

Abordagem da Granulomatose com Poliangeíte: A Propósito de um Caso Clínico

Granulomatosis with Polyangiitis: A Case Report

Natália Nunes Teixeira¹, Marta Cerol¹, Ana Rita Paulos², Maria Inês Santos¹, Filipa Pedro¹, Cátia Cruz Correia¹

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Natália Nunes Teixeira [nataliacnst@gmail.com]

Avenida Bernardo de Santarém 3737B, 2005-177 Santarém, Portugal

ORCID iD: 0000-0001-5284-9725

RESUMO

A granulomatose com poliangeíte é uma vasculite sistémica rara e idiopática caracterizada pelo atingimento dos pequenos e médios vasos. A doença atinge, preferencialmente, a vias aéreas superior e inferior e os rins, levando à formação de granulomas e necrose destes órgãos. As manifestações clínicas e o envolvimento orgânico são muito variáveis. O diagnóstico e tratamento são fundamentais e o atraso no diagnóstico pode ser fatal. Os autores apresentam o caso de um doente de sexo masculino, com uma apresentação atípica da doença, onde se documentou envolvimento do trato respiratório e cerebral, mas com uma evolução favorável após diagnóstico e tratamento adequado. Neste trabalho pretendemos fazer uma revisão da doença, formas de apresentação, critérios diagnósticos, abordagem terapêutica e prognóstica.

PALAVRAS-CHAVE: Granulomatose com Poliangeíte

1. Interno de formação específica em Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, departamento D de Medicina Interna, Santarém, Portugal. 2. Assistente Hospitalar em Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, departamento D de Medicina Interna, Santarém, Portugal.

Recebido/Received: 22/05/2020 - Aceite/Accepted: 15/10/2020 - Publicado online/Published online: 30/10/2020

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis is a rare and idiopathic systemic vasculitis characterized by the reaching of small and medium vessels. The disease affects, preferably, the upper and lower airways and the kidneys, leading to the formation of granulomas and necrosis of these organs. Clinical manifestations and organic involvement are very variable. Diagnosis and treatment are critical and delay in diagnosis can be fatal. The authors present the case of a male patient, with an atypical presentation, where involvement of the respiratory and cerebral tract has been documented, but with a favorable evolution after diagnosis and adequate treatment. In this work we intend to review the disease, forms of presentation, diagnostic criteria, therapeutic approach, and prognostic.

KEYWORDS: *Granulomatosis with Polyangiitis*

INTRODUÇÃO

A granulomatose com poliangeíte (GcP) anteriormente designada granulomatose Wegner (GW) é uma vasculite necrotizante granulomatosa sistêmica, mediada por fatores imunes. O diagnóstico é baseado nos critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos propostos pelo American College of Rheumatology.¹ A base do tratamento é a corticoterapia combinado ao uso de imunossupressores. A GcP é rara e potencialmente grave, com uma taxa de mortalidade e morbidade importantes, quer pela própria doença, quer pelos efeitos secundários da terapêutica.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, caucasiano, 42 anos, com antecedentes de diabetes *mellitus* não insulino-tratado e tabagismo. Internado em dezembro 2017 no serviço de Psiquiatria, por episódio maníaco inaugural com sintomas psicóticos. Exames de diagnóstico preliminares (hemograma, bioquímica com perfil hepático, renal e ionograma, e eletrocardiograma) sem alterações de relevo, tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica à admissão com “sinusopatia etmoido-maxilar de predomínio esquerdo”. Durante o internamento foi solicitada colaboração da Medicina Interna por queixas constitucionais. O doente referia tosse não produtiva com 6 meses de evolução, rinorreia e hiperemia conjuntival sazonal. Referia poliartralgia de ritmo inflamatório há mais de 15 anos, associada a rigidez matinal. Do exame objetivo, apenas ao nível da semiologia pulmonar se verificou aumento da transmissão das vibrações vocais direitas com submaciez à percussão e ferveores dispersos. Analiticamente, anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 10 g/dL). Proteína C reativa de 14 mg/L (N: 0,0-8,0 mg/L); velocidade segmentar (VS) 67 mm. Radiografia de tórax com hipotransparência justa-hiliar direita. TC torácica: “Observa-se ectasia com espessa-

mento parietal brônquico difuso e diversos micronódulos distribuídos por ambos os campos pulmonares, sendo o maior de cerca de 1 cm” (Fig. 1). Face ao resultado da TC de tórax, foi solicitado avaliação da Pneumologia, e realizou biópsia percutânea guiada por TC, complicado com pneumotórax e posteriormente com empiema pulmonar por *Streptococcus anginosus* com insuficiência respiratória global e necessidade de suporte ventilatório não invasivo temporário.

Realizou estudo imunológico, destacando-se, anticorpos anticitoplasmáticos, determinados por imunofluorescência indireta e método de ELISA, anti-proteína-3 (cANCA) positivos (25 U/mL, normal < 5 U/mL). A anatomia patológica do nódulo pulmonar veio a revelar: “fragmentos de parênquima pulmonar com fibrose irregular... denso infiltrado inflamatório misto com esboço de granulomas; vasos de pequeno e médio calibre com lesões de vasculite, necrose fibrinoide e orla histiocitária. Aspetos compatíveis com GcP”. Ainda na marcha diagnóstica, optou-se por realizar ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) que revelou:

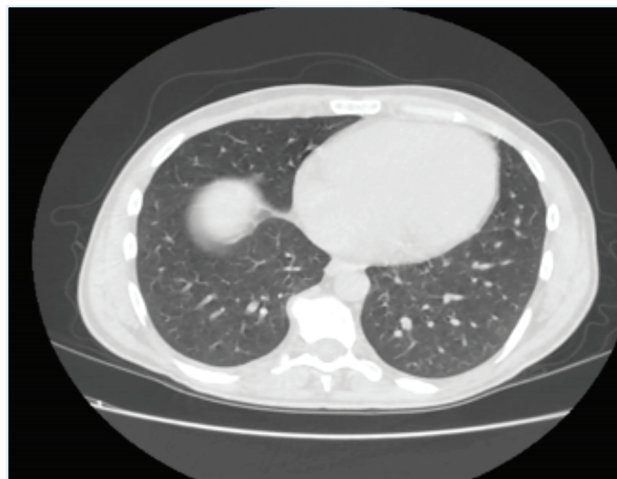


FIGURA 1. Tomografia computadorizada do tórax, com hipotransparência justa-hilar direita de cerca de 3x1,8 cm e vários micronódulos dispersos no parênquima pulmonar.

“... Lesão cortical frontal superior esquerda com foco típico de ruptura da barreira hemato-encefálica/*status* vasculítico agudo, em contexto de mais provável granuloma não caseoso - poliangeíte granulomatosa necrotizante”. De acordo com critérios clínicos e imunológicos, foi estabelecido diagnóstico de GcP com envolvimento do trato respiratório e cerebral. Foi estabelecido plano terapêutico com ciclofosfamida 500 mg 15/15 dias, durante 6 ciclos e prednisolona 1 mg/kg/dia. Durante a terapêutica, manteve trimetoprim/sulfametoxazol (960 mg/dia). Após instituição da terapêutica, o doente evoluiu favoravelmente sem evidência de complicações iatrogênicas, mantendo vigilância clínica regular em consulta de Medicina Interna, Psiquiatria e Doenças Autoimunes.

DISCUSSÃO

A granulomatose com poliangeíte (GcP) é uma vasculite sistêmica granulomatosa que atinge vasos de pequeno e médio calibre. A GcP pertence ao grupo das vasculites necrosantes (juntamente com poliangeíte microscópica, poliarterite nodosa clássica e síndrome de Churg-Strauss). É uma doença rara, com uma prevalência estimada de cerca de 3 /100 000 indivíduos, sem prevalência de gênero. Afeta predominantemente caucasianos, entre os 40-55 anos.² Embora a etiopatogênese da GcP não esteja ainda estabelecida, é certo que mecanismos de autoimunidade estão implicados.²⁻⁵ Os principais órgãos afetados são: vias aéreas superiores, pulmões e rins.

A apresentação clínica é inespecífica, normalmente o doente apresenta sintomas constitucionais, como astenia, perda ponderal, mialgias, artralgias. Pode existir febre, que pode ser decorrente da atividade da própria doença ou resultado de uma infecção secundária. Achados laboratoriais na GcP incluem: elevação da VS e fator reumatoide, anemia, trombocitose, leucocitose.

O envolvimento das vias aéreas superiores ocorre em 95% dos pacientes, particularmente nos seios paranasais, e os sinais desse acometimento são: rinorreia e ulceração da mucosa nasal, podendo ocorrer perfuração do septo nasal. A biópsia revela inflamação e formação de granulomas, com ou sem vasculite. O envolvimento pulmonar está presente em cerca de 90% dos pacientes, com tosse, dispneia e hemoptises. Tipicamente, aparecem infiltrados cavitários múltiplos, bilaterais e nodulares,² e é importante fazer-se o diagnóstico diferencial com histoplasmose pulmonar, comum em imunocomprometidos. A doença renal, presente em até 80% dos pacientes, é responsável pela maioria das mortes decorrentes da GcP. O acometimento renal caracteriza-se por

uma glomerulonefrite focal e segmentar, que pode evoluir para uma glomerulonefrite rapidamente progressiva. A microscopia eletrônica e por imunofluorescência não revelam evidências de deposição de imunocomplexos nas lesões renais da GcP, ao contrário das outras formas de glomerulonefrite.

Outros órgãos podem ser acometidos, como olhos (52% dos pacientes, podendo apresentar conjuntivite, episclerite); pele (46% dos pacientes, podendo manifestar púrpura palpável, úlceras ou nódulos subcutâneos); coração (8% apresentam pericardite ou miocardiopatia). O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) na GcP é incomum, sendo as vasculites cerebrais a forma mais frequente de acometimento, mas faltam estudos amplos sobre envolvimento do SNC.⁶⁻⁸ As manifestações neurológicas incluem, paralisia, convulsões e sintomas neuropsiquiátricos. Os achados de vasculite cerebral são inespecíficos e melhor visualizados por RM-CE. A biópsia geralmente não é possível, tornando o diagnóstico de vasculite cerebral, na GcP um desafio.

Recentemente, percebeu-se a forte associação entre a existência de níveis elevados de ANCA e a GcP.^{2,3,5,9} Aproximadamente, 70%-90% dos pacientes com GcP ativa apresentam o cANCA positivo e níveis elevados parecem ter uma elevada sensibilidade e especificidade quer no diagnóstico, quer como marcador da atividade da doença, permitindo antever as recidivas da doença.^{2,3,5,10} A utilização do método de ELISA para quantificação ANCA parece ser superior à imunofluorescência indireta para o imunodiagnóstico e *follow-up* da doença.⁹ Outras vasculites, nomeadamente a poliarterite microscópica e a síndrome de Churg-Strauss, cursam com valores de ANCA elevados, daí a importância da clínica e histologia para o diagnóstico diferencial.^{2,3} Pela heterogeneidade da apresentação clínica, a GcP coloca problemas de diagnóstico diferencial.^{2,5}

Pacientes com manifestações clínicas compatíveis deveriam ser submetidos à biópsia tecidual, sendo que o tecido pulmonar oferece alta positividade diagnóstica. Contudo, 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.⁵

A classificação das vasculites sistêmicas permaneceu controversa nos últimos anos. Dois sistemas de classificação principais foram propostos por um longo tempo - as definições da Conferência de Consenso de Chapel Hill (CHCC) e os critérios da American College of Rheumatology de 1990¹ (Tabela 1).

TABELA 1. Critérios de GcP, recomendações da Academia Americana de Reumatologia.

1	Inflamação nasal ou oral (úlceras orais dolorosas, ou não, ou corrimento nasal sanguinolento)
2	Radiografia de tórax anormal (nódulos, infiltrados fixos ou cavidades)
3	Sedimento urinário anormal (micro-hematúria ou cilindros hemáticos)
4	Inflamação granulomatosa em biópsia (a histologia deve mostrar inflamação granulomatosa em parede arterial, região perivascular ou extravascular de artérias e arteríolas)

Os doentes que apresentam pelo menos dois destes critérios podem ser diagnosticados como portadores de GcP, com sensibilidade e especificidade, respetivamente, de 88,2% e 92%. Estes critérios apresentavam várias limitações, como não incluir ANCA como um critério potencial. Mais recentemente surgiu o algoritmo da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), destina-se à classificação em vez do diagnóstico de casos e inclui, serologia ANCA positiva e evidência de vasculite na biópsia. Uma lista de recursos substitutos para uso em apoio ao diagnóstico de GcP é fornecida, incluindo marcadores radiológicos, histológicos e clínicos.¹¹

A avaliação da atividade e do dano é um componente essencial, as escaladas mais usadas são o *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS / BVAS V3.0) e o *Vasculitis Damage Index* (VDI).¹²

O tratamento da GcP passa pelo uso de prednisolona inicialmente na dose de 1 mg/kg/dia durante 1 mês, e posteriormente com descalada lentamente durante cerca de um ano² e ciclofosfamida na dose de 2 mg/kg/dia. A ciclofosfamida deve ser continuada por 1 ano após a indução da remissão completa. Em casos de resistência ao tratamento (sem melhoria passadas 4 semanas ou 6 semanas com melhoria < 50% segundo BVAS) utiliza-se o rituximab. A plasmáfereze pode ser ainda equacionada nos casos refratários e em GcP rapidamente progressivas. O metotrexato e a azitioprina (2 mg/kg/dia) podem ser utilizados como uma alternativa à ciclofosfamida quando existirem contra-indicações ou elevada toxicidade a este fármaco.^{2,5} Cerca de 75% dos doentes atinge a remissão completa com a terapêutica.^{2,5} Após a remissão da doença, é fundamental manter um *follow-up* apertado. Efetivamente, cerca de 50% dos doentes apresenta uma recaída num período de 5 anos^{2,5,10} e 42% apresenta complicações tardias relacionadas com a terapêutica, em particular com a ciclofosfamida,² verificando-se uma incidência aumentada de carcinoma da bexiga, doenças linfoproliferativas e neoplasias cutâneas, num período que pode atingir os 15 anos após a terapêutica imunossupressora.² A utilização de trimetoprim/sulfametoxazol

na GcP, na dose de 800/160 mg/dia durante 24 meses, parece reduzir a incidência de recaídas pelo seu papel na prevenção de infeções e uma ação anti-inflamatória pela interferência no *stress* oxidativo na patogénese da GcP.^{2,10} A GW é uma patologia potencialmente grave,^{2,5,10,12} com uma taxa de mortalidade de cerca de 13% e com uma morbilidade importante.^{2,5,12} Como já foi referido, a avaliação seriada dos ANCA durante o *follow-up* dos doentes com GcP é um bom método preditivo das recaídas da doença.^{2,10}

No caso clínico apresentado, o doente apresentou-se com alterações neuropsiquiátricas e sintomas constitucionais. Face aos achados imagiológicos e a positividade dos cANCA realizou estudo histológico que foi compatível com o diagnóstico. O doente tem evoluído favoravelmente, sem fatores de morbilidade associados à doença ou à toxicidade dos fármacos utilizados, e esperamos a remissão completa da doença.

CONCLUSÃO

O conhecimento da GcP como entidade clínica permite equacionar precocemente o diagnóstico correto e a terapêutica adequada, elementos fundamentais ao melhor prognóstico destes doentes.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101-7. doi: 10.1002/art.1780330807.
2. Langford CA, Hoffman GS. Rare diseases.3: Wegener's granulomatosis. *Thorax.* 1999;54:629-37. doi: 10.1136/thx.54.7.629.
3. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1989;111:28-40. doi: 10.7326/0003-4819-111-1-28.
4. Schnabel A, Csernok E, Braun J, Gross WL. 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. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9904076.
5. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488.
6. Drachman DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol.* 2001; 58:1215-21.
7. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine.* 2006;85:54-65. doi: 10.1097/01.md.0000200166.90373.41.
8. Choy DS, Weiss A, Lin PT. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment for Wegener's granulomatosis. *JAMA.* 1992;268:600-1. doi: 10.1001/jama.1992.03490050048011.
9. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, Limburg PC, Tervaert JW. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2025-33. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025.
10. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103.
11. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593.
12. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87:671-8.