

Arterite de grandes vasos como causa de síndrome febril indeterminada – um caso clínico

Large vessel arteritis presenting as fever of unknown origin – a clinical case

Sofia Broco*, Sandra Lopes**, João Porto***, José Diniz Vieira§, Borges Alexandrino^{§§}, José Alves Moura^{§§§}

Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 55 anos com uma síndrome febril indeterminada, cujo diagnóstico etiológico mais provável – arterite de grandes vasos – foi sugerido por tomografia por emissão de positrões com fluorodesoxiglicose (PET com FDG).

Salientam o papel da PET na avaliação não invasiva destes doentes, chamando a atenção para a necessidade da avaliação custo-benefício de cada meio auxiliar de diagnóstico e o uso criterioso de técnicas invasivas.

Discutem os tipos de arterite de grandes vasos e o seu diagnóstico diferencial, fazendo referência a um subtipo de arterite de células gigantes que foi descrito, com atingimento de grandes vasos (subclávias, axilares e braquiais proximais), com ou sem envolvimento simultâneo das artérias temporais.

Palavras chave: Arterite, síndrome febril indeterminada, tomografia por emissão de positrões.

Abstract

The authors describe a clinical case of a 55 year-old female patient presenting with fever of unknown origin. The most probable aetiological diagnosis- large vessel arteritis- was suggested by positron emission tomography with fluorodesoxyglycose (PET with FDG).

The role of PET in the non-invasive evaluation of these patients is highlighted, pointing out the need of a cost-benefit evaluation of each laboratory and imaging examination and the selective use of invasive techniques.

The different types of large vessel arteritis as well as their differential diagnosis are discussed, with reference to a subset of giant cell arteritis that was described, affecting large vessels (subclavian, axillary and proximal brachial), with or without simultaneous involvement of the temporal arteries.

Keywords: Arteritis, Fever of unknown origin, Positron emission tomography.

Introdução

As vasculites constituem um grupo heterogéneo de distúrbios que se caracteriza por inflamação da parede dos vasos sanguíneos.^{1,2}

Como é bem sabido, as suas manifestações são variáveis, dependendo do território vascular envolvido (localização e calibre) e do mecanismo patogénico implicado.

Na maioria das situações, fazem-se acompanhar

de sintomas e sinais inespecíficos, na dependência de um quadro inflamatório sistémico.²

Permanecem um desafio diagnóstico, representando uma das causas de síndrome febril indeterminada. Integram, em conjunto com outras doenças do tecido conjuntivo, a terceira causa mais frequente a seguir às infeções (cerca de um terço dos casos) e às neoplasias (segunda causa mais importante).³

O estudo etiológico nesta síndrome é em regra exaustivo, incluindo uma vasta bateria de exames laboratoriais e imagiológicos. O recurso a procedimentos invasivos é por vezes necessário, devendo ser criterioso e sempre orientado pela semiologia do doente.

As provas terapêuticas, nomeadamente com corticoesteróides ou antimicrobianos não são, por si só, diagnósticas, mas são úteis na orientação e consolidação de hipóteses.

Descrevemos o caso clínico de uma doente com uma síndrome febril com dois meses de evolução,

*Interna do Internato Complementar de Oncologia do IPO CROC

**Interna do Internato Complementar de Gastrenterologia

***Assistente Eventual de Medicina Interna

§Consultor de Medicina Interna

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna

§§§Director do Serviço de Medicina II e Professor da Faculdade de Medicina

Serviço de Medicina II – Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 02.08.05

Aceite para publicação a 20.04.06

acompanhada de astenia, sem outras queixas ou alterações relevantes ao exame objectivo e que, analiticamente, apresentava uma anemia normocítica, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) elevadas.

Após investigação efectuada e excluídas causas infecciosas e neoplásicas, os achados sugestivos de arterite na PET e a resposta positiva e consistente aos corticóides apoiaram esta hipótese.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 55 anos, raça caucasiana, médica, natural e residente em Coimbra, admitida no nosso serviço por síndrome febril indeterminada.

Apresentava quadro, com dois meses de evolução, caracterizado por febre, sem predomínio horário, com temperaturas axilares entre os 37,5 - 38,5° C, com cedência aos antipiréticos, associada a tremores, sudorese e astenia. Para além de rinorreia e tosse com expectoração mucosa ligeiras nos primeiros dias, não apresentava quaisquer outras queixas. Perante este quadro, automedicou-se com azitromicina e, posteriormente, com ciprofloxacina, por persistência da febre.

Sem anorexia ou perda ponderal.

Na história epidemiológica não se encontrou contexto de infecção; sem história de viagens recentes, ingestão de produtos não pasteurizados ou alimentos mal cozinhados, contactos com animais ou com indivíduos com clínica semelhante.

No que respeita a antecedentes patológicos eram relevantes a hipertensão arterial, um episódio de trombose venosa profunda há cerca de 15 anos, tireoidectomia por bócio multinodular e uma história de enxaqueca, cujas características não se alteraram. Estava medicada com levotiroxina, calcitriol, losartan, hidroclorotiazida e sertralina.

O exame objectivo revelou apenas palidez cutâneo-mucosa e a presença de varizes em ambos os membros inferiores, sem sinais inflamatórios ou dor à palpação.

Laboratorialmente constatou-se uma anemia normocítica (hemoglobina de 11,4 g/dl) com reticulócitos normais, ferro sérico, saturação da transferrina e capacidade de fixação do ferro reduzidos e ferritina normal, leucocitose com neutrofilia, e fenotipagem linfocitária dentro da normalidade. No esfregaço de sangue periférico ligeira anisocitose. A bioquímica não apresentava alterações significativas, no entanto a PCR estava elevada e a VS superior a 108 mm. Havia

positividade para o Inibidor Lúpico, acompanhado de um prolongamento do tempo de cefalina caolino de cerca de 6 segundos em relação ao controlo e produtos de degradação de fibrina normais.

A análise sumária da urina e o sedimento urinário não apresentavam alterações.

Realizou prova tuberculínica com positividade (10mm de induração), pelo que se procedeu à pesquisa de micobactérias na expectoração, por sonda de DNA, que também foi positiva. A doente iniciou nesta altura antibacilares que viria a suspender 2 semanas após, sem qualquer resposta clínica, por não confirmação da positividade em novas pesquisas.

Prosseguindo a investigação de causas infecciosas, realizou culturas de líquidos biológicos e serologias múltiplas para vírus e bactérias que nada revelaram, com excepção de três serologias suspeitas para *Bartonella* (por Imunofluorescência indirecta). Nesta altura foi medicada com doxiciclina durante duas semanas, também sem sucesso.

O estudo da auto-imunidade, enzima de conversão da angiotensina e imunolectroforese nada revelaram. Os marcadores tumorais estavam também normais.

Em termos de imagem, o estudo toracoabdominopélvico por TC não mostrou alterações relevantes, assim como o ecocardiograma, ecodoppler das artérias temporais e membros inferiores, cintigramas osteoarticular e com leucócitos marcados.

Também para exclusão de causas neoplásicas, foi feito estudo mamário com mamografia e ecografia (normais) e estudo do tubo digestivo, com endoscopia digestiva alta onde se observaram apenas alterações a nível do antro, cujas biopsias viriam a revelar um infiltrado inflamatório inespecífico, e colonoscopia que não mostrou alterações.

Do vasto conjunto de exames realizados, só a PET com FDG veio sugerir um diagnóstico ao revelar: "... *hipercaptação a nível do tronco braquiocefálico, artérias subclávias direita e esquerda, compatíveis com arterite...*". Fig.1

Neste contexto, optou-se pelo início da corticoterapia com 32 mg de metilprednisolona diários (0,5 mg/kg/dia).

Durante o tempo decorrido até à introdução dos corticóides (cerca de um mês) o quadro de febre e astenia manteve-se, assim como a elevação da VS e a anemia, com valor mínimo de hemoglobina de 7,4 g/l e necessidade de transfusão de duas unidades de glóbulos vermelhos. Duas semanas após o início da



Imagem de PET com FDG.

FIG. 1

corticoterapia verificou-se uma melhoria do estado geral, com apirexia e redução significativa da VS com progressiva normalização dos valores de hemoglobina.

Dada a evolução do quadro clínico-laboratorial, com resposta positiva e consistente aos corticóides, não foi realizado estudo invasivo com angiografia e biopsias para estabelecimento de diagnóstico definitivo.

Realizou PET de controlo, cerca de 12 meses após o início da corticoterapia, que não revelou quaisquer alterações. Está medicada actualmente com 8 mg diários de metilprednisolona.

Discussão

As vasculites constituem distúrbios sérios e potencialmente fatais que exigem reconhecimento e terapêutica precoces.

O envolvimento preferencial de certos territórios vasculares permite, muitas vezes, através de sintomatologia própria do órgão afectado, a sugestão de um subtipo de vasculite. No entanto, as suas manifestações clínicas mimetizam outras afecções sistémicas, apresentando-se, muitas vezes, unicamente, como uma síndrome febril de origem incerta.

No caso concreto da nossa doente, a semiologia escassa e o exame físico praticamente normal, sem alterações tensionais, de pulsos, alterações cutâneas ou outras, dificilmente, por si só, nos sugeririam este diagnóstico.

As vasculites primárias foram classificadas de acordo com o tamanho dos vasos predominantemente afectados. Segundo a classificação de *Chapel Hill*, estão categorizadas como vasculites de grandes, médios e pequenos vasos.⁴ Este sistema de nomenclatura define as diferentes formas de vasculite, mas não fornece critérios diagnósticos específicos que permitam enquadrar os doentes num subtipo, de forma categórica.

Através dos dados da PET, cujo papel discutiremos adiante, as alterações sugestivas de arterite foram encontradas a nível do tronco braquicefálico e artérias subclávias direita e esquerda, o que faz o enquadramento numa arterite de grandes vasos, sobre a qual nos vamos debruçar.

As vasculites de grandes vasos incluem duas entidades típicas: a arterite de células gigantes e a arterite de *Takayasu*. São ambas arterites granulomatosas e partilham alguns mecanismos patogénicos⁵.

Os critérios de classificação da maioria das vasculites foram estabelecidos pelo *American College of Rheumatology (ACR)* e incluem apenas aqueles que permitem distingui-las entre si. (*Quadros I e II*)⁶.

A arterite de *Takayasu* é uma arteriopatia que atinge a aorta e os seus ramos principais (com atingimento, também frequente, da artéria pulmonar) e que surge usualmente em mulheres com menos de 40 anos de idade. A arterite de células gigantes, ocorre em doentes com mais de 50 anos, é mais frequente também no sexo feminino, atingindo igualmente a aorta e seus ramos principais, com predilecção pelos ramos extracranianos da artéria carótida (com envolvimento frequente da artéria temporal).

Um subtipo de arterite de células gigantes foi descrito com atingimento de grandes vasos como a subclávia distal, axilares e braquiais proximais, com envolvimento ou não simultâneo das artérias temporais e designado como arterite de células gigantes de grandes vasos^{7,8}.

No caso da nossa doente, o facto de ter 55 anos de idade (a idade parece ser o melhor factor discriminante), não apresentar pulsos diminuídos, sopros, frémitos ou assimetrias tensionais, orienta-nos para um diagnóstico de arterite de células gigantes, pese

QUADRO I

Critérios do *American College of Rheumatology* para o diagnóstico de Arterite de células gigantes (Temporal), 1990**1. Idade do início da doença \geq 50 anos**

Descoberta ou desenvolvimento de sintomas aos 50 anos ou após.

2. Cefaleias de novo

Início ou um tipo diferente de cefaleia localizada.

3. Anomalia da artéria temporal

Sensibilidade à palpação ou pulsatibilidade reduzida, não relacionada com arteriosclerose das artérias cervicais

4. Velocidade de sedimentação elevada

VS \geq 50 mm/h pelo método de Westergren

5. Biopsia arterial anormal

Biopsia arterial mostrando vasculite com predomínio de células mononucleares ou inflamação granulomatosa, normalmente com células gigantes.

*O paciente é classificado como tendo arterite de células gigantes quando preenche pelo menos 3 dos 5 critérios. A presença de 3 ou mais critérios tem uma sensibilidade de 93,5% e uma especificidade de 91,2%.

Adaptado de Hunder GC, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990, criteria for the classification of giant cell arthritis, *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.

embora o território aparentemente afectado poder ser enquadrado também numa arterite de *Takayasu*. Contra a arterite de células gigantes temos a pobreza da clínica, a ausência de alterações ao exame objectivo, indicativas de atingimento temporal, e um ecodoppler deste território sem alterações, embora aproximadamente 50% dos doentes com este tipo de arterite não apresentem envolvimento da artéria temporal.⁹

Não está definido um algoritmo de abordagem diagnóstica de doentes com suspeita desta afecção; no entanto, advoga-se que alguns procedimentos são essenciais na abordagem de alguns subtipos, como sejam a biopsia da artéria temporal, na arterite de células gigantes, e a angiografia, na arterite de *Takayasu*.

Neste caso concreto, como não havíamos ainda excluído completamente a hipótese de neoplasia como causa da síndrome febril indeterminada e demonstrado o seu valor diagnóstico nas vasculites, optámos pela realização da PET.

Dado que não apenas as células malignas, mas também as inflamatórias, apresentam uma maior captação de glicose, a PET com FDG está a ser cada

vez mais utilizada no diagnóstico não invasivo deste tipo de patologia^{7,10}. Nas vasculites este exame tem a vantagem de dar uma ideia da distribuição, extensão e actividade do processo inflamatório (permitindo a avaliação de artérias com diâmetro \geq 4mm).

Pelo seu pequeno calibre, localização superficial e a grande captação de FDG pelo cérebro, a avaliação das artérias temporais não é possível por este exame¹¹. Por outro lado, demonstrou-se haver concordância entre o ecodoppler e a PET no que respeita à distribuição anatómica das lesões noutras localizações.⁷

No diagnóstico e avaliação da arterite de grandes vasos o ecodoppler da região axilar e braquial, a angioTC e a angio-ressonância assumem um papel determinante, estes últimos, especialmente na avaliação da aorta e dos seus ramos.¹² A arteriografia permanece útil na caracterização das vasculites, devendo a sua utilização ser criteriosa, dado tratar-se de um exame invasivo que acarreta múltiplos riscos para o doente.

Por outro lado, uma vez que estas modalidades de imagem demonstram apenas alterações anatómicas do lúmen vascular, processos inflamatórios do vaso não podem ser detectados numa fase precoce, devido à não existência de alterações anatómicas substanciais nesta fase. Do mesmo modo, é difícil, se não impossível, distinguir lesões activas de outras residuais de processos inflamatórios prévios. Lesões com uma elevada concentração de células inflamatórias activas apresentam uma grande avidéz pela FDG, enquanto em doenças vasculares não inflamatórias, como a fibrodisplasia muscular ou doença inactiva, não se verifica captação¹³. Esta base fisiopatológica explica a existência de alguns falsos positivos na presença de fenómenos de aterosclerose associados a acumulação de células inflamatórias; no entanto, nestes casos, as imagens parecem ser menos claras e com diferente distribuição.^{11,15}

Poucos estudos prospectivos foram publicados ainda sobre o valor da FDG-PET no diagnóstico das vasculites: sensibilidades entre 56 a 88,8% e especificidade entre 90-98% foram apresentadas.^{13,14,15}

Na biopsia da artéria temporal mantém-se o *gold standard* no diagnóstico da arterite de células gigantes, já que é o único teste que nos permite estabelecer um diagnóstico definitivo.¹⁶

Não está bem definido o período de tempo após o início da corticoterapia em que uma biopsia da artéria temporal informativa pode ser obtida, pelo que

QUADRO II

Critérios do *American College of Rheumatology* para o diagnóstico de Arterite de Takayasu, 1990

1. **Idade do início da doença <40 anos**
Desenvolvimento de sintomas ou achados relacionados com arterite de Takayasu com idade < a 40 anos
2. **Claudicação das extremidades**
Desenvolvimento e agravamento de fadiga ou desconforto muscular em uma ou mais extremidades quando em uso, especialmente nas extremidades superiores.
3. **Diminuição do pulso da artéria braquial**
Diminuição da pulsação em uma ou ambas as artérias braquiais.
4. **Diferença tensional sistólica > 10 mmHg.**
Diferença > 10 mmHg na tensão arterial sistólica em ambos os membros superiores
5. **Sopro sobre as artérias subclávias ou aorta**
Sopro audível na auscultação sobre uma ou ambas as artérias subclávias ou aorta abdominal.
6. **Anomalias angiográficas**
Estreitamento ou oclusão da aorta, seus ramos principais ou grandes artérias nas extremidades superiores ou inferiores, não devido a arteriosclerose, displasia fibromuscular ou causas similares: alterações usualmente focais ou segmentares.

**O paciente é classificado como tendo arterite de Takayasu quando possui pelo menos 3 dos 6 critérios. A presença de 3 ou mais critérios tem uma sensibilidade de 90,5% e uma especificidade de 97,8%.

Adaptado de Hunder GC, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990, criteria for the classification of giant cell arthritis, *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8.

deve ser feita, preferencialmente antes do início da terapêutica. Não se pondera, neste momento, a sua realização na nossa doente, até porque se mantém a ausência de clínica sugestiva a este nível.

Na arterite de células gigantes de grandes vasos, como é o caso da nossa doente, em que é difícil obter uma prova histológica, técnicas de imagem são usadas para o diagnóstico.

Neste tipo de patologia, a necessidade de terapêutica de manutenção com corticóides ou outros imunossuppressores coloca sérios problemas, dada a importância dos seus efeitos secundários. Enquanto a mortalidade precoce em doentes com vasculite é da responsabilidade da própria actividade da doença, a mais tardia mostrou estar associada às complicações da terapêutica.¹⁷

Conclusão

Em pacientes com síndrome febril indeterminada e estados inflamatórios inexplicados, com clínica inespecífica, a PET com FDG tem grande valor diagnóstico.

No campo das vasculites permite ainda uma avaliação da resposta à terapêutica e da recorrência.

Apesar das diferenças na apresentação e evolução clínica, a arterite de células gigantes e a arterite de Takayasu partilham princípio e regras similares na abordagem terapêutica. Esta deverá, no entanto, ser individualizada e adaptada a cada caso clínico concreto.

O diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por biopsia, mas a sua realização não deverá protelar o início da terapêutica. ■

Bibliografia

1. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic Vasculitidis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5):833-845.
2. Casas JM, Acha MV. Etiopatogenia da arterite de células gigantes. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26(1): 43-61.
3. Bohr DH. Approach to the adult with fever of unknown origin. *Uptodate online*
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large vessel vasculitis. *J Nephrol* 2004; 17:3-9.
5. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large vessel vasculitis- mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2003; 349:160-169.
6. Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065.
7. Seo P, Stone JH. Large-cell vasculitis, *Arthritis Rheum*. 2004; 51(1):128-139.
8. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 17:9-15.
9. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med*. 2003;139:505-515.
10. Turlakow A, Young HW et al. Fluodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med* 2001; 161:1003-1007.
11. Brodmann M, Passath A. F18-FDG-PET as a helpful tool in the diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology* 2003;42:1264-1266.
12. Schimidt WA. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:203-211.
13. Bleeket- Rovers CP, Bredie SJH et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis *The Neth J Med*. 2003 Oct;61(10):323-9.
14. Mason JC. FDG-PET scanning. *Rheumatology* 2005;44 (supplement 3); iii10.
15. Kobayashi Y, Ishii K et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu Arteritis imaged with ¹⁸F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med* 2005;46(6):917-22.
16. Brodmann M, Lipp RW et al. The role of 2-¹⁸F- fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology* 2004;43:241-242.
17. Langford CA. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:41.