
CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Granulomatose de Wegener – Forma limitada

Limited Wegener's Granulomatosis

GIL I¹, PORTO J², FERNANDES B³, GONÇALO M⁴, CARVALHO L⁵, VIEIRA JD⁶, MOURA JJ⁷

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

² Interno do Internato Complementar de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra

³ Interna do Internato Complementar de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

⁵ Professora Auxiliar de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina e dos Hospitais da Universidade de Coimbra

⁶ Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra

⁷ Professor da Faculdade de Medicina e Director do Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Director do Serviço de Pneumologia: Prof. Doutor Luís Cardoso de Oliveira

Director do Serviço de Dermatologia: Prof. Doutor Américo Figueiredo

Directora do Serviço de Anatomia Patológica: Dra. Maria Irene Martins

Director do Serviço de Medicina II: Prof. Doutor José Alves de Moura

Recebido para publicação: 01.10.02

Aceite para publicação: 02.01.16

RESUMO

Doente do sexo feminino, 53 anos de idade, internada por lesões nodulares pulmonares sugestivas de doença metastática.

Antecedentes de Doença de Graves e de *Pyoderma gangrenosum*.

Biópsia pulmonar compatível com Granulomatose de Wegener.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (1): 87-93

Palavras-chave: granulomatose; Wegener; forma limitada; vasculite

ABSTRACT

Female, 53 years old, with nodular lung lesions suggesting metastatic disease.

This patient had clinical antecedents of Graves disease and *Pyoderma gangrenosum*.

The lung biopsy was compatible with Wegener's Granulomatosis.

Key-words: granulomatosis; Wegener; limited; vasculitis

INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) é uma doença inflamatória crónica de etiologia desconhecida.

Clinicamente, caracteriza-se pelo envolvimento multiorgânico, com predilecção pelo aparelho respiratório e rim. Serologicamente, é caracterizada pela elevada prevalência de anticorpos antineutrofílicos citoplasmáticos (ANCA) e histologicamente, por lesões de vasculite e de granulomatose¹.

Aproximadamente 90% dos doentes com GW apresentam sintomas das vias aéreas superiores e/ou inferiores². A doença nasal é caracterizada pela presença de rinite inflamatória e ulcerações da mucosa, responsáveis por episódios recidivantes de epistaxis. Pode também ocorrer perfuração do septo nasal e/ou deformação do nariz, por destruição da cartilagem nasal, devido ao processo inflamatório granulomatoso. A sinusite e a estenose sub-glótica, surgem numa percentagem importante de doentes^{2,3}.

Nas vias respiratórias inferiores o parênquima pulmonar e os brônquios são os mais atingidos e mais raramente a pleura². A tosse, a dispneia, as hemoptises e a dor torácica são os sintomas pulmonares mais frequentes, ocorrendo em cerca de 60 a 80% dos doentes³.

Os padrões radiológicos são variados e incluem os nódulos, os infiltrados, as cavitações e a hemorragia alveolar difusa. Os nódulos bilaterais, muitas vezes cavitados, são as alterações mais frequentemente encontradas².

A glomerulonefrite é uma das manifestações mais graves, pois pode progredir rapidamente para uma insuficiência renal, na ausência de sintomatologia⁴. Segundo algumas séries estatísticas, 20% de doentes têm glomerulonefrite no início do diagnóstico e cerca de 80% desenvolvem-na no decurso da doença^{2,5}.

O envolvimento cutâneo, músculo-esquelético, neurológico e ocular também pode ocorrer, tendo estes dois últimos órgãos, quando atingidos, uma morbidade importante.

Os ANCA foram descritos pela primeira vez em 1982, concluindo-se em 1985 que tinham uma elevada associação com a actividade da doença^{6,7}.

A maioria das séries tem demonstrado uma elevada especificidade do c-ANCA (80 a 100%) nesta patologia. No entanto, a existência de um c-ANCA positivo numa suspeita de GW não deve substituir a biópsia para o diagnóstico definitivo⁸.

Continuam desconhecidos os factores fisiopatológicos que iniciam e perpetuam o processo inflamatório na GW. Tem vindo a ser discutido o papel do ANCA nos eventos imunoinflamatórios que contribuem para o aparecimento da doença. Apesar de a maioria dos doentes com GW terem ANCA positivo, este nem sempre está presente. Nas formas limitadas (sem glomerulonefrite) o ANCA é positivo em 55% dos doentes². Quando existe glomerulonefrite o ANCA é positivo em 88% dos doentes, permitindo afirmar que existe uma correlação entre o grau de gravidade da doença e a presença do ANCA². Por tudo isto, apesar da limitação da sensibilidade do ANCA (28% a 92%), a sua ausência numa minoria de doentes com doença activa é indicador de que, se o ANCA tem um papel na patogénese, esse papel não é essencial para o desenvolvimento da doença².

CASO CLÍNICO

A.D.M.F., sexo feminino, 53 anos de idade, raça caucasiana, reformada, não fumadora.

Doente seguida em consulta de Endocrinologia por antecedentes de Doença de Graves diagnosticada em 1992, tratada com Propiltiouracilo e Iodo Radioactivo e por Hipotiroidismo Iatrogénico desde 1996 medicada com Levotiroxina. Em Maio de 1999, na consulta de Dermatologia, foi-lhe diagnosticado um *Pyoderma gangrenosum* (PG) para o qual foi medicada com Medrol durante 3 meses, com cicatrização completa das lesões de PG, mas com desenvolvimento de uma Diabetes não insulino-tratada, provavelmente iatrogénica.

Em Setembro de 1999 recorreu ao Serviço de Urgência dos HUC com queixas de febre elevada (39°C), toracalgia à esquerda, astenia e anorexia marcadas e perda ponderal de cerca de 10 kg no período de um mês e meio.

Ao exame objectivo encontrava-se febril (39°C), com palidez da pele e mucosas. A auscultação pulmonar revelou diminuição do murmúrio vesicular no 1/3 superior do hemitórax esquerdo. Os membros inferiores, apresentavam em ambas as pernas, lesões nodulares subcutâneas, dolorosas ao toque, algumas delas com marcado componente inflamatório.

Os exames laboratoriais realizados no Serviço de Urgência revelaram alteração das provas da função hepática (GGT – 316 U/l; fosfatase alcalina – 288 U/L), PCR aumentada (21,8 mg/dl), leucocitose (13 000), anemia normocítica discreta e trombocitose (660 000).

A radiografia do tórax então efectuada mostrava no campo pulmonar superior esquerdo uma volumosa opacidade arredondada com cerca de 7 cm de diâmetro e de limites parcialmente mal definidos. No andar médio do campo pulmonar direito observava-se uma outra opacidade com 3 cm de diâmetro, que parecia corresponder a metástase pulmonar (Fig. 1).

Atendendo ao quadro clínico e radiológico, a doente foi internada no Serviço de Medicina II com o diagnóstico provisório de neoplasia do pulmão.

No sentido de esclarecer a natureza das alterações radiológicas, efectuou TAC torácica que confirmou a presença no lobo superior do pulmão esquerdo (LSE) de uma formação de densidade sólida, de contornos espiculados, heterogénea, com área central de menor densidade, sugerindo a presença de tecidos a evoluir para a necrose. No lobo superior do pulmão direito (LSD) observava-se uma formação densa com 3 cm de diâmetro, que aparentemente teria a mesma etiologia e ainda um nódulo subpleural com 0,5 a 1 cm de diâmetro, que sugeriam metastização (Fig. 2).

A ecografia abdominopélvica mostrou esteatose hepática e litíase vesicular, sendo o restante estudo abdominal e pélvico normal.

Realizou então biópsia transtorácica, sendo obtido um fragmento de parênquima pulmonar com lesões caracterizadas por infiltrado inflamatório polimorfo rico em células epitelióides, polimorfonucleares neutrófilos e linfócitos (Fig. 3), ocupando os septos interalvéolares e os alvéolos, onde também havia substância fibrinóide. Os fenómenos de vasculite (Fig. 4) eram notórios, sendo assim colocado o diagnóstico de Granulomatose de Wegener.

A radiografia do tórax (Fig. 5) e a TAC torácica (Fig. 6) posteriormente efectuadas confirmaram o desenvolvimento de um nódulo escavado no lobo superior do pulmão esquerdo.

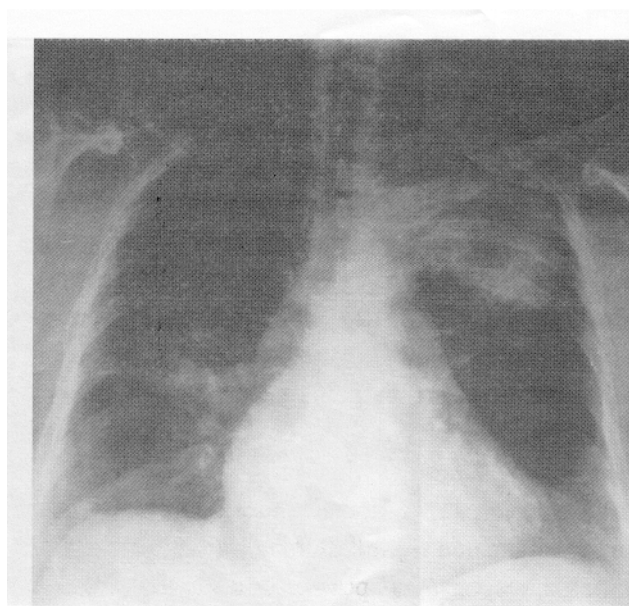


Fig. 1 - Radiografia do tórax PA: opacidade nodular no LSE e lesão de menores dimensões no LSD

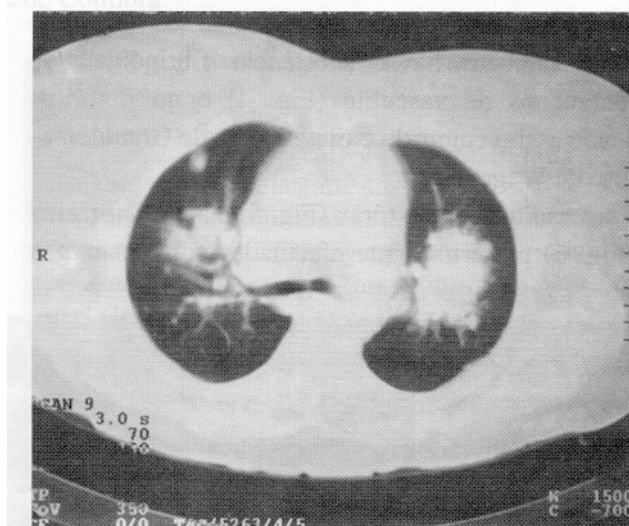


Fig. 2 - TAC torácica: no LSE formação de densidade sólida, heterogênea, com 7 cm de diâmetro e no LSD formação densa com 3 cm de diâmetro e ainda nódulo subpleural com 0,5 cm de diâmetro

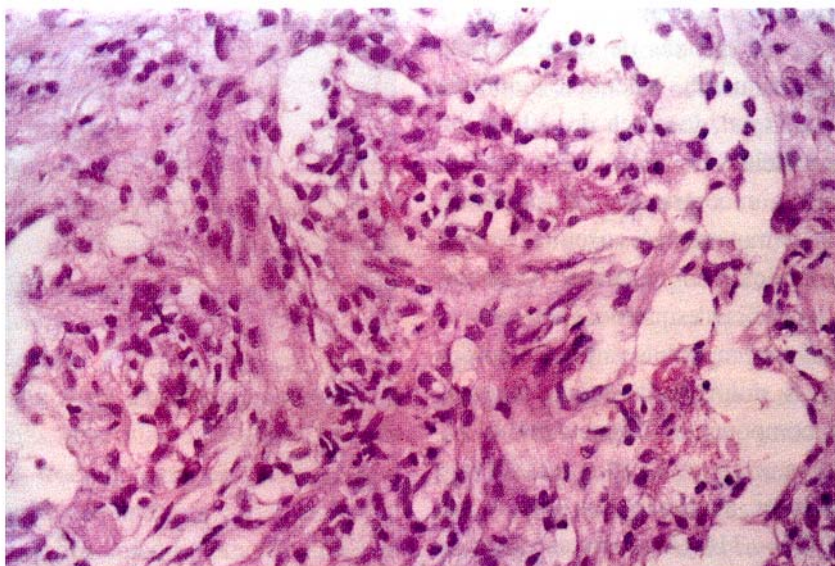


Fig. 3 – Aspecto histológico de Wegener: vasculite com células epitelióides e granulomas (H.E., × 200)

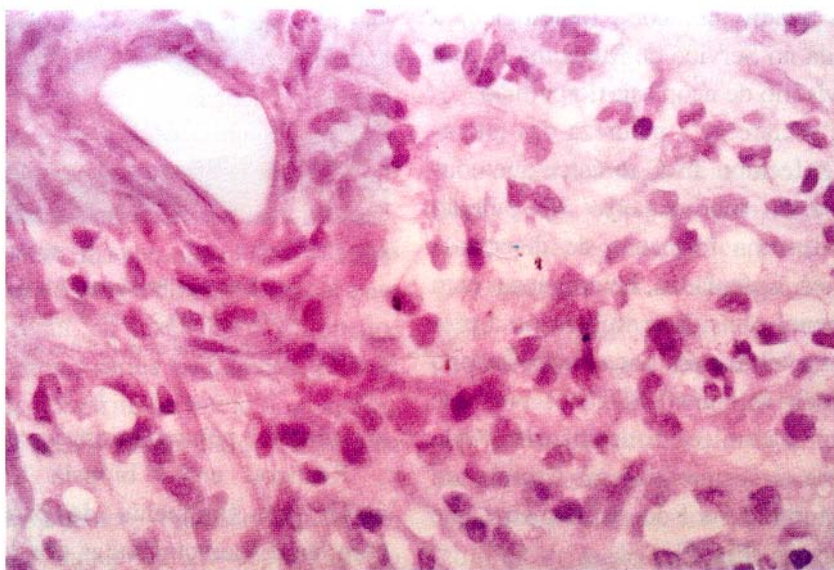


Fig. 4 – Aspecto histológico de Wegener: lesões de vasculite (H.E., × 200)

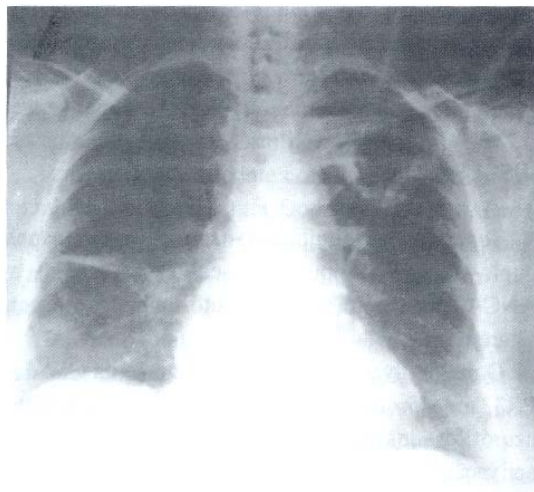


Fig. 5 - Radiografia do tórax PA: nódulo escavado no LSE



Fig. 7 - Lesões cutâneas: paniculite

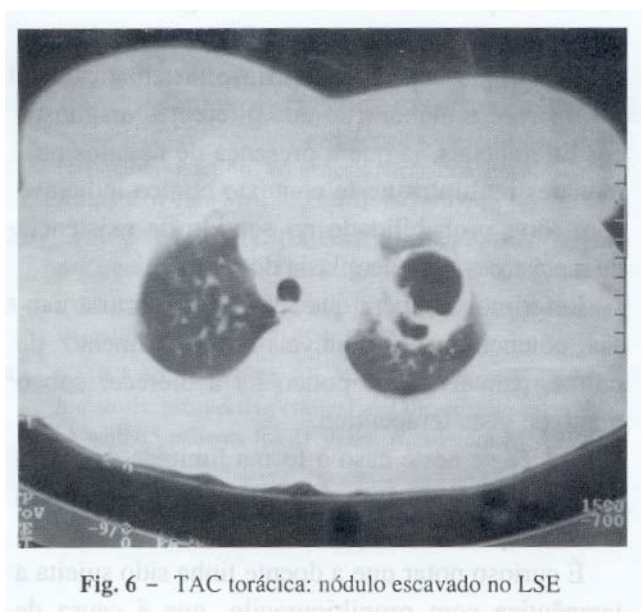


Fig. 6 - TAC torácica: nódulo escavado no LSE

Foi também realizada biópsia das lesões nodulares subcutâneas das pernas (Fig. 7), que mostrou aspectos histológicos enquadráveis numa vasculite granulomatosa.

A doente era seguida em consulta de Dermatologia por um *Pyoderma gangrenosum* (PG), diagnosticado em Maio de 1999 com base na presença de duas lesões ulceradas estêreis, localizadas à face anterior da perna esquerda, com bordo elevado, violáceo e descolado, e cuja histologia revelou denso infiltrado neutrofílico, de acordo com a hipótese de PG. No estudo efectuado para tentar identificar patologia associada foram pedidos o doseamento dos anticorpos pANCA e cANCA, para exclusão de vasculite. O doseamento de cANCA foi positivo, vindo assim corroborar o diagnóstico definitivo de Granulomatose de Wegener.

Apesar de não existir clínica sugestiva de envolvimento de outros órgãos, além do pulmão e pele, foram efectuados exames complementares para excluir esse envolvimento. O exame otorrinolaringológico assim como a TAC dos seios peri-nasais não revelaram alterações.

A análise sumária de urina tipo II, o doseamento da alfa1 antitripsina e do complemento apresentaram valores dentro dos limites normais.

A doente iniciou terapêutica com ciclofosfamida (1,5mg/kg/dia, per os); metilprednisolona (1mg/kg/dia, per os); cotrimoxazol (960mg/dia, per os, de 12 em 12 horas) e insulina, com melhoria clínica e laboratorial.

Após 6 meses de tratamento foi substituída a ciclofosfamida por azatioprina (2mg/kg/dia, per os), mantendo a restante terapêutica.

A TAC torácica (Fig. 8) realizada 3 meses depois do início do tratamento revelou evolução favorável das lesões, mas ainda com persistência do nódulo escavado no lobo superior do pulmão esquerdo. A radiografia do tórax (Fig. 9) realizada cerca de 7 meses após o início do tratamento mostrou apenas discretas alterações de carácter residual, com desaparecimento do nódulo escavado.

A doente, que continua a ser seguida na consulta externa de Medicina II, actualmente encontra-se assintomática.

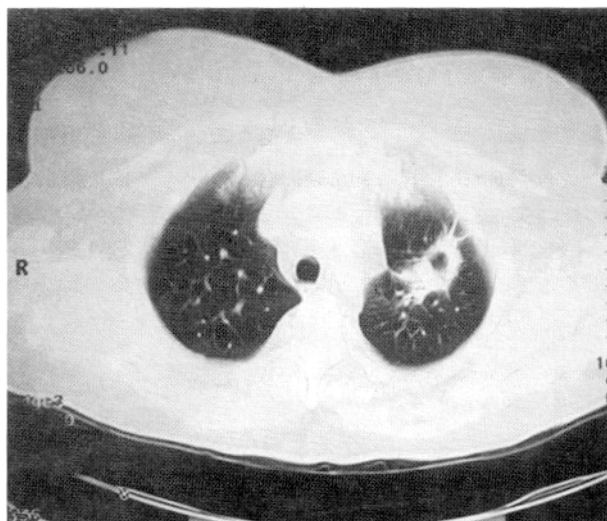


Fig. 8 – TAC torácica após 3 meses de tratamento: melhoria das lesões, mas ainda com persistência do nódulo escavado no LSE

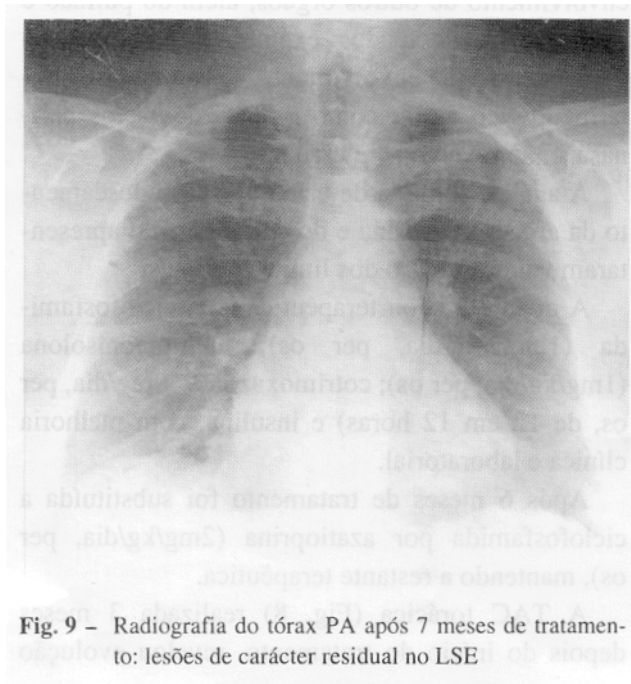


Fig. 9 – Radiografia do tórax PA após 7 meses de tratamento: lesões de carácter residual no LSE

DISCUSSÃO

Tem sido atribuído aos neutrófilos um papel duplo na GW e noutras vasculites associadas a ANCA, por serem alvos de auto-imunidade e por estarem envolvidos na lesão tecidual¹.

O maior alvo da resposta auto-imune na GW é a PR3, uma protease que se encontra nos grânulos azurófilos dos neutrófilos, sendo segregada após activação celular².

O ANCA, geralmente específico para a proteinase-3 e ocasionalmente para a mieloperoxidase, parece poder contribuir para a activação dos neutrófilos, com conseqüente lesão dos vasos sanguíneos.

Este caso clínico permitiu demonstrar a importância da abordagem criteriosa e sistemática que nos merece a elaboração dos diferentes diagnósticos diferenciais, já que a presença de nódulos pulmonares múltiplos neste contexto clínico indiciava com forte probabilidade no sentido da existência de metástases e/ou neoplasia do pulmão.

Referimos também que se devem procurar causas potencialmente tratáveis em detrimento de outras, para as quais pouco há a oferecer sob o ponto de vista terapêutico.

Realça-se neste caso a forma limitada da doença, com envolvimento pulmonar e cutâneo e um c-ANCA positivo.

É curioso notar que a doente tinha sido sujeita a terapêutica com propiltiouracilo, que é causa de aparecimento de p-ANCA, nomeadamente de vasculite com envolvimento pulmonar^{11,12,13,14}.

As lesões da pele são muitas vezes manifestações precoces da doença e ocorrem em cerca de 14% dos casos¹⁰. Na literatura estão descritas associações entre lesões “like” de *Pyoderma gangrenosum* e a Granulomatose de Wegener⁹.

No nosso caso, as primeiras lesões cutâneas observadas correspondiam a lesões de *Pyoderma gangrenosum*/lesões Like de P G. As segundas lesões cutâneas apresentavam características diferentes, tendo a histologia demonstrado características compatíveis com vasculite cutânea.

Trata-se de uma doente com agregação de auto-imunidade, por apresentar Doença de Graves, *Pyoderma gangrenosum*, Granulomatose de Wegener e ainda uso de propiltiouracilo, favorecedor de vasculite.

Houve boa resposta clínica e radiológica ao tratamento, devendo manter-se em vigilância toda a vida, já que 50% dos doentes têm recidivas nos primeiros quatro a cinco anos após o diagnóstico e este risco está aumentado nos doentes com ANCA positivo³.

BIBLIOGRAFIA

1. ARMIN SCHNABEL, ELENA CSERNOK, JORG BRAUN, AND WOLFGANG L. GROSS. 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.
2. CAROL A LANGFORD, GARY S HOFFMAN. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54: 629-637.
3. COS SAVAGE, L HARPER, D ADU. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 394: 553-558.
4. FAUCI AS, HAYNES BF, KATZ P. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
5. HOFFMAN GS, KERR GS, LEAVITT RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-494.
6. DAVIES DJ, MORAN JE, NIALL JF. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982; 285: 606.
7. VAN DER WOUDE FJ, LOBATO S, PERMIN H. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 425-429.
8. LANGFORD CA. The diagnostic utility of c-ANCA in Wegener's granulomatosis. *Clev Clin J Med* 1988; 65: 135-140.
9. DOMINIQUE VIGNON-PENNAMEN, ARIANE ZELINSKY-GURUNG, FABIENNE JANSSEN, JACQUES FRIJA, DANIEL WALLACH. Pyoderma Gangrenosum With Pulmonar Involvement. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1239-1242.
10. DAOUD MS, GIBSON LE, DEREMEE RA, SPECKS U, EL-AZHARY RA, SU WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (4): 605-612.
11. KOERT M DOLMAN, RIJK OB GANS, THJ VERVAAT, G ZEVENBERGEN, DICK MAINGAY, ROEL GOLDSCHMEDING. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *The Lancet* 1993; 342 (11): 651-652.
12. MICHAEL PILLINGER and ROLAND STAUD. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for graves' disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998; 28 (2): 124-129.
13. JAEDUK YOSHIMURA NOH, TOMOKI ASARL, NOBORU HAMADA, FUMINORI MAKINO, KUNINIKO LTO. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 651-654.
14. HYON K CHOI, PETER A MERKEL, ALEXANDER M WALKER, JOHN L NILES. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43 (2): 405-413.