

A IMPORTÂNCIA DE UM DIAGNÓSTICO PRECOCE

Ácerca de um caso de Granulomatose de Wegener

F. TEIXEIRA E COSTA, MIGUEL LEAL, JOAQUIM BORDALO, FERNANDA CARVALHO, J. RIBEIRO SANTOS
Serviço de Nefrologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Descrevemos um caso de Granulomatose de Wegener cujo quadro de instalação, traduzido por queixas sistémicas e envolvimento predominantemente dos seios perinasais, não foi devidamente interpretado durante cerca de quatro anos, situação em parte justificada pela falta de suporte anatomopatológico (análises inconclusivas de tecidos da região periorbitária afectada).

Somente com a instalação de um quadro de síndrome nefrótica, após a doença ter evoluído pelo menos 3 a 4 anos, se obtém o diagnóstico definitivo, através da realização de biópsia renal, da detecção da presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos e da revisão de lâminas de materiais recolhidos em anteriores cirurgias.

Assim, por vários motivos, não foi possível fazer um diagnóstico atempado, impedindo a instituição de terapêutica imunossupressora adequada e, conseqüentemente, induzindo falência renal terminal e grave lesão óculo-facial.

A evolução deste caso clínico ilustra a necessidade de um elevado índice de suspeição da entidade face às manifestações iniciais, por forma a se atingir um diagnóstico precoce e se prevenirem as graves lesões sequelares que o ilustram.

Palavras-chave: Granulomatose de Wegener, Vasculite, ANCA, Diagnóstico

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF AN EARLY DIAGNOSIS

About a case of Wegener's granulomatosis

We report a case of a young man with Wegener's granulomatosis. Initial clinical features were constitutional symptoms and nasal sinus involvement. Those manifestations weren't correctly understood during four years, based on the lack of pathological findings.

It was only when nephrotic syndrome was present, apparently after a three to four years renal involvement that diagnosis was found, supported upon renal biopsy, the presence of serum antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) and revision of initial pathological specimen from sinus surgery.

For many reasons it was not possible to make a correct diagnosis on time to prevent permanent renal failure and facial destroying lesions.

The natural history of this clinical case emphasizes the need of an early and correct diagnosis, to prevent serious consequences of a severe illness.

Key Words: Wegener granulomatosis Vasculitis ANCA Diagnosis

INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) é uma doença sistêmica caracterizada por vasculite de pequenos vasos, necrosante, de etiologia desconhecida, habitualmente associada a inflamação granulomatosa da árvore respiratória e doença glomerular¹. Assim, classicamente, esta entidade cursa com um envolvimento renal e respiratório – quadro *pulmo-renal* – e, regra geral, é acompanhada da presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA)². Estudos recentes apontam para a importância do papel dos ANCA na etiopatogenia destas vasculites^{3,4}.

A incidência anual global das vasculites sistêmicas (incluindo a poliangeíte microscópica, a GW e a Síndrome de Churg-Strauss) tem vindo a aumentar, calculando-se ser de 20 casos por milhão de habitantes e atingindo preferencialmente uma população idosa (pico etário entre os 55 e os 70 anos)⁵.

Em termos renais, a GW apresenta-se sobre a forma clínica de insuficiência renal de curso rapidamente progressivo (IRRP). Esta síndrome manifesta-se histopatologicamente por uma necrose fibrinóide da parede capilar glomerular, proliferação extracapilar e formação de crescentes (glomerulonefrite crescêntica necrosante) e finalmente pela ausência de depósitos imunes no glomérulo (pauci-imune)⁶.

O prognóstico, quer renal, quer vital, é reservado, apesar de ter melhorado francamente nas últimas décadas, após a instituição de terapêuticas imunossupressoras eficazes^{7,8}.

Os autores apresentam um caso de GW diagnosticado na sequência do desenvolvimento de IRRP no contexto de quadro *sinuso-oftalmológico* arrastado, que assume particular relevância atendendo às importantes sequelas resultantes, sobretudo, do diagnóstico e terapêutica tardios.

CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino, 34 anos de idade, de raça caucasiana e operário da construção civil.

Aparentemente bem até aos 30 anos de idade, altura em que referiu o aparecimento súbito de edema da região infra-orbitária direita, que relacionou com eventual traumatismo. Esta tumefacção foi acompanhada de discretas parestesias locais e demorou cerca de quatro meses a resolver espontaneamente.

Um ano após este episódio, reapareceu a mesma alteração, desta vez acompanhada de dor intensa, exoftalmia, prurido ocular e emagrecimento progressivo não quantificado. Manteve estas queixas durante um período aproximado de quatro meses, ao fim do qual, perante a manutenção das queixas, recorreu ao Serviço de Urgência. No decurso deste

episódio foi internado no Serviço de Cirurgia Maxilo-Facial do mesmo Hospital, com a seguinte informação: *Parestesias do território infra-orbitário com quatro meses de evolução, tumefacção, calor e rubor nas regiões geniana, malar e orbitárias direitas, exoftalmia direita, rinorreia serosa, emagrecimento não quantificado*. Foi submetido a TAC da zona, que revelou opacificação de todos os seios perinasais com destruição do pavimento da órbita e da lâmina papirácea do etmóide direito. Perante este quadro, foi submetido a limpeza cirúrgica do seio maxilar direito e o exame anatomo-patológico revelou a existência de processo inflamatório intenso, não específico, com imagens de cronicidade. Posteriormente, o doente teve alta hospitalar sem um diagnóstico definitivo.

O quadro clínico foi-se agravando progressivamente, associando-se a diminuição da acuidade visual à direita, o que motivou o recurso, um ano depois, ao Serviço de Urgência. Foi, mais uma vez, internado no Serviço de Cirurgia Maxilo-Facial, sendo submetido a nova cirurgia com acesso à órbita através da desmontagem do malar direito, limpeza cirúrgica do tecido fibrótico da órbita e reposição do malar. O exame anatomo-patológico voltou a revelar a existência de tecido inflamatório intenso, inespecífico. O doente teve novamente alta, sem melhoria aparente das suas queixas.

Cerca de cinco meses após esta última alta hospitalar, já com 34 anos de idade, iniciou queixas compatíveis com uma síndrome gripal, associadas a um cansaço de agravamento progressivo. Posteriormente, referiu o surgimento de polaquíúria e diminuição da diurese. Dois meses volvidos, registou o aparecimento de hematúria total e urina espumosa, durante cerca de uma semana, edema palpebral matinal e, posteriormente, edema da face, membros inferiores e escroto. Nesta ocasião, o emagrecimento registado pelo doente nos últimos quatro anos totalizava 20 Kg. Recorreu ao Serviço de Urgência, sendo internado no Serviço de Medicina com o diagnóstico de provável síndrome nefrótica. Este foi confirmado pela existência de proteinúria de 7g/24h, albumina sérica de 2.5g/dl, insuficiência renal moderada (ureia 75mg/dl e creatinina 2.7mg/dl) e hipertensão arterial. Realizou outros exames complementares de diagnóstico, designadamente pesquisa de anticorpos anti-MBG, anti-nucleares, anti-DNA, anti-RNP, anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, anti-cardiolipina, crioglobulinas e de células LE, todos negativos, complementos normais e ANCA negativos. Neste contexto, foi referenciado ao Serviço de Nefrologia do Hospital de Curry Cabral para avaliação.

Neste Serviço, o doente apresentava um razoável estado de nutrição, lesão desfigurante infra-orbitária/malar direita, pele e mucosas descoradas e edema generalizado. Era

acompanhado dos seguintes exames laboratoriais: hemoglobina 11.7g/dl, VS 90mm na primeira hora, ureia 101mg/dl, creatinina 3.5mg/dl e HBsAg, HCVAc e HIV1,2Ac negativos. A ecografia renal evidenciava rins de dimensões normais, com parênquima hiperecogénico. Perante este quadro, efectuou-se biópsia renal que revelou glomerulonefrite crescêntica com importante necrose fibrinóide e com lesões esclerosantes avançadas a nível glomerular e tubulo-intersticial (figuras 1 e 2), havendo na imunofluorescência (IMF) depósitos glomerulares de C3+++.

Face aos dados pouco esclarecedores dos exames anatomo-patológicos das duas cirurgias faciais e à IMF pouco habitual num caso de glomerulonefrite crescêntica associada a vasculite sistémica, optou-se por instituir corticoterapia (MTP) isoladamente, com discreta melhoria da função renal. Os valores tensionais foram controlados com nifedipina e captopril. O doente teve alta, após um mês de internamento, sendo referenciado à Consulta de Nefrologia.

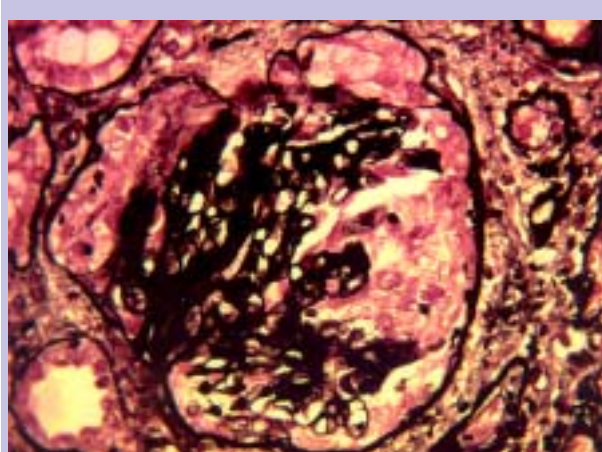


Fig. 1 - Impregnação pela Prata (Jones) x 400 – Extensa lesão de necrose fibrinóide a nível do glomérulo. É visível a rotura da parede capilar.

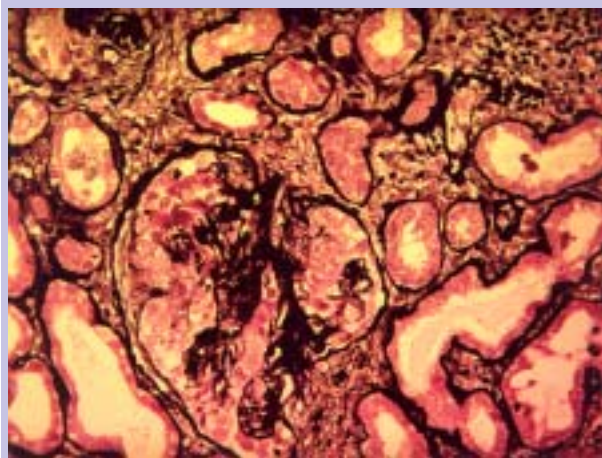


Fig. 2 - Impregnação pela Prata (Jones) x 250 - Lesão de necrose fibrinóide glomerular e formação de crescente celular. Presença de edema intersticial com escasso infiltrado.

Uma semana depois da alta, iniciou um quadro compatível com infecção respiratória que motivou nova ida ao Serviço de Urgência, desta vez do Hospital de Curry Cabral. Suspendeu-se a corticoterapia e o doente foi internado no Serviço de Nefrologia do mesmo Hospital. Constatou-se, então, a existência de anemia marcada (hemoglobina 7.4g/dl) e insuficiência renal grave (ureia 284mg/dl, creatinina 12mg/dl), motivos por que iniciou hemodiálise e suporte transfusional. Colheu-se, uma vez mais, sangue para estudo imunológico.

Decidiu-se, entretanto, reenviar o doente às consultas de Cirurgia Maxilo-Facial e de Oftalmologia do Hospital onde tinha sido anteriormente seguido, com o pedido de revisão, por parte da Anatomia Patológica, das lâminas das cirurgias anteriores.

Às duas semanas de internamento, registou-se um quadro de precordialgia súbita, em repouso, acompanhada de alterações electro e ecocardiográficas (supra-desnivelamento do segmento ST e hipocinésia septal), sem apresentar, no entanto, enzimologia patológica (CK e troponina). Este episódio, interpretado como atingimento cardíaco de provável vasculite sistémica, motivou o reinício de corticoterapia.

Só alguns dias após este episódio, se acedeu aos resultados dos estudos imunológicos pedidos à entrada que, de relevante, evidenciaram: proteína C reactiva 16,3mg/dl e ANCA PR3 16,4 EU. Perante estes dados adicionais, que tornavam muito forte a suspeição de GW, adicionou-se à corticoterapia, ciclofosfamida e imunoglobulina, de acordo com o protocolo terapêutico em vigor no Serviço para o tratamento de Vasculites sistémicas com atingimento renal.

Mais uns dias volvidos, a Cirurgia Maxilo-Facial informou que, na revisão das lâminas efectuada pela Anatomia Patológica, se considerou haver processo granulomatoso (figura 3) compatível com o diagnóstico de vasculite sugerido pela clínica, ou seja, GW.

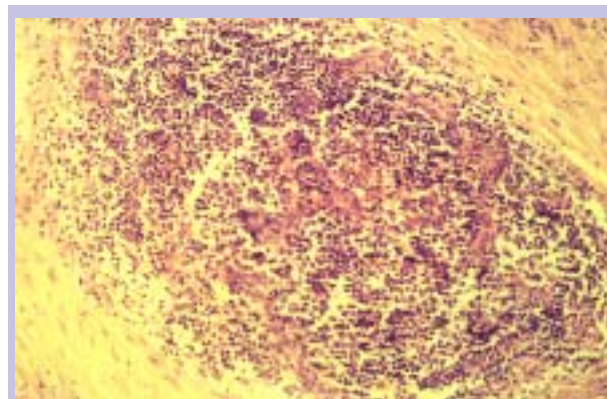


Fig. 3 - Hematoxilina-eosina x 250 – Granuloma envolvendo os tecidos do seio maxilar direito

Posteriormente houve boa evolução, com remissão clínico-laboratorial da GW e melhoria do estado geral, ficando o doente, contudo, dependente de hemodiálise, com queratite de exposição, marcado compromisso da acuidade visual (diminuição e turvação da visão do olho direito) e importantes alterações faciais (figuras 4 e 5). Prosseguiu a terapêutica com corticóides até completar três meses e com ciclofosfamida até perfazer um ano.



Fig. 4 - Aspecto das importantes alterações faciais apresentadas ao fim de cerca de 3 a 4 anos de evolução da GW.



Fig. 5 - Aspecto das importantes alterações faciais apresentadas ao fim de cerca de 3 a 4 anos de evolução da GW.

Ao cabo de cerca de três anos de hemodiálise regular, o doente foi submetido a transplantação renal de rim de cadáver com sucesso.

DISCUSSÃO

A GW foi descrita pela primeira vez em 1931, por Klinger e, posteriormente, por Wegener, em 1936. Inicialmente foi interpretada como sendo uma variante granulomatosa de uma vasculite de pequenos vasos. Foi apenas em 1954 que Godman e Churg fizeram a primeira descrição detalhada da doença, tal como a conhecemos hoje⁹. Descreveram, então, uma tríade composta por processo inflamatório, granulomatoso, do tracto respiratório inferior e/ou superior, vasculite sistémica e glomerulonefrite necrosante. A epidemiologia desta doença é difícil de definir. A incidência é baixa e a identificação dos casos é dificultada pela diversidade nos critérios utilizados para o seu diagnóstico. No entanto, o advento de testes laboratoriais para a detecção de anticorpos dirigidos contra o citoplasma dos neutrófilos (ANCA) durante a década de 80¹⁰ e a sua associação com estes quadros de vasculite, vieram facilitar o diagnóstico. Por outro lado, foi necessário esperar até 1993 para podermos adoptar definições consensuais acerca desta patologia, através do *Chapel Hill Consensus for Nomenclature of Systemic Vasculitis*¹. Assim, encontramos actualmente na literatura estudos com dados de incidência. Um estudo britânico, elaborado em 1995, refere que a incidência anual da GW é de 8.5 por milhão de habitantes¹¹. Outros autores preferem referir-se globalmente a todas as vasculites sistémicas e apresentam valores superiores (mais de 20 por milhão de habitantes por ano)⁵. Como já foi salientado, os estudos referentes a esta patologia têm sido, de facto, dificultados pela diversidade em torno dos critérios para a definição da doença.

Quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, há autores que suportam a existência de um papel crucial dos ANCA na sua génese^{3,4}. A activação de monócitos e neutrófilos (pelos próprios ANCA? através de um outro mecanismo, nomeadamente infecção viral, infecção respiratória alta por *Staphylococcus aureus* ou exposição a sílica?)⁴, com libertação de citocinas (IL-6, TNF- α), radicais livres de oxigénio, material proteolítico, moléculas de adesão, consiste no primeiro passo. Seguidamente, os leucócitos activados aderem ao endotélio e expressam à superfície antígenos intra-citoplasmáticos – PR3 (proteinase-3) e MPO (mieloperoxidase) – e, consequentemente, ocorre ligação dos autoanticorpos (ANCA), com lesão endotelial^{5,12}. Adicionalmente, os ANCA interferem com o normal processo de resolução

da inflamação: ocorre uma desregulação no mecanismo de apoptose dos neutrófilos e sua remoção, levando-os a progredir para um processo de necrose secundária, acontecimento esse altamente flogístico⁵. Por outro lado, os ANCA, segundo alguns autores, podem ser utilizados como parâmetro de monitorização da doença, evidenciando, assim, as remissões e as reactivações da mesma^{3,13-16}. No entanto, esta perspectiva não é consensual. Os ANCA encontram-se em cerca de 90% dos doentes com vasculite sistémica pauci-imune⁴ e na GW a prevalência de PR3 é de 80 a 90%⁴ e a sua sensibilidade é de 85%^{2,4}.

A GW cursa habitualmente com um processo inflamatório granulomatoso do tracto respiratório (superior e inferior) e com doença glomerular. A patologia respiratória surge em mais de 90% dos doentes⁹ consistindo em sinusopatia com drenagem purulenta, ulceração da mucosa nasal, epistáxis, otite média, necrose do septo nasal, inflamação traqueal e estenose, hemoptises e hemorragia alveolar. O atingimento renal surge em cerca de 80-94% dos casos⁷, apesar da proporção de doentes com envolvimento deste órgão na apresentação inicial da doença ser, regra geral, menor que 20%⁹. Consiste em hematúria, proteinúria e deterioração funcional. A insuficiência renal terminal ocorre em 11-32% dos casos^{7,17,18}. Na série de Aasarod et al⁷, em que foram observados retrospectivamente 108 doentes com GW e envolvimento renal, a apresentação inicial da doença consistiu em sintomas respiratórios altos em 48%, sintomas pulmonares em 16%, artralguas em 14%, sintomas gerais (febre, mal estar, emagrecimento) em 13%, e o atingimento renal ocorreu em 34% dos doentes.

O prognóstico da GW, caso não seja instituída terapêutica, é mau, alcançando uma mortalidade de 90% aos dois anos, geralmente por falência respiratória⁵. Nos anos 50, a sobrevida média era de cinco meses e a mortalidade no final de um ano era de 80%⁷. Esta realidade foi drasticamente alterada com a aplicação de fármacos imunossuppressores e imunomoduladores. Na série de Cohen et al⁸, em que foram avaliados 94 casos de doentes com vasculite renal pauci-imune por um período médio de 32,6 meses, os autores verificaram uma mortalidade de 13% e uma sobrevida renal de 57%. Num outro estudo, anteriormente referido, levado a cabo por Aasarod et al⁷, envolvendo 108 doentes com GW e atingimento renal, a mortalidade aos 31 meses foi de 24% e a sobrevida renal aos cinco anos foi de 75%. Esta terapêutica dever-se-á manter por um período prolongado, uma vez que cerca de metade dos doentes poderá sofrer uma recidiva no prazo de cinco anos após a remissão⁹. Como tal, existem

riscos acumulados consequentes à exposição a esses fármacos, nomeadamente infertilidade, neoplasia da bexiga, osteopénia, cataratas, diabetes mellitus. Perante esta morbidade acrescida, outras terapêuticas têm-se sido procuradas com o intuito de controlar a GW. Assim, actualmente, como terapêutica adjuvante, incluem-se a Imunoglobulina intravenosa^{20,21}, a plasmáfereze²² e o co-trimoxazol²³.

O caso clínico apresentado, em si ilustrativo pela evolução arrastada e desfigurante de uma GW não suspeitada num indivíduo jovem, afectando ao longo de 3 a 4 anos essencialmente o maciço facial e a órbita direita, parece sugerir que uma intervenção terapêutica mais precoce poderia evitar muitas das sequelas verificadas, não só em termos estéticos como em termos funcionais (diminuição da acuidade visual direita e insuficiência renal terminal).

Realça-se a importância de uma descrição correcta e precisa dos exames anatomopatológicos. No presente caso, apesar de se verificar a presença de granulomas no tecido de biópsia, estes foram interpretados como fazendo parte de um processo inflamatório inespecífico, não havendo referência à sua presença no relatório. Hipoteticamente, o registo deste dado poderia levantar a suspeição da GW.

Já sob responsabilidade da Nefrologia, verificou-se algum atraso na instituição de terapêutica imunossupressora alargada, justificado pela Imunofluorescência pouco habitual fornecida pela biópsia renal (abundantes depósitos de C3). Como se referiu anteriormente, estes quadros, regra geral, não apresentam depósitos imunes no glomérulo, são pauci-imune. Assim, este facto obrigou ao despiste de eventual patologia infecciosa. Todavia, o início da imunossupressão, embora não tenha permitido evitar a *morte renal*, possibilitou assegurar, em conjunto com a terapêutica hemodialítica, a sobrevivência do doente, em remissão clínico-laboratorial, até à transplantação renal bem sucedida.

Refira-se, ainda, que, apesar de se considerar a GW como uma vasculite de pequenos vasos, pode ocorrer atingimento de vasos de médio calibre (tal como as artérias coronárias)^{5,9}. No presente caso, o quadro de precordialgia súbita, em repouso, acompanhado de alterações electro e ecocardiográficas, ilustra a presença de episódio coronário agudo.

Finalmente destaca-se o facto de, apesar da GW apresentar mau prognóstico na ausência de terapêutica, com taxa de mortalidade de cerca de 90% ao final de dois anos^{5,7}, o doente se ter mantido durante cerca de três a quatro anos sem qualquer terapia dirigida.

BIBLIOGRAFIA

1. JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K et al: Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192
2. KALLENBERG CGM, BROUWER E, WEENING JJ, TERVAERT JWC: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46: 1-15
3. KOBOLD ACM, VAN DER GELD YM, LIMBURG PC, TERVAERT JWC, KALLENBERG CGM: Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1366-1375
4. FALK RJ, JENNETTE JC: ANCA are pathogenic – oh yes they are! *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1977-1979
5. KAMESH L, HARPER L, SAVAGE CO: ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1953-1960
6. COUSER WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanism and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 32: 449-464
7. AASAROD K, IVERSEN BM, HAMMERSTROM J, BOSTAD L, VATTEN L, JORSTAD S: Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 611-618
8. COHEN BA, CLARK WF: Pauci-immune renal vasculitis: natural history, prognostic factors, and impact therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 914-924
9. JENNETTE JC, FALK RJ: Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 20: 1512-1523
10. VAN DER WOUDE FJ, RASMUSSEN N, LOBATTO S et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-429
11. WATTS RA, CARRUTHERS DM, SCOTT DG: Epidemiology of systemic vasculitis: changing or definition? *Sem Arthritis Rheum* 1995; 25: 28-34
12. HARPER L, SAVAGE COS: Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 2000; 190: 349-359
13. GASKIN G, SAVAGE CO, RYAN JJ et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 689-694
14. DE'OLIVEIRA J, GASKIN G, DASH A, REES AJ, PUSEY CD: Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 380-389
15. ARA J, MIRAPEIX E, RODRIGUEZ R, SAURINA A, DARNELL A: Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1667-1672
16. RAROK AA, STEGEMAN CA, LIMBURG PC, KALLENBERG CGM: Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2232-2238
17. WESTMAN KW, BYGREN PG, OLSSON H, RANSTAM J, WIESLANDER J: Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-852
18. AASAROD K, BOSTAD L, HAMMERSTROM J, JORSTAD S, IVERSEN BM: Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 953-960
19. JINDAL KK: Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55, suppl 70: 33-40
20. JAYNE DRW, CHAPEL H, ADU D et al: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000; 93: 433-439
21. YU Z, LENNON VA: Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-228
22. LEVY J: New aspects in the management of ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1314-1317
23. STEGEMAN CA, TERVAERT JWC, DE JONG PE, KALLENBERG CGM: Trimethopim-sulfametoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 16-20