

## Proptose ocular unilateral como manifestação inicial de Granulomatose de Wegener

### *Unilateral ocular proptosis as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis*

Dália Estêvão, Ana Sofia Teixeira, Emília Louro, Jorge Crespo, Rui Proença, Armando Carvalho

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

Enviado para publicação a 12.07.12

Aceite para publicação a 03.10.12

### Resumo

A Granulomatose de Wegener (GW), vasculite sistémica rara que afeta os vasos de pequeno e médio calibre, atinge principalmente o aparelho respiratório superior e inferior, o ouvido e o rim. A ocorrência de massas orbitárias e das vias aéreas superiores e a destruição de cartilagem e osso originando deformidades nasais são sugestivas de GW. Aproximadamente 90% dos doentes têm ANCA positivos e o diagnóstico confirma-se com biopsia das lesões.

Uma mulher de 77 anos apresentou-se com proptose do olho esquerdo e diminuição da acuidade visual com um mês de evolução. A RMN revelou uma massa preenchendo os seios perinais esquerdos e que se estendia à cavidade orbitária homolateral, condicionando a proptose ocular. Histologicamente consistia num processo inflamatório granulomatoso que associado aos ANCA fortemente positivos sugeriu o diagnóstico de GW.

Realça-se a forma de apresentação invulgar de GW, tendo a biopsia e os ANCA sido fundamentais para o diagnóstico.

**Palavras chave:** Granulomatose de Wegener, Proptose ocular, massa orbitária.

### Abstract

*Wegener's granulomatosis (WG), a rare systemic vasculitis of small and medium caliber vessels, mainly affects the upper and lower respiratory tract, the ear and the kidney. The occurrence of orbital and upper airways masses and nasal deformities caused by destruction of cartilage and bone are suggestive of WG. Approximately 90% of patients are ANCA positive and the diagnosis is confirmed through lesions biopsy.*

*A 77-year-old woman presented left eye proptosis and decreased visual acuity evolving for one month. The MRI revealed a mass filling the left paranasal sinuses that extended into the ipsilateral orbital cavity, causing the ocular proptosis. The biopsy revealed a granulomatous inflammatory process that, associated with a positive ANCA, suggested a diagnosis of WG. Particular emphasis is placed on the unusual form of presentation of WG.*

**Key words:** Wegener's granulomatosis, ocular proptosis, orbital mass.

## Introdução

A Granulomatose de Wegener (GW), igualmente denominada Granulomatose com Poliangiíte<sup>1</sup>, é uma vasculite sistêmica de pequenos vasos associada aos Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA).

Atinge principalmente o aparelho respiratório superior e inferior, o ouvido e o rim, e é comum a apresentação com sintomas constitucionais como febre, artralgias migratórias, mal-estar geral, astenia, anorexia e perda ponderal, que podem preceder, em meses, sinais de envolvimento de um órgão específico.<sup>2</sup>

As manifestações otorrinolaringológicas (ORL) ocorrem em cerca de 90% dos doentes, sobretudo na forma de sinusite, otite média, rinorreia persistente, úlceras nasais, policondrite, diminuição da acuidade auditiva, otorreia ou rouquidão.<sup>2</sup> As massas das vias aéreas superiores com atingimento da cavidade orbitária e destruição de cartilagem e osso originando deformidades nasais (nariz “em sela”) são sugestivas de GW.<sup>3</sup>

O atingimento do aparelho respiratório inferior pode traduzir-se em estenoses traqueais ou subglóticas, consolidações ou nódulos pulmonares, derrame pleural, fibrose pulmonar, adenopatias hilares e hipertensão da artéria pulmonar. Geralmente estes doentes têm queixas de tosse, dispneia, estridor, sibilância, hemoptises ou dor pleurítica.<sup>4</sup> O envolvimento renal na forma de glomerulonefrite também é comum.<sup>5</sup>

Outros órgãos ou sistemas podem ser afetados, como o olho (em 50 a 60% dos doentes), manifestando-se na forma de úlceras da córnea, conjuntivite, esclerite ou episclerite, neuropatia ótica, vasculite retiniana e uveíte.<sup>6</sup> Relativamente ao atingimento da cavidade orbitária (15 a 40% dos casos), pode corresponder à extensão de processos inflamatórios sinusais ou a pseudotumores orbitários independentes do aparelho ORL.<sup>7</sup> No entanto, existem poucos casos descritos de GW com proptose ocular como forma de apresentação.

Em cerca de um quarto dos casos, a GW pode ter como apresentação inicial um forma limitada ao aparelho respiratório superior e/ou inferior, vindo mais tarde a associar-se glomerulonefrite.<sup>8</sup>

O diagnóstico atempado é fundamental para que se inicie precoce-

mente a terapêutica e se evitem lesões graves dos órgãos envolvidos. Cerca de 90% dos doentes têm positividade para os ANCA (nomeadamente para antiproteínase 3 - ANCA-PR3).<sup>3</sup> Não existem outras alterações analíticas específicas de GW, podendo verificar-se leucocitose, trombocitose, anemia normocítica normocrômica e elevação da velocidade de sedimentação (VS) e da proteína C reativa (PCR).<sup>5</sup> Todos os doentes com GW devem fazer um estudo sumário da urina (exame físico-químico e do sedimento) para avaliar a presença de atingimento renal. Caso tenham sintomatologia respiratória, a radiografia e a tomografia computadorizada (TC) torácicas são obrigatórias. Sempre que exequível, o diagnóstico deve ser confirmado com biopsia das lesões ou dos órgãos atingidos. No caso das biopsias do trato respiratório superior, o achado de inflamação aguda ou crônica com granulomas é diagnóstico de GW, contudo podem ter apenas fenómenos de capilarite. Mesmo que não seja possível obter confirmação histológica, o tratamento deve ser instituído se a suspeita clínica e analítica de GW for forte.

A terapêutica inicial consiste tipicamente em ciclofosfamida (regime oral diário na dose de 1,5 a 2 mg/Kg/dia) e corticoides (geralmente prednisona na dose de 1 mg/kg/dia), observando-se, após dois a seis meses de tratamento, melhoria significativa em cerca de 90% dos doentes tratados e remissão completa em 75%.<sup>5</sup> Uma vez que a ciclofosfamida é altamente tóxica, após indução da remissão a imunossupressão pode ser mantida com azatioprina ou metotrexato, habitualmente por 12 a 18 meses.<sup>9</sup> O metotrexato pode ter indicação como terapêutica inicial nos casos menos graves de GW sem envolvimento renal. Nos doentes com contraindicações à ciclofosfamida pode usar-se o rituximab (na dose semanal 375 mg/m<sup>2</sup>, durante 4 semanas) também em combinação com corticoides.<sup>6</sup> Se não for instituído qualquer tratamento, a taxa de mortalidade da GW generalizada pode chegar aos 90% dois anos após o diagnóstico.<sup>5</sup>

## Caso clínico

Os autores apresentam o caso de uma doente de 77 anos, de raça branca, doméstica, avaliada em consulta de Medicina Interna por



**FIG. 1**  
Proptose ocular e edema palpebral à esquerda



**FIG. 2**  
Deformidade do nariz “em sela”

proptose ocular (Fig.1) e diminuição da acuidade visual à esquerda com cerca de um mês de evolução. Concomitantemente referia perda ponderal não quantificada, astenia e anorexia desde há 3 meses, vindo a tornar-se, neste contexto, parcialmente dependente de terceiros nas atividades de vida diária.

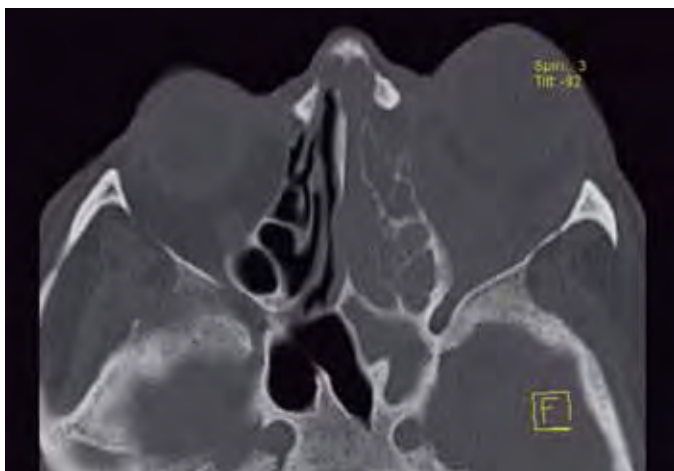
Negava queixas álgicas (nomeadamente dor ocular, cefaleias ou mioartralgias), febre, sudorese noturna, alterações cutâneas, respiratórias, gastrointestinais ou genitourinárias. Tinha antecedentes de sinusite crónica, otites de repetição, hipoacusia bilateral, hipertensão arterial e dislipidemia.

Ao exame objetivo apresentava aspeto emagrecido (índice de massa corporal de 17,8 kg/m<sup>2</sup>) e pele e mucosas descoradas. Tinha exuberante edema palpebral e da conjuntiva e restrição de todos os movimentos oculares à esquerda, sendo a proptose do olho quantificada em 24 mm. Era também evidente a deformidade do nariz “em sela” (Fig.2) e a diminuição acentuada da acuidade auditiva bilateralmente. Não apresentava alterações à palpação cervical nem adenomegalias palpáveis nas principais cadeias ganglionares superficiais e o restante exame neurológico e a observação toracoabdominal e dos membros eram normais.

Por suspeita de celulite orbitária foi instituída antibioterapia empírica e corticoterapia e foi internada no Serviço de Oftalmologia.

Analicamente, de relevo, tinha anemia normocítica normocrómica (hemoglobina de 10 g/dl), leucocitose (17.700 leucócitos/ml), trombocitose ligeira (457.000 plaquetas/ml), VS de 128 mm e PCR normal. A enzima conversora de angiotensina sérica era normal, a sumária de urina tipo II não tinha alterações de relevo e as hemoculturas revelaram-se negativas. A radiografia de tórax também era normal.

Realizou TC que mostrava, a nível da órbita esquerda, uma massa volumosa com localização pré e pós-septal, com envolvimento extra e intracónico, com discreta hiperdensidade espontânea em relação aos músculos extraoculares, apresentando realce intenso com o contraste endovenoso (EV) (Fig.3). Condicionava compressão dos músculos retos medial e inferior e proptose do globo ocular e, simultaneamente, verificava-se preenchimento tecidual dos seios perinasais esquerdos. Foram colocadas as hipóteses de celulite orbitária ou pseudotumor inflamatório pelo que, posteriormente, foi solicitada



**FIG. 3**

A TC mostrava, a nível da órbita esquerda, uma massa volumosa que condicionava proptose do globo ocular e que preenchia os seios perinasais esquerdos. Foram colocadas as hipóteses de pseudotumor inflamatório e de celulite orbitária

ressonância magnética nuclear (RMN) para esclarecimento. Esta confirmava a presença da massa tecidual na cavidade orbitária esquerda e preenchimento dos seios perinasais do mesmo lado, com isossinal em T1, hipossinal em T2 e realce intenso e heterogéneo após administração de contraste EV (Fig.4). Mostrava ainda colapso do septo nasal, justificando o aspeto de “nariz em sela”.

Uma vez que se mantinha a dúvida acerca da etiologia da massa, e verificando-se ausência de resposta ao tratamento instituído, realizou-se biopsia cuja histologia evidenciava um processo inflamatório granulomatoso (Fig.5).

Perante este achado solicitou-se o doseamento dos ANCA que se revelaram fortemente positivos. Mais especificamente, os anticorpos antiproteinase 3 (ANCA-PR3) eram superiores a 600 U/mL (positivo se superior a 10 U/mL). Estes resultados sugeriam o diagnóstico de GW. Neste contexto realizou ecografia renal e TC pulmonar que não mostraram alterações de relevo.

Foi medicada com prednisolona (1 mg/Kg/dia) e ciclofosfamida (1 mg/Kg/dia), verificando-se melhoria analítica após dois meses de tratamento; contudo, por agravamento da proptose, houve necessidade de orbitotomia para redução da massa (Fig. 6).

Nesta fase a doente encontrava-se já totalmente dependente e, nos meses seguintes, o seu estado geral degradou-se progressivamente, vindo a falecer em contexto de pneumonia com insuficiência respiratória grave.

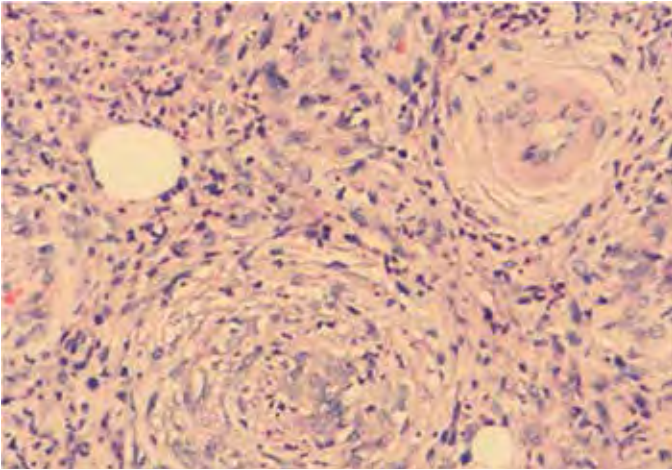
## Discussão

Como descrito anteriormente, a GW é uma doença multissistémica com múltiplas manifestações. O envolvimento ocular, nomeadamente



**FIG. 4**

RMN revelando massa a preencher a cavidade orbitária e os seios perinasais esquerdos, a condicionar a proptose do globo ocular

**FIG. 5**

Biopsia da massa mostrando a presença de processo inflamatório granulomatoso (Hematoxilina-eosina, 400x)

na forma de processo inflamatório da órbita, pode ser uma das formas de apresentação. O diagnóstico diferencial destas lesões inclui outras doenças granulomatosas como a sarcoidose, e outras vasculites e doenças autoimunes como a poliarterite nodosa, a arterite de células gigantes, a dermatomiosite e o lúpus eritematoso sistêmico. Outras entidades que podem mimetizar um processo inflamatório orbitário são as neoplasias (tumor intracraniano primário, linfoma, carcinoma de células escamosas da cavidade nasal ou dos seios perinasais, metástases) e as infecções, nomeadamente celulite orbitária, sinusite, abscessos dentários, parasitoses, e tuberculose.<sup>10,11</sup> O pseudotumor inflamatório idiopático é um diagnóstico de exclusão.

No caso das massas granulomatosas orbitárias associadas à GW, geralmente apresentam-se com dor e proptose que evolui ao longo de um a dois meses, seguidos de perda de visão que é irreversível se não tratada. Os achados na TC sugestivos de GW incluem, para além da massa orbitária, o envolvimento dos seios perinasais e erosões ósseas. A RMN é o exame de imagem com maior acuidade, uma

**FIG. 6**

Fotografia evidenciando melhoria do edema palpebral e da proptose após orbitotomia para redução da massa orbitária.

vez que deteta granulomas, devendo o diagnóstico ser confirmado com biopsia da lesão e doseamento dos ANCA. Utilizando a técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunospecific Assay), a deteção de ANCA-PR3 tem uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 99% para a GW.<sup>12</sup>

A terapêutica a instituir é a habitual para a GW sistêmica, contudo, estas massas podem ser relativamente não-responsivas à terapêutica sistêmica. Caso se trate de uma lesão rapidamente progressiva pode ser necessário realizar orbitotomia para redução da massa e decompressão das estruturas intracavitárias.<sup>6</sup>

Os autores pretendem alertar para a importância de considerar as doenças inflamatórias sistêmicas no diagnóstico diferencial de processos inflamatórios localizados, tal como se realça no caso clínico exposto em que a GW se apresentou de forma invulgar com uma massa retrobulbar que condicionava proptose ocular e edema palpebral. As queixas constitucionais e as manifestações ORL da doente eram as que comumente se associam à GW e os exames de imagem mostravam a presença de uma massa inflamatória que ocupava a cavidade orbitária e os seios perinasais esquerdos, mas o diagnóstico só foi possível com a realização de biopsia e o doseamento dos ANCA-PR3. ■

## Bibliografia

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L et al. American College of Rheumatology, American Society of Nephrology, European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):863.
2. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* 2004;117(1):39.
3. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Immunology* 2009;23:445.
4. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest.* 2009;136(4):1101-1111.
5. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-498.
6. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1540-1547.
7. Sadiq SA, Jennings CR, Jones NS, Downes RN. Wegner's granulomatosis: the ocular manifestations revisited. *Orbit* 2000;19:253-261.
8. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2299-2309.
9. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2790-2803.
10. Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eye (Lond).* 2006 Oct;20(10):1196-1206.
11. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, Semrau R, Eckel HE, Mueller RP. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):222-228.
12. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925-932.