

Granulomatose de Wegener: importância do diagnóstico precoce. Relato de caso*

Wegener's granulomatosis: importance of early diagnosis. Case report

Steven Kitzberger Jaeger dos Santos¹, Ademir da Silva Raupp², Antônio Alexandre Pinheiro de Carvalho³, Tiago Spiazzi Bottega³, Marcelo Rogelin⁴, Daniel Di Pietro⁵

* Recebido Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes, São José, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite necrosante e granulomatosa de origem idiopática, que acomete pequenas e médias artérias das vias respiratórias altas e baixas e rins. Tem prevalência estimada em 3:100.000 habitantes, não apresenta predomínio por sexo e tem pico de incidência entre a quarta e quinta décadas de vida. O objetivo desse estudo foi relatar e discutir um caso dessa rara doença, reforçando a importância de um diagnóstico precoce, a fim de instituir a terapêutica adequada e proporcionar ao paciente uma maior sobrevida.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 55 anos, atendido no pronto-socorro com sintomas relacionados às vias aéreas associado a importante emagrecimento. Alguns achados como proteína C-reativa de 117,6 mg/L, tecido pulmonar necrótico permeado por células inflamatórias, ou até mesmo a titulação do cANCA: reagente até 1/40, mesmo que não sejam exclusivos de GW, juntos auxiliaram na conclusão do diagnóstico. Após exaustiva investigação e suspeição diagnóstica, confirmou-se a hipótese de GW, com subsequente prescrição de tratamento adequado,

tendo o paciente evoluído favoravelmente, com remissão completa dos sintomas, sendo encaminhado posteriormente para acompanhamento ambulatorial.

CONCLUSÃO: Devido a GW ser uma doença incomum e de difícil diagnóstico, sua hipótese deve ser aventada na presença de quadro clínico sugestivo, determinado principalmente por febre, perda de peso, dispneia, hemoptise, hematúria, poliartralgias e mialgias, com o objetivo de se realizar exames mais aprofundados em relação a essa entidade clínica e se instituir a terapêutica imunossupressora, obtendo assim, uma redução na morbimortalidade e proporcionando uma sobrevida prolongada.

Descritores: Granulomatose de Wegener, vasculite, vias aéreas altas.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Wegener's granulomatosis is a rare disorder characterized by vasculitis of small and medium arteries, necrotizing granulomatous lesions of both upper and lower respiratory tract and kidneys. It has a prevalence estimated at 3 per 100,000 inhabitants, has no sex predominance and a peak incidence is between the fourth and fifth decades of life. The aim of this study was to report and discuss a case of this rare disease, strengthening the importance of early diagnosis in order to institute appropriate therapy and offer to the patient a longer survival.

CASE REPORT: A male patient, 55-years-old, who reached the emergency room with symptoms related to the airways associated with significant weight loss. Some findings like C-reactive protein 117.6 mg/L, necrotic lung tissue permeated by inflammatory cells, or even the titration of cANCA: reagent to 1/40, even if not exclusive GW, together helped in the completion of the diagnosis. After exhaustive research and diagnostic suspicion, it is confirmed the hypothesis of GW. The remission of the disease was obtained with the appropriated treatment and the patient has being followed-up in the outpatient clinic.

CONCLUSION: Due the GW to be an uncommon disease and difficult to diagnosis, their hypothesis should be

1. Graduando de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí
2. Médico Clínico e Endoscopista do Serviço de Clínica Médica do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes
3. Residentes de Clínica Médica do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes
4. Residente de Cardiologia do Serviço de Cardiologia do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes
5. Cirurgião Torácico do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes

Apresentado em 15 de junho de 2009

Aceito para publicação em 25 de setembro de 2009

Endereço para correspondência:
Steven Kitzberger Jaeger dos Santos
Rua José Hermenegildo, 215 – Centro
88103-220 São José, SC.
Email: steventenis@hotmail.com

suggested in the presence of suggestive clinical features, determined mainly by fever, weight loss, dyspnea, hemoptysis, hematuria, arthritis and myalgia, with the objective of performing tests in relation to this clinical entity and institute immunosuppressive therapy, thereby obtaining a reduction in mortality and providing a prolonged survival.

Keywords: Wegener's granulomatosis, vasculites, upper respiratory tract.

INTRODUÇÃO

A granulomatose de Wegener é uma vasculite necrosante e granulomatosa de origem idiopática, que acomete pequenas e médias artérias das vias respiratórias altas e baixas e dos rins¹. A literatura descreve duas formas clínicas possíveis: a forma clássica com envolvimento tanto do trato respiratório superior e inferior como dos rins, e a forma limitada com envolvimento apenas do trato respiratório². A sobrevivência média dos casos não tratados é de cinco meses, com 82% dos pacientes evoluindo letalmente em um ano, e mais de 90% em dois anos³.

O objetivo desse estudo foi relatar e discutir o caso de um paciente do sexo masculino, apresentando a forma clássica da doença, bem como realçar a importância de um diagnóstico precoce, para se obter evolução favorável após o tratamento adequado.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 55 anos, leucodermo, pedreiro que procurou a emergência do Hospital Regional de São José queixando-se de cefaleia temporal direita, otalgia à direita e febre (39° C), associado ao emagrecimento de aproximadamente 8 kg em três semanas e tosse com expectoração purulenta acompanhada de raias de sangue. Negava etilismo e tabagismo, com história familiar positiva para câncer pulmonar. O quadro descrito teve início insidioso nas últimas três semanas, quando procurou auxílio médico na unidade básica de saúde (UBS), onde foi instituído tratamento para infecção respiratória com amoxicilina e clavulanato. Como não houve resposta satisfatória ao tratamento proposto em uma semana, substituiu-se o antimicrobiano por levofloxacino.

O paciente apresentou piora da tosse, hemoptóicos e do quadro febril, levando-o a procurar este serviço de emergências médicas. Na admissão apresentava-se lúcido e orientado, em regular estado geral, normocorado, hidratado, anictérico, acianótico e febril (38,3° C). Pressão arterial: 110/70 mmHg, frequência cardíaca: 120 bpm, frequência respiratória: 20 irpm. À ausculta cardíaca: bulhas normofonéticas, ritmo regular em dois tempos e sem sopros. À ausculta pulmonar: murmúrio vesicular presente, sem ruídos adventícios, diminuído bilateralmente nos campos inferior-

res. Exame do abdômen: ruídos positivos, flácido e indolor à palpação. Extremidades sem edemas, pulsos periféricos simétricos e pele sem alterações significativas. Exame otorrinolaringológico: hiperemia e abaulamento da membrana timpânica direita.

Exames complementares na admissão: hemograma com hematócrito: 32,1%, hemoglobina: 10,8 g/dL, 3,72 milhões de hemácias/mm³, 9000 leucócitos/mm³, 90 bastões/mm³, 6867 segmentados/mm³, 180 eosinófilos/mm³, 1638 linfócitos/mm³, 225 monócitos/mm³, 325000 plaquetas. Creatinina: 0,95 mg/dL, proteína C-reativa: 117,6 mg/L, hemossedimentação em uma hora: 94 mm. Exame parcial de urina com pH: 5,0, densidade: 1025, 80000 leucócitos/mL, 46000 hemácias/mL. Sem dismorfismo eritrocitário.

O paciente foi internado para investigação, sem um diagnóstico definido, iniciando-se esquema antibiótico com ceftriaxona associado à claritromicina. Depois de um dia de internação houve aparecimento de epistaxe e piora da febre e da tosse com hemoptóicos. Devido à gravidade do quadro e uso recente de antibioticoterapia, optou-se pela ampliação do esquema antibiótico, sendo então iniciado piperacilina/tazobactam. A radiografia de seios da face mostrou rinossinusopatia maxilo-etimoido-frontal à direita (Figura 1) e a radiografia de tórax evidenciou infiltrado pulmonar bilateral e cavitação no lobo inferior direito (Figura 2).

Como o paciente apresentava hiperemia conjuntival e perda discreta da acuidade visual no olho direito, solicitou-se avaliação da equipe de Oftalmologia que diagnosticou uveíte anterior, iniciando tratamento com colírio a base de acetato de prednisolona e cloreto de benzalcônio. Solicitou-se hemocultura que foi negativa em três amostras.

Aventou-se a suspeita de tuberculose, por ser comum nesta região, bem como devido os sinais e sintomas inespecíficos determinados nessa doença, e apresentados pelo paciente, como febre (80% dos casos) e perda ponderal, além da tosse com estrias de sangue e anemia, uma dos achados hematológicos mais comum na tuberculose, solicitando-se então



Figura 1 – Radiografia de seios da face demonstrando rinossinusopatia maxilo-etimoido-frontal direita



Figura 2 – Radiografia de tórax em PA demonstrando infiltrado pulmonar bilateral e cavitação em lobo inferior direito.

a pesquisa de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente) em três amostras e bacterioscopia do escarro. Geralmente, a tuberculose pós-primária acomete segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores, onde a tensão de oxigênio média é mais alta, porém, não é raro atingir os segmentos superiores dos lobos inferiores⁴. Como o infiltrado pulmonar bilateral, determinava uma área hipotransparente em ambos os lobos inferiores, não delimitando exatamente onde se localizava o acometimento pulmonar, serviu então como outro fator que levou a pensar no diagnóstico inicial de tuberculose, porém, a pesquisa de BAAR, e bacterioscopia de escarro foram negativas, descartando-se essa hipótese.

Outro diagnóstico proposto pela equipe médica foi o carcinoma broncogênico, devido a idade do paciente, história familiar positiva para câncer pulmonar e sintomas de crescimento tumoral endobrônquico, como tosse, hemoptise e pneumonite pós-obstrutiva (febre e tosse produtiva)⁴. Entretanto, realizou-se TC com janela para campos pulmonares e nenhum comemorativo foi encontrado para confirmar tal hipótese.

O abscesso pulmonar, por ser um diagnóstico diferencial de tuberculose, e apresentar quadro clínico semelhante ao do paciente composto por febre, tosse produtiva, hemoptise, além de radiografias pulmonares evidenciando cavidades com níveis hidroaéreos, entrou na lista de prováveis diagnósticos, entretanto, as três amostras de hemocultura negativas, tanto para bactérias aeróbias como para bactérias anaeróbias, sendo essas últimas os principais agentes etiológicos do abscesso pulmonar, foi descartado⁴.

Vale lembrar como outros possíveis diagnósticos, as infecções por *Histoplasma capsulatum* ou *Paracoccidioides brasiliensis*, sendo descartadas devido às hemoculturas negativas em três amostras.

Devido à persistência da cefaleia, foi realizada uma tomografia de crânio que mostrou rinosinusopatia maxilo-

etimoido-esfeno-frontal à direita, leve redução volumétrica cortical infra e supra-tentorial, ausência de coleção e/ou massa intracraniana, ausência de realce meníngeo e/ou parenquimatosa anormal pelo MCIV, calota e base cranianas anatômicas. Nesta ocasião realizou-se também tomografia computadorizada de tórax que mostrou extensa consolidação alveolar com centro hipoatenuante (necrose) e áreas de cavitação acometendo difusamente o lobo inferior esquerdo com aspecto inflamatório, lesão semelhante nodular com diâmetro de 6 cm no segmento basal medial do lobo inferior direito, nódulos com centro necrótico e escavação no lobo inferior direito, linfonodos de 1cm nas cadeias brônquicas e com 2,5 cm em região infra-carinal e hilar, pequeno derrame pleural esquerdo (Figuras 3 e 4). Realizou-se uma toracocentese à esquerda, com saída de transudato sanguinolento, cuja bacterioscopia e cultura foram negativas.

O paciente foi submetido à broncoscopia com biópsia “a céu aberto”, sendo que o exame anatomopatológico acusou a presença de histiócitos epitelioides, células gigantes e neutrófilos, compatível com processo inflamatório crônico granulomatoso, foi então realizada biópsia pulmonar trans-torácica guiada por ultrassonografia que demonstrou tecido necrótico permeado por células inflamatórias.

O diagnóstico de GW se faz a partir do resultado anatomopatológico não muito elucidativo, mas favorável, com necrose granulomatosa, exames de imagem que demonstravam infiltrados e nódulos pulmonares, além de rinosinusopatia, e quadro clínico com febre, hemoptóicos, uveíte, tosse, dispneia, perda de peso, otalgia e artralgia, solicitaram-se então, novos exames laboratoriais, a fim de confirmar essa hipótese aventada, sendo eles complemento sérico C3: 176,8 mg/dL (normal entre 79 e 152 mg/dL), complemento sérico C4: 51,8 mg/dL (normal entre 16 e 38 mg/dL), fator reumatoide: 3,9 UI/mL, fator anti-núcleo (FAN): não reagente, titulação do pANCA: não reagente, cANCA: reagente até 1/40 (significativo título $\geq 1/20$), o que fortaleceu essa hipótese. Como as biópsias realizadas anteriormente não foram de todo elucidativas, enquanto aguardava-se o resultado destes últimos exames laboratoriais realizou-se nova biópsia, agora “a céu aberto”, que evidenciou inflamação crônica granulomatosa com necrose extensa e vasculite, compatível com o diagnóstico de GW. A bacterioscopia, cultura, pesquisa de BAAR e pesquisa de fungos do segmento de pulmão retirado foram negativas.

Não havendo mais dúvidas quanto ao diagnóstico de GW, iniciou-se então o tratamento preconizado com prednisona (1 mg/kg) e ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) e profilaxia para pneumocistose com sulfametoxazol/trimetoprima. O paciente evoluiu com melhora significativa do quadro clínico geral e desaparecimento da febre, recebeu alta com o tratamento instituído e foi encaminhado para acompanhamento junto ao serviço de Reumatologia.

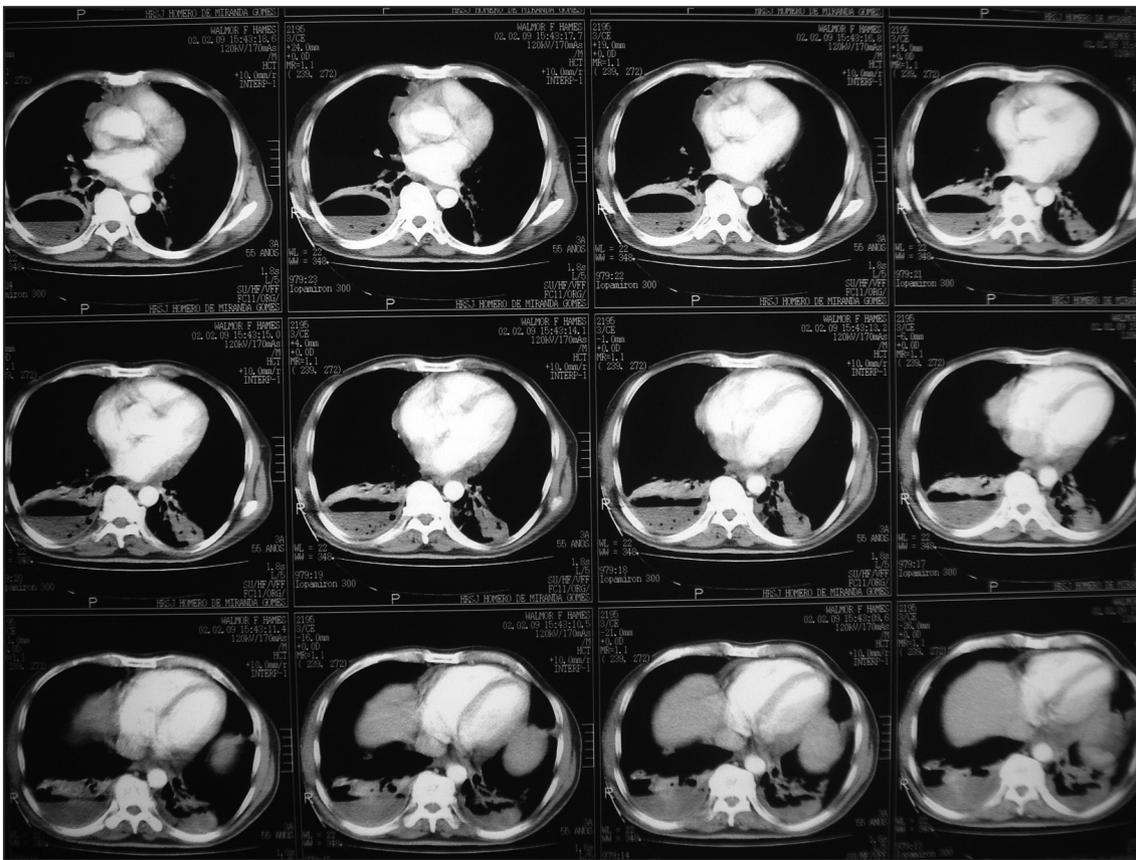


Figura 3 – Tomografia de tórax com janela para mediastino demonstrando grande cavitação com nível hidroaéreo em seu interior, no lobo inferior direito.

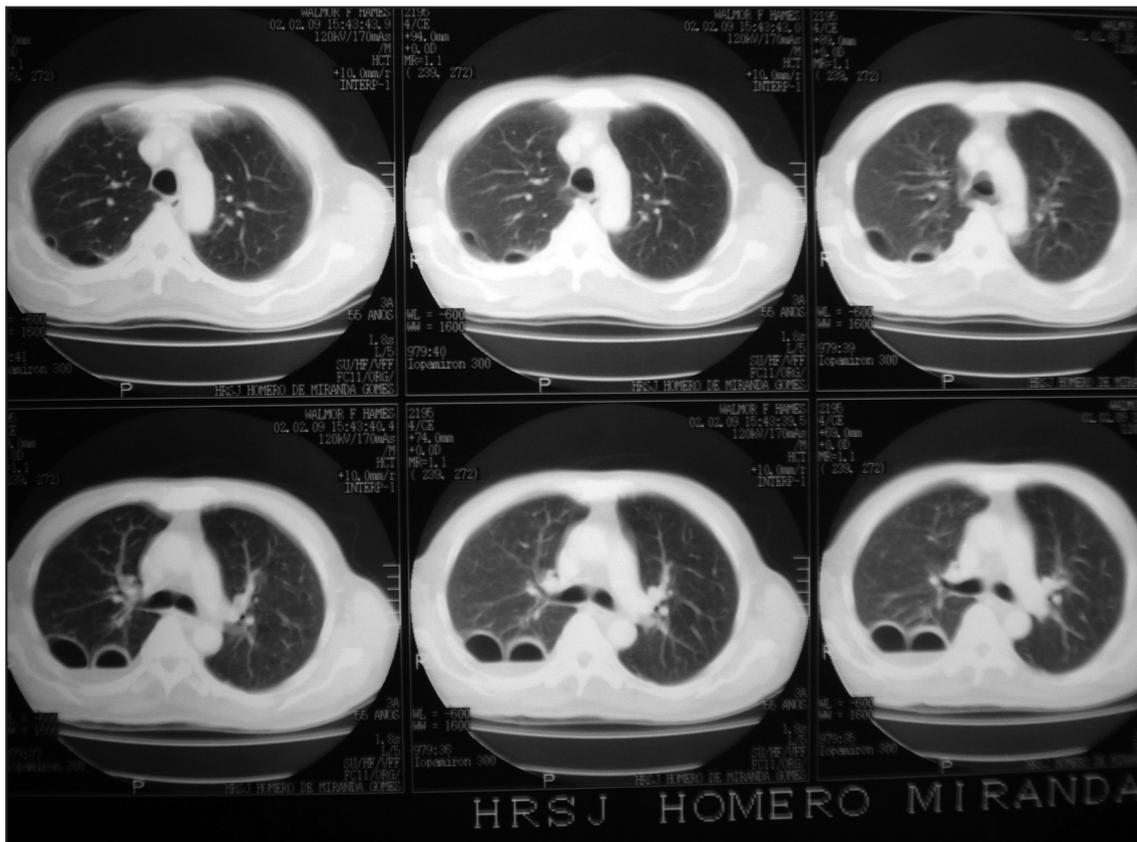


Figura 4 – Tomografia de tórax com janela para campos pulmonares demonstrando infiltrado pulmonar difuso, extensa consolidação alveolar com centro hipoatenuante e nódulos com centro necrótico e escavação no lobo inferior direito.

DISCUSSÃO

A granulomatose de Wegener é uma entidade clínico-patológica distinta e idiopática, que se apresenta de duas formas: a forma clássica caracterizada pela trilogia patológica de inflamação granulomatosa e necrosante dos trato respiratório superior e inferior e glomerulonefrite necrosante, ou pela forma limitada, onde há envolvimento apenas do trato respiratório superior e inferior. Além disso, a doença de Wegener pode envolver qualquer órgão por vasculite, granulomas ou ambos. A GW tem uma prevalência estimada em 3:100.000 pacientes, não apresenta predomínio por sexo, e pode ser encontrada em qualquer idade, com um pico de incidência entre a quarta e quinta década de vida¹. As marcas histopatológicas da GW são vasculites necrosantes de pequenas e médias artérias, juntamente com a formação de granulomas intra ou extravasculares. O comprometimento pulmonar se faz com a presença de infiltrados cavitários múltiplos, bilaterais e nodulares, que se traduzem clinicamente por tosse, hemoptise, dispneia e desconforto torácico, presente entre 85% e 90% dos pacientes, o que ocorreu no paciente do presente caso, e foi um dos principais motivos que o levou à procura pelo auxílio médico¹. As lesões nas vias aéreas superiores, principalmente nos seios paranasais e nasofaringe revelam inflamação, necrose e formação de granulomas com ou sem vasculite. Na forma mais inicial, o comprometimento renal, é responsável pela maioria das mortes provocada por essa doença, embora possa cursar como glomerulonefrite focal e segmentar branda com proteinúria e hematuria podendo evoluir rapidamente para glomerulonefrite crescente progressiva, onde não são encontradas evidências de deposição de complexos imunes, e posteriormente para insuficiência renal, a menos que o tratamento adequado seja instituído¹. Pacientes que necessitam diálise no início da doença ou ao diagnóstico anunciam pior prognóstico².

A imunopatogenia dessa doença é obscura, embora a vasculite granulomatosa, que envolve as vias aéreas superiores e inferiores sugira uma resposta imune mediada por células com padrão Th1 a um antígeno exógeno ou até mesmo endógeno que penetre nas vias aéreas superiores. O trato respiratório está envolvido em 95% dos pacientes com GW, sendo que a maioria dos pacientes apresenta sinusite, dor nos seios paranasais, rinorreia e descarga purulenta ou sanguinolenta, com ou sem ulceração da mucosa nasal¹.

A deformidade do nariz em sela pode ser consequência da perfuração do septo nasal³.

Lesões de pele são descritas, como por exemplo, púrpura palpável, úlceras, vesículas, pápulas e nódulos subcutâneos. Outras manifestações inespecíficas abrangem: febre, perda de peso, fraqueza que faziam parte do quadro inicial deste paciente, suores noturnos, anorexia, eritema cutâneo, além de poliartralgias e mialgias (40% a 70%). Além disso, o

acometimento ocular, cardíaco e do sistema nervoso central ocorre em cerca de 40% dos casos e são inespecíficos⁴. De acordo com o caso relatado, houve um envolvimento do trato respiratório superior e inferior junto de acometimento renal, caracterizando a forma clássica da doença¹.

O padrão-ouro para o diagnóstico da GW é a demonstração de vasculite granulomatosa necrosante no exame anatomopatológico proveniente da biópsia do tecido acometido, em pacientes com manifestações clínicas compatíveis. O paciente apresentava envolvimento das vias aéreas superiores, porém, a biópsia da mucosa nasal não foi realizada devido a sua baixa sensibilidade. Entretanto, vale ressaltar seu valor devido a uma menor invasividade. Nos casos de evidência de comprometimento renal, por vezes, é preferível a biópsia renal com imunofluorescência, entretanto, o brando acometimento renal inicialmente, levou a não realização de tal exame, todavia, estudos demonstram que mesmo na ausência de danos clínicos óbvios na função renal, pode haver necrose glomerular. Com base no quadro clínico pulmonar do paciente, optou-se então por realizar a biópsia pulmonar a céu aberto, que apesar de alta morbidade associada, oferece positividade diagnóstica elevada. Contudo, se nem todos os aspectos típicos estão presentes, esse complexo clínico-patológico é facilmente usado para distinguir a GW de outros distúrbios como síndrome de Goodpasture, policondrite recidivante, leishmaniose mucocutânea, tumores de vias respiratórias superiores, assim como doenças granulomatosas não infecciosas¹.

A *doença antimembrana basal glomerular*, é uma glomerulonefrite determinada pela elaboração de anticorpos dirigidos contra antígenos da membrana basal, e que quando acompanhada de hemorragia pulmonar, determinam a síndrome de Goodpasture. Essa entidade se manifesta preferencialmente em dois grupos etários: homens jovens no final de sua terceira década e em homens e mulheres em sua sétima e oitava décadas de vida. Sua apresentação clínica se faz muito semelhante a GW, através de hemoptise, queda brusca da hemoglobina, febre, dispneia, hematuria, e em casos mais graves, com oligúria. A realização de uma biópsia renal urgente é importante para confirmar o diagnóstico e determinar prognóstico, demonstrando tipicamente uma necrose focal ou segmentar que evolui para a formação de crescente no espaço de Bowman. Em 10% a 15% dos soros desses pacientes, há anticorpos ANCA contra a mieloperoxidase, assim como na GW, porém sendo encontrado com menor frequência. Pacientes menos grave, respondem frequentemente de 8 a 10 tratamentos com plasmáfereze acompanhadas de prednisona oral e ciclofosfamida nas duas primeiras semanas¹.

A *policondrite recidivante* é um distúrbio inflamatório incomum, de causa desconhecida, com evolução progressiva que afeta a cartilagem das orelhas, nariz e árvore laringotraqueobrônquica. Com um pico etário de início entre

40 e 50 anos, 30% dos pacientes acometidos apresentam outro distúrbio reumatológico como vasculite sistêmica ou artrite reumatoide. Febre, fadiga e perda ponderal são pródromos da doença. A condrite auricular geralmente é a manifestação inicial, com tumefação que pode acabar por fechar a trompa de Eustáquio causando otite média dolorosa. Obstrução nasal, rinorréia e epistaxe são manifestações que evidenciam acometimento nasal, além de uma deformidade em sela que se instala insidiosamente. Artrite pode ser a manifestação inicial em 33% ao invés de condrite auricular. Outras manifestações incluem as oculares como conjuntivite, episclerite, irite e ceratite, anormalidades cardíacas, lesões cutâneas e glomerulonefrite¹. Os anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos, tanto o c-ANCA, quanto o p-ANCA, são encontrados em alguns casos de doença ativa. O diagnóstico da policondrite recidivante se baseia no reconhecimento das características típicas clínicas, sendo as biópsias de tecidos acometidos recomendadas quando não for possível tal reconhecimento. Uma distinção entre pacientes com GW se faz pelo acometimento auricular e presença de lesões na árvore traqueobrônquica. O tratamento se faz pelo uso de prednisona, inicialmente 40 a 60 mg/dia, com redução da posologia após controle da doença. Casos mais graves que necessitam doses maiores de prednisona ou não respondem à ela, necessitam imunossuppressores como ciclofosfamida ou metotrexato¹.

A Academia Americana de Reumatologia (AAR) recomenda atualmente o preenchimento dos critérios diagnósticos publicados em 1990 para o diagnóstico de GW, que facilitam a classificação dos pacientes com essa doença, distinguindo-a de outras vasculites sistêmicas, porém não de outras doenças não vasculíticas, como infecções. Eles incluem: inflamação nasal ou oral; nódulos, infiltrados fixos ou cavitações em radiografia de tórax; hematuria microscópica ou mais de cinco eritrócitos por campo de grande aumento; inflamação granulomatosa na biópsia³. Pacientes que apresentam pelo menos dois desses critérios podem ser classificados como portadores de GW com sensibilidade de 82% e especificidade de 92%, sendo o caso deste paciente, que apresentava rinossinusite e alterações em exames de imagem compatíveis (Figuras 1 a 4)⁵.

Além disso, o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) descrito pela primeira vez em 1982 em pacientes com glomerulonefrite e vasculite sistêmica³, hoje é considerado como um ótimo marcador sérico para a GW. O padrão citoplasmático (cANCA) na imunofluorescência indireta é um marcador do anticorpo dirigido à proteinase-3, uma protease presente nos grânulos azurófilos dos neutrófilos, que quando positivo relaciona-se com a GW ativa em uma sensibilidade e especificidade de 91% e 98%, respectivamente⁶. Contudo, é importante frisar algumas considerações relacionadas ao cANCA: um resultado positivo sem clínica

não estabelece diagnóstico, pode apresentar-se negativo na doença ativa como na GW com acometimento pulmonar isolado sem expressão sistêmica, alguns pacientes apresentam seu resultado persistentemente positivo mesmo com a doença inativa ou em remissão, seu título pode aumentar mesmo sem piora clínica do paciente, pode estar positivo em outras doenças como hepatite C e retocolite ulcerativa, além de outras vasculites⁷. Essa especificidade elevada do marcador cANCA, deve ser complementar e raramente substituir o diagnóstico tecidual. Os achados radiológicos mais frequentes são infiltrados pulmonares (67%) e nódulos (58%), estes geralmente múltiplos, bilaterais e cavitação em cerca de 50% dos casos, porém a tomografia computadorizada se faz superior revelando infiltrados ou nódulos não demonstrados em radiografias convencionais em 43% a 63%⁵.

A meta principal da terapia de indução da remissão é o controle da atividade da doença, limitando as lesões em danos a órgãos e a da terapia de manutenção da indução se baseia na prevenção de recaídas. Além disso, as terapias atuais apresentam toxicidade, sendo outro foco da terapia, minimizar essa toxicidade relacionada ao tratamento. No passado, a GW era universalmente fatal em geral poucos meses após o início da doença renal. A terapia mais efetiva está bem estabelecida, sendo realizada através da administração de imunossupressor associada a um glicocorticóide, sendo geralmente utilizada a ciclofosfamida e prednisona, entretanto, o risco de mielossupressão, infecção, infertilidade e malignidade associada à ciclofosfamida, tem influenciado protocolos de tratamento que visam reduzir a exposição a tal fármaco, substituindo-o por infliximab, deoxyspergualin ou alemtuzumab⁷.

A plasmaférese, em pequenos estudos, tem demonstrado aumentar as chances de recuperação renal em pacientes portadores de vasculites associadas ao ANCA, incluindo a GW, com falência renal. Em relação à recuperação renal em pacientes com níveis de creatinina elevados, atingiu taxas de 80% em comparação aos 60% atingidos pelo uso de ciclofosfamida e prednisona. A plasmaférese também tem sido recomendada em pacientes com hemorragias pulmonares, nefrites menos severas ou danos severos a outros órgãos, porém, ainda necessita de mais estudos nessas situações. Seu mecanismo terapêutico, se baseia na rápida remoção dos ANCA, mas também na depleção de fatores da coagulação, citocinas circulantes, e outros reagentes inflamatórios importantes⁷.

A ciclofosfamida é usada na dose de 2 mg/kg/dia por via oral (VO)² porém, esta dose deve ser ajustada de acordo com a função renal e com a finalidade de se manter o número de linfócitos em torno de 3000/mm³, reduzindo o risco de infecções oportunistas devido à linfopenia, como por exemplo a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* que ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes⁶.

O glicocorticoide em formas estáveis da GW como a do caso relatado, pode ser a prednisona 1 mg/kg/dia no primeiro mês de tratamento, sendo convertido para um esquema de dias alternados, seguindo-se a redução gradual e a cessação após cerca de 6 meses. Esse esquema promove melhora acentuada em 90% dos pacientes, com remissão completa em 75%⁵.

Outras terapias para doença que não representam ameaças imediatas à vida do paciente podem ser usadas, diminuindo o efeito da toxicidade relacionada à terapêutica prolongada com ciclofosfamida, sendo um exemplo o uso de metotrexato 0,3 mg/kg VO em dose única semanal não excedendo 15 mg/semana. Se após uma a duas semanas, o tratamento é bem tolerado, a dosagem deve ser aumentada para 2,5 mg/kg a cada semana, até um total de 20 a 25 mg/semana. Esse esquema perdura por dois anos após a remissão completa, onde a dose é reduzida em 2,5 mg a cada mês até sua suspensão⁵.

O metotrexato, para apresentações menos agressivas, tem demonstrado ser tão eficiente quanto a ciclofosfamida para a indução da remissão dos sintomas, além de ser mais seguro⁷.

A eficácia de regimes sequenciais para a manutenção da remissão, onde reduzem a exposição à ciclofosfamida ao substituírem-na após 3 a 6 meses de uso, por metotrexato ou azatioprina já foi comprovada. A duração para a terapia de manutenção é variável para cada centro, assim como a substituição dos imunossupressores, porém, é recomendada sua continuidade por muitos anos, principalmente naqueles pacientes que persistem com ANCA positivo. Os protocolos de manutenção incluem o uso de um agente imunossupressor associado a baixas doses de corticosteróides⁷.

Antes da instituição terapêutica eficaz, o prognóstico da doença era extremamente grave e com um curso fatal rápido, sendo a sobrevida média em casos não tratados em torno de 5 meses⁸. Hoje, pacientes em tratamento adequado vivem em média oito anos e meio; a sobrevida em 10 anos é estimada em 40% caso haja envolvimento renal e, em 60% a 70% se não houver tal comprometimento¹.

CONCLUSÃO

A GW é uma doença incomum, sem causa definida, e com diagnóstico difícil de ser realizado. A hipótese de GW deve se basear no quadro clínico sugestivo, com acometimento das vias aéreas superiores e inferiores com ou sem o envolvimento renal. No caso relatado houve envolvimento tanto das vias aéreas como dos rins, caracterizando a forma clássica da doença. Felizmente o quadro foi descoberto em tempo hábil (menos de dois meses), o que possibilitou a instituição da terapêutica adequada com melhora progressiva do quadro. É de suma importância que o diagnóstico seja firmado o mais precocemente possível, para que a instituição do tratamento imunossupressor seja breve e a remissão se torne possível, reduzindo-se assim a morbimortalidade da doença, o que proporciona uma sobrevida média de 8 anos e meio para os pacientes em tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Rezende CEB, Rodrigues REC, Yoshimura R, et al. Granulomatose de Wegener: relato de caso. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2003;69:261-265.
2. Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Wegener's granulomatosis microscopic polyangiitis and the Churg-Strauss Syndrome. In: Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13ª Ed, New York: Springer; 2008;416-426.
3. Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *J Bras Pneumol*, 2005;31:(Suppl1):S21-S26.
4. Ribeiro C, Campos Neto MS, Silva GMC, et al. Granulomatose de Wegener: apresentação clínica e tratamento. *J Bras Nefrol*, 2006;28:114-117.
5. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Medicina Interna*. 17ª Ed, São Paulo: McGraw-Hill; 2009.
6. Aksamit TR. Pulmonary diseases. Part II. In: Ghosh AK. *Mayo Clinic Internal Medicine Review*. 8th Ed, Rochester: Mayo Clinic Scientific Press; 2008;916-922.
7. Jayne D: Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology* 2009;14, 42-48.
8. Fernandes NC, Cardoso ICL, Serpa SS, et al. Granulomatose de Wegener localizado: relato de caso. *An Bras Dermatol*, 1996;71:41-44.