

VASCULITE LEUCOCITOCLÁSICA

Revisão de 51 casos*

C. MARQUES, M. SEREIJO, J. C. DOMINGUES, J. SEQUEIRA, A. POIARES BAPTISTA
Clínica de Dermatologia e Venereologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

A vasculite leucocitoclásica (V.L.) é uma dermatose inflamatória polimorfa, cuja manifestação clínica mais frequente é a púrpura palpável e caracteriza-se histologicamente por necrose fibrinóide dos pequenos vasos dérmicos, infiltrado de polinucleares neutrófilos e *poeira nuclear* (leucocitoclasia). São revistos os processos clínicos de 51 doentes (33 mulheres e 18 homens) com vasculite leucocitoclásica, diagnosticados e confirmados histologicamente na Clínica de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os tipos morfológicos de lesões cutâneas mais frequentemente observados foram a púrpura palpável (80%), pápulas eritematosas e lesões vesículo-bolhosas (45%). Sintomatologia sistémica foi referida em 32 doentes (63%), principalmente febre (33%), artralguas (27%), mal-estar geral (18%) e dores abdominais (10%). As alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas foram a elevação da V.S. em 80% dos pacientes, alterações do proteinograma (aumento das γ , α_2 e β globulinas) em 65%, da fórmula hemo-leucocitária (anemia e leucocitose) em 42% e da sumária de urina (hematúria e proteinúria) em 31%. Possíveis agentes etiológicos foram identificados em 37 casos (73%) e incluíram fármacos em 12 doentes (24%), infecções em 3 (6%) e ambos associados em 16 (31%). As doenças mais frequentemente associadas à V.L. foram neoplasias 3 e artrite reumatóide 2. A evolução da afecção foi aguda em 25 doentes (49%), recidivante em 14 (27%) e crónica em 10 (20%). Na maioria dos pacientes (61%) foi efectuado tratamento com corticoterapia sistémica.

SUMMARY

Leukocytoclastic Vasculitis: A Review of 51 cases

Leukocytoclastic vasculitis (L.V.) is a polymorphous inflammatory dermatosis, characterized clinically by palpable purpura of the lower legs and, histologically by fibrinoid change in the small dermal vessels as well as a polymorphonuclear infiltrate and *nuclear dust*. Fifty one cases (33 females and 18 males) of histologically confirmed L.V., seen at the Dermatologic Clinic, University Hospital of Coimbra, are reviewed. The most common type of skin lesions found were palpable purpura (80%), erythematous papules, vesicles and bullae (45%). Systemic manifestations occurred in 32 patients (63%), predominantly fever (33%), arthralgias (27%), malaise (18%) and gastro-intestinal pain (10%). The most frequent laboratory abnormality was a high E.S.R. found in 80% of the patients tested. Possible causative agents could be identified in 37 patients (73%) and included drugs in 12 patients (24%), drugs and infections in 16 (31%) and infection in 3 (6%). Three patients had malignancies and 2 had rheumatoid arthritis. The course of the disorder was acute in 25 cases (49%), recurrent in 14 (27%) and chronic in 10 (20%). The majority of patients (61%) were treated with systemic corticosteroids.

* Trabalho apresentado na reunião do Centro (Viseu) da SPDV em 24/10/92.

INTRODUÇÃO

A vasculite alérgica ou leucocitoclásica (V.L.), também conhecida por doença trissintomática de Gougerot, foi individualizada por H. Gougerot (1932) o qual, com B. Duperrat (1946), descreveu a sua imagem histológica característica¹. É um padrão de reacção cutânea a diversas causas, caracterizada histopatologicamente por edema endotelial e necrose fibrinóide das paredes dos

pequenos vasos (principalmente vénulas pós-capilares), infiltrado perivascular de polinucleares neutrófilos com fragmentação e formação de poeira nuclear (leucocitoclasia) e extravasão de glóbulos vermelhos². De um modo geral, estas alterações localizam-se na derme superficial e média nas V.L. essencialmente cutâneas, enquanto que nas formas mais graves com lesões poliviscerais se encontram ao nível da derme média e profunda³.

Clinicamente, embora vários órgãos possam ser atingidos, são as lesões cutâneas as mais frequentes e as que em primeiro lugar chamam a atenção. Podem incluir púrpura palpável, máculas ou pápulas eritematosas, nódulos, vesículo-bolhas hemorrágicas, ulcerações e necrose. Estas lesões surgem mais frequentemente na metade inferior das pernas, pés e por vezes nas coxas, tronco e membros superiores⁴, persistem algumas semanas e regridem deixando pigmentação e/ou cicatriz atrófica⁵.

Na sua etiopatogenia têm sido incriminados numerosos factores causais ou doenças associadas, nomeadamente infecções, fármacos, colagenoses, neoplasias e disproteinemias, ainda que muitas vezes a causa não seja aparente⁶.

Fisiopatologicamente, é consensual tratar-se de um mecanismo de hipersensibilidade de tipo III de Gell e Coombs, fazendo intervir o sistema antigénio-anticorpo-complemento-leucócitos. Os complexos imunes circulantes, cuja natureza do antigénio não é ainda possível identificar laboratorialmente, ligam-se aos receptores Fc, C1q e C3b das células endoteliais e activam o complemento, de que resulta a produção de factores quimiotácticos (nomeadamente C5a) para os polinucleares neutrófilos e basófilos e a libertação de substâncias vasoactivas (histamina, 5-hidroxitriptamina, leucotrieno B4, factor de activação plaquetar) de que resulta vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, permitindo a passagem de complexos imunes circulantes (C.I.C.) para o espaço peri-vascular. Os neutrófilos aderem ao endotélio vascular, sob a dependência de glicoproteínas de adesão (LFA-1, Mac-1 e pl 50-95) e, após passagem transvascular (diapedese leucocitária), libertam proteases e derivados do oxigénio altamente reactivos (anião superóxido, radical hidróxilo e peróxido de hidrogénio) responsáveis pela destruição do vaso e estroma envolvente^{3, 4, 7, 8}.

MATERIAL E MÉTODOS

Com base no ficheiro histológico da Clínica de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, seleccionámos e revimos os processos clínicos de 51 casos de vasculite leucocitoclásica, diagnosticados no período compreendido entre 1980 e 1991.

Foram registados a idade, sexo, antecedentes pessoais, morfologia e localização das lesões cutâneas observadas, sintomas sistémicos, alterações laboratoriais e tratamentos efectuados. A evolução da doença foi classificada como aguda ou crónica, conforme teve uma duração inferior ou superior a 3 meses e recidivante no caso de dois ou mais episódios.

RESULTADOS

Dos 51 doentes estudados, 33 eram mulheres (65%) e 18 homens (35%), todos de raça caucasóide, com idades variando entre 11 e 76 anos e uma média de 48 (50 nos homens e 47 nas mulheres) (Fig. 1).

O tipo morfológico de lesões cutâneas mais observado (Fig. 2 e 3) foi a púrpura palpável em 41 doentes (80%) e menos frequentemente, lesões eritemato-papulosas em 23 (45%), placas eritematosas e lesões vesículo-bolhosas

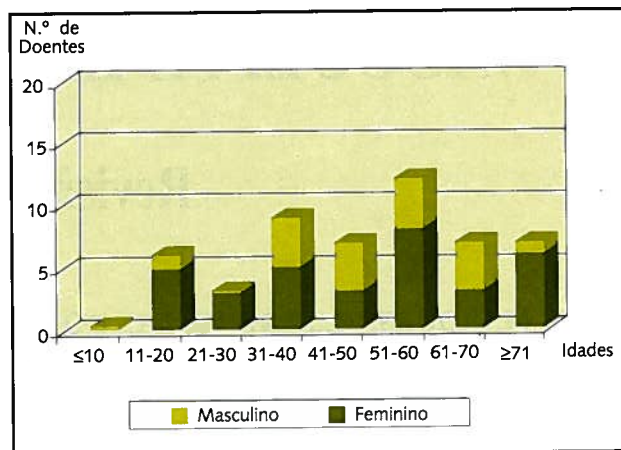


Fig. 1 – Vasculite leucocitoclásica: distribuição etária e por sexos



Fig. 2 – Púrpura palpável localizada às pernas

em 16 (31%), nódulos e necrose em 15 (29%) bem como outros tipos mais raros (Quadro 1).

Na maioria dos pacientes (78%) foi observada uma combinação de dois ou mais tipos de lesões. Nove doentes (18%) apresentaram isoladamente púrpura palpável.

As lesões cutâneas estavam localizadas nas regiões de declive em 37 pacientes (73%) e com distribuição generalizada em 14 (27%). Na quase totalidade (98%) estavam localizadas nas pernas; as coxas (65%), antebraços



Fig. 3 – Lesões vesiculo-bolhosas e ulceradas

Quadro 1 – Morfologia das lesões cutâneas

	N.º	%
Púrpura palpável	41	80
Pápulas eritematosas	23	45
Placas eritematosas	16	31
Lesões vesiculo-bolhosas	16	31
Nódulos	15	29
Necrose	15	29
Ulcerações	9	18
Pústulas	7	14
Máculas eritematosas	3	6
Lesões urticariformes	3	6
Lesões em alvo	3	6

(41%), braços (31%) e o tronco (29%) foram regiões igualmente atingidas.

Em 32 pacientes (63%) foi observada sintomatologia sistémica; dez (20%) referiam apenas sintomas cutâneos locais e em 9 (18%) as lesões cutâneas não se acompanharam de sintomas subjectivos. As manifestações gerais mais frequentes foram febre em 17 doentes, artralgias em 14, mal-estar geral em 8 e dores abdominais em 5 (Quadro 2). Localmente, os doentes referiam dor (31%), prurido (24%) e edema dos membros inferiores (16%).

Na maioria dos pacientes foram encontradas alterações nos exames laboratoriais (Quadro 3), principalmente ele-

Quadro 2 – Sintomatologia sistémica

	N.º	%
Febre	17	33
Artralgias	14	27
Mal estar	8	16
Dor abdominal	5	10
Tosse	4	8
Dispneia	4	8
Asténia	3	6
Náuseas	2	4
Vómitos	2	4
Anorexia	2	4
Diarreia	2	4
Hematúria mac.	2	4
Parestesias m. inf.	2	4
Melenas	1	2

Quadro 3 – Alterações laboratoriais

	N.º	%
V.S.	33 de 41	80
Proteinograma	11 de 17	65
Hemograma	18 de 43	42
S. urina II	9 de 29	31
Função hepática	9 de 33	27
Rx tórax	5 de 20	25
Crioglobulinas	5 de 10	50
E.C.G.	5 de 23	2
F. reumatóide	4 de 14	29
Complemento	4 de 16	25
F. renal (elevação da creatin.)	3 de 35	9
C.I.C.	2 de 9	22
Ag HBs	2 de 10	20
T.A.S.O.	2 de 19	11
I.F.D.	1 de 2	50
A.N.A.	0 de 14	0
Imunoglob: elevação da IgA	4 de 16	25
elevação da IgM	3 de 16	19
elevação da IgG	2 de 16	13

vação da velocidade de hemossedimentação (V.S.) em 80% dos doentes, alterações do hemograma (42%), sobretudo anemia de vários tipos (11 doentes) e leucocitose (8 doentes). Leucopenia, trombocitopenia e eosinofilia foram raramente observados. Em 65% dos pacientes foram detectadas alterações do proteinograma electroforético, principalmente aumento das γ -globulinas (41%), dois dos quais monoclonais, aumento das α_2 (29%) e β globulinas (18%) e hipoalbuminemia (35%). A análise sumária de urina foi anormal em 31% dos doentes (hematúria em 8, proteinúria em 3 e leucocitúria em um).

Em todos os doentes foi realizada biópsia cutânea, principalmente em lesões de púrpura palpável, para exame histopatológico (Fig. 4), tendo-se observado as alterações típicas de V. L., nomeadamente a presença de alterações dos pequenos vasos da derme superficial e/ou média, desde um discreto edema das células endoteliais e depósitos hialinos de fibrina em torno e principalmente dentro das paredes vasculares, até fenómenos de degenerescência e necrose fibri-

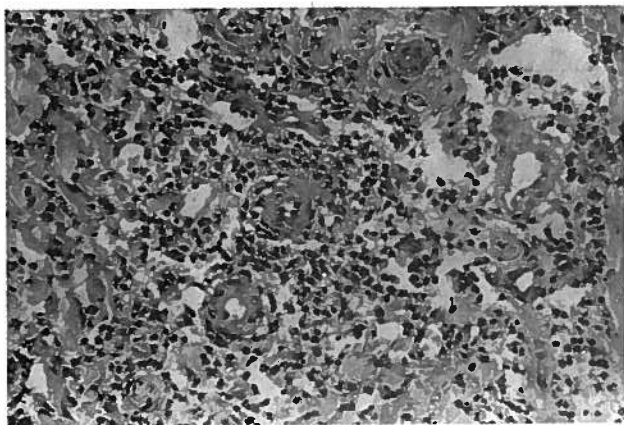


Fig. 4 – Necrose fibrinóide da parede dos vasos e infiltração de polinucleares neutrófilos com leucocitoclasia

nóide de intensidade variável. Obliteração do lúmen foi observado num caso por intensa tumefacção endotelial e em 5 por trombose vascular. Foi também constante a presença de um infiltrado inflamatório, predominantemente perivascular, por vezes permeando a parede dos vasos dérmicos, composto principalmente de polinucleares neutrófilos, com um componente linfomonocitário em metade dos casos e com muitos eosinófilos em 5. Carioclasia, de intensidade variável, foi observado em todos os casos e, em metade deles, extravasamento de glóbulos vermelhos, por vezes com hemorragia intensa. Em 6 lâminas foi observada uma pústula intraepidérmica de polinucleares neutrófilos, com alguns eosinófilos, atingindo a derme em 2 (vasculite pustulosa). Em 8 casos havia graus variáveis de necrose epidérmica. Por vezes, o intenso edema e/ou hemorragia da derme papilar resultou em descolamento dermo-epidérmico (8 casos).

Em mais de dois terços dos pacientes foram identificados um ou mais potenciais factores etiológicos e/ou doenças associadas (Quadro 4). Em 14 casos não foi encontrado qualquer antecedente relevante, tendo sido classificados de V.L. idiopática. Em 12 doentes (24%) a V.L. foi precedida pela administração de fármacos, em 3

Quadro 4 – Factores etiológicos e/ou doenças associadas

	N.º	%
Doenças coexistentes		
Neoplasias	3	6
Artrite reumatóide	2	4
Colite ulcerosa	1	2
Sínd. hipereosinofílico	1	2
Factores precipitantes		
Fármaco	12	24
Infeção + fármaco	16	31
Infeção	3	6
Indeterminados		
Sínd. Schönlein-Henoch	2	4
Idiopática	14	27

(6%) surgiu num contexto de doença infecciosa e em 16 (31%) após tratamento de infecções.

Os fármacos mais frequentemente implicados como factor desencadeante foram os anti-inflamatórios não esteróides, nomeadamente salicilados (ácido acetilsalicílico) em 4 doentes, derivados do indol (indometacina em 2 e acetametacina em um) e do ácido propiónico (naproxeno em 2) e sulfonamídico (nimesulide em 2). Outros fármacos frequentemente incriminados foram a amoxicilina, as tiazidas, a rifampicina, o cotrimoxazol, o fenobarbital, o atenolol e o etambutol (Quadro 5). Entre as infecções, destacam-se as das vias respiratórias superiores (9 casos), tuberculose pulmonar (2 casos) e otite média aguda (2 casos) (Quadro 6). Em 3 doentes a V.L. surgiu associada a neoplasias malignas (carcinoma da mama, leucemia mieloblástica aguda e tricolecemia).

Quadro 5 – Fármacos implicados como presumíveis factores etiológicos

A.I.N.E.	(11)	Tiazidas	(4)
Amoxicilina	(4)	Rifampicina	(3)
Etambutol	(2)	Cotrimoxazol	(2)
Fenobarbital	(2)	Atenolol	(2)
Dicloxacilina		Cefalosporina	
Pirazinamida		Isoniazida	
Penicilina		Clofazimina	
Sulfona		Clobazepam	
Flunitrazepam		Diazepam	
Carbon. lítio		Carbamazepina	
Propiltiouracilo		Glibenclamida	
Diltiazem		Metildopa	

Quadro 6 – Infecções presumivelmente implicadas como factor causal.

	N.º	%
Infecções vias resp. superiores	9	(18%)
Tuberculose pulmonar	2	(4%)
Otite média aguda	2	(4%)
Infecção urinária	1	(2%)
Hepatite B	1	(2%)
Encefalite	1	(2%)
Abcesso dentário	1	(2%)
Artrite séptica	1	(2%)
Lepra	1	(2%)

Na maioria dos casos foi efectuada terapêutica sistémica, quer isoladamente, quer em associação com tratamento local. Corticoterapia oral foi administrada em 31 pacientes (61%), na dose média de 35 mg/dia, sulfona na dose de 100 mg/dia em 3 (6%) (2 dos quais isoladamente) e colchicina nas doses de 0,5-1,5 mg/dia em 3 (6%) (apenas em um como único tratamento). A antibioterapia geral, dirigida a potenciais causas infecciosas foi utilizada em 7 doentes (14%) e anti-histamínicos orais em 2 (4%).

Tratamento tópico com dermatocorticóides foi efectuada em 14 pacientes (27%) e com antisépticos/antibióticos locais em 9 (18%). Dez doentes (20%) apenas fizeram repouso.

A doença teve uma evolução aguda, com remissão das lesões em menos de 3 meses em 49% dos casos, recidivante em 27% e crônica em 19%.

Foram identificados presumíveis factores etiológicos (principalmente fármacos e infecções) em 84% dos casos de evolução aguda, em 78% de evolução recidivante e em 60% de evolução crônica. Dos 16 doentes considerados idiopáticos, 7 tiveram uma evolução aguda, 7 recidivante e 2 crônica. Não observámos qualquer associação entre a morfologia das lesões e o tipo evolutivo da V. L..

DISCUSSÃO

Confirmando outras séries⁹⁻¹⁴, este estudo mostrou que a V.L. predomina entre a 4ª e a 6ª década de vida, podendo no entanto surgir em qualquer idade. Como Ekenstam et al⁹ e Ramsay et al¹⁴, verificámos um predomínio do sexo feminino. No entanto, outros autores encontraram predomínio do sexo masculino^{10,11}, ou idêntica incidência nos dois sexos¹².

Em todas as séries publicadas, a púrpura palpável foi a lesão cutânea mais frequentemente observada, o mesmo acontecendo nos nossos doentes. Placas eritematosas, nódulos e lesões vesículo-bolhosas foram por nós observados em quase um terço dos pacientes, enquanto Ekenstam et al⁹ apenas os refere em 6%. Na maioria dos casos (78%) foram encontrados dois ou mais tipos de lesões no mesmo doente, localizadas predominantemente às pernas e pés, ainda que em mais de um quarto dos casos a distribuição fosse generalizada.

O envolvimento sistémico é de 40-90% consoante as séries⁹ e foi observado em 63% dos nossos doentes, sendo a sintomatologia articular a mais frequente, o que está de acordo com a maioria das publicações anteriores^{9,10,12}. O atingimento renal, muito variável consoante as séries (Ekenstam et al 15%; Torrelo et al 55%; Mackel et al 42%)⁹⁻¹¹, foi por nós observado em cerca de um terço dos casos, manifestando-se principalmente por hematúria. O envolvimento pulmonar e digestivo foi inferior ao encontrado por outros autores¹⁰. Apenas dois dos nossos pacientes referiam sintomatologia neurológica periférica (parestesias dos membros inferiores).

Clinicamente, o diagnóstico de V.L. foi formulado em 1º lugar em 22 doentes (43%) e o de vasculite em 18 (35%). Síndrome de Sweet (2 casos), eritema polimorfo, eritema nodoso, toxidermia, urticária, pustulose exantemática aguda, lupus eritematoso, poliarterite nodosa, púrpura e leucemides foram outros diagnósticos evocados, devido ao grande polimorfismo das manifestações cutâneas da afecção. Assim, em mais de metade dos casos, o diagnóstico de certeza de V.L. só pôde ser feito após exame histológico, realizado em todos os nossos doentes, tendo sido observados ao nível dos pequenos vasos da derme superficial ou média a associação de graus variados de necrose fibrinóide das paredes vasculares, ocasionalmente com trombos intra-luminais, um infiltrado perivascular predominantemente de polinucleares (PN) neutrófilos e leucocitoclasia. Frequentemente foi observado extravasamento de eritrócitos, principalmente nas formas agudas de V.L.. Pústulas intra-epidérmicas (e por

vezes dérmicas) de neutrófilos, foram ocasionalmente observadas, quer nas formas agudas quer nas crônicas. Pelo contrário, necrose epidérmica e descolamento dermo-epidérmico (com formação de lesões erosivas e vesículo-bolhosas) apenas foram vistos nas formas de evolução aguda de V.L..

O diagnóstico diferencial das doenças com as quais a V.L. se pode confundir clinicamente é sempre histológico^{1,2,4,5,15}: o síndrome de Sweet é caracterizado por uma banda de edema sub-epidérmica sobre um infiltrado denso de PN neutrófilos, por vezes com leucocitoclasia, mas sem vasculite.

O eritema polimorfo caracteriza-se por graus variáveis de necrose epidérmica, por vezes com necrose celular individual (corpos de Civatte), edema da derme superficial que pode levar a descolamento dermo-epidérmico e infiltrado mononuclear perivascular. Ocasionalmente há extravasamento de eritrócitos, mas sem vasculite. As toxidermias poderão ter um quadro histológico sobreponível.

No eritema nodoso, as alterações são dermo-hipodérmicas e consistem numa infiltração perivascular e septal, predominantemente linfo-histiocitária com raros neutrófilos na fase aguda e histiocitária com células gigantes na fase crônica.

Não é possível fazer o diagnóstico de poliarterite nodosa (PAN) sistémica por biópsia de pele (ou músculo), pois esta habitualmente mostra apenas uma V.L.. Pelo contrário, os nódulos da PAN cutânea benigna mostram o mesmo quadro histológico das lesões viscerais de PAN sistémica, isto é, uma panarterite que se traduz por degenerescência fibrinóide das artérias de pequeno e médio calibre, destruição das lamelas elásticas interna e externa e infiltração de PN neutrófilos com tendência à leucocitoclasia.

Mais tardiamente ocorre oclusão arterial por proliferação da íntima e trombose.

As lesões purpúricas das meningococémias podem mostrar histologicamente uma V.L. com áreas de hemorragia e trombos compostos por neutrófilos, plaquetas e fibrina nos vasos da derme, onde podem geralmente ser observados diplococos gram negativos. As púrpuras trombocitopénicas são excluídas por contagem plaquetar.

Na tromboflebite migratória superficial é observado um infiltrado inflamatório que permeia as paredes de uma grande veia entre a derme e a hipoderme.

A angeíte granulomatosa de Churg e Strauss é dominada clinicamente por asma grave, infiltrados pulmonares e hipereosinofilia e histologicamente por uma V.L. com numerosos eosinófilos e granulomas peri e extra-vasculares. A granulomatose de Wegener associa granulomas necrosantes linfo-plasmocitários e de células gigantes e uma vasculite necrosante (leucocitoclásica), predominantemente nas vias aéreas superiores e pulmões e só em 25% dos casos na pele.

A anomalia laboratorial mais frequentemente encontrada nos nossos doentes foi a elevação da V.S. (80%), seguida de alterações do proteinograma electroforético (65%) (principalmente aumento policlonal das gama-globulinas), do hemograma (43%) (principalmente anemia e leucocitose) e do sedimento urinário (31%) (mais frequentemente hematúria), o que está de acordo com outras séries^{6,9-11}.

Em relação às alterações imunológicas, de referir a presença de crioglobulinemia em 50% dos doentes testados, valor este que é mais elevado que os obtidos noutras séries (0-33%)^{9-11,13}. As crioglobulinemias associadas à V.L. são predominantemente do tipo misto (tipo II e III), afectam maioritariamente as mulheres¹³ e, segundo alguns autores, são um factor que contribui para a perpetuação do processo inflamatório⁷.

Complexos imunes circulantes foram detectados em 72% dos doentes na série de Mackel et al¹¹, o qual sugere que o seu nível se correlaciona com a severidade da afecção. No entanto, tal como Torrelo et al¹⁰, apenas verificámos a presença de C.I.C. em 22% dos doentes testados.

Hipocomplementemia foi detectada em 25% dos 16 doentes em que foi pesquisada, o que está dentro dos valores observados em outras séries⁹⁻¹¹, sendo mais frequente nos casos de V.L. associados a doenças sistémicas¹¹.

A imunofluorescência directa (I.F.D.) das lesões cutâneas foi positiva em um dos dois casos em que foi realizada. No entanto, noutras séries obteve-se positividade em mais de 90% dos casos, mais frequentemente e por ordem decrescente para C3, fibrina e IgM, sob a forma de depósitos granuloses nas paredes dos vasos, principalmente em lesões iniciais com menos de 24 horas^{10,11,16}. O depósito isolado ou predominante de IgA é característico de púrpura de Henoch-Schönlein^{17,18}. A positividade da I.F.D. não se correlaciona nem com a presença de C.I.C.¹¹ nem com a severidade da V.L.¹⁹.

As técnicas usadas para evidenciar os antigénios, quer dos C.I.C. quer depositados, têm-se revelado decepcionantes, excepto em alguns casos associados a artrite reumatóide, lupus eritematoso ou hepatite B^{20,21}. Isto poderá dever-se quer à insuficiência das técnicas, quer porque os antigénios ou são rapidamente degradados no momento da reacção de hipersensibilidade, ou iniciam uma amplificação da resposta imune sob a forma de rede idiotipo-anti-idiotipo, isto é, o antigénio pode rapidamente ser substituído por um anticorpo anti-idiotipo, mimetizando exactamente a sua acção patogénica (idiotipo é o conjunto dos determinantes antigénicos (epitopes) específicos de cada anticorpo)^{3,22}.

Nas diferentes séries, a frequência de V.L. associadas a presumíveis factores etiológicos varia entre 39 e 72%⁶, sendo na nossa série de 73%. Fármacos, principalmente administrados no tratamento de doenças infecciosas, foram os agentes causais mais frequentemente encontrados (55%). Devido à polimedicação e à concomitância de patologia infecciosa é, na maioria dos doentes, difícil determinar qual o factor desencadeante, pelo que o diagnóstico etiológico é quase sempre de presunção e estabelecido mediante critérios cronológicos¹⁰. O melhor argumento de suspeição é a recidiva das lesões após a retoma de um medicamento. O seu desaparecimento após paragem do tratamento não constitui argumento convincente²². Na nossa série, os fármacos que mais frequentemente foram identificados como presumíveis agentes etiológicos, foram os anti-inflamatórios não esteróides, tiazidas, amoxicilina, cotrimoxazol, rifampicina, etambutol, fenobarbital e atenolol.

A associação a infecções, predominantemente das vias aéreas superiores, foi observada em 37% dos nossos doentes. Os agentes infecciosos mais frequentemente implica-

dos são o vírus da hepatite B, *Streptococcus haemolyticus* do grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*¹⁵. Nos últimos anos, têm sido descritos vários casos de V.L. em doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (H.I.V.), quer assintomáticos, quer com infecções oportunistas, formulando-se a hipótese da implicação etiológica do referido vírus no desenvolvimento da vasculite²³⁻²⁵. Nestes doentes H.I.V.-seropositivos, é por vezes observada acentuação folicular da púrpura palpável²⁶. Outros agentes virusais (Herpesvirus simplex, Epstein-Barr, rubéola, parvovirus, influenza, varicela-zona, enterovirus, citomegalovirus), bacterianos (Brucela, Yersinia, *Staphylococcus epidermidis*, gonococo) entre outros (Toxoplasma, Mycoplasma, Rickettsias, Chlamydia, Candida albicans), têm sido descritos como agentes etiológicos^{6,22}. No entanto, a descoberta de um foco infeccioso cujo tratamento é seguido de cura da vasculite, não deverá por si só constituir prova de imputabilidade, dada a frequência de focos infecciosos na população em geral e a possibilidade de remissão espontânea da V.L.²².

Têm sido descritas associações da V.L. a neoplasias (como em 6% dos nossos doentes), principalmente hematológicas (tricoleucemia, leucemia linfóide crónica, leucemia linfoblástica aguda) e, menos frequentemente, doença de Hodgkin, linfomas não hodgkinianos, linfadenopatia angioimunoblástica e linfomas T cutâneos, com uma frequência de 0-12% consoante as séries^{6,9,10,19,27-30}.

Doenças do colagénio e/ou de componente auto-imune foram pouco frequentes (2 doentes com artrite reumatóide e 1 com colite ulcerosa) na nossa série, apesar de na literatura estarem associadas à V.L. em 10-20% dos casos^{9,10}.

A associação artrite reumatóide-V.L. (4% dos nossos doentes) é observada em 5-20% nas diferentes séries^{6,9,22}, surge habitualmente nos pacientes cuja evolução é crónica e intensa³¹, associando nódulos sub-cutâneos, ulcerações cutâneas e altos títulos de factor reumatóide⁵. Histologicamente, são raramente observadas nos nódulos reumatóides imagens de V.L. ao lado de granulomas em palissada³².

A vasculite lúpica pode igualmente ser do tipo leucocitoclástico e manifestar-se por púrpura peteiquial, pequenas ulcerações das faces de extensão dos membros e extremidades e lesões urticariformes²². Na literatura, lesões de vasculite têm sido descritas em 20-70% dos casos de lupus eritematoso sistémico (L.E.S.), sem indicação das suas características clínicas e/ou histológicas³³. Outros autores encontram um L.E.S. em apenas 2-4% dos casos de V.L. histologicamente confirmada^{9,10}. Nenhum dos nossos doentes tinha critérios para L.E.S.

De igual modo, o síndrome de Sjögren ou o síndrome Overlap sind. Sjögren-lupus eritematoso com anticorpos anti-Ro³⁴, púrpura hipergamaglobulinémica de Waldenström, crioglobulinemia mista essencial¹² e mieloma múltiplo³⁵, podem ser responsáveis por V.L.. Entre outras possíveis etiologias, destaca-se um caso surgido 3 dias após a realização de testes epicutâneos às Frullanias num doente sensibilizado, o que sublinha a possível imbricação dos diferentes tipos de resposta imune (tipos III e IV)³⁶. Foram descritos casos de V. L. associadas à ingestão de aditivos alimentares (corantes azo, tartrazina)^{37,38}.

Em 27% dos nossos doentes não foi possível detectar qualquer factor etiológico e dois foram diagnosticados como síndrome de Shönlein-Henoch, totalizando 16 casos (31%) de causa indeterminada ou idiopáticos, os quais, nas séries anteriormente publicadas representam 40-80% das V.L.^{5,6,9,10,22}. Outras entidades clínicas de etiologia pouco esclarecida como a vasculite urticariana³⁹, eritema elevatum diutinum, vasculite nodular, vasculite livedóide, deficiência hereditária de C2, edema agudo hemorrágico do lactente⁴⁰, síndrome de Schnitzler (urticária crónica + macroglobulinemia)⁴¹, papulose linfomatóide⁴² e mesmo a pemfiose⁴³ ou a urticária crónica idiopática⁴⁴ podem associar alterações histológicas de V.L..

De um modo geral, quando a V.L. está associada a medicamentos ou doenças conhecidas, a sua suspensão ou tratamento leva à remissão das lesões cutâneas¹⁵. No entanto, a ausência de um factor etiológico detectável não prejudica as possibilidades de cura da V.L. a curto ou a médio prazo, pois raramente o tratamento é específico, dado ser difícil a identificação do presumível agente responsável. Assim, o tratamento é essencialmente sintomático, recorrendo-se à corticoterapia sistémica, sulfona⁴⁵, colchicina⁴⁶ (como em 73% dos nossos doentes) ou, nos casos mais graves, aos imunossuppressores, principalmente à ciclofosfamida e azatioprina^{15,22,27}. Um quarto dos nossos doentes fizeram apenas repouso (e/ou tratamento tópico) o qual, só por si, parece diminuir a incidência das lesões cutâneas, o mesmo não acontecendo com as lesões renais de que depende o prognóstico²². Os anti-histamínicos H1, utilizados no alívio sintomático das lesões cutâneas, parecem prevenir a deposição tecidual dos C.I.C.⁵.

Na maioria dos casos a V.L. teve uma evolução aguda. Observámos uma evolução recidivante (27%) superior à de outras séries^{9,10}, a qual parece estar mais frequentemente associada a presumíveis factores desencadeantes¹⁰. Ekens-tam et al⁹ referem que a púrpura palpável é mais frequente na V.L. de curso agudo e, com raras excepções, tem um bom prognóstico, enquanto que na evolução crónica predominam as lesões urticariformes. Nos nossos doentes, a morfologia e topografia das lesões cutâneas não pôde ser relacionada quer com o tipo evolutivo, quer com a presença ou ausência de envolvimento sistémico ou de presumíveis factores etiológicos. No entanto, sintomas digestivos, pulmonares, neurológicos e alguma sintomatologia geral (febre, mal estar geral), apenas se verificaram em doentes cuja V. L. teve uma evolução aguda ou recidivante.

Independentemente do tipo evolutivo, os fármacos quer isolados, quer associados a doenças infecciosas, foram os factores etiológicos mais frequentemente incriminados. Por outro lado, nos casos considerados idiopáticos, a evolução foi predominantemente aguda ou recidivante.

Apesar do elevado número de doentes com manifestações sistémicas, quer clínicas quer laboratoriais, e independentemente do tipo evolutivo, o prognóstico foi em geral bom e dependeu principalmente de eventual doença associada e não tanto do envolvimento sistémico que, apesar de frequente foi relativamente benigno. No entanto, dado o grande polimorfismo lesional, a V.L. pode manifestar-se desde simples lesões cutâneas isoladas até formas sistémicas multiviscerais com risco para a vida,

sendo particularmente de temer o desenvolvimento de nefropatia, pelo que são necessários doseamentos seriados de creatinina plasmática e do sedimento urinário. A biópsia renal pode ajudar na avaliação da extensão do envolvimento renal e da necessidade de corticosteróides e imunossuppressores²².

Tendo em conta os prováveis factores etiológicos e o envolvimento sistémico mais frequentemente observados, e para além de uma cuidadosa anamnese e exame físico completo, propomos a seguinte avaliação laboratorial, a realizar sempre que possível, em todos os doentes com V.L.:

- Hemograma com leucograma e plaquetas
- Velocidade de hemossedimentação
- Bioquímica sanguínea (glicemia, função hepática e renal)
- Sumária de urina II
- Proteinograma electroforético
- Rx do torax
- Avaliação imunológica (C.I.C.; crioglobulinas; anticorpos (ac.) anti-nucleares; factor reumatóide; imunoglobulinas; complemento total e fracções) - Ac. e anti-génio HBs, c, e; Ac. anti-estreptolisina O
- Culturas de bactérias, fungos ou micobactérias de eventuais focos infecciosos.

Devido à sua previsível baixa rentabilidade, é nossa opinião que, exames imagiológicos (ecografia, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética nuclear), radioisotópicos, serológicos (serodiagnóstico para ricketzias, yersínia, clamídia, adenovírus, citomegalovírus, etc) ou invasivos (biópsia medular ou renal), entre outros mais ou menos complicados e onerosos, embora possam aumentar a identificação de factores associados às V.L., apenas deverão ser propostos se o contexto clínico ou alterações dos exames subsidiários mais simples, a realizar sistematicamente, indiciem patologias para as quais o médico deve orientar o seu estudo.

Sendo o dermatologista o primeiro e muitas vezes o único médico a observar e tratar o doente com V.L., é importante que a sua abordagem obedeça a um protocolo de avaliação clínico-laboratorial previamente definido, de modo a reconhecer possíveis factores etiológicos e/ou doenças associadas, determinar o grau de envolvimento sistémico e, eventualmente, sempre que as alterações viscerais o justificarem, requisitar a colaboração de outras especialidades.

BIBLIOGRAFIA

1. DEGOS R: Purpuras. Têlangiectasies. Capillarites. In: Degos R., ed. Dermatologie. Vol. 1. Paris: Flammarion. 1981; 61-88b
2. LEVER WF, SCHAUMBURG-LEVER G: Histopathology of the skin. 7 th ed. Filadelfia: Lippincot J B Co. 1991; 170-172
3. CLAUDY AL: Vascularites leucocytaires: Nouveaux concepts physiopathologiques. Ann Dermatol Venereol 1990; 117: 419-422
4. FAUCI AS, HAYNES BF, KATZ P: The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1978; 89 : 660-676
5. SOTER N A, WOLFF S M: Necrotizing vasculitis. In: Fitzpatrick T B; Eisen AZ; Wolf K; et al, eds. Dermatology in General Medicine. Vol 1, 3 th. ed. New York: Mc Graw Will 1987; 1300-1312
6. BONNEFOY M, Claudy A L: Étude prospective de facteurs associés aux vascularites leucocytoclasiques. Ann Dermatol Venereol, 1988; 115: 27-32
7. Tosca N, STRATIGOS J D: Possible pathogenic mechanisms in allergic cutaneous vasculitis Int Dermatol 1988; 27 : 291-296

8. YANCEY KB, LAWLEY TJ: Circulating immune complexes: Their immunochemistry, biology, and detection in selected dermatologic and systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 711-731
9. EKENSTAM E, CALLEN J P: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984; 120: 484-489
10. TORRELO A, BOIXEDA J P, ESPAÑA A, MEDINA S, SUAREZ J, HARTO A, LEDO A: Vasculitis leucocitoclástica. Estudio de 58 casos. *Actas Dermo-Sif* 1990; 81: 432-436
11. MACKEL S E, JORDON R E: Leukocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complex disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 296-301
12. SANCHEZ N P, VAN HALE H M, SU W P P: Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 1985; 121: 220-224
13. DIAZ R M D, BAUZA F M, OLASOLO P J, SEBASTIAN F V, DIEZ L I: Vasculitis leucocitoclástica idiopática asociada a crioglobulinemia. Aportación de 25 casos. *Actas dermo-Sif* 1988; 79: 291-298
14. RAMSAY C, FRY L: Allergic vasculitis: Clinical and histological features and incidence of renal involvement. *Br J Dermatol* 1969; 81: 96-102.
15. RYAN T J: Cutaneous vasculitis. In: Rook A, Wilkinson D, Ebling J, eds. *Textbook of Dermatology*. Vol 3, 5 th. ed. Oxford, London: Blackwell Scientific Publications 1992; 1893-1961
16. CREAM J J, BRYCESON A D M, RYDER G: Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man *Br J Dermatol* 1971; 84: 106-109
17. BOIXEDA J P, TORRELO A, ALLEGUE F, ROCAMORA A, SUAREZ J, LEDO A: Síndrome de Schönlein-Henoch del adulto. *Actas Dermo-Sif* 1990; 81: 319-322
18. PIETTE W W, STONE M S: A cutaneous sign of IgA-associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schönlein purpura). *Arch Dermatol* 1989; 125: 53-56
19. SCHOETER A L, COPEMAN P W M, JORDON R E, SAMS W M, WINKELMANN R K: Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. *Arch Dermatol* 1971; 104: 254-259
20. DAMBUYANT C, THIVOLET J: Antigenic similarities within circulating immune complexes in patients suffering from cutaneous vasculitis. *Dermatologica* 1981; 162: 429-437
21. DAMBUYANT C, THIVOLET J, CLAUDY A: Déterminants antigéniques des complexes immuns: Parenté et hétérogénéité de leur distribution dans les vascularites cutanées. *Ann Dermatol Venerol*, 1980; 107: 525-529
22. SAVEL P H, PERROUD A M, LEVY-KLOTZ B, MOREL P: Vasculite leucocytoclasique et lymphocytaire des petits vaisseaux cutanés. *Ann Dermatol Venerol* 1982; 109: 503-512
23. CHREN M M, SILVERMAN R A, SORENSEN R U, ELMETS C A: Leukocytoclastic vasculitis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1161-1164
24. SOTOS C H, HERMOSA M R G, CAPDEVILA E F: Vasculitis leucocitoclástica en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermo-Sif* 1990; 81: 673-676
25. MASCARO J M, FERNANDEZ-SOLA J, PEDROL E, PALLARES L, COCA A, URBANO-MARQUEZ A: Vasculitis leucocitoclástica asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana: descripción de dos casos. *Med Cut I L A*, 1991; XIX: 279-282
26. WEIMER C E; SAHN E E: Follicular accentuation of leukocytoclastic vasculitis in a HIV-seropositive man. Report of a case and review of the literature. *J. Am. Acad Dermatol* 1991; 24: 898-902
27. SAMS W M, HILL C: Necrotizing vasculitis. *J Am Acad. Dermatol* 1980; 3 : 1-13
28. NEVIN M, ARMUS S, WOLFF M, BISACCIA E: Cutaneous T-cell lymphoma in association with leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 1991; 30 : 443-444
29. TORNE J, SORIANO J C, CAMARASA J G: Eosinofilia y células cebadas en los síndromes mielodisplásicos asociado al signo de Leser-Trélat y vasculitis leucocitoclástica. *Actas Dermo-Sif* 1987; 78: 307-308
- 30-SAMS W M JR, HARVILLE D D, WINKELMANN R K: Necrotizing vasculitis associated with lethal reticuloendothelial diseases. *Br J Dermatol* 1968; 80: 555-560
31. JORIZZO J L, DANIELS J C: Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 : 439-457
32. SMITH M L, JORIZZO J L, SEMBLE E, ARRINGTON J H, WHITE W L: Rheumatoid papules: Lesions showing features of vasculitis and palisading granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 348-352
33. MARTIN P P, SANTIAGO A M, AMOROS J I, SEBASTIAN F V, DIEZ L I: Lupus eritematoso sistémico y vasculitis necrotizante leucocitoclástica. *Actas Dermo-Sif* 1990; 81: 863-865
34. ESTEBARANZ J L L, PABLO P, QUINTANA I, ZARCO C, GIL R, DIEZ L I: Síndrome Overlap Sd. de Sjögren-Lupus eritematoso con Ac. anti-Ro y vasculitis leucocitoclástica. *Actas Dermo-Sif* 1991; 82: 811-816
35. KOIS J M, SEXTON F M, LOOKINGBILL D P: Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 69-74
36. FAURE M, DAMBUYANT C, CHABEAU G, SOUTEYRAND P, THIVOLET J: Immune complexe vasculitis (Gougerot disease) and contact dermatitis to frullanias. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 320-325
37. MICHAËLSSON G, PETTERSSON L, JUHLIN L: Purpura caused by food and drug additives. *Arch Dermatol* 1974; 109: 49-55
38. VEIEN N K, KROGDAHL A: Cutaneous vasculitis induced by food additives. *Acta Derm Venerol (Stockh.)* 1991; 71 : 73-74
39. BERG R E, KANTOR G R, BERGFELD W F: Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol* 1988; 27: 468-472
40. LOPEZ M G, GARCIA-NIETO A V, LOPEZ-BARRANTES V, MEDIANO I G, ZAMBRANO A Z: Edema agudo hemorrágico del lactante. *Actas Dermo-Sif* 1991; 82: 648-652
41. JANIER M, BONVALET D, BLANC M F, LEMARCHAND F, CAVELIER B, RIBRIOUX A, AGUENIER B, CIVATTE J: Chronic urticaria and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): Report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 206-211
42. GOMEZ-CORONADO P S, ROMERO P O, LLORENTE C P, SEBASTIAN F V, DIEZ L I: Papulosis linfomatoide con vasculitis necrotizante de pequeños y medianos vasos. *Actas Dermo-Sif* 1989; 80: 825-828
43. KLAPMAN M H, JOHNSTON W H: Localized recurrent postoperative pernio associated with leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24 : 811-813
44. PETEIRO C, TORIBIO J: Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 528-533
45. FREDENBERG M F, MALKINSON F D: Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 772-778
46. HAZEN P G, MICHEL B: Management of necrotizing vasculitis with colchicine. Improvement in patients with cutaneous lesions and Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1303-1306