

Herpes zoster e poliarterite nodosa: desafios diagnósticos

Herpes zoster and polyarteritis nodosa: diagnostic challenges



Alexandre Sacchetti Bezerra^{1,2*}

Gabriel Ricci Lorber³

Xu Xue Qing²

João Antonio Corrêa²

Rafi Felício Bauab Dauar⁴

¹Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Cirurgia vascular - São Paulo - SP - Brasil.

²Faculdade de Medicina do ABC, Cirurgia Vascular - São Paulo - SP - Brasil.

³Grupo Dasa, Patologia - São Paulo - SP - Brasil.

⁴Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Neurocirurgia - São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 7 Novembro 2021

Aceito: 13 Dezembro 2021

Publicado: 10 Agosto 2022

*Autor para correspondência:

Alexandre Sacchetti Bezerra

E-mail: a.bezerr@uol.com.br

DOI: 10.5935/2764-734X.e202112004

RESUMO

Paciente de 74 anos comparece ao hospital público universitário devido à dor em membros inferiores há 2 décadas, associado à lesão trófica em face lateral de perna direita há 3 meses e síndrome consumptiva há 2 meses. A paciente tratou herpes zoster em outro serviço médico por 4 anos. Após anamnese, exame físico e uso de algoritmo específico de vasculite primária, a paciente foi diagnosticada com poliarterite nodosa, permitindo início da terapêutica adequada e melhora clínica. Morfologicamente, o estudo histológico mostrou inflamação e necrose transmural em vasos de pequeno e médio calibre. O relato de caso evidencia a necessidade de uma investigação etiológica mais eficiente nos pacientes com vasculite primária

Descritores: Poliarterite nodosa; Vasculite sistêmica; Algoritmos; Infecção pelo vírus da varicela-zoster; Relato de Caso.

ABSTRACT

A 74-year-old female patient came to the public university hospital due to pain in her lower limbs for 2 decades, associated with a trophic lesion on the lateral side of her right leg for 3 months and consumptive syndrome for 2 months. The patient treated herpes zoster virus for 4 years in another medical service. After anamnesis, physical examination and the use of a specific primary vasculitis algorithm, the patient was diagnosed with polyarteritis nodosa, allowing the initiation of appropriate therapy to improve the clinical condition. Morphologically, the histological study evidenced transmural necrotizing inflammation of medium and small caliber arteries. The reported clinical case reflects the need to conduct a more efficient etiological investigation in patients with primary vasculitis.

Keywords: Polyarteritis nodosa; Systemic vasculitis; Algorithms; Varicella-zoster virus infection; Case Report.

INTRODUÇÃO

Dentre os oitos tipos de herpes vírus humano, o vírus varicela-zoster (herpes vírus humano tipo 3) é um DNA-vírus neurotrófico de raízes sensitivas, que acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos por medicamentos específicos ou doenças autoimunes¹⁻³.

Na fase aguda, a doença se caracteriza por neurite associada a erupções cutâneas que são focos de transmissão até perderem o seu componente vesicular na fase crônica, quando os pacientes podem passar a apresentar neuralgia pós-herpética^{1,4}.

Com exceção de situações com necrose retiniana ou síndrome de Ramsay Hunt, o herpes zoster é habitualmente tratado de modo empírico, baseado em diagnóstico clínico sem confirmação diagnóstica precisa, por exemplo, através da reação de cadeia de polimerase, fato que permite outras doenças serem preteridas^{2,5,6}.

Dentre as doenças neuropáticas que representam diagnóstico diferencial ao herpes vírus humano tipo 3, não há na literatura relatos desta terapêutica viral inadvertida em paciente com periarterite nodosa (PAN).

PAN é uma vasculite primária (VP) necrotizante de médios vasos, com acometimento sistêmico e sem associação com os anticorpos antigrânulos azurófilos dos neutrófilos (p-ANCA, c-ANCA)⁷⁻⁹.

Mesmo sem o objetivo de estabelecer critérios diagnósticos em vasculite, o *Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)* definiu PAN como inflamação necrotizante de artérias de médios e pequenos calibres, sem glomerulonefrite e sem acometimento de arteríolas, capilares ou vênulas^{7,10}.

Embora a literatura antiga mencione leucemia e hepatite como possíveis etiologias, consideramos a PAN uma doença idiopática. Atualmente, as vasculopatias necrotizantes originadas pela infecção do vírus da hepatite B, possuem fisiopatologia diferente da PAN¹¹.

O órgão mais afetado na PAN é o rim, através de isquemia glomerular sem necrose e sem inflamação. Esses pacientes podem apresentar proteinúria e hematúria discreta sem cilindros no exame de urina¹².

Mais de 70% dos portadores da PAN possuem neuropatia. O déficit motor e sensitivo, são frequentemente a primeira manifestação clínica. Por esse motivo, doenças como hanseníase e Lyme tornam-se diagnósticos diferenciais em pacientes com múltiplas mononeuropatias ou poliradiculopatias^{8,13}.

Os nódulos cutâneos idiopáticos são típicos da PAN. Isso não estabelece nenhuma relação com eritema nodoso caracterizado por reação de hipersensibilidade e paniculite septal, após uma infecção como a faringite estreptocócica^{8,14}.

A PAN é caracterizada por inflamação segmentar transmural de artérias musculares e infiltrado celular com células mononucleadas e leucócitos polimorfonucleares. A necrose da parede arterial apresenta eosinofilia homogênea intitulada de necrose fibrinoide. A lesão das camadas elástica interna e externa é frequente, originando dilatações e aneurismas. Em alguns casos, há fragmentos de núcleos de neutrófilos (leucocitoclasia). Diferentemente de outras VP, a PAN não apresenta inflamação granulomatosa^{7,8,14,15}.

Embora o diagnóstico seja clínico, sempre que possível optamos por confirmar as características histológicas, em virtude da agressividade e possíveis complicações do tratamento. Evidentemente que a biópsia de leito cutâneo se faz inócua frente às viscerais, como as renais, que muitas vezes são proibitivas em virtude da sua elevada morbidade^{9,15}.

RELATO DE CASO

Paciente de 74 anos, sexo feminino, lúcida e orientada, veio ao Hospital Municipal Universitário de Santo André trazida por colaboradores, referindo dor em membros inferiores há 24 anos e lesão trófica infectada em face lateral da perna direita há 3 meses.

Referiu ser acamada há 4 anos devido à neuropatia ocasionada por herpes zoster, tratada em outro serviço com aciclovir. Não há registro de ter recebido vacina para herpes. Em virtude do quadro doloroso, a paciente vinha sendo medicada com bomba de morfina, amplictil e amitriptilina. Emagreceu 8kg nos últimos dois meses. Fazia uso irregular de losartan e atenolol para hipertensão arterial.

Ao exame físico encontrava-se lúcida e orientada, estável hemodinamicamente, hipertensa (PA: 160x96mmHg; FC: 98bpm). Os membros inferiores apresentavam alteração do gradiente térmico, elevação do tempo de enchimento capilar, livedo reticular, cianose não fixa e lesão trófica infectada em face lateral de perna direita de aproximadamente 7,0x5,0cm. Havia déficit motor e sensitivo em ambos os membros inferiores, mas pulsos estavam presentes e simétricos.

Devido à síndrome consumptiva associada à neuropatia e à alteração de perfusão de membros inferiores, recorreu-se ao algoritmo de Bezerra que sugeriu a hipótese de PAN em detrimento de varicela-zoster (Figura 1). Com esta nova hipótese, procedeu-se a biópsia durante debridamento da lesão cutânea com o objetivo de ratificar o diagnóstico (Figura 2).

O exame anatomopatológico evidenciou infiltrado leucocitário transmural (Figura 3) e necrose fibrinoide com infiltrado polimorfonuclear (Figura 4). Em virtude do componente infeccioso foi administrado 1g de ceftriaxone de 12/12h e 600mg de clindamicina de 6/6h. A vasculite foi tratada com 20mg de prednisona de 8/8h associada a 300mg de gabapentina 12/12h.

Após dois meses de tratamento, a paciente recebeu alta hospitalar. Decorridos mais três meses de seguimento ambulatorial, a paciente estava assintomática com cicatrização completa da lesão e voltou a deambular com uso de andador. Prednisona foi reduzida para 20mg associada a gabapentina 300mg diários.

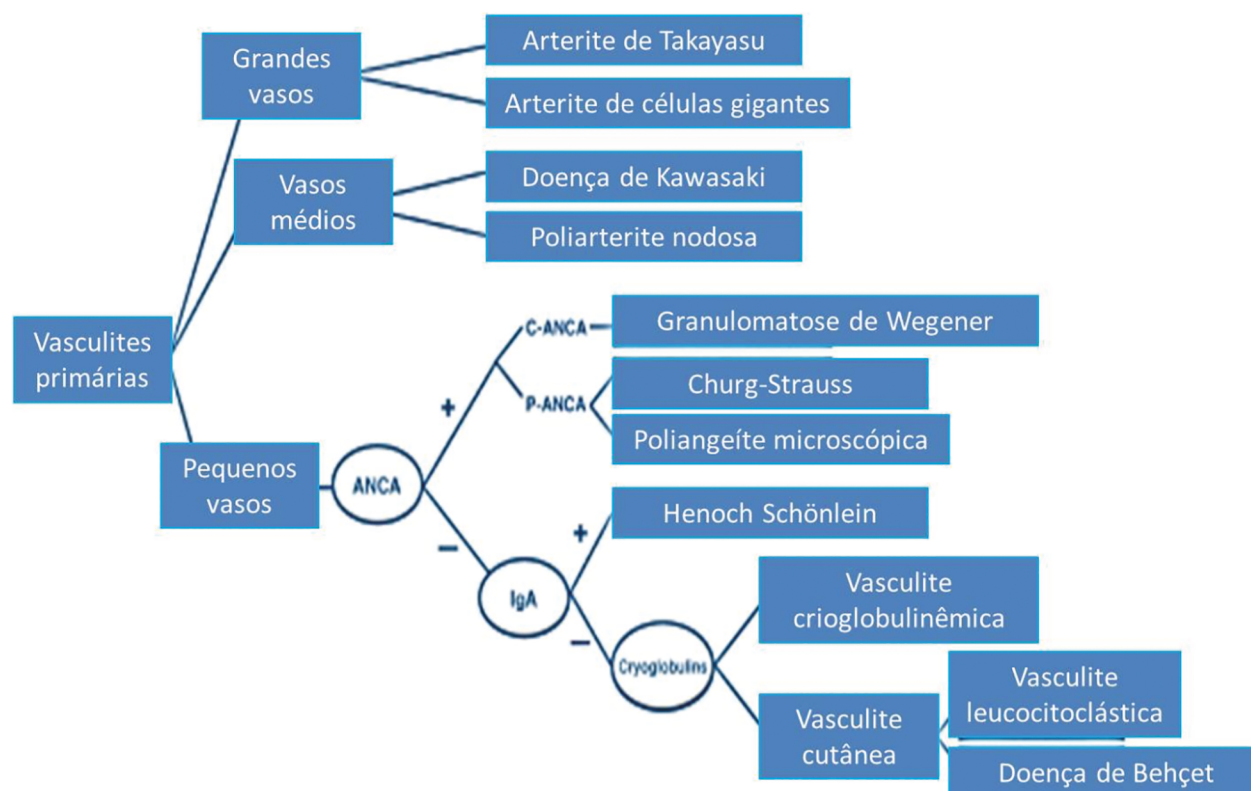


Figura 1. Algoritmo de Bezerra et al. (2019)¹⁴ (tradução do próprio autor).



Figura 2. Pós-debridamento cirúrgico de úlcera infectada em perna direita com presença de tecido desvitalizado.

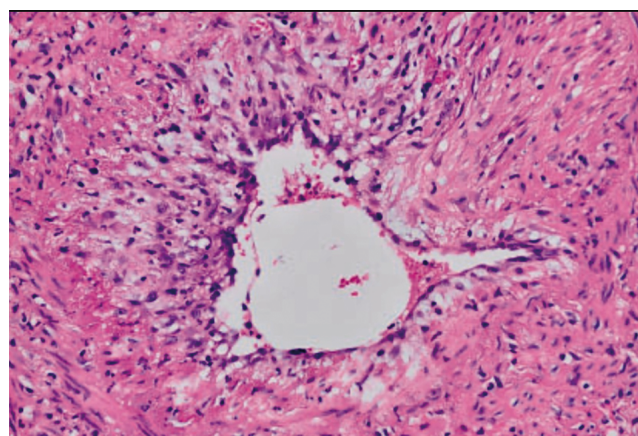


Figura 3. Fragmento cutâneo de perna direita denotando infiltrado leucocitário transmural (HE com aumento de 40x).

DISCUSSÃO

PAN é uma vasculite primária necrotizante de médios vasos, com acometimento sistêmico e sem associação com os anticorpos antigrânulos azurófilos dos neutrófilos (p-ANCA, c-ANCA)⁷⁻⁹.

Embora alguns artigos mais antigos mencionem leucemia e hepatite como possíveis etiologias, a PAN é considerada uma doença idiopática. Sabe-se hoje que as vasculopatias necrotizantes originadas pela infecção do vírus da hepatite B possuem fisiopatologia diferente da PAN¹¹.

Assim como as demais vasculites primárias, a PAN possui um diagnóstico raro e difícil na prática clínica dos mais diversos hospitais^{9,14}.

Mesmo sem o objetivo de estabelecer critérios diagnósticos em vasculite, o *Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)* definiu PAN como inflamação necrotizante de artérias de médios e pequenos calibres, sem glomerulonefrite e sem acometimento de arteríolas, capilares ou vênulas^{7,10}.

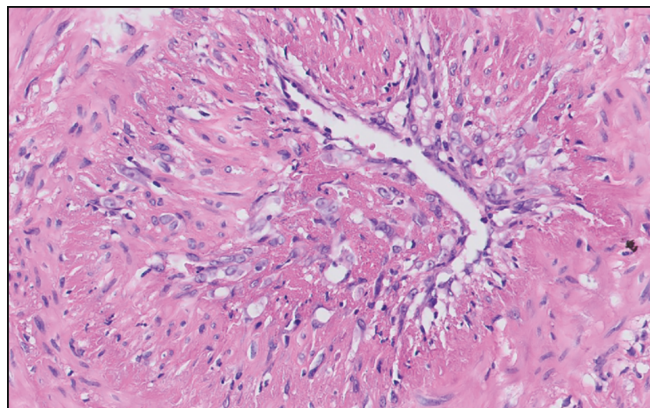


Figura 4. Necrose fibrinoide e infiltrado polimorfonuclear em biópsia de pele (HE com aumento de 40x).

Em 1990, o primeiro *CHCC* estabeleceu que pacientes que apresentassem três ou mais dos 10 critérios da Tabela 1, teriam sensibilidade de 82% e especificidade de 87% para PAN^{10,16}.

Embora o segundo CHCC de 2013 tenha simplificado os parâmetros diagnósticos de PAN, nesse relato de caso é possível identificar a presença de pelo menos seis dos possíveis critérios^{7,17}.

O órgão mais afetado na PAN costuma ser o rim, através de isquemia glomerular sem necrose e sem inflamação. Esses pacientes podem apresentar proteinúria e hematuria discretas, sem cilindros no exame de urina¹².

No entanto, mais de 70% dos portadores de PAN possuem neuropatia. O déficit motor e sensitivo costumam ser a primeira manifestação clínica. Por esse motivo, doenças como hanseníase e Lyme tornam-se diagnósticos diferenciais em pacientes com múltiplas mononeuropatias ou poliradiculopatias^{8,13}.

Nódulos cutâneos idiopáticos também são típicos de PAN, sem qualquer relação com eritema nodoso (caracterizado por reação de hipersensibilidade e paniculite septal após uma infecção como a faringite estreptocócica, por exemplo)^{8,14}.

Embora o diagnóstico seja clínico, sempre que possível convém confirmar as características histológicas de algum órgão acometido em virtude da agressividade e possíveis complicações do tratamento. Evidentemente a biópsia de leito cutâneo se faz inócua frente à morbidade das biópsias viscerais^{9,15}.

No exame histológico, a PAN é caracterizada por inflamação segmentar transmural de artérias musculares e infiltrado celular com células mononucleadas e leucócitos polimorfonucleares. A necrose da parede arterial apresenta eosinofilia homogênea intitulada de necrose fibrinoide. A lesão das camadas elástica interna e externa é frequente,

Tabela 1. Critérios de 1990 para a classificação de poliarterite nodosa¹⁶.

PERDA DE PESO MAIOR 4Kg

Dor testicular

MIALGIA

MONONEUROPATIA / POLINEUROPATIA

Elevação de ureia sérica (>40mg/dL ou 14.3mmol/L) ou creatinina (>1.5mg/dL ou 132mmol/L)

Infecção por hepatite B - conceito antigo

Alterações arteriográficas sem relação com doença não inflamatória

BIÓPSIA DE ARTÉRIAS DE PEQUENO E MÉDIO CALIBRE COM CÉLULAS POLIMORFONUCLEADAS

PRESSÃO DIASTÓLICA ACIMA DE 90mm/Hg

LIVEDO RETICULAR

Legenda: Os critérios destacados correspondem aos identificados nesse relato de caso. Segundo os autores, pacientes com três ou mais destes dez critérios teriam sensibilidade de 82% e especificidade de 87% para o diagnóstico de poliarterite nodosa¹⁶.

originando dilatações e aneurismas. Em alguns casos, há fragmentos de núcleos de neutrófilos (leucocitoclasia). Diferentemente de outras vasculites primárias, a PAN não apresenta inflamação granulomatosa^{7,8,14,15}.

A varicela-zoster, por sua vez, tem merecido várias revisões de literatura referentes à inespecificidade de seus sinais e sintomas como fator de erro diagnóstico. Muitas vezes sintomas faciais de outras doenças como acidente vascular cerebral simulam afecção do nervo trigeminal por herpes. O mesmo ocorre no comprometimento de dermatômeros torácicos e lombares, rotulados como sendo regiões anatômicas preferidas pelo vírus. Em todas essas situações, a dor associada a neuropatias sensitivas e motoras devem ser ponderadas e revisadas no seu contexto clínico^{2,3}.

No caso relatado, a paciente sofreu dor em seus membros por mais de 20 anos. Apesar de frequentemente negligenciada, a mialgia é um sintoma comum nas vasculites sistêmicas. Ushiyama et al. (2020)¹⁸ publicaram um estudo com 93 pacientes portadores de vasculite, no qual todos apresentavam queixa de mialgia^{18,19}.

O algoritmo de Bezerra é um instrumento para raciocínio clínico especialmente útil em pacientes que apresentam síndrome consumptiva associado à lesão vascular. Diferentemente do tratamento de herpes vírus humano tipo 3, que permite uso de aciclovir baseado apenas em história e exame físico, na PAN a análise histológica é fundamental não só pelo acréscimo de informações para uso futuro (seguimento do paciente) como para confirmação diagnóstica, uma vez que alguns tratamentos são extremamente mórbitos^{1,3,17}.

Morfologicamente, a principal característica de PAN é a inflamação necrótica transmural de artérias de médios vasos como documentado na Figura 3^{8,15}.

O tratamento recomendado (recomendação 2C) para PAN é prednisona 1mg/kg/dia, associado ou não ao uso de outras drogas como ciclofosfamida nos casos refratários e de mal prognóstico^{13,17,20}.

Embora a comunidade médica não tenha consenso do melhor tratamento da neuropatia, nós utilizamos a gabapentina como primeira escolha, principalmente em pacientes com neuropatias de fibras finas indetectáveis à eletroneuromiografia⁶.

CONCLUSÃO

O relato deste caso alerta para a necessidade de uma investigação etiológica eficiente nos pacientes com dor associada às neuropatias refratárias, sendo esta combinação presença frequente nos serviços de doenças infectocontagiosas. Doenças de elevada incidência como o zoster podem e devem ser consideradas, no entanto, sem preterir uma abordagem multidisciplinar em busca de outras hipóteses diagnósticas, como é o caso da PAN^{1-3,8,14}.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

- Gnann Junior JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med. 2002 Aug;347(5):340-6.
- Rosamilia LL. Herpes zoster presentation, management, and prevention: a modern case-based review. Am J Clin Dermatol. 2020 Feb;21(1):97-107.
- Ehrenstein B. Diagnosis, treatment and prophylaxis of herpes zoster. Z Rheumatol. 2020 Dec;79(10):1009-17.
- Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. JAMA. 2015 Nov;314(20):2172-81.
- Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. Ophthalmology. 2007 Apr;114(4):756-62.
- Hanewinkel R, Drenthen J, Van Oijen M, Hofman A, Van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. Neurology. 2016 Nov;87(18):1892-8.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1-11.
- Criado PR, Marques GF, Morita TC, Carvalho JF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: report of 22 cases and literature review. Autoimmun Rev. 2016 Jun;15(6):558-63.
- Bezerra AS, Polimanti AC, Oliveira RA, Fürst RVC, Criado PR, Corrêa JA. Early diagnosis and treatment of leukocytoclastic vasculitis: case report. J Vasc Bras. 2020 Jan;19:e20180072.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994 Feb;37(2):187-92.
- Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. Nat Rev Rheumatol. 2017 Jun;13(6):381-6.
- Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum. 2010 Feb;62(2):616-26.
- Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2017 Nov;69(11):2175-86.
- Bezerra AS, Polimanti AC, Fürst RVC, Corrêa JA. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. J Vasc Bras. 2019 Mar;18:e20180092.
- Azanza JC, Sarmiento PC, Lia NL, Alexander AS, Modi V. Leukocytoclastic vasculitis: an early skin biopsy makes a difference. Cureus. 2020 May;12(5):e7912.
- Lightfoot Junior RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1088-93.
- Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. Arthritis Rheum. 2010 Apr;62(4):1186-97.
- Ushiyama S, Shimojima Y, Ueno KI, Kishida D, Miyazaki D, Sekijima Y. Clinical characteristics of patients with myalgia as the initial manifestation of small and medium-sized vasculitis: a retrospective study. Rheumatol Int. 2020;40:1667-74.
- Martins-Martinho J, Dourado E, Khmelinskii N, Espinosa P, Ponte C. Localized forms of vasculitis. Curr Rheumatol Rep. 2021 Jul;23(7):49.
- Krusche M, Ruffer N, Kötter I. Tocilizumab treatment in refractory polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2019 Feb;39(2):337-44.