

# MONONEUROPATIA MÚLTIPLA POR VASCULITE LIVEDOIDE: RELATO DE CASO

## AUTORES

**BERTEQUINI, Caroline**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**POZO, Marina M.**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

## RESUMO

A Mononeuropatia Múltipla por vasculite livedoide é uma doença caracterizada por várias lesões nervosas isoladas em diferentes áreas, tendo como etiologia uma dermatose crônica oclusiva dos vasos sanguíneos da derme, levando a lesão isquêmica de nervos periféricos. Desse modo, pode manifestar-se com distúrbios sensitivos e motores progressivos nas regiões acometidas. A dor é um sintoma frequente, geralmente com dor neuropática na área de perda sensitiva e dor profunda no membro afetado. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e alterações características observadas na biópsia. O estudo descrito tem como objetivo central relatar o caso de uma paciente portadora dessa patologia rara para auxiliar no reconhecimento da mesma, bem como no tratamento.

## PALAVRAS - CHAVE

**Palavras chave:** Mononeuropatia múltipla; vasculite livedoide; lesão isquêmica.

## **ABSTRACT**

Multiple mononeuropathy due to livedoid vasculitis is a disease characterized by several isolated damage nerves in different areas, having a chronic dermatosis of the blood vessels of the dermis, leading to an ischemic lesion of the peripheral nerves. In this way, it can manifest itself with sensorial and progressive motor disturbances in the affected regions. Pain is a frequent symptom, usually with neuropathy in the area of sensory loss and deep pain in the affected member. The diagnosis is based on clinical condition and the characteristics observed in the biopsy. The study described has the central objective of reporting the case of a patient with this rare pathology to assist in recognition of it, as well as in the treatment.

**Key Words:** Multiple mononeuropathy; livedoid vasculitis; ischemic lesion.

## **1. INTRODUÇÃO**

A prevalência estimada das neuropatias periféricas é de cerca de 2% na população geral, e em adultos com mais de 55 anos pode atingir 8%, de acordo com Kraychete e Sakata, 2011. A Mononeuropatia Múltipla ou Mononeuropatia Multifocal está incluída neste grupo de doenças, e é caracterizada pela disfunção simultânea de dois ou mais nervos periféricos em regiões separadas do corpo, podendo ter como causas isquemia, lesão traumática, compressão, doenças do tecido conjuntivo, entre outras afecções. Como são inúmeras as causas de neuropatias, a avaliação e o diagnóstico tornam-se difíceis, sendo importante, pois, conhecer a etiologia e os mecanismos envolvidos para auxiliar no diagnóstico e no tratamento adequado da dor. (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

A origem da patologia é uma vasculite de caráter pauci- inflamatório ou não-inflamatório, na qual ocorre a oclusão de vasos sanguíneos da derme. Segundo Criado et al., 2011, o quadro tem como características a presença de lesões maculosas ou papulosas, eritemato-purpúricas nas pernas, especialmente nos tornozelos e pés, as quais promovem ulcerações intensamente dolorosas, que originam cicatrizes atróficas esbranquiçadas, denominadas “atrofia branca”. (CRIADO, et al., 2011).

De acordo com Iserentant, Bouquiaux e Deprez, 2005, as neuropatias vasculíticas requerem diagnóstico e terapia precoces, pois seu prognóstico é potencialmente grave. Alguns achados sugerem a presença de uma neuropatia vasculítica como a mononeuropatia múltipla dolorosa com um curso agudo / subagudo, sinais e sintomas de envolvimento multissistêmico (artrite, asma, envolvimento renal e cutâneo) e evidência biológica de uma síndrome inflamatória. Dois terços dos pacientes adquirem uma neuropatia periférica em decorrência da vasculite necrosante, com ausência de síndrome inflamatória biológica. Os demais apresentam uma polineuropatia em virtude da afecção vascular. Uma biópsia muscular e nervosa combinada geralmente demonstrará o processo vasculítico. (ISERENTANT; BOUQUIAUX; DEPREZ, 2005).

## **2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

A Mononeuropatia Múltipla por vasculite livedoide é uma patologia incomum havendo pouco conhecimento dos profissionais a seu respeito, o que dificulta seu diagnóstico.

Do mesmo modo, o espectro complexo de manifestações clínicas sobrepostas também contribui para tornar o reconhecimento da patologia ainda mais difícil.

Logo, torna-se relevante conhecer melhor a fisiopatologia do quadro em questão para o diagnóstico e, portanto, tratamento desta, visto que pode levar a lesões em nervos periféricos que levam a grande morbidade quando a conduta não for precoce e adequada.

### **3. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO INICIAL**

As mononeuropatias são neuropatias periféricas caracterizadas por alteração motora ou sensitiva assimétrica ou simétrica comprometendo um ou vários troncos nervosos. Quando a lesão do gânglio raquidiano posterior compromete fibras mielinizadas grossas, a neuropatia é normalmente assimétrica, caracterizada por ataxia proprioceptiva, tremor de extremidades e arreflexia. (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

Longo et al., 2013, relataram que a mononeuropatia múltipla é o envolvimento de múltiplos nervos periféricos individuais, podendo ser chamada de mononeurite múltipla quando a causa é um distúrbio inflamatório. Nesse caso, os pacientes apresentam parestesias ou hiperestésias.

O acometimento do sistema nervoso periférico ocorre por áreas de isquemia multifocal decorrentes da deposição de fibrina e trombina nos *vasa nervorum* (CRIADO, et al., 2011), resultando em estreitamento luminal e, conseqüentemente, lesão isquêmica destes (LUBANA et al., 2015). Essa condição é designada neuropatia periférica vasculítica não sistêmica, desordem incomum definida primeiramente por Dyck et al. em 1987. (DYCK , et al., 1987).

Segundo Bougea et al., 2015, as vasculites são caracterizadas por infiltração de células inflamatórias e necrose das paredes dos vasos sanguíneos. Elas podem ser primárias, envolvendo vasos grandes, médios e pequenos, ou secundárias, associados a doenças infecciosas, malignas e de tecido conjuntivo. (BOUGEA, et al., 2015).

A vasculopatia livedoide (VL), ou vasculite livedóide, por sua vez, é uma doença vascular hialinizante na qual ocorre trombose e ulceração das extremidades inferiores. A VL pode evoluir para o quadro dermatológico denominado atrofia branca (AB), o qual possui envolvimento vascular hialinizante segmentar de vasos sanguíneos da derme espessados, com trombose focal sem poeira nuclear. A patogênese está relacionada à insuficiência venosa crônica, envolvendo hialinização, trombose, e vasculite não leucocitoclástica. (SCHEINFELD, 2017).

Em 1998, Papi et al. observaram que a ativação de plaquetas e linfócitos estava presente na vasculopatia livedoide, entretanto, os níveis de mediadores inflamatórios encontraram-se no intervalo de referência, visto que é uma condição pauci-inflamatória. Notaram também o aumento da expressão de P- selectina plaquetária. (PAPI, et al., 1998).

Na Mononeuropatia Múltipla é indicado tratamento imunossupressor da doença subjacente (em geral glicocorticoides e ciclofosfamida), bem como obter o diagnóstico tecidual de vasculite antes de iniciar o tratamento. Uma biópsia positiva ajuda a justificar a manutenção de um tratamento a longo prazo com imunossupressores, e a confirmação patológica é difícil após o início do tratamento. (LONGO, et al., 2013).

### **4. METODOLOGIA**

Foi realizado um estudo retrospectivo, transversal, baseado em dados de prontuário da clínica médica da Dra Marina Mamede Pozo, localizada na rua Celso Spinola Castro, 460, sala 3, em São José do Rio Preto.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e a aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos, São José do Rio Preto, São Paulo, foram utilizados dados de prontuário e exames laboratoriais e de imagem realizados. Houve um encontro posterior entre paciente e os pesquisadores para complementação de história clínica. Nenhum exame adicional foi realizado.

Este trabalho foi subsidiado integralmente pelo pesquisador encarregado pelo projeto, sem a utilização de recursos complementares.

## 5. RELATO DE CASO

Paciente L.A.C.V., sexo feminino, 64 anos de idade, branca, casada, aposentada, admitida em clínica particular de São José do Rio Preto, São Paulo, no ano de 2016, com queixa de prurido e dormência nas mãos e nos pés em padrão “bota e luva”. Após dois meses da admissão, evoluiu com lesões cutâneas dolorosas (Figuras 1 e 2) também em padrão “bota e luva” (Figura 3) que pioravam com o frio. Durante dois anos, foi internada oito vezes devido dor contínua, intensa e simétrica nos MMSS e MMII, obtendo melhora da dor somente com morfina. Neste mesmo período, as lesões cutâneas evoluíram para úlceras necróticas com crostas formadas por tecido de granulação (Figura 4), com cicatrização lenta.



**Figura 1 – Lesões cutâneas em membros superiores.**



**Figura 2 – Lesões cutâneas em membros inferiores.**



**Figura 3 - Lesões cutâneas em padrão de “bota curta”.**



**Figura 4 – Lesões ulcerosas com crostas em membros inferiores.**

Relata ser portadora de doença do refluxo gastroesofágico, que progrediu para um esôfago de barret, bem como desenvolveu um quadro ansioso nos últimos dois anos. Nega HAS, DM, dislipidemia, varizes, doenças cardíacas e alérgicas. Nega cirurgias prévias. Relata que não possui nenhum familiar com quadro clínico semelhante.

Quanto a medicação, paciente faz uso via oral de Venlaxin de 150 mg 2cp/dia, Pamelor de 75 mg 1 cp a noite, Prebical de 75 mg de 12/12 horas, e em casos de dor forte faz uso de Tramadol de 50 mg 1 cp de 8/8 horas. Apresentou melhora das lesões após a associação de vasodilatadores e ácido acetilsalicílico. Após 3 meses de tratamento, houve melhora também da hiperalgesia. Durante as internações, a prescrição foi de Alprostadil (Prostvasin) com Ciclofosfamida, Prednisona e Pentoxifilina. Posteriormente, foi utilizado o Metrotexate e, por último, a Azatioprina, que apresentou melhor resposta.

Em 2017, foram realizados vários exames para investigação do caso. No exame anatomopatológico verificou-se fragmento de pele apresentando leve acantose irregular e foco de ulceração da epiderme. Nas margens do fragmento, nota-se vasculopatia caracterizada por fibrina no interior e na parede dos vasos. Circunscrevendo os mesmos, vê-se infiltrado linfocitário. O diagnóstico da biópsia de lesão de pele da perna é de Vasculite Livedóide “atrofia branca”. O exame de ENMG (Eletroneuromiografia) demonstra moderada a acentuada polineuropatia periférica axonal crônica, sensitivo-motora, acometendo membros superiores e inferiores, de predomínio distal; com moderada a total degeneração distal das fibras nervosas sensitivas e moderada a acentuada degeneração distal de fibras motoras. Uma afecção crônica radicular lombar proximal, acometendo território de inervação das raízes L4 e L5 à direita, com leve degeneração de fibras nervosas motoras e sinais de reinervação crônica.

Ao ensaio imunoenzimático, verificou-se anticorpos anti-beta-2-glicoproteína I (IgM e IgG) não reagentes (inferior a 20 UR/ml), anticorpos anticardiolipina IgG e IgM não reagentes (0,7 GLP e 9,3 MPL, respectivamente), descartando a hipótese de Síndrome do Anticorpo Fosfolípide. Na quimioluminescência, a homocisteína encontrava-se dentro dos valores de referência (4,44 a 13,56 micromol/L), visto que o resultado foi de 7,92

micromol/L. Na PCR (Reação em Cadeia Polimerase) o Fator V Leiden foi negativo, homozigoto selvagem. Na Imunofluorescência Indireta, verificou-se p-anca e c-anca negativos. No Imunoturbidimétrico, a Proteína S livre encontrava-se acima do intervalo de referência, 117,1% (60,1 a 113,6%).

Desidrogenase láctica de 298 U/L ligeiramente aumentada (valor de referência inferior a 250 U/L), proteína total 7,6 g/dl (6,4 a 8,7 g/dl), albumina 4,3g/dl (3,5 a 5,2 g/dl), globulina 3,3 g/dl (1,7 a 3,5g/dl), albumina/globulina 1,3 (0,9 a 2,0). Vitamina B12 1.012 pg/ml (200 a 900 pg/ml), VHS westergreen 32 (0 a 20 mm em 60 minutos), wintrobe 25 (0 a 19 mm em 60 minutos), hematócrito 43,7% (de 35 a 45%). No Fluoroenzima imunoensaio, o resultado foi não reagente. Anticorpos anti HIV 1/HIV 2 não reagentes, HBC IgM não reagente, CMV não reagente, resultado normal da eletroforese de proteínas, com ausência de proteína monoclonal.

Complemento do CH-50 e Complemento Sérico C4 e C3 dentro dos valores de referência, CPK total 259 U/L (20 a 180 U/L), ou seja, acima dos valores de referência. Fator reumatoide negativo, Proteína C Reativa levemente aumentada (6,3 mg/l). O Fator Antinuclear (HEp2) demonstrou amostra não reagente para anticorpos contra antígenos intracelulares (FAN). Anti-estreptolisina O, hormônio tireoestimulante (TSH) e t4 livre dentro dos valores de referência. VDRL não reagente. Hemograma com série vermelha, branca e plaquetas dentro dos limites da normalidade. Ferritina, transaminase pirúvica (TGP), transaminase oxaloacética (TGO) e gama GT com valores dentro dos limites de normalidade. Exame de urina sem alterações, ácido úrico dentro dos valores de referência. Pesquisa de BAAR negativo.

Auto anticorpos anti dna nativo negativo, Auto anticorpos anti SM, Auto anticorpos anti LA e auto anticorpos anti RO dentro dos valores de referência.

## 6. DISCUSSÃO

A hipótese diagnóstica do caso desta paciente é Mononeuropatia Múltipla por Vasculite Livedoide, doença rara, de difícil diagnóstico e prognóstico potencialmente grave, tendo como etiologia uma dermatose crônica oclusiva de vasos sanguíneos da derme, no caso diagnosticada há 2 anos. A prevalência de neuropatias periféricas é de 2% na população geral, e em adultos com mais de 55 anos pode atingir 8%, estando a Mononeuropatia Múltipla inclusa nesse grupo de doenças (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

A neuropatia em questão tem curso agudo /subagudo e é caracterizada pela disfunção simultânea de dois ou mais nervos periféricos em regiões distintas do corpo causada por uma vasculite de caráter pauci-inflamatório na qual ocorre oclusão dos vasos sanguíneos. Indivíduos com essa neuropatia apresentam distúrbios sensitivos e motores progressivos nas áreas acometidas, e um dos sintomas mais prevalentes é dor moderada a intensa, bem como parestesias e hiperestesias. Pode verificar-se a presença de lesões maculosas ou papulosas, eritemato-purpúricas, as quais promovem ulcerações que originam cicatrizes atróficas esbranquiçadas denominadas “atrofia branca”. (CRIADO, et al., 2011).

As neuropatias têm inúmeras causas, desse modo, a avaliação e o diagnóstico tornam-se difíceis, sendo importante, pois, conhecer a etiologia e os mecanismos envolvidos para auxiliar no diagnóstico e no tratamento adequado da dor. (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

A patologia da paciente é incomum, possui manifestações clínicas sobrepostas, além de caráter pauci-inflamatório (os níveis de mediadores inflamatórios encontram-se no intervalo de referência) fatores os quais dificultam o seu diagnóstico. (PAPI, et al., 1998).

As neuropatias vasculíticas requerem diagnóstico e terapia precoces, pois seu prognóstico normalmente é grave. Uma biópsia muscular e nervosa combinada geralmente demonstra o processo vasculítico. (ISERENTANT; BOUQUIAUX; DEPREZ, 2005).

Na Mononeuropatia Múltipla é indicado tratamento imunossupressor da doença subjacente (em geral glicocorticoides e ciclofosfamida), bem como obter o diagnóstico tecidual de vasculite antes de iniciar o tratamento. Uma biópsia positiva ajuda a justificar a manutenção de um tratamento a longo prazo com imunossupressores, e a confirmação patológica é difícil após o início do tratamento. (LONGO, et al., 2013).

No caso da paciente em questão, o inusitado foi que ela só obteve melhora com associação de vasodilatadores (Alprostadil) e imunossupressores potentes (Ciclofosfamida, Metrotexate e Azatioprina), evidenciando que há um componente inflamatório ainda incerto, mesmo com todos os exames normais.

## 7. CONCLUSÃO

O caso descrito é o relato de uma paciente de 64 anos com diagnóstico de Mononeuropatia Múltipla por Vasculite Livedoide uma patologia incomum e de difícil diagnóstico. Após a queixa de prurido e dormência nas mãos e nos pés em padrão “bota e luva”, a paciente desenvolveu lesões cutâneas dolorosas, as quais evoluíram para úlceras necróticas. Posteriormente, a paciente foi internada oito vezes devido as dores intensas. Durante as internações, além da morfina para a dor foram prescritos Alprostadil com Ciclofosfamida, Prednisona e Pentoxifilina. Posteriormente, foi utilizado o Metrotexate e, por último, a Azatioprina, que apresentou melhor resposta. Atualmente, paciente não relata mais nenhum episódio de dor, e as lesões cutâneas cicatrizaram.

Apesar dos medicamentos preconizados para Vasculite Livedoide serem AAS e vasodilatador, a paciente obteve melhora do quadro clínico apenas com a associação de vasodilatadores e imunossupressores potentes. Torna-se necessário, pois, a maior discussão dos diagnósticos diferenciais da Mononeuropatia Múltipla por Vasculite Livedoide com intuito de melhorar o tratamento, diagnóstico e prognóstico da doença.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOUGEA, A.; ANAGNOSTOU, E.; SPANDIDEAS, N.; TRIANTAFYLLOU, N.; EVANGELIA, K.; *An update of neurological manifestations of vasculitides and connective tissue diseases: a literature review*. Einstein (São Paulo), v. 13, n. 4, Out-Dez, 2015.

CRiado, P. R.; RIVITTI, E. A.; SOTTO, M. N.; VALENTE, N. Y. S.; AOKI, V.; CARVALHO, J. F.; VASCONCELLOS, C. Vasculopatia livedoide: uma doença cutânea intrigante. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 5, Set-Out, 2011.

DYCK, P.J.; BENSTEAD, T.J.; CONN, D.L. et al: ***Nonsystemic vasculitic neuropathy***. Disponível em: <<http://brain.oxfordjournals.org/content/110/4/843>> Acesso em: 02/04/2018.

ISERENTANT, C.; BOUQUIAUX, O.; DEPREZ, M.; WANG, F. C. *How to explore...vasculitis of the peripheral nervous system*. **Rev. Med. Liege.**, p. 805-10, Out, 2005.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 61, n. 5, Set-Out, 2011.

LONGO, D. L.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; LOSCALZO, J.; **Medicina Interna de Harrison**. 18.ed. Porto Alegre: Editora McGraw-Hill , p. 1292, 2013. 2 v.

LUBANA, S. S; SINGH, N.; RUSSO, S. S.; ABRUDESCU, A. *Non-Systemic Vasculitic Neuropathy: An Enigmatic Clinical Entity*. American Journal of Case Reports., v. 16, p. 449-453, Julho, 2015.

PAPI M, DIDONA B, DE PITA O, et al. *Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies*. **Arch Dermatol.**, p. 447-452, Abril, 1998. Disponível em: <Medline>. Acesso em: 02/04/2018.

SCHEINFELD,N. S. ***Livedoid Vasculopathy***. 2017. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/1082675-overview#a5>>. Acesso em: 02/04/2018.

YOUNGER, D.S. *Vasculitis of the nervous system*. **Curr Opin Neurol.**, v. 17, p. 317-336, Jun, 2004.