

# Granulomatose de Wegener. Relato de casos\*

## Wegener's granulomatosis. Cases report

Cláudia Jesus Diogo<sup>1</sup>, Anton Formigo<sup>2</sup>, Etel Florova<sup>3</sup>, Sílvia Rodrigues<sup>4</sup>, Maria João Mello Vieira<sup>4</sup>, Ribeiro Mendes<sup>5</sup>, Joaquim Rodrigues<sup>6</sup>

\*Recebido do Serviço de Medicina do Hospital de Nossa Senhora Do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro - Montijo, EPE, Portugal.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite sistêmica de etiologia idiopática. É caracterizada por uma inflamação granulomatosa necrotizante, vasculite pauci-imune dos vasos de pequeno e médio calibres com compromisso predominantemente das vias respiratórias e dos rins. Está associada à presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA). O objetivo deste estudo foi a descrição de 2 casos de GW, salientando a importância do diagnóstico e terapêutica precoces para o prognóstico.

**RELATO DOS CASOS:** **Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 69 anos, com insuficiência renal rapidamente progressiva, glomerulonefrite pauci-imune com granulomas na biópsia renal e com positividade para o ANCA antimieloperoxidase (MPO). **Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 26 anos, com otite refratária aos antibióticos, nódulos pulmonares e ANCA antiproteinase 3 (PR3) positivo. Foram tratadas com imunossuppressores, mas em ambas houve lesão irreversível de órgãos (insuficiência renal terminal e surdez grave, respectivamente).

**CONCLUSÃO:** A GW é uma doença pouco frequente, cujo diagnóstico permanece um desafio clínico. Este assenta na presença de sintomas constitucionais, compromisso das vias aéreas e renal,

inflamação granulomatosa necrotizante e vasculite na histologia e presença de ANCAs. O tratamento baseia-se na imunossupressão. Salienta-se que a brevidade na determinação do diagnóstico e consequentemente no início da terapêutica é vital para o desfecho dos casos, reduzindo as sequelas irreversíveis e a morte.

**Descritores:** Granulomatose de Wegener, Insuficiência renal, Nódulos pulmonares, Otite média.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic vasculitis of unknown etiology. Characterized by necrotizing granulomatous inflammation and pauci-immune vasculitis of the small and medium-sized blood vessels affecting mainly the upper and lower respiratory tract and the kidneys. It's associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs). The purpose of this study is to describe two clinical cases of WG emphasizing the importance of an early diagnosis and treatment in the prognosis.

**CASE REPORTS:** **Case 1:** Female patient of 69 year-old, with rapidly progressive renal failure, pauci-immune glomerulonephritis with granulomas in the renal biopsy and ANCA antimyeloperoxidase (MPO-ANCA). **Case 2:** Female patient of 26 year-old with otitis media non responsive to antibiotics, pulmonary nodules, and ANCA directed against proteinase 3 (PR3). The patients were treated with immunosuppressive therapy, both of them irreversible organ damage (renal failure and deafness).

**CONCLUSION:** A WG it's an uncommon disease, which remains a clinical challenge. The diagnosis is based in the presence of constitutional symptoms, upper and lower airways and kidney involvement with necrotizing granulomatous inflammation and vasculitis, and associated with ANCAs. Therapy is based in immunosuppression. We emphasize that early diagnosis and treatment is important to the outcome, minimizing irreversible organs damage and death.

**Keywords:** Otitis media, Pulmonary nodules, Renal failure, Wegener's granulomatosis.

### INTRODUÇÃO

A granulomatose de Wegener (GW) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação granulomatosa e vasculite sistêmica envolvendo os vasos de pequeno e médio calibres, associa-se à presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA)<sup>1,2</sup>. Com prevalência e incidência de 3 casos por 100.000 habitantes e 12 casos por milhão de habitantes por ano, respectivamente<sup>1,4</sup>.

1. Interna do 5º ano do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

2. Interno do 3º ano do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

3. Interna do 1º ano do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

4. Doutora em Medicina e Especialista de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

5. Doutor em Medicina Especialista em Otorrinolaringologia do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

6. Doutor em Medicina e Especialista de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

Apresentado em 13 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 11 de março de 2011

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Cláudia Jesus Diogo

Rua Serra de Monchique, Lote 1729 – Boa Água 1

2975-174, Quinta do Conde, Sesimbra, Portugal

Telefone/telemóvel: +351 212 106 188/ +351 967 276 60

E-mail: claudiajdiogo@sapo.pt

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Sem predileção por sexo, sendo mais comum entre a 4ª e a 5ª década de vida e nos caucasianos<sup>5,6</sup>.

A Sociedade Americana de Reumatologia definiu como critérios diagnósticos: evidência de inflamação nasal ou oral, alterações na radiografia torácica, sedimento urinário nefrítico e biópsia com inflamação granulomatosa. A presença de 2 ou mais destes critérios confere sensibilidade e especificidade diagnóstica de 82% e 92%, respectivamente<sup>2,5</sup>.

A ausência ou presença de comprometimento renal na apresentação inicial, permite definir a GW limitada ou generalizada<sup>2,4-8</sup>. A sua patogênese é desconhecida, embora pareça associar-se a disfunção do sistema imunitário que desencadeia uma resposta autoimune envolvendo os ANCA. Estes são anticorpos dirigidos à serino-proteinase-3 (PR3) dos neutrófilos e à mieloperoxidase (MPO) das lisoenzimas dos monócitos<sup>1-5,8</sup>.

A doença apresenta-se com inflamação granulomatosa das vias aéreas superiores (VAS) e generaliza-se com vasculite necrotizante, envolvendo predominantemente o rim e o pulmão<sup>1,2,5</sup>.

Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam sintomas respiratórios<sup>1,8</sup>. O compromisso das VAS manifesta-se por sinusite crônica, rinite, epistaxis, otite média e surdez, deformação em sela da pirâmide nasal e estenose subtraqueal<sup>2-6,9</sup>.

A generalização da doença traduz-se por astenia, febre, anorexia, emagrecimento, artralgias e manifestações pulmonares (45%)<sup>5</sup>. Entre estas destacam-se: hemoptises, dispneia, desconforto torácico, infiltrados e nódulos pulmonares<sup>2,4,9</sup>.

Em cerca de 77% dos casos há comprometimento renal, podendo evoluir em semanas para insuficiência renal sendo esta preditora de mau prognóstico<sup>1,2,8</sup>.

A GW pode atingir qualquer órgão, sendo frequente o envolvimento articular (oligoartrite migratória), ocular (proptose ocular, epiesclerite e uveíte anterior), neurológico (neuropatia dos nervos periféricos ou cranianos)<sup>1,2</sup>, cutâneo (vasculite leucocitoclástica e púrpura palpável) e envolvimento circulatório (tromboses)<sup>3</sup>. Laboratorialmente caracteriza-se por anemia normocítica e normocrômica, leucocitose, neutrófilia, trombocitose, aumento dos parâmetros inflamatórios de fase aguda e hipergamaglobulinemia não monoclonal<sup>1</sup>. O comprometimento renal revela-se por sedimento urinário ativo ou por insuficiência renal<sup>2,7</sup>.

A determinação dos ANCA é mandatória, quer por imunofluorescência (ANCA-C ou padrão citoplasmático e ANCA-P ou padrão perinuclear) ou por imunoensaio enzimático (ANCA-PR3 e ANCA-MPO, respectivamente)<sup>2,3</sup>. Na GW há normalmente positividade para o ANCA-PR3, que tem especificidade superior a 90%<sup>2</sup>. Em cerca de 10% a 15% existe positividade para o ANCA-MPO<sup>10</sup>. Os níveis séricos deste anticorpo parecem correlacionar-se com a atividade da doença<sup>1,2</sup>.

A determinação histológica de vasculite granulomatosa na biópsia do tecido atingido é fundamental<sup>2,11</sup>. Contudo nas biópsias nasal e brônquica predominam alterações inflamatórias inespecíficas, surgindo a tríade clássica da GW em apenas 15% dos casos<sup>2-4</sup>.

A biópsia renal pode mostrar glomerulonefrite crescêntica paucimune, áreas de necrose ou de esclerose e muito raramente granulomas<sup>1-3</sup>.

A terapêutica depende do estágio da doença e da sua atividade. A indução da remissão na doença generalizada ou grave exige terapêutica combinada (ciclofosfamida e prednisolona), mas na doença

limitada pode obter-se com um só fármaco (corticoide, azatioprina ou metotrexato). Para a manutenção são utilizados a azatioprina, o metotrexato, micofenolato de mofetil e corticoides<sup>2,6,7,10</sup>.

Dado o risco elevado de infecção e/ou de neoplasia (sólida ou hematológica) associado aos imunossuppressores, recomenda-se uma vigilância acrescida<sup>10</sup>.

Estão em curso estudos a testar alternativas terapêuticas nomeadamente o rituximabe. Os anti-TNF não demonstraram eficácia<sup>10</sup>.

A terapêutica imunossupressora alterou significativamente o prognóstico da doença registando-se atualmente uma sobrevida aos 5 anos de 80%. A taxa de remissão é elevada (90%), contudo as recidivas aos 24 meses são frequentes (18% a 40%)<sup>10</sup>.

A morbilidade a médio e longo prazo da GW é condicionada por insuficiência renal crônica (42%), hipoacusia (35%), deformidades nasais (28%), estenoses traqueais (13%) e cegueira (8%)<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi descrever 2 casos desta doença, salientando-se a importância do diagnóstico e terapêutica precoces no prognóstico.

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 69 anos, caucasiana, portadora de hipertensão arterial e asma brônquica. Cerca de 2 meses antes da internação iniciou com astenia, adinamia, dispneia para médios e posteriormente pequenos esforços, ortopneia e edema nos membros inferiores de agravamento progressivo. À observação, encontrava-se apirética, normotensa, taquicárdica, palidez cutâneo-mucosa e edema bilateral nos membros inferiores. Laboratorialmente tinha anemia microcítica e hipocrômica (hemoglobina: 6.3 g/dL, VGM: 76 fL, HGM: 32 pg), eosinofilia (600 células/mm<sup>3</sup>/ 9,6%) retenção azotada (ureia: 110 mg/dL, creatinina: 3.89 mg/dL), hematúria microscópica.

Ocorreu o rápido agravamento da função renal com sobrecarga hídrica pelo que houve necessidade de indução de hemodiálise ao quarto dia de internação.

Na investigação adicional apurou-se ANCA-MPO positivo (90), ANCA-PR3 negativo, hipergamaglobulinemia, gamapatia monoclonal IgG/kappa na imuno-electroforese e menos de 5% de plasmócitos medulares na biópsia óssea com mielograma.

Não se verificaram alterações na ecografia renal, radiografia do esqueleto, telerradiografia torácica e na tomografia computadorizada (TC) torácica.

A biópsia renal (Figura 1) demonstrou alguns glomérulos colapsados e envolvidos por granulomas, outros esclerosados e um com

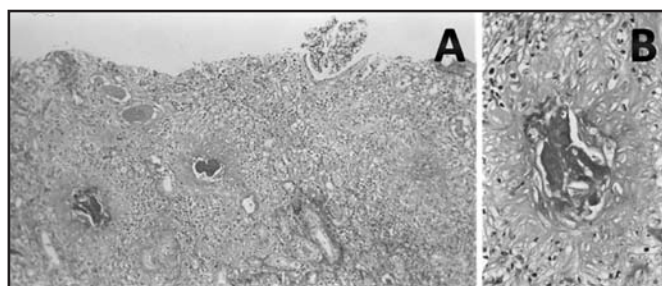


Figura 1 – Biópsia renal corada com hematoxilina-eosina

A – Glomérulos colapsados, envolvidos por granulomas, um glomérulo com crescente celular circunferencial. Interstício com infiltrado inflamatório mais ou menos difuso constituído por linfócitos, plasmócitos e alguns neutrófilos. B – Granuloma.

crescente celular circunferencial. A imunofluorescência direta tinha escassos depósitos imunes. Estes aspectos revelam uma glomerulonefrite pauci-imune e sugerem GW.

Posteriormente por parestesias no dorso dos pés, arreflexia e hipostesia em meia (baixa), efetuou eletromiograma que foi compatível com neuropatia periférica.

Iniciou-se terapêutica com ciclofosfamida (2,5 mg/kg/d, por via oral)<sup>8</sup> e prednisolona (1 mg/kg/d, por via venosa) durante 6 meses. Encontra-se em programa regular de hemodiálise e sob terapêutica de manutenção com azatioprina ao final de um ano de evolução.

**Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 26 anos, caucasiana, com antecedentes de epilepsia refratária à terapêutica médica, tendo sido submetida a amigdalotomia-hipocampectomia direita aos 10 anos de idade com sucesso terapêutico. Com início um mês antes da internação, cefaleias holocraneanas não pulsáteis, otalgia e hipoacusia bilaterais, negando outros sintomas. À observação clínica apresentava perfuração timpânica e paresia facial periférica esquerdas.

Recorreu a várias vezes ao Serviço de Urgência sendo-lhe diagnosticada otite média aguda, razão pela qual foi medicada de forma seriada, com vários antibióticos sem melhora clínica.

Efetuada tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica, que revelou sequela de craniotomia fronto-parietal direita relacionada com cirurgia prévia, otite média aguda bilateral e hipertrofia do sistema linfóide da rinofaringe.

Laboratorialmente havia anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina: 10,1 g/dL; VGM: 91 fL; HGM: 31 pg); aumento dos parâmetros inflamatórios (VHS: 120 mm; PCR: 83,8 mg/L), hipergamaglobulinemia, proteinúria (150 mg/d) e ANCA-PR3 positivo (1/80). As sorologias virais (vírus da imunodeficiência humana, Epstein Barr, hepatites C e B) e exames microbiológicos foram negativos.

A telerradiografia e TC torácicas mostraram nódulo cavitado no lobo médio direito e vários pequenos nódulos adjacentes (Figuras 2, 3A e 3B). A ecografia e TC abdominais não revelaram alterações. À broncofibroscopia detectou mucosa sangrante no brônquio

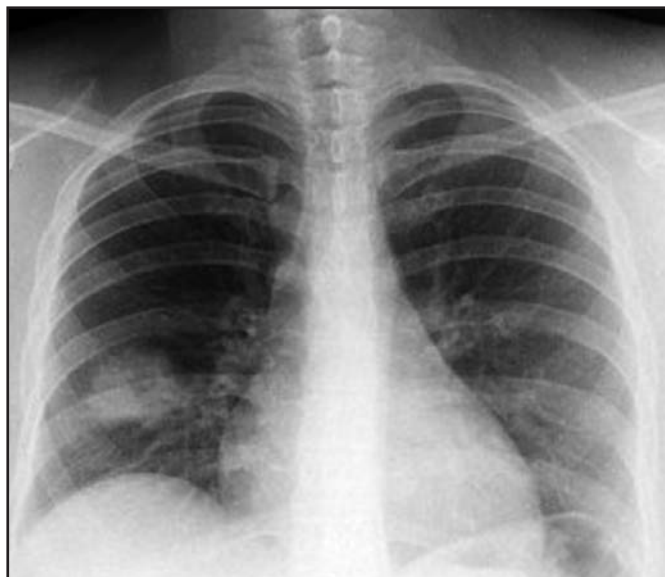


Figura 2 – Radiografia do tórax em PA demonstrando imagem nodular com esboço de cavitação no lobo médio.

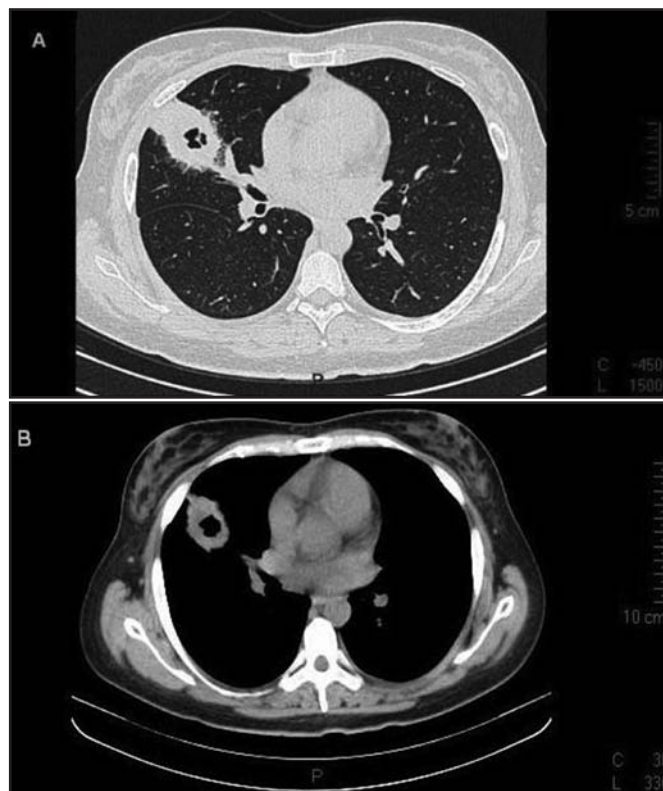


Figura 3 – Tomografia torácica

Nódulo cavitado com 38 mm no lobo médio e pequenos nódulos adjacentes, visualizados em janela para campos pulmonares (A) e para o mediastino (B).

lobar médio direito, sendo a citologia negativa para células malignas. A biópsia nasal e brônquica revelou inflamação crônica inespecífica. A audiometria mostrou surdez bilateral grave de tipo misto à direita e neurossensorial à esquerda.

Iniciou pulsos de ciclofosfamida [15 mg/kg/pulso, por via venosa (EV)] e prednisolona (1 mg/kg/d, EV), com melhora progressiva. Manteve a terapêutica com ciclofosfamida durante 6 meses e iniciou posteriormente azatioprina oral e prednisolona. Colocou prótese auditiva à direita, tendo ficado com surdez permanente à esquerda.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico precoce da GW exige um elevado índice de suspeição, pela baixa especificidade dos sintomas iniciais. Por esta razão é por vezes diagnosticado apenas após envolvimento multiorgânico ou na presença de refratariedade do problema inicial à terapêutica<sup>1,2,8,10</sup>.

No caso 1 colocou-se como primeira hipótese diagnóstica de mieloma múltiplo, pela anemia, gamapatia monoclonal e insuficiência renal, tendo sido excluída pela biópsia óssea. A insuficiência renal rapidamente progressiva associada à positividade para o ANCA-MPO determinou a realização de biópsia renal, que revelou a presença de glomerulonefrite (GN) pauci-imune (Figura 1).

Estes resultados sugeriam vasculite associada aos ANCAs. A presença de granulomas na biópsia renal e a neuropatia periférica orientou para a GW grave.



Nestes casos de insuficiência renal pode-se usar a plasmáfereze pode usar-se como tratamento adjuvante, melhorando a função renal sem no entanto reduzir a mortalidade<sup>8,12</sup>.

O atraso no diagnóstico (2 meses) deveu-se às manifestações iniciais inespecíficas, explicando a rápida instalação da insuficiência renal terminal.

No caso 2 foi constatada surdez de tipo misto à direita, que é a mais frequente na GW. É determinada pela obstrução da trompa Eustáquio em virtude da inflamação granulomatosa<sup>6</sup>. A paciente apresentava também surdez neurosensorial que é mais rara e que resulta do envolvimento do ouvido interno.

A paresia facial manifestada é encontrada em apenas 8% a 10% dos casos, podendo resultar de vasculite dos *vasa-vasorum* do nervo facial, inflamação granulomatosa do ouvido médio, atingimento inicialmente o nervo facial ou uma combinação destas três<sup>4,6</sup>.

Face a otite média refratária à antibioticoterapia, aumento dos parâmetros inflamatórios e presença de nódulos pulmonares necrotizantes na TC torácica, admitiu-se como hipótese diagnóstica preferencial uma doença autoimune, nomeadamente GW.

A possibilidade de doença infecciosa ou neoplásica foi excluída pelas sorologias virais e os exames microbiológicos negativos, pela ausência de células malignas na biópsia brônquica e pelas TC-CE, torácica e abdominal.

A positividade para o ANCA-PR3 e a inflamação crônica inespecífica na biópsia nasal e brônquica confirmou a GW, explicando a presença do nódulo pulmonar cavitado.

O compromisso auditivo grave resultante do atraso no diagnóstico (um mês) e consequentemente no início terapêutico realça a necessidade de intervenção precoce para impedir estas lesões de órgãos irreversíveis.

## CONCLUSÃO

A GW é uma vasculite associada aos ANCAs, de evolução pouco favorável e que permanece um desafio clínico. O diagnóstico assenta na clínica sugestiva traduzida por sintomas constitucionais, envolvimento respiratório e renal, positividade para os ANCAs e

histologia com evidência de vasculite granulomatosa. O investimento futuro deve fazer-se no diagnóstico precoce e na otimização dos esquemas terapêuticos de modo a reduzir a morbilidade, a taxa de recidivas e os efeitos colaterais da imunossupressão.

## REFERÊNCIAS

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal Medicine. New York: Mc Graw Hill; 2009. p. 1785-9; 2119-31.
2. Papadopoulos PJ, O'Brian RJ. Wegener Granulomatosis. Agosto 2009. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/332622-overview>. Acesso em 23 de junho de 2010.
3. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Current medical diagnosis & treatment. New York: Mc Graw Hill; 2010. p. 768-9.
4. Rezende CEB, Rodrigues REC, Yoshimura R, et al. Granulomatose de Wegener: relato de caso. Rev Bras Otorrinolaringol 2003;69(2):261-5.
5. Holle JU, Csernek E, Gross WL. Wegener granulomatosis. In: Shoenfeld Y, Cavers R, Gershwin E, (editors). Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa: Humana Press; 2008. p. 99-102.
6. Scalcon MRR, Pereira IA, Rachid Filho A, et al. Manifestação otológica localizada em paciente com Granulomatose de Wegener: relato de caso. Rev Bras Reumatol 2008;48(4):253-5.
7. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology 2007;46(10):1615-6.
8. Rodrigues CEM, Callado MRM, Nobre CA, e tal. Prevalência das manifestações clínicas iniciais de granulomatose de Wegener no Brasil - Relato de seis Casos e revisão da Literatura. Rev Bras Reumatol 2010;50(2):150-64.
9. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116(6):488-98.
10. Marinopoulos SS, Coylewright M, Auwaerter PG, et al. Clinical problem-solving. More than meets the ear. N Engl J Med 2010;362(13):1228-33.
11. João C, Santos E, Leite A, et al. Granulomatose de Wegener. Medicina Interna 2001;8(3):150-3.
12. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer H, Wolterbeek R, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2007;18(7):2189-97.