

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Granulomatose de Wegener — a propósito de um caso clínico

Wegener's Granulomatosis — a case report

SANDRA ANDRÉ¹, JOSÉ MANUEL CORREIA², MARGARIDA CANCELA DE ABREU³

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar de Pneumologia

³ Chefe de Serviço de Pneumologia

Serviço de Pneumologia - Hospital Egas Moniz – Lisboa. Directora: Dra. Margarida Cancela de Abreu
Rua da Junqueira, 126 – 1349-019 Lisboa

Recebido para publicação: 02.10.22

Aceite para publicação: 03.01.21

RESUMO

A granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite rara que atinge preferencialmente o tracto respiratório superior, o pulmão e os rins, embora possa apresentar-se de uma forma multisistémica.

Os autores apresentam um caso clínico de GW, a sua metodologia diagnóstica e respectivo *follow-up* durante os últimos dois anos e meio.

Discutem-se as formas de apresentação mais frequentes, a importância do exame histológico e a contribuição do doseamento dos ANCA para o diagnóstico e *follow-up* da doença. O exame anatomopatológico, se bem que importante, não é condição obrigatória para o diagnóstico da GW, desde que a clínica e o estudo imunológico (ANCA) sejam sugestivos da doença. Destaca-se a importância de infecções respiratórias prévias e dos ANCA na etiopatogénese da GW.

REV PORT PNEUMOL IX (1): 3-61

Palavras-chave: Granulomatose Wegener, ANCA.

ABSTRACT

The Wegener granulomatosis (WG) is a rare vasculite which involves preferentially the upper airways, lungs and kidneys, although it can presents in a multissystemic form.

The authors present a clinical case of WG, its diagnostic methodology and respective follow-up from de last two years and half.

There are discussed the most often presentation forms of the disease, the importance of histologic results and the contribution of ANCA's determination for disease diagnosis and follow-up. Although important, the histological results, are not essential for WG diagnosis, since clinic presentation and immunological data (ANCA's) are suggestive of the disease. Airways infections and ANCA's presence seems to be important in the etiopathogenesis of WG.

REV PORT PNEUMOL IX (1): 53-61

Key-words: Wegener granulomatosis, ANCA.

Introdução

A granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite granulomatosa necrotizante que envolve preferencialmente o tracto respiratório superior, pulmões e rins¹⁻⁵, podendo manifestar-se de forma multisistémica afectando os olhos, o sistema nervoso, a pele ou as articulações^{1,2,5}.

É uma doença rara, com uma prevalência estimada de cerca de 3 doentes/100 000 indivíduos, que afecta igualmente homens e mulheres, predominantemente caucasianos, com idades médias entre os 40-55 anos, embora o diagnóstico possa ser feito em qualquer idade¹.

Embora a etiopatogénese da GW não esteja ainda perfeitamente estabelecida, é certo que mecanismos de autoimunidade^{1,6,7} associados a factores predisponentes do meio, nomeadamente à existência prévia de infecções do tracto respiratório,¹ estarão seguramente implicados. Tem sido igualmente defendida a importância dos ANCA na imunopatogénese da doença^{1,6,7}.

A GW é patologia potencialmente grave^{1,2,4,8}, com uma taxa de mortalidade de cerca de 13% na maioria das séries descritas² e com uma morbilidade importante, quer pela própria doença, quer pelos efeitos secundários da terapêutica^{1,2,8}.

A introdução da terapêutica com ciclofosfa-

mida e prednisolona melhorou de forma considerável o prognóstico do doente com GW, tornando fundamental o seu diagnóstico correcto e atempado^{1,2}.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 25 anos de idade, raça eurocaucasóide, natural de Évora, auxiliar de acção educativa, ex-fumadora de 5 UMA desde há 3 anos.

Internada em Janeiro de 2000, por quadro clínico de febre (38,5-39°C), tosse produtiva com expectoração purulenta/hemoptóica, toracalgie com características pleuríticas, sudorese de predomínio nocturno, astenia e emagrecimento de cerca de 7 kgs (correspondente a 13% da massa corporal) com um mês de evolução.

Em aparente estado de saúde até dois meses antes do internamento, altura em que inicia queixas de otalgia e otorreia bilateral, seguidas de quadro de rino-sinusite, sujeito a antibioterapia múltipla com benefício clínico parcial.

Nos antecedentes pessoais, há a salientar amigdalectomia e adenoitectomia bilateral aos 8 anos de idade e eczema atópico, sem outros antecedentes de relevo.

Ao exame objectivo, à entrada, apresentava-se febril (39°C), hidratada e eupneica em repouso. Observavam-se lesões cutâneas vesiculares de conteúdo hemático em ambos os cotovelos, mão direita e região aquiliana esquerda. Ausência de adenopatias palpáveis.

Na semiologia pulmonar destacava-se aumento da transmissão das vibrações vocais no terço médio do hemitórax direito, submacicez à percussão na mesma área e ferveores crepitantes audíveis no terço médio da face posterior e lateral do hemitórax direito. Hepatomegalia ligeira (cerca de 2 cm), de superfície lisa, consistência elástica e bordo cortante.

Analicamente, salientava-se Hb 10,6 g/dL,

VGM e HGM dentro da normalidade. Leucócitos $10600 \times 10^9/L$, 80,5% neutrófilos. PCR 218 mg/L (N: 0,0 – 8,0 mg/L); VS 110 mm. Função renal e hepática sem alterações. Sedimento urinário patológico, com eritrocitúria (10 erit/L), proteinúria (vestígios), algumas células epiteliais poliédricas e raros cilindros hialino-granulosos.

Gasimetria arterial, sem alterações (pH 7,47; PCO_2 39,5 mmHg; PO_2 83,6 mmHg; HCO_3^- 28,5 mmol/L; Sat 97,4%).

Radiografia de Tórax (Fig. 1) com imagens nodulares bilaterais, com imagem sugestiva de cavitação no seio da lesão situada no terço superior do campo pulmonar esquerdo.

A TC Torácica (Fig. 2) confirmava a “...existência de inúmeras imagens nodulares de limites um pouco irregulares, com algumas condensações à direita, de dimensões variáveis resultantes de coalescência nodular, na sua maioria escavadas por processo de necrose central”.

A TC dos Seios Perinasais e Ouvidos (Fig. 3) mostrava uma “pansinusopatia com componente inflamatório crónico, em fase exsudativa; hipertrofia pseudo-polipóide da mucosa de revestimento do segmento posterior do septo nasal; mastoidite esquerda sem sinais de destruição óssea”. Rinoscopia e otoscopia sem alterações relevantes. Na laringoscopia observou-se massa vegetante a nível do *cavum*, cujo exame histológico revelou tratar-se de tecido linfóide com infiltração inflamatória.

Avaliada pela Dermatologia devido às lesões cutâneas descritas à entrada, que sugeriu processo de angeíte necrosante em regressão, não tendo sido efectuadas biópsias. O exame oftalmológico não revelou alterações.

Os exames culturais de sangue, expectoração e urina foram negativos, nomeadamente o exame micobacteriológico (directo e cultural) da expectoração. A Prova de Mantoux (2 U Tuberculina RT 23) foi negativa (anergia).

A Broncofibroscopia mostrou aspectos sugestivos de inflamação brônquica aguda inespecí-

fica. As biópsias brônquicas efectuadas revelaram intenso processo inflamatório inespecífico. Lavado broncoalveolar sem alterações. Bacteriologia e citologia das secreções brônquicas negativo.

Ecografia abdominal e TC Abdominopélvica corroboraram existência de hepatomegalia homogénea, não havendo evidência de outras lesões. Electrocardiograma e ecocardiograma sem alterações.



Fig. 1 – Radiografia de tórax, à entrada.

As Provas de Função Respiratória mostraram alteração ventilatória do tipo restritivo ligeiro (ATS) – CVF 67%; FEV 1 70%; IT 96; CPT 76% e DLCO/VA (79%).

Da avaliação analítica complementar salientava-se proteínas totais normais com hipoalbuminemia 2,4 g/dL. Proteinúria na urina 24h infra-nefrotica (257/mg/24h). Perfil lipídico sem alterações. Persistência de parâmetros de infecção e aparecimento de trombocitose marcada ($1022000 \times 10^9/L$).

Serologias VIH 1 e 2, VHB e VHC negativas, cicatriz imunológica de infecção VHA. VDRL, TASO, Waller-Rose e Hudleson negativo. RA teste 24 UI/L (Normal < 20 UI/L). Estudo imunológico – ANA, anticorpos anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, antimúsculo liso, antimitocondriais e anticélulas parietais negativos. Doseamento sérico imunoglobulinas, Ig G e Ig A aumentadas (25,3 e 7,76 g/L, respectivamente, para um normal até 16,18 e 3,78 g/L, respectivamente). Estudo do complemento sem alterações. Anticorpos anticitoplasmáticos, determinados por imunofluorescência indirecta e método de ELISA, antimieloperoxidase (pANCA) negativos, anti-proteinase 3 (cANCA) positivos (131 U/mL, normal < 5 U/mL).

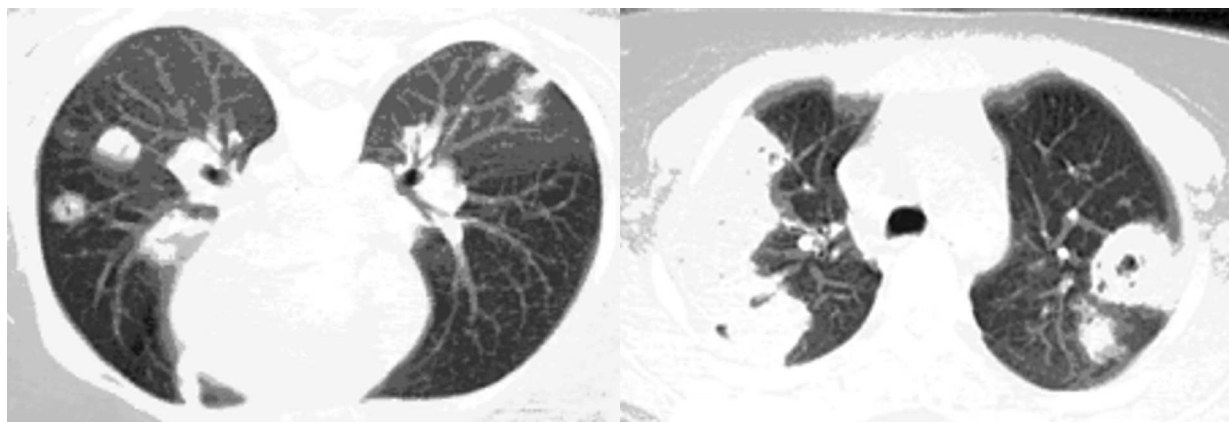


Fig. 2– TC torácica realizada à entrada.

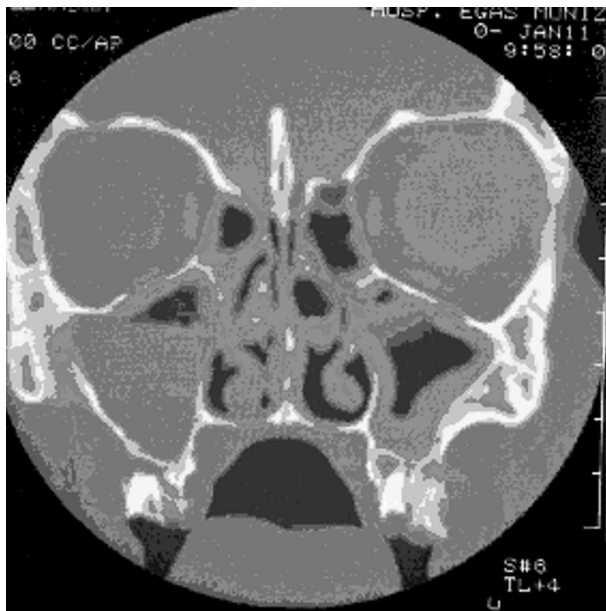


Fig. 3 – TC dos seios perinasais.



Fig. 4 – Radiografia de tórax um ano após conclusão da terapêutica.

Serologia para pneumonias atípicas compatível com infecção aguda a *Mycoplasma pneumoniae* (título 1/64).

Alterada antibioterapia empírica instituída no início do internamento (amoxicilina/ácido clavulânico, clindamicina e amicacina) para eritromicina (2 g/dia), verificando-se boa resposta clínica com apirexia mantida após o 5.º dia de terapêutica. Elevação da titulação de anticorpos *anti-mycoplasma*, 3 semanas após avaliação inicial, para 1/128.

De acordo com critérios clínicos e imunológicos, foi estabelecido diagnóstico de GRANULOMATOSE WEGENER com envolvimento do tracto respiratório superior, pulmonar, renal e cutâneo. De acordo com avaliação por Nefrologia, trata-se de um envolvimento renal mínimo, sem indicação para realização de biópsia renal.

Estabelecido o plano terapêutico com ciclofosfamida 2 mg/kg/dia durante um ano; prednisolona 1 mg/kg/dia durante um mês, em dias alternados durante 3 meses e em desmame lento a partir do 4.º mês. Durante a terapêutica, manteve isoniazida 300 mg/dia e trimetoprim/sulfametoxazol (960 mg/dia).

Após instituição da terapêutica, a doente manteve-se assintomática, nomeadamente sem evidência de complicações iatrogénicas, mantendo vigilância clínica regular em consulta externa de Pneumologia desde há cerca de dois anos e meio.

Radiograficamente, verificou-se normalização progressiva das alterações descritas inicialmente, mantendo pequena imagem linear densa, periférica, no terço superior do campo pulmonar direito, compatível com lesão fibrótica residual, desde a conclusão da terapêutica (Fig. 4).

Discussão

A granulomatose de Wegener manifesta-se em cerca de 90% dos casos por sintomas do tracto respiratório (superior e inferior)^{1,2}. Queixas de

QUADRO I
Órgãos envolvidos na Granulomatose de Wegener
(Adaptado de *Hofman et al*¹).

Localização	Frequência apresentação (%)	Frequência durante evolução da doença (%)
Tracto respiratório superior	73	92
Tracto respiratório inferior	48	85
Rins	20	80
Articulações	32	67
Olhos	15	52
Pele	13	46
Nervos	1	20

sinusite, congestão nasal, epistáxis recorrentes, ulcerações da mucosa, perfuração do septo nasal ou deformação nasal, constituem a sintomatologia inicial mais frequente. Cerca de 20% dos doentes podem apresentar estenose subglótica^{1,2}.

A nível pulmonar, é típica a presença, nos exames radiológicos do tórax, de infiltrados nodulares bilaterais, frequentemente com áreas de cavitação, podendo igualmente observar-se imagens nodulares únicas ou hemorragia alveolar difusa^{1,2}. Clinicamente, a expressão de doença endobrônquica é o mais frequente, com queixas de tosse, dispneia, pieira, hemóptises ou infecção pós-obstrutiva¹.

A glomerulonefrite é a manifestação mais grave da GW^{1,2,5,8}, podendo evoluir para insuficiência renal de forma assintomática, o que requer uma avaliação periódica do sedimento urinário e função renal nestes doentes^{1,2}.

Para além do quadro típico da doença, podem ocorrer manifestações de praticamente todos os órgãos (Quadro I).

As manifestações oculares incluem conjuntivites, queratites, uveítes, neurites ópticas ou existência de proptose associada à presença de

pseudotumor retro-orbitário^{1,2}. A manifestação neurológica mais frequente é a mononeurite múltipla, mas sinais focais ou alterações dos pares cranianos podem também ocorrer^{1,2}. As manifestações articulares são múltiplas, podendo ocorrer desde o envolvimento simétrico das grandes e pequenas articulações, até à doença monoarticular². O envolvimento cutâneo, embora frequente, não é típico, podendo observar-se vesículas, pápulas, úlceras ou nódulos subcutâneos, que frequentemente são a expressão inespecífica de vasculite leucocitoclástica^{2,5}. Os quadros sistémicos inespecíficos com febre, mialgias generalizadas e perda de peso podem também ocorrer².

A gravidade da GW pode ser avaliada utilizando o *score* de Birmingham, no qual é equacionado o envolvimento dos diversos órgãos ou sistemas, permitindo tirar ilações em termos prognósticos ou terapêuticos⁸ (Quadro II).

Pela heterogeneidade da apresentação clínica, a Granulomatose de Wegener coloca problemas de diagnóstico diferencial com situações infecciosas, neoplasias, conectivites ou outras doenças granulomatosas^{1,2}.

De acordo com os Critérios de Classificação da GW do Colégio Americano de Reumatologia⁵ (1990), para o diagnóstico de GW seria necessária a presença de dois de quatro critérios apresentados (Quadro III).

O diagnóstico histológico nem sempre é obtido, uma vez que as alterações anatomopatológicas típicas têm uma distribuição irregular nos tecidos e por vezes não é pertinente equacionar procedimentos invasivos nestes doentes, dada a gravidade da doença e a necessidade de iniciar rapidamente terapêutica^{1,2}.

Mais recentemente, percebeu-se a forte associação entre a existência de níveis elevados de anticorpos anticitoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) e a GW^{1-4,6}. De acordo com os padrões de imunofluorescência indirecta, foram descritos dois tipos de ANCA – um com padrão citoplasmático (c-ANCA) dirigido contra a proteinase 3

QUADRO II

Score de actividade das vasculites de Birmingham
(Luqmani et al.⁸)

Birmingham Vasculitis Activity Score in systemic necrotizing vasculitis			
1. SYSTEMIC	Weighted score 3 (maximum total)	5. CHEST	6 (maximum total)
none	[] 0	none	[] 0
malaise	[] 1	dyspnea or wheeze	[] 2
myalgia	[] 1	nodules or fibrosis	[] 2
arthralgia/arthritis	[] 1	pleural effusion/pleurisy	[] 4
fever (< 38,5°C)	[] 1	infiltrate	[] 4
fever (>38,5°C)	[] 2	haemoptysis/haemorrhage	[] 4
wt loss (1-2 kg) within past month	[] 2	massive haemoptysis	[] 6
wt loss (>2 kg) within past month	[] 3		
2. CUTANEOUS	6 (maximum total)	6. CARDIOVASCULAR	6 (maximum total)
none	[] 0	none	[] 0
infarct	[] 2	bruits	[] 2
purpura	[] 2	new loss of pulses	[] 4
other skin vasculitis	[] 2	aortic incompetence	[] 4
ulcer	[] 4	pericarditis	[] 4
gangrene	[] 6	new myocardial infarct	[] 6
Multiple digit gangrene	[] 6	CCF/cardiomyopathy	[] 6
3. MUCOUS MEMBRANES/EYES	6 (maximum total)	7. ABDOMINAL	9 (maximum total)
none	[] 0	none	[] 0
mouth ulcers	[] 1	abdominal pain	[] 3
genital ulcers	[] 1	bloody diarrhoea	[] 6
conjunctivitis	[] 1	gall bladder perforation	[] 9
Epi/scleritis	[] 1	gut infarction	[] 9
uveitis	[] 2	pancreatitis	[] 9
Retinal exudates	[] 2		
4. ENT	6 (maximum total)	8. RENAL	12 (maximum total)
nil	[] 0	none	[] 0
nasal discharge/obstruction	[] 2	hypertension (diastolic >90)	[] 4
sinusitis	[] 2	proteinuria (>1+ or >0,2 g/24h)	[] 4
epistaxis	[] 4	haematuria (>1+ or >10 rbc/mL)	[] 8
crusting	[] 4	creatinine 125-249 mol/L	[] 8
Aural discharge	[] 4	creatinine 250-499 mol/L	[] 10
otitis media	[] 4	creatinine >500 mol/L	[] 12
new deafness	[] 6	rise in creatinine >10%	[] 12
hoarseness/laryngitis	[] 2		
subglottic involvement	[] 6	9. NERVOUS SYSTEM	9 (maximum total)
		none	[] 0
		organic confusion/dementia	[] 3
		seizures (not hypertensive)	[] 9
		stroke	[] 9
		cord lesion	[] 9
		peripheral neuropathy	[] 6
		motor mononeuritis multiplex	[] 9
		Maximum score	63

QUADRO III
 Critérios de Classificação da Granulomatose de Wegener
 (Adaptado *The American College of Rheumatology*)

Critérios	Definição
1. Inflamação nasal ou oral	<i>Aparecimento de úlceras orais ou rinorreia hemática ou purulenta</i>
2. Alterações radiografia tórax	<i>Presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavidades</i>
3. Sedimento urinário	<i>Micro-hematúria (>5 eritócitos/campo) ou presença de cilindros de eritrócitos.</i>
4. Inflamação granulomatosa na biópsia	<i>Inflamação granulomatosa na parede da artéria, área perivascular e extravascular</i>

(PR3); outro com padrão perinuclear (p-ANCA) dirigido à mieloperoxidase (MPO)¹⁻³. Testes positivos para c-ANCA foram detectados em cerca de 70-90% dos doentes com GW e para p-ANCA em 5 a 10% dos doentes¹.

Assim, os níveis de c-ANCA parece terem uma elevada sensibilidade e especificidade quer no diagnóstico de GW, quer como marcador da actividade da doença, permitindo antever as recidivas da doença, devendo ser um exame fundamental no *follow-up* destes doentes^{1,2,4,6}. A utilização do método de ELISA para quantificação ANCA parece ser superior à imunofluorescência indirecta para o imunodiagnóstico e *follow-up* da doença³.

No entanto, outras vasculites, nomeadamente a Poliarterite Microscópica e a Síndrome Churg-Strauss, cursam com valores de ANCA elevados, o que reafirma a importância da clínica e histologia para o diagnóstico diferencial^{1,6}.

O tratamento da GW é feito com ciclofosfamida durante um ano na dose de 2 mg/kg/dia e prednisolona inicialmente na dose de 1 mg/kg/dia durante 1 mês, e desde então em desmame progressivo durante cerca de um ano¹. O metotrexato pode ser utilizado como uma alternativa à ciclofosfamida quando existirem contra-indi-

cações ou elevada toxicidade a este fármaco que determine suspensão da terapêutica^{1,2}. Cerca de 75% dos doentes atinge a remissão completa com a terapêutica^{1,2}.

Após a remissão da doença, é fundamental manter um *follow-up* apertado. Efectivamente, cerca de 50% dos doentes apresenta uma recaída num período de 5 anos^{1,2,4} e 42% apresenta complicações tardias relacionadas com a terapêutica, em particular com a ciclofosfamida¹, verificando-se uma incidência aumentada de carcinoma da bexiga, doenças linfoproliferativas e neoplasias cutâneas nestes doentes^{1,2}, num período que pode atingir os 15 anos após a terapêutica imunossupressora¹.

A utilização de trimetoprim/sulfametoxazol na GW, preconizada na dose de 800/160 mg dia durante 24 meses, parece reduzir a incidência de recaídas pelo seu papel na prevenção de infecções^{1,4}. Estudos relativamente à sua utilização defendem o seu papel na prevenção da infecção a *Pneumocystis carinii*¹ (uma das principais complicações da terapêutica imunossupressora prolongada), redução da colonização das vias respiratórias superiores por *S. aureus* e a acção anti-inflamatória pela interferência no *stress* oxidativo na patogénese da GW⁴.

No caso clínico apresentado, não foi possível obter o diagnóstico histológico, dado que as biópsias brônquicas efectuadas foram negativas. No entanto, a forma de apresentação e a positividade dos c-ANCA é compatível com o diagnóstico.

A resposta à terapêutica foi completa, estando a doente em remissão desde há dois anos e meio, sem factores de morbilidade associados à doença ou à toxicidade dos fármacos utilizados.

A avaliação seriada dos ANCA durante o *follow-up* dos doentes com GW é um bom método preditivo das recaídas da doença e da necessidade de reinstituição da terapêutica imunossupressora^{1,4}. O conhecimento da Granulomatose de Wegener como entidade clínica permite equacionar precocemente o diagnóstico correcto e a terapêutica adequada, elementos fundamentais ao melhor prognóstico destes doentes^{1,2,5}.

BIBLIOGRAFIA

1. LANGFORD C.A., HOFFMAN G.S. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54: 629-637.
2. HOFFMAN G.S., KERR G.S.; LEAVITT R.Y., et al. Wegener granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med* 1992, 116: 488-498.
3. BOOMSMA M.M., STEGEMAN C.A., LEIJ M.J., et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2025-2033.
4. STEGEMAN C.A., TERVAERT J.W.C., et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 1996, 335: 16-20.
5. LEAVITT R.Y., FAUCI A.S., BLOCH D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
6. NÖLLE B., SPECKS U., et al. Anticytoplasmic Autoantibodies : Their immunodiagnostic value in Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
7. SCHNABEL A., CSERNOK E., et al.. Activation of neutrophils, eosinophils, and lymphocytes in the lower respiratory tract in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 399-405.
8. LUQMANI R.A., BACON P.A., Motos R.J., et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJMed* 1994; 87: 671-678.