do Tocantins; 2. Médica reumatologista; 3. Médico reumatologista, mestre, preceptor da residência de reumatologia da Universidade Federal do Tocantins; 4. Médicos reumatologistas, preceptores da residência médica de reumatologia da Universidade Federal do Tocantins.

* Quadra 204 Sul, Alameda 08, lote 5, Palmas, Tocantins, Brasil. CEP: 77020-482. caroline_cpieres@hotmail.com

Recebido em 27/09/2022. Aceito para publicação em 17/10/2022

RESUMO

A Arterite de Takayasu é uma vasculite sistêmica rara, caracterizada pelo acometimento de grandes vasos, principalmente a aorta e seus ramos. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico sugestivo, nos exames complementares e nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia. O tratamento é feito com altas doses de glicocorticoides e agentes modificadores de doença como metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de Arterite de Takayasu em paciente do sexo feminino, com acometimento vascular extenso e manifestações clássicas da doença. A paciente foi tratada com altas doses de corticosteroides e ciclofosfamida, seguido de tratamento de manutenção com metotrexato. Conhecer a doença é crucial para evitar o diagnóstico tardio e reduzir a morbimortalidade. O tratamento deve ser sempre individualizado, baseado nos efeitos colaterais e na disponibilidade de cada medicamento, bem como na experiência do profissional prescritor.

PALAVRAS-CHAVE: Arterite de Takayasu, vasculite, reumatologia.

ABSTRACT

Takayasu arteritis is a rare systemic vasculitis, characterized by the involvement of large vessels, mainly the aorta and its branches. The diagnosis is based on the suggestive clinical condition, complementary tests and the criteria of the American College of Rheumatology. Treatment is based on high doses of glucocorticoids and disease-modifying agents such as methotrexate, azathioprine, and cyclophosphamide. The aim of this study is to report a case of Takayasu's arteritis in a female patient, with extensive vascular involvement and classic manifestations of the disease. The patient was treated with high doses of corticosteroids and cyclophosphamide, followed by maintenance treatment with methotrexate. Knowing the disease is crucial to avoid late diagnosis and reduce morbidity and mortality. Treatment must always be individualized, based on side effects and availability of each medication, as well as the experience of the prescribing professional.

KEYWORDS: Takayasu Arteritis, vasculitis, rheumatology.

1. INTRODUÇÃO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite sistêmica crônica, rara, caracterizada pelo acometimento de grandes vasos, predominantemente a aorta e seus ramos principais. O processo inflamatório leva ao espessamento da parede dos vasos e pode evoluir para estenose, formação de trombos, aneurismas e fibrose^{1,2}.

A doença acomete tipicamente mulheres jovens, geralmente entre 15-25 anos. Sua prevalência é maior em países como Japão, China, Índia e México, porém pode ser encontrada em diversas regiões do planeta^{1,2}.

A etiologia e a fisiopatologia da AT ainda são pouco compreendidas. Trata-se de uma resposta autoimune, mediada por linfócitos T ativadas e citocinas inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), resultando em inflamação granulomatosa que afeta todas as camadas do vaso^{1,3}. Outras células do sistema imunológico que infiltram nos tecidos vasculares inflamados da AT incluem macrófagos, células T $\gamma\delta$, células Natural Killer (NK) e Células B. O autoantígeno associado à ativação das células T e à perpetuação do processo inflamatório ainda não foi identificado, mas acredita-se que um mecanismo de mimetismo molecular possa estar associado. A hipótese de que a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ou por vírus poderia desempenhar papel na patogênese da AT segue sem confirmação¹⁻³.

As manifestações clínicas são variáveis e dependem da localização e extensão do acometimento vascular.^{4,5} O quadro clínico inicial é caracterizado por manifestações inespecíficas, como febre, mal-estar, fadiga, perda de peso e artralgia, o que torna difícil o diagnóstico nessa fase. Posteriormente, surgem as manifestações vasculares típicas da doença: claudicação de membros, sopros vasculares, pulsos diminuídos ou ausentes e diferença de pressão arterial entre os membros. Pode haver também hipertensão renovascular, sintomas neurológicos secundários à isquemia (síncope, acidente vascular encefálico, cefaleia), regurgitação aórtica ou mitral e cardiomiopatia dilatada pelo envolvimento difuso do

miocárdio^{1,2,5}.

O diagnóstico baseia-se nos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR), na evolução clínica e nos exames complementares⁵. A arteriografia segue sendo o padrão ouro para o diagnóstico, porém exames menos invasivos, como a angiorressonância e a angiotomografia vêm sendo utilizados como métodos alternativos^{1,6}. A biópsia tem pouco valor no diagnóstico, pois só é possível realizá-la durante procedimentos vasculares ou após a morte¹.

A base do tratamento é a imunossupressão com glicocorticoides (GC). Todos os pacientes devem ser submetidos a indução de remissão com altas doses de GC (Prednisona 1mg/kg/dia), com redução progressiva assim que a doença for controlada^{1,7}.

Em casos de doença grave, doença refratária ao GC ou dificuldade de desmame do GC, pode ser indicada a terapia combinada com outros agentes imunossupressores, entre eles: metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina e drogas imunobiológicas. A escolha do imunossupressor deve ser individualizada e de acordo com as comorbidades de cada paciente^{1,7}.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo descrever um caso de AT, doença rara e de etiologia desconhecida, evidenciando dados epidemiológicos, características clínicas e tratamento instituído.

2. CASO CLÍNICO

Paciente V.L.P.S. sexo feminino, 31 anos, previamente hígida, relatava que há 4 meses iniciou quadro de febre vespertina, sudorese noturna, dor torácica com irradiação para dorso e membro superior direito, além de parestesia em membros superiores e inferiores. Evoluiu com diminuição de força progressiva e claudicação de membros superiores, que limitavam as atividades de vida diária.

A ultrassonografia com doppler de carótidas e vertebrais evidenciou a presença de carótidas comuns com paredes irregulares e espessamento médio-intimal concêntrico importante (sinal de Macaroni), além de oclusão aguda de artérias subclávias.

Foi admitida no hospital geral público de Palmas em regular estado geral, hipocorada, com pulsos radiais e braquiais não palpáveis, sopro carotídeo à esquerda. Na ocasião, a diferença de pressão sistólica entre os membros superiores era de 20 mmHg. Na admissão, os exames laboratoriais revelaram anemia normocítica e normocrônica, leucocitose, plaquetose e elevação importante de VHS e PCR.

A angio-TC cervical revelou espessamento médio-intimal difuso de artérias carótidas comuns, sugerindo arterite. Na angio-TC de tórax (Figura 1) observava-se espessamento médio-intimal importante e difuso na aorta e em seus ramos, artérias subclávias com espessamento parietal difuso e redução súbita de calibre após cruzamento com a primeira costela e os músculos escalenos, não se excluindo possível síndrome do desfiladeiro torácico bilateral, com possível estenose crítica após. A angio-TC de abdome

revelava aorta abdominal com importante espessamento médio-intimal difuso.

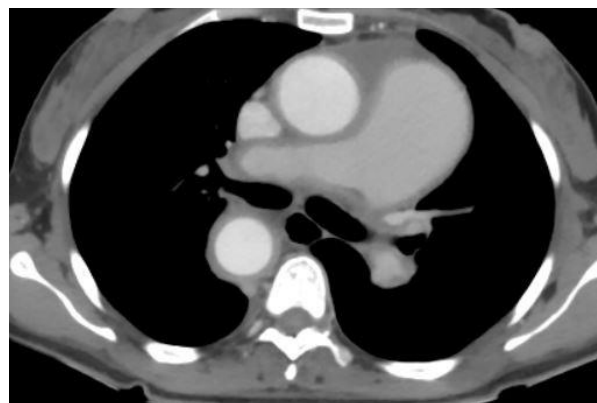


Figura 1. Angiotomografia de tórax.

A partir do quadro clínico, laboratorial e radiológico, foi confirmado o diagnóstico de Arterite de Takayasu. Devido a extensão do acometimento vascular, o tratamento foi iniciado com pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia EV durante 3 dias consecutivos), seguido de prednisona 1 mg/kg/dia via oral, associado a ciclofosfamida endovenosa (1 grama por mês durante 6 meses). Também foi iniciado anticoagulação com ribaroxabana devido a obstrução em artérias subclávias.

Após seis meses de tratamento, a paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial (tabela 1). Apresentava-se com melhora progressiva da claudicação, melhora do sopro carotídeo e diferença de pressão sistólica entre os membros superiores menor que 10 mmHg. Foi feito o desmame da prednisona e iniciado metotrexato na dose de 15 mg por semana. A paciente apresenta-se estável até o presente momento.

Tabela 1. Evolução laboratorial

Exames	Mês 1	Mês 3	Mês 10
Hemoglobina	10,4	11,9	13,3
Leucócitos	21.300	13.500	13.500
Plaquetas	478.000	286.000	291.000
VHS	66	41	-
PCR	104,72	22,32	13,5

Fonte: os Autores.

3. DISCUSSÃO

A AT é uma vasculite sistêmica crônica de etiologia desconhecida, que acomete preferencialmente a aorta e seus ramos. Dados epidemiológicos são escassos, porém a doença parece ter maior prevalência no Japão (40 por milhão/habitantes), no sudeste asiático, na Índia e no México. Em contrapartida, o relatório anual de incidência evidenciou taxas uniformes em diferentes regiões, variando de 0,4 por milhão/habitantes na Dinamarca a 2,6 por milhão/habitantes nos Estados Unidos^{1,2}.

O sexo e a idade da paciente do presente caso são compatíveis com os dados epidemiológicos encontrados na literatura. Em pesquisa realizada por Panico et al. (2008)⁵, dos 36 pacientes envolvidos no estudo, 35 eram mulheres (97,2%), com idade média de 31,7 anos. Já Renauer & Sawalha (2017)⁸ encontraram

porcentagem de 86,8% de mulheres dentre o total de 318 pacientes, sendo que a média de idade no diagnóstico foi de 36 anos.

A etiopatogenia da AT não é totalmente conhecida. Admite-se que estejam envolvidos mecanismos imunológicos, com participação importante de linfócitos T. Tal hipótese é corroborada pela presença de infiltração de células T CD4+ e CD8+, monócitos, neutrófilos, células natural killer (NK) e células T gama-delta ($\gamma\delta$) nos tecidos aórticos de pacientes com a doença.⁸ Células Th1 liberam altos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e induzem ativação de macrófagos, levando a formação de células gigantes e granulomas, e células Th17 contribuem nas lesões inflamatórias, ativando neutrófilos.¹ Ocorre citotoxicidade através da liberação de perforina, mediada por células NK e células $\gamma\delta$. Acredita-se que as proteínas do choque térmico 65-kDa (hsp60) possam estar envolvidas na patogênese da doença, uma vez que uma expressão aumentada de 65-kDa foi encontrada nos tecidos aórticos de pacientes com AT^{3,8}.

Diferenças raciais sugerem interferência de fatores genéticos¹. A associação com HLA-B*52 é a suscetibilidade genética mais reconhecida na AT e foi confirmada em populações japonesas, chinesas, coreanas, tailandesas, indianas, turcas, gregas, mestiças mexicanas e europeias-americanas⁸. Genes não-HLA, que codificam reguladores de resposta imune e citocinas pró-inflamatórias, também têm sido associados a maior suscetibilidade à AT^{3,8}.

O quadro clínico pode variar desde doença assintomática, até doença grave, com comprometimento neurológico, insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva.² Sintomas sistêmicos inespecíficos, como perda de peso, fadiga, mal-estar, sudorese noturna, febre, artralgia e mialgia podem estar ausentes em 60 a 80% dos casos^{1,9}. Dentre esses sintomas, a paciente do caso relatado apresentou febre e sudorese noturna.

No caso em questão, a paciente apresentou acometimento de aorta, subclávias e carótidas, que segundo a literatura, são os vasos mais frequentemente acometidos na AT.⁹ O envolvimento das artérias renais também é comum e está associado à presença de hipertensão arterial^{2,9}. Dentre as manifestações típicas da doença, a paciente apresentou diferença de pressão entre os membros superiores, sopro carotídeo, pulsos diminuídos e claudicação de membros superiores. Alterações visuais também podem estar presentes e geralmente são secundárias à estenose das artérias carótidas¹⁰. Acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca congestiva são as principais causas de morte na AT⁹.

Não há nenhum exame laboratorial específico para o diagnóstico da AT. Podem ser encontradas alterações inespecíficas, que evidenciam inflamação sistêmica, como anemia normocítica e normocrômica, plaquetose, aumento de proteína C-reativa (PCR) e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS)^{6,9}. Todas essas alterações estavam presentes no caso relatado.

A arteriografia tem sido considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico da AT nas últimas décadas. Porém, por ser um exame invasivo e que oferece riscos, vem sendo substituída por outras modalidades de imagem. Além disso, a arteriografia não é um bom exame para visualizar alterações precoces na parede do vaso⁹. A angioressonância, angiotomografia e a tomografia por emissão de pósitrons são capazes de identificar tanto alterações lumbais, quanto alterações mais precoces, como o espessamento homogêneo da parede dos vasos¹¹. O ultrassom com Doppler também é um exame sensível, além de ter custo acessível e não ser invasivo, porém tem valor limitado na avaliação da aorta torácica. As últimas recomendações da European League Against Rheumatism (EULAR) reservam o uso da arteriografia apenas para a realização de intervenções vasculares. A angioressonância deve ser o exame de imagem de escolha para o diagnóstico da AT, por ser menos invasiva, ter alta sensibilidade e especificidade e não exigir uso de radiação. A ultrassonografia, a tomografia por emissão de pósitrons e a angiotomografia podem ser utilizadas como métodos alternativos¹².

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico sugestivo, nos exames complementares e nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (tabela 2), que apresentam sensibilidade de 90,5% e especificidade de 97,8% e requerem a presença de no mínimo 3 dos 6 critérios para a classificação adequada^{9,13}. A paciente do caso relatado apresentava cinco dos seis critérios propostos, sendo eles: idade < 40 anos, diminuição de pulsos braquiais, claudicação de membros superiores, diferença de PA sistólica > 10 mmHg nos membros superiores e alterações angiográficas na aorta.

Tabela 2. Critérios de classificação do ACR para Arterite de Takayasu (1990)

1. Idade < 40 anos
2. Diminuição dos pulsos braquiais
3. Claudicação de extremidades
4. Diferença de 10 mmHg na PA sistólica nos membros superiores
5. Sopros em artérias subclávias ou aorta
6. Alterações angiográficas de aorta e seus ramos principais

Fonte: Adaptado de Panico et al., 2008⁵.

A ausência de parâmetros confiáveis para avaliar atividade de doença representa um desafio no acompanhamento dos pacientes com AT¹¹. Cerca de 45% dos pacientes que estão com a doença supostamente inativa apresentam alterações histológicas de inflamação arterial ativa.⁹ A *European League Against Rheumatism* (EULAR) propôs novos critérios para definição de atividade de doença, eles incluem a presença de sinais e sintomas típicos da AT, atividade de doença em exame de imagem ou biópsia, complicações isquêmicas atribuídas à AT e marcadores inflamatórios persistentemente elevados⁷.

O tratamento da AT baseia-se na imunossupressão. Os glicocorticoides são a terapia de primeira linha e devem ser iniciados para todos os pacientes como terapia de indução da remissão nos casos de AT em atividade. Devem ser administrados na dose de 40 a 60

mg de prednisona por dia, com redução gradual até a dose alvo de 15 a 20 mg por dia dentro de 2 a 3 meses e dose menor ou igual a 10 mg por dia dentro de 1 ano.^{7,9} Devido ao alto risco de recidiva ou refratariedade, atualmente recomenda-se que seja associado precocemente um agente modificador de doença não biológico para todos os pacientes com AT⁷. Não há evidências de alta qualidade mostrando superioridade de um agente imunossupressor em relação a outro¹¹. Merecem destaque o metotrexato, a azatioprina, o micofenolato de mofetila, a leflunomida e a ciclofosfamida⁹.

A escolha do imunossupressor deve ser baseada nas comorbidades e contraindicações do paciente⁷. No caso relatado, a escolha do tratamento de indução da remissão com pulsoterapia seguida de ciclofosfamida mensal por 6 meses foi baseada na extensão do acometimento vascular. A paciente apresentava acometimento de aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos e aorta abdominal, ou seja, classe V segundo a classificação angiográfica de Hata (Figura 2)¹⁴. Devido ao seu baixo custo e fácil acesso, o metotrexato foi o agente poupador de corticoide utilizado para o tratamento de manutenção. Coimbra *et al* (2020)¹⁵ também utilizaram ciclofosfamida como terapia de indução em paciente com AT e acometimento vascular extenso, e obtiveram resultados satisfatórios. A paciente em questão evoluiu com melhora clínica e laboratorial.

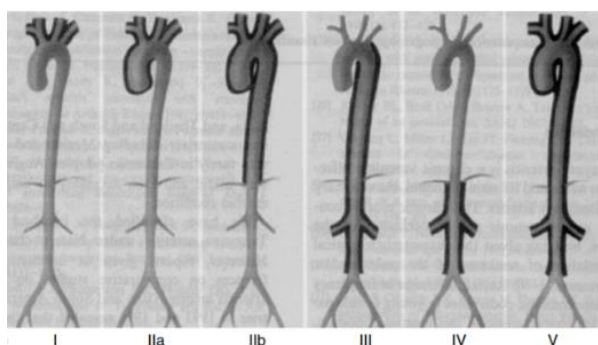


Figura 2. Classificação angiográfica de Hata¹⁴

Apesar de haver poucos estudos mostrando eficácia de agentes biológicos na AT, pode-se considerar o tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral ou inibidores de interleucina 6 nos casos refratários ou recidivantes apesar do tratamento convencional.^{7,9}

4. CONCLUSÃO

A Arterite de Takayasu é uma vasculite sistêmica, que muitas vezes tem seu diagnóstico atrasado, seja por sua raridade, seja por seus sintomas iniciais inespecíficos.

Apesar da evolução no tratamento nos últimos anos, ainda há poucos estudos randomizados que atestem a eficácia dos medicamentos mais recentes e que levem a recomendações com alto nível de evidência. Grande parte das recomendações são baseadas na opinião de especialistas e na prática clínica atual. Dessa forma, o tratamento deve ser sempre individualizado, baseado

nos efeitos colaterais e na disponibilidade de cada medicamento, bem como na experiência do profissional prescritor.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, *et al.* Reumatologia: ed 6º, Elsevier. 2016.
- [2] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002 Jul; 55(7):481-6.
- [3] Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens.* 2018; 7(3):73.
- [4] Calixto AC, Santos AF, Vieira AKM, *et al.* Arterite de Takayasu. *Rev Med Minas Gerais.* 2010; 20(4 Supl 2): S20-S23.
- [5] Panico MDB, Spichler ES, Rodrigues LCD, *et al.* Arterite de Takayasu: aspectos clínicos e terapêuticos em 36 pacientes. *J Vasc Bras.* 2008; 7(2):123-130.
- [6] Borelli FAO, Gonzaga C, Lotaif L, *et al.* Arterite de Takayasu – conhecer para diagnosticar. *Rev Bras Hipertens.* 2009; 16(4):254-257.
- [7] Hellmich B, Agueda A, Monti S, *et al.* 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79:19-30.
- [8] Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017; 46:(7-8 Pt 2).
- [9] Shinjo SK, Moreira C, Vasconcelos JTS, *et al.* Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia: 2ª ed. Barueri-SP: Manole. 2021.
- [10] Vale MAB, Brito P, Ribeiro MP, *et al.* Síndrome ocular isquêmica secundária à arterite de Takayasu: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2002; 65:107-10.
- [11] Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):793-801.
- [12] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77:636-643.
- [13] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu Arteritis. *Arthritis and Rheumatism.* 1990; 33(8):1129-1134.
- [14] Hata A, Noda M, Moriwaki R, *et al.* Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 suppl:S155–63.
- [15] Coimbra LL, Leal MEG, Ruiz DG, *et al.* Arterite de Takayasu – relato de caso. *Braz. J. Surg. Clin. Res.* 30(3):66-70.