

CASO CLÍNICO

Vasculites e ANCA – a propósito de um caso clínico

FERNANDO MATOS⁽¹⁾, PEDRO MAIA⁽²⁾, LURDES DA CRUZ⁽³⁾, MARIO MARIANO⁽⁴⁾,
TERESA MENDES⁽³⁾, FERNANDO BARATA⁽⁴⁾, FERNANDO MATOS⁽⁴⁾

Serviço de Nefrologia Centro Hospitalar de Coimbra

Director: Dr. Lourenço Gonçalves

Serviço de Pneumologia Centro Hospitalar de Coimbra

Director: Dr. Rui Pato

RESUMO

Apresentamos o caso clínico de um doente de 68 anos de idade, com glomerulonefrite rapidamente progressiva e hemorragia pulmonar, presença de anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (padrão perinuclear com especificidade anti-mieloperoxidase), e anticorpos anti-cardiolipina. A histologia renal confirmou o diagnóstico de poliarterite microscópica. A propósito deste caso, são feitas algumas considerações sobre a utilidade dos auto-anticorpos no diagnóstico das diferentes formas de vasculite.

Palavras-chave: Autoanticorpos; Autoantígenos; Endotélio Vascular; Mieloperoxidase; Neutrófilos; Serina proteinase; Vasculites.

ABSTRACT

We present the case report of a 68 year old man with rapidly progressive glomerulonephritis and pulmonary haemorrhage, with anti-

(1) Interno Complementar de Medicina Interna do C.H.C.

(2) Interno Complementar de Nefrologia do C.H.C.

(3) Assistente Hospitalar de Nefrologia do C.H.C.

(4) Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia do C.H.C.

Recebido para publicação em 95.10.12

Aceite para publicação em 95.12.6

neutrophil cytoplasmic auto-antibodies, perinuclear pattern with myeloperoxidase specificity, and anti-cardiolipin antibodies. Renal histology supported the diagnosis of microscopic polyarteritis. In reference to this case, some considerations regarding the usefulness of autoantibodies in different forms of vasculitis are made.

Key-Words: Autoantibodies; Autoantigenes; Endothelium, vascular; Myeloperoxidase; Neutrophils; Serine proteinase; Vasculitis.

INTRODUÇÃO

A poliarterite microscópica (PAM) é uma vasculite necrotisante pauci-imune (i.e., depósitos de imuno-complexos raros ou ausentes), envolvendo pequenos vasos (diâmetro < 100µ), com ou sem envolvimento de artérias de médio calibre (1).

É uma afecção rara. Para o seu diagnóstico deverão ser excluídas, a vasculite crioglobulinémica, a púrpura de Henoch-Schönlein, e outras formas de vasculite de pequenos vasos mediadas por imuno-complexos (1).

O diagnóstico e classificação das vasculites, sofreu avanço notável com a descoberta e caracterização dos anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA). A sensibilidade destes auto-anticorpos é elevada, quando existe envolvimento sistémico, definido pela presença de envolvimento renal, sendo moderada a baixa nos casos limitados ou localizados (2).

Descreve-se em seguida, um caso clínico com envolvimento renal e pulmonar, a propósito do qual é feita revisão do papel dos auto-anticorpos, no diagnóstico das diferentes formas de vasculite.

CASO CLÍNICO

JLM, sexo masculino, 68 anos, carpinteiro, internado em 2 de Janeiro de 1995 por dor pleurítica na base do hemitórax esquerdo, expectoração hemoptóica e derrame pleural.

O doente referia o aparecimento, três semanas antes, de toracalgia de características pleuríticas, na base do hemitórax esquerdo, e dor no ombro ipsilateral com irradiação para o braço e face esquerda do pescoço,

acompanhada de expectoração hemoptóica e dispneia progressiva. Astenia e anorexia marcadas com perda ponderal não quantificada.

Recorreu ao seu médico assistente, tendo iniciado terapêutica com ciprofloxacina – 500 mg bid e netilmicina – 300 mg/dia, sem benefício aparente. Em telerradiografia do tórax é detectado derrame pleural esquerdo, tendo então sido referenciado ao Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC).

Antecedentes de angor desde os 61 anos, altura em que lhe foi diagnosticada HTA e medicado com diltiazem - 180 mg/dia, com controle dos valores tensionais. Quadro de osteoartrite de predomínio axial com 10 anos de evolução, recorrendo com frequência a anti-inflamatórios não esteróides. Submetido a duas intervenções cirúrgicas por varizes do membro inferior direito. Hábitos alcoólicos moderados. Hábitos tabágicos mantidos até 7 anos antes, de 62 UMA.

Antecedentes familiares irrelevantes.

Na altura da admissão, apresentava bom estado geral e parâmetros vitais normais. Do exame torácico destacava-se macishez na base do hemitórax esquerdo, com diminuição do murmúrio vesicular e sibilos dispersos apico-caudais bilaterais. Observavam-se múltiplas varizes nos membros inferiores. O restante exame físico era normal.

A telerradiografia do tórax (Figura 1) revelava opacidade homogénea basal esquerda, compatível com derrame pleural. No electrocardiograma: ritmo sinusal, Rs em V1 com extrassistolia supraventricular pouco frequente.

A avaliação laboratorial inicial apresentava: eritrograma normal, leucocitose - $10,8 \times 10^9/L$ com eosinofilia - 16,5%; velocidade de sedimentação (VS) - 65 mm, 1.^ª h; proteína C-reactiva (PCR) - 4 mg/dl (N: 0,068-



Fig. 1 – Telerradiografia do tórax na altura da admissão, compatível com derrame pleural.

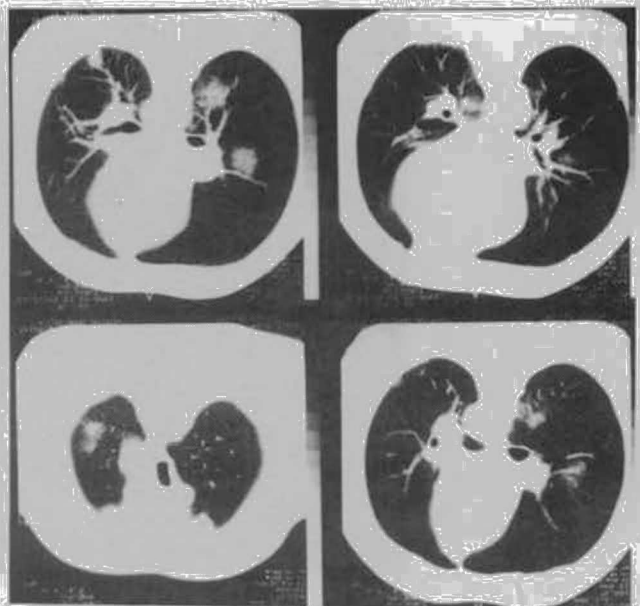


Fig. 2 – Pormenor da tomografia axial computadorizada torácica, com múltiplas opacidades intersticiais.

0,82); compromisso renal manifestado por insuficiência renal moderada, com creatinina de 287 $\mu\text{mol/L}$, associada a hematoproteinúria e sedimento telescópico.

Abordado o derrame pleural, que mostrou ser um exsudado citobacteriologicamente negativo. Marcadores tumorais e serologias para *Mycobacterium*, *Legionella* e *Mycoplasma* negativos. O exame anatomopatológico da biópsia pleural referia pleurite inespecífica.

Bacteriologia da expectoração com pesquisa de BK sistematicamente negativa.

A broncofibroscopia revelou sinais de bronquite crónica, com estudo citobacteriológico e imunológico – anticorpos anti-nucleares (ANA) e ANCA – do aspirado negativos.

Na tomografia axial computadorizada torácica (Figura 2), observavam-se bilateralmente múltiplas opacidades intersticiais ténues em vidro despolido. Na cintigrafia de perfusão, má impregnação da base do pulmão esquerdo.

O ecocardiograma evidenciou dilatação do ventrículo esquerdo com boa função sistólica global, doença aórtica ligeira – estenose com gradiente ± 16 mmHg e regurgitação 1/4. Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo.

Ecografia renal: rins de morfologia e dimensões

normais, contornos regulares e boa diferenciação parênquima-sinusal.

O estudo imunológico revelou factor reumatóide e VDRL negativos; TASSO < 200 U.T.; imunoglobulinas e complemento normais; marcadores virais de hepatite B e C, HIV₁ e HIV₂, negativos; pesquisa de crioglobulinas e doseamento de complexos imunes circulantes negativos; ANA negativos; anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) negativos; ANCA positivos com padrão perinuclear (figura 3) e especificidade para mieloperoxidase – 480 UE (Pos. > 15 UE); anticorpos anticardiolipina (ACA) positivos – 20 GPL/ml (N $< 7,2$). O estudo das subpopulações linfocitárias foi normal.

Perante o quadro clínico e os exames complementares sugerindo síndrome vasculítico, decidiu-se pela realização de biópsia pulmonar transbrônquica e biópsia renal.

Durante o internamento, após agravamento inicial da função renal (Creatinina - 377 $\mu\text{mol/L}$), houve ligeira melhoria (Creatinina - 287 $\mu\text{mol/L}$), com persistência da hematoproteinúria e do sedimento urinário activo.

Teve alta hospitalar a 18.01.95 assintomático, sem terapêutica específica, enquanto se aguardava resultado



Fig. 3 – Padrão perinuclear à imunofluorescência.

histológico para decisão terapêutica, mantendo vigilância clínica e analítica semanal. A biópsia renal foi inconclusiva por o fragmento apenas apresentar um glomérulo com crescente. A biópsia pulmonar foi normal. Reinternado em 14.02.95 no Serviço de Nefrologia do CHC por reaparecimento de toracalgia pleurítica basal esquerda associada a expectoração hemoptóica, hipertermia, astenia significativa, anorexia e cansaço fácil.

O estudo analítico evidenciou agravamento da função renal (Creatinina - 470 $\mu\text{mol/L}$), a existência de anemia (Hb - 9,05g%), VS-96 mm 1.^a h, PCR-3,48 mg%, ANCA com padrão perinuclear, anti-mieloperoxidase - 380 UE; ACA - 20 GPL/ml. Na telerradiografia do tórax descreta opacidade homogênea basal esquerda.

Perante a forte suspeita de síndrome vasculítica com envolvimento pulmonar e renal, associado à positividade dos ANCA (padrão perinuclear e especificidade para mieloperoxidase), decidiu-se pela repetição da biópsia renal, no sentido da caracterização histológica que permitisse um diagnóstico definitivo e terapêutica adequada.

Em 16.02.95, após biópsia renal, iniciou metilprednisolona - 1 g e.v./dia durante 4 dias e, posteriormente,

prednisolona per os, 1 mg/Kg/dia. Apirexia 48 horas após, associada à resolução da hemorragia pulmonar e melhoria clínica progressiva.

A biópsia renal revelou: "Bom fragmento da cortical com 10 glomérulos. Glomérulos - 4 com crescentes fibrocelulares totais, 1 com necrose glomerular, 4 com lesão segmentar e esclerose e pequenas lesões proliferativas e 2 sem alterações, cápsulas de Bowman espessadas. Tubos - muitos cilindros hialinos, hematúria, muitos atróficos. Interstício - fibrose difusa com ninhos de infiltrado intersticial. Vasos - sem alterações apreciáveis; apenas algumas interlobulares de pequeno calibre com hialinose da parede. Imunofluorescência - 2 glomérulos com depósitos segmentares de fibrina; muitos cilindros fixam IgA e IgM. Conclusão: Glomerulonefrite extracapilar num contexto de vasculite".

Confirmado o diagnóstico de PAM, associada à terapêutica corticóide, iniciou ciclofosfamida oral - 1,5 mg/Kg/dia. Evolução favorável da função renal e do padrão radiológico pulmonar, com melhoria clínica significativa.

Alta hospitalar a 7.03.95, com avaliação em consulta externa uma semana após. Estava então assintomático; creatinina - 316 $\mu\text{mol/L}$; mantendo sedimento urinário activo. Dois dias após foi admitido no Serviço

de Urgência do CHC em choque hipovolêmico. Pouco depois fez paragem cardio-respiratória, tendo falecido após insucesso de manobras de ressuscitação cardiopulmonar. Não foi feito estudo necrópsico.

DISCUSSÃO

Os ANCA foram pela primeira vez referidos em 1982 por Davies e col. em oito doentes com glomerulonefrite pauci-imune necrotizante (GPI) (3). Constituiu assim o primeiro teste diagnóstico laboratorial para algumas vasculites, fornecendo importantes indícios para a sua patogénese.

Cedo tornou-se claro, a correlação quase exclusiva destes auto-anticorpos com as vasculites de pequenos vasos, estando intimamente associados com a granulomatose de Wegener (GW), a PAM, a GPI e o síndrome de Churg-Strauss (4). A presença de ANCA torna-se por isso útil, no sentido de indiciar vasculite pauci-imune, ao contrário das vasculites mediadas por imunocomplexos (5).

Três padrões diferentes são reconhecidos à imunofluorescência (5). Dois deles, o padrão citoplasmático (ANCA-C) e o padrão perinuclear (ANCA-P) possuem valor diagnóstico já estabelecido com correlações clínicas relativamente específicas e correspondendo a diferentes antígenos (Quadro I); o terceiro, com

padrão atípico perinuclear (ANCA atípico ou ANCA-X) tem significado ainda não esclarecido. Com a identificação, nos últimos anos, de muitos dos antígenos reconhecidos pelos ANCA, o uso de ensaios antígeno-específicos vem-se tornando comum, permitindo a caracterização de vasculites com presença de ANCA. Em muitos centros a determinação de anticorpos anti-mieloperoxidase (MPO) e proteinase-3 (PR-3) tornou-se rotina, havendo correlação preferencial destes dois antígenos com algumas vasculites.

Existe controvérsia quanto à sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos ANCA (6,7). É referido que a presença de ANCA-C/PR-3 é extremamente sensível (95%) (8) e específico (81%) (9) para a GW, contudo não pode, só por si, fazer o diagnóstico, sendo sempre necessário a confirmação histológica. É igualmente reconhecido o valor dos títulos de ANCA-C/PR-3 na monitorização terapêutica e como marcadores preditivos de agudização na GW (5).

O padrão perinuclear à imunofluorescência (ANCA-P) é encontrado em 60% de doentes com PAM e em 39% de doentes com glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune (GRPI) (9). Nestes dois grupos de doentes os ANCA-P tem especificidade para MPO em 71% dos casos, enquanto noutros grupos de doentes com presença de ANCA-P a incidência de anticorpos anti-MPO é de 20% (10). A PAM é a vasculite mais correlacionada com a presença de anticorpos anti-MPO (10), sendo a GRPI considerada por alguns autores como uma variante de PAM limitada ao rim (5). Anticorpos anti-MPO ocorrem em numerosas outras situações, incluindo o síndrome de Churg-Strauss, onde são encontrados em cerca de 50% dos casos com presença de ANCA (14), o lúpus eritematoso sistémico em 10% dos casos (15), a artrite reumatóide, algumas infeções e neoplasias.

Uma manifestação particular de PAM é o síndrome pulmão-rim, constituindo uma forma de apresentação que pode levantar problemas de diagnóstico diferencial com o síndrome de Goodpasture, que em 10 a 30% dos casos cursa com positividade para os ANCA (11,12). A presença de anti-corpos anti-MBG diferencia, na maioria dos casos, estas duas entidades (13). Assim, no caso em discussão a hipótese diagnóstica mais provável

QUADRO I

Antígenos reconhecidos pelos ANCA e correlação conhecida com o padrão de imunofluorescência

	ANCA-C	ANCA-P
Proteinase-3	+++	+++
Mieloperoxidase	+++	+++
Elastase	?	+
Catepsina G	?	+
Proteína CAP57	?	+
Lactoferrina	?	+
Peroxidase	?	+

- +++ forte correlação
- +++ correlação excepcional
- ++ correlação exclusiva
- ? correlação desconhecida

era de PAM – envolvimento pulmão-rim, presença de ANCA-P/MPO e anti-MBG negativo.

Os ANCA-P não são úteis na definição de síndromes clínicas do grupo de doentes com vasculite pauci-imune, mas a presença de anticorpos anti-MPO, constitui um teste útil no diagnóstico de vasculite sistémica, GPI, e no síndrome de Churg-Strauss.

Outros auto-anticorpos podem ocorrer com os ANCA, preferencialmente com os ANCA-P e anti-MPO, não estando esclarecido o seu significado (5). Anticorpos anti-endotélio (AECA) têm sido encontrados nas vasculites sistémicas mas também na nefrite lúpica e na nefropatia por IgA, permanecendo desconhecida a sua importância patogénica. No presente caso a presença de ACA (anticorpos anticardiolipina) num título moderadamente positivo, levantou alguns problemas no sentido de interpretação do seu significado. Recentemente foi sugerido que a presença de ACA poderá discriminar entre PAM e GW, uma vez que os ACA estão significativamente elevados apenas nos doentes com PAM (17).

Na mais recente e consensual classificação, a "Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis - 1994" (1) é referido que, a poliangeíte microscópica, ou em alternativa PAM, implica vasculite pauci-imune necrotizante, envolvendo, pequenos vasos, com ou sem envolvimento de artérias de médio calibre.

Uma vez que no presente caso não foi efectuado estudo necrópsico, não ficou esclarecida a causa do

choque hipovolémico. Admitido como causa eventual, a ruptura de formação aneurismática, uma vez que na PAM pode coexistir envolvimento de artérias de maior calibre, em alguns casos com aneurismas.

CONCLUSÃO

Os ANCA constituem um importante instrumento no diagnóstico, monitorização e tratamento dos doentes com GW, PAM e síndrome de Churg-Strauss. Os ANCA-C/PR-3 são típicos de GW e os ANCA-P/MPO são típicos de PAM (18).

Progresso significativo tem sido obtido na caracterização dos síndromes vasculíticas mais frequentes, através do conhecimento dos ANCAS e das suas especificidades, constituindo um teste útil no diagnóstico diferencial das várias formas e vasculite.

AGRADECIMENTOS

Os AA agradecem a prestimosa colaboração do Serviço de Patologia Clínica-Imunologia do C.H.C. (Dr.^a Henriqueta Pereira, Dr.^a Lurdes Correia, Dr.^a Alice Mendes).

Autor responsável:
Serviço de Medicina Interna
Hospital dos Covões
Quinta dos Vales
3040 Coimbra

BIBLIOGRAFIA

- JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-92.
- NILES JL: Value of tests for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(1): 18-24.
- DAVIES DJ, MORAN JE, NIALL JF et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285: 606.
- KALLENBERG CG, BROUWER E, WEERING JJ et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46: 1-15.
- SHORT AK, ZHAO MH, LOCKWOOD CM: Autoantibodies: their usefulness in distinguishing different forms of vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 61-8.
- JENNETTE JC, FALK RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-29.
- JENNETTE JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: a pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 164-70.
- NOLLE B, SPECKS U, LÜDEMANN J et al: Anticytoplas-

- matic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
9. HAUSCHILD S, SCHMITT WH, CSERNOK E et al: ANCA in systemic vasculitides, collagen vascular diseases, rheumatic disorders and inflammatory bowel diseases. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 245-51.
 10. Falk RJ, JENNETTE JC: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Eng J Med* 1988; 318: 1651-7.
 11. JAYNE DR, MARSHALL PD, JONES SJ et al: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 965-70.
 12. WEBER MF, ANDRASSY K, PULLIG O et al: Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1227-34.
 13. JAYNE DR, JONES SJ, SEVERN A et al: Severe pulmonary haemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of Ig M class only. *Clin Nephrol* 1989; 32: 101-6.
 14. GUILLEVIN L, VISSER H, NOEL LH et al: Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome-62 patients - *J Rheumatol* 1993; 20: 1345-9.
 15. WALDENDORF M, SCNEIDER M: Anti-neutrophil antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Med Biol* 1993; 336: 381-4.
 16. FRAMPTON G, JAYNE DR, LOCKWOOD CM et al: Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in Systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 227-32.
 17. HERGESELL O, EGBRING R, ANDRASSY K: Presence of anticardiolipin antibodies (ACA) discriminates between Wegener's granulomatosis (WG) and microscopic polyarteritis (MPA). *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 393-6.
 18. DRINGENBERG C, APENBERGS, ANDRASSY K: p-ANCA with myeloperoxidase antibodies and c-ANCA with proteinase 3 antibodies define a different vasculitis entity in patients with renal involvement. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 445-7.