

temas de
MEDICINA

— DOENÇAS DO CONECTIVO —

temas de
MEDICINA

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:
Laboratórios Atral

Redacção:
Av. Gomes Pereira, 49, 2.ª
Lisboa



INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
HUGO DE CARVALHO

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

I N D I C E

Considerações sobre a Patologia do Tecido Conectivo Prof. Arsénio Cordeiro	7
Géneralidades acerca da Histofisiologia do tecido conjuntivo Prof. M. J. Xavier Morato	11
Ácidos nucleicos — sua importância na síntese proteica Dr. Carlos Manso	19
Bioquímica do tecido conjuntivo — Dr. Carlos Manso	31
Quadros morfológicos gerais das «Doenças do Colagénio» Prof. J. Cortez Pimentel	47
Quadros morfológicos especiais das «Doenças do Colagénio» Prof. J. Cortez Pimentel	61
Etiopatogenia e fisiopatologia das doenças do Colagénio Prof. Arsénio Cordeiro	85
A imunofluorescência nas doenças do Colagénio Dr. Humberto Costa	111
A Patologia pleuro-pulmonar nas chamadas doenças do Colagénio Doutor Thomé G. Villar	117
As alterações cutâneas nas doenças do Colagénio Doutor Norton Brandão	131
Clínica do lupus eritematoso agudo disseminado Dr. Fernando Laginha	141
Periarterite nodosa — Dr. Nápoles Sarmento	157
Os aspectos clínicos da dermatomiosite e da esclerodermia Dr. Ferreira Diniz	175
Artrite Reumatóide — Dr. Carlos Ribeiro	187
Arterite temporal, púrpura trombótica trombocitopénica e outras angiopatias raras — Dr. Nogueira da Costa	205
O tecido conectivo em microscopia eletrónica Doutor David Ferreira (não foi possível incluir a presente lição neste número)	

INTRODUÇÃO

CONSIDERAÇÕES SOBRE A PATOLOGIA DO TECIDO CONECTIVO

*Prof. Arsénio Cordeiro **

Desde há muito que o tecido conectivo deixou de ser considerado um simples sistema de suporte para se apresentar aos nossos olhos como uma entidade multipotencial com uma infinidade de funções de primordial importância biológica.

As aquisições nos campos da morfologia, da bioquímica e da imunologia, por exemplo, conduzem-nos a aceitar o conectivo como o elemento mais importante em vários sectores metabólicos contribuindo para o fenómeno geral da homeostase.

Não surpreende portanto que, ao lado da fisiologia deste sistema, resultando das aquisições crescentes neste domínio, se tenham desvendado progressivamente aspectos de alteração de função constituindo a base de situações patológicas.

A patologia do tecido conjuntivo estende-se hoje desde as repercussões secundárias resultando da alteração dos outros tecidos até a doenças específica e primariamente resultantes da alteração de um ou mais componentes deste complexo sistema.

Um pouco arbitrariamente, mas para fins didácticos, poderemos dividir deste modo as várias alterações:

1 — Doenças ou melhor, malformações hereditárias do conectivo, verdadeiros erros natos do metabolismo, segundo o conceito de Sir Archibald Garrod, genéticamente transmitidos e muitos deles tendo

* Professor catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

como base um defeito enzimático conduzindo a uma síntese imperfeita de proteínas.

Estão neste caso o síndrome de Marfan, a osteogenesis imperfecta, o síndrome de Ehlers-Danlos, o pseudoxantoma elástico e o síndrome de Hurler, por exemplo.

2—Noutro grupo colocam-se os tumores do tecido conectivo, com as suas múltiplas variedades, sarcomas, condromas, osteomas, tumores do s. retículo-endotelial e do tecido hematopoiético e as suas formas particulares leucémicas.

3—Noutro ainda colocar-se-iam os vários tipos de reacção inflamatória aguda e crónica, tendo como subgrupo certos granulomas específicos.

4—Finalmente há que considerar um conjunto heterogéneo de enfermidades aparentemente primárias do conectivo que certos traços de união tendem a incluir dentro dum grupo comum.

A anarquia que reina no mundo científico quanto à delimitação das fronteiras deste grupo e quanto à sua própria designação é considerável.

Doença difusa do conectivo, doença difusa do colagénio, collagenoses, discolagenoses, tais têm sido alguns dos termos propostos.

Destes, o termo doença difusa do colagénio é talvez o que merece uns minutos de análise pela difusão de que foi objecto e pelas várias significações que lhe são atribuídas.

Criado por Baehr, Klemperer e Pollack em 1942 e aplicado nessa época apenas ao lupus eritematoso agudo disseminado, esclerodermia difusa e mais tarde dermatomiosite, foi depois alargado de forma variável por vários autores, incluindo a febre reumática, artrite reumatóide, poliarterite nodosa, tromboangeite obliterante, arterite temporal, trombocitopenia trombótica, doença do soro, glomerulonefrite, etc.

Para Baehr, Klemperer e Pollack esta generalização só é permisiável «na medida em que todas essas doenças apresentam certas alterações visíveis do sistema conectivo mais ou menos semelhantes mas cada uma com o seu padrão característico».

A expressão concebida para designar este grupo heterogéneo foi corrompida por outros, aceitando uma identidade de processos etiopatogénicos que estava longe do espírito dos seus criadores, chegando para alguns a designar uma única entidade nosológica com manifestações diversas.

Para outros o termo tornou-se sinónimo de síndrome de hipersensibilidade.

Recentemente Pollack escreveu: «Temos a esperança que o significado do termo doença do colagénio seja considerado no sentido da sua implicação de origem, isto é: certas doenças, algumas correlacionadas entre si, outras não, têm a sua expressão morfológica através de alterações do tecido conectivo e que este último representa um sistema cujas funções terão de ser esclarecidas química e fisicamente, sem o que a compreensão do significado destas alterações continuará a ser impossível.

A perseguição intensiva de informações básicas sobre este importantíssimo sistema tem sido frutífera nos últimos anos.

Mesmo que o termo «doença do colagénio» seja infeliz ou mesmo uma gratuita generalização e não tenha servido para mais nada além de chamar a atenção sobre o tecido conectivo como um sistema funcional, podemos dizer, no entanto, que serviu para muito».

Na realidade, os progressos dos últimos anos parecem deslocar um pouco os elementos fundamentais do conceito, sem lhe diminuir a utilidade.

Se criticamente podemos insinuar que o termo doença do colagénio é infeliz por se aplicar a um grupo de doenças em que tudo parece indicar que o componente colagénio não é o elemento primariamente alterado e por vezes é o único não alterado, não podemos deixar de reconhecer que o termo mais lato «doença difusa do conectivo», inclui, implicitamente, muitas situações fora de consideração e não é equivalente, no consenso unânime, ao de doenças do colagéneo.

Se por outro lado foi demonstrado que um dos elementos morfológicos mais considerados para identificação deste grupo, a substância fibrinóide não é sempre idêntica e que a histoquímica nos prova que se trata de substâncias diversas, melhor se devendo falar das substâncias fibrinóides, temos que reconhecer que no plano clínico, imunológico e genético os traços de união, as correlações, as semelhanças e o apagamento de fronteiras, cada vez mais justificam a inclusão destas enfermidades em grupo comum, embora aparentemente artificial.

O mesmo se pode dizer da uniformidade de resposta aos corticóides.

Desta forma, a inclusão no curso de Patologia Médica duma série de lições dedicadas a este grupo pareceu-nos oportuna. Nelas serão focadas sob o aspecto geral, as noções básicas sobre a morfologia normal e patológica do tecido conectivo, através da obsequiosa e

amiga colaboração dos Professores Xavier Morato e Cortez Pimentel e dos Doutores David Ferreira e Norton Brandão.

A vinda de professores de outras disciplinas a abordar com o peso da sua competência aspectos relacionados com o tema central é sem dúvida o mais importante factor de valorização deste curso.

Também sob o aspecto geral serão focados os problemas etiopatogénicos, com especial referência às recentes aquisições no campo da imunologia.

Finalmente, o estudo clínico das doenças do colagénio incidirá sobre as entidades contidas no conceito de Baehr: Lupus eritematoso agudo disseminado, panarterite nodosa, artrite reumatóide, dermatomiosite, esclerodermia e arterite temporal.

No decorrer destas aulas outras enfermidades, em certos aspectos correlacionadas, como a febre reumática e as nefropatias glomerulares serão necessariamente recordadas.

Nesta série de lições, concebidas com o propósito de facilitar aos alunos o acesso a um capítulo que se encontra disperso, impreciso e fora da forma geométrica dos livros de texto por eles empregados, é natural que a cada passo ressaltem as dúvidas e imprecisões em que nos debatemos.

Não vai mal no entanto aos professores mostrar desde o início aos seus alunos as dúvidas, as limitações de conhecimentos, as dificuldades na compreensão dos fenómenos.

Mais do que os elegantes esquemas, em que a verdade por vezes é torcida ao sabor da beleza didáctica, são as dúvidas e dificuldades que geram a atitude mental de humildade e ânsia de perfeição que devem ser sempre os alicerces do espírito do clínico e do investigador.

GENERALIDADES ACERCA DA HISTO- FISIOLOGIA DO TECIDO CONJUNTIVO ¹

*Prof. M. J. Xavier Morato **

I — Estrutura

Sob a designação de tecido conjuntivo ou conectivo incluem-se estruturas histológicas profundamente diferentes, tão diferentes que dir-se-iam tecidos sem qualquer relação.

É evidente que quando se comparam, por exemplo, os tecidos adiposo, tendinoso e ósseo, à primeira vista, é muito difícil encontrar, nas suas estruturas alguma coisa de comum. Apesar disso, qualquer que seja o tipo de tecido conectivo que se considere, são sempre os mesmos os seus elementos constitutivos; variam, sim, as suas proporções. Na verdade, o que caracteriza essencialmente cada uma das variedades de tecido conjuntivo é a maior ou menor riqueza de cada um dos seus elementos fundamentais.

Estes elementos são as células, as fibras e a substância amorfa.

As células são de três tipos: fixas, móveis e histiocitos.

As células fixas, fibroblastos ou fibrocitos, são as células próprias do tecido, cuja forma pode variar conforme a variedade de tecido que se considera: esféricas, carregadas de reservas lipídicas, no tecido adiposo; providas de numerosos e finos prolongamentos, no tecido ósseo; globosas, no cartilagíneo; achatadas, por compressão, no tecido tendinoso; estreladas, no tecido laxo. As células fixas têm a maior

* Professor catedrático de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

¹ Agradeço ao Professor Arsénio Cordeiro a honra que me concedeu ao convidar-me para pronunciar esta lição no seu curso de Patologia Médica, sobretudo pela oportunidade que me dá de falar de novo a antigos alunos meus.

importância na elaboração dos outros elementos do tecido conjuntivo.

As células móveis são representadas pelos plasmocitos, pelas *mastzellen*, bem como pelos outros elementos leucocitários (linfocitos, monocitos, neutrófilos e eosinófilos). Estes elementos passam do sangue para o tecido conjuntivo e vice-versa, pelo mecanismo da diapedese. É impróprio dizer-se que se trate de elementos sanguíneos que migram para o tecido conjuntivo. As células móveis têm origem no próprio tecido e aí exercem também as suas funções essenciais².

O sangue é o veículo que utilizam no seu transporte entre o local da sua diferenciação e os locais da sua actividade. Por isso se considera um erro chamar aos leucocitos células sanguíneas. O mais importante para a nossa identificação não são as ruas por onde passamos, mas sim os locais onde nascemos, residimos e trabalhamos.

Os histiocitos não têm características morfológicas próprias. São, pelo contrário, caracterizados por propriedades fisiológicas: mobilidade, fagocitose, atrocitose, possibilidade de se transformarem noutros tipos celulares (macrófagos, hemocitoblastos).

As fibras dos tecidos conectivos são de três tipos, como se sabe: colagénias, pré-colagénias e elásticas. As colagénias e pré-colagénias (reticulina, argirófilas) são constituídas pela mesma proteína fibrosa, o colagénio. As diferenças de coloração destes dois tipos de fibras parece depender exclusivamente de diferenças de espessura. As fibras de reticulina são ainda muito finas.

As fibras elásticas são constituídas por uma outra proteína, a elastina, diferente do colagénio.

A unir todos os elementos do tecido conjuntivo existe uma substância amorfa constituída essencialmente por mucopolissacáridos ácidos, substâncias complexas e altamente polimerizadas cujas soluções aquosas são muito viscosas.

O conhecimento destes três elementos fundamentais permite-nos apreciar que os diferentes tipos de tecido conjuntivo devem as suas características especiais às proporções relativas de cada um daqueles elementos e ao grau de coerência das fibras, dependente, em parte, do grau de polimerização da substância amorfa que as une e, também, como no tecido ósseo e cartilágneo, das qualidades físicas e químicas particulares dessa mesma substância amorfa.

² Só as plaquetas, que não são células, exercem a sua função dentro dos próprios vasos.

Do que acaba de expor-se, não pode deixar de salientar-se quanto, no caso do tecido conectivo, a estrutura microscópica está em relação com a estrutura química das substâncias que entram na sua composição. Este tecido, é um tecido de macromoléculas altamente polimerizadas. O colagénio e a elastina são proteínas fibrosas (esclero-proteínas). A ultra-estrutura do colagénio explica as qualidades físicas de resistência e distensibilidade do tecido. A substância amorfa e a maior ou menor polimerização dos mucopolissacáridos permitem compreender a diferente permeabilidade dos vários tipos de tecido conjuntivo e, como já se disse, a maior ou menor adesão dos elementos estruturais entre si.

II — Caracteres funcionais

1 — Funções mecânicas

Pelas designações de tecido conjuntivo ou conectivo depreende-se quanto os anatómicos foram impressionados pelas funções mecânicas do tecido a que nos estamos a referir. A palavra conjuntivo provém do latim. *Conjungere* significa unir.

Também BICHAT o descreveu com o nome de *systeme unissant* e JOHANNES MÜLLER (1841) chamou-lhe *Bindegewebe* (tecido de união). Na verdade, ao tecido conectivo cabem essencialmente as funções de suporte, conexão, contenção e protecção.

Lembremos, sumariamente, as funções de suporte do tecido ósseo, as de ligação, do tecido tendinoso, as de contenção, do aponevrótico e as de protecção, do tecido adiposo.

2 — Funções em relação com a circulação e com a nutrição dos tecidos

Os vasos sanguíneos e linfáticos têm a sua sede no tecido conjuntivo. Não é possível dissociar anatómica e fisiologicamente estes dois elementos. Arteriolas, vénulas, capilares e tecido conjuntivo, constituem uma simbiose anatómica cujo interesse funcional não é necessário encarecer. A permanente união entre o sistema circulatório e o tecido conjuntivo é consagrada pelos autores que a este chamam tecido angio-conectivo. A parede dos capilares nunca entra em contacto directo com os elementos parenquimatosos; entre ela e a membrana das células nobres dos tecidos e dos órgãos, interpõe-se sempre uma

camada conectiva, por muito fina que seja, por vezes, exclusivamente constituída por fibras de reticulina. Este dado anatómico impõe que as trocas entre o plasma circulante e as células tenham que fazer-se através dos interstícios do tecido conjuntivo.

Nesses interstícios, há, na verdade, uma circulação permanente. É a circulação do líquido intersticial.

É um dado assente que o peso da água correspondente a este líquido intersticial é 15 % do peso do indivíduo, o que demonstra já a sua importância ponderal. São as suas variações que estão na base das manifestações anatómicas do edema e da desidratação. Sabe-se bem e de há muito que antes que o edema se manifeste à observação clínica, passa por uma fase pré-clínica a que ACHARD e LOEPER chamaram *edema histológico*. É o pré-edema de WIDAL.

O tecido conjuntivo é, pois, sede duma corrente líquida constante, fundamental para a nutrição dos elementos celulares e, portanto, do organismo. Essa corrente transporta normalmente, num e noutro sentido (dos capilares para as células e das células para os capilares), os iões e as pequenas moléculas. Há que ter presente que quando se fala na constância fisiológica do peso da água intersticial, como sempre que falamos de constantes fisiológicas, nos referimos à constância do que é variável. O Tejo é sempre o mesmo, mas a sua água é sempre diferente. O que justifica que se tenha podido dizer: «O homem vive na água e mesmo na água corrente».

3 — *Funções em relação com a sensibilidade*

O tecido conjuntivo é ricamente innervado. Aí se encontram terminações nervosas livres ou capsulares, como os corpúsculos de Wagner-Meissner, Golgi-Manzoni, Vater-Paccini, Krause, fusos neuro-tendinosos e neuro-musculares. A derme, o tecido membranoso das serosas, as aponevroses, os ligamentos e cápsulas articulares, bem como os tendões, são profusamente innervados.

A sensibilidade proprioceptiva tem os seus receptores no tecido conjuntivo e, como tal, tem que atribuir-se a este último grande importância na génese de estímulos de que depende a normalidade da própria motilidade. Além disso, o seu papel na recepção de estímulos dolorosos é também digno de nota. Não é a ocasião de se fazer o elogio da dor. Não posso deixar de referir que esses estímulos dolorosos, partidos do tecido conjuntivo, são a causa de tantas contracturas reflexas.

4 — O tecido conjuntivo, órgão de reserva, com funções metabólicas e de secreção

A este respeito, cite-se, em primeiro lugar, o tecido adiposo que, além de exercer funções de protecção mecânica e de contribuir para a manutenção do equilíbrio térmico, é indiscutivelmente constituído por células providas duma função glandular e de reserva. A actividade desta célula glandular está, de resto, dependente da acção da insulina, dos glucocorticóides e da *adipokinina* de STETTEN.

Mas, se a actividade elaboradora e a função de reserva exercidas pela célula adiposa são bastante evidentes, outros elementos conjuntivos possuem função elaboradora não menos importante. Estão neste caso as células intersticiais do testículo e do ovário que, apesar de apresentarem morfologia epitelial, são indiscutivelmente de origem conjuntiva. Falar do tecido intersticial do ovário e do testículo é falar de tecidos altamente diferenciados no aspecto elaborador.

Entre as células migradoras do tecido conjuntivo ocupam um lugar particular os plasmocitos ou *plasmzellen*. Trata-se de células pequenas, ovóides ou elípticas, de núcleo excêntrico, cuja cromatina se dispõe em blocos e cujo citoplasma é fortemente basófilo.

Observações de vária ordem demonstraram que a basofilia citoplásmica dos plasmócitos depende da existência de grande quantidade de ribonucleínas. Ora, sabe-se, desde 1940, que esta inclusão celular, que constitui o orgastoplasma, está em relação com a actividade elaboradora, proteogénica, das células. É assim que as células serosas, elaboradoras de enzimas (que são proteínas), são sempre muito ricas de ergastoplasma; também é verdade que as células das glândulas sericígenas do bicho da seda são os elementos celulares mais ricos de ribonucleínas que se conhecem. A seda ou fibroína é uma proteína fibrosa. Os dados que a seguir referiremos, acerca da origem dos anticorpos, concordam com os que resultam da comparação da basofilia dos plasmocitos com a dos elementos glandulares serosos.

5 — Funções do tecido conjuntivo em relação com os fenómenos de defesa.

No seio do tecido conjuntivo têm lugar fenómenos de vária índole que podem englobar-se no grupo dos fenómenos de defesa.

Trata-se, em todos os casos, de reacções a agentes ou substâncias estranhas, de origem endógena ou exógena. Aquela que tem tradução morfológica mais evidente é a da fagocitose exercida por macrófagos.

Como se sabe e já hoje lhes disse, os macrófagos representam uma forma activa, funcional, dos histiocitos.

O material fagocitado ou é digerível pelos macrófagos e, nessas circunstâncias, a defesa foi eficaz ou, por se tratar dum material inerte, não é digerível e, então, é eliminado pelos macrófagos. Outra possibilidade é a de o material fagocitado, bactérias, por exemplo, ser tóxico para o macrófago e este, lesado, morrer e desagregar-se. Neste caso, a primeira linha da defesa celular é vencida.

Outro é o caso quando as partículas englobadas pelos macrófagos são de *dimensão coloidal*. Então, quando se trate de partículas inertes, flocularão, agregar-se-ão em partículas com dimensões dentro de poder de resolução do microscópio e manter-se-ão permanentemente no citoplasma dos macrófagos. É exactamente o que se passa com o torotraste.

Como também é do vosso conhecimento, à fagocitose de partículas coloidais chama-se atrocitose.

A fagocitose que se realiza na intimidade do tecido conjuntivo não é exclusiva dos macrófagos; outros elementos, como os granulocitos neutrófilos (*micrófagos* de METCHNIKOFF), possuem, em alto grau, essa propriedade, o que representa o fundamento histofisiológico do fenómeno da supuração.

Outros fenómenos, muito menos acessíveis ao morfologista, estão também intimamente relacionados com a actividade do tecido conjuntivo. Está nesse caso a formação de anticorpos.

As naturais limitações do tempo de que disponho não me permitem analisar detidamente este tema. Dir-lhes-ei, apenas, que a formação de anticorpos foi sucessivamente atribuída aos histiocitos, aos linfocitos e aos plasmocitos. Tudo nos leva a admitir actualmente que os plasmocitos desempenham o papel essencial na génese dos anticorpos; admite-se, em todo o caso, que os histiocitos intervenham também, não na elaboração dos anticorpos, mas sim na fragmentação da molécula dos antígenios.

O que há pouco lhes foi exposto a propósito da estrutura dos plasmocitos e da significação funcional da sua riqueza em ribonucleínas concorda cabalmente com os dados da experimentação imunológica.

A morfologia e a citoquímica dizem-nos que os plasmocitos são células ricas de ergastoplasma e que este protoplasma funcional é próprio das células altamente elaboradoras de proteínas. A imunologia, por seu lado, afirma-nos que os anticorpos são globulinas, que

são proteínas, e sugere-nos de forma extraordinariamente impressionante que os mesmos são elaborados pelos plasmocitos. Está-se em presença de um feixe de dados científicos altamente concordantes.

Também os fenómenos alérgicos são essencialmente fenómenos do tecido conjuntivo. É muito provável que mesmo reacções alérgicas da musculatura lisa e de células epiteliais (mucosas) resultem, de inicialmente se haver libertado, no tecido conjuntivo ambiente, a substância H de LEWIS (1927) que, mais tarde, foi identificada com a histamina.

A libertação da histamina, nos espaços intersticiais do tecido conectivo, acarreta directamente um aumento da permeabilidade capilar com o consequente aumento do líquido intersticial e edema, fenómenos que são comuns aos estados inflamatórios.

Estes também têm essencialmente um substracto conectivo-vascular. Já, em 1923, RÖSSLE, havia afirmado: «A inflamação é a intensificação patológica das funções de certos derivados mesodérmicos.»

Não se pode ignorar que também se fala de fenómenos inflamatórios em tecidos avasculares (valvas cardíacas) e em epitélios. Mas, o grande conceito geral de inflamação está relacionado com a ideia de hiperémia, de hiperpermeabilidade capilar e com a formação dum edema rico de albumina (*albuminúria dos tecidos de EPPINGER*). São estes os elementos fundamentais da inflamação serosa de RÖSSLE. Acrescente-se a despolimerização da substância amorfa, provavelmente tão importante, como elemento da propagação local das infecções; junte-se ao quadro o exagero da diapedese leucocitária, provocada pelas *leucotaxinas* de MENKIN, e teremos a imagem completa duma inflamação aguda, toda ela contida na moldura que nos é dada pela definição lapidar de RÖSSLE.

Por último recorde-se, sumariamente, o papel do tecido conjuntivo nos fenómenos de reparação e de cicatrização e lembre-se quanto estamos longe de conhecer os factores da fibrilogénese conectiva.

Se os conhecêssemos, conheceríamos também as causas das escleroses.

Em conclusão, embora o tecido conjuntivo possua funções mecânicas indiscutíveis, cabem-lhe também outras que são da maior importância nos fenómenos fisiológicos e patológicos. Ao lado daquelas que resultam das suas qualidades físicas, existem outras, não menos valiosas, que são a consequência da actividade biológica dos seus elementos celulares e dos capilares sanguíneos que o atravessam.

ÁCIDOS NUCLEICOS — SUA IMPORTANCIA NA SÍNTESE PROTEÍCA

*Dr. Carlos Manso **

Os últimos dez anos viram crescer intensamente o interesse relacionado com os problemas da origem da vida.

Foi fundamentalmente a descoberta da importância dos ácidos nucleicos como transmissores da informação hereditária, por um lado, e a compreensão detalhada de como se organizam os aminoácidos, sob a direcção do ácido ribonucleico, para a síntese das diversas proteínas, por outro, que levaram a um crescente entusiasmo pelo capítulo das chamadas macromoléculas biológicas, nome genérico dado a este conjunto de compostos químicos, cujo peso molecular ultrapassa frequentemente a casa dos milhões.

Este capítulo tem ainda relações íntimas com o problema do cancro, não nos devendo nós esquecer que a maior parte dos anticancerígenos modernos são inibidores do metabolismo dos ácidos nucleicos.

Outros problemas com ele relacionados são os da virologia, imunidade, etc.

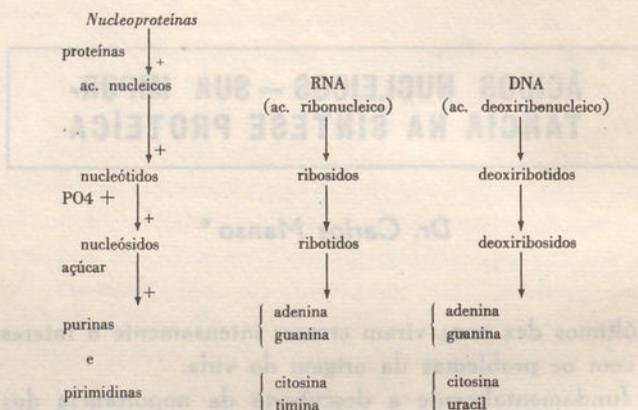
Ácidos nucleicos

Os ácidos nucleicos são moléculas altamente polimerizadas no estado nativo, atingindo pesos moleculares que variam entre $2 \cdot 10^6$ para o vírus do mosaico do tabaco até $8 \cdot 10^6$ para o ácido desoxirribonucleico do timo.

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Existem na célula como complexos com proteínas básicas, formando macromoléculas, as nucleoproteínas.

Para compreendermos a sua composição usaremos o esquema de Umbreit (2).

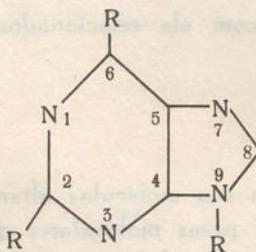


Vemos assim que os constituintes fundamentais dos ácidos nucleicos são fosfatos, açúcar e bases púricas e pirimídicas.

Analiseemos rapidamente estes diversos constituintes.

a) Purinas

Estes compostos têm uma estrutura formada por um duplo anel que pode, esquematicamente, representar-se do seguinte modo:

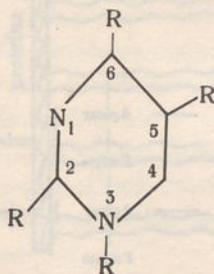


Os grupos R nas posições 2, 6 e 9 caracterizam as diversas purinas.

Assim, na adenina, R₆ é constituído por um grupo aminado e na guanina, R₂ é um grupo aminado e R₆ um oxidrilo.

b) Pirimidinas

Têm uma estrutura mais simples, constituída por um anel hexagonal.

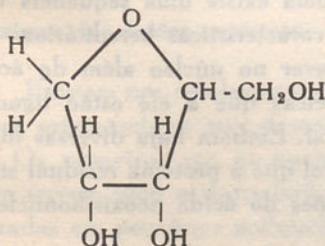


Os grupos R nas posições 2, 3, 5 e 6 caracterizam as diversas pirimidinas. No uracil, R_2 e R_6 são átomos de oxigénio. Na citosina, R_2 é oxigénio e R_6 é uma amina.

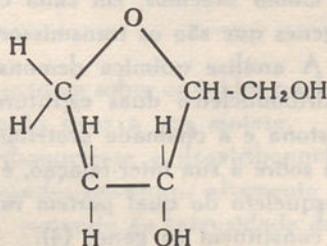
A timina tem em R_5 um grupo metilo e R_2 e R_6 são átomos de oxigénio.

c) Açúcar

Açúcares de 5 átomos de carbono, a D-ribose é a D-deoxiribose na sua forma cíclica constituem as pentoses dos ácidos ribo e deoxiribonucleico, respectivamente. Estas duas pentoses distinguem-se entre si pela falta dum oxidrilo em C_2 na Deoxiribose.



ribose:

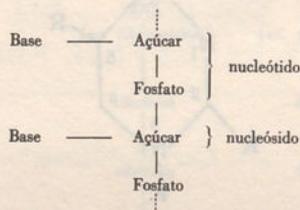


deoxiribose: ...

d) *Ácido fosfórico*

Trata-se de ácido ortofosfórico ($\text{PO}_4 \text{H}_3$).

Conhecidas assim sumariamente as peças fundamentais dos ácidos nucleicos, vejamos como elas se unem para formar uma molécula altamente complexa.



Conforme nos mostra o esquema, o conjunto formado por uma base (purina ou pirimidina) com a pentose constitui um nucleósido, estando os diversos nucleósidos unidos entre si por moléculas de fosfato.

A repetição contínua deste tipo de ligações com alternância de purinas e pirimidinas, origina uma molécula de grandes dimensões, que à medida que cresce, vai descrevendo no espaço uma hélice.

O ácido deoxiribonucleico é constituído nos cromossomas por uma estrutura em dupla hélice havendo ligações entre as bases púricas e pirimídicas das duas hélices que assim estabilizam o conjunto (3).

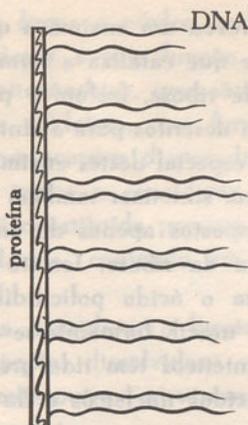
Este ácido é muito menos reactivo que o ácido ribonucleico, o que é devido ao facto da deoxiribose ser quimicamente mais inerte que a ribose.

Vejamos agora como se dispõem nos cromossomas as moléculas de ácido deoxiribonucleico (DNA).

Como sabemos, em cada cromossoma existe uma sequência fixa de genes que são os transmissores das características hereditárias.

A análise química demonstrou haver no núcleo além do ácido deoxiribonucleico duas estruturas proteicas que a ele estão ligadas, a histona e a chamada proteína residual. Embora haja diversas hipóteses sobre a sua inter-relação, é provável que a proteína residual sirva de esqueleto do qual partem ramificações do ácido deoxiribonucleico que constituem os genes (4).

A histona parece ter como papel fundamental bloquear uma das duas cadeias da dupla hélice, seleccionando assim aquela que há-de transmitir os caracteres hereditários (4).



Analisemos agora, sumariamente, a composição e localização do ácido ribonucleico (RNA).

Ao contrário do que sucede com o DNA, que se encontra localizado totalmente no núcleo, o RNA está dividido por três estruturas celulares, o núcleo, os ribossomas e o líquido citoplásmico; esta última fracção, o chamado RNA solúvel, ou S-RNA é constituído por uma molécula de pequenas dimensões e pensou-se que constituía apenas um simples produto de degradação dos dois primeiros. Veremos, porém, o importante papel metabólico que hoje se lhe atribui na síntese de proteínas.

A estrutura do RNA é bastante mal conhecida, havendo quem pense na possibilidade de uma estrutura ramificada, outros que admitem como fundamental uma estrutura em hélice semelhante à do DNA.

Enzimas dos ácidos nucleicos

Existem nas células enzimas que actuam sobre os ácidos nucleicos, quer originando a sua despolimerização quer a sua síntese.

Os primeiros são as nucleases, ribonuclease e deoxiribonuclease, que servem para a degradação das grandes estruturas altamente organizadas em pequenos polinucleótidos, variando na intensidade da sua acção conforme a sua proveniência (5).

Os segundos são enzimas que permitem a síntese de ácidos nucleicos a partir dos constituintes fundamentais.

Assim Ochoa descreveu um enzima a que pôs o nome de fosforilase polinucleotídica, e que cataliza a formação de RNA altamente polimerizado a partir de ribose, fosfato e purinas e pirimidinas (6). Enzimas idênticos foram descritos para a síntese do DNA (7, 8).

Uma característica especial destes enzimas sintetizantes de ácidos nucleicos é o de poderem sintetizar também polinucleótidos não existentes na natureza, compostos apenas de uma purina ou pirimidina.

Assim, na presença da ribose, fosfato e citosina, a fosforilase polinucleotídica sintetiza o ácido policitidílico. O mesmo podendo suceder na presença de uracil, formando-se o ácido poliuridílico, etc. Estes polinucleótidos sintéticos têm tido grande importância no progresso do estudo dos ácidos nucleicos e da síntese de proteínas (8).

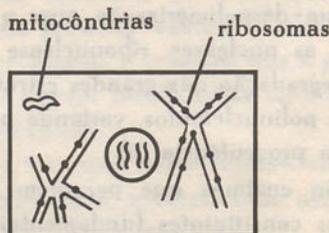
Síntese de proteínas

Este problema, um dos mais emocionantes da bioquímica moderna, está hoje elucidado em grande parte, aceitando os investigadores que nele trabalham, a maioria dos factos, embora reconheçam que certos pormenores da teoria tenham de vir a ser remodelados, à medida que o trabalho de laboratório revele novos factos.

Steiner e Beers consideram um dogma central neste campo, que é aceite na generalidade (1):

- a) — A informação genética básica, que determina a identidade e características dum certo sistema vivo, reside no DNA;
- b) — O DNA não organiza a síntese dos vários enzimas e doutras proteínas directamente. Ele dirige a síntese de RNA, que serve como transmissor secundário da informação genética;
- c) — O RNA dirige a síntese de proteínas.

Analisemos agora esta teoria em detalhe. Para isso ser-nos-á útil fazer uma curta revisão das principais estruturas celulares, que aqui nos interessam (10).



Temos em primeiro lugar o núcleo onde estão os cromossomas cuja estrutura já analisámos, e cuja função conhecemos.

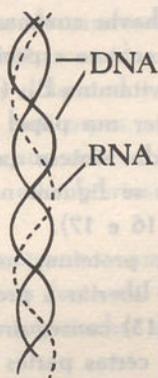
Temos depois as mitocôndrias, que são a parte da célula onde se realiza a fosforilação oxidativa, com formação da energia necessária para as sínteses que ocorrem dentro da célula.

Em terceiro lugar, temos a considerar o retículo endoplásmico ou ergastoplasma, que é constituído por um sistema de tubos e vesículas através do citoplasma, contendo em certos pontos grânulos, chamados ribosomas.

Temos finalmente a considerar o líquido citoplásmico, no qual circulam diversas substâncias dissolvidas.

Existem evidentemente outras estruturas na célula, mas que não nos interessam neste momento.

No núcleo dá-se a primeira fase da síntese de proteínas e que consiste na transmissão da informação do molde fixo, DNA, para o molde transitório RNA que se formaria segundo Stent como terceiro polinucleótido dentro da dupla hélice de DNA (1).



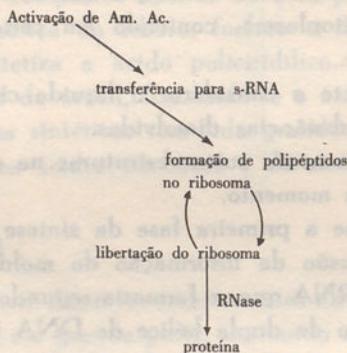
A informação genética seria transmitida ao RNA pela sequência dos pares de bases púricas e pirimídicas no DNA.

Este RNA contendo a informação genética passaria agora para o retículo endoplásmico, indo fixar-se nos ribosomas onde se faria a síntese de proteínas, por deposição dos aminoácidos à sua volta em situações definidas.

Porém, antes dos aminoácidos se poderem ligar ao RNA necessitam passar por uma fase da activação no líquido citoplásmico e em que intervem o RNA solúvel (s-RNA) de que já falámos. Dar-se-ia a seguinte série de reacções (11).

- 1 — Am. Ac. + ATP $\xrightarrow[\text{activante}]{\text{enzima}}$ Am. Ac. ativado
- 2 — Am. Ac. ativado + s-RNA \longrightarrow complexo (sRNA — Am. Ac.)
- 3 — complexo (sRNA — Am. Ac.) + RNA dos ribosomas \longrightarrow proteína

Lipman apresenta o seguinte esquema sobre o ciclo de síntese proteica (12).



Verificou-se assim que havia enzimas encarregadas da activação de aminoácidos, sendo cada enzima específico para o seu aminoácido, e, segundo parece, contendo vitamina B₁₂ (13). Por outro lado a fracção solúvel de RNA passou a ter um papel de extrema importância no metabolismo intermediário da síntese proteica, parecendo que ele permite que os aminoácidos se liguem nos ribosomas já com orientação especial definida (15, 16 e 17).

Uma vez construída a proteína, as ribonucleases destroem o molde de RNA, de forma a libertar a proteína.

Gale (14) e Hoagland (13) conseguiram mesmo realizar a síntese de proteínas na ausência de certas partes da célula, desde que fornecessem ao meio os componentes necessários para a sua execução.

Função e constituição das proteínas

As proteínas desempenham no nosso organismo três funções principais que consistem na formação de tecidos de suporte, na função catalítica (enzimas) e na sua acção como anticorpos na inactivação de antigénios.

Elas são constituídas por cerca de vinte aminoácidos cuja sequência e disposição tridimensional determinam a especificidade da proteína.

Nelas há a considerar a estrutura primária, caracterizada pela sequência de aminoácidos, a estrutura secundária, definida pelo seu modo de enrolamento e a estrutura terciária que define o seu arranjo no espaço a três dimensões (18).

Algumas proteínas há, como a ribonuclease, hormonas hipofisárias, etc., cuja composição química é hoje praticamente conhecida; doutras porém ainda relativamente pouco se sabe (19).

Descrevemos o modo de formação de proteínas no organismo animal e vegetal baseado na formação dum molde fixo de DNA e de um molde transitório de RNA.

Resta porém saber como se sintetizam aquelas proteínas para as quais não existe no organismo qualquer molde, isto é os anticorpos, que só se formam após a entrada do antigénio no organismo.

Formação dos anticorpos

Segundo os conceitos da imunologia clássica, o antigénio entraria no corpo como algo de estranho e desconhecido, imprimiria o seu carácter em certas células, forçando-as a produzir moléculas de γ -globulina com uma formação complementar (20).

O antigénio actuaria de dois modos. Origina a informação necessária para a formação de anticorpos, e além disso ele constituiria o estímulo necessário para a sua síntese. Seria a retenção do antigénio na célula que permitiria a esta fabricar o molde para a síntese de anticorpos.

Burnett apresentou recentemente uma nova teoria para o fabrico de anticorpos, baseando-se no facto de o organismo só ser capaz de sintetizar proteínas desde que tenha a respectiva informação nos genes (21 e 22).

Segundo este autor, a capacidade para produzir anticorpos é determinada genéticamente por certos clones de células mesenquimatosas que já conteriam a informação necessária. O papel do antigénio seria apenas o de estimular essas células a proliferarem.

Devemos porém notar que certos autores admitem que nos próprios ribosomas as proteínas em formação podem servir de molde à síntese de ácidos nucleicos, o que seria uma objecção à hipótese de Burnett (9). Outra objecção consiste no facto de se ter demonstrado que uma célula pode segregar mais de um anticorpo diferente (23).

Wissler (24), numa revisão recente, admite que um papel importante neste problema deve ser imputado aos linfocitos.

Segundo este autor, os antigénios seriam digeridos por macrófagos que se transformariam em linfocitos contendo a informação necessária à formação de anticorpos. Estes linfocitos migrariam para o sangue e iriam colonizar noutros gânglios linfáticos onde dariam origem a plasmocitos, cuja função seria apenas a de produzir gama-globulina de acordo com a informação recebida dos linfocitos.

Formar-se-ia assim um clone, não determinado genéticamente, de células mesenquimatosas, com possibilidade de responder a um determinado antigénio.

Quando esse antigénio invadisse de novo o organismo ele originaria a chamada resposta secundária, com formação de anticorpos em grande quantidade (25).

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Steiner, R.; Beers, R. — Polynucleotides, *Elsevier Publ. Comp.*, Amsterdam, 1961.
- 2 — Umbreit, W. — Metabolic Maps, *Burgess Publ. Co.*, Minneapolis, 1954.
- 3 — Mc Elroy, W.; Glass, B. — The Chemical Basis of Heredity, *The J. Hopkins Press*, Baltimore, 1957.
- 4 — Dounce, A. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 81, 794, 1959.
- 5 — Chargaff, E.; Davidson, J. — The Nucleic Acid, *Ac. Press*, New York, 1955.
- 6 — Ochoa, S. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 81, 634, 1959.
- 7 — Lehman, I — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 81, 745, 1959.
- 8 — Fresco, J.; Klemperer, E. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 81, 730, 1959.
- 9 — Pollock, J.; Mandelstam, J. — The Biological Replication of Macromolecules, *Cambridge Un. Press*, 1958, p. 195.
- 10 — Gaebler, O. — Enzymes, Units of Biological Structure and Function, *Ac. Press*, New York, 1956.
- 11 — Crick, F. — The Biological Replication of Macromolecules, *Cambridge Un. Press*, 1958, p. 138.
- 12 — Lipman, F. — *Proc. 4th, Int. Cong. Bioch.*, 8, 177, 1958.
- 13 — Hoagland, M. — *Prac. 4th, Int. Cong. Bioch.*, 8, 199, 1958.
- 14 — Gale, E. — *Proc. 4th, Int. Cong. Bioch.*, 6, 156, 1958.
- 15 — Canellakis, E.; Herbert, E. — *Bioch. Bioph. Acta*, 45, 133, 1960.
- 16 — Decken, A.; Hultin, T. — *Bioch. Bioph. Acta*, 45, 139, 1960.
- 17 — Doctor, B.; Apgar, J.; Holley, R. — *J. Biol. Chem.*, 236, 1117, 1961.

- 18 — Katchalski, E.; Steinberg, I. — *An. Rev. Phys. Chem.*, 12, 433, 1961.
- 19 — Neuberger, A. — *Symposium on Protein Structure*, John Wiley and Sons, New York, 1958.
- 20 — Boyd, W. — *Fundamentals of Immunology*, Interscience, New York, 1956.
- 21 — Burnett, M. — *Brit. Med. J.*, 5153, 645, 1959.
- 22 — Burnett, M. — *Brit. Med. J.*, 5154, 720, 1959.
- 23 — Harris, T.; Harris, S. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 86, 948, 1960.
- 24 — Wissler, R.; Fitch, F. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 88, 134, 1960.
- 25 — Mc Kenna, J. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 94, 131, 1961.

BIOQUÍMICA DO TECIDO CONJUNTIVO

Dr. Carlos Manso *

O tecido conjuntivo é composto de elementos de diversa natureza e com grau de diferenciação variável e tendo por função ligar e servir de suporte aos órgãos mais diferenciados do organismo.

As suas funções mecânicas são bem conhecidas: ele serve por um lado de vigamento geral do organismo, através dos tecidos ósseo e cartilágneo; além disso fornece planos de deslize para os tecidos duros e moles e tem ainda importância na cicatrização.

Outros problemas com ele relacionados são porém menos bem conhecidos, tais como o seu papel no equilíbrio dinâmico do organismo, como por exemplo nas trocas de iões e outros materiais entre as células e o sistema vascular. A figura 1 representa um esquema

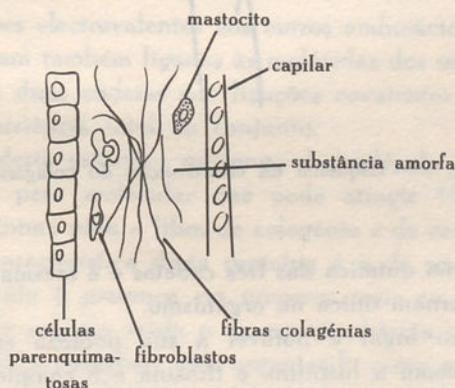


Fig. 1 — Esquema do tecido conjuntivo.

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

geral do tecido conjuntivo mostrando a sua situação estratégica como intermediário entre as células parenquimatosas e os capilares.

Embora a composição do tecido conjuntivo seja variável de ponto para ponto do organismo podem-se sempre encontrar nele 3 tipos de estruturas: proteínas, mucopolissacáridos e células.

Proteínas do tecido conjuntivo

1 — Colagénio

Esta proteína é constituída por uma tripla cadeia de polipéptidos enrolados em hélice de 3 faixas (1, 4) conforme o esquema da figura 2.



Fig. 2 — Esquema da constituição do colagénio.

A composição química das três cadeias é a mesma e com características que a tornam única no organismo.

Em primeiro lugar é notável a sua pobreza em aminoácidos complexos tais como a histidina e tirosina e a completa ausência de triptofano, o mais complexo dos aminoácidos.

Em segundo lugar a pobreza em aminoácidos sulfurados, metionina e cisteína.

Estas duas características fazem pensar imediatamente numa certa inércia sob o ponto de vista químico.

Por outro lado, esta proteína tem grande quantidade de glicina (mais de um terço do número total de aminoácidos) e de prolina e hidroxiprolina (pouco menos de um terço para o conjunto dos dois) (2). Os estudos de Pauling fazem pensar que cada cadeia de polipéptidos é composta duma estrutura base construída da seguinte forma: P - G - R, representando P a prolina ou hidroxiprolina; G a glicina; R um dos restantes aminoácidos. Esta estrutura repetir-se-ia ao longo da molécula.

As moléculas de prolina e hidroxiprolina (fig. 3), além de estarem

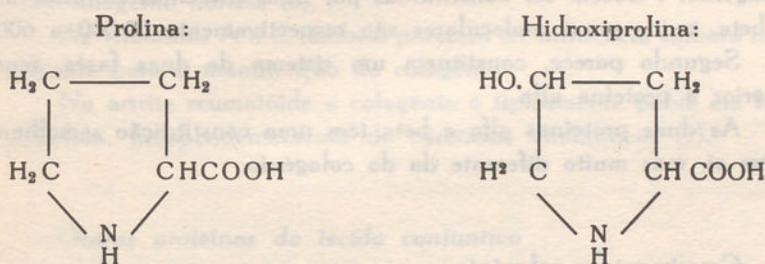


Fig. 3

ligadas por ligações electrovalentes aos outros aminoácidos da respectiva cadeia, estariam também ligados às moléculas dos mesmos aminoácidos das outras duas cadeias por ligações covalentes, aumentando desta forma a resistência total do conjunto.

A repetição desta estrutura ao longo da molécula originaria um polímero de alto peso molecular que pode atingir 10×10^6 , e o peso molecular mínimo para a fibra de colagénio é de cerca de 39 000.

Uma outra característica desta proteína é a de ser aproximadamente neutra devido à presença em números mais ou menos iguais de aminoácidos de reacção ácida e de reacção básica.

No organismo, o colagénio está organizado como um sistema de fibras, cujo diâmetro é de uma a duzentas micras, formadas de fibrilhas de diâmetro de 100 a 1000 angstroms (1 micron = 10^4 angstroms), formadas por sua vez por protofibrilhas (tropocolagénio) de dois a três mil angstroms de comprimento por quinze angstroms de diâmetro, que por polimerização e agregação dão as fibras (4).

2 — Reticulina

Quimicamente a fibra de reticulina tem uma composição semelhante ao colagénio, no que diz respeito ao seu conteúdo de aminoácidos. Distingue-se por conter uma elevada percentagem de lípidos (10 %) e menor de glúcidos (4 %).

3 — Elastina

Estas fibras são mais elásticas, mas menos resistentes que as de colagénio. Parecem ser constituídas por duas proteínas fibrosas, alfa e beta, cujos pesos moleculares são respectivamente 60 000 a 6000.

Segundo parece, constituem um sistema de duas fases, sendo interior a proteína alfa.

As duas proteínas alfa e beta têm uma constituição semelhante entre si, mas muito diferente da do colagénio.

4 — Crescimento e colagénio

A medição do conteúdo de colagénio nos diferentes tecidos demonstrou que a sua espessura aumenta com a idade ao mesmo tempo que diminui a quantidade de substância amorfa interfibrilar.

Durante o crescimento normal dos tecidos, verifica-se um aumento progressivo da concentração do colagénio em relação directa com o aumento de tamanho. Esta concentração é especialmente importante na pele, tendões, aponevroses e coração, sendo de notar neste órgão uma maior concentração nas cavidades direitas que nas esquerdas.

Nos tecidos parenquimatosos, o colagénio está associado ao sistema vascular.

5 — Biogénese do colagénio

Ele parece ser formado dentro do fibroblasto activo.

Esta célula contém no seu interior um precursor que é uma proteína com alta percentagem de hidroxiprolina, que é secretada no espaço extracelular, onde se agrega e polimeriza, originando o colagénio. Este precursor é o tropocolagénio.

Posteriormente dá-se a sua associação com mucoproteínas, aumentando a sua insolubilidade (4).

6 — *Colagénio na doença*

Foi demonstrada a importância da vitamina C na cicatrização de feridas. Em ratos tornados escorbúticos forma-se um colagénio inchado, anormal, pobre em hidroxiprolina, parecendo que a vitamina C é importante para a formação deste aminoácido.

A administração de vitamina C a este animal permite a formação dum colagénio normal (6).

As vitaminas A e E também parecem ter influência embora menos definida para a manutenção do colagénio.

Na artrite reumatóide o colagénio é tipicamente pobre em hidroxiprolina, independentemente de carências vitamínicas (1).

7 — *Outras proteínas do tecido conjuntivo*

Temos ainda no tecido conjuntivo, além das proteínas plasmáticas, glicoproteínas, isto é proteínas cujo grupo prostético é um hidrato de carbono (galactose, glucosamina, galactosamina, etc.) e mucoproteínas, cujo grupo prostético é um mucopolissacárido. Estas últimas parecem ter importância na manutenção da estrutura final do tecido conjuntivo em vida.

Polissacáridos do tecido conjuntivo

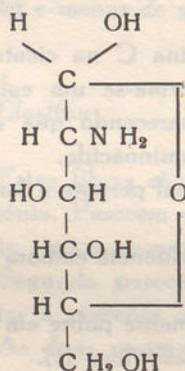
O conjunto de polissacáridos do tecido conjuntivo é conhecido hoje graças ao exaustivo trabalho de Karl Meyer desenvolvido nas últimas décadas (1, 18).

Foi com efeito este autor que teve o mérito de isolar e caracterizar quimicamente a maioria dos compostos deste grupo e de nos dar uma visão panorâmica da sua importância para a manutenção das funções do tecido conjuntivo.

Estas substâncias são compostos polimerizados em cuja estrutura entram basicamente um hidrato de carbono aminado e um ácido urónico, além de outros radicais.

Os hidratos de carbono são a glucosamina e a galactosamina (fig. 4) e os ácidos urónicos são o ácido glicurónico e idurónico (fig. 5)

Glucosamina:



Galactosamina:

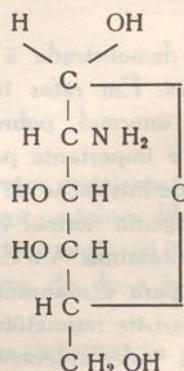
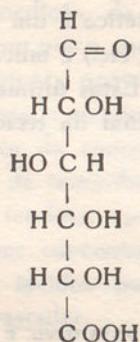


Fig. 4

Ac. glicurónico:



Ac. Idurónico:

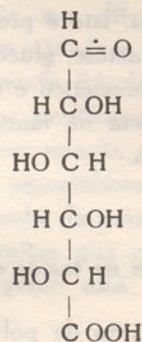


Fig. 5

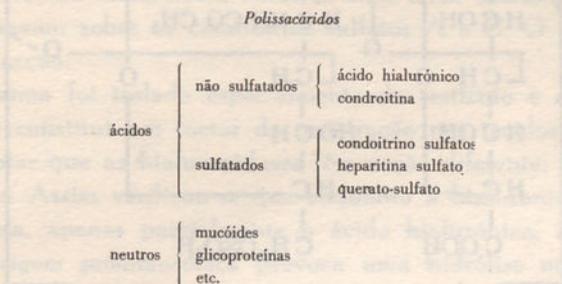
este último composto é quimicamente semelhante ao ácido ascórbico (Vit. C) tendo sido apresentada a ideia de que é esta vitamina que é utilizada na sua formação, explicando assim uma das suas funções na manutenção da integridade do tecido conjuntivo.

Todos estes compostos entram na constituição dos polissacáridos sob forma cíclica.

Podemos classificar os polissacáridos do tecido conjuntivo em ácidos e neutros. Estes últimos são ainda pouco conhecidos.

Os ácidos podem ser divididos em não sulfatados e sulfatados.

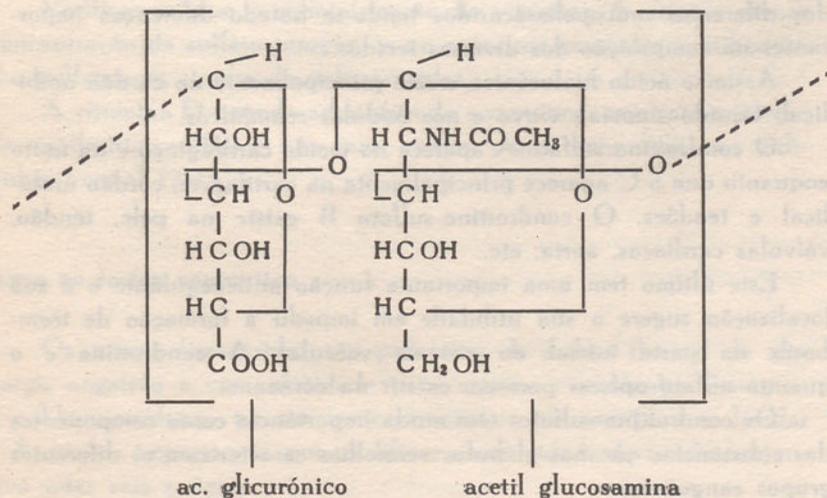
Tudo isto resumimos no esquema seguinte:



O ácido hialurónico é composto por polimerização dum amino-açúcar a glucosamina ligado ao ácido glicurónico (22, 23). A condrítina é um seu isómero contendo galactosamina em vez de glucosamina.

Os condrítino-sulfatos conhecidos são em número de 3 e por ordem de descoberta são classificados em A, B e C, sendo o A e o C bastante semelhantes quimicamente e diferentes do B, por este ter ácido idurónico na sua molécula, enquanto os dois primeiros contêm ácido glicurónico (fig. 6).

Ácido hialurónico



Ácido condroitino sulfúrico

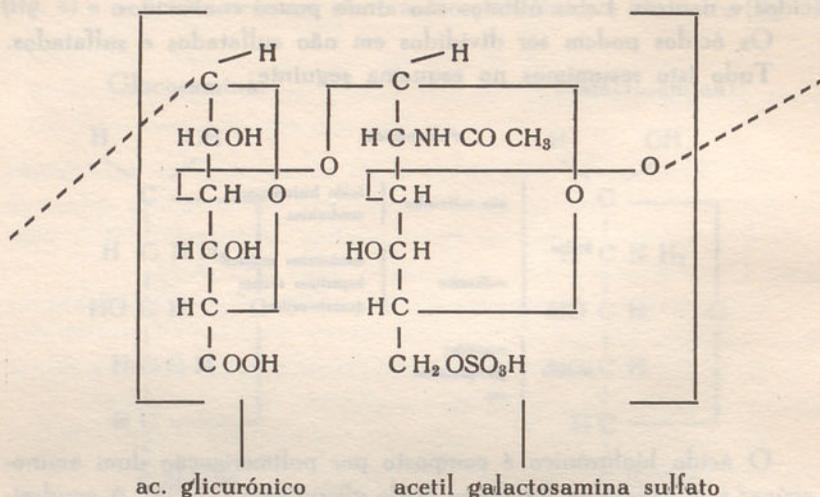


Fig. 6

Estruturas básicas, cuja repetição dá origem aos polímeros de alto peso molecular.

É ainda interessante notar que o ácido condroitino sulfúrico B é quimicamente análogo à beta-heparina extraída do pulmão.

Foi na década passada estudada intensivamente a localização dos diferentes mucopolissacáridos tendo-se notado diferenças importantes na composição dos diversos tecidos.

Assim o ácido hialurónico existe principalmente no cordão umbilical, líquido sinovial, vítreo e nos nódulos reumáticos.

O condroitino sulfato A aparece no tecido cartilágneo e na aorta enquanto que o C aparece principalmente na cartilagem, cordão umbilical e tendões. O condroitino-sulfato B existe na pele, tendão, válvulas cardíacas, aorta, etc.

Este último tem uma importante função anticoagulante e a sua localização sugere a sua utilidade em impedir a formação de trombozes na parte inicial do sistema vascular. A condroitina e o querato-sulfato apenas parecem existir na córnea.

Os condroitino-sulfatos têm ainda importância como componentes das substâncias que nos glóbulos vermelhos caracterizam os diferentes grupos sanguíneos.

Enzimas despolimerizantes dos polissacáridos

Os enzimas que despolimerizam os mucopolissacáridos são as hialuronidasas, assim chamadas por se ter verificado de início a sua acção sobre o ácido hialurónico, tendo-se mais tarde demonstrado que também actuavam sobre os condroitino-sulfatos A e C. O B é resistente à sua acção.

Este enzima foi isolado especialmente do testículo e do estrep-tococo, onde constitui um factor de penetração nos tecidos.

É de notar que as hialuronidasas têm acção diferente, consoante a sua origem. Assim verificou-se que enquanto a hialuronidase testicular hidrolisa, apenas parcialmente o ácido hialurónico, a hialuro-nidase de origem pneumocócica provoca uma hidrólise muito mais completa.

Isto leva a pensar na possibilidade de haver 2 enzimas diferentes, um que origina a formação de unidades menores a partir do polímero inicial, e outro que produz a hidrólise final, libertando monossacáridos. Submetendo músculo estriado à acção da hialuronidase, o colagénio e a reticulina não são afectados, mas a membrana de reticulina é separada das fibras musculares, o que faz pensar na existência de uma camada de mucopolissacáridos ligando as duas estruturas (8).

Importância das vitaminas A e D

Verificou-se que a administração de vitamina A origina menor concentração de sulfato inorgânico no soro, por aumentar a utilização dos sulfatos na síntese de polissacáridos.

A vitamina D quando administrada a raquíticos aumenta a síntese de condroitino-sulfatos; não tem, porém, papel estimulante no indivíduo normal (21).

Água no tecido conjuntivo

Os mucopolissacáridos são polímeros de cadeia flexível de alta carga negativa e com afinidade para catiões e moléculas de água.

Uma mudança na sua concentração ou no seu peso molecular é de grande importância, por modificar a capacidade do tecido conjuntivo reter sais e água.

É possível que a substância amorfa tenha um papel como barreira selectiva e controladora entre a circulação e as células parenquimatosas.

Segundo Meyer, o ácido hialurónico ocorre em gels muito hidratados, tendo uma possível função na retenção de água (10). Segundo este mesmo autor os condroitino-sulfatos teriam um papel análogo a uma resina permutadora de catiões. Eles estão ligados ao colagénio conforme o esquema da figura 7, em que se representa uma proteína

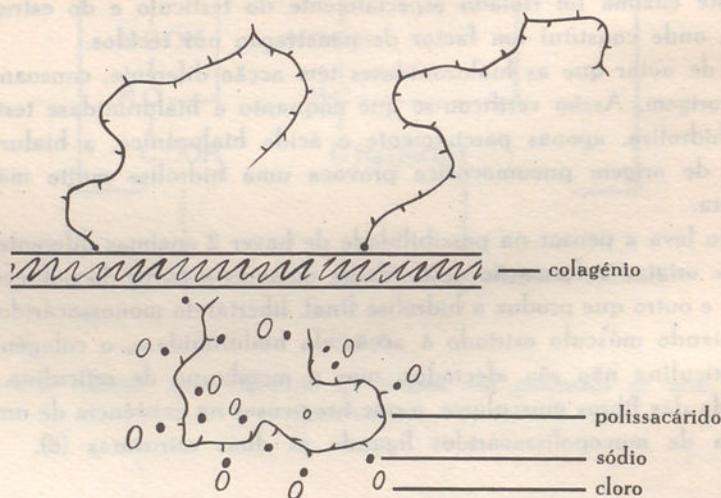


Fig. 7 — Inter-relação entre proteínas, polissacáridos e iões.

da qual saem como ramificações os polissacáridos. Cada dissacárido tem duas cargas negativas, devidas à presença de sulfato e do radical COOH , à volta das quais há catiões e os aniões suficientes para manter a electroneutralidade. Em condições normais, cerca de 70 % do peso do tecido conjuntivo é constituído por água.

Alterações dos mucopolissacáridos

A despolimerização dos mucopolissacáridos é acompanhada de alterações patológicas. Assim, verificou-se experimentalmente que a injeção na orelha de coelho de papaina, um enzima proteolítico vegetal hidrolisa a proteína de suporte levando ao colapso da orelha, por falta de apoio aos polissacáridos (3).

Daqui se infere que na doença, a libertação de enzimas proteolíticas intracelulares pode análogamente hidrolisar o colagénio e deixar os polissacáridos sem suporte. Por sua vez enzimas do tipo das hialuronidases podem lisar os polissacáridos e tornar as fibras de colagénio mais vulneráveis à fragmentação.

Por outro lado, verificou-se que a substância fibrinóide que aparece nas doenças de colagénio contém polissacáridos ácidos (3), donde pensar-se que o depósito de fibrinóide depende de alterações da quantidade e do estado físico-químico dos polissacáridos.

Foi verificado na artrite reumatóide que o ácido hialurónico articular está parcialmente despolimerizado (23).

Certas doenças hereditárias devidas possivelmente à deficiência ou ausência de certos enzimas têm aspectos bioquímicos característicos.

Assim, no síndrome da Marfan há uma excreção anormalmente elevada de hidroxiprolina, o que faz pensar numa deficiente utilização deste aminoácido ou de um excesso de destruição das fibras de colagénio. De qualquer forma, é típica destes doentes, entre outras alterações, a fraqueza da túnica média da aorta, ocasionando frequentes aneurismas.

A doença de Hurler é bioquimicamente caracterizada pela excreção aumentada de condroitino-sulfato B e de sulfato de heparitina na urina, que também existem depositados em quantidades anormais nos tecidos incluindo a parede arterial, levando a síndromas anginosos; a acção tóxica cerebral destes polissacáridos explica o atraso mental destes doentes.

A doença de Ehren Danlos é caracterizada por um aumento excessivo do número de fibras elásticas, e nela foi descrita a presença de um inibidor sérico do enzima elastase, que hidrolisa a elastina.

Alterações laboratoriais nas doenças do tecido conjuntivo

A lesão extensa do tecido conjuntivo é acompanhada de alterações de diversos parâmetros, cujo significado ainda hoje está, porém, sendo debatido.

Assim, verificou-se que a excreção urinária de ácido glicurónico, um componente dos mucopolissacáridos, conforme apontámos, está aumentada na gravidez e na diabetes, e a concentração deste composto no plasma também se eleva nas doenças do colagénio, tais como artrite reumatóide, (24).

Sendo o ácido glicurónico sintetizado no fígado, era natural que a sua excreção diminuísse na insuficiência hepática.

Di Ferrante e Dziewiatkowski estudaram a variação dos condroitino-sulfatos do plasma em diversas doenças demonstrando que normalmente eles estão ligados a alfa-globulinas (25). Embora a sua variação no plasma seja difícil de avaliar devido à pequena quantidade existente, a sua excreção urinária aumenta na febre reumática e artrite reumatóide (26).

Um outro grupo de substâncias estudadas foi a das glicoproteínas do soro (27, 30).

Estas são proteínas contendo diversos tipos de hidratos de carbono, galactosamina, glucosamina e mucopolissacáridos, tais como condroitino-sulfatos.

As glicoproteínas contendo mucopolissacáridos recebem o nome especial de mucoproteínas.

Alterações importantes do conteúdo de glicoproteínas do soro foram descritas em diversas doenças tais como, neoplasias, artrite reumatóide, febre reumática, etc.

As mucoproteínas do soro também apresentam alterações importantes nestas doenças.

Embora subsistam dúvidas no que diz respeito tanto à sua origem como à sua especificidade, o facto de se encontrarem essas proteínas constantemente elevadas no soro de indivíduos com doenças que afectam os tecidos conjuntivos leva a admitir que directa ou indirectamente deva haver uma relação entre a sua elevação e a alteração do tecido conjuntivo.

Células do tecido conjuntivo

Além de todos os componentes do sistema retículo endotelial com a sua múltipla capacidade de intertransformação, tem interesse mencionar em especial dois tipos celulares:

O fibroblasto que, provavelmente, origina os precursores de todas as proteínas fibrosas e também os mucopolissacáridos.

O mastocito, caracterizado pela presença de numerosas grânulações metacromáticas e contendo heparina, histamina e serotonina que intervêm de forma ainda não completamente conhecida no desencadear dos fenómenos inflamatórios (3, 4 e 31).

Influência hormonal sobre o tecido conjuntivo (31, 32)

As hormonas glicocorticóides parecem ter uma acção depressora sobre todas as actividades do tecido conjuntivo.

Assim, no que diz respeito aos mastocitos, estes diminuem em número e apresentam numerosos vacúolos no seu citoplasma e a sua actividade secretora parece diminuída. Os fibroblastos têm o seu crescimento e capacidade de migração diminuídos e a formação de colagénio no seu interior é inibida.

A quantidade total de polissacáridos diminui, assim como a actividade da hialuronidase, donde resulta um maior grau de polimerização do ácido hialurónico e uma diminuição da permeabilidade capilar.

A hormona tireotrópica da hipófise parece ter uma acção oposta às hormonas glucocorticóides.

Estimula a produção de mucina, aumenta o número de mastocitos e a formação de polissacáridos. Por sua influência a gordura retro-orbitária é substituída por polissacáridos, donde o aparecimento de exoftalmos.

A hormona tiroideia, pelo contrário, diminui a quantidade de substância amorfa e torna os mastocitos pequenos e pouco granulados.

A hormona somatotrófica parece ter uma acção semelhante à da hormona tireotrófica, mas mais intensa, especialmente dando um estímulo mais intenso à actividade fibroblástica e a formação do colagénio.

Entre as hormonas sexuais é importante notar a acção dos estrogénios que aumentam o conteúdo em polissacáridos e a actividade dos mastocitos, especialmente nos órgãos reprodutores, tendo os progestogénios efeitos opostos.

A testosterona parece ter influência, aumentando a formação do colagénio.

Reparação do tecido conjuntivo

Estudos feitos sobre as alterações do tecido conjuntivo durante a cicatrização de feridas levaram à descrição dos seguintes fenómenos:

Em primeiro lugar dá-se o aparecimento duma matriz amorfa que é corada pelos corantes dos polissacáridos e que se demonstra ser constituída por mucoproteínas, sendo a quantidade de polissacáridos livres relativamente pequena.

A partir dos fibroblastos segrega-se seguidamente colagénio para o espaço extracelular.

Pelo contrário, as fibras elásticas não são regeneradas.

A cortisona atrasa a cicatrização de feridas em virtude da menor síntese tanto do colagénio como dos polissacáridos. Porém é de notar que a cortisona só é efectiva quando dada na fase inflamatória, pois uma vez iniciada a formação de fibras a sua acção não se manifesta. É pois de admitir uma acção directa da inflamação como estímulo da fibrogénese (34).

Substâncias libertadas pela inflamação (35)

Uma inflamação é sempre iniciada por uma alteração da permuta local de líquidos, havendo uma fase inicial de vasoconstrição seguida de vasodilatação que é evidenciada pela passagem de partículas de carvão (tinta da China) através da parede endotelial. As substâncias secretadas pelo mastocito devem ter influência sobre esta fase como o demonstra o facto de ela ser inibida pela acção dos seus antagonistas como por exemplo a reserpina, que inibe a serotonina, impedindo o aumento de permeabilidade.

Foram ainda descritas como originadas nas células em degenerescência diversas substâncias que embora não estejam totalmente caracterizadas já é possível extrair em elevado grau de pureza.

Elas são:

A leucotaxina, que atrai os leucócitos para o local da inflamação. A «L P F» (*leucocytosis promoting factor*) que estimula a formação de maior número de leucócitos na medula e é diferente da anterior.

A necrosina que afecta os feixes colagénios, originando o seu inchaço, e além disso provoca trombozes locais.

A piremexina que é responsável pela produção da febre.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Gustavson, K. — *The Chemistry and Reactivity of Collagen*, Ac. Press., New York, 1956.
- 2 — Randall, J. — *Nature and structure of collagen*, Butterworths Sc. Publ., London, 1953.
- 3 — Dorfman, A. — *J. Chr. Dis.*, 10, 403, 1959.
- 4 — Slack, H. — *Am. J. Med.*, 26, 113, 1959.
- 5 — Oken, D., Boucek, R. — *Circ. Res.*, 5, 357, 1957.
- 6 — Gould, B.; Woëssner, J. — *J. Biol. Chem.* 226, 289, 1957.
- 7 — Meyer, K. — *The Harvey Lectures*, Ac. Press, New York, 88, 1956.
- 8 — Meyer, K. — *Phys. Rev.*, 27, 335, 1947.
- 9 — Meyer, K. — *Transactions on Diseases of the connective tissuen*, vol. I, J. Macy, 1954.
- 10 — Meyer, K. — *Science*, 113, 596, 1951.
- 11 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 107, 629, 1934.
- 12 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 114, 689, 1936.
- 13 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 119, 73, 1937.
- 14 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 119, 491, 1939.
- 15 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 119, 501, 1939.
- 16 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 119, 507, 1939.
- 17 — Meyer, K. — *J. Biol. Chem.*, 138, 491, 1941.
- 18 — Meyer, K. — *Cold Spring Harbor, Synp. Quant Biol.*, 6, 91.
- 19 — Wolstenholme, G., Conner, M. — *Chemistry and Biology of Mucopolysaccharides*, J. A. Churchill, London, 1958.
- 20 — Dorfman, A. — *Pharm. Rev.*, 7, 1, 1955.
- 21 — Dziewiatkowski, D. — *J. Exp. Med.*, 99, 25, 1954.
- 22 — Roseman, S. — *Am. J. Med.*, 26, 749, 1959.
- 23 — Mc Kusick, V. — *Am. J. Med.*, 26, 283, 1959.
- 24 — Badin, J. Schubert, M., Vouras, M., — *J. Clin. Invest.*, 34, 1317, 1955.

- 25 — Dziewiatkowski, D., D. Ferrante, N. — *J. Biol. Chem.*, 227, 347, 1957.
- 26 — Di Ferrante, N. — *J. Clin. Invest.*, 36, 1516, 1957.
- 27 — Glick, D. — *Meth. Bioch. Anal.*, vol II, Interscience, New York, 1955.
- 28 — Kelley, V. — *Pediatrics*, 5, 825, 1950.
- 29 — Shetlar, M. — *An. N. Y. Ac. Sc.*, 94, 44, 1961.
- 30 — Heisskell, C., Carpenter C., Weimer, H. Nakagawa, S., *Am. N. Y. Ac. Sc.*, 94, 183, 1961.
- 31 — Asboe-Hansen, G. — *Connective Tissue in Heath and Disease*, *N. Y. Phil. Library*, 1957.
- 32 — Asboe-Hansen, G. — *Am. J. Med.*, 26, 470, 1959.
- 33 — Kent, P., Whitehouse, M. — *Biochemistry of the Amino Sugars*, *Ac. Press*, New York, 1955.
- 34 — Jackson, D., Flickinger, D., Dumphy, J. — *An. N. Y. Ac. Sc.*,
- 35 — Mills, L., Moyer, J. — *Inflammation and Diseases of Connective Tissue*, W. B. Saunders, 1961.

QUADROS MORFOLÓGICOS GERAIS DAS «DOENÇAS DO COLAGÉNIO»

*Prof. J. Cortez Pimentel **

Klemperer, Pollack e Baehr, sob a designação de «doenças do colagénio», reuniram, em 1942, um grupo de afecções caracterizadas sob o ponto de vista morfológico por uma alteração «sistemática» do tecido conjuntivo cuja lesão fundamental era a «transformação fibrinóide». Neste conjunto de afecções incluíram a febre reumática (F. R.), a artrite reumatóide (A. R.), a periarterite nodosa (P. N.), o lupus eritematoso disseminado (L. E. D.), a esclerodermia difusa (E. D.) e a dermatomiosite (D. M.).

O conceito de «doenças do colagénio» tem-se mantido até aos nossos dias, muito embora o número de afecções englobadas no grupo já nem seja o primitivo, nem esteja, tão pouco, claramente estabelecido. Na descrição dos quadros morfológicos gerais destas doenças iremos tomar como base a P. A. N. o L. E. D., a E. D., a D. M. e a A. R., mas faremos algumas breves referências à F. R., à fase maligna da hipertensão arterial e à granulomatose de Wegener.

As «afecções do colagénio» apesar de poderem atingir todos os sectores do organismo, mostram, no entanto, uma marcada predilecção para determinados órgãos ou sistemas, como se pode verificar no quadro I. Assim, os vasos, a pele, os músculos, as articulações, os nervos, o tubo digestivo, os rins, o coração e o pulmão estão frequentemente interessados. Por outro lado, deve-se também realçar que em cada uma das doenças deste grupo há determinados órgãos ou sistemas

* Professor extraordinário de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

particularmente lesados. É o caso dos vasos na P. A. N., da pele na E. D., da pele e dos músculos na D. M., do coração, serosas e rim no L. E. D. e das articulações na A. R. (quadro I).

Quadro I — Principais localizações das «Doenças do colagénico»

«Doenças do colagénico»	LOCALIZAÇÕES										
	Vasos	Pele	Músculos	Articulações	Nervos	Serosas	Coração	Rins	Tubo digestivo	Pulmão	S. N. C.
Periarterite nodosa	+++	+	++	+	++		+++	+++	+++	+	+
Lupus eritematoso disseminado	++	++	+	++		+++	+++	+++	+	+	++
Esclerodermia difusa	+	+++	++	+		+	++	+	++	+++	
Dermatomiosite	+	++	+++	+		+		+		+	
Artrite reumatóide	+	+	++	+++	+	+	+			+	

As alterações sistémicas do tecido conjuntivo observadas neste grupo de doenças consistem, por um lado, em processos de fibrose e de «transformação fibrinóide» e «mucóide», e, por outro lado, em reacções

Quadro II — Principais tipos histológicos gerais das lesões das «Doenças do Colagénico»

Doenças	«Transformação fibrinóide»		«Transformação mucóide» do tecido conjuntivo	Fibrose	Lesões inflamatórias		
	Localização	Extensão			Muito importantes	Escassas	De tipo granulomatoso
Lupus eritematoso disseminado	arteríolas pele serosas endocárdio miocárdio rins	++	++	+	0	+	+
Periarterite nodosa	artérias viscerais de médio calibre	+++	0	++	++		++
Esclerodermia difusa	arteríolas (pele, músculos, rins)	0/+	++	+++		+	0
Dermatomiosite	arteríolas (pele, músculos, rins)	0/+	+	++	+++		0
Artrite reumatóide	articulações serosas pele coração músculo	++	+	++	+++		+++

inflamatórias, por vezes, de acentuado carácter granuloso (quadro II). As alterações do primeiro tipo têm maior importância e, entre elas, adquire particular relevo a «transformação fibrinóide», também conhecida por «necrose fibrinóide», «degenerescência fibrinóide» ou simplesmente «fibrinóide».

É ainda vaga e imprecisa a definição de «fibrinóide», no entanto, até que se conheça melhor a sua constituição química, pode-se classificar como tal uma substância fortemente eosinófila, refráctil, homogénea ou ligeiramente granulosa que apresenta as propriedades tintoriais da fibrina.

O «fibrinóide» existe na maior parte das doenças do colagénio, localizando-se, frequentemente, nas paredes dos vasos (fig. 1) mas,



Fig. 1 — Extenso depósito de fibrinóide na parede dumá artéria num caso de periarterite nodosa.

afectando, também, o tecido intersticial e as membranas serosas, em particular a pleura e a sinovial. Esta substância, no entanto, não é característica destas afecções, podendo observar-se em muitíssimos outros quadros patológicos. Assim, existe no fundo das úlceras crónicas gastro-duodenais, na placenta, no tecido conjuntivo das valvas em

casos de endocardite marasmática, nas lesões renais da diabetes e nas alterações vasculares da aterosclerose, da doença de Buerger e da fase maligna da hipertensão arterial. A administração de doses elevadas de DOCA, a injeção de tripsina ou de proteínas estranhas e as irradiações contam-se, também, entre as situações susceptíveis de provocarem a sua formação.

A origem do «fibrinóide» é ainda muito obscura apesar de numerosos trabalhos, morfológicos e histoquímicos, humanos e experimentais, terem sido executados com este objectivo. Podêmos, no entanto, duma maneira geral, considerar duas correntes principais (quadro III): uns pensam que o «fibrinóide» derive da substância fundamental ou do colagénio (Neumann, Bahrman, Wu, Von

Quadro III — Origem de Fibrinóide

AUTORES	ORIGEM	DESIGNAÇÃO	
Neumann (1896)	colagénio	degenerescência fibrinóide	<p>Origem intrínseca (material intercelular) colagénio substância fundamental músculo</p>
Bahrman (1937)	»	»	
Wu (1937)	»	»	
Von Albertini (1943)	»	»	
Glynn e Loewi (1952)	»	necrose fibrinóide	
Wagner (1957)	»	substância fibrinóide	
Klinge (1929, 1931)	substância fundamen- tal	tumefacção fibrinóide	
Klemperer e col. 1941, 1950)	»		
Altshuler e Angevine (1949)	»	fibrinóide	
Marchant (1896)	exsudação fibrinosa	exsudação fibrinosa	
Klemperer e col. (1950, 1953)	nucleoproteína	substância fibrinosa	<p>Origem extrínseca (fibrina ou outras proteínas do plasma; nucleoproteínas)</p>
Brockhans (1953)	nucleoproteína		
Guelte e Lanfer (1954)	nucleoproteína		
Bronson e Davis (1955)	proteína do soro	fibrinóide	
Meyer (1956)	inflamação fibrinosa		
Gitlin e col. (1957)	exsudação de proteínas do plasma, em espe- cial fibrina	fibrinóide	
Movat e More (1957)	forma ou fase de infla- mação fibrinosa	fibrinóide	

Albertini, Glynn e Loewi, Wagner, Klinge, Klemperer e col. (1941, 1952) Altshuler e Angevine) ou do tecido muscular liso (Booth, Muirhead e Montgomery); outros admitem que não se trata duma alteração própria local, mas dum depósito duma substância extrínseca, proveniente da fibrina e outras proteínas do soro (Marchant,

Bronson e Davis, Meyer, Gitlin e col., Movat e More) ou de nucleoproteínas (Klemperer, 1950-53 e Guelt e Laufer).

A natureza físico-química do «fibrinóide» constitui, também um assunto pouco conhecido, e extremamente controverso. Vamos, por este motivo, limitar-nos a uma breve referência aos primeiros trabalhos com base histoquímica, realizados em 1949 por Angevine e Altshuler e a algumas contribuições de real importância, posteriormente apresentadas.

Angevine e Altshuler atribuíram a formação do fibrinóide à precipitação de mucopolissacáridos ácidos, mediante um aumento de Ph local. Assim, para estes autores, a presença de fibrinóide coincidiria, obrigatoriamente, com uma reacção PAS positiva e com a existência duma metacromasia. Esta hipótese está hoje posta de parte, não só, porque os métodos histoquímicos actuais permitem tirar conclusões mais precisas, mas, também, porque Movat e More (1957) verificaram que não há metacromasia nas fases iniciais do processo e que, muito provavelmente, aquele fenómeno tem uma origem diferente.

A substância fibrinóide observada nas lesões do lupus eritematoso disseminado é, sem dúvida, aquela que mais tem merecido a atenção dos investigadores, entre os quais, é justo destacar Klemperer e col. O estudo histoquímico das principais lesões morfológicas desta doença — corpos hematoxilínófilos, trombos hialinos, «wire-loop» e «fibri-

Quadro IV — Principais achados morfológicos do lupus eritematoso disseminado e suas localizações

LESÕES	LOCALIZAÇÕES
corpos hematoxilínófilos	sinovial, coração, gânglios, pele, rim e baço
trombos hialinos	rins e vasos sanguíneos de outros órgãos
«wire-loop»	rim
«fibrinóide»	sinovial, coração, pele, paredes vasculares e «substância fundamental»

nóide» (quadro IV) — mostrou que em todas elas há proteínas do mesmo tipo e nas mesmas proporções relativas (quadro V, VI e VII). Estas proteínas apresentam características das proteínas nucleares mas

Quadro V — Algumas características histoquímicas dos corpos hematoxilínófilos

MÉTODOS	DADOS HISTOQUÍMICOS E INTERPRETAÇÃO
Espectografia no ultravioleta	Anéis PIRIMIDÍNICOS dos ácidos NUCLEICOS dão absorção a 2.537 A
Digestão com ácido TRICLOROACÉTICO	A banda de absorção nos U. V. desaparece devido à destruição dos ácidos nucleicos
Reacção de Feulgen	Cora positivamente indicando grupos ALDEÍDO de DESOXI-RIBOSES de ácidos nucleicos
Digestão com RIBONUCLEASE	Sem efeito na reacção de Feulgen, confirmando que os grupos que reagem nos açúcares pertencem ao ácido DESOXIRIBONUCLEICO e não ao ácido RIBONUCLEICO
Coloração pelo verde metilo	A coloração positiva e quantitativa indica a presença de grupos FOSFORILO do ácido desoxiribonucleico
Reacção de Millon	Resultado fortemente positivo indicando a presença de proteína contendo TRIPTOFANO e TIROSINA.
Digestão com tripsina	Reduz apreciavelmente a intensidade de reacção de Millon devido à digestão dos componentes proteínicos.

(De P. Altrocchi, 1960)

Quadro VI — Algumas características histoquímicas do «Wire-Loop»

MÉTODOS	INTERPRETAÇÃO HISTOQUÍMICA
Reacção de Millon, estudos de digestão pela tripsina, absorção da lâmpada de vapor de mercúrio a 3.650 A.	Proteína contendo triptofano e tirosina está presente em bastante quantidade
Espectrofotografia no U. V., estudos de digestão pelo ácido tricloroacético, coloração pelo verde de metilo, coloração do ácido PARA-AMINO-SALICÍLICO	Ácido desoxiribonucleico presente
Reacção do Feulgen quantitativa	Ácido desoxiribonucleico aparecendo em concentração consideravelmente menor que nos corpos hematoxilínicos e na mesma concentração ou menor que nos trombos hialinos

(De P. Altrocchi, 1960)

Quadro VII — Características histoquímicas gerais dos trombos hialinos e do «Fibrinoide»

MÉTODOS	TROMBOS HIALINOS	«FIBRINÓIDE»
colorações para o ácido desoxiribonucleico	positivas	positivas
colorações para as proteínas com tirosina e triptofano	positivas	positivas

revelam, histoquimicamente, pouco ou nenhum ácido desoxiribonucleico, achado que Guelt e Laufer (1954) utilizaram para apoiar a hipótese de Klemperer segundo o qual há no lupus eritematoso disseminado uma degradação progressiva de núcleo-proteína. Outros trabalhos, aliás muito bem documentados, tendem a demonstrar a presença de fibrina na substância fibrinóide. Estas investigações assentam num pormenorizado estudo histoquímico realizado por Movat e More (quadro VIII) e, em particular, na aplicação da técnica dos

Quadro VIII — Achados favoráveis à natureza «fibrínica» da substância fibrinoide

I — Reacções histoquímicas	Colagénico, Elastina e Reticulina	Substância Fundamental	Proteínas do plasma; Fibrina	Fibrinóide
Enzimas { cistina cisteína triptofano	0 0 0	0 0 0	+++ +++ +++	qualitativamente existente
Aminoácidos { hialurinoídase tripsina e fibrinolisinina	digestão não afectadas	digestão	não afectadas digere rapidamente	não afectadas digere rapidamente

(Movat e More, 1957)

anticorpos fluorescentes, usando soro de coelho anti-fibrina humana (Gitlin, Craig e Janeway, 1957). Estes autores, por intermédio deste último método e de reacções histoquímicas para a fibrina, demonstraram a presença desta substância não só em tecidos-testemunha (placenta) mas também nos depósitos de «fibrinóide» observados em vários tipos de «doenças do colagénio». Parece, portanto, demons-

trado que a fibrina intervém na produção do fibrinóide, muito embora se discuta, ainda, qual a importância da sua contribuição. Angevine, ao referir-se, recentemente, à natureza do «fibrinóide» afirma que não duvida da presença de fibrina mas que continua a admitir que é no próprio tecido conjuntivo, possivelmente no colagénico, que deve estar a principal origem da substância. Movat e More, pensam, pelo contrário, que a fibrina é o principal componente do «fibrinóide». Gittlin, Craig e Janeway tentam, no entanto, conciliar estas ideias um tanto em desacordo, propondo uma explicação para a presença de fibrina no «fibrinóide»: os seus estudos com anticorpos fluorescentes sugerem-lhes, por um lado, a existência dum equilíbrio dinâmico entre as proteínas intra e extravasculares; por outro lado, existe, habitualmente, fibrinogénio nos interstícios do tecido conjuntivo. Assim, desde que haja uma lesão deste tecido serão libertadas substâncias tromboplásticas capazes de transformar o fibrinogénio em fibrina e, portanto, não

Quadro IX — Caracterização histológica e histoquímica do músculo autolisado e do fibrinóide na hipertensão maligna.

Colorações e Métodos histoquímicos	Fibrinóide da Hipertensão Maligna	Músculo Autolisado
Hematoxilina-eosina	eosinófilo	eosinófilo
Mallory	vermelho	vermelho
Tricrómico	vermelho	vermelho
Van Gieson	amarelo	amarelo
Prata	cinzento acastanhado	cinzento acastanhado
Weigert-Gram	vermelho escuro	vermelho escuro
PAS	vermelho púrpura	vermelho púrpura
Sulfato azul do Nilo	azul	azul
Sudan negro	preto	preto
Carbonílicos livres	púrpura	púrpura
K.	preto	preto
Proteínas H	castanho avermelhado	castanho avermelhado
Vermelho do Congo	laranja	laranja

admira que esta substância exista nos sectores de tecido conjuntivo que estão lesados nas diferentes «afecções do colagénio».

Muirhead, Booth e Montgomery (1957), baseados em trabalhos experimentais bastante curiosos, admitem que o «fibrinóide», em casos de «hipertensão maligna» pode ser originado a partir do próprio tecido muscular liso das paredes vasculares. Esta hipótese baseia-se na semelhança das colorações e reacções histoquímicas existentes entre o fibrinóide daquela doença e o músculo autolisado (quadro IX) e, ainda no facto da injeção deste último tecido em artérias renais de cães determinar imagens glomerulares que lembram as lesões do rim na «hipertensão maligna».

Apesar dos nossos conhecimentos sobre a natureza físico-química do fibrinóide serem escassos, como acabámos de ver, está no entanto, bem demonstrada, a existência de vários tipos de fibrinóide, a exemplo do que sucede com as substâncias amilóides e as substâncias hialinas. Os estudos de Wagner (quadro X), entre outros, documentam este

Quadro X — Diferenças histoquímicas entre os fibrinóides das «doenças do colagénio»

REMOÇÃO DA COLORAÇÃO DO FIBRINOIDE RENAL PELA ACÇÃO DA DIGESTÃO TRIPTICA

Concentração da tripsina mg/ml.	Esclerodermia difusa	Lupus eritematoso disseminado	Hipertensão maligna
1	0	0	+
3	0	+	++
5	0	++	++++
10	0	++	
15	0	++++	
20	0		
40	++		

(De Wagner, 1957)

facto. A constituição do material fibrinóide varia, portanto, conforme a doença e, talvez, numa mesma afecção, consoante o seu mecanismo de formação.

Sem entrarmos em mais pormenores sobre os possíveis mecanismos de produção de fibrinóide, sintetizaremos, no entanto, por intermédio dum quadro de Wagner (quadro XI) os principais conceitos actuais sobre este assunto.

Quadro XI — Conceitos de substância fibrinoide

Autores	F. Reumática	Lupus E. D.	Esclerodermia Difusa	Periarterite Nodosa	Hipertensão Maligna
Wagner	Alteração das proteínas das fibras colagénicas		Excessiva produção de escleroproteína	Proteína plasmática	
Klemperer		Deposição de proteína nuclear anormal			
Montgomery e Muirhead					Necrose das fibras musculares
Gittlin e Craig	Fibrina	Fibrina	Fibrina		

(De Wagner, 1957)

A «transformação mucóide» do tecido conjuntivo é outra das lesões observadas nas «doenças do colagénio». Não nos iremos deter sobre os seus aspectos morfológicos, dado o facto de estarem descritos em muitas outras situações, mas apenas chamaremos a atenção para a sua maior frequência no lupus eritematoso disseminado e nas fases iniciais das lesões cutâneas da esclerodermia.

A fibrose é, também, um dos tipos de alteração morfológica mais comum deste grupo de doenças. Os seus mecanismos de produção, apesar de serem em parte desconhecidos parecem, no entanto, variar conforme a doença e, inclusivamente, na mesma afecção consoante a

natureza das lesões. Assim, na esclerodermia, onde este processo atinge grande intensidade, a fibrose tem a particularidade de se constituir sem um correspondente aumento de fibroblastos. Por outro lado, nesta doença, a neoformação de tecido conjuntivo é precedida duma extensa transformação mucóide da derme a qual, segundo se pensa, poderá ter influência no processo de fibrose que se lhe segue. Pensa Wagner que na génese da fibrose cutânea da esclerodermia intervenha uma excessiva formação de escleroproteína na substância intersticial da derme. Nesta afecção há também uma neoformação muito importante de tecido fibroso noutros locais, em particular no esófago, miocárdio e pulmão mas a sua histogénese é ainda pouco conhecida.

A fibrose embora não atinja no lupus eritematoso disseminado uma importância muito apreciável pode, no entanto, observar-se no baço, no pericárdio e, segundo Klemperer, nos tecidos retroperitoneais. Quanto à fibrose do pericárdio, este processo resulta nuns casos da organização duma pericardite fibrinosa, ao passo que noutros, não há interferência de tecido de granulação e a neoformação fibrosa parece ser precedida, como sucede nas lesões de esclerodermia, por uma transformação mucóide do tecido conjuntivo. As fibroses retroperitoneais não estão estudadas com pormenor e as do baço, caracterizadas por uma neoformação fibrosa, periarterial em camada concêntrica têm, também, uma génese obscura.

Finalmente, devemos lembrar que as lesões fibrosas da periarterite nodosa resultam, principalmente da cicatrização das próprias lesões arteriais e dos infartos por elas motivados e que as da dermatomiosite e da artrite reumatóide parecem ser devidas, na sua maior parte, a uma organização das respectivas lesões inflamatórias.

As reacções inflamatórias e granulomatosas atingem particular importância na artrite reumatóide. É conveniente, antes de nos referirmos a alguns dos seus aspectos gerais, recordar que os patologistas admitem que os focos inflamatórios constituídos por linfocitos, plasmocitos e células histiocitárias, traduzem uma inflamação de carácter crónico. Por outro lado, como quase todos os antigénios produzem nos tecidos reacções morfológicas deste tipo, pensou-se que aquele quadro microscópico estivesse em relação com a elaboração de anticorpos. A aplicação do microscópio electrónico ao estudo das células destes focos inflamatórios, em particular do plasmocito, apoiou este ponto de vista e passou a admitir-se a possibilidade de esta célula intervir na produção de proteínas-anticorpos. No que respeita ao linfo-

cito não está provada a sua transformação em plasmocito, no entanto pensa-se que estes elementos possam transportar materiais necessários e por esse motivo tenham papel na síntese da proteína; quanto ao histiocito, admite-se que ele possa ser a célula-mãe do plasmocito, o que parece ser lícito deduzir das imagens de transição observadas em várias situações patológicas. São precisamente estes elementos, em particular, os plasmocitos, que dominam o quadro morfológico das lesões da sinovial na artrite reumatóide. Os factos atrás referidos e a aplicação de novas técnicas que, provavelmente serão mencionadas a propósito da patogénese desta afecção parecem mostrar que aqueles aspectos morfológicos devem estar relacionados com a elaboração do «factor reumatóide». A propósito deste último tipo de achados, não queremos deixar de mencionar, ainda, a hiperplasia linfóide descrita não só na artrite reumatóide mas também na dermatomiosite e no lupus eritematoso disseminado.

Na artrite reumatóide há, ainda, a considerar a possibilidade de granulomas, constituídos por um foco central de «necrose fibrinóide», limitado por uma orla de fibroblastos de disposição epitelióide, rodeado por sua vez, por tecido de granulação não específico. Estes granulomas que se manifestam, clinicamente, em geral, sob a forma de nódulos subcutâneos de localização particular não são, no entanto, característicos desta doença, podendo-se observar na febre reumática e, por vezes, também, no lupus e na esclerodermia.

Na periarterite nodosa há também uma reacção inflamatória, mais ou menos acentuada, na adventícia dos vasos que apresentam lesões de «necrose fibrinóide», em cuja constituição intervêm linfócitos, histiocitos e, muito frequentemente, granulocitos eosinófilos. Estas reacções adquirem, por vezes, aspectos granulomatosos com células gigantes, achado que tem levado à individualização de novas afecções, como sejam a angeíte alérgica e a granulomatose de Wegener. Este critério de distinção embora possa ter algum valor clínico, não tem, no entanto, contribuído muito para um melhor conhecimento da natureza da doença (Angevine, 1961).

Os fenómenos inflamatórios na dermatomiosite são também, acentuados e daí a designação da afecção. Trata-se duma infiltração celular constituída por células histiocitárias e granulocitos neutrófilos, de distribuição esparsa ou perivascular, acompanhada dum reacção macrofágica tendente a remover as fibras musculares necrosadas. No lupus eritematoso disseminado e na esclerodermia as infiltrações celulares são pouco importantes e limitam-se a pequenas infiltrações

inespecíficas, frequentemente perivasculares. Os granulomas de «células epitelióides» descritos por Teilmann no lupus eritematoso disseminado são excepcionais (Pollack).

Apesar de nos termos limitado a uma breve descrição dos quadros morfológicos gerais das «doenças do colagénio», deixámos entrever que em cada uma delas há características próprias que permitem facilmente a sua individualização. Isto, no entanto, não impede que, por vezes, se observem, por exemplo, lesões cutâneas com as características duma esclerodermia numa dermatomiosite ou numa artrite reumatóide ou que uma artéria de médio calibre dum músculo, num caso de lupus eritematoso disseminado ou de artrite reumatóide, possa ter um aspecto sobreponível ao duma periarterite nodosa. Estes achados foram, outrora, considerados como formas de transição das afecções deste grupo e, para muitos autores, constituíram um dos grandes pontos de apoio do conceito «de doenças do colagénio». Sabe-se no entanto, hoje, que todos os processos morfológicos gerais destas doenças se podem observar em muitas outras situações, o que nos leva a supor que o aparecimento de quadros morfológicos idênticos não significa uma transição mas é apenas a expressão das limitadas possibilidades reacionais do mesênquima em face das diferentes noxas que o podem lesar.

QUADROS MORFOLÓGICOS ESPECIAIS DAS «DOENÇAS DO COLAGÉNIO»

*Prof. J. Cortez Pimentel **

As «doenças do colagénio» caracterizam-se, sob o ponto de vista morfológico, por um conjunto de alterações «sistémicas» do tecido conjuntivo que consistem, por um lado, em processos de fibrose de «transformação fibrinóide» ou «mucóide» e, por outro lado, em reacções inflamatórias e grânulomatosas. Tanto estas alterações de ordem geral como todas as outras, de carácter mais particular, como sejam, por exemplo, os corpos hematoxilinófilos, as imagens em «wire-loop» ou os nódulos reumatóides, não são patognomónicos de nenhuma das afecções deste grupo. A individualização morfológica das várias entidades nosológicas faz-se por intermédio dum critério convencional, previamente estabelecido, que tem por base o predomínio de determinado tipo lesional, a maneira como se combinam os vários achados morfológicos e, em especial, a sua particular distribuição pelos diferentes órgãos e sistemas. Este facto permite compreender, facilmente, a razão porque é, muitas vezes, impossível caracterizar uma determinada «doença do colagénio», dispondo, exclusivamente, dum fragmento colhido por biopsia. Finalmente, antes de fazermos uma breve síntese dos quadros morfológicos das principais «colagenoses», devemos também chamar, a atenção para a riqueza das suas lesões microscópicas, em contraste com a escassez dos achados macroscópicos o que pode dificultar, por vezes, a sua identificação durante a necropsia.

* Professor extraordinário de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

À anatomia patológica do lupus eritematoso disseminado foi exaustivamente estudado por Klemperer e col. (1941, 1948 e 1960).

As lesões macroscópicas desta afecção são, em geral, pouco importantes e podem limitar-se ao pericárdio, que apresenta, frequentemente, um quadro de pericardite fibrinosa ou um simples espessamento fibroso, ao rim cujo aspecto permite, quando muito, reconhecer a existência duma nefropatia, e ao coração onde um exame cuidadoso revela, em muitos casos, um dos achados mais característicos da afecção. A lesão endocárdica, conhecida por «endocardite de Libman e Sacks» ou «endocardite verrugosa atípica», consiste na existência de pequenas neoformações verrugosas, com o aspecto duma amora e com um diâmetro variável entre 1 e 4 mms, que podem estar situadas nas válvulas mitral e tricuspida, nas cordas tendinosas, nos músculos papilares e no endocárdio parietal (fig. 1). Estas verrugas localizam-se



Fig. 1 — Lupus eritematoso disseminado. «Endocardite verrugosa atípica».

A seta assinala uma verruga de localização cordal.

fora do bordo de oclusão das valvas e apresentam uma distribuição desordenada, muito diferente da observada na endocardite verrugosa da febre reumática.

O exame microscópico mostra que a maior parte dos órgãos estão interessados nesta afecção, muito embora as lesões se localizem, particularmente, no pericárdio, no coração, rins, baço, pele, membrana sinovial, pleura e vasos sanguíneos de vários tecidos e órgãos.

As lesões do pericárdio podem consistir tanto num quadro de pericardite fibrinosa, recente ou em organização, como num depósito de «fibrinóide» como, ainda, numa «transformação mucóide» do tecido conjuntivo subendotelial. Estes dois últimos processos associam-se com bastante frequência. O estudo microscópico do coração mostra, também, lesões ao nível do endocárdio e do miocárdio. As primeiras, correspondentes na sua maior parte às vegetações verrugosas já referidas no quadro macroscópico, consistem num processo de «transformação fibrinóide» do tecido conjuntivo subendotelial do endocárdio, acompanhado de necrose do endotélio, depósito de fibrina e reacção inflamatória, constituída por granulocitos neutrófilos e células histio-



Fig. 2 — Lupus eritematoso disseminado. Aspecto microscópico duma verruga.

citárias. No interior da substância fibrinóide destas verrugas é frequente a presença de «corpos hematoxilínófilos» ou «corpos de Gross» (fig. 2). Estas estruturas apresentam-se sob a forma de aglomerados de pequenos corpúsculos, ovóides ou fusiformes, de tamanho sensivelmente igual ao duma célula, as quais se coram de vermelho púrpura pela hematoxilina. Estas formações conglomeram-se, com certa frequência, e formam massas mais ou menos extensas de tamanho e configuração muito variadas. Na vizinhança dos corpos hematoxilínófilos vêem-se granulocitos neutrófilos e histiocitos, muitos dos quais apresentam núcleos de forma bizarra, com estrutura cromatínica compacta e de igual tonalidade púrpura na coloração pela hematoxilina. Parece estar bem demonstrado que estas estruturas — que se podem encontrar, também, na sinovial (fig. 3), gânglios, pele, rins e baço e têm o mesmo significado da célula L. E. —, são de origem nuclear (Harvey e Schulman, 1954, Klemperer e col., 1950; Godman e Deitch, 1957).



Fig. 3 — Lupus eritematoso disseminado. Sinovial. Depósito de fibrinóide com corpos hematoxilínófilos.

Os corpos hematoxilínófilos, embora se identifiquem em mais de 90 % das autópsias de doentes com lupus eritematoso disseminado não são completamente específicos desta afecção, estando referidos

em casos de esclerodermia (Pollack, 1940) e de aneigite alérgica (Worken e Pearson, 1953).

No endocárdio podem-se, também, observar focos, por vezes extensos, de «transformação mucóide»; no miocárdio são frequentes alterações similares e focos de «transformação fibrinóide», de localização intersticial ou vascular, por vezes associados a uma reacção inflamatória de tipo exsudativo ou proliferativo. Quando as lesões vasculares do miocárdio são intensas encontram-se, com bastante frequência, alterações degenerativas das fibras musculares relacionadas com a isquemia.

Na grande maioria dos doentes com lupus eritematoso disseminado há alterações renais. Estas lesões são de vários tipos mas o que torna característica esta localização da doença é o seu conjunto, a ponto de alguns autores usarem as expressões de «nefrite do lupus» ou «rim do lupus» para as designarem.

Uma das alterações renais que se pode observar nesta afecção é a necrose focal das ansas glomerulares. Esta lesão localiza-se, em geral, na periferia do glomérulo, em situação oposta à do pólo vascular e, quando observada isoladamente, é indistinguível das lesões do mesmo tipo morfológico que se encontram na glomerulonefrite focal da endocardite bacteriana subaguda e na periarterite nodosa. Entre as imagens glomerulares do lupus eritematoso disseminado comuns a outras nefropatias deve-se, ainda, referir o aumento do número de elementos celulares, o espessamento fibroso, difuso ou em focos, das membranas basais, as aderências dos glomérulos à cápsula e os crescentes capsulares, celulares ou fibrosos.

Uma imagem frequente, embora não constante nem patognomónica, é a chamada lesão «wire-loop». Trata-se dum espessamento da membrana basal das ansas glomerulares, de afinidade corante eosinófila, umas vezes focal, outras difusa, que confere ao corte transversal da ansa um aspecto «em argola» (fig. 4). A substância química responsável por este espessamento dá, por vezes, as reacções do «fibrinóide» e tem uma estrutura complexa onde parece intervir fibrina (Gittlin e col., 1957), gama-globulina (Vasquez e Dixon, 1956) e lípidos. Discutiu-se durante algum tempo qual seria a sua posição exacta em relação à membrana basal, no entanto, em face de observações recentes feitas por intermédio do microscópio electrónico está demonstrado que ela se localiza, em geral, entre aquela membrana e a célula endotelial, muito embora também se possa encontrar entre a membrana basal e o epitélio (Farquhar, Hopper e Moon, 1957).

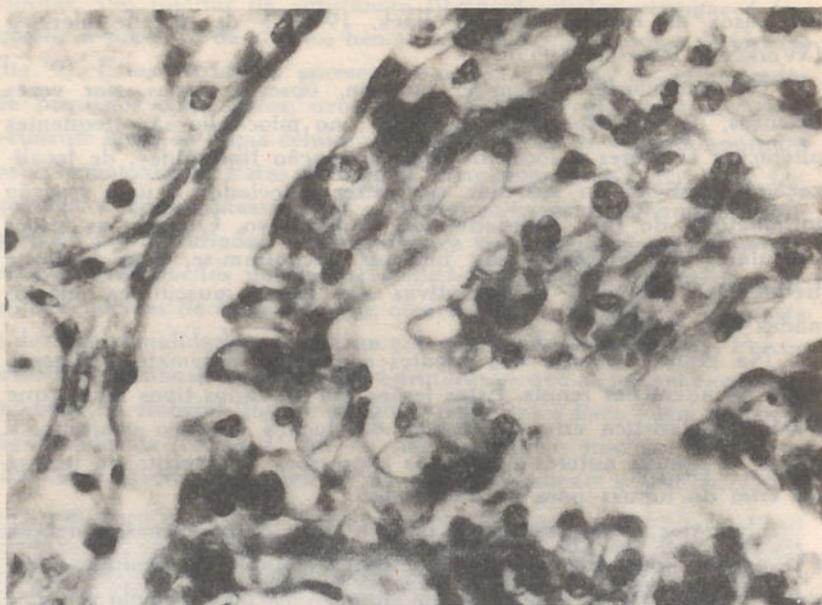


Fig. 4 — Lupus eritematoso disseminado. Rim. Lesões «wire-loop».

Outro quadro morfológico que se pode observar no «rim do lupus» é o «trombo hialino». Trata-se de massas homogêneas e eosinófilas, frequentemente com uma certa tonalidade violácea (provavelmente por vestígios do fenómeno L. E.), que se podem encontrar no interior das ansas, nos lumes dos capilares e das arteríolas e, ainda, na própria parede destes últimos vasos. Estas imagens observam-se, constantemente em relação com o «wire-loop» (com ou sem depósito de «fibrinóide») e pensa-se que representem o depósito nas ansas duma substância alterada por sequestração e «inspissation» (Pollack, 1959). Finalmente deve-se, ainda, referir a possibilidade de existência de corpos hematoxilínófilos nas lesões glomerulares e a ocorrência, bastante frequente de lesões de «necrose fibrinóide» ao nível da parede das arteríolas aferentes dos glomérulos e de outras artérias de pequeno calibre deste órgão.

Ao nível do baço observa-se, com muita frequência (cerca de 95 % dos casos autopsiados), uma imagem particular que consiste numa fibrose periarterial, concêntrica e laminada, situada em torno

das artérias centrais dos corpúsculos de Malpighi, vulgarmente conhecida por «onion skin».

As tumefacções ganglionares, generalizadas ou limitadas a um determinado sector, são comuns e têm por substracto histológico uma hipertrofia ou hiperplasia reticulo-endotelial, uma infiltração de pequenas células redondas e, em estádios mais avançados, uma fibrose mais ou menos extensa. Não é raro, como vimos atrás, a presença de corpos hematoxilínófilos nestas lesões.

O lupus eritematoso disseminado afecta, frequentemente o sistema respiratório. A pleurisia e o derrame pleural associados à «pericardite» a que já nos referimos, fazem parte do síndrome clássico de poliserosite. Alguns autores (Purnell, Baggenstoss e Oslen, 1942) referem também uma pneumonia intersticial, com hemorragias intra-alveolares e presença de «edema basófilo» peribrônquico e perivascular. Outros autores, como Klemperer e col. (1941), dão maior relevo à existência duma «arterite pulmonar», com lesões similares às já referidas noutros órgãos.

Finalmente vamos fazer uma breve referência ao quadro microscópico observado nas alterações cutâneas. Estas lesões apresentam-se, em geral, sob a forma duma infiltração celular, focal, de pequenas células redondas, localizada em torno dos vasos, dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas e sudoríparas. No córion observa-se, também, fragmentação das fibras elásticas, edema e, por vezes uma apreciável congestão dos vasos sanguíneos. A epiderme mostra processos de hiperqueratose, bloqueio queratótico dos folículos pilosos e dos ductos das glândulas sudoríparas e, ainda, necrose por liquefacção da membrana basal.

Nem sempre é fácil determinar a causa da morte nos doentes com lupus eritematoso disseminado. Este facto verifica-se, segundo Larson (1961) em 10% das autópsias. Nestes casos, embora as lesões se apresentem difusamente distribuídas por vários órgãos e sistemas, não parecem atingir, em nenhuma das suas localizações, uma gravidade tal que se possa responsabilizar pela morte. As lesões renais, a insuficiência cardíaca congestiva ou, ainda, a presença de quadros infecciosos explicam-na, no entanto, perfeitamente, num número muito apreciável de casos em que a necropsia é feita.

A periarterite nodosa é uma entidade nosológica em que estão afectadas predominantemente as artérias musculares de calibre médio de vários órgãos e sistemas, muito em particular, as do território

esplâncnico. As arteríolas e as veias podem estar lesadas mas os vasos pulmonares são, em geral, considerados como não atingidos.

Na grande maioria dos casos, não é fácil diagnosticar com segurança a doença durante a necropsia por falta de achados característicos. A presença, em vários órgãos, de infartos de tamanho variável e de irregular distribuição é, no entanto, bastante sugestiva. Mais raramente, o diagnóstico é bastante facilitado em virtude dos vasos apresentarem ao longo do seu trajecto pequenas tumefacções esféricas ou fusiformes. Este quadro macroscópico, em geral está limitado aos vasos coronários mas pode interessar, também, as artérias de outras vísceras. Assim, recentemente, tivemos ocasião de observar, num caso do Prof. Moraes David, um quadro deste último tipo, sem dúvida excepcional, caracterizado pela presença dum grande número de tumefacções ao longo das artérias do fígado, baço (fig. 6), rins, intestino (fig. 5) e mesentério.



Fig. 5 — Periarterite nodosa. Intestino. Os vasos reconhecem-se com grande nitidez e ao longo do seu trajecto vêem-se numerosos aneurismas.

As principais localizações das lesões vasculares são, por ordem de frequência, as seguintes: sector mesentérico, rim, coração, supra-renal e gordura peri-suprarrenal, pulmão, músculos, cérebro, pele.

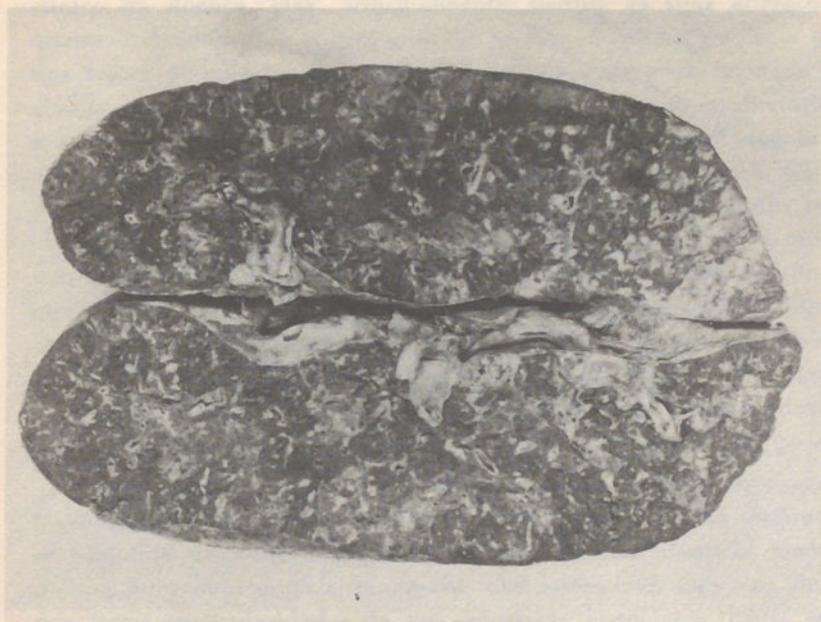


Fig. 6 — Periarterite nodosa. Baço. Na superfície de secção identificam-se numerosos aneurismas.

útero, globo ocular e nervos periféricos. As biópsias da pele, músculo, rim e fígado, dado o mais fácil acesso destas estruturas, utilizam-se, frequentemente, como meio de diagnóstico da afecção. Por vezes, a doença pode, ainda, ser identificada, inesperadamente, durante o exame microscópico duma peça operatória, por exemplo do apêndice da vesícula biliar, do útero ou do rim.

A lesão vascular microscópica mais precoce parece ser a presença dum edema subendotelial contendo fibrina ou «fibrinóide». A este quadro segue-se uma «necrose fibrinóide» da média e, posteriormente, de todas as outras camadas. Concomitantemente, observa-se fragmentação da membrana elástica interna e uma infiltração inflamatória da adventícia (fig. 7). Este último processo é constituído, inicialmente, por granulocitos neutrófilos e eosinófilos e, mais tarde, adquire o aspecto dum processo inflamatório crónico, com frequência de tipo granulomatoso. A trombose do lume é um achado comum.

As lesões que acabámos de descrever são posteriormente organizadas e o vaso é transformado num bloco fibroso.

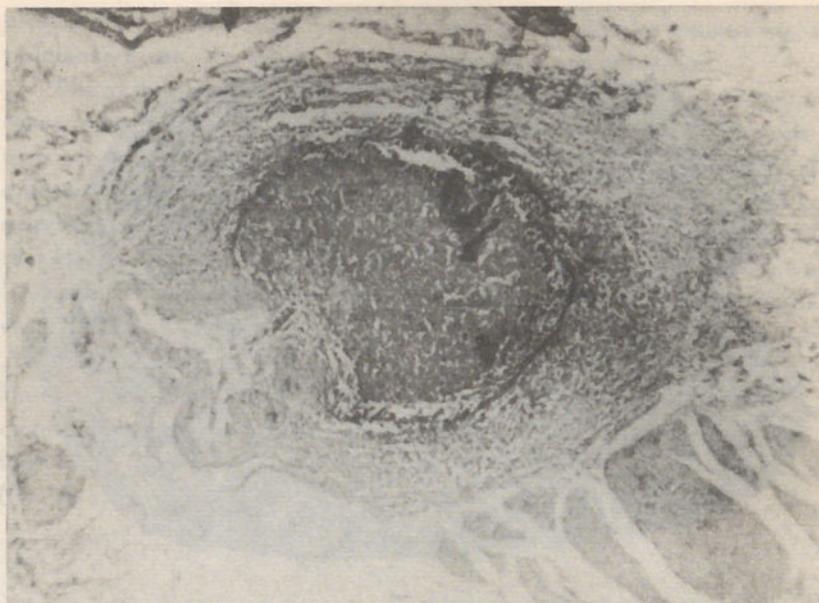


Fig. 7 — Periarterite nodosa. Aspecto microscópico dum aneurisma. Na parede do vaso há «necrose fibrinóide» e uma infiltração inflamatória da adventícia. O lume está ocluído por um trombo.

As alterações vasculares características da afeção são segmentares e têm marcada predilecção pelos sectores das artérias situadas na vizinhança da sua ramificação.

Ao descrevermos os aspectos macroscópicos da periarterite nodosa chamámos a atenção para a possibilidade de algumas artérias poderem apresentar tumefacções ao longo do seu trajecto. Este quadro pode corresponder a um aneurisma, verdadeiro (fig. 7) ou falso, ou a um espessamento fibroso periarterial, resultante da organização do processo inflamatório crónico da adventícia.

A doença evolui por surtos, sendo muito vulgar a presença num mesmo órgão e até numa mesma artéria de lesões em diferentes estádios evolutivos.

As lesões dos órgãos ou sistemas cujas artérias estão interessadas não têm nada de particular e podem consistir em infartos e em hemorragias. Deve-se, no entanto, fazer uma menção particular ao rim, não só pela importância que as lesões deste órgão têm no quadro

clínico da doença, mas, principalmente, porque as suas alterações, quando consideradas em conjunto, são patognomónicas. Assim, a par das lesões vasculares e dos infartos podem observar-se imagens de glomerulonefrite focal e difusa, de tipo exsudativo ou proliferativo, e pequenos focos de necrose das ansas. Deve-se, ainda, chamar a atenção para o facto de se observar, por vezes, nesta doença, lesões de «necrose fibrinóide» das arteríolas aferentes do glomérulo com extensão à porção vizinha da ansa glomerular. Este achado é muito frequente no «rim da hipertensão maligna» e por esse motivo, pensou-se que a sua presença numa periarterite nodosa traduzisse a «malignização» da hipertensão, bastante frequente nesta «colagenose». É curioso, no entanto, lembrar que Mellors e Hortega demonstraram a presença de gama-globulina nestas lesões, o que permite admitir, ainda, a interferência directa da periarterite nodosa na sua génese.

Tem-se, tentado, nos últimos anos, principalmente depois dos trabalhos de Zeek (1952), distinguir da periarterite nodosa uma série de quadros de «angeíte necrosante» que diferem daquela afecção pelo quadro clínico, pela topografia das lesões vasculares e, ainda, por certas particularidades do seu substracto histológico. Entre estes quadros, destacam-se a «angeíte alérgica» e a «granulomatose de Wegener», aos quais iremos fazer uma breve referência.

A «angeíte alérgica» ou «artrite por hipersensibilidade», descrita por Zeek em 1952, é uma artrite necrosante que pode resultar duma sensibilização a várias drogas como, por exemplo a penicilina, sulfonamidas, propiltiouracilo e que se distingue da periarterite nodosa pelo facto das suas lesões se localizarem nas veias e nas arteríolas, poupando as artérias musculares de médio calibre e, ainda, interessarem certos territórios habitualmente não atingidos naquela afecção, como sejam as arteríolas dos corpúsculos de Malpighi do baço e as artérias pulmonares.

Este processo tem uma evolução muito aguda, falecendo os doentes num curto espaço de tempo que raramente excede alguns meses. Este facto parece explicar a ausência quase total, de imagens de cicatrização da lesão necrosante vascular.

A «granulomatose de Wegener» é um outro tipo de «arterite necrosante» que se localiza predominantemente ao nível das vias aéreas superiores, do pulmão, dos rins e do baço. O fígado, os gânglios linfáticos, o epidídimo, o coração, o ovário, etc., podem também, ocasionalmente, ser atingidos.

As lesões observadas ao nível destes territórios consistem, por um lado, em processos granulomatosos, frequentemente ricos em células gigantes, de tipo Langhans ou de corpo estranho, e de carácter necrosante e, por outro lado, em lesões vasculares, segmentares e disseminadas, afectando as artérias e as veias e, igualmente, com um importante componente de necrose.

A individualização destes quadros, embora tenha um certo valor prático, é, no entanto, discutível e, principalmente não trouxe qualquer benefício no que respeita a um melhor conhecimento etiopatogénico das chamadas «arterites necrosantes». A topografia das lesões vasculares que constitui uma das principais bases de distinção destes quadros não é de modo algum constante, estando referidos casos de periarterite nodosa, não duvidosos, cuja distribuição de lesões é similar à das outras «arterites necrosantes». Nos últimos anos, por esta e por outras razões que não se justifica discutir aqui, tem-se verificado uma certa tendência para regressar à primitiva ideia de que todos estes quadros são apenas variantes da periarterite nodosa.

A artrite reumatóide, embora se manifeste, na grande maioria dos casos, sob a forma duma «poliartrite crónica evolutiva», é como todas as outras «doenças do colagénio», uma afecção sistémica do tecido conjuntivo. Um exame histológico pormenorizado mostra múltiplas lesões, de carácter focal, no coração, membranas serosas, tendões, músculos, nervos periféricos, tecido celular subcutâneo e tracto uveal do globo ocular.

As principais alterações estruturais desta doença podem classificar-se, de maneira esquemática, da seguinte maneira (Kulta, 1959):

- a) Processos inflamatórios, de tipo predominantemente exsudativo, localizados na sinovial, membranas serosas, úvea, pele, músculos e nervos periféricos;
- b) Lesões de carácter «degenerativo», frequentemente associadas com formação de granulomas, tendo como principal representante o nódulo reumatóide subcutâneo mas podendo observar-se, também, na esclerótica, nas cápsulas articulares, nos tendões, nas membranas serosas e no coração;
- c) Alterações vasculares ao nível das vénulas e das arteríolas, independentes ou em estreita relação com as lesões de carácter inflamatório ou degenerativo.

Vamos considerar, em primeiro lugar, as clássicas lesões de artrite reumatóide, caracterizadas por um processo inflamatório crónico

da membrana sinovial a que Nichols e Richardson (1909) chamaram «artrite de tipo proliferativo». Este processo é, essencialmente, caracterizado por uma proliferação do tecido sinovial que preenche os fundos de saco da cavidade articular e cresce sobre a cartilagem («pannus») reabsorvendo não só este tecido, mas também, numa extensão maior ou menor, o osso subcondral. Este tecido de origem sinovial apresenta, durante os estádios agudos da afecção, as seguintes características microscópicas (fig. 8): aspecto viloso; proliferação das células da

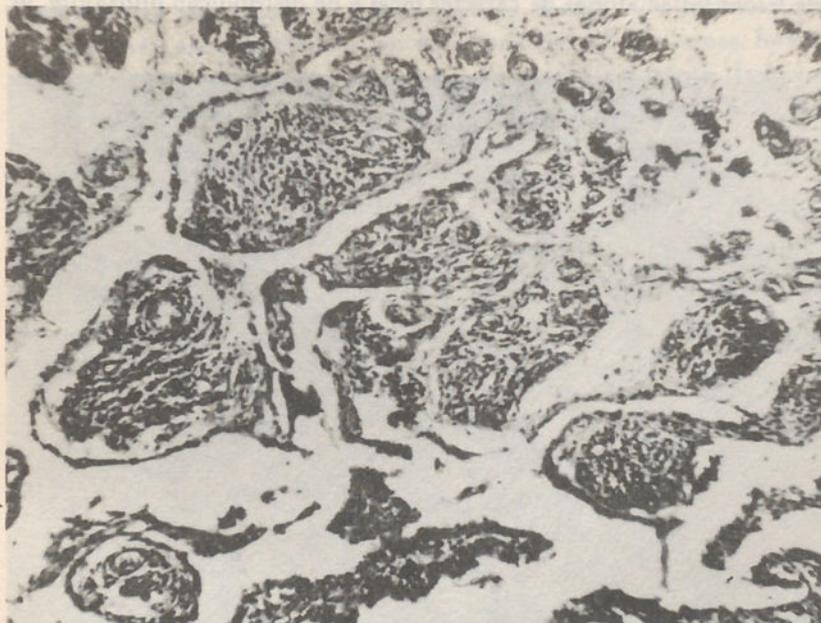


Fig. 8 — Artrite reumatóide. Sinovial. Aspecto geral da «sinovite vilosa». Notar a presença das infiltrações nodulares linfo-plasmáticas («nódulos linfóides»).

camada interna da sinovial, esboçando, por vezes, uma disposição em paliçada; infiltração celular com um característico aspecto nodular («nódulos linfóides»), constituída predominantemente por plasmocitos e linfocitos; pequenos focos de necrose celular; depósito de fibrina no interstício e na superfície do tecido; e, notável componente cicatrizante. Embora nenhum destes achados seja específico da doença, a combinação de três ou mais deles, na ausência de sinais histológicos característicos doutras afecções articulares, tem considerável valor diagnóstico.

O processo articular apresenta, em geral, uma evolução muito arrastada, com remissões e exacerbações, e termina numa anquilose, fibrosa ou óssea, da articulação atingida.

Os processos inflamatórios localizados nas membranas serosas e na úvea são semelhantes aos da sinovial, embora sem um componente produtivo tão acentuado, e podem acompanhar-se de derrames e da formação de espessamentos e aderências.

É, também, muito frequente nos músculos dos membros a presença de lesões inflamatórias de carácter focal e de distribuição difusa (fig. 9).



Fig. 9 — Artrite reumatóide. Músculo. Infiltrações inflamatórias de aspecto focal.

Estas lesões consistem em pequenas acumulações de linfócitos e plasmocitos, por vezes, com alguns granulocitos neutrófilos e eosinófilos, localizadas ao nível do endomísio e do perimísio. Estas lesões são observadas não só nos músculos situados na vizinhança das articulações atingidas mas, também, noutros grupos musculares que não têm qualquer relação com os processos referidos. Esta lesão é semelhante à que se pode encontrar nos nervos periféricos e, como nesta,

associa-se, muitas vezes, com pequenos focos de carácter «degenerativo».

Os nódulos reumatóides constituem o principal representante das lesões «degenerativas» e granulomatosas observadas na artrite reumatóide. Este tipo de alteração estrutural, embora tivesse sido considerado como patognomónico da afecção, é indistinguível de neoformações similares observadas na febre reumática, lupus eritematoso disseminado, granuloma anular, diabetes mellitus e, por vezes, em doentes sem qualquer outro sinal de doença. Os nódulos, como vimos atrás, são constituídos por uma zona central de necrose, formada por «substância fibrinóide» e restos de tecido colagénio, frequentemente com uma disposição em carta geográfica, por uma faixa intermediária de células histiocitárias com disposição em paliçada, e por uma zona periférica de tecido de granulação não específico (fig. 10).



Fig. 10 — Artrite reumatóide. Pormenor dum «nódulo reumatóide» (X — substância fibrinóide; X1 — paliçada de células epitelióides; X 2 — tecido de granulação não específico).

Têm sido apresentadas várias hipóteses tendentes a explicar a génese destes nódulos. Para alguns (Banergee e Glynn, citado por Soto Loff), o processo «degenerativo» existente no centro do nódulo

constitui a alteração primária do processo que, segundo estes autores, seria idêntico ao verificado em torno dum enxerto heterólogo de fibrina. Para outros autores, como Kulka (1959), as lesões vasculares são as principais responsáveis pelo aparecimento da lesão. Este autor fundamenta o seu conceito na observação constante de lesões vasculares nas fases precoces da formação do nódulo.

As tenossinovites, frequentemente observadas no quadro da artrite reumatóide, tem também, por substrato histológico, a presença de focos de «necrose fibrinóide», semelhantes aos do nódulo subcutâneo, quase sempre associados com lesões inflamatórias do tipo das já descritas na sinovite vilosa.

Alterações estruturais «degenerativas» semelhantes às dos nódulos, podem observar-se, também, na esclerótica, nas cápsulas articulares, na aorta e, em casos de artrite reumatóide de evolução muito aguda, no miocárdio, no endocárdio e em muitos outros tecidos do organismo. No que respeita às lesões da aorta, descritas por Clark, Kulka e Bauer (1957) deve-se chamar a atenção para a sua grande semelhança com a aortite sífilítica, não só macroscópica mas, também, no que respeita às suas lesões histológicas, em que se destacam as lesões de necrose da média e as imagens de endarterite obliterante dos vasavascularum.

O terceiro tipo de lesão da artrite reumatóide está representado, como dissemos atrás, pelas alterações vasculares. Estas últimas podem revestir dois aspectos principais: por um lado, observam-se imagens de «endarterite obliterante», não específicas, idênticas às que se vêem em processos inflamatórios crónicos; por outro lado, encontram-se lesões vasculares semelhantes às que descrevemos no lupus eritematoso disseminado e na periarterite nodosa (fig. 11). Estas lesões têm, no entanto, na artrite reumatóide, uma marcada predilecção pelas veias e estão, muitas vezes, relacionadas com outras lesões da doença, nomeadamente com as da sinovite e as do nódulo subcutâneo. As artérias podem ser sede de lesões semelhantes mas estes achados limitam-se, em geral, aos casos de evolução muito aguda, em que as lesões são disseminadas e completamente independentes das lesões articulares ou para-articulares. Nestes casos, as lesões vasculares podem ser completamente idênticas às da periarterite nodosa, não faltando inclusivamente os «aneurismas».

Finalmente, deve-se chamar a atenção para o aumento de tecido linfático e retículo-endotelial nos gânglios e no baço (com esplenomegália e linfadenopatia), para a possibilidade de existência duma



Fig. 11 — Artrite reumatóide. Músculo. Lesão vascular de tipo semelhante à observada na periarterite nodosa.

parotidite crónica com um quadro similar ao duma tiroidite de Hashimoto e, ainda, para a presença, não rara, duma amiloidose.

A causa de morte nos doentes com artrite reumatóide é, muitas vezes, uma infecção intercorrente. No entanto, dado o facto deste tipo de complicações serem actualmente dominadas, muitas vezes, pelos antibióticos, a amiloidose renal e as próprias lesões da doença (aortite com insuficiência aórtica e a «arterite necrosante» difusa) passaram a figurar, com maior relevo, entre as causas de morte nesta afecção.

A maior parte das alterações morfológicas da dermatomiosite localizam-se nos músculos esqueléticos e na pele, embora ocasionalmente, a afecção possa interessar o coração, as membranas serosas e os vasos sanguíneos de vários órgãos e sistemas.

As lesões macroscópicas limitam-se, praticamente aos músculos e adquirem particular relevo, apenas, nos casos em que as lesões deste sistema são graves. Nestas condições, os músculos afectados têm uma cor cinzenta pálida e uma consistência inferior à habitual e, por vezes,

apresentam faixas de fibrose. A atrofia de alguns sectores musculares é, também, um achado frequente nos casos de evolução arrastada.

O estudo microscópico da lesão muscular permite verificar os seguintes quadros (fig. 12 e 13): alterações regressivas das fibras

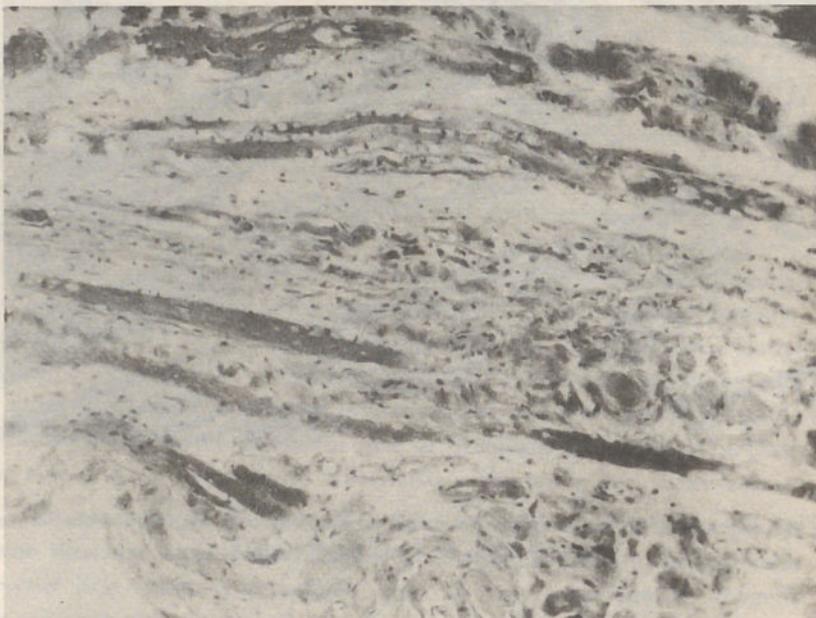


Fig. 12 — Dermatomiosite. Aspecto geral das lesões musculares. Notar a presença de fibras «hialinizadas» (necrose por coagulação), fibras em regeneração e de infiltração por células fixas e exsudadas.

musculares, de distribuição focal ou difusa, tendo como grau extremo uma necrose por coagulação; infiltração intersticial constituída por histiocitos e granulocitos neutrófilos, esparsa ou de localização perivascular; imagens de fagocitose do músculo necrosado; sinais de regeneração das fibras musculares; variação considerável do diâmetro das fibras, especialmente apreciada nos respectivos cortes transversais; edema, por vezes de tipo mucóide, e fibrose intersticial. É rara a presença de substância fibrinóide.

As lesões da pele são mais escassas e limitam-se à presença de infiltrações perivasculars de pequenas células, de edema e, frequen-

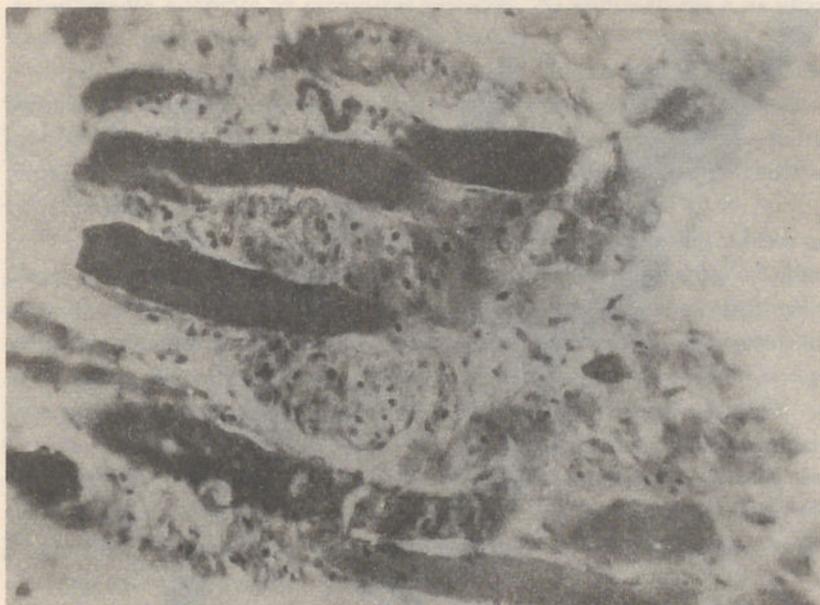


Fig. 13 — Dermatomyosite. Pormenor de necrose das fibras musculares. Intensa proliferação histiocitária.

temente, de fibrose com hialinização (fig. 14). Não se observa «fibrinóide» na derme, no entanto, nas arteríolas do tecido celular subcutâneo pode encontrar-se esta substância, por vezes, associada com a reacção inflamatória, perivascular de tipo linfo-granulocitário. Não é, também, rara a presença duma «paniculite inespecífica», frequentemente cicatrizante e acompanhada de focos de deposição de sais de cálcio. Ao nível da junção dermo-epidérmica vêem-se, por vezes, focos de liquefacção, acompanhados duma proliferação «atípica» localizados nas células da camada basal.

Entre as outras localizações da doença deve-se referir o miocárdio onde as lesões recordam as do músculo esquelético, embora sejam de muito menor gravidade.

Nos casos de evolução aguda pode observar-se uma «arterite necrosante» difusa semelhante à já descrita nas outras afecções do grupo. As lesões renais são excepcionais.

Finalmente, deve-se chamar a atenção para a alta incidência de tumores malignos nesta doença. Tem-se referido a associação com tumores do estômago, rim, S. R. E., esófago, vesícula biliar, vagina,

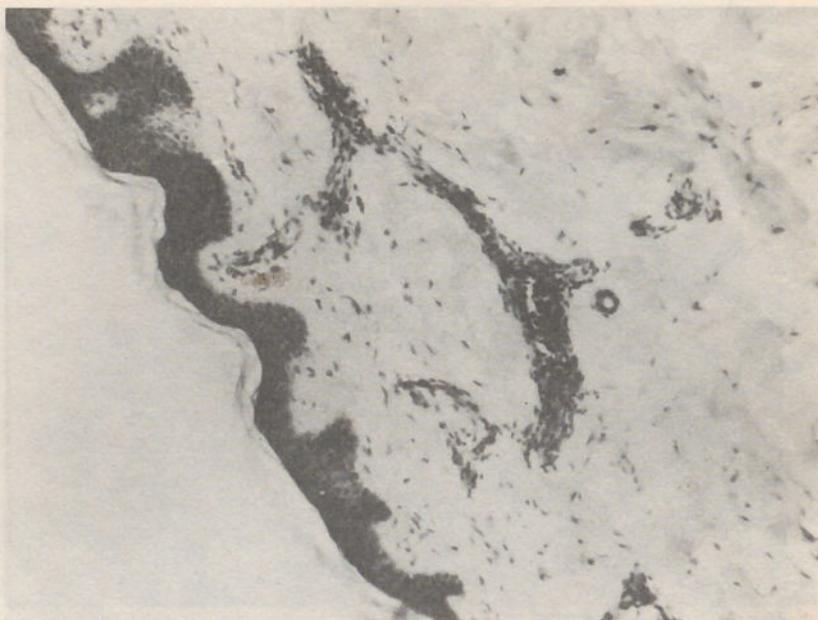


Fig. 14 — Dermatomiosite. Pele. Edema, infiltrações celulares perivasculares e de ligeira fibrose ao nível da derme.

recto e, principalmente, ovário e mama (Brunner e Lobraico, 1951; Curtis, Blaylock e Harrel, 1952; Rimbaud e Passonant, 1956).

As estruturas anatómicas atingidas, com maior frequência na esclerodermia difusa são a pele, os músculos esqueléticos, o tubo digestivo, o coração, o pulmão e os vasos. (Nalguns casos pode haver, ainda, comparticipação das membranas serosas, dos ossos e articulações, das glândulas endócrinas, do sistema nervoso e, particularmente do rim.

As alterações macroscópicas dominantes observam-se ao nível da pele e durante a sua evolução podem distinguir-se três períodos. O primeiro é caracterizado por um edema difuso que confere à pele um aspecto tumefacto, uma cor branca amarelada e uma consistência superior à habitual. O edema é, em seguida, substituído por um endurecimento fibroso da derme que a torna aderente à epiderme e ao tecido celular subcutâneo. Há, concomitantemente, zonas de hiper e hipo—pigmentação. Na terceira fase predomina a atrofia da pele e da hipoderme, tornando-se a epiderme muito delgada, lisa, brilhante

e fortemente aderente às estruturas vizinhas. As contracturas e as ulcerações da pele são frequentes neste período.

Na autópsia pode observar-se, ainda, a presença de focos de fibrose no miocárdio, de espessamentos fibrosos (frequentemente acompanhados de aperto) de alguns sectores do tubo digestivo, em particular do esófago e, ainda, a existência duma pneumonia intersticial crónica mais ou menos extensa.

O exame histológico da pele mostra que o estágio de edema se deve à presença duma «transformação mucóide» do tecido conjuntivo da derme, frequentemente acompanhado duma escassa infiltração linfo-plasmocitária, de localização em geral perivascular. É muito rara a presença de substância fibrinóide. À medida que a doença evolui, observa-se aumento progressivo das fibras colagénias da derme e do tecido celular subcutâneo, não acompanhado duma correspondente proliferação fibroblástica (fig. 15). Este processo leva à atrofia dos anexos cutâneos e acompanha-se duma extensa hialinização de tecido conjuntivo. A epiderme apresenta-se muito atrofiada e, por vezes,



Fig. 15 — Esclerodermia difusa. Pele. Intensa fibrose da derme com atrofia dos anexos cutâneos. Notar a ausência de proliferação de fibroblastos.

mostra aumento de pigmento na camada basal. No tecido hialinizado vêem-se, frequentemente, depósitos focais de sais de cálcio.

Os músculos, em casos avançados, estão mais ou menos atrofiados e parcialmente substituídos por tecido fibroso, em geral, não acompanhado dum apreciável componente inflamatório.

No tubo digestivo, no miocárdio e no pulmão observam-se, durante a evolução destas doenças lesões de carácter predominantemente esclerosante. As primeiras são muito acentuadas ao nível do terço inferior do esófago, podendo-se acompanhar de aperto do lume do órgão e tendo por substrato morfológico uma fibrose localizada ao nível da submucosa, a qual posteriormente se pode estender, também, à muscular e à mucosa. Esta última camada está, em geral, ulcerada e infiltrada por pequenas células redondas. O processo de fibrose parece ser na sua essência semelhante ao da pele e, como sucede neste, é precedido duma «transformação mucóide» do tecido conjuntivo da parede intestinal.

No miocárdio observa-se também, uma fibrose que, por vezes, atinge uma extensão muito apreciável. O processo pulmonar é caracterizado por uma fibrose intersticial subpleural que é mais marcada

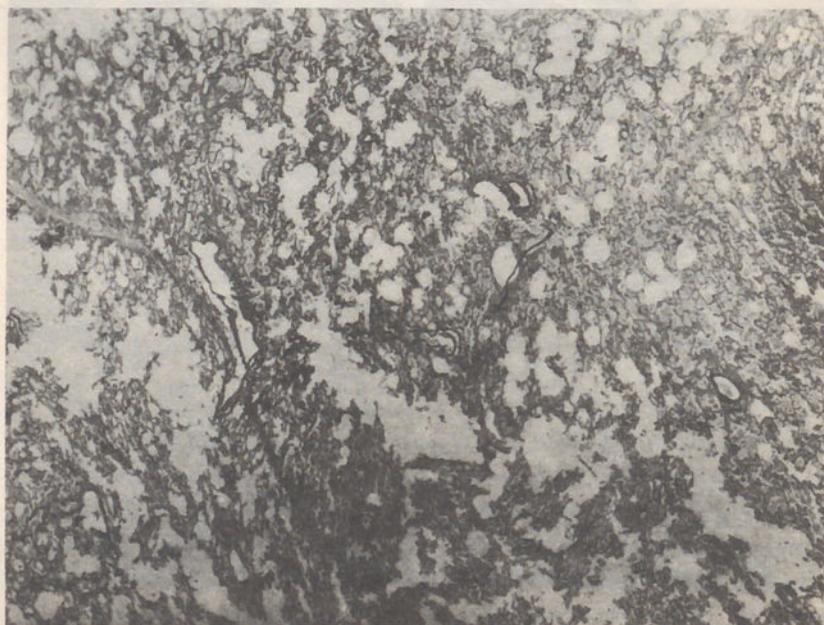


Fig. 16 — Esclerodermia difusa. Pulmão. Fibrose intersticial.

nas bases, poupa o hilo e é, muitas vezes, acompanhado de espessamentos fibrosos, em focos, da pleura e de «quistos» alveolares e bronquiolares (fig. 16). Além destes achados vê-se também, neste quadro pulmonar, neoformação de fibras elásticas, hiperplasia de tecido muscular liso, metaplasia do «epitélio alveolar» e espessamento fibroso das paredes alveolares, imagens que são comuns a outras fibroses intersticiais.

A patologia do rim na esclerodermia difusa foi pela primeira vez descrita, em 1938, por Masugi e Yä-Shu que chamaram a atenção para a extensão das lesões de «necrose fibrinóide» que se podem observar nas arteríolas e nas ansas glomerulares. Estas lesões são, no entanto, apenas verificadas num número restrito de casos destas afecções em que a insuficiência renal se estabelece bruscamente. Vários autores (Moore e Sheehan, 1952; Rodnan e col., 1956) referiram que a principal lesão renal afecta os sectores proximais das artérias intralobulares e apresenta-se sob a forma dum espessamento da íntima, de aspecto mucóide e de disposição lamelar, semelhante ao observado no «rim da hipertensão maligna» (fig. 17). Quando estas lesões são

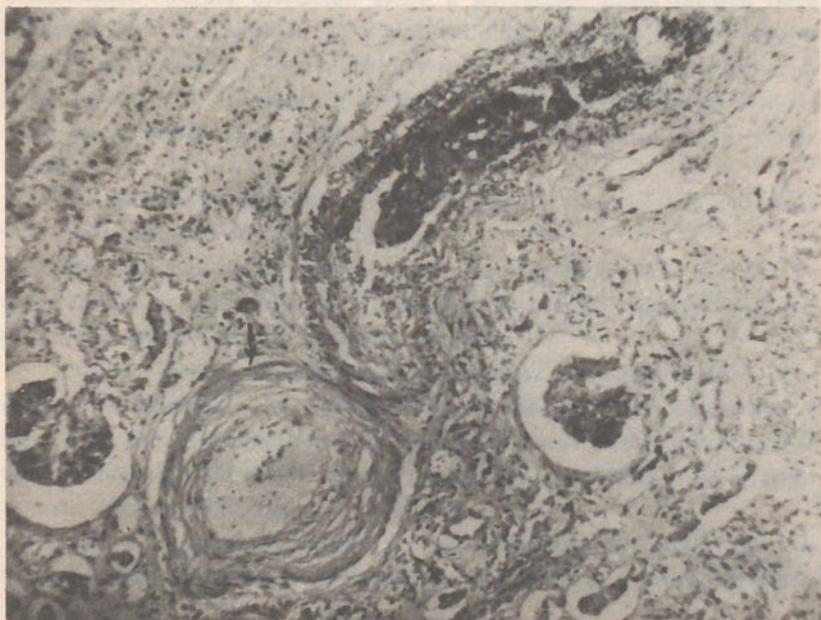


Fig. 17 — Esclerodermia difusa. Rim. Aspecto geral das lesões, vendo-se uma artéria com lesões de hiperplasia da íntima em camadas concêntricas, semelhantes às observadas na «hipertensão maligna» (seta).

graves observam-se pequenos infartos corticais e, frequentemente, focos de necrose fibrinóide, ao nível dum número maior ou menor de glomérulos. Tem-se discutido bastante se as lesões vasculares que atrás referimos são a consequência duma hipertensão maligna secundária às lesões vasculares necrosantes da esclerodermia, ou, pelo contrário, representam um tipo particular de lesão vascular pertencente ao próprio quadro da esclerodermia. Rodman, Shreiner e Black (1956) defendem esta última hipótese e pensam que aquelas lesões vasculares sejam consequência duma actividade vaso-motora localizada nos pequenos vasos do rim, semelhante na natureza ao fenómeno de Raynaud, tão frequente nestes doentes.

ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS DO COLAGÉNIO

*Prof. Arsénio Cordeiro **

Considerações gerais

Ao iniciar o estudo deste capítulo somos tentados a traduzir o preâmbulo dum artigo de Stanley Lee sobre o lupus eritematoso agudo disseminado: «Uma discussão sobre a patogenia duma doença deve iniciar-se com a descrição do agente etiológico ou do defeito específico do metabolismo e deve explicar como a lesão fundamental actua para produzir a fisiologia patológica e a anatomia características da doença. Nada disto é possível no lupus eritematoso agudo disseminado.»

Nós podemos generalizar: Nada disto é possível em qualquer das chamadas doenças do colagénio.

Não convém no entanto colocar comodisticamente o assunto na prateleira do icognoscível, pois a análise dos dados fragmentados que possuimos podem ser de extrema utilidade.

Existem factos, aparentemente desconexos por vezes, outros esboçando encadeamento ou correlação, que merecem ser analisados e discutidos pois eles nos podem levar se não a uma inteira compreensão dos fenómenos, pelo menos a uma preparação de espírito para abordar os seus aspectos clínicos.

Alguns factores etiológicos são já conhecidos em certas doenças do colagénio embora a seu mecanismo patogénico continue obscuro.

* Professor catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Algumas das hipóteses patogénicas, embora possam não estar certas, constituem estímulo para prosseguir, para avançar na conquista da verdade, tal como as cartas de marear que embora incorrectas podem conduzir a descobertas, como pittorescamente escreve Selie.

Daí o possível interesse das considerações que vamos fazer.

Principiemos por analisar as causas etiológicas que poderiam ser consideradas como capazes duma agressão directa.

1 — Substâncias tóxicas ou medicamentosas

De todas as doenças do colagénio uma única aparece aos nossos olhos com uma aparente relação entre causa e efeito a partir da administração de drogas; a panarterite nodosa.

No entanto, além da multiplicidade de medicamentos incriminados, ressalta o facto de eles serem, na maioria dos casos, aplicados em doses não excessivas.

Casos de panarterite ou de angeíte necrosante aguda consecutivos à aplicação de Penicilina, Iodo, Propiltiouracilo, Dolantina, Sulfamidas, Mercúrio, Arsenicais e Soros heterólogos, abundam na literatura médica.

A uniformidade de lesões em oposição à multiplicidade de agentes, a semelhança morfológica delas com as produzidas na hipergergia experimental, na doença do soro e no fenómeno de Arthus deslocam o significado das drogas de simples tóxicos agressores para elementos desencadeantes de processos hiperérgicos de mecanismo desconhecido em que o vício fundamental residiria mais no organismo do doente do que na natureza da substância desencadeante.

A introdução recente da Hidralazina no tratamento da hipertensão veio trazer um quadro deste tipo: o lupus disseminado provocado por esta droga, provàvelmente apenas em organismos predispostos.

2 — Agentes vivos

Todas as hipóteses implicando a existência de agentes desconhecidos, possivelmente vírus, enfermam de nunca as pesquisas terem sido coroadas do mais ligeiro sucesso.

No capítulo de agentes bacterianos, no entanto, duas enfermidades que muitos incluem no grupo das D. C. apresentam indiscutível relação com um agente: a febre reumática e o glomerulonefrite aguda.

O papel de certas estirpes de estreptococos β -hemolíticos como mecanismo obrigatório para desencadear a febre reumática está absolutamente provado embora não esclarecido na sua patogenia.

Sem infecção estreptocócica não há febre reumática (e os resultados da campanha profiláctica provam-no bem) mas muito poucos hoje aceitam que a doença resulte duma agressão directa da bactéria sobre o coração, articulações e outros órgãos do atingido.

Numa revisão recente, Sokoloff, discute as seguintes possibilidades:

1 — A. F. R. representa um tipo especial de infecção pelo estreptococo ou uma sua variante filtrável.

2 — A. F. R. é uma infecção específica por agente desconhecido, possivelmente um vírus, desencadeada pela doença estreptocócica.

3 — A. F. R. é uma reacção anafilática ao estreptococo ou aos seus produtos.

4 — A. F. R. resulta duma hipersensibilização tardia (tipo tuberculínico) para alguns componentes do estreptococo.

5 — A. F. R. é a resposta directa a componentes tóxicos do estreptococo.

6 — Finalmente a F. R. é uma resposta auto-imune à modificação do conectivo, ou outros componentes pelo estreptococo.

Como se vê, a maioria das hipóteses propostas envolve um conceito imunológico.

Mais uma vez a feição clínica da doença, a morfologia das lesões e numerosos factos de observação laboratorial nos levam a pensar que o fundo patogénico seja um mecanismo deste tipo.

Estes aspectos imunológicos conjugam-se com os morfológicos para nos tentar a incluir a febre reumática e as glomerulopatias inflamatórias dentro do vasto e impreciso grupo das D. C.

Resumindo: Nas poucas afecções em que se conhece uma causa etiológica ela parece actuar não directamente mas como detonador de um mecanismo previamente preparado e de fundo constitucional provável.

Inúmeros factos chamam a nossa atenção para a possibilidade de existência duma patogenia de natureza imunológica e será a análise desses factos que nos vai ocupar desde já.

3 — Factores imunológicos

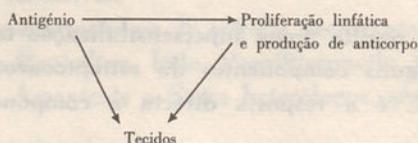
Não existe em qualquer doença do colagénio uma prova directa e insofismável da sua natureza imunológica.

No entanto, os elementos circunstanciais sugestivos abarcam vários aspectos: clínico, anátomo-patológico, serológico e bioquímico.

Sob o primeiro ponto, por exemplo a semelhança do que se passa em situações de etiologia comprovadamente imunológica, como a doença do soro e certas doenças do colagénio é bastante impressionante, excluídas as diferenças entre os resultados duma única acção antigénica resultante em doença aguda e as possíveis consequências de respostas a estímulos repetidos.

Sem falar da quase identidade clínica e morfológica da panarterite com a vascularite alérgica, esta semelhança ressalta bem dos quadros de Vaughan comparando a doença do soro com a artrite reumatóide:

I — Doença do Soro



Resultantes:

1 — Anátomo-patológicas

Vascularite

Transformação fibrinóide

Infiltração celular

Formação de granulomas

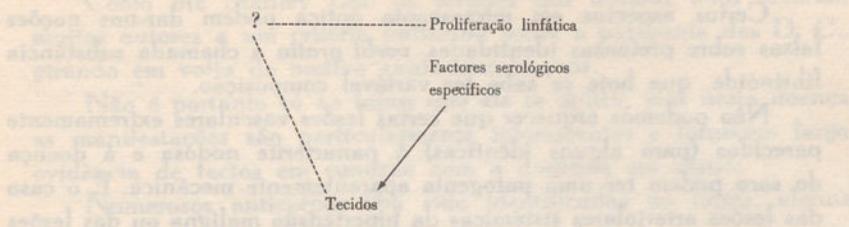
Demonstração de γ -globulina fixada nos tecidos

2 — Clínicas

Frequentes { Urticária
Artrite

Raras { Nefrite
Cardite
Neuropatia

Artrite Reumatóide



Resultantes:

1 — Anátomo-patológicas

Vascularite

Transformação fibrinóide

Infiltração celular

Formação de granulomas

Demonstração de γ -globulina fixada nos tecidos

2 — Clínicas

Frequente { Artrite

Raras { Cardite
Neuropatia
Vascularite

Com a ressalva das conhecidas diferenças de evolução, localização e morfologia peculiar das lesões, poderíamos dizer que este paralelo se pode fazer com todas as doenças clàssicamente chamadas doenças do colagénio.

A semelhança anátomo-clínica da doença do soro com a febre reumática e a artrite reumatóide foi apontada pela primeira vez por Klinge, em 1932.

A produção experimental de respostas imunológicas à administração de soros heterólogos levou à verificação por Rich de lesões inteiramente idênticas às da panarterite nodosa.

Daí a crescente tendência entre os clínicos de atribuir a estas doenças uma patogenia imunológica.

Não podemos, no entanto, exagerar na simplicidade aparente de certas extrapolações a partir de dados morfológicos.

Certos aspectos em microscopia óptica podem dar-nos noções falsas sobre pretensas identidades, *verbi gratia* a chamada substância fibrinóide, que hoje se sabe ter variável composição.

Não podemos esquecer que certas lesões vasculares extremamente parecidas (para alguns idênticas) à panarterite nodosa e à doença do soro podem ter uma patogenia aparentemente mecânica. É o caso das lesões arteriolares sistémicas da hipertensão maligna ou das lesões arteriolares pulmonares do aperto mitral.

Mas o facto é que a estas semelhanças anátomo-clínicas se vêm juntar numerosos factos de natureza serológica que nos parecem do maior interesse.

Serologia das D. C.

A pesquisa e identificação de anticorpos no sangue de doentes com D. C. tem incidido sobre os vários tipos destas globulinas.

Hetero-anticorpos em relação com fracções antigénicas bacterianas têm sido isolados em altos títulos na febre reumática, na artrite reumatóide, no lupus e na panarterite nodosa.

Não quer isso dizer que exista uma relação directa entre estes corpos e a patogenia da doença.

Para muitos autores a existência de altos títulos de anti-estreptolisina O e antiestreptoquinase na febre reumática apenas exprime a agressão recente dum estreptococo β -hemolítico sobre um indivíduo hiper-reactivo.

Noutros casos, como por exemplo altos títulos de aglutininas para a Brucela no sangue de doentes de lupus ou panarterite, parecem ser apenas reacções cruzadas.

Recentemente a atenção tem sido solicitada para outro aspecto da imunologia: a presença e significado de auto-anticorpos nas D. C.

A introdução de novas técnicas capazes de identificarem as γ -globulinas com papel imunológico quando combinadas com os tecidos e as células, principalmente através do método da imuno-fluorescência e de delicados métodos citoquímicos, veio trazer uma série de noções novas que para comodidade de descrição vamos citar em conexão com algumas das mais importantes das doenças do colagénio.

Anticorpos no L. E. A. D.

Como diz Stanley Lee, os estudos dos últimos anos levaram muitos autores a um critério unificado sobre a patogenia das D. C., girando em volta do motivo «auto-imunização».

Não é portanto só ao lupus que ele se aplica, mas nesta doença as manifestações são particularmente interessantes e fornecem larga evidência de factos em conexão com a doutrina em causa.

Numerosos anticorpos têm sido identificados no lupus, alguns em comum com outras doenças.

No quadro III procuramos sistematizar os mais importantes:

III — Anticorpos no L. E. A. D.

<i>Antígeno</i>	<i>Possíveis Sintomas</i>	<i>Outras Doenças</i>
Núcleos celulares DNA — Proteína DNA Histona	desconhecidos ou ausentes » » » » » » » » »	Artrite reumatóide Escleroderma S. Sjögren Hepatopatis
Cardiolipina	» » »	Infeções agudas Lepra
Hematias	anemia hemolítica adquirida	Linfomas Leucemia linfática Colite ulcerosa Neoplasias várias Idiopática
Leucócitos	Leucopenia	Infeções agudas
Plaquetas	Púrpura trombocitopenia megacariocítica	Idiopática Infeções agudas
Membrana basal glomerular	Nefropatia	Glomerulonefrite aguda Amiloidose D. de Kimelsthiel-Wilson
Factores plasmáticos da coagulação	Diátese hemorrágica	Hemofilia Puerpério Idiopática
Elementos citoplasmáticos	?	Cirrose biliar S. de Sjögren

Destes elementos os mais peculiares, mais frequentes e importantes são sem dúvida os factores antinucleares.

Os Factores Anti-nucleares e o Fenómeno L. E.

O termo «factores antinucleares» refere-se a γ -globulinas circulantes, capazes de reagirem com vários componentes nucleares.

O mais flagrante fenómeno resultante é o chamado fenómeno L. E.

Quando Gross, em 1932 descreveu pela primeira vez os detalhes histopatológicos da endocardite verrugosa atípica de Libman-Sacks, hoje reconhecida como fazendo parte do quadro do L. E. A. D., insistiu na presença de formações a que chamou «corpos hematoxilínófilos» que considerou derivados de restos nucleares.

Klemperer e colab. também fizeram pouco depois referência a alterações degenerativas dos núcleos celulares em conexão com as zonas onde se encontrava substância fibrinóide, para eles ao tempo a lesão fundamental.

Porém somente quando, em 1948 Hargraves, Richmond e Norton descreveram a «célula L. E.» se principiou a revelar uma das facetas mais curiosas do L. E. A. D.

A importância diagnóstica da célula L. E. foi desde logo apreendida e, o que é mais importante, a relação entre os «corpos hematoxilínófilos» e as células L. E. identificadas na medula óssea foi provada numa base histoquímica insosfismável.

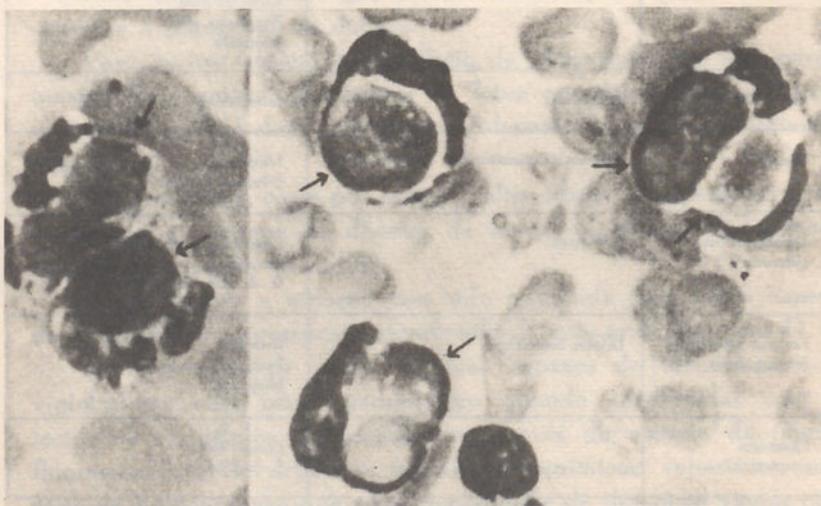


Fig. 1 — Células L. E. — Nota-se bem a diferença tinctorial entre o núcleo do granulocito e os restos nucleares fagocitados.

Os corpos hematoxilínófilos representam núcleos nus, tumefactos e alterados, de células mesenquimatosas.

As células L. E. representam núcleos de leucócitos com idêntica alteração (corpos L. E.), ingeridos por outros leucócitos.

A demonstração de que leucócitos de indivíduos normais davam origem a células L. E., *in vitro*, quando em presença dum soro de doente de L. E. A. D., dada por Haserick, foi um passo crucial para a compreensão do fenómeno.

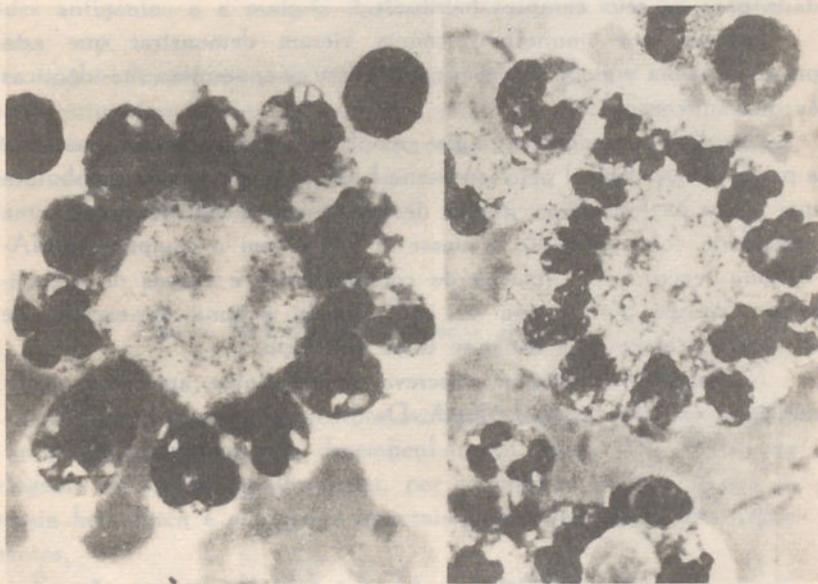


Fig. 2 — Fenómenos L. E. — Formação de rosetas de neutrófilos em torno dos restos nucleares.

A marcha dele foi seguida em contraste de fase por Godman, desde a formação de massas nucleares sem estrutura cromatinica, tumefactas e fazendo hérnia para fora do glóbulo até à sua fagocitose por leucócitos normais.

Parece provado no entanto, que só os leucócitos previamente alterados embora ligeiramente, sofrem a transformação do tipo L. E.

Sòmente as células mesenquimatosas parecem sofrer estas transformações embora recentemente se tenham descrito aspectos semelhantes nas células pancreáticas.

Inicialmente Klemperer e outros atribuíram a alteração a uma despolimerização do DNA nuclear por agressão de natureza desconhecida.

Após os brilhantes trabalhos desta mesma escola de Klemperer, com Godman, ficou demonstrado por métodos histoquímicos que ela resulta da entrada para o núcleo duma proteína que se combina com o DNA, e possivelmente com a histona, tirando a ambos a sua afinidade para os seus corantes habituais.

Estudos por imunofluorescência vieram demonstrar que esta proteína é uma γ -globulina com características aparentemente idênticas às dos anticorpos

Estudos imunológicos mais complexos vieram demonstrar que a proteína responsável pelo fenómeno L. E. é de facto uma γ -globulina que migra na fracção γ_1 , que se desloca na ultra-centrifuga com uma velocidade correspondente à classe 7 S, dá com o complexo DNA-histona reacção com fixação de complementos e curvas de precipitação com pró-zona, zona de equivalência e zona de excesso de antigénio. Parece pois tratar-se dum anticorpo.

Recentemente Holman descreve os seguintes anticorpos anti-nucleares em doentes de L. E. A. D:

A. — reagindo com:

- 1) núcleos intactos
- 2) nucleoproteína — D. N. A.
- 3) histona
- 4) D. N. A.
- 5) glicoproteína

De todos o que reage com o complexo DNA — histona é o responsável pelo fenómeno L. E.

Estas substâncias que reagem com componentes nucleares são pois consideradas anticorpos por darem numerosas reacções de tipo imunológico: fixação de complemento, hemaglutinação, precipitação e anafilaxia cutânea passiva, com as características usuais.

Anti- γ -globulinas marcadas com substâncias fluorescentes têm servido para localizar os seus pontos de fixação.

Estes anticorpos são pois de considerar auto-anticorpos visto que reagem com constituintes celulares do próprio doente.

Falta-lhes porém uma característica de outros anticorpos: a especificidade.

Demonstrou-se que eles reagem com qualquer componente nuclear, de vários animais, até de microorganismos.

Também é extraordinariamente difícil provocar num animal normal a formação de anticorpos antinucleares. O DNA tem fraco poder antigénico e a maioria das tentativas foram até agora infrutíferas.

Apesar dos avanços na identificação da natureza e propriedades destes anticorpos antinucleares, o seu papel na patogenia da doença está mal esclarecido e nem sequer se pode buscar uma relação causa efeito com os seus sintomas principais.

O significado deles será discutido no fim deste capítulo.

Outros factores imunológicos do L. E. A. D.

Pelo contrário, os anticorpos antiglomerulares, antieritrocíticos e antiplaquetários parecem desempenhar um papel, pelo menos na patogenia de certas manifestações, por exemplo a glomerulopatia, a anemia hemolítica e a púrpura que tantas vezes se encontram nestes doentes.

Se não existem dúvidas sobre a natureza glomerular da nefropatia do lupus, ainda se discute qual o elemento fundamental atacado.

Pollack, entre outros supõe tratar-se da membrana basal, o que de certo modo vem chamar a atenção para a semelhança entre esta nefropatia, a glomerulonefrite subaguda e as glomerulopatias experimentais obtidas com soro anti-rim preparado a partir de membranas basais glomerulares.

Os estudos de imunofluorescência permitiram identificar no sangue dos doentes de L. E. A. D. de globulinas que se fixam electivamente na basal glomerular.

O achado, em microscopia electrónica de depósitos fibrinóides na membrana basal, em biopsias renais de doentes de LEAD,

como já foi referido nestas aulas pelo Doutor David Ferreira, vem reforçar este ponto de vista.

Tudo portanto indica a probabilidade de que possam estas globulinas ser responsáveis pelos estragos verificados.

Da mesma forma se podem encarar os anticorpos antieritrocíticos frequentemente demonstrados através da reacção de Coombs nestes enfermos.

Se bem que na maioria dos casos a hemolise seja subclínica e apenas demonstrada nos estudos de vida média globular, em 5 % dos casos a doença toma uma feição inteiramente sobreponível a qualquer forma de anemia hemolítica grave.

O mesmo se pode dizer a propósito dos anticorpos anti-plaque-tários, capazes, nalguns casos, de provocarem uma púrpura megacariocítica.

Todos estes auto-anticorpos, repetimos no entanto, não são específicos do L. E. A. D., apenas nesta doença aparecem com maior frequência e mais altos títulos.

Recentemente foi chamada a atenção para um outro curioso fenómeno: a existência de falsos testes positivos para a sífilis.

Desde há muito se sabia que os testes serológicos em que se buscavam «reaginas» capazes de se combinarem com a cardiolipina eram frequentemente positivos, de forma temporária, em certas doenças agudas, tais como a mononucleose infecciosa, o sezonismo, hepatite infecciosa, sarampo, varicela, pneumonia atípica, etc.

Também frequentemente se encontraram na clínica indivíduos com R. de Wassermann positiva sem história ou sinais que permitissem um diagnóstico de lués.

Mas, foi somente com a entrada na prática corrente da prova de imobilização do treponema, de Nelson e Mayer, em que o anticorpo responsável é diferente da «reagina» e nunca se encontra noutras doenças, que se criou a noção do falso teste positivo (B. F. P., *biologic false positive*) e se verificou que à parte as doenças agudas, a única infecção em que ele se verificava era a lepra. Fora dela o teste aparece no L. E. A. D. e noutras doenças do colagénio.

Recentemente, grupos de indivíduos com B. F. P. têm sido seguidos a longo prazo e é impressionante o número elevado deles que manifestou sintomas de L. E. A. D., artrite reumatóide e outras doenças afins.

Sem lhe compreendermos por enquanto o significado, o fenómeno apresenta-se como mais uma faceta da profunda perturbação immunológica que faz parte integrante da doença.

Anticorpos na Artrite Reumatóide

Independentemente da presença dos anticorpos já citados, por exemplo de anticorpos antinucleares, a A. R. possui umas particularidades humorais do maior interesse e que convém detalhar.

Está hoje provado que o soro de cerca de 70% dos doentes de A. R. possui em concentrações significativas uma γ -globulina de grande molécula, da classe 19-S, capaz de reagir com a γ -globulina de pequena molécula, da classe 7-S, presente também no soro humano.

A identificação desta macroglobulina faz-se na prática através de reacções de aglutinação de glóbulos ou partículas (latex, bentonite) e tem valor prático de diagnóstico apreciável.

Esta globulina foi identificada nos nódulos reumatóides, e nas lesões sinoviais, por imunofluorescência.

No entanto, soros com elevados títulos de F. R. postos em contacto com sinovial normal não mostram fixação deste factor, detectável pela imunofluorescência. Por outro lado, esta fixação verifica-se em sinoviais de atropatias de vária natureza (traumáticas, inflamatórias, etc.) Kaplan supõe que somente quando nas sinoviais existam globulinas da classe 7-S, se daria a fixação do factor reumatóide, 19-S, num complexo do tipo antigénio-anticorpo.

A globulina em questão, ou factor reumatóide, também chamado, dá reacções cruzadas com variados hetero-antigénios e em cada doente tem o seu perfil immunológico característico.

Estudos mais detalhados e recentes levam alguns autores a supor a existência de numerosos factores reumatóides distintos, embora com características de grupo.

O significado biológico do factor reumatóide é discutido.

Para Vaughan três possibilidades seriam de encarar:

1 — O F. R. seria um hetero-anticorpo contra um antigénio ainda não identificado, microbiano ou não, e todas as reacções que lhe conhecemos seriam reacções cruzadas.

2 — O F. R. seria um iso-anticorpo, dado que hoje se conhece a existência de grupos serológicos de globulinas, exactamente como existem grupos serológicos globulares.

A origem deste iso-anticorpo poderia ser por exemplo a transferência pela placenta de iso-antigénios.

3 — O F. R. seria um verdadeiro auto-anticorpo. Este ponto de vista levanta o problema da sua génese e significado.

Em qualquer caso, tal como no factor L. E., não parece haver uma relação directa entre o F. R. e a génese da doença.

Numerosos doentes de artrite reumatóide têm ausência do factor no seu soro e conhecem-se casos de agamaglobulinemia coexistindo com a doença de que falamos.

Cerca de 5% de indivíduos normais têm no soro o F. R. e segundo Butler, todos o contêm em pequenas proporções.

Outro elemento importante é o facto de não se produzirem sintomas com a transfusão de plasma rico em F. R. a voluntários normais.

Mais uma vez, a identificação de factores imunológicos nas doenças do colagénio parece levantar mais problemas do que aqueles que esclarece.

Esclerodermia Difusa

O parentesco entre esta doença e as outras que nos ocupam é aceite pela maioria, e também nela se verificam alterações de natureza imunológica provável.

O F. R., identificado através das habituais reacções de aglutinação foi demonstrado por Kelgren e Ball em 41% dos seus 39 casos.

Se bem que o fenómeno L. E. seja inconstante e de fraca intensidade a existência de anticorpos antinucleares reagindo com o complexo D. N. A. — Proteína foi demonstrada por imunofluorescência por Bardawill.

Alguns autores referem também a existência de anticorpos anti-citoplásmicos.

Uma grande parte dos doentes de esclerodermia apresenta hiper-gamaglobulinemia e alterações peculiares da imuno-electroforese, especialmente nos sectores das globulinas, β_2A e β_2M , bem como um característico desdobramento das γ_2 , γ_1A e γ_1M segundo a moderna classificação.

Por outro lado é de notar que uma parte dos doentes de hipogamaglobulinemia congénita ou adquirida são atreitos a sofrer de esclerodermia, dermatomiosite ou artrite reumatóide.

O facto que parecia à primeira vista ser um argumento contra a natureza imunológica destas doenças é considerado por Rodnan como uma evidência de predisposição congénita para reagir aos estímulos com um comportamento imunológico anómalo.

Dermatomiosite

O paralelo com a esclerodermia é notável e o que se disse para uma pode dizer-se para outra.

Um ponto merece certo interesse: A coexistência frequente da dermatomiosite com tumores malignos, especialmente carcinomas.

A possibilidade de produtos do tumor desencadearem mecanismos de auto-imunização parece aceitável em vários aspectos.

São bem conhecidas as anemias hemolíticas e as trombocitopenias de causa imunológica em doentes de leucemias e tumores.

A hipótese, no que respeita a dermatomiosite parece receber apoio das experiências de Grace e Dao, que demonstraram hipersensibilidade cutânea a extracto de tumor, com transferência passiva, numa doente de cancro da mama que manifestou sintomas de dermatomiosite.

Doenças com possível relação com as colagenoses

De certo modo, tanto na feição clínica como no aspecto morfológico das lesões, têm sido aproximadas das doenças do colagénio numerosas afecções.

Dentre elas destacamos duas em que certas semelhanças nos parecem do maior interesse.

A primeira é a glomerulonefrite proliferativa.

A interferência dum factor bacteriano conhecido como provável causa desencadeante não exclui, antes confirma, a natureza imunológica da doença.

Modelos experimentais de nefrite são produzidos consistentemente por mecanismo imunológico e num caso (Stenblay) por muito provável mecanismo de auto-imunização.

Globulinas com afinidade electiva para as membranas basais glomerulares são identificáveis pela imunofluorescência no sangue dos doentes renais.

Também os antigénicos a partir das membranas basais se mostraram particularmente eficazes para produzir soros anti-rim.

Tudo indica que o estudo destas nefropatias pode pelo menos dar elementos importantes para a compreensão do problema das doenças do colagénio.

Da mesma forma, a febre reumática se apresenta em muitos pontos, com grande parentesco com as collagenoses.

O aspecto histológico das lesões, a electividade de certos sectores atingidos já eram elementos sugestivos.

Recentemente, Kaplan demonstrou a existência, no soro de doentes reumáticos, de γ -globulinas com afinidade especial para certas estruturas miocárdicas e vasculares.

O papel destes anticorpos, tal como o dos identificados nas doenças do colagénio, é obscuro, mas vamos procurar dar uma ideia do estado actual do problema e das mais importantes correntes do pensamento dos investigadores.

Significado dos Auto-anticorpos

O problema do significado e natureza dos anticorpos nas D. C. está longe de estar esclarecido.

Não estão sequer de acordo os autores vários sobre se eles constituem corpos especificamente formados numa emergência dada ou apenas corpos sempre presentes em concentrações inferiores ao limiar de identificação dos nossos métodos, momentaneamente aumentados na sua produção por intervenção dum estímulo antigénico.

As experiências de tolerância adquirida de Medawar vieram esclarecer certos fenómenos e à luz dos seus conceitos explicar-se-ia que tecidos especializados, usualmente fora do contacto com as células formadoras de anticorpos (cristalino, tubos seminíferos, por exemplo) quando destruídos pudessem lançar para o sangue proteínas que pela sua «novidade» para as células linfóides, actuavam como antigénios estranhos ao organismo em questão. A situação seria a oposta à que se determina experimentalmente com iso-antigénios e é designada por «tolerância adquirida».

Não pode esta doutrina ser aplicada a tecidos como o miocárdico, hepático ou renal, que no entanto em várias circunstâncias parecem dar origem a γ -globulinas antigénicas que se fixam neles electivamente.

Tratar-se-ia para alguns dum mecanismo de reacção cruzada em que o antigénio determinante é desconhecido.

Parece no entanto pouco provável, nalguns casos mesmo inaceitável.

Segundo outros, pelo contrário, tratar-se-ia da consequência de destruição de tecidos em condições particulares que as suas proteínas são desnaturalizadas (não desnaturadas) e por terem perdido o direito de cidade suscitam reacções como se fossem heterólogas.

Segundo a teoria revolucionária de McFarlane Burnet, (teoria da selecção de clones) a formação de auto-anticorpos resultaria da falência nos mecanismos fisiológicos que inibem ou eliminam os clones de células linfóides competentes imunologicamente para elaborar anticorpos contra as próprias proteínas do organismo em questão (clones proibidos) e que proliferando anormalmente iriam elas próprias destruir os tecidos formadores do antigénio que estimula a sua proliferação.

Finalmente, para outros, como já dissemos, seria apenas a sua presença detectável, a consequência do exagero dum mecanismo normal de neutralização e transporte de produtos da autólise celular, exarcebado pela destruição patológica do órgão.

Não é possível neste momento tomar uma posição e esta incerteza reflecte-se na interpretação a dar ao possível papel patogénio destas proteínas.

Um das hipóteses seria a de que os auto-anticorpos, qualquer que fosse o mecanismo da sua produção, actuariam como verdadeiros agentes agressores, auto-citotóxicos electivos, responsáveis pela destruição das células contra as quais foram elaborados. Desta destruição resultaria a libertação de mais antigénio que iniciaria assim uma doença auto-mantida.

Existem na patologia situações que aparentemente enquadram nesta concepção, como por exemplo a panofthalmia simpática e a tiroidite de Hashimoto, entre outras.

Nas doenças do colagénio porém, as certezas são bem menores.

Uma parte dos factores imunológicos isolados não parece ter por si só qualquer papel, como se verifica nas transfusões de factor R. A. e na presença no sangue de crianças nascidas de mães com L. E. A. D. de factor L. E. e disproteinemia por longos períodos após a nascença, sem que a doença se manifeste.

Outra maneira de ver seria considerar os auto-anticorpos como consequência e não causa das doenças com que se relacionam, uma

espécie de subprodutos de destruição celular, existindo normalmente em pequenas quantidades e tornados patentes pelo exagero de destruições.

Não sendo os responsáveis, eles seriam antes os indicadores de certos tipos de lesão e embora úteis para o diagnóstico de certas enfermidades, pouco ou nada esclareceriam da sua patogenia.

Outra corrente de ideias vem ganhando vulto nos últimos tempos.

Parece existir em todas estas doenças evidência duma forma assaz anormal de reagir aos estímulos agressores, um padrão anómalo de resposta imunológica patente através da disproteinemia, da presença de auto-anticorpos e de iso e hetero anticorpos que faz com que o mesmo doente, de LEAD por exemplo, tenha em circulação anticorpos antinucleares, anticorpos anticardiolípinas e anticorpos anti-Brucela, entre outros.

De todos estes corpos anormais ou em anormal concentração uns seriam apenas manifestações sem consequência dum estado anómalo outros poderiam secundariamente lesar vários órgãos sem que no entanto por esse facto tivessem relação directa com a etiopatogenia da doença.

Finalmente, para Burnet, as doenças do colagénio seriam puramente doenças auto-imunes, em que a falência constitucional do mecanismo de eliminação ou inibição dos «clones proibidos» explicaria a variabilidade de manifestações clínicas e serológicas.

Estes, com efeito, seriam iniciados ao sabor dos acasos das mutações celulares, determinando aparição de clones imunologicamente competentes com afinidade para os mais variados antígenos do próprio doente e, uma vez iniciada a sua proliferação atacariam as estruturas para as quais teriam afinidade iniciando assim outros tantos círculos viciosos de auto-manutenção.

Resumindo e citando Deicherd, Holman e Kunkel podemos dizer: «at present, the observed reactions can only be taken to indicate an unusual state of the immune system, the nature of which is still unknown: ... the significance of these reactions in SLE and other diseases of unknown etiology remains to be determined.»

Não há porém dúvida que todas estas afecções têm traço serológico comum, além das semelhanças na morfologia das lesões.

Formas de transição e quadros complexos participando de A. R. relativamente frequentes. A sintomatologia reumatóide, de resto, aparece em maior ou menor grau em farta proporção de quase todas as D. C.

As relações serológicas já citadas são por vezes comuns a muitas destas doenças.

Uma entre elas parece fazer excepção, e é precisamente aquela cuja morfologia mais se aproxima da doença do soro e em que foi possível a produção de modelos experimentais por mecanismos de hipersensibilidade: a panarterite nodosa. Com efeito, nesta doença, se bem que se demonstrem facilmente γ -globulinas fixadas nas lesões, nunca se identificaram proteínas circulantes de carácter imunológico, com afinidade para a parede arterial.

Outro aspecto etiológico aponta para o parentesco destas várias entidades e vem a ser o que é fornecido através dos dados genéticos prováveis, ou pelo menos através do estudo da história familiar destes doentes.

Factor Familiar

Não existem ainda estudos completos, em larga escala, sobre a possível existência de factores familiares nas D. C.

O facto não é de estranhar se pensarmos que o conhecimento da feição clínica destas enfermidades, permitindo, com a ajuda do laboratório, o diagnóstico na maioria dos casos, é bastante recente.

A grande maioria das D. C. passava sem diagnóstico, excepto a artrite reumatóide, que no entanto era frequentemente misturada com outras formas de artropatia, no confuso grupo de «reumatismos crónicos».

Só recentemente se empreenderam estudos etiológicos familiares e já alguns resultados de interesse se obtiveram.

O inquérito junto das famílias de doentes de LEAD mostra que nelas existe uma elevada percentagem de casos de «reumatismo» e outras doenças suspeitas.

A existência de mais de um caso de lupus na mesma família, por vezes em irmãos, ou pai e filhos tem sido algumas vezes citada.

Além disso, no campo serológico evidencia-se uma frequente tendência dos parentes dos doentes de LEAD para anormalidades de comportamento, apresentando com frequência disproteinemias e fenómeno L. E.

A tendência familiar da artrite reumatóide também é bem conhecida.

Se bem que os factores reumatóides apareçam em 3 a 5 % dos indivíduos que compõem a população geral, estas percentagens são muito elevadas nos parentes de doentes de A. R.

Rodnan, por sua vez, insiste na frequência de esclerodermia, dermatomiosite e fenómenos de tipo Raynaud (que podem ser por longos anos a única manifestação das primeiras) em certas famílias bem como a incidência familiar de hiper e hipogamaglobulinemia e de espectros imuno-electroforéticos sugestivos.

Vem a propósito notar que parece existir certa tendência familiar nas glomerulonefrites proliferativas e que May Wilson insiste no carácter mendeliano recessivo da predisposição para a febre reumática.

Resumindo: Embora as achegas sejam limitadas, existem razões para crer na possibilidade de uma transmissão genética dum terreno favorável para as D. C., qualquer que seja a sua patogenia e natureza de mecanismos desencadeantes.

Factores Hormonais

Os resultados espectaculares da aplicação de corticóides em qualquer das D. C. vieram encorajar os pontos de vista dos que vêem uma relação entre tais enfermidades e uma possível disfunção hormonal.

O enquadramento das D. C. dentro do grupo chamado por Selie «doenças de adaptação» era lógico para muitos e levou a uma série de investigações experimentais em que o resultado mais notável foi a produção de quadros de panarterite nodosa para desoxicorticosterona, (em geral associada a dietas ricas em sódio) na rata, animal já de si propenso à panarterite espontânea.

É bom não esquecer no entanto a correlação entre a hipertensão e a panarterite nodosa, facto desde há muito comprovado, e que leva a considerar esta panarterite experimental como uma consequência da acção hipertensora da DOCA e do sódio.

Nenhuma das endocrinopatias conhecidas afectando o córtex supra-renal quer com hipofunção, com a D. de Addison, quer como hiper ou disfunção, como o síndrome de Cushing ou o hiperaldosteronismo determinam quaisquer alterações comparáveis com a D. C.

A acção dos corticóides nestas últimas parece ser devida apenas aos seus múltiplos efeitos farmacológicos, especialmente sobre os fenó-

menos inflamatórios, com inibição da permeabilidade vascular e da proliferação fibroblástica, quer sobre os órgãos linfóides, com a conhecida supressão de formação de anticorpos e inibição de reacções imunológicas.

Recentemente, Scherbel chamou a atenção para a resposta local exagerada que os doentes de D. C. apresentam para a serotonina e a histamina, bem como os resultados obtidos com o emprego de inibidores da serotonina nas reacções inflamatórias experimentais e os inibidores das monoaminoxidases nos doentes de D. C.

Será mais um campo de estudo, praticamente inexplorado neste momento e cujos resultados são impossíveis de prever.

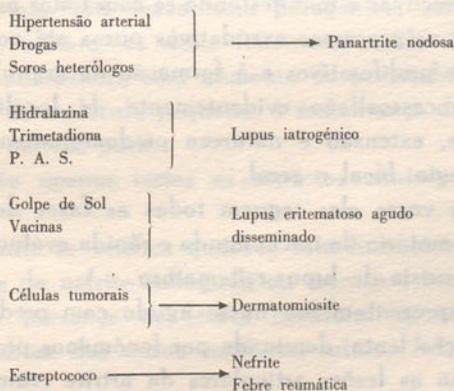
Conclusões

Correndo o risco de ir talvez um pouco longe de mais, vamos tentar resumir o pensamento actual sobre a etiopatogenia das D. C. dentro duma concepção unitária que, devemos reconhecer, é sujeita a contestação, e servindo-nos do termo «Doenças do Colagénio» apesar das justas críticas que lhe são opostas.

A base das D. C. parece ser uma forma anómala de reagir sob o aspecto imunológico a estímulos de natureza variada.

Esta base, constitucional, provavelmente hereditária, prepararia o terreno para responder segundo determinados padrões a estímulos que, conforme as doenças poderiam ser específicos ou inespecíficos.

Desta forma, dentro da sua pluralidade, poderá haver correlação entre a natureza de tais estímulos e a resposta verificada, como por exemplo:



A natureza íntima destas respostas imunológicas anormais que, como causa primária da doença continuam a ser hipotéticas, é completamente desconhecida.

O papel dos auto-anticorpos identificados, da mesma forma é desconhecido, não sendo possível sequer determinar completamente a sua responsabilidade nos fenómenos verificados.

FISIOPATOLOGIA

I— Considerações Gerais

A introdução ao estudo da anatomia patológica das doenças do colagénio já nos dá uma ideia sobre a multiplicidade de localizações e variedade de perturbações funcionais que se traduzem por sintomas e sinais nestas enfermidades.

É no entanto conveniente fazer notar que uma boa parte das alterações de função não têm substracto morfológico equivalente. Vários aspectos da patologia do conectivo passam-se a nível molecular, fora das possibilidades de análise pela microscopia óptica e mesmo electrónica, o que faz com que a correspondência entre a anatomia patológica e a clínica nem sempre seja perfeita.

Partindo dos dados morfológicos nós podemos no entanto explicar uma parte dos quadros clínicos, e passando os primeiros em revista, podemos dizer que estas alterações se filiam (grosseiramente) nos seguintes grupos:

Em primeiro lugar, alterações de tipo inflamatório afectando as estruturas conectivas e manifestando-se com todos os aspectos da inflamação, desde os processos exsudativos puros até aos processos predominantemente proliferativos e à formação de granulomas.

Estes processos são evidentemente de localização ubiqüitária e a sua sede, extensão e natureza predominantemente condicionam a sintomatologia, local e geral.

Algumas vezes eles seguem todas as fases de evolução de um processo inflamatório de início agudo e rápida evolução como a pericardite ou a pleurisia do lupus-eritematoso.

Outras apresentam um início agudo com predomínio exsudativo e uma resolução lenta, dominada por fenómenos proliferativos e esclerosantes, como as lesões articulares da artrite reumatóide.

Finalmente, nalguns casos a feição exsudativa nem sequer é aparente, dominando os fenómenos de fibrogénese, como na esclerodermia.

Tal como no fenómeno imunológico de Arthus, com o qual têm sido comparadas, estas lesões de tipo inflamatório podem conduzir a necrose focal e consecutiva substituição por tecido cicatricial.

Como componentes integrantes do tecido conectivo, os vasos são sede também destas alterações e aos quadros clínicos resultantes das lesões do conectivo há que somar as consequências das alterações vasculares: ruturas com hemorragias e oclusões, com enfartes e todas as suas consequências precoces e tardias, constituindo o segundo grupo de manifestações.

Finalmente temos a considerar os aspectos residuais, as consequências da cicatrização e fibrose das lesões descritas, que nalguns casos podem constituir, como na artrite reumatóide, um dos mais importantes aspectos da doença.

A título de exemplo do que foi exposto podemos apresentar o rim do L. E. A. D., procurando a explicação fisiopatológica das várias manifestações que podem aparecer na doença.

A mais constante manifestação clínica da nefropatia do lupus é a proteinúria, por vezes importante e conduzindo a um síndrome nefrótico.

A ela corresponde uma alteração morfológica exclusivamente a cargo da membrana basal glomerular com espessamento e depósito de material fibrinóide.

A imunofluorescência demonstra-nos fixação a este nível de γ -globulinas de feição imunológica, presentes no sangue destes doentes.

Provado ou não este mecanismo patogénico, está inteiramente demonstrado que a natureza deste fenómeno reside numa alteração da substância fundamental, com aumento de permeabilidade para as proteínas séricas de molécula pequena, à semelhança do que se passa noutros tipos de nefrose pura.

Mas não são apenas testes os aspectos clínicos da nefropatia do Lupus.

Frequentemente se verifica quadros com hematúria e cilindrúria, sobreponíveis aos da nefrite subaguda ou crónica e a morfologia bem as explica, pela presença de lesões proliferativas endoteliais com obstrução e trombose das ansas capilares, ruturas frequentes e proliferação capsular.

A substituição cicatricial destas lesões e a inutilização progressiva de número crescente de nefrônios conduz ao quadro de hipertensão, isoestenúria e mais tarde insuficiência renal comum a todas as nefroescleroses e que é frequente nos lupus de longa duração.

Finalmente, episódios agudos de hematuria macroscópica e dor renal podem sobrevir por vezes, e têm a sua justificação pela existência de lesões arteriais, semelhantes às da panarterite, conduzindo a enfartes.

Como se vê, num único órgão e numa só doença, as manifestações são variadas conforme o tipo de estrutura atingida, a modificação presente e o seu grau. Da mesma forma as consequências secundárias da lesão vascular variam conforme a natureza da lesão e a importância dos vasos atingidos.

Penso termos dado assim uma ideia sobre a extensão da gama de lesões e suas consequências fisiopatológicas.

A ubiquidade do tecido conectivo e a variabilidade das suas alterações neste tipo de doenças explica bem a impossibilidade duma descrição completa e precisa da fisiopatologia delas.

No entanto se a anatomia patológica não consegue delimitar fronteiras precisas, se os elementos patogénicos e fisiopatológicos parecem por vezes ser comuns, se na própria clínica se encontram frequentemente formas que parecem ser de transição ou coexistência, o facto é que na maioria dos casos existe uma feição bem definida que permite um diagnóstico.

Para Klemperer a morfologia das doenças que nos ocupam «apresenta alterações visíveis mais ou menos semelhantes, mas agrupadas em cada uma num padrão característico».

Para nós médicos práticos, devemos reconhecer que o conceito de cada uma destas doenças é essencialmente clínico, se quiserem anátomo clínico e não etiológico, o que justifica depois destas considerações que cada uma das principais doenças do colagénio seja apresentada em especial como entidade nosológica, descrevendo-se em pormenor os seus aspectos clínico, anatómico e laboratorial.

De todas elas a que reúne uma gama mais variada de manifestações é sem dúvida o L. E. A. D., mas mesmo assim a feição típica dominante é dada pelas lesões cutâneas, renais, pleurais e pericárdicas.

A panarterite nodosa apresenta extraordinária variabilidade de localizações, mas as suas manifestações têm sempre um fundo patogénico comum, a existência de lesões vasculares, as mais das vezes obstrutivas, das artérias de tipo muscular.

A artrite reumatóide, embora por vezes complicada de panarterite, endocardite ou neuropatia, evoluciona na maioria dos casos como uma poliartrite crónica anquilosante, acompanhada de febre e anemia.

O predomínio das manifestações cutâneas ou musculares na esclerodermia e na dermatomiosite conduz a quadros clínicos em geral bem determinados. Quer dizer, para o clínico corrente, o conjunto de manifestações conduz a quadros nosológicos bem definidos que contrastam com a imprecisão de fronteiras e incerteza de dados do campo etiopatogénico.

As lições que se seguem são portanto apresentadas de forma diversa, segundo o esquema clássico da descrição clínica.

Dr. Henrique

— Mecanismos fisiológicos das doenças reumáticas são
muito para alguns dos chamados reumatismos, mas não são
exclusivos, tendo sido já observados em outras doenças, por
exemplo, pode não implicar uma associação necessária entre
doença reumática e doenças sistémicas.

Um exemplo: entre as lesões de doenças reumáticas, há
uma dissociação, tanto no sentido anatômico como fisiológico,
portanto a existência de um factor sistémico, que não se relaciona
só com a doença.

Contudo, e apesar de se poder dizer, o papel das doenças
sistémicas parece ter na patogenia e evolução das doenças reu-
máticas, não exactamente descritivas as mesmas que se temem para

- Os tipos de anticorpos reumáticos;
- Os locais de fixação destes anticorpos;
- A sua variabilidade com a fase da doença, ou as alterações
de tratamento;
- Os mecanismos que conduzem a elaboração de tais anticorpos.

Nestes estudos, um dos métodos mais recentemente aplicados à
microfluorescência, introduzida por Coombs e colaboradores de
Boston.

Tam não sendo fundamentalmente segundo duas técnicas
distintas.

— Como se relacionam as doenças reumáticas, doenças sistémicas,
com as doenças reumáticas.

A IMUNOFLUORESCÊNCIA NAS DOENÇAS DO COLAGÉNIO

*Dr. Humberto Costa **

Mecanismos imunológicos têm sido justamente apontados, pelo menos para algumas das chamadas doenças do colagénio. Que eles existem, temos disso sobejas provas; todavia, a sua verificação por si só, pode não implicar uma responsabilidade imediata ou preponderante no desencadear dessas doenças.

Um exemplo: entre os familiares de doentes com lupus eritematoso disseminado, tem-se verificado a positividade do fenómeno L. E., portanto a existência de um factor antinuclear, sem que o portador sofra a doença.

Contudo, e apesar de ser ainda obscuro, o papel que determinados anticorpos possam ter na patogenia e evolução das doenças do colagénio, serão certamente decisivas as pesquisas que se fizerem sobre:

- Os tipos de anticorpos presentes;
- Os locais de fixação desses anticorpos;
- A sua variabilidade com a fase da doença, ou em consequência de tratamentos;
- Os mecanismos que suscitam a elaboração de tais anticorpos.

Nestes estudos, um dos métodos hoje mais aplicados é o da imonufluorescência, introduzido por Coons e colaboradores, de Boston.

Têm sido usado fundamentalmente segundo duas orientações distintas:

* Chefe do Laboratório de Imunofluorescência. Patologia Médica. Faculdade de Medicina de Lisboa.

1 — Pesquisa no soro dos doentes de anticorpos que se fixam em determinados tecidos e estruturas. Exemplo: os factores núcleo-reactivos do lupus eritematoso disseminado.

2 — Distribuição de gama globulina ou de complemento (que traduz indirectamente uma reacção antigénio-anticorpo), ou de fibrina, nos tecidos do doente.

Cabe-nos fazer uma pequena introdução aos métodos de imunofluorescência, perfeitamente justificada pela sua ainda pequena divulgação entre nós, em contraste com o que se passa nos grandes centros de investigação, onde os vemos aplicados, não só a estudos sobre a patogenia destas doenças, mas também como meio de diagnóstico. Esta revisão não pretende ser um repositório de factos acumulados, mas apenas dar perspectivas gerais das possibilidades da imunofluorescência neste domínio.

Fundamentalmente o método consiste no seguinte: Se tivermos um anticorpo, conjugado com uma substância fluorescente, continua a ser possível combiná-lo com o respectivo antigénio, que por esse facto é tornado fluorescente, quando sobre o complexo incide luz ultravioleta.

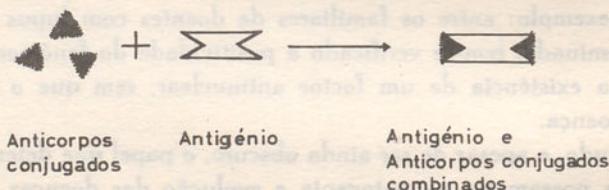


DIAGRAMA 1

Como contraprova da especificidade da reacção, poderíamos executar uma reacção de inibição como se mostra no diagrama:

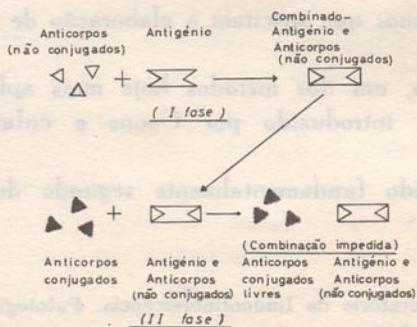


DIAGRAMA 2

Neste caso não há reacção possível, por todas as valências se encontrarem ocupadas por anticorpos não fluorescentes. A inibição pode ser uma forte evidência da especificidade da reacção.

O método descrito acima é o directo. Também é possível evidenciar o complexo antígeno-anticorpo de modo indirecto. Neste caso, não é o anticorpo (gama globulina como sabemos), que se conjuga com a substância fluorescente, mas sim uma antigama globulina. Então, a anti-gama globulina fixar-se-á em todos os pontos onde houver gama globulina, tornando este complexo fluorescente.

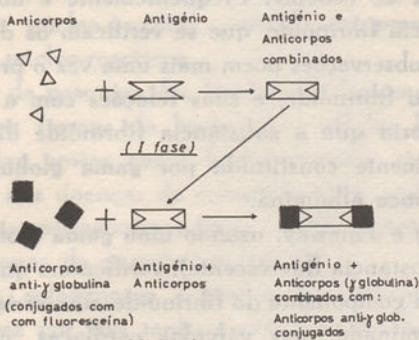


DIAGRAMA 3

O método indirecto tem sido aplicado preferentemente, por ser o mais sensível. Explica-se a maior sensibilidade pela hipótese de haver neste caso maior número de valências livres para receber o conjugado fluorescente (que é uma antigama globulina, conjugada com um derivado da fluoresceína). A reacção passar-se-ia como o diagrama mostra:

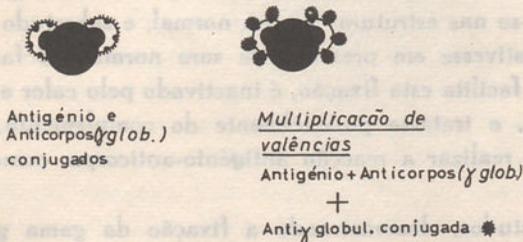


DIAGRAMA 4

Uma variante do método indirecto, é aquela em que em vez de antigama globulina, se usa uma gama globulina anticomplemento.

A existência de gama-globulina, não é prova imediata de reacção imunológica, mas se numa reacção se fixa complemento, muito provavelmente trata-se de uma reacção antigénio-anticorpo.

Todos estes métodos e variantes têm sido usados, no estudo das doenças do colagénio.

No lupus eritematoso disseminado, depósitos de gama globulina foram descritos nas lesões glomerulares, especialmente nas membranas basais, nos «wire-loop», e nos trombos hialinos; nos corpos de inclusão das células L. E.; no tecido conectivo ao redor dos vasos, constituindo lesões em «casca de cebola». Frequentemente é nos locais onde se encontra substância fibrinóide, que se verificam os depósitos de gama globulina. Estas observações põem mais uma vez o problema da verdadeira natureza do fibrinóide, e suas relações com a fibrina.

Vasquez referiu que a substância fibrinóide das lesões lúpicas, era fundamentalmente constituída por gama globulina, com pouca fibrina, e com pouca albumina.

Gitlin, Craig e Janeway, usando uma gama globulina antifibrina marcada (com substância fluorescente), verificaram que a fibrina estava presente como um componente do fibrinóide, nas várias lesões do lupus eritematoso disseminado: nas válvulas cardíacas, nas artérias coronárias, nas lesões glomerulares, no conectivo, etc.

Com a intenção de demonstrar que a gama globulina encontrada nos glomérulos dos doentes de L. E. D., é imunologicamente activa, diferentes testes têm sido executados como: a reacção com um conjugado anticomplemento, conforme descrevemos atrás; e engenhosas experiências como as de Freedman e Markowitz, que aproveitando o facto do complexo antigénico-anticorpo se dissociar, quando o ph se afasta da neutralidade, neste caso para $ph = 3.2$, conseguiu extrair dos glomérulos lesionados, toda a gama globulina, a qual voltou de novo a fixar-se nas estruturas de rim normal, e sobretudo nos núcleos, desde que estivesse em presença de soro normal. O factor presente no soro, que facilita esta fixação, é inactivado pelo calor a 60° , durante três minutos, e trata-se possivelmente do complemento, sem o que não se pode realizar a reacção antigénio-anticorpo, como é de todos conhecido.

Estes estudos, demonstrando a fixação da gama globulina, de preferência nos núcleos, sugerem, que pelo menos uma parte da gama globulina fixada nos glomérulos, deve ser a mesma que é conhecida pelo nome de factor antinuclear. De facto, no soro destes doentes, com lupus eritematoso disseminado, foi verificada a existência de um

factor antinuclear, de um anticorpo que reage com os núcleos, e se põe em evidência, fazendo reagir esse soro, com um concentrado de leucócitos de dador normal; num segundo tempo, pesquisam-se os anticorpos que se tenham fixado aos núcleos dos leucócitos, através de uma antigama globulina conjugada com derivados da fluoresceína. Esta reacção é bastante sensível, dando resultados positivos, mais vezes do que as outras duas reacções, também dependentes destes factores antinucleares, que são: a pesquisa no sangue do doente de células L. E.; e a reacção do latex — em que se aproveitam as propriedades de aglutinação de uma gota de finas partículas de latex, conjugadas com uma núcleo-proteína, quando em presença de um soro com anticorpos núcleo-reactivos.

O interesse da pesquisa dos factores núcleo-reactivos para o diagnóstico de certas formas de lupus, com células L. E. negativas é evidente, por dar nestes casos frequentemente resultados positivos.

A segunda das doenças do colagénio mais exploradas em imuno-fluorescência é a periarterite nodosa, onde se tem verificado gama globulina nas zonas de angeíte necrosante.

Nas outras colagenoses o mecanismo imunológico não é tão aparente, e talvez por isso tenham sido menos estudadas em imuno-fluorescência até agora.

A PATOLOGIA PLEURO-PULMONAR NAS CHAMADAS DOENÇAS DO COLAGÉNIO

Doutor Thomé G. Villar

Ao abordarmos o assunto da nossa exposição pensamos dever começar por afirmar que a patologia pleuro-pulmonar que aparece no decurso das chamadas doenças do colagénio, ainda que fundamentalmente filiada nelas, muitas vezes nada tem de específico e, quando tem esta especificidade ela pode ser quase impossível de demonstrar.

Assim podemos encontrar as alterações pulmonares comuns aos estados crónicos e debilitantes e devidos às disproteïnemias, às alterações imunológicas e até às alterações funcionais e mecânicas que se estabelecem nestes doentes. Estão neste caso as broncopneumonias tão banais particularmente na fase terminal das doenças do grupo que estamos tratando.

Também as alterações produzidas noutros órgãos que não o pulmão nas doenças do colagénio podem dar lugar a complicações pulmonares que nada têm de específico. Temos por exemplo as disfagias tão frequentes em doentes com esclerodermia ou dermatomiosite devidas a lesões dos músculos da faringe, da laringe ou do esófago e que dão lugar a pneumopatias de aspiração semelhantes às que se encontram em doentes portadores de outros tipos de disfagia (fig. 1). A hipoventilação causada pela imobilização torácica pelo espessamento da pleura ou da pele do tórax (esclerodermia), pelas lesões articulares dolorosas das articulações do tórax na artrite reumatóide, ou pela impotência funcional causada pelas lesões da dermatomiosite quando localizada aos músculos do tórax, pode condicionar uma falência dos mecanismos de limpeza das vias respiratórias e assim

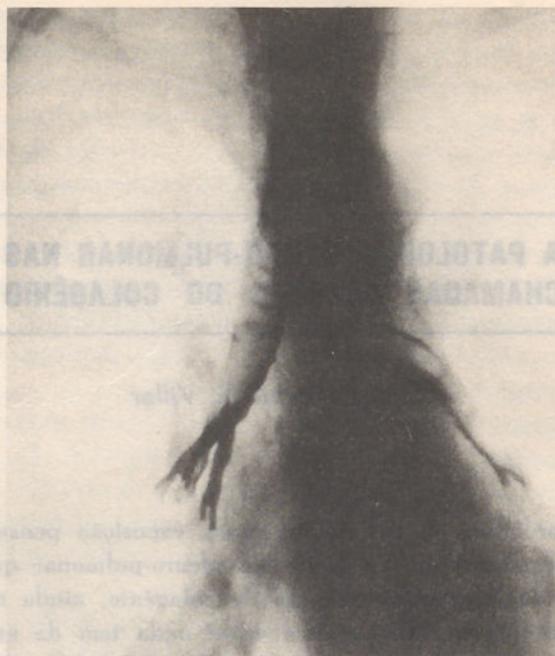


Fig. 1 — O pulmão nas collagenoses

levar ao aparecimento de processos inflamatórios pulmonares, agudos ou crônicos, que nada têm de específico.

Finalmente temos que considerar os casos em que as alterações «características» das diferentes collagenoses se localizam no pulmão ou na pleura.

Clinicamente é praticamente impossível distinguir os três tipos de lesões que acabamos de apontar e que podem aparecer no pulmão de doentes com doenças do colagénio. Mesmo anátomo-patologicamente, esta distinção é impossível pois todos estes processos têm um quadro histológico sobreponível depois duma determinada fase evolutiva. Pelo que acabamos de dizer vemos que na exposição que vamos fazer nunca saberemos ao certo de qual destes grupos estamos falando num determinado momento pois que eles se sobrepõem e confundem quer na clínica quer nos seus aspectos anatómicos.

A frequência com que aparecem no pulmão as lesões específicas das collagenoses não é grande, pelo menos entre nós, e assim num bosquejo que fizemos entre os casos de collagenose dos arquivos dos

Serviços de Patologia Médica e de Dermatologia tivemos a maior das dificuldades em encontrar material que pudesse servir de demonstração para esta palestra.

Quando analisamos estatísticas estrangeiras ficamos surpreendidos com as variações nas frequências apontadas para as manifestações pulmonares das colagenoses. Isto parece-nos ser devido, pelo menos em parte, a alguns autores serem mais rigorosos que outros na exclusão das suas estatísticas dos casos de especificidade duvidosa.

Outro facto que se nota, e que é particularmente focado por Baker e David (3), é que a frequência das manifestações pulmonares varia apreciavelmente de doença para doença dentro deste grupo.

Assim, a panarterite nodosa (PAN) é considerada a colagenose com manifestações pulmonares mais frequentes indo a sua frequência de 25 % a 70 % segundo as diferentes estatísticas. Frejeiro (6) afirma que a frequência das localizações pulmonares aumenta com a idade sendo máxima entre os 60 e 70 anos. Esta afirmação vem confirmar a nossa ideia da pouca especificidade das lesões pulmonares que têm sido atribuídas às colagenoses pois é exactamente neste grupo ectário que se encontram com frequência lesões pulmonares de todos os tipos e especialmente toda a espécie de fibroses que não têm necessariamente qualquer relação com a doença sistémica de que o doente é portador. Plummer, no simpósio sobre manifestações pulmonares das colagenoses realizado pela Thoracic Society de Londres em Julho passado, manifestou a opinião de que as manifestações pulmonares da PAN são discretas e que a sua verdadeira forma respiratória é a granulomatose de Wegener que pode ter uma evolução arrastada atingindo os dez anos.

No que se refere ao lúpus eritematoso disseminado (L E D) as manifestações pleurais são muito frequentes havendo alguns autores que as referem em todos os seus casos e outros em 50 %. Já as localizações parenquimatosas são menos frequentes, ainda que Israel (9) tenha encontrado pneumonias lobulares ou lobares em 15 dos 20 doentes por ele estudados. No Congresso Francês de Medicina, em 1957 (17), Jassar e colaboradores em 279 casos de LED encontraram derrame pleural em 39 %, pleurisia seca em 20 % e alterações pulmonares em 20 %.

Na esclerodermia (ED) as manifestações pulmonares são menos frequentes, variando segundos as estatísticas entre 8 % e 60 %.

Só recentemente se reconheceram as alterações pulmonares da artrite reumatóide (AR) mas Bywaters, no simpósio de Julho passado

a que já nos referimos, achou que a frequência das manifestações pulmonares na AR tem aumentado consideravelmente. Nós próprios ficamos impressionados com os casos de fibrose pulmonar gravíssima que tivemos ocasião de observar em doentes com AR no Brompton Hospital de Londres, em 1959.

Para melhor compreensão do que se passa no pulmão nas doenças do colagénio há vantagem em lembrar a estrutura deste órgão, particularmente no que diz respeito ao tecido conjuntivo. Para este fim vamos basear a nossa descrição no esquema apresentado por Antoniazzi (1), que consideramos o mais didáctico.

Para este autor o pulmão comporta dois sistemas de tecido conjuntivo separados por uma membrana limitante: 1) o *tecido conjuntivo de suporte*, laxo, pobre em células e fibras mas rico em substância amorfa e tecido linfóide; irrigado pelas artérias brônquicas, comporta uma rica rede linfática e constitui o peribrônquio, periângio e interstício pulmonar; 2) O *tecido conjuntivo alveolar*, é constituído por um fino retículo de fibras elásticas, membranas basais e escassíssima substância amorfa; este sistema é irrigado pelas artérias pulmonares e não contém linfáticos.

A membrana limitante, constituída por fibras colagénias e elásticas, reproduz a estrutura alveolar servindo de implantação ao alvéolo. Impermeável aos gases, esta membrana deixaria passar os líquidos vindos dos alvéolos vizinhos que assim passariam para o conectivo de suporte de onde seriam drenados pelos linfáticos. Esta corrente de líquidos dos alvéolos para o interstício através da membrana limitante é facilitada pelo gradiente de pressão existente e que aumenta na inspiração.

Para o lado do lume alveolar os septos são revestidos por uma camada de células epiteliais, apoiada numa membrana basal, com prolongamentos citoplasmáticos amplos e finos que se podem retrair ou expandir conforme as maiores ou menores necessidades de barreira, quer para líquidos quer para gases, entre o lume alveolar e os septos. Com o mesmo fim estas células epiteliais podem aproximar-se ou afastar-se e até aumentar de número dispondo-se em várias camadas — metaplasia malpighiana.

Os capilares, dispostos em malhas estreitíssimas, são constituídos por tubos endoteliais que se apoiam numa membrana anista dando espirais que se anastomosam. As membranas basais dos capilares

contactam para fora com as do epitélio alveolar e com as suas células e prolongamentos protoplásmicos constituindo estas estruturas a espessura através da qual se dão as trocas gasosas.

As fibras colagénias são escassas nos septos mas as reticulares e as elásticas são numerosas e formam uma rede que abraça e suporta o alvéolo apoiada num anel de fibras elásticas localizado à sua entrada. As fibras de reticulina ligam as membranas alveolares às dos capilares e formam uma rede delicada nas malhas da qual se alojam um a um os capilares e células que assim se mantêm justapostas. Apesar das fibras colagénias serem pouco distensíveis a rede que constituem tem uma distensibilidade suficiente devido à maneira como as fibras estão entrelaçadas.

As células septais têm marcadas características fagocitárias e são dotadas de movimentos amibóides sendo capazes de migrar através da membrana basal para o lume do alvéolo. São estas células que constituem os coniófagos, as células gigantes, e outros macrófagos do pulmão, e muitos autores consideram-nas de origem histiocitária.

Os espaços entre as células, fibras e capilares, são preenchidos pela substância amorfa que, com as membranas basais que dela derivam, constituem a estrutura metabòlicamente mais activa (Policard, 15). As fibras colagénias e elásticas podem considerar-se metabòlicamente inertes.

As alterações patológicas da substância fundamental que se encontram nas chamadas doenças do colagénio, são dominadas como também noutras situações, pela despolimerização dos mucopolissacáridos dos seus complexos proteicos, que pode ser influenciada por numerosos factores locais e gerais (hormonais, vitamínicos, metabólicos, e até genéticos)*.

Numa fase inicial altera-se a função enzimática do pulmão com aumento da hialuronidase que leva a uma degradação do ácido hialurónico e simultaneamente a um aumento da permeabilidade vascular permitindo a saída de plasma para os septos. Por outro lado a diminuição da histaminase produz primeiro uma vasodilatação logo

* Policard (15) chega mesma a prever que, à semelhança do que já se faz para os grupos sanguíneos, se venham a classificar os pulmões em grupos dependentes da natureza dos mucopolissacáridos do seu tecido conjuntivo.

seguida duma vasoconstricção, associada a espasmo brônquiolar e edema do tecido conjuntivo. Os septos aumentam de espessura devido ao edema e tornam-se permeáveis às células que para lá se deslocam. Os capilares, onde o sangue já não circula, apagam-se progressivamente e assim se criam situações de hipoxia ou mesmo anoxia tissular, que muitos autores consideram um factor patogénico na proliferação e esclerose do tecido conjuntivo. Quando esta hipoxia ou anoxia não é suficiente para levar à necrose imediata formam-se localmente quantidades anormalmente elevadas de mucopolissacáridos que continuam a produzir-se enquanto a sobrevivência dos tecidos não estiver garantida pela glicólise anaeróbica. Este aumento dos mucopolissacáridos dos tecidos foi recentemente verificado por Kardos e colaboradores (10) na silicose pretendendo estes autores com isto explicar as relações silicose-tuberculose e as características anátomo-clínicas desta associação.

Vejamos agora o que se passa com cada um dos elementos do parênquima pulmonar nas chamadas doenças do colagénio.

A lesão vascular básica resulta da presença de fibrinóide na parede arterial que leva à oclusão progressiva ou à dilatação aneurismática do lume do vaso. Estas alterações têm sido mais valorizadas na PAN mas encontram-se, em maior ou menor grau, no LED, na ED e na AR. Ao passo que na PAN são atingidas pequenas artérias e arteríolas, no LED são lesados vasos mais pequenos e Cluxton (4) descreveu no pulmão um quadro sobreponível ao «wire-loop» do rim.

Tanto na PAN como na ED tem-se discutido quais são as artérias lesadas.

Para uns seriam as artérias pulmonares mas para outros seriam as brônquicas, o que nos parece mais lógico visto as lesões dominantes deste grupo de doenças se localizarem em zonas irrigadas pelo sistema das artérias brônquicas.

Assim, para Zeek (18) só haveria lesões da artéria pulmonar na PAN nos casos em que existisse uma hipertensão da pequena circulação. Na mesma ordem de ideias têm sido descritos casos considerados como PAN localizada à pequena circulação em doentes portadores de síndrome de Eisenmenger, aperto mitral, e ainda em casos de «hipertensão pulmonar primitiva» (McKeown, 12) o que leva Kipkie e Johnson (11) a sugerir que seja a hipertensão pulmonar o factor comum e não a PAN. O que porém dá que pensar é a raridade destes quadros vasculares entre o grande número de doentes portadores, pelas mais variadas razões, de hipertensão da pequena circulação.

Os capilares começam por proliferar, dilatar-se e encher-se de sangue. Em seguida muitos ocluem-se quer por colegendização quer por simples reabsorção. Noutros casos dilatam-se mas as membranas basais espessam-se, como acontece na estase crónica, na PAN e no LED, e que tem a sua expressão máxima na granulomatose de Wegener.

O tipo de reacção celular depende da intensidade e da vivacidade de reacção do tecido. Na PAN é notável a reacção celular especialmente à custa de eosinófilos e neutrófilos, podendo faltar por vezes no LED. Baggenstoss (2) descreve depósitos mucinosos no interstício como precursores da pneumonia intersticial.

As fibras reticulares aumentam de espessura e perdem a sua ondulação tornando-se rígidas. Tendem a dispor-se paralelamente o que reduz consideravelmente a distensibilidade da rede por elas formada.

As fibras elásticas atrofiam-se, fragmentam-se e, actuando como corpos estranhos, são englobadas pelos macrófagos aparecendo no interior de células gigantes restos de tecido elástico.

As células do epitélio alveolar podem descamar-se e adquirir propriedades fagocitárias, englobando poeiras e outras substâncias e passando para os septos onde vão contribuir para a reacção celular. A proliferação e disposição em várias camadas destas mesmas células pode ainda dificultar as trocas gasosas.

Quanto aos exsudados intra-alveolares podem organizar-se dando lugar a focos de aspecto finamente granuloso no seio dos quais se desenvolvem fibroblastos.

A rutura e destruição dos septos pode levar à formação de espaços aéreos irregulares com formação precoce de quistos, num fundo denso de formação fibrosa, dando o conjunto o quadro clássico do pulmão em «favo de mel» que se encontra na AR, na ED e no síndrome de Hamann-Rich, para muitos a expressão pulmonar da ED.

A PAN e o LED são em geral caracterizados por padrões de tipo agudo ou subagudo, ao passo que na AR, na DM e particularmente na ED, o processo passa-se mais lentamente e as fases precoces de necrose fibrinóide são em geral menos fáceis de encontrar.

A pleura também sofre alterações na maioria das colagenoses mas especialmente no LED. Nesta doença podemos ver pleuritis plásticas ou exsudativas, encontrando-se uma pleura grossa, opaca e com numerosas petéquias.

Quando nas doenças deste grupo os processos pulmonares não fazem parte do quadro geral de uma delas e se apresentam aparentemente isolados o seu diagnóstico etiológico é difficilimo e por vezes impossivel, mesmo em face do exame histológico do pulmão.

Já Rich, nas Harvey Lectures de 1946-1947, chamou a atenção para o facto das várias doenças sistémicas do colagénio se sobreponem de tal forma que é praticamente impossivel por vezes separá-las. Isto é muito mais verdade para as suas manifestações pulmonares.

Talvez seja ainda o quadro clínico que mais vezes oriente um pouco o nosso diagnóstico quando consideramos uma situação pulmonar que se possa enquadrar dentro duma colagenose.

Assim, na PAN, as manifestações pulmonares podem aparecer em qualquer fase da doença e são por vezes os primeiros sintomas. Os doentes têm em geral outras manifestações de hipersensibilidade.

Freijeiro (6) descreve os seguintes quadros clínicos das manifestações pulmonares da PAN: 1 — *Tipo asmático* — Bastante frequente pois aparece em cerca de 13 % dos casos de PAN (Passelecq, 14); estes casos evoluem com um fundo de dispneia em que se enxertam crises graves de mal asmático acompanhadas de eosinofilia que chegam a atingir os 70 %; Rackermann e Greene (16) pensam que a tríade asma grave, eosinofilia elevada e nevrites periféricas sugerem a PAN; este tipo de asma manifesta-se regra geral, mais tardiamente que a de tipo alérgico. 2 — *Tipo pneumónico* — Manifesta-se sob a forma de focos pneumónicos agudos, por vezes acompanhados de dispneia e hemoptises e caracterizados pela sua fugacidade e pela eosinofilia que os acompanha, o que os aproxima muito do síndrome de Löeffler. 3 — *Tipo bronquítico* — O menos frequente, apresenta-se sob a forma dum estado irritativo com tosse coqueluchóide e por vezes ictus laríngeo. 4 — *Tipos mistos* — Que são os mais frequentes.

Os derrames pleurais podem aparecer na PAN mas são quase sempre secundários a focos pneumónicos subjacentes. Estes derrames são em geral em pequena quantidade, fugazes e com tendência a recidivar, são ricos em albumina e em eosinófilos.

Muitos autores consideram a granulomatose de Wegener como a manifestação pulmonar por excelência da PAN. Esta doença, sob tantos aspectos discutida, tem localizações pulmonares precoces associadas a granulomas nasais e a lesões renais que muitas vezes são a causa de morte destes doentes. Apresenta-se com tosse pertinaz e hemoptises frequentes e recidivantes. Tem uma evolução crónica e arrastada levando a graves alterações do estado geral com febre.

astenia, emagrecimento e, como já referimos, na fase final glomerulonefrite.

Também no LED as manifestações pulmonares podem aparecer em qualquer fase da doença e até constituir os primeiros sintomas. Têm também um carácter resolutivo e recidivante.

Dada a predilecção do LED pelas serosas pode a lesão pleural preceder de anos as manifestações sistémicas da doença e é a localização mais frequente.

O derrame pleural pode ser citrino, sero-hemático ou mesmo hemático, variando de aspecto de toracentese para toracentese. É muito rico em albumina mas dá muitas vezes uma reacção de Rivalta negativa e tende para uma evolução fugaz, recidivando com frequência quer do mesmo lado quer do lado oposto. Como reliquat pode deixar dores torácicas intensas e difíceis de remover. Bywaters, no simpósio sobre manifestações pulmonares das colagenoses a que já nos referimos, considerou a pleurisia adesiva e suas complicações o problema mais grave das localizações pulmonares do LED.

Baker e David (3) consideram três tipos de manifestações pulmonares no LED: 1 — *Pneumonias*, em geral lobulares, recidivando durante longos períodos, que já Kleerman considerava características do LED; 2 — *Quadros simulando a tuberculose pulmonar*, com tosse irritativa em geral acompanhada de pouca expectoração; quando esta aparece pode ser hemoptoica ou pode mesmo haver hemoptises; 3 — *Sintomas respiratórios dominantes* acabando na dispneia progressiva e cianose quando se instalam alterações da difusão.

Na ED as manifestações pulmonares aparecem, em regra, tardiamente depois de instaladas as lesões cutâneas que definem a doença. Porém, ultimamente, têm sido descritos casos em que a sintomatologia pulmonar antecedeu qualquer outra, como aconteceu nos sete casos de Hayman e Hunt (8). Em todos estes doentes as lesões cutâneas patognomónicas apareceram tardiamente.

O principal sintoma das manifestações pulmonares da ED é a dispneia progressiva que, em geral, aparece precocemente mas pode também aparecer mais tarde (Ellman e Cudkowitz, 5).

Podemos considerar os seguintes quadros clínicos nas localizações pulmonares da ED: 1 — Dispneia de esforço acompanhada de tosse seca; 2 — Hemoptises; 3 — Episódios de bronquite supurada, broncopneumonia ou pleuropneumopatia recidivantes; 4 — Derrames pleurais ou pneumotórax, que são extraordinariamente raros ainda que o espessamento pleural seja frequente.

O síndrome de Hamann-Rich tem sido considerado por alguns autores como a manifestação pulmonar por excelência da ED, e manifesta-se por quadros semelhantes aos que acabamos de referir, ainda que com maior intensidade.

Na AR é a pleurisia com derrame também bastante frequente, mas os quadros mais graves são os das grandes fibroses pulmonares que aparecem nestes doentes e que têm um quadro clínico totalmente sobreponível ao da ED e do síndrome de Hamann-Rich apenas diferindo pela presença da serologia própria da AR.

Nice, Menon e Rigler (13), agrupam os sinais radiológicos das manifestações pulmonares das colagenoses em dois grupos: 1 — *Sinais de confirmação* que se encontram em doentes que já se sabe terem uma determinada doença deste grupo, pois que todas elas os podem apresentar: *a* — Pnevmonia intersticial; *b* — Derrame pleural; *c* — Dilatação cardíaca. 2 — *Sinais de suspeição* — que não são específicos mas que tem importância quando aparecem em doentes em que se suspeite duma colagenose: *a* — engorgitação hilar; *b* — fibrose intersticial com enfisema; *c* — aspectos em «favo de mel» nos dois terços inferiores dos pulmões; *d* — pequenos nódulos parenquimatosos *e* — pequenas condensações, como que enfartos; *f* — fibrose pulmonar inespecífica.

Vejamos agora os quadros radiológicos mais frequentemente encontrados em cada uma das chamadas doenças do colagénio.

A PAN pode apresentar quadros radiológicos muito proteiformes. Pode haver apenas uma acentuação do desenho pulmonar ou uma fibrose linear irradiando dos hilos para as bases. Pode ainda haver disseminações nodulares que podem ir desde os aspectos miliares, que apenas diferem da granúlia pela maior irregularidade dos seus elementos, aos nódulos maiores distribuídos de início pelas regiões internas dos campos pulmonares médios e dando mais tarde a clássica imagem de borboleta, chegando a dar mesmo imagens pseudo tumorais. Estes nódulos são por vezes tão numerosos e até confluentes que dão a imagem que se tem comparado à tempestade de neve. Garland e Sisson (7) descrevem ainda imagens nodulares nos pulmões de doentes com PAN que denominam de *pulmonary hives* (urticária pulmonar).

Temos ainda que referir na PAN infiltrados de carácter migratório ou fugaz, muitas vezes de localização subpleural, sendo por esta razão acompanhados frequentemente de derrames pleurais. Muito

raramente pode uma destas condensações cavitares e dar o aspecto radiológico do abscesso pulmonar.

Todas estas imagens radiológicas podem desaparecer totalmente, evoluir para a fibrose ou, muito raramente, para a calcificação.

Na granulomatose de Wegener veem-se em geral opacidades nodulares de forma e distribuição diversa lembrando a tuberculose.

No LED os quadros radiológicos, também bastante polimorfos, são dominados pelas reacções pleurais, muito mais frequentes que na PAN. É frequente encontrar-se uma fibrose basal irreversível, mas também se veem opacidades de vários tipos, desde os infiltrados «em nuvem», às «manchas de algodão» e aos infiltrados densos e homogêneos, todos localizados de preferência nas bases.

Na ED domina o quadro radiológico a fibrose. Garland e Sisson (7) sistematizam os aspectos radiológicos do tórax na ED como segue: 1 — Fibrose difusa ou localizada, irradiando frequentemente dos hilos para as bases e poupando geralmente os vértices; 2 — Disseminação nodular fina ou retículo-nodular; 3 — Zonas circunscritas de hipertransparência e formações subpleurais; 4 — Calcificações.

Talvez o quadro radiológico mais característico seja exactamente um espessamento pleural para as bases com imagens quísticas subpleurais.

Nos casos de ED em que encontramos referências a broncografias estas foram normais, ao contrário do que seria de esperar.

O síndrome de Hamann-Rich, que alguns consideram uma localização apenas pulmonar da ED, tem quadros radiológicos muito semelhantes, assim como a AR que, radiologicamente não se pode distinguir das duas situações anteriores.

Pelo que acabamos de expor seria de supor que estes doentes portadores de manifestações pulmonares das chamadas doenças do colagénio apresentassem alterações graves da sua fisiologia respiratória.

As modificações da ventilação podem ser do *tipo restrictivo*, devidas ao aumento da rigidez pulmonar pela fibrose intersticial, ao encarceramento do pulmão pela pleura espessada, à restrição torácica por pele espessada ou por impotência funcional dos músculos torácicos e diafragma lesados, e ainda de *tipo obstructivo*, por esclerose bronquiolar e enfisema associado.

Também a mecânica respiratória está grandemente alterada, sendo o coeficiente de distensibilidade baixo e o trabalho da respiração muito elevado nestes doentes.

Em todos estes casos podem surgir, mais tarde ou mais cedo, problemas de difusão com insaturação arterial de oxigénio, primeiro ao esforço e mais tarde mesmo em repouso.

Como vimos, quase todas estas doenças podem acompanhar-se de situações pulmonares de evolução mais ou menos arrastadas e evoluindo, mais tarde ou mais cedo para a insuficiência respiratória.

O curioso é que, a não ser os portadores dos tipos essencialmente respiratórios das colagenoses, se assim se lhes pode chamar, como o síndrome de Hamann-Rich, raros são os doentes que morrem da sua insuficiência respiratória, vindo em geral a falecer quer de intercorrências agudas quer de insuficiência renal.

BIBLIOGRAFIA CITADA

- 1 — E. Antoniazzi — *Minerva Medica*, 50: 1451 — 1959.
- 2 — A. Baggenstoss — *Proc. Mayo Clin.*, 27: 412 — 1952.
- 3 — L. H. Baker e D. David — *Med. Clin. North America*, 43: 145 — 1959.
- 4 — H. E. Cluxton Jr. — *Ann. Int. Med.*, 19: 843 — 1943.
- 5 — Ph. Ellman e L. Cudkowicz — *Thorax*, 9: 46 — 1954.
- 6 — R. Freijeiro — *Hoja Tisiol.*, 21: 94 — 1961.
- 7 — L. H. Garland e M. A. Sisson — *Am. J. Roentg.*, 71: 581 — 1954.
- 8 — L. D. Hayman e R. E. Hunt — *Diseases of Chest*, 21: 691 — 1952.
- 9 — H. L. Israel — *Am. J. Med. Sc.*, 226: 387 — 1953.
- 10 — K. Kardos, G. Berencsi e St. Krompecher — *Acta Tbc. Scand.*, 41: 129 — 1961.
- 11 — G. F. Kipkie e D. S. Johnson — *Arch. of Pathol.*, 52: 387 — 1951.
- 12 — F. McKeown — *Brit. Heart J.*, 14: 25 — 1952.
- 13 — C. M. Nice Jr., A. N. K. Menon e L. G. Rigler — *Diseases of Chest*, 35: 634 — 1959.
- 14 — Passelecq. — Tese de Paris, 1953.
- 15 — A. Policard e A. Collet — *J. Franc. de Med. et Chir. Thor.*, 15: 161 — 1961.
- 16 — F. M. Rackemann e J. E. Greene — *Tr. A. Am. Phys.*, 54: 112 — 1939.
- 17 — Relatório do XXXI Congresso Francês de Medicina — Masson et Cie, 1957.
- 18 — P. M. Zeek — *New Engl. J. Med.*, 248: 764 — 1955.

AS ALTERAÇÕES CUTANEAS NAS DOENÇAS DO COLAGÉNEO

*Doutor Norton Brandão**

A sistematização correcta das lesões cutâneas que podem surgir em cada das doenças do colagénio, não é tarefa simples dada a frequente interpenetração que se observa na sintomatologia cutânea destas afecções.

Neste trabalho vamos apenas ocupar-nos das colagenoses em que a dermatose pode constituir um dos sintomas principais da doença, permitindo assim diagnóstico clínico seguro. Estas doenças são: o lupus eritematoso disseminado, a dermatomiosite, a esclerodermia e a periarterite nodosa. Em percentagem apreciável de casos, no entanto, a alteração da pele não é suficientemente explícita e o diagnóstico definitivo resulta da conjugação dos dados obtidos na observação dermatológica, no exame geral e no apoio laboratorial.

A pele é órgão que revela certa monotonia na capacidade reaccional podendo o mesmo quadro clínico ser provocado pelas noxas mais variadas (agentes animados ou não animados). Assim quando o dermatologista é solicitado pelo internista, no sentido de estabelecer possível relação entre o quadro clínico cutâneo e a sintomatologia geral, tem a maior parte das vezes fortes duvidas em se comprometer devido a duas razões principais: por um lado o polimorfismo das lesões cutâneas que se observam nas colagenoses, por outro lado porque a determinada alteração cutânea podem corresponder as etiologias mais variadas. Estabelecido assim o condicionalismo e os

* Primeiro assistente de Dermatologia e Venereologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

limites da intervenção do dermatologista no diagnóstico clínico das doenças do colagénio parece-nos de utilidade prática dividir em 2 grupos as alterações cutâneas que se observam nestas doenças — alterações cutâneas típicas e atípicas.

Com efeito descreveremos para cada uma das doenças o aspecto ou aspectos cutâneos que permitem diagnóstico seguro da afecção e finalmente as lesões cutâneas não características, mas que acompanham por vezes a doença em determinado período evolutivo.

1) — Lesões cutâneas típicas das collagenoses.

A) Lupus eritematoso disseminado.

1) *Exarcebação do lupus crónico:*

Esta doença caracteriza-se clinicamente por manchas eritematosas e descamativas, com marcado componente telangiectásico e pigmentação periférica acastanhada. Localiza-se sobretudo na parte média da face e no dorso das mãos e mais raramente nos pavilhões auriculares e no couro cabeludo onde determina alopecia cicatricial definitiva. Acontece, embora excepcionalmente, que após traumatismo físico (golpe solar, raios roentgem, etc.) ou químico (terapêutica tópica irritante) as lesões cutâneas que se mantinham estabilizadas há anos, se inflamam bruscamente, tornam-se tumefactas, salientes, de cor vermelho vivo e aparecem novos elementos com as mesmas características, sobretudo nas partes expostas, ao mesmo tempo que o estado geral se altera e a sintomatologia é então a habitual das doenças febris agudas.

Com o decorrer do tempo acontece na maioria dos casos que as lesões cutâneas após um período mais ou menos longo (semanas ou meses) regressam ao aspecto inicial da forma crónica, continuando todavia a evolução progressiva da doença nos outros órgãos.

2) *Lesões d'emblée*

Noutros doentes a dermatose inicia-se em indivíduo sem alterações anteriores. Uma das formas mais clássicas foi a descrita por Kaposi com a designação de *erysipella perstans*. Surge bruscamente, em plena saúde, com tumefacção e vermelhidão difusa em tudo análoga à erisipela vulgar da face. A sintomatologia

geral (vômitos, febre, arrepios de frio, etc.) é igual em ambas as doenças mas ao contrário do que acontece na erisipela em que a doença tende para a cura passada a primeira semana, no lupus eritematoso o estado febril mantém-se, embora menos intenso que inicialmente, e as lesões cutâneas regressam, lentamente, deixando eritema e pigmentação residuais. Os surtos seguintes da doença não se acompanham, em regra, de recrudescimento dos sinais inflamatórios cutâneos e, em alguns casos, a doença evoluciona então sem lesões aparentes da pele.

Os aspectos cutâneos descritos embora sejam os mais espectaculares não são contudo os mais frequentes. As lesões mais características e mais constantes do lupus eritematoso disseminado são as que se observam nas polpas dos dedos das mãos e, mais raramente, também dos pés. Sobre a pele atrófica existem manchas eritematosas pálidas semeadas de pequenos pontos hemorrágicos e de telangiectasias. São lesões muito discretas e nunca devem deixar de se pesquisar quando existe suspeita clínica de lupus eritematoso disseminado.

B) Dermatomiosite:

Na sua forma pura a dermatomiosite é talvez a doença de colagénio que se pode diagnosticar mais seguramente, logo de início, pelas lesões cutâneas. Os dois sintomas cutâneos fundamentais da doença são: o eritema e o edema. Iniciam-se em regra na face na forma de *edema lilaz periorbitário* muito típico; é um edema subpalpebral bem marcado com uma tonalidade especial arroxeadada e, por vezes, com ligeira descamação. A doença atinge sucessivamente o resto da face, o pescoço e os ombros, o dorso das mãos, os cotovelos e os joelhos. Nas mãos o eritema localiza-se sobretudo na fase dorsal das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas. Nos cotovelos e nos joelhos o eritema vermelho vivo dispõe-se em faixas no sentido longitudinal dos membros, é descamativo e acompanha-se de certo grau de atrofia da epiderme. Numa fase mais avançada da doença, passados 3 a 4 anos, as lesões cutâneas podem invadir a totalidade do tegumento ao mesmo tempo que aparece discromia leucomelanodérmica reticulada, telangiectasias com atrofia marcada da epiderme constituindo-se o chamado estado poiquilodérmico (poiquilodermatomiosite).

Dada a associação em cerca de 20 % dos doentes de dermatomiosite com tumores viscerais admite-se que as lesões cutâneas nestes

casos traduzem estado de hipersensibilidade cutânea a toxinas ou outras substâncias elaboradas pelo tumor. Neste sentido as experiências feitas com extractos de tumores, os quais provocam, quando injectados intradèrmicamente, nos doentes donde foram retirados, reacção local eritematosa, parecem confirmar aquele ponto de vista.

Na forma aguda da doença (Wagner-Unverricht) as lesões cutâneas não diferem fundamentalmente das da forma crónica da doença. Todavia instalam-se muito mais rapidamente e não se observam as alterações tardias (pigmentação e atrofia). O quadro clínico toma aspecto característico que justifica a designação «pseudomixedema polimiosítico». Esta situação atinge-se passados meses do início da doença.

C) Esclerodermia :

Parece-nos oportuno neste capítulo referir duas entidades muito diferentes da esclerodermia progressiva, tanto no aspecto clínico como no significado etiopatogénico, mas que determinam esclerose ou local regional da derme: o escleredema e a esclerodermia localizada.

1) Escleredema:

Descrito por Buschke (1900) começa bruscamente alguns dias após doença infecciosa (amigdalite, escarlatina, gripe, etc.).

Inicia-se, em regra, pelo pescoço e invade progressivamente a face e o tronco. A pele torna-se dura, tumefacta, com desaparecimento das pregas e das saliências musculares, ao mesmo tempo que determina limitação dos movimentos voluntários. Não se observa alteração do estado geral. Na maioria das vezes a doença tende passados meses ou anos, para a cura espontânea, mas estão descritos alguns casos que evoluíram para a esclerodermia generalizada.

2) Esclerodermia localizada:

Dispõe-se em placas ou em faixa. As placas são redondas ou ovais, de dureza lenhosa com a pele aderente aos planos profundos e com o aspecto branco nacarado. São rodeadas por

bordo ligeiramente saliente de cor acastanhada ou violácea («lilac ring»). Os pêlos desaparecem, as secreções estão diminuídas e por vezes há também alterações da sensibilidade dolorosa. Pode existir apenas um elemento ou vários que se distribuem, geralmente, pelo tronco e pelas coxas.

A forma em faixa é sobretudo frequente na região frontal dando lugar a um tipo particular chamado «esclerodermia em sabrada». Em regra trata-se de uma faixa de 3 a 4 cm de largura que parte do bordo interno da sobrancelha e se dirige para cima e para fora em direcção a sutura frontoparietal.

3) *Esclerodermia progressiva:*

A doença começa nas mãos por perturbações vasomotoras, tipo fenómeno de Raynaud. As alterações cutâneas surgem simultaneamente ou passadas algumas semanas ou meses. Pensa-se que o prognóstico da doença é tanto mais grave quanto mais jovem é o indivíduo e quanto mais curto é o intervalo que separa o aparecimento do fenómeno de Raynaud do início das alterações da pele. Estas manifestam-se primeiro nos dedos das mãos e invadem progressivamente os antebraços, o pescoço, a face, podendo atingir a totalidade da superfície cutânea (esclerodermia progressiva e generalizada). A generalização não é contudo obrigatória podendo a doença parar em qualquer momento da sua evolução. Quando apenas as mãos são atingidas, a doença tem o nome de acroesclerose.

Em casos raros a esclerose cutânea inicia-se pelo tronco atingindo posteriormente as extremidades. Estes doentes correspondem muito provavelmente àquelas situações diagnosticadas como escleredema e que mais tarde evoluíram para a esclerodermia, como já referimos.

Clinicamente a esclerodermia evoluciona em 3 fases: edematosa, esclerótica e atrófica. Na primeira fase existe infiltração edematosa da pele e dos tecidos subjacentes. O período da esclerose que se segue caracteriza-se por dureza lenhosa do tegumento ao mesmo tempo que a pele toma cor acinzentada e se observam alterações importantes dos anexos; queda do pêlo nas regiões pilosas acompanhada de hipertricoses regionais (antebraços, pernas, etc.), diminuição ou desaparecimento da secreção sebácea e sudorípara e alterações importantes das unhas com espessamento do bordo livre e irregularidades da super-

fície. Nesta fase evolutiva da doença os movimentos voluntários estão limitados, a oclusão palpebral completa é impossível e os movimentos da boca estão reduzidos, dificultando a introdução de alimentos e a respectiva mastigação.

A fase de atrofia cutânea imobiliza por completo o doente ao mesmo tempo que surgem ulcerações tróficas sobretudo nas saliências articulares (cotovelos, joelhos, dorso dos dedos, etc.). É frequente neste período evolutivo associarem-se outras alterações cutâneas, telangiectasias pigmentações etc., semelhantes às que se observam na dermatomiosite (esclerodermatomiosite).

D) Periarterite nodosa:

Recentemente distinguem-se nesta doença duas entidades, a periarterite nodosa ou doença de Kussmaul e Maier, afecção sistematizada e a periarterite nodosa cutânea doença localizada à pele e fazendo parte do grupo das angeítes cutâneas necrosantes. Na periarterite nodosa sistematizada, as manifestações cutâneas típicas observam-se apenas em cerca de 25 % dos casos. Consistem em nódulos de tamanho entre ervilha e amêndoa, em número variável com tendência a disporem-se ao longo das artérias. A pele que os cobre é eritematosa, fina, brilhante e tende para ulcerar.

Na periarterite nodosa cutânea, a doença limita-se exclusivamente às manifestações da pele não havendo compromisso visceral que seja evidenciável pelos métodos habituais. Os números de casos descritos é escasso, todavia talvez a doença se torne mais frequente uma vez que sejam biopsiados sistematicamente os nódulos de etiologia desconhecida que tão frequentemente se observam nas pernas, sobretudo no sexo feminino. Clinicamente são nódulos, dolorosos ou não, distribuídos irregularmente pelas pernas e a pele que os cobre é, em regra, violácea podendo excepcionalmente ter o aspecto normal. Ulceram com frequência. Algumas vezes confluem originando infiltração difusa extensa. A evolução é crónica, em surtos, havendo períodos de remissão completa que duram anos. A doença predomina no sexo feminino, não afecta o estado geral podendo contudo limitar a actividade do individuo devido aos edemas dolorosos que provoca. No aspecto histopatológico as alterações arteriais são sobreponíveis às que se observam na periarterite nodosa generalizada.

III — Lesões cutâneas atípicas:

As alterações cutâneas que descrevemos são suficientemente características para permitirem ao dermatologista dar contribuição importante ao diagnóstico clínico das collagenoses; no entanto, em percentagem apreciável de doentes, as manifestações cutâneas daquelas doenças são incaracterísticas podendo semelhar as mais variadas entidades dermatológicas. Com efeito, referiremos apenas aqueles aspectos que mais frequentemente se observam procurando agrupá-los na base da semelhança com os quadros dermatológicos mais conhecidos.

A) *Lesões tipo eritema exsudativo multiforme:*

As doenças do colagénio, com excepção da esclerodermia que tem quadro clínico mais uniforme, podem iniciar-se com lesões cutâneas constituídas por manchas eritematosas, pápulas e bolhas cuja distinção do eritema exsudativo multiforme nem sempre é fácil. Nas collagenoses, contudo, a dermatose não se limita, em regra, aos locais de eleição daquela doença, é frequentemente generalizada e a alteração geral é mais pronunciada e duradoura.

B) *Lesões tipo eritema nodoso:*

Este tipo de alterações é sobretudo frequente na periarterite nodosa, podendo, contudo, também surgir nas outras afecções do colagénio. Nestas últimas a semelhança tanto no aspecto clínico como evolutivo, pode ser tão completa que torna impossível, de início, excluir o eritema nodoso. Na periarterite nodosa os nódulos ulceram frequentemente, complicação que nunca se verifica no eritema nodoso.

C) *Eritema morbiliforme e escarlatiniforme:*

O aparecimento nas doenças do colagénio de exantemas febris análogos ao sarampo ou à escarlatina, embora raro, tem sido descrito por vários autores. É frequente nestas erupções o componente hemorrágico mais ou menos acentuado. Estes exantemas confundem-se,

frequentemente, com erupções cutâneas medicamentosas das quais é difícil de separar sobretudo no início da doença.

D) Lesões análogos ao eczema:

É sobretudo na dermatomiosite que se observa este tipo de lesões. Trata-se, em regra, de dermatose eritematoso-papulosa e vesiculosa, muito pruriginosa, simétrica, em tudo análogo ao eczema constitucional. A maior parte das vezes também não existe alteração pronunciada do estado geral. Aquilo que distingue este tipo de erupção do eczema verdadeiro é a rebeldia ao tratamento. Mais tarde a astenia e a perda de força muscular orientam o diagnóstico.

E) Lesões análogas à sífilis recente generalizada:

Embora muito raramente pode observar-se nas colagenoses, sobretudo no início da doença, erupção papulosa e descamativa generalizada com poliadenia e alteração profunda do estado geral impossível de distinguir clinicamente da sífilis secundária. Num caso observámos este tipo de lesões cutâneas. Tratava-se de forma hiperaguda de lupus eritematoso disseminado que sucumbiu passadas 3 semanas e cujo diagnóstico foi confirmado por necropsia.

F) Alopecia:

Duma maneira geral as doenças do colagénio acompanham-se de alopecia difusa, mais ou menos pronunciada, do couro cabeludo. No lupus eritematoso disseminado e na dermatomiosite as lesões cutâneas podem invadir o couro cabeludo provocando além da alopecia difusa alopecia cicatricial de tipo particular.

III) Alterações das mucosas:

Têm sido descritas no lupus eritematoso disseminado e na dermatomiosite. Não têm aspecto característico, localizam-se sobretudo na mucosa bucal e são constituídas por vermelhidão, edema com descolamento epidérmico e bolhas hemorrágicas, lembrando as lesões que se

observam no eritema exsudativo multiforme. Em outros casos a mucosa bucal é atrófica com aspecto envernizado e semeada de manchas brancas semelhantes à leucoplasia. A língua só excepcionalmente está infiltrada e mais dura do que é normal.

IV) Quadros mistos:

A sintomatologia cutânea das doenças do colagénio pode complicar-se, em casos excepcionais, surgindo no mesmo doente aspectos típicos de mais de uma das afecções daquele grupo, ou o aspecto cutâneo em determinado momento evolutivo da doença não corresponder à entidade em causa. É sobretudo na dermatomiosite e no lupus eritematoso disseminado que estas situações se verificam mais frequentemente. Com efeito podem observar-se no decurso da dermatomiosite lesões cutâneas da face do tipo do lupus enquanto que no resto da pele as lesões são típicas de dermatomiosite. Em outros casos a sintomatologia muscular é característica de dermatomiosite e a erupção cutânea é análoga à do lupus disseminado.

A associação da sintomatologia cutânea da dermatomiosite e da esclerodermia já foi referida dando lugar à esclerodermatomiosite. A periarterite nodosa, por vezes, acompanha-se também de erupção cutânea análoga ao lupus ou à dermatomiosite.

As alterações cutâneas que descrevemos são as que mais frequentemente se observam nas doenças do colagénio. O polimorfismo cutâneo tão variado torna por vezes difícil o diagnóstico particularmente naqueles doentes em que a par de sinais clínicos incaracterísticos existe expressão humoral também pouco explícita.

Nestas condições não é estranho que em certos doentes a suspeita de doença do colagénio não possa ser confirmada senão passadas semanas ou meses apesar dos progressos realizados nos métodos de diagnóstico daquelas afecções.

CLÍNICA DO LUPUS ERITEMATOSO AGUDO DISSEMINADO

*Dr. Fernando Laginha **

O lupus eritematoso agudo disseminado (LEAD) é uma doença de etiologia desconhecida, de patogenia muito discutida e ainda não completamente averiguada, se bem que ultimamente se tenham posto em evidência muitos factos favoráveis a uma patogenia imunitária, talvez por auto-agressão, e com manifestações anátomo-patológicas dispersas por muitos órgãos mas sempre dependentes de alterações do tecido conjuntivo, especialmente daquele que faz parte das paredes vasculares e das serosas.

Sendo o LEAD uma doença do tecido conjuntivo e estando este tecido tão espalhado pelo corpo humano, facilmente se compreende que as manifestações clínicas sejam muito variadas, relacionadas com diversos órgãos ou sistemas, sendo no entanto mais frequentes e mais características as que dependem da pele, serosas, rins e sangue.

O LEAD não é uma doença rara e cada vez se diagnosticam mais casos, talvez por melhor conhecimento da doença e pela descoberta da célula LE ou até porque o número de casos de doença tenha aumentado.

O LEAD atinge predominantemente o sexo feminino, no período entre a menarca e a menopausa, particularmente a mulher adulta jovem, sendo raro na infância e na velhice.

As grandes estatísticas mostram percentagens que vão de 85 a 98 % de casos na mulher, números tão elevados que nos levam a considerar esta doença como quase exclusiva do sexo feminino. No entanto, a experiência do Serviço de Patologia Médica não concorda inteiramente, pois têm aqui sido estudados vários casos nos homens.

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

As mulheres de cabelo ruivo e as de pele mais sensível à luz são mais susceptíveis à doença mas a cor negra da pele não confere protecção especial, pois têm sido encontrados muitos casos em indivíduos de raça negra.

Vários factores têm sido apontados como capazes de desencadear ou de provocar a exacerbação do LEAD. De todos eles o que parece de influência mais evidente e mais frequente é a luz solar. Na verdade, é na Primavera e no Verão, períodos em que é possível maior exposição ao sol, que aparecem mais casos agudos da doença.

I — Manifestações clínicas

1 — *Sintomas Gerais*

Várias são as manifestações gerais do LEAD: astenia, anorexia, emagrecimento e febre. Estes sintomas podem aparecer logo no início da doença ou depois na sua evolução.

A febre aparece na quase totalidade dos doentes, pelo menos nalguma fase da sua evolução, principalmente quando as lesões se tornam mais disseminadas e pode ser contínua, intermitente ou ainda ondulante. Por vezes existem somente temperaturas subfebris.

A febre é o sintoma inicial em cerca de 25 % dos doentes.

2 — *Pele e Mucosas*

As manifestações dermatológicas do LEAD já foram descritas noutro capítulo e por isso não vamos referir-nos a elas mas queremos lembrar que aparecem em mais de 50 % dos doentes, pelo menos nalguma fase da evolução da doença, sendo algumas vezes o sintoma inicial e podendo mesmo ser a única manifestação durante anos.

A intensidade da lesão cutânea não está relacionada com a gravidade da doença, havendo casos muito graves sem qualquer lesão da pele.

Nos casos de maior gravidade as mucosas também são afectadas, podendo aparecer placas de enantema e ulcerações no paladar, fauces, faringe e muitas vezes na língua.

Por vezes observam-se hemorragias ou telangiectasias na mucosa da bôca, outras vezes são os lábios que se tornam inchados, feridos e duros.

Estas lesões da bôca e faringe dificultam a alimentação, o que mais vai agravar o abatimento e o emagrecimento do doente.

3 — *Aparelho Locomotor*

A sintomatologia articular manifesta-se na grande maioria dos casos de LEAD e em geral precede o eritema. Muitas vezes é o primeiro sintoma e durante alguns anos pode mesmo ser a única queixa que o doente apresenta, manifestando-se intermitentemente com períodos de exacerbação e períodos de remissão.

As articulações mais frequentemente atingidas são as inter-falângicas proximais, punho, cotovelo, ombro, tornozelo, coluna vertebral, anca e algumas vezes a temporo-maxilar.

A sintomatologia pode limitar-se à queixa dolorosa, às vezes muito intensa e contrastando com a ausência de alterações objectivas articulares o que, segundo alguns autores, é muito sugestivo de LEAD.

Outras vezes pode observar-se uma reacção inflamatória, tumefacção, calor, rubor e dór, com o tipo poliartrite migratória, confundindo-se com a febre reumática.

Outras vezes ainda a sintomatologia pode assemelhar-se à da artrite reumatóide, com tumefacção e rigidez, lesão das articulações metacarpo-falângicas, deformação articular, atrofia muscular dos inter-ósseos e das eminências tenar e hipotenar e atrofias tendinosas. Raramente aparece o desvio cubital das falanges, tão característico da artrite reumatóide.

Esta semelhança com a artrite reumatóide pode ser tão grande que se torna impossível o diagnóstico enquanto não aparecerem outros sinais mais próprios do LEAD.

Ainda outro sintoma do sistema locomotor são as mialgias, muito frequentes no LEAD.

As dores são mais intensas nos pontos distantes das articulações e podem atingir qualquer grupo muscular.

Os músculos podem estar tumefactos, ser dolorosos à pressão ou apresentarem-se atrofiados.

Por vezes as dores são tão intensas que sugerem a dermatomiosite.

4 — *Aparelho Urinário*

É muito frequente o aparecimento de alterações urinárias no LEAD.

Segundo várias estatísticas chega-se à conclusão que mais de dois terços dos doentes apresentaram manifestações urinárias, caracte-

rizadas fundamentalmente por proteinúria, hematúria microscópica e raramente macroscópica e cilindrúria.

Podem observar-se isolada ou simultaneamente cilindros próprios das três fases da evolução da glomerulonefrite: cilindros hialinos e hemáticos, cilindros granulosos e gordos e cilindros céreos e grossos.

As alterações urinárias do LEAD poucas vezes se associam a hipertensão arterial que, quando aparece, é em geral nas fases terminais da doença.

O aspecto clínico da nefrite do LEAD é muitas vezes o de síndrome nefrótico, com edemas, proteinúria abundante, sedimento urinário com cilindros hialinos, granulosos e gordos e corpos birrefringentes, hipoalbuminémia e hipercolesterolemia.

Por vezes, nos casos graves e de evolução mais rápida, encontram-se todas aquelas alterações menos a hipercolesterolemia. É o que MUEHRCK designou por síndrome pseudo-nefrótico e relacionou com a existência de graves lesões renais. Parece que a evolução relativamente rápida destes casos não dá tempo a que apareça a hipercolesterolemia como sucede nos casos de longa duração.

A electroforese das proteínas plasmáticas mostra uma diferença importante do síndrome nefrótico da glomerulonefrite. Enquanto neste é habitual uma baixa da gama-globulina, no síndrome nefrótico do LEAD há muitas vezes uma elevação daquela globulina.

Esta diferença de comportamento da gama-globulina é muito importante para se fazer o diagnóstico diferencial das duas situações, principalmente quando o síndrome nefrótico é a primeira manifestação de LEAD.

As lesões renais do LEAD evoluem agravando-se progressivamente sem que qualquer terapêutica, inclusivamente os corticosteróides, consiga alterar essa evolução, cuja fase final é sempre a insuficiência renal e a urémia.

A insuficiência renal constitui actualmente a mais frequente causa de morte dos doentes com LEAD, devido provavelmente ao uso dos corticosteróides e dos antibióticos que travam a evolução das outras localizações. Os primeiros, porque podem melhorar muitas manifestações da doença sem que tenham qualquer influência benigna sobre as lesões renais e portanto consentindo a sua evolução progressiva para a insuficiência renal, e os segundos, por neutralizarem as infecções tão fáceis nestes doentes e assim impedirem a morte por sepsis muito frequente no passado, antes do uso de antibióticos.

A evolução da nefrite do LEAD pode ser muito rápida, conduzindo à insuficiência renal em poucos dias, mas quase sempre se faz lentamente, durante meses ou anos, embora poucas vezes ultrapasse os quatro anos.

5 — *Aparelho Circulatório*

Mais de 50 % dos doentes de LEAD apresentam manifestações do coração que dependem de lesões do endocárdio, miocárdio ou pericárdio, mais frequentemente deste último.

Como foi descrito na anatomia patológica os doentes de LEAD podem apresentar uma endocardite com características especiais — endocardite verrugosa atípica ou endocardite de Libman-Sacks —, cuja atipia consiste fundamentalmente na localização das suas lesões que se faz preferentemente em qualquer das faces das valvas ou no endocárdio mural e menos vulgarmente no bordo valvular ou nas cordas tendinosas.

Esta predilecção especial das lesões pela face das valvas e pelo endocárdio mural torna o diagnóstico clínico desta endocardite muito difícil, sendo em geral o anátomo-patologista que assinala a sua existência.

É vulgar ouvir-se um sopro sistólico nos doentes de LEAD mas geralmente ele depende da anemia ou da febre e só raramente está relacionado com lesão valvular.

Também em raros casos citados na literatura foi ouvido um sopro diastólico ou pré-sistólico no foco mitral que os autores relacionaram com apêrto mitral provocado por endocardite verrugosa atípica.

As lesões do miocárdio podem originar todos os tipos de arritmia, dilatação cardíaca, ritmo de galope e insuficiência cardíaca. Esta, quando aparece, é já em fases terminais da doença e é renitente à terapêutica digitalica.

A insuficiência cardíaca num doente de LEAD também pode depender de tamponamento cardíaco por derrame pericárdico, sendo possível nestes casos fazer desaparecer os sinais de insuficiência do coração esvaziando a cavidade pericárdica.

A pericardite é a mais frequente manifestação cardíaca do LEAD e pode apresentar-se com tóda a sintomatologia quer subjectiva quer objectiva duma pericardite aguda ou limitar-se a um pequeno derrame que não chega a dar sintomas subjectivos.

A pericardite pode ser, embora raramente, a primeira manifestação de LEAD e tal como a pleurisia e outros sintomas daquela doença tem uma evolução recorrente, com períodos de melhoria e períodos de agravamento.

As lesões dos pequenos vasos são muito vulgares no LEAD, sendo essas lesões que originam uma parte das manifestações dos vários órgãos ou sistemas, porém algumas vezes, embora raramente, poderão ser atingidos vasos de maior calibre e provocar quadros de isquémia como angina do peito, enfarte do miocárdio, arterite estenosante das artérias periféricas, etc.

São as lesões vasculares que originam a maior parte dos sintomas do sistema nervoso, as alterações dos fundos oculares, hemorragias do tubo digestivo, quadros de pancreatite aguda, de flebite, etc.

Um sintoma vascular muito frequente no LEAD e também noutras doenças do colagénio como a dermatomiosite e a esclerodermia é o fenómeno de Raynaud. Este sintoma é constituído por crises de palidez ou cianose das extremidades, desencadeadas pela exposição ao frio e pode surgir anos antes do aparecimento de outros sintomas do LEAD, motivo porque em todos os casos de síndrome de Raynaud se deve também pensar na possibilidade do LEAD.

6 — Olhos

Sendo o LEAD uma doença que atinge os vasos é de esperar o aparecimento de alterações dos fundos oculares, porém essas alterações nada têm de característico e são constituídas geralmente por hemorragias e manchas em flocos de algodão.

As hemorragias aparecem em geral em zonas pouco vascularizadas da retina mas sempre em estreita relação com os capilares, vénulas ou arteríolas e têm muitas vezes a forma de chama de vela.

As manchas em flocos de algodão são pequenas manchas nevoentas mas de limites bem definidos, brancas ou branco-amareladas, geralmente localizadas na metade posterior dos fundos e próximo dos vasos sanguíneos.

O edema da papila é raro.

Estas alterações não dependem de hipertensão arterial nem de urémia pois aparecem em doentes de LEAD sem aquelas complicações. Como dissemos nada têm de característico mas o seu aparecimento num doente sem hipertensão arterial, sem aterosclerose, sem diabetes e sem anemia marcada, pode levantar a suspeita duma doença do colagénio

que tanto pode ser o LEAD como a periarterite nodosa ou a dermatomiosite.

Os doentes de LEAD podem ainda apresentar outras alterações dos olhos como hemorragias do vítreo, conjuntivites, erosões da córnea, etc.

7 — *Aparelho Respiratório*

As manifestações pulmonares do LEAD já foram tratadas noutra capítulo e por isso simplesmente lembro que são relativamente frequentes e podem aparecer juntamente com os primeiros sintomas da doença.

A pleurisia é muito frequente e pode surgir antes das outras manifestações do LEAD. Em geral evolui duma maneira intermitente, com recaídas sucessivas, podendo a recaída fazer-se no mesmo lado ou no lado oposto.

A presença de lesão pleural traduz-se ou só por atritos pleurais ou por um quadro de derrame. Este em geral não é volumoso e quando tal sucede deve-se suspeitar de infecção secundária.

8 — *Sistema Linfático*

Esplenomegália existe nalguns casos de LEAD mas é em geral de pequeno volume.

As adenopatias são frequentes mas não invariavelmente presentes. Vulgarmente são de pequeno tamanho, de consistência firme, não dolorosas, podendo ser localizadas a uma região ou atingir várias. As regiões mais atingidas são a cervical e a axilar e raramente o tórax e o abdómen. Neste último caso associa-se em geral a esplenomegália e a hepatomegália.

Embora raramente as adenopatias podem ser volumosas e sugerir uma doença primária ganglionar como sucedeu em 3 casos de TUMULTY nos quais o primeiro diagnóstico clínico foi o de doença de Hodgkin.

9 — *Aparelho Digestivo*

As manifestações do aparelho digestivo no LEAD são pouco frequente e mal conhecidas. Os doentes podem apresentar anorexia, náuseas, vômitos, disfagia devida a ulcerações da faringe, diarreias

intermitentes, etc., no entanto, os sintomas mais importantes são as dores abdominais e as hemorragias do tubo digestivo.

As dores abdominais podem depender de lesão peritoneal, pois esta serosa é também frequentemente atingida, lesão vascular, perihepatite, periesplenite, adenopatias, crises de pancreatite aguda, etc., e por vezes são tão intensas que chegam a sugerir um abdômen agudo.

As hemorragias são devidas a diátese hemorrágica, ulcerações da mucosa ou a oclusão vascular.

Alguns doentes apresentam sinais de derrame peritoneal.

Hepatomegália pouco marcada aparece em cerca de 30 a 40 % dos doentes de LEAD, por vezes dolorosa e em geral não acompanhada de insuficiência hepática, se bem que estes doentes apresentem quase sempre provas de floculação da cefalina e de turvação do timol positivas, mas isso deve-se à disproteinémia própria do LEAD e não depende de doença hepática. Nestes doentes as provas hepáticas de excreção da bromo-sulfaleína e do ácido hipúrico são normais.

10 — Sistema nervoso

Múltiplas são as manifestações do sistema nervoso no LEAD, dependendo essas manifestações dos vasos e das regiões atingidas.

A frequência dos sintomas neuropsíquicos no LEAD varia entre 18 e 60 % conforme as estatísticas, sendo 37 % o seu valor médio.

Os sintomas mais comuns são convulsões epileptiformes, delírio e estados psicóticos.

As convulsões epileptiformes podem aparecer meses ou anos antes de outras manifestações de LEAD ou ser inicialmente o sintoma mais evidente, sugerindo facilmente o diagnóstico de epilepsia essencial. Na realidade, estão citados alguns casos que foram diagnosticados primeiramente de epilepsia essencial e se verificou depois ser uma epilepsia secundária ao LEAD.

Parece que as convulsões são mais frequentes em períodos de exarcebação da doença.

Segundo Glaser as convulsões são o sintoma neurológico mais frequente no LEAD por a substância cinzenta do córtex cerebral ser de maior irrigação e por isso predominarem aí as lesões vasculares cerebrais da doença.

Mas outros vasos podem ser atingidos e por isso outros quadros clínicos do sistema nervoso podem ser presentes.

Têm sido citados na literatura: monoplegia, paraplegia, hemiplegia, tetraplegia, polinevrite, afasia, cegueira cortical, lesões dos pares cranianos, vertigem, etc.

Alguns casos de LEAD com manifestações do sistema nervoso apresentaram alterações do liquor que não foram além de aumento de proteínas, linfocitos e polinucleares.

11 — *Sangue*

As alterações sanguíneas no LEAD são muito importantes por serem muito frequentes e algumas altamente sugestivas da doença. Podem ser nos elementos figurados ou nas proteínas plasmáticas.

a) — *Glóbulos vermelhos*

Anemia aparece em quase todos os casos de LEAD e em geral nota-se logo às primeiras observações. É geralmente normocrômica e normocítica e não costuma ser pronunciada salvo nos casos em que ocorrem hemorragias, infecção, insuficiência renal ou hemólise marcada.

A anemia do LEAD pode ter patogenia variável. Em cerca de 5 a 10 % dos casos ela é nitidamente hemolítica, cursando com o quadro habitual da anemia hemolítica adquirida, com icterícia, esplenomegália, anemia mais ou menos grave, reticulocitose, hiperplasia medular, etc. Em quase todos estes casos é possível demonstrar a presença duma globulina fixada em volta dos glóbulos vermelhos, pela técnica da anti-globulina directa (reação de Coombs directa). Por vezes encontram-se anticorpos a quente ou a frio (crioaglutininas).

Embora raramente pode aparecer um tipo especial de hemólise com abundante hemoglobinúria no qual não se consegue demonstrar qualquer mecanismo serológico.

Alguns casos de LEAD podem iniciar-se unicamente por um quadro de anemia hemolítica e só depois aparecerem outros sintomas.

Uma segunda causa de anemia no LEAD é a hipoplasia medular simultânea com a urémia e que parece devida à falta de factor eritropoiético renal (eritropoietina). Esta causa existirá nas formas avançadas de LEAD quando a doença renal se tornou proeminente.

Finalmente, em muitos casos não há nem hemólise nem urémia e nesses a causa da anemia passa despercebida e poderá ser relacionada com a toxémia, a disproteinémia pela sua influência nefasta sobre

a medula óssea provocando diminuição da síntese de hemoglobina ou ainda a anemia poderá resultar de lesões vasculares da medula óssea.

Tanto na anemia dependente de insuficiência renal como na devida a causas gerais observa-se muitas vezes um certo grau de hemólise aumentada, tendo-se verificado nalguns destes casos que a vida média do glóbulo vermelho é meio a dois terços do normal.

b) — *Glóbulos brancos*

É vulgar no LEAD leucopénia com linfocitose.

Algumas vezes a leucopénia associa-se a linfopénia o que segundo Haserick sòmente sucede no LEAD.

Neutropénia ou eosinopénia são raras.

Leucocitose com neutrofilia pode aparecer no início das recaídas e nos casos hiperagudos ou quando se associa uma infecção secundária.

Ainda não está esclarecida a causa da leucopénia que, segundo Dameshek, seria devida a anticorpos antileucocitários. Na realidade alguns investigadores já conseguiram demonstrar a existência de anticorpos antileucocitários no sôro de alguns doentes com LEAD.

c) — *Plaquetas*

Cerca de 50 % dos doentes de LEAD apresentam uma moderada trombocitopénia enquanto cêrca de 3 % têm um quadro de púrpura trombocitopénica muito semelhante ao da púrpura trombocitopénica idiopática, inclusivamente no aspecto da medula óssea que se apresenta com um número aumentado de megacariocitos e pequena formação de trombocitos.

Embora raramente, a púrpura trombocitopénica pode ser o sintoma inicial do LEAD e manter-se como única manifestação durante algum tempo. Por isso, em todos os casos que se apresentem com o aspecto de púrpura trombocitopénica idiopática deve-se ter sempre presente a possibilidade de LEAD.

Também na trombocitopénia do LEAD se tem tentado provar a existência dum mecanismo imunitário e alguns autores conseguiram demonstrar a presença no sôro de doentes com LEAD de uma substância capaz de reagir especificamente com plaquetas humanas. No

entanto, está ainda por esclarecer o papel desta substância como causa da trombocitopénia.

Embora nalguns casos de púrpura trombocitopénica secundária ao LEAD se tenha verificado aumento do número de plaquetas após a esplenectomia, não parece que o hiperesplenismo seja o responsável pela hipoplaquetose do LEAD.

d) — *Proteínas plasmáticas*

É frequente existir disproteinémia no LEAD, particularmente no que se refere à gama-globulina que em geral está elevada, chegando a atingir valores muito altos, semelhantes aos do mieloma do tipo gama, mas dos quais se podem distinguir pela curva electroforética que tem aspectos diferentes nos dois casos, pois enquanto no mieloma a curva correspondente à gama-globulina é alta, estreita e aguçada devido ao aumento ser unicamente num tipo de globulina gama, no LEAD a curva é larga e de contôrno irregular em virtude de haver numerosas variedades de globulina gama.

Também por cromatografia se pode observar a heterogeneidade da globulina gama do LEAD e a homogeneidade da paraproteína do mieloma.

A elevação da globulina gama no LEAD aparece em quase todos os casos e por isso constitui um elemento de importância para o diagnóstico. Algumas vezes, no entanto, a globulina gama pode ser normal ou baixa, mas nestes casos quase sempre há associação com doença renal importante que origina perdas de globulina com a urina.

Os valores mais altos de globulina gama no plasma aparecem nos períodos de exarcebação da doença, enquanto nos períodos de remissão, tanto espontânea como induzida pela terapêutica, aqueles valores se tornam menores, chegando às vezes a números normais.

Menos importantes são as alterações observadas nas outras globulinas do plasma. Podem encontrar-se pequenas elevações da α_1 e da α_2 e nalguns casos agudos de doença observar-se baixa da globulina β .

A proteína C reactiva em geral é positiva.

Além das alterações das globulinas que acabamos de descrever os doentes de LEAD podem apresentar hipoalbuminémia, geralmente em fases avançadas da doença e quase sempre em associação com nefropatia que origina perdas de albumina pelo rim.

O fibrinogénio do plasma costuma estar aumentado conforme sucede na maior parte dos processos inflamatórios.

A velocidade de sedimentação dos glóbulos rubros geralmente é elevada como consequência do aumento do fibrinogénio e da globulina γ e ainda da diminuição da albumina.

e) — *Falsa reacção serológica positiva para a sífilis*

São conhecidas de longa data as falsas reacções serológicas positivas para a sífilis no LEAD quando se usa como antigénio o extracto de coração de boi que, segundo certos autores, aparecem com uma frequência razoável mas entre nós quase não se têm encontrado.

Há estatísticas citadas nas quais se verifica que 20 a 30 % dos doentes de LEAD tinham falsa reacção de Wassermann positiva.

Também há um estudo de 148 indivíduos que apresentavam falsa reacção de Wassermann positiva e que foram seguidos durante 20 anos, tendo-se verificado que 10 % apareceram com um quadro típico de LEAD, 7 % com artrite reumatóide e 45 % desenvolveram aspectos suspeitos de LEAD ou de outra «doença vascular do colagénio». Este estudo leva-nos a concluir que a falsa reacção serológica positiva para a sífilis tem certo valor para o diagnóstico e pode aparecer anos antes de outros sintomas clínicos ou laboratoriais de LEAD ou de artrite reumatóide.

Não devemos no entanto esquecer que a falsa reacção de Wassermann positiva não é exclusiva do LEAD ou da artrite reumatóide e que pode aparecer durante ou depois de infecções por vírus, como a mononucleose infecciosa e a hepatite epidémica, por rickettsias, pelo plasmódio, etc.

Coburn e Moore verificaram por separação electroforética que o anticorpo do sêro do doente de LEAD que reage com o antigénio de Wassermann se encontra na fracção gama-globulina.

Quando se suspeita que uma reacção de Wassermann é falsamente positiva deve-se fazer o teste de Nelson (teste de imobilização do treponema) pois só com esta prova negativa se pode afirmar que a reacção de Wassermann é falsamente positiva.

f) — *Anticoagulantes em circulação*

Se bem que as alterações hemorrágicas no LEAD sejam em geral devidas a trombocitopenia, algumas vezes elas podem depender da presença de anticoagulante em circulação que inibe a segunda fase da coagulação, impedindo a conversão da protrombina em trombina sob a acção da tromboplastina.

Geralmente o anticoagulante circulante no LEAD existe em concentração subclínica e não dá origem a sintomas e só raramente a sua concentração é suficiente para determinar hemorragias.

g) — *Célula LE e factor LE*

Em capítulo anterior o professor Arsénio Cordeiro já explicou o que são a célula LE e o factor LE, como se podem pôr em evidência e qual a sua possível patogenia.

A célula LE pode observar-se no sangue ou na medula óssea do doente. O factor LE pode ser encontrado no sêro do doente e também noutros líquidos como o líquido pericárdico, o líquido pleural, o líquido articular, etc.

A demonstração da existência do factor LE faz-se pela produção do fenómeno LE ou pelo teste de aglutinação do latex.

Para a produção do fenómeno LE juntam-se sêro do doente com glóbulos normais e para o teste de aglutinação do latex misturam-se soro do doente e partículas de latex sensibilizadas com ácido desoxi-ribonucleico ou outras nucleoproteínas.

Tem-se verificado que com técnicas cuidadosas grande número de doentes de LEAD, pelo menos nalguma fase da evolução da doença, apresentam a característica célula LE ou pode pôr-se em evidência a existência de factor LE.

Se no aspecto da frequente positividade destas provas no LEAD há acordo já o mesmo não sucede com a sua especificidade.

Revedo a literatura médica verifica-se que a presença de células LE foi demonstrada em doentes com tuberculose miliar, anemia perniciosa, anemia hemolítica, leucemia, mieloma múltiplo, hepatite crónica, etc., mas segundo alguns autores isso deve-se a fraca experiência do método e a má interpretação das imagens ou à coincidência de o mesmo doente sofrer também de LEAD.

Há no entanto uma doença em que a pesquisa de células LE é muitas vezes positiva mesmo em mãos muito experimentadas. É a artrite reumatóide.

Devemos lembrar que alguns destes casos de artrite reumatóide com célula LE positiva apresentaram depois sintomas de LEAD o que quer dizer que naturalmente eram casos de LEAD que durante algum tempo evoluíram somente com manifestações articulares do tipo da artrite reumatóide.

Apesar das dúvidas que se têm levantado quanto à especificidade da célula LE e do factor LE, a sua demonstração num doente com suspeitas de LEAD constitui um elemento de muito valor para o diagnóstico, chegando Dubois a afirmar que a célula LE é patognomónica de LEAD, salvo nos casos de intoxicação crónica pela hidralazina onde a célula LE também aparece juntamente com outros sintomas sugestivos de LEAD, mas aqui, a supressão da droga leva ao desaparecimento da célula LE e dos outros sintomas semelhantes aos do LEAD.

II — Diagnóstico

O diagnóstico de LEAD encontra em geral numerosas dificuldades por a quase totalidade dos sintomas poderem pertencer a outras doenças, dificuldades ainda maiores quando a sintomatologia está ligada a um único órgão ou sistema, o que pode suceder durante um longo espaço de tempo.

Em geral é o conjunto de sintomas que põe o diagnóstico de presunção, diagnóstico que depois se reforça pela existência de certos dados laboratoriais, principalmente a prova da célula LE ou do factor LE.

As alterações mais frequentes e mais importantes para o diagnóstico são: febre, eritema facial em asas de borboleta sobre o dorso do nariz e as regiões malares, artralgias, mialgias, nefrite de características especiais, reacção das serosas principalmente pericárdio e pleuras, fenómeno de Raynaud, anemia, leucopénia, hipergamaglobulinémia, velocidade de sedimentação aumentada, falsa reacção de Wassermann positiva e finalmente a célula LE que, como já dissemos, é específica do LEAD para alguns autores e quase específica para outros.

O diagnóstico de LEAD deve ainda estar na mente do médico em muitas situações, umas que parecem bem definidas e outras confusas. Há uma larga variedade de circunstâncias que devem levar o médico a pensar na possibilidade de LEAD e que passo a referir:

- 1 — Púrpura trombopénica não devida a drogas ou venenos;
- 2 — Anemia hemolítica adquirida não devida a drogas ou venenos;
- 3 — Falsa reacção de Wassermann positiva;
- 4 — Febre de causa desconhecida;
- 5 — Hiper-gama-globulinémia de causa não esclarecida;

- 6 — Poliartralgias ou mialgias, especialmente quando acompanhadas de febre, pleurisia, pericardite, erupção cutânea, ou urina anormal;
- 7 — Serosite sem causa aparente;
- 8 — Fenómeno de Raynaud;
- 9 — Epilepsia idiopática com febre prolongada;
- 10 — Esquizofrenia;
- 11 — Nefrites mal definidas;
- 12 — Náuseas, vômitos, diarreias e dores abdominais de causa obscura;
- 13 — Certos casos que parecem artrite reumatóide, febre reumática, dermatomiosite ou esclerodermia.

Em todas estas situações e outras mais que ainda se poderiam citar deve-se investigar no sentido do LEAD, pois por vezes encontram-se outros elementos que podem ajudar a pôr aquele diagnóstico.

A biopsia da pele ou dos músculos em geral não traz auxílio para o diagnóstico mas a biopsia renal pode mostrar imagens características ou sugestivas de LEAD.

III — Prognóstico e evolução

O LEAD em geral inicia-se insidiosamente, período que pode durar vários anos durante o qual o diagnóstico é difícil, e vai-se agravando progressivamente, alternando períodos de remissão com períodos de exacerbação cada vez mais graves até se chegar à morte. Esta é actualmente em geral por insuficiência renal enquanto que antigamente era muitas vezes por septicemia a estreptococos ou a estafilococos que agora se evita com o uso de antibióticos.

Parece que o LEAD é de evolução mais lenta e com remissões espontâneas enquanto tem somente manifestações cutâneas, articulares ou pleurais e se torna de evolução mais rápida quando aparecem manifestações viscerais (renais, pulmonares, cardíacas, digestivas ou do sistema nervoso central), havendo casos raros de evolução muito rápida (alguns dias somente), mas sendo a grande maioria de evolução lenta, pelo menos com alguns anos de duração, até 20 a 30 anos.

A terapêutica com os corticosteróides e antibióticos tem aumentado a sobrevivência dos doentes de LEAD, impedindo as infecções intercorrentes graves, alongando os períodos de remissão e diminuindo a gravidade das recaídas.

PERIARTERITE NODOSA

*Dr. Nápoles Sarmento **

Encarregou-me o Sr. Prof. Arsénio Cordeiro de lhes falar sobre a clínica da periarterite nodosa (P. N.). Antes de entrar no assunto que me foi proposto parece-me essencial rever os conceitos desta condição patológica, tentando defini-la, a fim de a poder separar de outras condições semelhantes mas com quadros clínicos até certo ponto distintos.

Não é tarefa fácil dada a discordância existente entre os diversos autores que se têm ocupado do assunto. Por outro lado a forma como a abordaremos terá a desvantagem de ser demasiadamente esquemática, podendo permitir a convicção errada de que corresponde a ideias perfeitamente assentes. Como se trata de uma lição para alunos do 5.º ano da Faculdade de Medicina pareceu-me no entanto vantajoso que a exposição ganhasse em clareza aquilo que poderia perder em cuidados de excessivo rigor. Portanto, e mais uma vez antes de analisar sumariamente estes conceitos, ressalva-se que eles não correspondem a uma unanimidade de opiniões e não serão seguramente a última palavra sobre o assunto.

As primeiras referências históricas a quadros que hoje parece poderem identificar-se com os de periarterite nodosa (P. N.) são de natureza morfológica, anátomo-patológica.

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Há mais de 200 anos, em 1755, Matanni descreveu umas formações nodulares aneurismáticas em pequenas artérias que, segundo se julga actualmente, corresponderiam a lesões de P. N. Achados semelhantes foram comunicados cerca de 20 anos mais tarde por Michaelis e Pelletan. A Rokitanski parece caber o mérito de ter sido o primeiro, em 1852, a descrever as alterações da estrutura vascular destas formações. Virchow em 1863 incluiu na sua obra *Patologia Celular* um processo anátomo-patológico semelhante que designou por endoarterite deformante.

Passados mais de 100 anos sobre a descrição de Matanni, Kussmaul e Maier relacionaram, pela primeira vez, estes achados anátomo-patológicos com determinados sintomas clínicos. O título do artigo publicado em 1866 em que apresentavam a sua comunicação era o seguinte: «Uma doença invulgar das artérias, ainda não descrita, acompanhada de doença de Bright e uma paralisia generalizada dos músculos e rapidamente progressiva». A doença atingira um homem de 27 anos e manifestara-se com febre moderada, debilidade muscular, parestesias e emagrecimento progressivo. A evolução foi caracterizada por remissões e exarcebações e o aparecimento de dores nas costas, cólicas abdominais intermitentes, nódulos subcutâneos no tórax e abdómen do tamanho de ervilhas, albuminúria e hematúria. A morte sobreveio ao fim de 4 meses. A autópsia revelou um espessamento nodular por vezes aneurismático das artérias de calibre igual ou inferior ao da artéria hepática, no coração, rins, tubo digestivo, fígado, músculos e tecido celular subcutâneo correspondendo estas últimas aos nódulos palpáveis no tórax e abdómen.

Estes autores propuseram os termos de periarterite nodosa para designar esta doença que passou também a ser conhecida com o nome de doença de Kussmaul-Maier (K. M.).

Em 1903 Ferrari sugeriu que a doença fosse designada com o nome de *poliarterite* uma vez que se encontravam invadidas pelo processo todas as túnicas das artérias e não apenas a adventícia. Também parecia conveniente eliminar a palavra nodosa pois nem sempre os doentes apresentam nódulos palpáveis. Ainda foi usado o termo *panarterite* porque nalguns casos foram encontradas lesões em arteríolas, vénulas e capilares além das habituais nas artérias de médio calibre; julgamos porém que estes casos correspondem a outras angéites necrotizantes e não ao quadro da doença de K. M.

O termo actualmente mais usado é o de poliarterite, mas, porque nos parece útil restituir, tanto quanto possível, à doença descrita por

Kussmaul e Maier o seu sentido original, preferiremos empregar a designação proposta por estes autores embora não seja a mais correcta.

Depois da comunicação de Kussmaul e Maier o termo P. N. foi usado durante cerca de 60 anos para designar casos semelhantes ao descrito inicialmente, embora com as variantes que seria de esperar numa doença de sintomatologia proteiforme dependente dos territórios vasculares mais atingidos como adiante veremos.

Assim, e apesar de na evolução histórica da doença os achados anatómicos terem precedido a identificação clínica, durante perto de 60 anos foi o critério clínico, apoiado evidentemente na verificação anatómica, que dominou a caracterização da doença.

Posteriormente esse critério foi abandonado. Depois da descoberta das lesões vasculares relacionados com fenómenos de hipersensibilidade e a possível relação etiológica entre estes fenómenos e a P. N. e ainda a semelhança entre aquelas lesões e as encontradas nesta doença, o termo começou a ser generalizado a condições que nada têm de comum com a doença para a qual foi criado, excepto uma feição anátomo-patológica particular ou seja a necrose fibrinóide e a reacção inflamatória da parede dos vasos.

Esta generalização, fundamentada num critério anatómico e possivelmente patogénico, na opinião de muitos autores, com os quais não podemos deixar de estar de acordo, é altamente inconveniente na medida em que torna possível assemelhar entre si condições patológicas que são, clinicamente, perfeitamente distintas.

Numa das suas lições deste curso o Sr. Prof. Arsénio Cordeiro dizia-nos que apesar dos numerosos pontos de contacto, etiológico, patogénico e anátomo-patológico, que pareciam confundir umas com as outras as complexas doenças do colagénio, a sua individualização clínica era perfeitamente indiscutível permitindo uma separação em quadros com um perfil bem definido e por vezes típico. E concluía que a caracterização destas doenças era fundamentalmente clínica.

De resto uma caracterização baseada apenas nos achados anatómicos da parede dos vasos parece absolutamente insuficiente dado que se encontram lesões ditas típicas de P. N. em diversíssimas doenças como o L. E. S., dermatite herpetiforme, sarcoidose, doença de Felty doença de Reiter, artrite reumatóide e o síndrome de Cogan tratado com corticosteróides.

Parecia pois essencial que se segregasse novamente do conceito de P. N. aquelas condições que se afastam duma forma flagrante da doença de K. M.

Ora, pertence exactamente a uma anátomo-patologista, Pearl Zeek, o mérito de ser um dos primeiros investigadores a sugerir essa diferenciação baseada afinal de contas essencialmente em dados morfológicos.

Dizia esta senhora em 1951: «O conceito de que todas as condições nas quais há lesões vasculares caracterizadas por necrose fibrinóide e reacção inflamatória constitui uma entidade patológica torna-se insustentável quando se considera a grande variedade de processos experimentais que nos animais produzem estas lesões e quando se atende às diferenças morfológicas e de distribuição dessas lesões no homem.»

Zeek chamou *angeites necrotizantes* a todas estas situações patológicas caracterizadas por necrose fibrinóide e reacção inflamatória das paredes dos vasos seja qual for o seu tipo, calibre, localização ou etiologia.

Estas angeites classificou-as em 5 tipos:

angeites necrotizantes	}	angeite hiperérgica
		angeite granulomatosa alérgica
		arterite reumática (febre reumática fulminante)
		periarterite nodosa
		arterite temporal

Estes tipos de doença são distintos quer pelas suas características clínicas quer anátomo-patológicas embora todas ofereçam o aspecto referido de necrose fibrinóide e reacção inflamatória da parede dos vasos. As diferenças anátomo-patológicas dizem respeito sobretudo ao calibre dos vasos atingidos, aos locais de distribuição predilecta das lesões vasculares e à idade aparente ou período evolutivo em que essas lesões se encontram umas em relação às outras. Outras diferenças encontradas estão em relação com a existência de células gigantes, de granulomas e outras lesões associadas.

A P. N. desta classificação pode ainda subdividir-se em *primária* e *secundária*. A primeira corresponderia à doença do tipo K. M. A segunda diz respeito às lesões vasculares do tipo indicado que surgem em casos de hipertensão maligna, parecendo ser nestes casos a hipertensão arterial o factor etiológico daquelas lesões. Também as alterações anátomo-patológicas desta forma secundária se podem distinguir por certas particularidades, sobretudo de localização, das da forma primária.

Mais recentemente (1959) Goldberger, embora caracterizando a P. N. sob um aspecto fundamentalmente anátomo-patológico e patogénico quando afirma que este termo não se refere a uma doença mas representa um grupo mais ou menos homogéneo de sinais patológicos caracterizados pela necrose fibrinóide e inflamação das 3 túnicas das paredes arteriais ou de outros vasos, causados por agentes etiológicos numerosos todos eles susceptíveis de provocarem edema e necrose da parede vascular e aumento da aldosterona, divide em dois grupos os doentes susceptíveis de apresentar aquelas lesões:

Grupo I — Doentes com hipertensão e lesão renal

A — Com hipertensão maligna

B — Com hipertensão pulmonar

Grupo II — Doentes com situações de hipersensibilidade que envolvem uma reacção antigénio-anticorpo.

A — Sem lesões pulmonares

B — Com lesões pulmonares.

Este autor considera três tipos de lesões que caracterizam a P. N.: Lesões das artérias musculares idênticas às encontradas no caso inicialmente descrito por Kussmaul e Maier; lesões microscópicas de artérias mais pequenas, arteríolas, vénulas e capilares, que corresponderiam às que Zeek incluiu na angeíte hiperérgica; lesões extravasculares.

Admite que estes três tipos de lesões têm um mecanismo patogénico semelhante e por isso afirma que não são entidades distintas.

No grupo I as lesões dependeriam do aumento da aldosterona, quer por hipersecreção quer por diminuição da sua inactivação renal, que originaria edema da parede vascular do qual resultaria a necrose e infiltração celular. No caso particular da hipertensão pulmonar e estase renal as lesões limitar-se-iam às artérias pulmonares.

No grupo II as lesões dependeriam de uma situação particular de hipersensibilidade da qual resultaria uma reacção antigénio-anticorpo ao nível das túnicas vasculares que originaria o edema, que precederia o aparecimento da necrose e infiltração celular, edema que seria também favorecido por um aumento da aldosteronemia. Neste grupo são os doentes sem lesões pulmonares que mostram sinais semelhantes aos descritos por Kussmaul e Maier. No grupo com lesões pulmonares inclui o autor além do síndrome de Wegener (angeíte granulomatosa alérgica), casos que deverão talvez corres-

ponder à angeíte hiperérgica, que atinge frequentemente os vasos pulmonares, e outros casos que cursam com sintomatologia pulmonar, a mais das vezes com asma brônquica, e marcada eosinofilia.

Não nos parece que o critério anatómico e patogénico seja suficiente para identificar situações clinicamente tão distintas. Senão vejamos:

O grupo I corresponde afinal à P. N. secundária e que é bem distinta da doença de K. M. onde a hipertensão se desenvolve como consequência da doença e não como sua causa. A P. N. limitada às artérias pulmonares também nada tem de comum com a doença de K. M.

No grupo II estão incluídas a P. N. primária ou doença de K. M. e as angeítes hiperérgica e granulomatosa alérgica, além daqueles casos de P. N. que se instalam em doentes com sintomatologia pulmonar prévia. As angeítes hiperérgica e granulomatosa alérgica têm expressões clínicas diferentes da P. N. primária. Quanto à P. N. que se instala em doentes com doença pulmonar prévia pensa-se actualmente (R. L. Black, 1961) que há também razões para a poder separar da doença de K. M. pois tem uma incidência por sexos diferente (1/1), eosinofilia marcada e se inicia com manifestações pulmonares de bronquite crónica, asma brônquica, ou pneumonite de repetição.

Pelas razões expostas será pois objecto desta aula apenas a periarterite nodosa primária e muito particularmente a doença de K. M. já que as formas com sintomatologia pulmonar foram estudadas pelo Sr. Dr. Thomé Villar numa outra lição deste curso.

Limitados assim os conceitos de P. N., podemos *definir* a doença de K. M. como uma poliarterite inflamatória necrotizante, progressiva e recorrente, que afecta as artérias de pequeno e médio calibre e se traduz por sintomas dependentes dos territórios vasculares envolvidos pelo processo além dos sintomas de uma infecção sistémica.

A *história natural* da P. N. tem sido pouco estudada e além disso as estatísticas existentes que a procuram esclarecer são falseadas por diversos factores de erro: dificuldade do diagnóstico clínico permitindo que muitos casos, sem autópsia, escapem de ser incluídos naquelas estatísticas; critério variável para o diagnóstico, quer clínico quer anátomo-patológico, que permitirá incluir nas estatísticas casos que

na verdade são representantes de outras angéites necrotizantes; possibilidade de escapar um diagnóstico anátomo-patológico se não for chamada a atenção do patologista para um quadro clínico de provável compromisso vascular.

Sabe-se porém que não é uma doença rara, embora não seja também frequente, que atinge de preferência os indivíduos de sexo masculino numa proporção de cerca de 3/1 em relação à mulher, que pode aparecer em qualquer idade mas é mais frequente entre os 20 e os 40 anos e que os indivíduos de raça negra parecem ser tão susceptíveis como os de raça branca.

Julga-se que a profissão não tem qualquer influência no aparecimento da doença embora se tenha registado com uma frequência ligeiramente mais elevada nos médicos do que noutros grupos profissionais (Nuzum).

Recentemente (1961) um estudo feito em 104 casos, registados de 1946 a 1952 em nove hospitais ingleses, permitiu constatar que a data de início da doença tinha uma incidência sazonal correspondendo o maior número aos meses de Inverno. Esta incidência parece ser devida aos casos com envolvimento pulmonar que nos meses frios estão expostos com mais facilidade às infecções respiratórias que precederiam o aparecimento da P. N.

O quadro clínico da P. N. é tão proteiforme que não é susceptível de uma descrição típica. Atrevemo-nos no entanto a dizer que é exactamente essa atipia sintomatológica, dando origem a quadros clínicos multissistémicos bizarros, difíceis de enquadrar no seu conjunto em qualquer outra entidade nosológica, que constitui o seu cunho característico e nos permite fazer suspeitar o diagnóstico.

O início da doença é na maioria das vezes perfeitamente incaracterístico e por vezes tão insidioso e leve que surge bastante tempo antes do doente procurar o médico. É representado por queixas vagas como astenia, anorexia, emagrecimento, febrícula, dores abdominais, cefaleias, perturbações visuais, artralgias, mialgias ou nevralgias, etc. As dores são no entanto uma faceta dominante o que levou os autores franceses ao emprego do nome «doença dolorosa». Quando o doente procura o médico pela primeira vez frequentemente a doença não tem ainda manifestações polissistémicas que permitam pensar nela e apresenta-se como uma doença renal, um síndrome abdominal doloroso, uma insuficiência cardíaca, uma nevrite periférica, uma miosite, etc.

As manifestações clínicas da P. N. são determinadas pelos sintomas dependentes de um processo inflamatório generalizado e pelos sintomas dependentes da perturbação circulatória dos órgãos irrigados pelas artérias envolvidas pelo processo patológico, que podem originar enfartes por trombose ou hemorragias por ruptura dos aneurismas.

Esta divisão patogénica dos sintomas é um pouco artificiosa porque muitos daqueles que habitualmente é costume atribuir ao processo inflamatório podem na realidade corresponder às perturbações isquémicas dos órgãos atingidos. É o exemplo da febre que alguns autores pretendem ter uma correlação franca com a extensão das regiões necrosadas por enfarte, e que no entanto é hábito incluir entre os *sintomas dependentes do processo inflamatório generalizado*.

Por comodidade de exposição manteremos esta divisão.

Os primeiros sintomas são fundamentalmente a astenia, a anorexia, o emagrecimento, a palidez, cefaleias e febre. Esta pode faltar mas habitualmente está presente em cerca de 70 % dos casos; pode ser de qualquer tipo. Tem sido apontado como bastante característico uma taquicardia muito mais marcada do que seria de esperar da temperatura e que não cede ao tratamento digitalico.

Quanto aos *sintomas determinados pela perturbação de irrigação do território atingido* pelo processo vascular importa sublinhar que tem sido encontrada por alguns autores uma correlação bastante nítida entre as lesões destes territórios e os sintomas referidos pelos doentes. Evidentemente que essas lesões, resultantes essencialmente da isquemia, estão dependentes não só das alterações vasculares existentes mas também do tipo anatómico de irrigação do território em causa. Por outras palavras, os órgãos com artérias terminais e escassa possibilidade de estabelecer anastomoses compensadoras são os que naturalmente mais seriamente sofrerão a agressão isquémica.

Desde que esta correlação existe, importa primeiro rever as localizações mais habituais das lesões arteriais da P. N. para delas se deduzir, com alguma aproximação, quais os sistemas ou órgãos dos quais dependerão mais frequentemente os sintomas da P. N.

O envolvimento arterial mais importante e a sua frequência aproximada é a que se inscreve no quadro seguinte:

Rim	80 %
Coronárias	60 %
Supra-renal	50 %

do seu envolvimento arterial conforme referido no quadro da página anterior:

1 — *Aparelho Urinário*

Como vimos o compromisso arterial renal é extraordinariamente frequente e dele resultam enfartes renais, nefroesclerose, glomérulo-nefrites, hemorragias peri-renais ou retroperitoniais e ainda hidronefrose, responsáveis por uma sintomatologia praticamente constante mas muito variável.

O doente pode ter hematúria, dores lombares e perturbações da diurese. A insuficiência renal é frequentemente a causa da morte. A hipertensão arterial, que aparece em cerca de 58 % dos casos de P. N. primária, parece estar em estreita relação com o envolvimento renal. Segundo Bäckman a hipertensão está associada aos casos em que as lesões arteriais têm um aspecto predominantemente crônico, constatando-se por isso sobretudo nos casos de evolução prolongada.

A análise de urina revela a maior parte das vezes resultados anormais, mesmo nos casos sem sintomatologia urinária. Pode mostrar albuminúria, hematúria e cilindrúria granular ou hialina.

Na fase de insuficiência renal há isoestenúria, alteração das provas de função renal e retenção azotada.

Os sintomas podem ser atípicos e raros. Conhece-se por exemplo um caso com um síndrome tubular revelando-se por poliúria, hipermolúria, hipocalcemia e tetania terminal, e um outro em que a causa da morte foi a ruptura de um aneurisma interlobular com formação de um hematoma que foi tomado por um tumor.

2 — *Coração*

A sintomatologia dependente deste órgão é resultante não só das lesões das artérias coronárias mas ainda da hipertensão arterial que com frequência surge no decurso da P. N.

A hipertrofia ventricular esquerda está dependente da hipertensão. Podem ouvir-se sopros, habitualmente sistólicos, resultantes da dilatação das cavidades ou de lesões endocárdicas.

Embora o envolvimento das artérias coronárias seja muito frequente, não é habitual originar um síndrome anginoso e menos ainda enfartes do miocárdio dada a facilidade com que se desenvolve a circulação colateral. Conhecem-se no entanto descrições destas

situações, algumas delas mortais. Estão também descritos dois casos de morte por rotura de um aneurisma coronário e hemopericárdio.

Conhecem-se casos com pericardite fibrinosa e outros com lesões do endocárdio representadas por formações nodulares e espessamento inflamatório.

Já nos referimos à frequente taquicardia discordante da temperatura e refractária à terapêutica digitálica, que alguns autores apontam como sinal bastante característico.

O E. C. G. mostra as alterações que seriam de esperar nas condições apontadas.

A morte por insuficiência cardíaca congestiva é uma das formas mais frequentes de terminar a P. N., na opinião de alguns autores mesmo a mais frequente.

3 — *Cápsula supra-renal*

Embora, como vimos, sejam frequentes as lesões das artérias supra-renais não há casos descritos de insuficiência clinicamente evidente destas glândulas. Alguns autores pensam que a debilidade marcada dos doentes com P. N. seja devida em parte à insuficiência supra-renal.

4 — *Fígado:*

O fígado é também sede frequente de lesões arteriais e pode ainda estar comprometido pela estase resultante de insuficiência cardíaca. As lesões vasculares determinam o aparecimento de hemorragias, enfartes e necroses, infiltração inflamatória e fibrose.

Apesar disso as manifestações clínicas hepáticas, se excluirmos uma hepatomegália moderada, não são frequentes excepto nas fases terminais, embora Mowrey e colaboradores refiram 16 casos cuja doença parecia de início hepática.

Estão descritos casos com icterícia e outros com hemorragias subcapsulares maciças.

5 — *Tubo Digestivo*

As manifestações clínicas devidas ao envolvimento do tubo digestivo são muito frequentes e resultam, como todas as outras, do déficit de irrigação que pode conduzir a enfartes, ponto de partida de ulcerações, perfurações e peritonite.

Como já vimos, as perturbações a cargo do tudo digestivo dominam muitas vezes o quadro inicial da doença: náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, timpanismo, dores abdominais localizadas ou generalizadas fazem muitas vezes pensar numa doença abdominal que não é raro apresentar-se como um quadro agudo que tem levado à prática de laparotomias. Estes doentes podem apresentar quadros de oclusão intestinal, de apendicite aguda, de perfuração de úlcera péptica, de hematemese e melenas, de colecistite aguda, etc.

Por trombose dos ramos das mesentéricas pode originar-se um quadro clínico grave de enterocolite ulcerosa, ou peritonite por perfuração da parede intestinal. Por trombose das artérias gástricas podem resultar úlceras que podem sangrar ou perfurar. Conhecem-se também casos de gangrena apendicular por trombose da artéria apendicular e quadros de colecistite aguda por trombose da artéria cística. Está referido um caso de massa pulsátil no hipocôndrio direito devido a um aneurisma da artéria pancreato-duodenal que depois rompeu para originar um hematoma retroperitoneal.

6 — *Pâncreas*

O enfarte e hemorragia do pâncreas originam frequentemente quadros de pancreatite crónica (50 % dos 12 casos de Mc. Call e Pennock) conhecendo-se também pelo menos um caso de diabetes mellitus.

7 — *Baço*

Ainda que as artérias do baço estejam muitas vezes atingidas pelo processo patológico as referências encontradas na literatura sobre manifestações clínicas devidas a esse envolvimento parecem escassas, dado que as não encontramos na bibliografia que consultámos.

8 — *Pele*

Como vimos, as artérias da pele estão atingidas em cerca de 25 % dos casos e as manifestações clínicas delas dependentes estão também presentes aproximadamente na mesma percentagem de casos. Se esta percentagem já não é elevada mais baixa é ainda a relativa ao aparecimento dos nódulos subcutâneos (cerca de 12 %), o que retira a estes elementos a importância diagnóstica que lhes foi atribuída apesar de serem muito característicos.

Embora por vezes as alterações cutâneas possam ser o primeiro sintoma aparente da doença, os nódulos das paredes vasculares subcutâneas são manifestações tardias. Por outro lado há quem pense que as formas clínicas com manifestações cutâneas têm uma evolução mais favorável.

Além dos nódulos subcutâneos podem aparecer variadíssimas alterações cutâneas que vão desde a grave gangrena com mutilação à simples urticária.

Não nos demoraremos a descrever estas alterações que já foram abordadas pelo Sr. Dr. Norton Brandão numa das aulas deste curso.

9 — *Aparelho locomotor e nervos periféricos*

As alterações dos músculos, articulações e nervos periféricos são muitas vezes responsáveis pelas primeiras queixas do doente. As mialgias são consequência das lesões das artérias musculares ou da perturbação da sua enervação, resultante das lesões dos nervos periféricos devidas ao envolvimento dos vasanervorum pelo processo patológico.

As mialgias são frequentes e podem ser ligeiras, despertadas apenas pela palpação, ou muito intensas, lembrando quadros de triquinose ou dermatomiosite. As artralguas também não são infrequentes mas uma verdadeira artrite é rara.

A percentagem de casos com nevrite periférica é elevada parecendo mais frequente o compromisso motor do que o sensitivo. As perturbações descritas são variadas: parestesias, dor tipo nevrite sensitiva, paralisias musculares, abolição de reflexos, mão pendente, pé pendente, etc. A sua apresentação e evolução é caprichosa, irregular e habitualmente assimétrica.

10 — *Pulmões*

Evitaremos repetir o que já foi tratado pelo Sr. Dr. Thomé Villar a propósito da patologia e clínica do aparelho respiratório na P. N.

Insistiremos porém sobre o que já dissemos, isto é, que há actualmente tendência em separar da doença de K. M. as formas com compromisso pulmonar. Na verdade, como vimos, estas formas distinguem-se pelo facto de terem uma incidência por sexos diferente, uma marcada eosinofilia e por se iniciarem por manifestações pulmonares de bronquite, pneumonias ou asma brônquica, antes de se instalar o quadro da P. N. cujo aparecimento tem uma nítida incidência sazonal.

Muito recentemente, na análise daqueles 104 casos de P. N. observados em 9 hospitais ingleses, verificou-se que em todos os casos com compromisso pulmonar comprovado anátomo-patologicamente, à exceção de um, foi possível apurar sinais clínicos respiratórios desde o começo da doença e que, pelo contrário, todos os casos sem envolvimento pulmonar inicial nunca o revelaram mais tarde. Parece pois que na P. N. ou os pulmões são atingidos logo no início da doença ou nunca mais o serão. Nenhum outro órgão ou sistema se comporta de forma idêntica, pois tanto podem ser envolvidos no início como em qualquer outra fase da evolução da doença. Nalguns casos desta série era impressionante verificar como o processo atingia praticamente todos os sistemas arteriais poupando no entanto os pulmões.

Reportando-nos ainda àquela estatística, verifica-se que o intervalo de tempo que medeia entre o aparecimento das manifestações pulmonares e as da P. N. variam entre 3 meses e 8 anos correspondendo habitualmente os períodos mais longos a casos com asma brônquica.

Uma vez generalizada a doença, a sua evolução é usualmente rápida, alguns meses, o que obscurece o prognóstico destas formas.

11 — *Testículos*

A dor e tumefacção testiculares não são infrequentes, mas, orquite devida a enfarte, é rara.

12 — *S. N. C.*

Os sintomas dependentes do S. N. C. não são raros, aparecem em qualquer fase da evolução da doença e são muito variáveis, podendo-se confundir com numerosas outras doenças: Meningoencefalites, meningites, abscessos cerebrais, lesões focais ou difusas de arteriosclerose, etc. Esta patologia depende das lesões arteriais cerebrais que podem originar isquemia ou hemorragias.

Têm sido descritas perturbações da personalidade, cefaleias, perturbações da fala ou da visão, paralisias centrais, vertigens, convulsões generalizadas ou tipo jacksoniano, hemorragias subaracnoidéias e até paralisia ascendente aguda de Landry.

Sobretudo em indivíduos jovens pode aparecer um quadro de meningite ou meningoencefalite. O L. C. R. nestes casos pode estar

ligeiramente hipertenso, com um aumento moderado das proteínas e uma pleocitose poli-morfonuclear ou linfocítica e xantocrômico.

A rotura de aneurismas intracranianos pode ser um acidente terminal da doença.

13 — Órgão da Visão

Não inscrevemos as alterações deste órgão nos quadros da pág. 165 dada a extrema discordância entre os autores quando apontam a frequência com que surgem lesões oculares. Por outro lado estas alterações dependem não só das lesões das artérias da retina devidas à P. N. ou à hipertensão arterial, como também das lesões do S. N. C. e de reacções exsudativas do tecido conjuntivo.

Seja como for há a convicção de que é a doença do colagénio que mais variedade de manifestações oculares pode apresentar, e que por vezes são graves podendo conduzir à perda de visão.

Dos *dados de laboratório* interessa apenas referir agora os que dizem respeito ao sangue e não dependem da lesão renal já que estes assim como os exames laboratoriais da urina e L. C. R. já foram referidos.

É habitual uma *anemia discreta* do tipo normocítico e hipocrômico. É muito frequente uma *leucocitose* que não está em relação com a febre. Esta leucocitose muitas vezes é acompanhada de neutrofilia com desvio esquerdo. Já dissemos que a *eosinofilia* é a regra nos doentes com a forma pulmonar e não é um achado frequente nas outras formas. Há um caso descrito num doente com asma que tinha uma eosinofilia tão marcada que foi tomada por uma leucemia eosinófila. A eosinofilia mais elevada que se conhece parece ser de 90 %. Este aumento dos eosinófilos pode também ser constatado no mielograma.

Nada mais se verifica de particular nos exames laboratoriais. A V. S. está habitualmente elevada e as proteínas plasmáticas regra geral estão diminuídas e com inversão do cociente albumina-globulina.

A *evolução* da P. N. é habitualmente caracterizada por exacerbações e remissões por períodos de tempo mais ou menos prolongados. Segundo Harris a duração média é de 6 a 8 meses. Klein conseguiu reunir 7 casos cuja evolução era de anos, a mais prolongada de

15 anos. Formas fulminantes com duração inferior a um mês também estão descritas mas é possível que correspondam a angéites hiperrérgicas.

Há casos em que o processo de arterite foi inicialmente encontrado localizado em áreas não essenciais à vida e que só tempos depois se generalizou.

O *prognóstico* é fatal e considerado mau sinal o compromisso do S. N. C., do rim, do coração ou dos pulmões. Como vimos estes doentes morrem frequentemente por insuficiência renal ou cardíaca ou acidentes vasculares cerebrais. Actualmente há porém notícia de alguns casos com aparente recuperação completa.

Perante um quadro clínico tão variado, cujos sintomas são «peregrinos, heterogéneos, bizarros e impossíveis de prever» (Talbot) de tal modo que levou alguns autores a considerar a P. N. mais como um processo patológico do que como uma entidade clínica, pode imaginar-se a dificuldade que existe em diagnosticar esta situação.

Até 1935 apenas se conheciam diagnósticos de autópsia. A partir dessa data os diagnósticos clínicos começaram a surgir e a ser confirmados quer pela biopsia quer no exame necrópsico e hoje são já frequentes, a tal ponto que num artigo muito recente, Roger L. Black (1961) afirma mesmo que esse *diagnóstico* não é difícil quando os sinais e sintomas são clássicos.

Não nos iludamos porém com esta facilidade pois que, parafraseando um conferencista (Scadding) que recentemente nos visitou, quando se pensa que estamos em presença de uma P. N. habitualmente não se trata dessa doença e quando não nos lembramos dela temos a surpresa de a encontrar no exame de autópsia ...

De qualquer forma devemos ter presente que perante um quadro clínico bizarro, que parece atingir diversos sistemas ou órgãos, difícil de explicar por qualquer das doenças mais habituais, podemos estar perante uma P. N. Como mais atrás dissemos é exactamente esta atipia e o envolvimento polissistémico que emprestam ao quadro o seu perfil mais característico. Se a doença incidir num homem de meia idade, de forma aparentemente grave, com sintomatologia renal, hipertensão arterial, sintomas abdominais, cardíacos e neuromusculares e febre mais nos inclinaremos para a suspeita diagnóstica.

Por vezes quando nos debruçamos sobre um doente com P. N. vem-nos à ideia que aquele quadro só poderá ser explicado por um

envolvimento arterial sistematizado. Nestes casos e na ausência de uma endocardite bacteriana o diagnóstico impõe-se.

Antes da doença adquirir uma feição polissistêmica só por acaso se poderá diagnosticar.

Além das outras arterites que adiante referiremos, as situações com que habitualmente a P. N. mais se tem confundido são: outras doenças do colagénio; síndromas infecciosos graves como septicemias, febre reumática, febre tifóide, endocardite bacteriana, febre de Malta, etc.; síndromas abdominais como peritonites, oclusões intestinais, colecistites, apendicites, etc.; manifestações neuromusculares como polinevrites, triquinose, miosite; doenças várias da pele; doenças cardíacas; acidentes vasculares cerebrais e meningites. Enfim, um mundo, que torna pueril o estudo do *diagnóstico diferencial* da P. N. que, pode dizer-se sem receio de exagerar, se confunde com quase todas as doenças.

Para a confirmação do diagnóstico clínico socorremo-nos da *biopsia da pele e músculo*. Na ausência de nódulos subcutâneos deve ser removida uma amostra grande de tecidos da qual se farão muitos cortes histológicos para haver mais probabilidades de encontrar as lesões arteriais. A biopsia deve ser feita de preferência nos grupos musculares dolorosos. Mesmo com todos estes cuidados a biopsia resulta negativa em cerca de um terço ou um quarto dos casos confirmados posteriormente na autópsia.

Perante forte suspeita diagnóstica deverá repetir-se a biopsia.

O exame anátomo-patológico do fragmento da biopsia põe problemas de diagnóstico diferencial, por vezes difíceis, pois não é conveniente afirmar a existência de P. N. apenas pelo achado de necrose fibrinóide e de infiltração celular das tunicas vasculares, que pode aparecer, como vimos, em qualquer angeíte necrotizante tal como foi definida por Zeek. O Sr. Prof. Pimentel numa das lições deste curso já referiu os aspectos anátomo-patológicos que importava reter. Relembraremos apenas que o achado de lesões arteriais em diversos períodos evolutivos, desde o simples edema até aos aspectos fibrosos cicatriciais, tem muita importância para o diagnóstico diferencial com as outras angeítes necrotizantes.

Destas angeítes referir-nos-emos apenas à angeíte hiperérgica, já que é aquela que mais dúvidas tem oferecido sobre se deve ser considerada uma doença diferente da P. N., e já que a arterite reumática põe menos dificuldades diagnósticas e a granulomatose de

Wegener e a arterite temporal foram estudadas neste curso, respectivamente pelos Srs. Drs. Thomé Villar e Nogueira da Costa.

Alguns autores consideram a angeíte hiperérgica como a forma fulminante da P. N. Há no entanto na opinião de muitos outros razões de sobra para a poder individualizar como entidade clínica e patológica distinta da P. N.

Clinicamente comporta-se como um processo agudo conduzindo à morte no prazo de um mês, ou mesmo em poucos dias, habitualmente por insuficiência renal, e com uma história em que regra geral é possível apurar uma exposição recente a produtos com potencialidade antigénica, ao contrário do que acontece com a P. N. em que essa evidência raramente se consegue obter.

Anátomo-patologicamente existem também diferenças flagrantes que se resumem no quadro seguinte:

	Vasos envolvidos no processo	Localização das lesões vasculares	Período evolutivo das lesões vasculares	Consequência das lesões vasculares	Orgãos atingidos com mais frequência
P. N.	Arterias de pequeno e médio calibre	Regiões hilares das vísceras	Idades diferentes	Oclusão vascular, enfartes	Rim, coração, tubo digestivo
A. H.	Idem e arteriolas, vénulas e capilares	No interior das vísceras	Mesma idade	Inflamação intersticial	Rim, pulmões

OS ASPECTOS CLÍNICOS DA DERMATOMIOSITE E DA ESCLERODERMIA

Dr. Ferreira Diniz

Trataremos de cada uma das doenças separadamente. Para alguns autores, a dermatomiosite e a esclerodermia sistematizada são a mesma doença, pois muitos dos sintomas são comuns e ambas e, às vezes, até, o substracto anatómico de uma, aparece com o quadro clínico da outra.

Porém, na maioria dos casos, a diferenciação é possível e é essa a principal razão porque as descrevemos em separado.

Sistematizaremos a matéria, procurando no entanto que esta arrumação, pedagógicamente tão necessária não afecte ou afecte o menos possível, a exactidão científica que se pretende.

I — Dermatomiosite

É a dermatomiosite uma doença do colagénio em que existe além dum sofrimento visceral mais ou menos intenso, um compromisso inflamatório não supurante, mas progressivo de músculos e da pele, com as diferentes características que apontaremos adiante, no decorrer da nossa exposição.

Considerações prévias

Parece que a dermatomiosite não é uma raridade clínica. Não obstante, nós, os internistas, não a vemos com frequência; também não acreditamos que a quase totalidade dos casos duma afecção geral se encaminhe para as consultas de Dermatologia, sem passar primeiro pelas de Medicina Interna.

Portanto, uma das duas hipóteses se pode dar:

Ou a doença não é tão frequente no nosso meio, como em outros países, o que é muito bom; ou então, nós não temos sido suficientemente perspicazes para a saber diagnosticar, o que é muito mau.

Considerando que, em Medicina, só por excepção se conseguem diagnosticar doenças em que se não pense, aqui lhes deixo a sugestão, de que não deixem nunca de pensar na dermatomiosite, sempre que estejam em presença dum quadro clínico, habitualmente confuso, que com ela possa estar relacionado.

Talbot e Ferrandis, citam, de acordo com a sua experiência num Serviço de Medicina Interna dum Hospital Geral, que a dermatomiosite é entre as chamadas doenças raras do colagénio, a que segue logo em frequência ao lupus eritematoso disseminado.

Segundo os mesmos autores, a maior frequência de casos parece surgir cerca dos 40/50 anos, embora seja possível a doença numa grande latitude de idades, inclusivé até entre as crianças.

Numa estatística publicada em 1932 por Karelitz e Welt, cita-se que entre 75 pessoas doentes com Dermatomiosite, 22 eram crianças.

Não há unanimidade de pontos de vista acerca da incidência da doença segundo os sexos e, assim enquanto uns autores dizem haver predomínio no sexo masculino, outros afirmam o contrário.

A doença tem sido descrita em várias partes do mundo e alguns dos doentes estudados são de raça negra.

Quadro Clínico

A afecção pode aparecer de dois modos diferentes: — insidiosamente ou de maneira brusca.

De acordo com a publicação de Sheard de 1951, na sua estatística de 25 casos, teria sido gradual em 76 % dos doentes, e brusco nos restantes 24 %.

Como manifestações iniciais têm-se apontado febrícula, mal estar geral, mialgias, edema, eritema e perturbações vaso motoras periféricas, semelhantes ao fenómeno de Raynaud, desencadeadas pelo frio.

Em alguns casos a sintomatologia surgiu depois de um parto e em vários outros depois de infecção aguda bacteriana ou a virus, donde a pretensa origem infecciosa da doença, em alguns casos reforçada até, com hemoculturas positivas ou culturas positivas com diferentes agentes, feitas a partir do tecido muscular.

Porém, todos estes episódios infecciosos prévios ou intercorrentes, parecem estar mais relacionados com a grande susceptibilidade destes doentes às infecções, do que desempenharam algum papel na etiologia da afecção, que, continua hoje ainda a considerar-se desconhecida.

Vamos falar das manifestações gerais.

Como se depreende do seu nome, a doença tem grande evidência cutânea e muscular. Começemos pelos aspectos da pele.

—Depois da aula do Sr. Doutor Norton Brandão sobre este assunto, pouco ou nada se pode acrescentar em semiologia da pele; por isso, apenas daremos uns breves tópicos de sistematização. Consideram-se relativamente característicos da doença, o edema e o eritema.

O edema mais típico é o palpebral só, ou associado ou de outras regiões, aparecendo mesmo às vezes, na sua forma generalizada. Pode ser mole permitindo o sinal de *godet*, ou pelo contrário, tão duro, que o aspecto da pele se confunda com o da esclerodermia.

Parece ser independente do estado renal e cardíaco e dos níveis proteicos do sangue, e como existe por vezes, sobre o esterno, e na face dorsal dos dedos, onde as massas musculares são praticamente ausentes, admite-se, que ele não depende, de miosite subjacente.

O eritema pode apresentar todos os matizes. Queremos lembrar apenas o valor diagnóstico que tem a sua coloração lilás pálido na localização periorbitária. Predomina habitualmente na face e pescoço, estando quase sempre livres as palmas das mãos e as plantas dos pés.

Entre as muitas manifestações incaracterísticas gostaríamos de assinalar aqui, somente a possibilidade de calcificações sub-cutâneas e a possível expulsão desses depósitos cálcicos através da pele, dos quais voltaremos a falar adiante, a propósito da radiologia.

Falemos agora das *manifestações musculares*.

A debilidade dos músculos pode ser grande ou pequena, e embora qualquer músculo possa ser afectado, há uma certa tendência para o desenvolvimento de lesões bilaterais simétricas, e para o compromisso de grandes massas musculares, principalmente as das extremidades proximais dos membros (ombro e raiz da coxa).

Os músculos costumam estar mais rígidos pela manhã e melhorar com o exercício ligeiro, ainda que piorem quando o exercício se prolonga.

O grau de incapacidade física é muito variável estendendo-se desde uma simples marcha vacilante ou desordenada, até à impossi-

bilidade de conseguir manter erecta a cabeça, ou ainda, à invalidez total no leito, com a incapacidade total para a effectuação de qualquer movimento.

Quando os músculos estão muito comprometidos os reflexos tendinosos costumam desaparecer, e pode haver grande perda de peso (Notar contudo que esta perda de peso é às vezes mascarada pela coexistência de edema).

Os estudos dinamométricos que foram feitos em alguns casos, revelaram força muscular diminuída, em relação ao normal.

Posto isto, analisemos as *manifestações localizadas*, aos diferentes territórios.

Começemos pelo pulmão: Aqui, como aliás fizemos já a propósito das manifestações cutâneas, seremos muito breves. Na lição do Sr. Doutor Thomé Villar já praticamente tudo ficou dito. Lembramos apenas, que a infiltração dos diferentes músculos da laringe e brônquios, dos intercostais e do diafragma, contribui em grau maior ou menor conforme os casos, para os vários sintomas referidos ao aparelho respiratório.

A presença de lesões mucosas e musculares nas várias localizações do aparelho digestivo, é responsável por uma sintomatologia multiforme, onde, entre muitos outros sintomas se evidenciam, as dores, a disfagia, a sialorreia e a dificuldade de fonação.

Se bem que os doentes com dermatomiosite apresentem por vezes dispneia, cianose, edemas, taquicardia, a priori relacionados com o aparelho circulatório, não são estes sintomas muito de valorizar como dependentes de cardiopatia, visto que, por um lado podem ter a sua explicação, nas intensas lesões doutros aparelhos, e que por outro, só excepcionalmente se têm encontrado nas necrópsias destes doentes, lesões miocárdicas ou endocárdicas justificativas.

As *manifestações renais* são praticamente inexistentes.

Quanto às *articulações* estão indemnes. As queixas referidas pelos doentes a estes níveis, dependem fundamentalmente do ataque da doença às partes moles periarticulares — tendões, músculos e tecido subcutâneo.

A atrofia muscular e a fibrose residual da vizinhança articular, condicionam às vezes, como facilmente se compreende, aspectos morfológicos pseudoartrópicos.

Note-se ainda, que muito excepcionalmente têm sido encontradas lesões semelhantes às da artrite reumatóide.

Várias alterações oculares têm sido descritas na dermatomiosite; entre elas citamos as ptoses palpebrais, o estrabismo, a diplopia (esta muito raramente) e o exoftalmos.

Finalmente diremos ainda que estão apontadas várias alterações psíquicas, desde a simples confusão mental, à psicose e ao delírio; em alguns raros casos foram encontrados electroencefalogramas sugestivos, ao que parece, de processos focais, vindo a surgir mais tarde em alguns destes doentes, síndromas convulsivos e hemiplegias.

Exames complementares

São relativamente pequenas as *alterações laboratoriais* que se apresentam na dermatomiosite.

Assim apontam-se a anemia ligeira, a discreta leucocitose, a proteinémia levemente abaixada, mas sem grande alteração no cociente albumina-globulina.

Na electroforese, pequeno aumento das globulinas (o que até certo ponto pode ser utilizado no diagnóstico diferencial do lupus eritematoso disseminado, onde esta fracção globulínica é frequentemente mais elevada).

Os exames que se afastam mais da normalidade são a velocidade de sedimentação sanguínea e a creatinúria, que estão frequentemente muito elevadas.

No electrocardiograma aparecem várias pequenas alterações, nos diferentes acidentes, mas estas são difíceis de correlacionar devidamente com uma possível cardiopatia, pois a resistência eléctrica dos tecidos está quase sempre alterada pela existência das lesões cutâneas e musculares que referimos.

Acerca dos *achados radiológicos*¹, acentuamos que à radioscopia do tórax há hipomobilidade, como aliás seria de esperar dadas as infiltrações nos diferentes músculos respiratórios e no interstício pulmonar.

No tecido subcutâneo e nos planos das fâscias pode apreciar-se, principalmente nos casos crónicos, a presença de calcificações, mais ou menos intensas.

Pode ainda notar-se a invasão do tubo digestivo, aqui no geral menos evidente do que na esclerodermia, porém com aspecto seme-

¹ Na aula foram apresentadas radiografias.

lhante ao existente nesta última. São as seguintes, as alterações com mais frequência vistas: lume estreito, aspecto segmentado, perda da imagem mucosa típica e trânsito lento.

Diagnóstico

É de boa norma suspeitar de dermatomiosite em presença de artrite reumatóide atípica ou duma pseudo febre reumática resistente à terapêutica.

Mais ainda, se há debilidade muscular e dor no ombro e, se nos antecedentes existiu, um síndrome de Raynaud ou edema facial.

Usa-se muitas vezes, para o diagnóstico desta afecção, a biopsia muscular. São seus lugares de eleição o grande peitoral e os deltóides (pode haver dissociação entre manifestações objectivas e subjectivas, e vários casos há, de biopsias positivas em músculos aparentemente normais e sem sintomatologia).

A anatomia patológica das colagenoses já foi aqui detalhadamente referida; queremos lembrar apenas, que os achados histológicos nestes casos, tanto na pele, atrofia da epiderme, edema e infiltração perivascular do córion com linfócitos e células plasmáticas — como no músculo — degenerescência e alterações inflamatórias intersticiais — não são por si só específicas e patognomónicas; é bom acentuar devidamente, que o resultado positivo duma biopsia quer apenas dizer, que se confirma a impressão clínica de se tratar duma dermatomiosite, e, nada mais.

No *diagnóstico diferencial* deve-se considerar em primeiro lugar a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso disseminado e a esclerodermia generalizada e em segundo lugar um grupo heterogéneo de afecções, que vai da triquinose à doença de Addison, passando pela sarcoidose e distrofia muscular progressiva.

Prognóstico

Acredita-se que a doença é fatal na maioria dos casos.

Mais de 50 % dos doentes em fase aguda, morrem em semanas, sem terem sequer, uma única remissão.

As remissões podem surgir espontaneamente ou por influência terapêutica, inclusivé até, após a extirpação dum tumor maligno coexistente.

A respeito da coexistência deste último gostaríamos de acentuar que a incidência de neoplasia maligna, não só carcinomas, mas também sarcomas, D. Hodgkin, mieloma múltiplo, etc., é na estatística referida por Ann Arbor, em 1952, de 18 %, o que é demais para pura casualidade. Recentemente alguns outros autores, apontam ainda, percentagens mais elevadas.

Quanto à melhoria por vezes observada com a ablação tumoral, parece a *priori* que é muito significativa; porém, o estudo mais cuidadoso destes aparentes bons resultados, feito por alguns investigadores, não leva tão claramente às conclusões optimistas, geralmente citadas na literatura. Como dissemos atrás, o prognóstico é fechado. Com efeito, na revisão feita em 1956, por Talbott e Ferrandis, da sua casuística de mais de 20 casos, só 2 deles se encontravam em remissão, um sem terapêutica, outro fazendo corticóides; os restantes, ou tinham morrido ou mantinham a doença activa.

ESCLERODERMIA

Considerações gerais

A esclerodermia também não é uma doença rara, e presentemente, diagnostica-se muito mais do que outrora, provavelmente, porque se pensa também com mais frequência, na sua existência.

A este respeito queremos assinalar aqui, que, de acordo com a publicação de Germuth e Alexander de 1953, no Barnes Hospital, de 1930 a 1950, teriam entrado com esclerodermia, provavelmente apenas 1 doente por ano, mas que em contrapartida, só nos primeiros 9 meses de 1952, tinham sido admitidos 11 casos.

A maior frequência da doença parece existir entre os 40 e os 50 anos, embora haja também, como na dermatomiosite, casos infantis e em velhos.

Parece que as mulheres são mais susceptíveis do que os homens e que não existe qualquer incidência familiar.

A doença tem também sido descrita entre os negros, e há 6 casos referidos em indivíduos da raça amarela.

Quadro clínico

Os sintomas iniciais são frequentemente insidiosos — febre, mal-estar geral, artralgia, transtornos vasomotores principalmente nos membros superiores (mãos em particular) exteriorizando-se por intolerância ao frio e mudança de cor (cianose).

Este facto impressiona geralmente o doente e serve como referência do verdadeiro início da doença; porém, as alterações irreversíveis da pele, aquelas que levam o doente ao médico, só aparecem, meses ou anos mais tarde.

Acerca das lesões cutâneas, também pouco diremos aqui. Lembremos apenas, que no estádio mais precoce da evolução da doença, a pele se mostra branco-amarelada, tensa e com apagamento das pregas normais.

Numa segunda fase, o edema que condicionava os aspectos descritos, é substituído por fibrose, e a dureza da pele torna-se tal, que esta se belisca com dificuldade.

Mais tarde ainda surge a atrofia, e a pele torna-se então firmemente aderente à estrutura óssea, criando aspectos, alguns deles característicos, como a clássica face em caveira, de todos conhecida.

Nesta altura da evolução, é costume existir já, muitas vezes, a restrição dos movimentos da mandíbula, e por extensão do processo às membranas mucosas, existirem ectopias e retracções das gengivas, do freio da língua e da úvula, entre outras.

Ao nível do músculo, pode apreciar-se debilidade e atrofia, sendo frequente encontrar-se ao tacto um certo grau de induração.

No tecido subcutâneo, podem encontrar-se nódulos (principalmente no tronco e antebraços) e calcificações. Estes depósitos de cálcio predominam nos locais submetidos a pressão, e acredita-se geralmente, que a sua acumulação é secundária a alteração tissular local.

Em relação com os depósitos cálcicos, surgem muitas vezes úlceras, de pequena tendência cicatrizante, através das quais, por vezes, se dá a saída desses sais calcários sob a forma duma espécie de barro.

Outras localizações habituais da doença: parece não haver qualquer espécie de correlação, entre a intensidade dos sintomas pulmonares e os da pele. Citam-se casos, que durante um tempo mais ou menos longo cursaram como pneumopatias, tal era a pobreza das manifestações cutâneas.

Os sintomas pulmonares estão, como facilmente se depreende, na dependência das diferentes lesões cutâneas, musculares e do próprio interstício do pulmão.

O compromisso do coração pode conduzir à insuficiência cardíaca, mas esta é geralmente de aparecimento tardio.

Os sintomas digestivos — anorexia, náuseas, pirose, dores epigástricas, diarreia, obstipação, etc., tanto aparecem na forma aguda fulmi-

nante como na forma crónica, e não existe também aqui correlação obrigatória entre a intensidade das lesões cutâneas e as deste aparelho.

Há grande dificuldade de falar e mastigar por compromisso da língua e mais músculos da mastigação e da própria mucosa bucal.

Há disfagia, que é sintoma de relevo, e está na dependência da infiltração esofágica; (quando esta é baixa há probabilidade de regurgitação, com a possível esofagite e, por vezes, aparecimento de úlcera péptica).

No rim pode surgir, além da calcinose, a insuficiência renal tardia acompanhada ou não de hipertensão arterial.

O sistema endócrino com as suas diferentes localizações, pode condicionar, quando infiltrado aqui ou ali, sintomatologia proteiforme, variável conforme as glândulas que sejam afectadas pela doença e a intensidade das suas lesões.

Exames complementares

Muitos dos exames laboratoriais habitualmente feitos são normais. Entre os patológicos citamos:

— Velocidade de sedimentação elevada na fase aguda da doença;
— Inversão do cociente albumina-globulina mesmo que a dosagem total das proteínas seja normal;

— Frequente hipoglicemia devida ao que parece ao retardamento de absorção intestinal da glicose. Não obstante as calcificações muitas vezes extensas, presentes nestes doentes, os valores do cálcio, fósforo e fosfatases sanguíneas, são normais.

Quanto aos estudos feitos sobre o balanço do cálcio, os resultados são contraditórios segundo os resultados dos diferentes autores, neles interessados.

Os *achados radiográficos*¹ são muito importantes; com efeito eles abundam nas partes moles, desde que exista franca calcinose e são mais aparentes, como dissemos, nas zonas de pressão. De início só se encontram nas extremidades (onde são muito úteis, às vezes, para os ver, as projecções laterais). Mais tarde a sua localização estende-se centripetamente.

Nos dedos, além da calcificação pode ser notada ainda a atrofia óssea e a absorção, inclusivé total, das falanges terminais.

¹ Na aula foram apresentadas radiografias.

No tubo digestivo, a incidência de anomalias radiológicas é elevada também. Com efeito a velocidade de progressão do bário da faringe ao estômago está em muitos casos diminuída, chegando a demorar 20 e 30 minutos até que o esvaziamento esofágico se faça por completo.

Estes vários aspectos patológicos são mais evidentes ainda, se os exames radioscópicos se fazem, com o doente em decúbito.

Em alguns doentes com manifestações clínicas de obstrução intestinal, os exames radiográficos intestinais, revelaram dilatações intestinais, quer no intestino delgado quer no intestino grosso. Ao nível deste último, tem-se referido como peculiar, um aspecto assimétrico com haustração dum lado e diverticulose na parede oposta.

Duma maneira geral, aos grandes achados radiográficos correspondem sintomatologias clínicas do tubo digestivo, também acentuadas.

Na radiografia do tórax há muitas vezes fibrose intersticial e formação de quistos de vários tamanhos, na sequência de obstruções bronquiolares.

Outros possíveis achados são ainda, as imagens de pneumonia por aspiração, a calcinose pulmonar, o pneumotórax e o derrame pleural.

A sombra cardíaca pode estar aumentada com fracos batimentos à Radioscopia, o que, até certo ponto, faz lembrar o coração mixedematoso ou pericardítico.

No electrocardiograma são múltiplas as alterações que podem aparecer: extrassístoles, fibrilhação auricular e alterações da repolarização que nada de específico indicam, mas que servem para apreciar o grau da lesão miocárdica.

Há traçados electroencefalográficos anormais, mas não há uniformidade de interpretação dos autores.

Diagnóstico

É fácil na doença bem desenvolvida, mas geralmente difícil nos primeiros tempos.

A coincidência de osteoporose das falanges terminais com calcificação de tecidos moles em doentes com síndrome de Raynaud é muito sugestiva de esclerodermia.

O diagnóstico baseia-se nos dados clínicos, nos achados radiográficos dos ossos e vísceras referidos e também nos exames anátomo-patológicos de biopsias da pele, músculo, esófago e outros locais.

Prognóstico

Variável com a forma da doença e os cuidados que se lhe dedica.

Embora em última instância a doença seja fatal, a latitude da sua duração é muito grande, pois varia ao que parece, desde semanas na forma fulminante, a uma ou mais dezenas de anos, nos casos crônicos, muito lentamente progressivos.

Relação destas duas situações — Dermatomiosite e Esclerodermia — com as outras doenças do colagénio.

Do que se disse hoje, e aqui já foi dito em aulas anteriores, depreende-se facilmente, que as fronteiras entre as diferentes doenças do colagénio são muito pouco nítidas.

Ao percorrer a literatura, são igualmente muitos os casos de collagenoses que durante um tempo variável evoluíram de tal maneira, que pareciam outra doença.

Casos há de dermatomiosite, que durante meses ou mesmo anos cursaram como febres reumáticas atípicas.

Alguns outros ainda, são muito sugestivos de lupus ou de esclerodermia.

A semelhança em muitos casos entre esta última doença e a dermatomiosite é tal, que várias tentativas tem havido ao longo dos anos, de as considerar diferentes aspectos duma mesma doença, e alguns doentes têm até sido descritos, como casos mistos, de ambas as doenças.

Tratamento

Não há tratamento específico e a tendência destas doenças para apresentar remissões, mesmo espontâneas, torna difícil evidentemente a apreciação de qualquer possível melhoria, induzida por qualquer das muitas terapêuticas que têm sido experimentadas.

São normas geralmente úteis:

- Dieta equilibrada, de alto valor calórico, rica em proteínas;
- Evitar as infecções;

- Manter o doente sob uma persistente e inteligente psicoterapia;
- Fazer tratamentos por agentes físicos, de acordo com as diferentes espécies de lesões presentes (inclusivé até se necessário, medidas ortopédicas ou cirúrgicas).

Corticoterapia — Se bem que a razão dos benefícios desta terapêutica, não seja devidamente conhecida, o que é facto é que ela é actualmente, o tratamento mais eficaz, ainda que muitas vezes, uma recaída venha a seguir, a uma paragem terapêutica.

É costume, nestas afecções, usar os corticóides em doses bastante altas e por um tempo muito prolongado.

Acredita-se que as acções antipirética, estimulante do apetite e causadora de euforia, dos corticóides, têm certamente importância, mas talvez outras das suas acções menos referidas, como por exemplo, a interferência na formação de anticorpos, também sejam aqui de considerar.

A terapêutica cirúrgica dos depósitos cálcicos subcutâneos, não é geralmente de fazer.

Finalmente, na dermatomiosite, como já dissemos, vale sempre a pena tratar radicalmente a neoplasia acompanhante, desde que esta exista, e tal tratamento radical seja realizável.

ARTRITE REUMATÓIDE

Dr. Carlos Ribeiro *

GARROD cunhou o nome de Artrite Reumatóide para designar o grupo mais vasto e mais importante de todas as doenças reumáticas.

Na verdade o termo reumático é um *mare magnum* de imprecisão e de ignorância, que no entanto persiste, consagrado pelo uso e encorajado pelas frequentes imprecisões de diagnóstico.

Definição — Trata-se de uma doença inflamatória crónica do tecido conjuntivo que se manifesta por uma poliartrite não supurativa de etiologia desconhecida, com envolvimento do tecido conectivo de estruturas não articulares, que por apresentar como lesão básica a degenerescência fibrinóide do colagénio, foi desde Klemperer incluída adentro das denominadas Doenças do Colagénio.

Causas Desencadeantes

Intrinsecas	idade: 80 % dos 25 aos 50 anos
	sexo: 3 vezes mais frequente nas mulheres
	raça: em todas
	hereditariedade: evidência sugestiva
	tipo constitucional: não esclarecido
Factores	endócrinos
	metabólicos
	nutricionais
	psicológicos
	Apontados frequentemente e já discutidos noutras aulas
Extrinsecas	geografia: mais frequente nas zonas temperadas
	estação: é geralmente na Primavera que há o aparecimento ou agravamento das queixas
	infecções
	traumatismos
	factores psicológicos
	A sua importância já foi valorizada em aulas anteriores

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Clínica

Pródromos — 64 % de 302 *dossiers* de doentes com artrite reumatóide revistos por COPEMAN, apresentavam sintomatologia prodrômica pouco característica, precedendo de semanas ou meses a instalação do quadro articular. Mais vulgarmente encontrou:

Anorexia
Perda de peso
Fadiga acentuada
Taquicárdia
Torpor e formigueiro nas mãos e pés
Sudorese profusa
Rigidez muscular transitória
e no Sangue: ligeira anemia e moderado aumento da velocidade de sedimentação.

Com se vê nada de característico que nos facilite um diagnóstico precoce.

Formas de início

Precedida ou não de factores tidos como precipitantes (sobrecargas emocionais, infecções agudas, acidentes ou intervenções cirúrgicas) e com ou sem a sintomatologia prodrômica descrita, a doença inicia-se na maioria dos casos insidiosamente atingindo progressivamente várias articulações geralmente simétricas.

Casos há em que o quadro clínico, se instala abruptamente como trovoadas em céu claro, fazendo lembrar uma infecção aguda, com febre alta, sudorese profusa, prostração severa, *rashes* cutâneos, dores articulares e leucocitose.

Mais raramente o quadro clínico articular é passageiro, fugaz, fazendo lembrar febre reumática.

E ainda mais raramente a doença pode inicialmente ser monoarticular e pôr problemas difíceis de diagnóstico diferencial com artrite traumática, tuberculosa, etc.

Articulações mais frequentemente atacadas

As articulações mais frequentemente atacadas são por ordem de frequência as seguintes:

- 1 — Articulação interfalângica proximal
- 2 — Articulação metacarpo-falângica
- 3 — Articulações dos dedos do pé
- 4 — Articulações dos pulsos
- 5 — Articulações dos joelhos
- 6 — Articulações dos cotovelos
- 7 — Articulações dos tornozelos
- 8 — Articulações dos ombros
- 9 — Articulações sacro-íliacas
- 10 — Articulação têmporo-maxilar.

Quadro clínico

É clássico descreverem-se 3 fases com sintomatologia geral e articular distinta, filha das alterações anátomo-patológicas já enunciadas em aulas anteriores.

1.^a Fase

Articulações (Fig. 6 c)

As alterações anátomo-patológicas estão apenas confinadas à membrana sinovial e estruturas capsulares. O doente queixa-se então de dores, edema e rigidez de um certo número de articulações, de que as das mãos e pés são precocemente envolvidas no processo.

O edema das articulações interfalângicas proximais, produz os dedos fusiformes característicos da doença.

Remissões e exacerbações são características desta primeira fase e desde que não haja alterações anatómicas irreversíveis pode ficar apenas um embotamento residual dos movimentos.

As articulações inchadas podem estar quentes e as veias dilatadas são frequentemente visíveis através da pele.

Nas pequenas articulações dos dedos, a pele é muitas vezes de uma coloração cianótica escura.

Um sintoma fundamental desta fase é a *rigidez matinal* que pode diminuir com o rodar do dia.

Sintomas Gerais

Fadiga, anorexia, astenia, lassidão, sudorese das mãos e pés, acompanhada muitas vezes de frio e formigueiros.

Alguns doentes apresentam uma vermelhidão na região tenar e hipotenar. A diminuição do peso é frequente, mas principalmente as mulheres obesas e na menopausa podem continuar a ganhá-lo.

2.^a Fase

Articulações (Fig. 6 b)

As dores fixam-se nas articulações atingidas. Podem ser as pequenas articulações das mãos e pés, pulsos e tornozelos. Também podem ser atingidas outras, mas com menos frequência à medida que se aproximam da raiz do membro.

O envolvimento da coluna cervical não é raro, principalmente nos homens.

A invasão da cartilagem articular por tecido de granulação, a fibrose da membrana sinovial hipertrofiada, a contractura da cápsula articular, o envolvimento de tendões e suas bainhas, conduzem a um aumento da depreciação da função.

As alterações musculares são agora mais marcadas.

Esta fase dita exsudativa, é de larga duração, e a restituição completa da função já não é possível.

Sintomas Gerais

São agora mais marcados.

A febre é comum, a diminuição do peso acentua-se, a pele das extremidades aparece atrófica e brilhante e às vezes há bronzeamento da face e membros.

Encontram-se em 20 % dos casos e geralmente nas superfícies extensoras uns nódulos subcutâneos. O seu tamanho varia desde o de uma semente a 5 cm de diâmetro. Uma vez aparecidos persistem durante toda a doença.

3.^a Fase

Articulações (Fig. 6 c)

Seguindo-se à fase exsudativa, esta caracteriza-se por as partes moles se retraírem, fibrosarem, interessando o processo não só os tecidos articulares como os músculos e tendões que se atrofiam.

Anquilose parcial ou total pode aparecer, mas na sua falta as contracturas das estruturas capsulares podem dar origem a deformações severas das mãos, pés, pulsos, cotovelos, ombros e joelhos. Nas mãos a deformação é muito característica e pode ser resumida em duas palavras: «Ziguezague» e «Vendaval». O «Ziguezague» por produzir uma deformação em escada, no sentido antero-posterior, dos ossos da mão. O «Vendaval» inclina para o plano cubital os quatro últimos dedos como o vento faz a um grupo de árvores mais débeis separando-as do robusto polegar.

Nesta fase as dores são muito menores que na anterior.

Nas articulações em que se mantém algum grau de movimento as modificações degenerativas aparecem como consequência do seu uso.

Sintomas Gerais

Nesta fase os sinais de perturbação sistémica persistem.

Emaciação severa e profunda anemia é comum e a morte pode ocorrer após uma infecção intercorrente. Noutros casos os sinais de actividade podem gradualmente descer e o doente sobreviver muitos anos prostrado na cama num estado de desesperada impossibilidade para a vida de relação.

Curso

Em presença de um caso de Artrite Reumatóide é difícil prever qual será o seu curso se contínuo, se com surtos.

Na maioria dos casos, contudo, a doença cursa insidiosamente, progressiva embora, mas entrecortada de exacerbações e remissões sintomáticas.

Nas fases iniciais as remissões são prolongadas e relativamente completas, para nas fases finais serem cada vez mais incompletas e de

menor duração, tornando-se praticamente o curso em contínuo. O grau de destruição articular e atrofia muscular depende do tempo em que a doença está activa.

Podemos encontrar em cada doente predomínio na duração de uma das três fases descritas a que Marañon chama, poliálgica, exsudativa e fibrosa, predomínio esse a que liga factores individuais, constitucionais e familiares.

Noutros casos a doença progride sem remissões, continuamente, começando as mais das vezes fulminantemente e transformando rapidamente o doente num inválido.

A enfermidade se inicialmente é monoarticular, não é raro que o diagnóstico só se faça quando aparecem outras articulações atingidas com os sinais clássicos.

O período de hesitação pode durar muitos meses.

Queremos chamar a vossa atenção para um curso particular da artrite reumatóide referente a um quadro descrito por Herich a que se chamou *reumatismo palindrómico*.

Este síndrome é caracterizado por ataques bruscos de dor e edema articular de duração de algumas horas ou dias afectando várias articulações e *com recuperação completa da função*.

Os ataques variam de frequência mas podem ser diários.

São acompanhados de perda de peso e febre e está descrita por vezes a presença de nódulos subcutâneos.

Se estes doentes forem seguidos durante algum tempo constata-se que se desenvolvem modificações de tipo reumatóide. Por isso a maior parte dos autores considera este síndrome como um reumatóide atípico.

O envolvimento de estruturas não articulares não é raro no decurso da doença. Infiltração focal em músculos e nervos tem sido descrita. Lesões do coração indistinguíveis das encontradas na febre reumática têm sido vistas por muitos observadores, mas sinais clínicos de doença de coração durante a vida são relativamente raros na artrite reumatóide. Pleurisia e pericardite podem ocasionalmente aparecer especialmente em casos agudos febris. As lesões pulmonares já foram descritas pelo Dr. Thomé Villar. Lesões inflamatórias dos olhos (conjuntivites, iridociclites) são relativamente frequentes.

Psoríase e artrite reumatóide estão muitas vezes associadas.

Na mulher é conhecido o facto da melhora espontânea durante a gravidez.

Um doente com artrite reumatóide vem geralmente a ser vítima não desta doença mas de uma infecção intercorrente.

Nos últimos tempos tem sido descrita arterite necrosante como episódio final no decurso de uma artrite reumatóide. Há que pensar nessa eventualidade num doente que passa a apresentar neurites periféricas motora e sensorial, úlcera de perna e gangrena digital. Esta conversão tem sido atribuída à terapêutica corticóide.

Descreve-se também conversão de artrite reumatóide em lupus eritematoso disseminado. Atribuía-se à crisoterapia.

Quadro radiológico da artrite reumatóide

No início da doença (fig. 1) as radiografias podem não mostrar qualquer alteração.

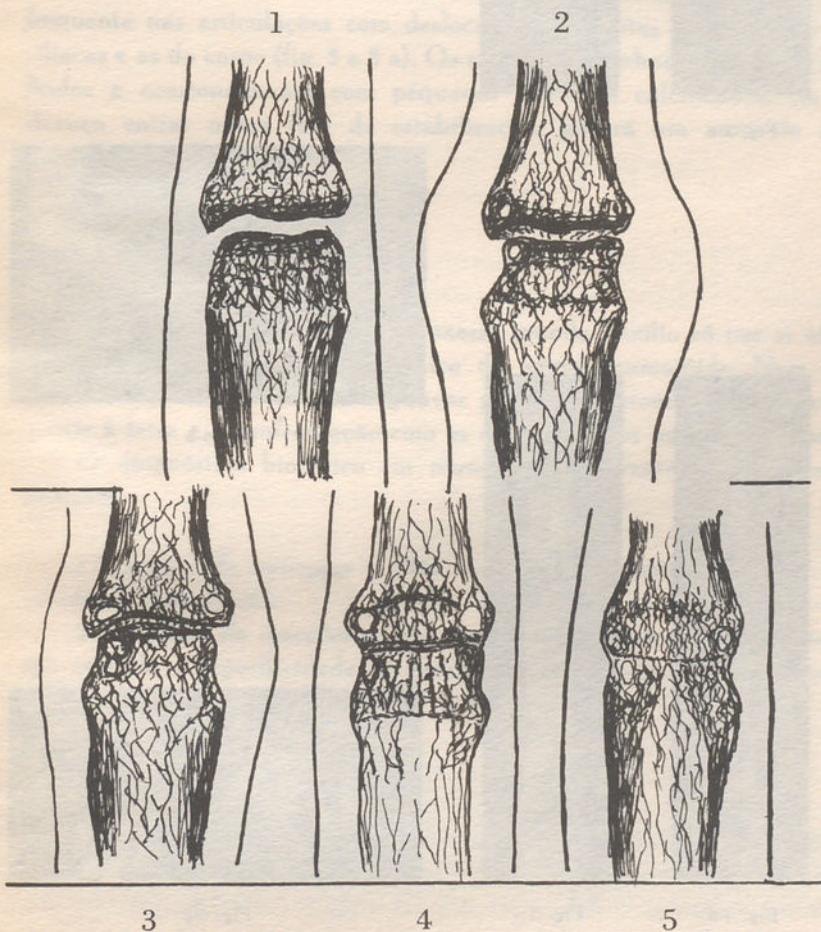




Fig. 2-a



Fig. 3-a



Fig. 6-a



Fig. 4-a



Fig. 5-a



Fig. 6-b



Fig. 6-c

O primeiro sinal radiológico é constituído usualmente por um edema das partes moles periarticulares (fig. 2 e 2 a) (dedo fusiforme).

Há em seguida uma descalcificação generalizada do esqueleto mais pronunciada habitualmente nas extremidades ósseas.

Começa a notar-se o aparecimento de erosões corticais com buracos (quistos) ao longo da superfície articular (fig. 3 e 3 a) e um estreitamento da interlinha articular por adelgaçamento da cartilagem.

A superfície articular aparece irregular e pode ser destruída. Isto pode ser seguido nalguns casos de subluxações e deslocamentos. Há completa obliteração do espaço articular com diminuição do edema das partes moles periarticulares (fig. 4 e 4 a).

Posteriormente surge fibrosé ou anquilose óssea resultante da continuidade das trabéculas dos ossos adjacentes. A anquilose é mais frequente nas articulações com deslocações diminutas como as sacro-ilíacas e as do corpo (fig. 5 e 5 a). Os músculos vizinhos aparecem atrofiados e ocasionalmente com pequenos depósitos calcificados. Se a doença entrar numa fase de estabilização, haverá um aumento da densidade óssea.

Quadro laboratorial

O laboratório embora nos trouxesse grande auxílio só por si não resolve os problemas de diagnóstico da artrite reumatóide. Nem os resultados positivos, nem os negativos podem ser tomados sistematicamente à letra e a confrontação com os dados clínicos impõe-se sempre.

O diagnóstico biológico em reumatologia apresenta-se sob dois aspectos:

1.º grupo de reacções — Não específicas permite descóbrir e estudar a inflamação.

2.º — grupo de reacções — São testes imunológicos ou tidos como tal, visando a especificidade do processo e esforçando-se por precisar a causa da doença.

I — Diagnóstico de inflamação

O grupo de reacções que vamos enumerar permitem distinguir as artrites das artroses mas não autorizam a separação das grandes afecções inflamatórias reumáticas, tais como: febre reumática, artrite

reumatóide, espondilartrite anquilosante, gota evolutiva, lupus eritematoso disseminado e outras doenças do colagénio.

Por outro lado a inflamação em reumatologia não se distingue da inflamação em geral. Podemos com estes métodos medir o grau inflamatório, seguir a sua evolução mas não determinar a sua etiologia.

As modificações biológicas características da inflamação localizam-se principalmente no equilíbrio protídico do plasma. Produz-se uma despolimerização dos mucopolissacáridos e das glicoproteínas dos tecidos que passando ao sangue modificam a taxa das proteínas séricas.

Reacções que permitem estudar a inflamação

1 — *Velocidade de sedimentação* ↑

Depende { *Factor globular* ↓
Taxa de fibrinogénio ↑
Globulinas particularmente α_2 ↑

Não é específica, mas constitui um índice óptimo de actividade. Apesar da desapareição de manifestações clínicas, a velocidade de sedimentação continua acelerada enquanto houver a inflamação do tecido conjuntivo.

2 — *Fibrinemia* ↑ (+ de 500 mg %)

O seu aumento reflecte a brutalidade, a difusão e intensidade do processo inflamatório. Clássicamente aumentada na febre reumática aparece também elevada na artrite reumatóide principalmente nas formas córtico-dependentes criadas pelo uso intensivo e prolongado de corticóides.

3 — *Índice das haptoglobinas* ↑

A taxa das haptoglobinas que são glicoproteínas α_2 é geralmente vizinha de 1,5 e eleva-se na artrite reumatóide a 2, a 3 ou mais. Método delicado e sem interesse prático.

4 — *Reacção de Vernes à Resorcina* ↑

A floculação do soro sob a influência da resorcina medida ao fotómetro ultrapassa a taxa habitual de 15 e apresenta valores acima de 50. Técnica difícil.

5 — Glicoproteínas plasmáticas

Os métodos de Shetlar e de Winzler e a reacção de Donaggio não saíram do campo experimental.

Representam os produtos de degradação dos polissacáridos do tecido conjuntivo, localizados sobretudo nas fracções α_2 e em grau menor na fracção γ das proteínas plasmáticas.

6 — Reacções de floculação para os metais pesados

a) Reacção de Gros (bicloreto de mercúrio) $\left\{ \begin{array}{l} \alpha_2 \quad \gamma \quad \uparrow \\ \text{Alb.} \quad \downarrow \end{array} \right.$

b) Teste de Wunderly (sulfato de cádmio) $\left\{ \begin{array}{l} \text{o mesmo que} \\ \text{o precedente} \end{array} \right.$

c) Reacção de Kunkel (sulfato de zinco) $\left\{ \begin{array}{l} \gamma \quad \uparrow \\ \beta \quad \uparrow \end{array} \right.$

d) Reacção de Weltman (cloreto de cálcio)

banda estreitada — $\alpha \quad \uparrow \quad \beta \quad \uparrow$
banda alargada — $\gamma \quad \uparrow$

Os compostos que formam certos sais metálicos com as proteínas do plasma têm uma solubilidade diferente segundo o valor das diversas fracções proteicas, como indicamos acima.

São reacções empíricas, não específicas, caracterizadas por uma floculação que depende infelizmente da variação de vários factores. Podemos assim investigar o aumento de certas globulinas.

Na artrite reumatóide cada uma destas reacções tomadas isoladamente tem pouco valor, mas em conjunto valem como uma electroforese.

7 — Proteína C reactiva

Positiva em 85 % dos doentes com sinais clínicos inflamatórios.

8 — Electroforese

Proteinograma — Alb.	↓	α_1	↑	α_2	↑	} A. R. Antiga γ ↑
Glucidograma —		α_1	↑	α_2	↑	
Lipidograma						

As anomalias electroforéticas não são específicas, variando com a acuidade e antiguidade da inflamação sendo impossível estabelecer uma fórmula electroforética patognomónica da artrite reumatóide.

Há autores que insistem no maior interesse do glucidograma.

9 — Hemograma

Anemia hipocrômica

Leucócitos	{	casos agudos	↑
		casos crónicos	→

Conclusão

Destes testes não específicos da inflamação a velocidade de sedimentação é no estudo da artrite reumatóide o mais simples e o mais precioso método, não só sob o ponto de vista de diagnóstico como da avaliação da eficácia do tratamento.

II — Testes imunológicos

São novos métodos biológicos tidos como específicos que permitem dar ao estudo das doenças reumáticas uma orientação etiológica mais precisa.

1 — Título de antiestreptolisinas O — Negativo na artrite reumatóide.

2 — Pesquisa do fenómeno L. E. — Positiva no lupus eritematoso, sistematizado, por vezes, também, na artrite reumatóide.

3 — Pesquisa do factor reumatoide:

a) Reacção de Waaler Rose

b) Teste do latex

c) Teste da bentonite

Estes testes são positivos em 85 % de artrite reumatóide e em 30 % de lupus eritematoso sistematizado.

d) Imuno-electroforese Grabar

e) Ultra-centrifugação

Métodos esperançosos em pleno desenvolvimento.

Quadros clínicos particulares comportando um componente de artrite reumatóide

Síndrome de Caplan

Um tipo de pneumoconiose que é razoavelmente característico e pode ser separado radiològicamente, tem sido descrito por Caplan em mineiros com artrite reumatóide.

Síndrome de Syögren

Têm sido descritas associadas a artrite reumatóide lesões básicas localizadas nas glândulas lacrimais e salivares.

São caracterizadas por hiperplasia obliterativa dos pequenos ductus destas glândulas e maciça infiltração linfocitária do parênquima.

Há, como consequência, deficiente produção de lágrimas e saliva e alterações consecutivas na córnea, conjuntiva e faringe.

Síndrome de Felty

Artrite reumatóide + hiperesplenismo + leucopénia e às vezes + anemia e + trombocitopénia.

Descreve-se habitualmente nas fases adiantadas do processo reumatóide mas últimamente tem sido chamada a atenção para casos precoces.

A esplenectomia resolve as anomalias hemáticas mas não o quadro da artrite.

Síndrome de Reiter

Triade sintomática

Artrite (geralmente assimétrica)

Conjuntivite

Uretrite.

Há alta incidência de lesões mucocutâneas.

Os testes do factor reumatóide são geralmente *negativos*.

Artrite reumatóide juvenil ou doença de Still

Tem como maior diferença clínica a possibilidade de interferência da doença com a ossificação. Uma inflamação na proximidade dos centros de ossificação pode favorecer o seu encerramento prematuro. Consequentemente há braquidactilia.

Espondilite reumatóide anquilosante ou doença de Strumpel-Marie

É uma doença inflamatória e usualmente progressiva das articulações da coluna e que se manifesta por rigidez e dores variáveis. Começa geralmente nas articulações sacro-ilíacas e atinge quase exclusivamente os homens. Se é uma expressão de artrite reumatóide que envolve predominantemente a coluna ou é uma doença à parte, ainda hoje não há acordo na literatura.

O diagnóstico é fornecido por progressiva limitação dos movimentos da coluna, com espasmo muscular para-vertebral persistente, rectificação da coluna lombar e cifose dorso lombar com atrofia dos músculos lombares. As radiografias mostram o aspecto de coluna de «bambu» muito característico.

O factor reumatóide geralmente não está presente no soro e em 18 a 25 % dos casos há lesões articulares periféricas.

Diagnóstico

Sinais mais importantes para o diagnóstico da artrite reumatóide.

- 1 — Poliartrite simétrica de curso progressivo e lento.
- 2 — Dedos fusiformes no início da doença.
- 3 — Rigidez matinal articular no início da doença.
- 4 — Desenvolvimento de deformações articulares dos dedos da mão com desvio cubital.
- 5 — Nódulos subcutâneos típicos.
- 6 — Teste positivo para o factor reumatóide.

Diagnóstico diferencial

Cada caso tem de ser considerado de per si e o diagnóstico diferencial com outras entidades clínicas depende do curso da artrite reumatóide considerada.

Assim:

I — *Curso crónico ou subagudo em fase não deformante*

Considerar:

- a) L. E. D.
- b) Art. gotosa
- c) Art. tuberculosa
- d) Art. degenerativa
- e) Sarcoidose

II — *Curso crónico em fase deformante*

Todas as anteriores menos c).

III — *Forma aguda inicial*

- a) Febre reumática
- b) Gota aguda
- c) Art. piogénica
- d) Leucemia
- e) Reacção a proteínas estranhas

IV—*Forma monoarticular*

- a) Art. tuberculosa
- b) Art. traumática
- c) Gota

Alguns comentários a este quadro:

I

a) A diferença a favor de L. E. dependerá da concomitância de sinais viscerais e das lesões características da pele.

Não haverá grande dúvida se existir lesão em borboleta da face ou se a poliartrite for acompanhada de sinais de nefrite, miocardite, derrame pleural, ou pericardite.

Com fenómeno L. E. presente e leucopenia e com testes para o factor reumatóide negativos, o lupus será o diagnóstico a pôr.

b) A gota aparece em 98 % em homens, atinge o dedo grande do pé quase sempre e tem longos períodos assintomáticos durante a sua evolução.

A história familiar de gota e um doseamento do ácido úrico pode ajudar a destrinçar os dois quadros.

c) Raramente são atingidas várias articulações.

Reacções do factor reumatóide negativo.

A cultura do líquido sinovial dá aparecimento de colónias de bacilos de Koch.

Há um agravamento da sintomatologia com a terapêutica corticóide.

d) O diagnóstico diferencial com artropatia degenerativa não é geralmente difícil. A presença de sinais inflamatórios indica artrite reumatóide embora nem sempre assim seja.

A artropatia degenerativa está localizada numa ou em duas articulações enquanto que a artrite reumatóide em múltiplas. Nas mãos a afecção na articulação interfalângica proximal fala a favor de artrite reumatóide e na distal de artrose. A serologia pode ajudar a destrinçar.

e) É rara a confusão. Outras manifestações da doença como lesões na pele e nos pulmões levam ao diagnóstico confirmado pela biópsia e pelo teste positivo de Kwein.

II

A artrite gotosa pode assemelhar-se a artrite reumatóide com desvio cubital dos dedos e deformações marcadas. Com tofos gotosos, clinicamente ainda se podem assemelhar mais estas duas doenças.

Destriça laboratorial e clínica como anteriormente.

III

a) Febre reumática — De início e na fase aguda é difícil distingui-las. Mais tarde as manifestações articulares, laboratoriais e reacções terapêuticas são diferentes. Cuidado com o síndrome de Jacoud: insuficiência aórtica reumática que cursa com alterações articulares do tipo de artrite reumatóide.

b) Gota aguda

Inflamação mais vigorosa na gota.

Resposta favorável da gota à colchicina. O doseamento do ácido úrico no sangue pode ajudar a destriça.

c) Só põe dúvidas um ou dois dias.

Localização numa ou em duas articulações.

Culturas com isolamento do germe. Cede aos antibióticos.

d) Leucemia — Especialmente em crianças pode ocasionar dores articulares. O exame do sangue e o curso da doença resolve facilmente o problema.

e) A poliartrite que se segue à injeção de soro, penicilina, etc., pode distinguir-se da artrite reumatóide se for acompanhada de urticária. Se esta estiver ausente, pode ser difícil o diagnóstico diferencial até porque o teste terapêutico com corticóides e salicilatos é positivo nas duas doenças.

IV

a) Distinção mais difícil mas seguindo as mesmas etapas que em I — c).

b) História de traumatismo. Serologia negativa.

c) Idêntico aos diagnósticos diferenciais anteriores.

Prognóstico

Geralmente exagera-se a gravidade do prognóstico da artrite reumatóide pelo aspecto dramático do doente, seriamente incapacitado.

Na realidade os casos leves podem curar espontaneamente e nos de muita duração há remissões largas durante as quais parece parar a doença. Além disso, com um tratamento adequado, podemos minorar ou evitar completamente as consequências mais graves na maioria dos casos.

É difícil profetizar a gravidade da marcha da doença mas há dois índices que nos fazem pensar numa evolução grave.

1 — Aparecimento de inchaço articular típico simétrico.

2 — A presença de factor reumatóide com títulos altos.

ARTERITE TEMPORAL, PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA E OUTRAS ANGIOPATIAS RARAS

*Dr. Nogueira da Costa **

Hoje vamos falar de algumas arterites relativamente raras que se incluem nas doenças do colagénio.

Poder-se-á pôr em dúvida o interesse do seu estudo, quando o tempo escasseia para a apresentação de afecções mais frequentes?

Contudo, a raridade é, em grande parte, função da nossa ignorância. A sua frequência aumenta desde que nós as procuremos, e para tal é necessário ter o quadro clínico em mente.

Mesmo que a afecção seja bastante rara pode ter um enorme interesse como ponto de passagem para outras entidades e, inclusivamente, esclarecer a patogenia dessas entidades vizinhas.

Há quem duvide da vantagem de isolar mais algumas entidades no conjunto das doenças do colagénio, pois não sabemos se serão completamente separáveis das principais colagenoses já conhecidas.

Não são, na realidade, destacáveis. Inclusivamente as afecções que vamos descrever são, para alguns, consideradas como variantes da panarterite ou periarterite nodosa.

Mas se, como já se demonstrou, as bases histopatológicas são discutíveis, a etiologia obscura, a patogenia em discussão, os frutos que se têm obtido destes trabalhos são inúmeros, e de todas estas dúvidas e debates sobressai o interesse da sua identificação pelo quadro clínico clássico.

Pode contudo argumentar-se que o quadro clínico clássico corresponde a uma minoria, e que há formas de transição que o esbatem

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

para, todos os lados. Mas não vamos pretender ter um conhecimento prático das situações clínicas que temos de diagnosticar e tratar, considerando apenas o substracto comum e agitado da etiopatogenia das colagenoses.

Se foi o seu estudo que condicionou, e condiciona progressos importantíssimos, são os quadros clínicos clássicos, mesmo não abrangendo a maioria das situações, que nos orientam na clínica, como os accidentes mais importantes da paisagem numa viagem feita através de nevoeiro.

Já viram nos esquemas de Vaughan apresentados pelo Professor Arsénio Cordeiro para a doença do soro e artrite reumatóide que uma das feições anátomo-patológicas comuns é a vascularite, também importante em muitas outras colagenoses.

Algumas dessas vascularites são consideradas variantes raras da periarterite nodosa, e, assim, Shulman e McGehee Harvey agrupam num quadro 18 possíveis variantes da poliarterite (periarterite nodosa) em que englobam numerosas afecções. Diga-se desde já que é muito discutível considerá-las todas como variantes da P. N.

Possíveis variantes da poliarterite segundo Shulman e McGehee Harvey (em Hollander — Arthritis, 1960).

- 1 — Angeíte de hipersensibilidade
- 2 — Arterite granulomatosa alérgica
- 3 — Arterite da doença do soro
- 4 — Arterite reumática
- 5 — Poliarterite com compromisso pulmonar
- 6 — Granulomatose de Wegener
- 7 — Granuloma da linha média
- 8 — Vasculite reumatóide
- 9 — Arterite provocada pelos corticóides
- 10 — Arterite craniana
- 11 — Síndroma do arco aórtico
- 12 — Arterite pós-ressecção da coarctação
- 13 — Lesões arteriais da hipertensão
- 14 — Doença de Buerger
- 15 — Crioglobulinemia
- 16 — Púrpura trombótica trombocitopénica
- 17 — Lesão arterítica isolada
- 18 — Arterite secundária, por exemplo: influenza

Este agrupamento é bastante heterogéneo e apenas algumas correspondem a entidades clínicas. Vamos descrever o quadro clínico de algumas.

Começemos pelo *Púrpura trombótica trombocitopénica*.

O caso inicial deve-se a Moschowitz (1925) e tratava-se de uma jovem de 16 anos que começou com falta de força nos membros e dor ao mobilizar os cotovelos e pulsos, o que se acompanhou de palidez e anemia. Em seguida apareceu com temperaturas elevadas, hemiparesia, edema pulmonar, e entrou em coma, falecendo ao fim de 17 dias de internamento.

A necropsia mostrou numerosas lesões «semelhantes a trombos» nas arteríolas e capilares, muito espalhadas por todo o organismo, mas em maior número no coração e rins.

Moschowitz pensou que a morte teria resultado de «um veneno poderoso que tivesse simultaneamente propriedades aglutinantes e hemolíticas».

Este caso inicial apresenta as feições fundamentais da doença e aquele autor apresentou-a como «Anemia pleiocrómica febril aguda com trombose aguda das arteríolas terminais e capilares».

Teve depois várias designações das quais a mais divulgada é a que mencionámos ao princípio.

Trata-se provavelmente de um processo vascular com lesões várias da parede e secundariamente formação de trombose e aneurismas.

O quadro clínico pode resumir-se nos 5 pontos seguintes:

1 — *Doença febril aguda*.

Trata-se de uma doença febril aguda, mas a febre é raramente precoce.

Inicialmente predominam sintomas gerais variados como mal-estar, astenia, anorexia, dores articulares, dores abdominais, urticária, etc.

2 — *Anemia hemolítica*

Traduz-se clinicamente por subicterícia ou raramente icterícia, ou então predomina a anemia, em geral intensa. A anemia tem as características próprias das hemolíticas: aumento da bilirrubina tardia, reticulocitose intensa, presença de normoblastos no sangue periférico, etc.

Pode haver reacção leucemóide.

3 — *Púrpura trombocitopénica*

A púrpura manifesta-se por petéquias equimoses, hematúrias, epistaxis, etc., e as plaquetas estão muito diminuídas.

Pensa-se que os trombos vasculares de tipo especial que já Moschowitz mencionara sejam trombos plaquetários, e a baixa de plaquetas devida a um consumo exagerado e não a uma produção defeituosa. Com efeito, a medula óssea é em regra hiper-reactiva, tudo levando a crer que a plaquetogénese seja normal.

4 — *Perturbações neurológicas*

São variadas, em focos, muitas vezes transitórias mas podendo levar ao coma.

5 — *Mau prognóstico*

A maioria dos casos evoluem para a morte num prazo que não excede as 8 semanas.

Porém descrevem-se recentemente remissões prolongadas em doentes que tomaram grandes doses de corticóides. Nalguns casos tem-se associado a esplenectomia.

Temos pois uma doença do colagénio em que os clínicos devem pensar em presença de um quadro clínico obscuro (Finestone). Pode coexistir com o Lupus Eritematoso.

Voltando à lista já apresentada vemos que a doença de Buerger também lá está incluída, conjuntamente com outras arterites.

A *doença de Winiwarter-Buerger ou Tromboangeíte obliterante* é uma endarterite obliterante em que as veias também podem estar atingidas (é uma das causas de tromboflebitis migratórias).

Não entraremos na sua descrição pormenorizada, pois é um assunto mais do foro dos cirurgiões vasculares.

Estão sobretudo atingidos os vasos dos membros, se bem que possam estar comprometidos os viscerais. É uma das afecções que se consideram no diagnóstico diferencial das isquemias periféricas.

Doença ou síndrome de Takayashu. Este síndrome tem tido várias designações, mas a mais conhecida é a que corresponde ao nome do oftalmologista japonês (Takayashu) que a descreveu em

1908, numa doente em que, além de certas alterações oculares, não havia pulsos radiais palpáveis.

As perturbações oculares, sabe-se agora, correspondem a alterações de irrigação ocular, pois há obliteração dos vários ramos arteriais que saem da crossa da aorta (tronco braquiocéfálico, carótida esquerda, subclávia esquerda), e a irrigação ocular depende da carótida interna.

Daí também a designação de síndrome do arco aórtico.

Já há vários casos descritos entre nós (por Celestino da Costa e Mendes Fagundes e Frederico Madeira, Rocha da Silva, G. Amora e Cortez Pimentel).

Atribuem-se-lhe várias etiologias:

- Aortite luética
- Aterosclerose
- Aneurisma dissecante
- Traumatismo torácico
- Doença de Horton?
- Causa desconhecida

Porém, resta um grupo sem etiologia evidente, predominando em mulheres novas, e que talvez se possa designar por doença (e não síndrome) de Takayashu.

A sua histopatologia leva a integrá-la nas doenças do colagénio, mas as lesões não se limitam ao arco aórtico, (como recentemente demonstrou Cortez Pimentel), mas estendem-se a todo o organismo, podendo abranger as próprias arteríolas viscerais.

A sintomatologia depende dos troncos arteriais mais comprometidos, havendo síndromas incompletos.

Há muitos sintomas neurológicos dependentes da isquemia cerebral, mais ou menos compensada. Quando o quadro é completo os pulsos radiais não são palpáveis, nem a tensão arterial é mensurável nos membros superiores, ao contrário do que sucede nos inferiores, e daí a designação de coarctação invertida.

Há sinais laboratoriais de infecção (velocidade de sedimentação elevada com ou sem leucocitose). É frequente a febre.

Finalmente vamos fazer algumas considerações acerca da *Arterite Temporal*.

A primeira descrição conhecida é a de Ali Ibn Isa, médico que viveu em Bagdad à roda do ano 1000 (citado por Hollenhorst e

Wegener) e aquele clínico menciona, referindo-se às cefaleias, uma inflamação catarral aguda, com calor e inflamação nos músculos temporais, podendo terminar em perda de visão.

Temos pois cefaleia, sinais inflamatórios ao nível da região temporal e perturbação de visão.

Em 1890 Hutchinson relatou o caso de um indivíduo octogenário (pai de um funcionário hospitalar) que era completamente calvo e apareceu com «red painfull streaks on his head which prevented him from wearing his hat. The read streaks were inflamed temporal arteries, the branches of which could be traced and almost meet in the midline. At first feeble pulsation could be detected in the arteries, but later these become pulseless, lost their reduces and were left as impervious cords».

Está bem em evidência a alteração inflamatória das temporais superficiais que evoluem para cordões fibrosos e não pulsáteis.

Em 1931, na clínica Mayo, Horton, Magath e Brow individualizam a doença e difundem o seu conhecimento.

Em 1941, Gilmour demonstrou que artérias noutros territórios do organismo podiam ser atingidas.

Mais recentemente Paulley (1956) identificou-a com um síndrome descrito por Bagratuni (1953) constituído por dor e rigidez em vários músculos dos membros e região lombar e designado por «doença reumatóide anartrítica».

Histopatologicamente é uma arterite subaguda; em tempos considerou-se decisiva a presença de células gigantes na média (donde o nome de arterite de células gigantes) mas hoje sabe-se que não são patognomónicas. O que é mais característico é a localização das principais lesões no terço interno da média e íntima.

Interessa, pois, precisar o quadro clássico.

A doença atinge pessoas idosas de ambos os sexos. Depois de uns pródromos infecciosos com febrículas e mal-estar, instalam-se cefaleias.

Antes de se caracterizarem melhor podem levar a confusão com outro tipo de cefaleias de várias naturezas, e daí apresentarem-se com variadíssimos diagnósticos: enxaqueca, nevralgia do trigémio, tumor cerebral, etc.

A cefaleia é muito intensa, mais frequentemente localizada à região temporal onde se podem encontrar uns nódulos muito dolorosos, no trajecto da temporal superficial, com ou sem sinais inflamatórios.

Outros vasos podem ser atingidos, quer cranianos quer extracranianos.

Pode levar a acidentes vasculares cerebrais, a oclusão das coronárias, ser causa de aneurisma dissecante da aorta, ou, até, atingir artérias viscerais e periféricas.

Contudo, na ausência de compromisso da temporal superficial, será difícil pôr o diagnóstico clínico.

Mais tarde ou mais cedo instalam-se perturbações visuais que, só por si dão uma gravidade enorme ao quadro clínico, pois podem evoluir para a cegueira (uni ou bilateral) e quando se instala é em geral irreversível.

A baixa de visão depende da extensão do processo à central da retina ou às ciliares posteriores, e por isso pode ou não haver alterações precoces detectáveis na fundoscopia.

A motilidade ocular também está frequentemente comprometida originando diplopia.

Este sintoma instala-se bruscamente e muitas vezes varia de uns dias para os outros conforme os músculos atingidos.

Há alguns quadros mais raros que podem ser causados por esta arterite, tais como, entre outros:

— Trismo (quando há lesões do ramo da carótida externa que se dirige para a articulação têmporo-maxilar).

— Surdez brusca e dor, com ou sem vertigem

— Síndrome meníngeo.

— Psicoses várias.

É, porém, o compromisso dos vasos cranianos, em especial dos temporais, que lhe dá a sua individualidade clínica, tanto mais que, quando estes estão atingidos, há forte probabilidade de se instalarem, mais cedo ou mais tarde perturbações da visão que podem chegar à amaurose uni ou bilateral (numa percentagem de 25 % ou até superior).

Hoje em dia podemos lançar mão de uma terapêutica bastante eficaz: os corticóides. Com estes conseguem-se boas remissões (a não ser que a amaurose já esteja plenamente estabelecida).

Dada a natureza dos sintomas oculares e a possibilidade de se instalarem bruscamente, conclui-se da necessidade de se instituir aquela terapêutica com urgência logo que se suspeite do diagnóstico.

Para terminar reunimos num quadro as quatro doenças apresentadas com as suas principais características clínicas.

Autor	Designação	Idade e sexo	Vasos mais atingidos
Moschowitz	Púrpura trombótica trombopenica	Jovens sexo feminino	Pequeno calibre arteriolas e capilares difusamente
Takayashu	Doença sem pulso	Mulheres jovens	Crossa da aorta e seus ramos
Buerger	Tromboangeíte obliterante	Adultos jovens e de meia idade sexo masculino	Vasos dos membros em especial inferiores
Horton	Artrite temporal	Idosos	Vasos cranianos



Acta	Deputado	Partido	Nota
Marcelo	Francisco de Sá	PSD	Partido da Democracia Cristã
Vitorino	António de Sá	PSD	Partido da Democracia Cristã
Luís	António de Sá	PSD	Partido da Democracia Cristã
António	António de Sá	PSD	Partido da Democracia Cristã

COMPOSTO E IMPRESSO NA
 AV. JOÃO CRISÓSTOMO, 44-B
 TIP. L. HENRY GRIS, LDA.
 LISBOA

8.500 EX. - JANEIRO DE 1963

