

Granulomatose de Wegener. Relato de caso*

Wegener's granulomatosis. Case report

Maria Cristina Furian Ferreira¹, Henrique Pott Junior²

*Recebido da Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A granulomatose de Wegener (GW) é descrita como vasculite sistêmica que acomete vasos de pequeno e médio calibre. Pode ter início insidioso e evolução posterior para síndrome pulmão-rim.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 18 anos, internado com queda do estado geral e dispneia intensa, o qual evoluiu com insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica e síndrome urêmica aguda. O diagnóstico sindrômico orientou a investigação diagnóstica e, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* estabeleceu-se o diagnóstico de GW.

CONCLUSÃO: Foi instituído tratamento clínico com imunossuppressores e antibióticos, porém, sem melhora dos sintomas, o paciente evoluiu a óbito.

Descritores: Autopsia, Diagnóstico, Granulomatose de Wegener.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Wegener's granulomatosis (WG) is described as a systemic vasculitis involving small and medium vessels. It may have insidious onset and subsequent evolution to lung-kidney syndrome.

CASE REPORT: A male patient, 18 year old with reduced general condition and severe dyspnea, which progressed to respiratory failure, hemodynamic instability and acute uremic syndrome. The syndromic diagnosis guided the diagnostic investigation, and according to the criteria of the American College of Rheumatology established the diagnosis of WG.

CONCLUSION: It was established clinical treatment with immunosuppressive drugs and antibiotics, but without improvement in symptoms, the patient died.

Keywords: Autopsy, Diagnosis, Wegener granulomatosis.

INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) foi descrita em 1937 pelo patologista alemão Friedrich Wegener, em uma série de três casos clínicos que apresentavam em comum temperatura corporal média de 39,5° C, hemoculturas negativas e elevada velocidade de hemossedimentação¹.

A GW é descrita como uma tríade de lesões, constituídas por granuloma necrosante do trato respiratório, vasculite disseminada de vasos de pequeno e médio calibre e glomerulonefrite. Representa a mais frequente das vasculites sistêmicas, com incidência anual reportada de 10 casos por milhão de habitantes². Clinicamente é subdividida em limitada e sistêmica. Esta se caracteriza pela ocorrência de envolvimento clínico de maior gravidade, incluindo o renal, representativo de pior prognóstico³.

A perda da autotolerância imunológica que interrompe um estado previamente irresponsivo a autoantígenos é o conceito fisiopatológico da GW⁴. Todavia, o mecanismo determinante da perda da não reatividade imunológica específica a um antígeno próprio (*self*) e sua contribuição para a etiopatogenia da GW ainda não está bem estabelecida⁵.

Embora o mecanismo envolvido não esteja claro, existem evidências crescentes de que, em alguns casos, infecções por vírus podem ter influência sobre a etiopatogenia⁵⁻⁷. Sugere-se que durante a infecção viral, mais comumente de vias aéreas superiores e inferiores, em um indivíduo com predisposição genética, ocorram uma fusão da vesícula exocítica contendo as moléculas de MHC I recém traduzidas no retículo endoplasmático, com uma vesícula citoplasmática contendo peptídeos virais sintetizados com o aparato celular.

Desta forma, quando o MHC I é exposto na superfície celular, apresentando antígenos virais unidos à sua cadeia de aminoácidos, gera-se o primeiro sinal de ativação, que associado ao segundo, desencadeado por moléculas coestimuladoras, deflagra a resposta imunológica, culminando com o ataque à célula^{4,8}. Portanto, os micro-organismos atuam, não somente como causa de infecções, mas também como agentes potenciais capazes de modular o sistema imunológico⁶.

O objetivo deste estudo foi discutir a apresentação clínica de um caso de GW com estudo de necropsia.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 18 anos, com queixa de dispneia aos esforços, de início insidioso há cinco dias, com duração variável, evolução descontínua com períodos assintomáticos, sem fenômenos de melhora ou piora e acompanhado de expectorado claro.

1. Docente da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina do Centro Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

2. Médico Residente, Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 20 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 03 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Henrique Pott Júnior

Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida – PUCC

Avenida Onze de Junho, 730/124 - Vila Clementino

04041-002 São Paulo, SP.

E-mail: henriquepott@gmail.com

Negava febre. Referia úlceras nasais, que cicatrizavam espontaneamente, desde a infância. Negava asma, tabagismo, etilismo, mascar capim, uso de medicamentos ou drogas ilícitas e transfusões sanguíneas.

Procurou atendimento médico devido à piora do estado geral e dispnéia intensa. Foi internado para investigação diagnóstica e suporte clínico. Ao exame físico geral apresentava-se corado, hidratado, acianótico, afebril (36,5°C), taquicárdico (FC = 120 bpm), e taquidispneico (FR = 40 irpm). Havia assimetria da face, que dificultava a fala, e úlcera em narina esquerda sem sinais de sangramento. À propedêutica física do aparelho respiratório, havia aumento do diâmetro torácico ântero-posterior com cifose, expansão respiratória assimétrica, de amplitude reduzida em hemitórax direito, tiragem intercostal e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular presente bilateralmente, sibilos disseminados e estertores subcrepantes difusos, principalmente em hemitórax direito.

Ao hemograma constatou-se leucocitose com neutrofilia. À radiografia de tórax, opacificação heterogênea de contornos imprecisos e algodonosos, em ápices e 2/3 médios pulmonares, sinais de espessamento do interstício peribroncovascular e retificação do arco pulmonar (Figura 1). À tomografia computadorizada de tórax foram observadas opacidades pulmonares nodulares mal definidas, difusas, bilaterais e centrolobulares (Figura 2).

A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro resultou negativa em três amostras. O teste tuberculínico (TT), a sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), anticorpos anti-DNA, e alfa-1-antitripsina também resultaram negativos. A titulação do c-ANCA resultou positiva. O exame anatomopatológico da biópsia de mucosa nasal demonstrou processo inflamatório crônico exsudativo com hiperplasia pseudoepitelmatoza e granuloma de células epitelioides e gigantes multinucleadas. Pesquisa para fungos em mucosa nasal resultou negativa.

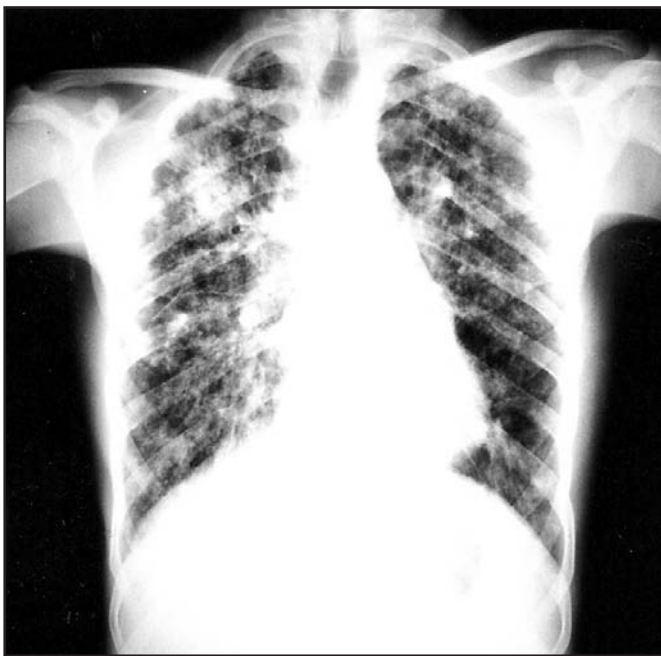


Figura 1 – Radiografia de tórax em PA: áreas difusas de consolidação do espaço aéreo, mais visíveis em hemitórax direito; infiltrados com espessamento do interstício peribroncovascular e áreas de opacificações nodulares sugestivas de fibrose.



Figura 2 – A: corte tomográfico do pulmão fixado mostrando focos de fibrose difusos bilateralmente, associados a focos inflamatórios difusos pelo no parênquima pulmonar. B: tomografia de tórax: opacidade heterogênea irregular, formada por nódulos confluentes e difusos.

Três dias após a internação, houve acentuada piora da insuficiência respiratória, além de instabilidade hemodinâmica, apesar do início de pulsoterapia com succinato sódico de metilprednisolona (Solu-Medrol®) 1 g/dia por via venosa em 30 minutos por dois dias consecutivos e antibioticoterapia com ceftriaxona (2 g/dia) e azitromicina (500 mg/dia) por via venosa. Foi, então, encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para monitorizações respiratória e hemodinâmica. Entretanto, evoluiu com síndrome urêmica aguda e foi submetido a tratamento dialítico. Durante a hemodiálise apresentou dessaturação, hipotensão arterial, bradicardia e parada cardíaca, evoluindo a óbito com insuficiência respiratória e hipercalcemia.

DISCUSSÃO

Devido à natureza sistêmica e a sobreposição de aspectos clínicos, o diagnóstico diferencial entre a GW e demais vasculites, fundamentado em características clínicas, pode induzir a diagnósticos errôneos. Todavia, a distinção entre as diversas vasculites é muitas vezes crítica, pois os tratamentos diferem de acordo com o diagnóstico específico.

A GW é uma vasculite sistêmica de pequenos e médios vasos, que acomete adultos, sem predomínio de sexo, manifestando-se frequentemente como síndrome pulmão-rim (hemoptise associada a glomerulonefrite)⁹⁻¹¹. Classicamente, mais de 90% dos pacientes apresentam história de doença das vias aéreas superiores ou inferiores, sendo que o acometimento do trato respiratório superior, segundo Wegener¹, é predominante em quase todos os casos e sua presença frequentemente subestimada. A doença pode desenvolver-se insidiosamente, com manifestações de vias aéreas superiores no início de seu curso, seguida, mais tardiamente, por artralgias ou manifestações renais e de vias aéreas inferiores¹²⁻¹⁴.

Os exames laboratoriais de rotina podem revelar leucocitose, trombocitose, anemia normocítica normocrômica, e elevação de provas inflamatórias de fase aguda. A análise do sedimento urinário geralmente demonstra hematúria microscópica, com ou sem cilindrúria, e graus variados de proteinúria¹²⁻¹⁴.

Na radiografia de tórax são descritos três padrões de acometi-

mento pulmonar: opacificação de contornos imprecisos e alodonsos (alveolite neutrofílica), infiltrados com espessamento do interstício peribroncovascular (vasculite) e opacificações nodulares (fibrose)⁹. No caso descrito foram constatados os três padrões radiológicos, o que fundamenta a insuficiência respiratória apresentada pelo paciente (Figura 1).

O estudo de necropsia revelou intensa substituição do parênquima pulmonar por fibrose, redução do volume pulmonar e focos inflamatórios difusos. Estas alterações histopatológicas são compatíveis com as demonstradas na GW⁹.

Ao exame histopatológico dos pulmões constataram-se focos de necrose, obliteração da arquitetura pulmonar por hemorragia alveolar recente, granulomas e células gigantes esparsas. Nos vasos observou-se processo inflamatório intenso, espessamento da parede, obliteração da luz e necrose fibrinoide. Ao aumento intermediário (x50) demonstraram-se granulomas epitelioides na parede vascular, associados a densa reação inflamatória com mononucleares e raros eosinófilos. (Figura 3).

De acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR)¹⁵, são critérios diagnósticos da granulomatose de Wegener:

- 1- Ocorrência de úlceras orais ou nasais;
 - 2- Radiografia de tórax, com a presença de lesões nodulares, infiltrados fixos ou cavitações pulmonares;
 - 3- Sedimento urinário, com hematúria micro ou macroscópica ou cilindros hemáticos;
 - 4- Biópsia de órgãos acometidos, como, seios da face, mucosa de vias aéreas superiores, rins e pulmões, com a presença de inflamação granulomatosa na parede de uma artéria ou na área perivascular.
- A presença de dois ou mais destes critérios fornece o diagnóstico

de GW com sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92,0%¹⁵. No caso apresentado, o diagnóstico foi estabelecido através de: (1) história de úlceras nasais; (2) radiografia de tórax com alterações sugestivas de GW; (3) biópsia de mucosa nasal, demonstrando inflamação granulomatosa na parede vascular e área perivascular e (4) anticorpo c-ANCA positivo.

Os anticorpos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) detectados nas vasculites sistêmicas, possivelmente relacionam-se à patogênese, têm colaborado no diagnóstico e tratamento mais precoces¹⁶.

São detectados por imunofluorescência indireta ou imunoenensaio enzimático, apresentam dois padrões de especificidade predominantes: perinuclear (p-ANCA) e citoplasmático (c-ANCA), dirigidos contra as enzimas mieloperoxidase (MPO) e proteinase 3 (PR3), respectivamente¹⁷.

A associação entre c-ANCA e GW estabelecida e estudos posteriores, têm norteado a pesquisa destes anticorpos, embora não considerada um critério diagnóstico, de acordo com a ACR¹⁵, quer no diagnóstico das fases agudas¹⁹, quer como indicativo de atividade de doença²⁰. A detecção de c-ANCA na GW pode atingir sensibilidade entre 28% e 92% e especificidade entre 80% e 100%¹⁷.

Em estudo prospectivo realizado na Finlândia, o prognóstico não se alterou ao longo de 20 anos. A idade avançada e o nível de creatinina elevado na apresentação foram associados com pior prognóstico, enquanto que o envolvimento primário, do ouvido, nariz e garganta, e o tratamento imediato com ciclofosfamida resultaram em maior sobrevida²⁰.

Resultados semelhantes foram obtidos por Holle e col.¹³ que constataram nas últimas quatro décadas, redução nas taxas de mortalidades atribuídas à GW, provavelmente devido à melhoria dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Desta forma, o diagnóstico e tratamento precoces, a redução das taxas de recidiva e menor dose cumulativa de ciclofosfamida resultou em redução do número de óbitos relacionados à GW.

Por conseguinte, o tratamento precoce é fundamental na prevenção das complicações em órgão-alvo desta doença e, muitas vezes na preservação da vida. Remissão temporária tem sido alcançada em mais de 90% dos pacientes tratados com prednisona (1 mg/kg/dia) e ciclofosfamida. Infelizmente, a terapia tradicional de ciclofosfamida oral continuada por 12 meses após o paciente atingir remissão resultou em toxicidade grave, incluindo um risco de 2,4 vezes maior em tumores malignos, um aumento de 33 vezes em câncer de bexiga e 60% de chance de falência ovariana.

Para pacientes com quadro grave, ciclofosfamida e prednisona permanecem como conduta padrão para indução da remissão. Assim sendo, a abordagem atual para a indução da remissão nos casos mais graves é a utilização de ciclofosfamida por 3-6 meses, seguida da mudança para um regime com maior tolerância. A ciclofosfamida é mais bem administrada diariamente por via oral; intermitente em altas doses por via venosa é menos eficaz. Em pacientes com remissão induzida por 3-6 meses de ciclofosfamida e corticosteroides, a azatioprina (até 2 mg/kg/dia por via oral) tem se mostrado tão eficaz quanto a ciclofosfamida para manter remissões da doença (pelo menos até 12-15 meses). Outra opção atual de manutenção da remissão é o metotrexato, 20-25 mg/sem (administrado por via oral ou muscular). Devido ao seu perfil de efeitos colaterais, o metotrexato é visto como um substituto ade-

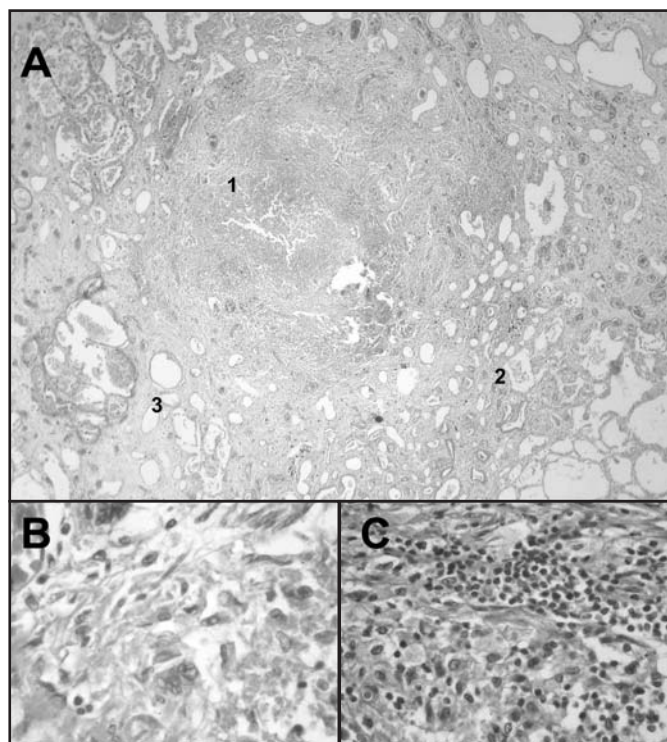


Figura 3 – Microscopia óptica pulmonar: A) vasculite granulomatosa (1), pontos de hemorragia alveolar recente (2) e áreas de fibrose (3) (x10); B) Células gigantes e células epitelióides na parede da vasculite (x90); C) Área com granuloma em vaso de pequeno calibre. (x50)

quando para a ciclofosfamida em pacientes que não têm disfunção renal significativa (de qualquer causa) ou doença potencialmente fatal. O tratamento com inibidores de TNF, particularmente o etanercept, não é eficaz²⁰. Vários pequenos estudos não controlados sugerem que o rituximab pode ter eficácia, mas dados em longo prazo ainda não estão disponíveis²³.

CONCLUSÃO

A GW é o protótipo das doenças associadas com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. Caracterizada por vasculite de pequenas artérias, arteríolas e capilares, lesões granulomatosas necrotizantes do trato respiratório inferior e superior, glomerulonefrite, e outras manifestações órgão-específicas. Sem tratamento, a doença generalizada é invariavelmente fatal, sendo a sobrevivência menor de um ano após o diagnóstico. Segundo dados recentes, idade avançada, nível de creatinina e menor dose cumulativa de ciclofosfamida demonstraram ser os principais determinantes de morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Wegener F. On generalised septic vessel diseases. By Friedrich Wegener, 1937 (translation). Thorax 1987;42(12):918-9.
2. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985;1:425-9.
3. Homer RJ. Antineutrophil. Cytoplasmic. Antibodies as Markers for Systemic Autoimmune Disease. Clin Chest Med 1998;19(4):627-39.
4. Balagué C, Kunkel SL, Godessart N. Understanding autoimmune disease: new targets for drug discovery. Drug Discov Today 2009;14(19-20):926-34.
5. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, et al. Infection and vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2009;48(5):475-82.
6. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. Nat Immunol 2010;11(1):28-35.
7. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. J Leukoc Biol 2010;87(3):385-95.
8. Getts MT, Miller SD. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. Clin Exp Immunol 2010;160(1):15-21.
9. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. AJR Am J Roentgenol 2009;192(3):676-82.
10. Kamali S, Ezer B, Artim-Esen B, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients. J Rheumatol. 2010;37(2):374-8.
11. Takala JH, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Survival of patients with Wegener's granulomatosis diagnosed in Finland in 1981-2000. Scand J Rheumatol 2010;39(1):71-6.
12. Takala JH, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Survival of patients with Wegener's granulomatosis diagnosed in Finland in 1981-2000. Scand J Rheumatol 2010;39(1):71-6.
13. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis Rheum 2011;63(1):257-66.
14. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 2010 Aug;36(3):507-26.
15. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33(8):1101-7.
16. Chen M, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2009;27(1 Suppl 52):S108-14.
17. Flores-Suárez LF. Laboratory investigation in the diagnosis of vasculitis. Curr Rheumatol Rep 2009;11(6):395-401.
18. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. Arthritis Rheum 2004;51(1):128-39.
19. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Jun;23(3):367-78.
20. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352(4):351-61.