

# Síndromes reno-pulmonares associadas a anticorpo anticitoplasma do neutrófilo

## *Pulmonary-renal syndrome associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies*

Irina Didenko\*, Sara Correia\*\*, Fátima Ferreira\*\*\*, Vítor Augusto§

### Resumo

A síndrome reno-pulmonar é caracterizada pela associação de hemorragia alveolar e glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), no contexto de doenças graves, frequentemente associadas a positividade sérica para o anticorpo anticitoplasma do neutrófilo (ANCA). A granulomatose de Wegener (WG), a poliangeíte microscópica (MPA) e a síndrome de Churg-Strauss (CSS) são entidades descritas como vasculites de pequenos vasos fortemente associadas a ANCA. A síndrome reno-pulmonar é a manifestação clínica mais frequente da vasculite sistémica. O diagnóstico de vasculite associada a ANCA baseia-se em manifestações clínicas, biópsia do órgão afectado e presença sérica de ANCA. No entanto, a inclusão de ANCA no estabelecimento do diagnóstico permanece controversa. A compreensão de pontos-chave na patogénese da vasculite associada a ANCA pode, sem dúvida, levar a uma abordagem terapêutica mais eficaz.

Palavras chave: ANCA, vasculite, granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica, síndrome de Churg-Strauss.

### Abstract

*The pulmonary-renal syndrome is defined by the association of alveolar haemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis, resulting from several diseases and frequently associated with serum positivity for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The most common illness presenting as pulmonary-renal syndrome is systemic vasculitis. Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome are described as small vessel vasculitides strongly associated with ANCA. The diagnosis of ANCA-associated vasculitis is made on the basis of clinical findings, by biopsy of a relevant involved organ and the presence of ANCA. However, the application of ANCA testing as a clinical diagnostic tool is still regarded as controversial. Accurate understanding of the key pathogenic points of ANCA-associated vasculitis can undoubtedly provide a more rational therapeutic approach.*

*Key words: ANCA, vasculitis, Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome.*

A síndrome reno-pulmonar engloba o grupo de vasculites que envolvem principalmente os pequenos vasos (*Quadro I*; classificação da vasculite, segundo a Conferência Internacional de Chapel Hill, baseada no calibre do vaso).<sup>1</sup> Esta síndrome tem etiologia desconhecida, não existem depósitos imunes nos vasos sanguíneos e o ANCA (anticorpo anticitoplasma do

neutrófilo) está envolvido na respectiva patogénese.

Os ANCA são predominantemente anticorpos IgG, dirigidos contra componentes dos grânulos do neutrófilo e lisossomas do monócito e associam-se a vasculite sistémica primária.<sup>2</sup>

A vasculite (inflamação e necrose da parede dos vasos sanguíneos), classifica-se pela origem (infecciosa e não infecciosa) ou associação com doença de base (vasculite primária ou idiopática e secundária); pode assumir diferentes formas de expressão, que vão desde um processo inflamatório local autolimitado, até uma forma de envolvimento difuso e extremamente grave (forma isolada ou sistémica).<sup>1</sup>

A Granulomatose de Wegener (WG), a poliangeíte microscópica (MPA) e a síndrome de Churg-Strauss (CSS) são descritos como vasculites de pequenos vasos fortemente ANCA-associadas. Dada a baixa prevalência destas vasculites na população geral (20-100 casos por milhão) e a apresentação multissindrómica,

\*Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia

\*\*Técnica Superior de Saúde, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular

\*\*\*Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

§Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Serviço de Imunoalergologia / Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular

Serviço de Medicina Interna, Unidade Fonseca Ferreira

Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E. Hospital São Bernardo

Recebido para publicação a 24.07.07

Aceite para publicação a 02.06.08

o diagnóstico é difícil mesmo para os especialistas com vasta experiência nesta área.<sup>3</sup>

### Descoberta e teorias sobre a génese do ANCA

O ANCA foi descoberto em 1982, quando Davies e colegas avaliavam a presença de anticorpos antinucleares (ANA) no soro de doentes com glomerulonefrite segmentar necrosante. Mais tarde (1985), este anticorpo foi também identificado em doentes com WG. Experiências com animais confirmaram o papel patogénico deste anticorpo e, desde então, a presença de ANCA completa o *puzzle* do diagnóstico.

Os factores etiológicos das doenças ANCA-associadas permanecem desconhecidos, mas actualmente existem várias teorias sobre a formação do ANCA, a correlação entre título e actividade da doença e a contribuição do ANCA nas manifestações clínicas.

Na vasculite primária, foram reconhecidos os dois antígenos *major* para o ANCA: a proteinase 3 (PR3) e a mieloperoxidase (MPO). A MPO está localizada exclusivamente nos grânulos azurofílicos, enquanto a PR3 está localizada também nas vesículas secretoras.<sup>2</sup>

Têm sido descobertos outros antígenos implicados na formação de ANCA: *bactericidal/permeability-increasing protein* (BPI), catepsina G, elastase, lactoferrina, lisossima.

A vasculite ANCA-associada é mais prevalente na população caucasiana, o que sugere a existência de uma base genética. Na realidade, foram descritos genes imuno-específicos, que contribuem para o desenvolvimento de ANCA e deste tipo de vasculite. O polimorfismo de alguns alelos de CD18 foi associado a vasculite MPO-ANCA. Muitos investigadores procuram associação entre HLA (*human leucocyte antigens*) e desenvolvimento de vasculite. Estudos recentes reportam associação positiva entre HLA DR1, DQw7 ou DR8 e associação negativa com DR13 ou DR3.<sup>4</sup> Também genes que codificam citocinas, moléculas de adesão, inibidores de proteases podem contribuir para o desenvolvimento deste tipo de vasculite.<sup>5</sup>

Foi reportada associação entre PR3-ANCA e défice de  $\alpha$ 1-antitripsina (inibidor fisiológico de PR3) e a presença do alelo PI\*Z foi observada como factor de risco de vasculite PR3-ANCA associada.<sup>6</sup>

Na resposta auto-imune, alguns factores ambientais têm um papel indutor, nomeadamente exposição a sílica, vacinação, infecções e alguns medicamentos (*Quadro II*).<sup>3</sup>

### QUADRO I

#### Nomenclatura Internacional da Vasculite sistémica (1993)<sup>1</sup>

Calibre do vaso	Entidade nosológica
Vasculite de grandes vasos	Arterite temporal (células gigantes) Arterite de Takayasu
Vasculite de vasos de médio calibre	Poliarterite nodosa clássica Doença de Kawasaki
Vasculite de pequenos vasos	Granulomatose de Wegener* Poliangeíte Microscópica* Síndrome de Churg-Strauss* Crioglobulinemia essencial Púrpura de Henoch-Schönlein Vasculite leucocitoclástica cutânea

\*Vasculite fortemente ANCA-associada

### QUADRO II

#### Factores ambientais indutores de ANCA.<sup>3</sup>

Fármacos/drogas	Infecções
Propiltiouracilo	Tuberculose
Hidralazina	VIH/SIDA
Metimazole	Malária
Minociclina	Hepatite C
Carbimazole	Endocardite subaguda por <i>S. aureus</i> ou Strept.
Alopurinol	Parvovírus B 19
Cocaína	Lepra
D-penicilamina	Pseudomonas (fibrose quística)
Fenitoína	Aspergilose
Levamisole	Histoplasmose
Pimagedina	Leptospirose
	Amebíase
	Esporotricose pulmonar

Dois teorias recentes foram consideradas importantes na patogénese: o papel de superantígenos microbianos e defeitos da apoptose.<sup>2</sup>

1. Os superantígenos derivados de bactérias, vírus e parasitas são potentes estimuladores da resposta imune, podendo activar as células B directamente (resposta independente das células T) para produção de auto-anticorpos como o ANCA. As toxinas do *Staphylococcus aureus* são os superantígenos de maior

## QUADRO III

Manifestações clínicas sugestivas de vasculite e orientações do Consenso para pesquisa de ANCA.<sup>7</sup>

1. Hemorragia alveolar difusa (DAH) com tríade diagnóstica clássica: infiltrados alveolares difusos, hemoptise (nem sempre está presente), queda de níveis de hemoglobina e hematócrito. Métodos complementares de confirmação deste diagnóstico: difusão de monóxido de carbono (>30%), broncoscopia e lavagem bronco-alveolar, biopsia transbrônquica e transtorácica.
2. Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), identificada por sedimento urinário activo (hematúria, eritrócitos dismórficos, proteinúria >500 mg/dl) e níveis de ureia e creatinina elevados. Clinicamente apresenta-se com edemas e hipertensão.
3. Vasculite cutânea (com púrpura palpável, mialgias, artralgias ou artrite)
4. Imagem pulmonar nodular ou cavitada.
5. Doença nasal: congestão, epistaxis, alterações erosivas da mucosa nasal, perfuração do septo nasal.
6. Sinusite e/ou otite crónica.
7. Estenose subglótica (alterações de voz, dispneia, tosse)
8. *Mononeuritis múltiplex* ou outra neuropatia periférica.
9. Massa retroorbital.

potência. Na WG, 60-70% dos doentes são portadores crónicos de *Staphylococcus aureus* na cavidade nasal; o possível papel do *Staphylococcus* nesta doença foi sugerido pelo efeito benéfico reportado dos antibióticos nesta doença (sulfametoxazole e trimetoprim).

2. A apoptose de neutrófilos é o mecanismo-chave no controlo da resposta inflamatória e limitação da lesão dos tecidos, causada pelo neutrófilo. Defeitos de apoptose e remoção das células apoptóticas traduzem-se em estimulação constante do sistema imune e indução permanente da resposta humoral. O ANCA interage com os grânulos de superfície do neutrófilo apoptótico (possível papel de formação de um autoantigénio durante a apoptose).

### Papel patogénico do ANCA

Os mecanismos possíveis da lesão vascular por ANCA são:

- Activação dos neutrófilos e lesão dos tecidos neutrófilo-mediada, com formação de radicais livres de oxigénio e azoto, enzimas proteolíticas e citocinas (TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1).
- Interação ANCA/neutrófilo+célula endotelial (EC): adesão, lesão directa e indução de produção de cito-

cinas por EC (IL-8).

- Activação dos macrófagos por ANCA com libertação de citocinas e factores de crescimento.

- Foi recentemente reportado que a PR3 e a MPO induzem proliferação de células T CD4+ em doentes ANCA positivos.

Neste contexto, estudos imunopatológicos têm demonstrado que em diversas síndromes vasculíticas o infiltrado inflamatório é composto predominantemente por linfócitos T activados e macrófagos.

As manifestações clínicas sugestivas de vasculite apresentam-se resumidas no *Quadro III*.<sup>7</sup>

### Entidades nosológicas específicas

#### *Granulomatose de Wegener*

Trata-se de uma inflamação granulomatosa que afecta o sistema respiratório e na qual existe vasculite necrosante de pequenos vasos e vasos de calibre médio (capilares, vénulas, arteríolas e artérias). A glomerulonefrite necrosante é frequente (Definição de Consenso de Chapel Hill, 1994).

A doença foi descoberta e descrita, em 1936, por Friedrich Wegener. É caracterizada pela tríade clínica de envolvimento das vias respiratórias superiores (p.ex. sinusite, otite, ulcerações, estenose subglótica ou brônquica), das vias respiratórias inferiores (p.ex. dor torácica, hemoptise, dispneia) e envolvimento renal (glomerulonefrite).<sup>8</sup> Na apresentação inicial da doença o envolvimento renal pode estar ausente (forma limitada); o pulmão é o órgão mais envolvido, com patologia pulmonar muito agressiva, mas, com a progressão da doença, 80-90% dos doentes desenvolvem patologia renal (*Quadro IV*).<sup>7,9,10,11,12</sup> Sabe-se que a esperança de vida nos doentes com forma generalizada é menor, comparando com os doentes com forma limitada. O diagnóstico pode demorar de 4,7 a 15 meses em média,<sup>9</sup> o que, obviamente, influencia o prognóstico, dado que, sem tratamento, a maioria dos doentes não sobreviveria mais do que um ano.

Para estabelecer o diagnóstico são necessários dois dos quatro seguintes critérios: úlceras orais ou corrimento nasal; presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavitações na radiografia do tórax; sedimento urinário nefrítico; inflamação granulomatosa na

## QUADRO IV

Manifestações clínicas características da WG<sup>7,9,10,11,12</sup>

Envolvimento do órgão ou sistema	Frequência	Clínica
Pulmonar	70-95%	Tosse, dor torácica, dispneia, hemoptise
Renal	50-90%	GMRP
Lesões orais	6-13%	Gengivite hiperplásica
Vias respiratórias superiores	70-90%	Sinusite, ulcerações e lesões destrutivas
Sintomas gerais	Frequentes	Fadiga, febre, perda de peso
Músculo-esquelético	50%	Artralgias, artrite, mialgias
Ocular	25-59%	Uveíte, úlceras oculares
Cardíaco	Pouco frequente	
Gastrointestinal	Pouco frequente	
Dermatológico	Frequentes	Púrpura palpável, úlceras, nódulos e vesículas
Neurológico	Pode estar presente	Envolvimento do SNC ou periférico
Imagiologia torácica	>80%	Infiltrado, nódulo, cavitação
ANCA	>90%	Maioria cANCA positivos (>85%)

biopsia (Critérios do Colégio Americano de Reumatologia, propostos antes de estar disponível o teste do ANCA).<sup>11</sup>

### **Poliangeíte microscópica**

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrosante com ausência ou escassez de depósitos imunes, que afecta pequenos vasos (capilares, vénulas, arteríolas). Pode existir arterite necrosante de artérias de pequeno e médio calibre. A glomerulonefrite necrosante é muito comum. A capilarite pulmonar ocorre frequentemente.

(Definição de Consenso de Chapel Hill, 1994).

Dentro do grupo das doenças nomeadas poliarterite nodosa (PAN), a entidade nosológica designada poliangeíte microscópica (MPA), foi pela primeira vez descrita por Wohlwill e, posteriormente, caracterizada por Davson. A MPA foi inicialmente reconhecida como um subtipo particular de PAN, com GMRP e, frequentemente, com hemorragia pulmonar. Actualmente, a PAN distingue-se da MPA pela ausência (versus presença) de vasculite de arteríolas, vénulas, capilares. O envolvimento dos pequenos vasos, quando está presente, é critério definitivo de MPA e ex-

clui PAN. A designação “PAN microscópica” é actualmente considerada sinónimo de MPA.<sup>13</sup>

Do ponto de vista clínico, apresenta-se muitas vezes com uma fase prodrómica prolongada (meses e anos), caracterizada por sintomas constitucionais, seguida de desenvolvimento de GMRP (*Quadro V*),<sup>7,14,15,16</sup> o que justifica a dificuldade em reconhecer a MPA. O intervalo entre a instalação da doença e o diagnóstico definitivo é, em média, 24 meses para MPA e 17 para PAN.<sup>15</sup> Segundo Loic Guillevin, na presença de sinais e sintomas inexplicáveis e inespecíficos, deve ser iniciado estudo labora-

torial de vasculite sistémica, o que inclui sedimento urinário (hematúria e proteinúria), doseamento de ANCA e biopsia muscular para detecção de lesões vasculíticas.<sup>15</sup>

A GMRP é condição quase universal e o envolvimento pulmonar ocorre numa minoria dos doentes (10-30%), mas, quando ocorre, é grave, sendo a hemorragia pulmonar e a capilarite as manifestações mais comuns.

A incidência é de 1:100000, com ligeiro (*ratio* 1,24) predomínio no sexo masculino e uma média de idade de início dos sintomas de 50 anos.<sup>13</sup> O ANCA traduz-se num marcador diagnóstico útil na suspeita de MPA. A presença de ANCA e a ausência de microaneurismas e/ou estenoses deve ser usado como critério diagnóstico de MPA. Assim, os achados imunológicos e angiográficos, como complemento do quadro clínico característico, ajudam-nos a estabelecer o diagnóstico correcto. As recaídas de MPA são mais frequentes do que as de PAN, observadas em 7% dos casos, e também do que as de CSS, que ocorrem em 23,8% dos doentes (Guillevin L et al)<sup>13</sup>. Alguns autores consideram que as recaídas ou têm a mesma intensidade ou são menos graves que a apresentação

## QUADRO V

Manifestações clínicas características da MPA<sup>7,14,15,16</sup>

Envolvimento do órgão ou sistema	Frequência	Clínica
Pulmonar	10-30%	Hemorragia alveolar/capilarite
Renal	97%	GMRP
Vias respiratórias superiores	Variável	Sinusite crónica
Sintomas gerais	Frequentes e precedem GMRP	Febre, perda ponderal, cansaço
Cardíaco	10-20%	ECG anormal, disfunção sistólica e/ou diastólica
Gastrointestinal	35-45%	Dor abdominal, hemorragia, enfarte, perfuração, aneurisma visceral
Músculo-esquelético	50%	Artralgias, mialgias
Ocular	0-30%	Uveíte, úlceras oculares
Dermatológico	Frequente	Púrpura palpável
Neurológico	10-50%	Mononeuritis multiplex
Imagiologia torácica	10-30%	Infiltrados pulmonares, consolidação, padrão em vidro despolido
ANCA	50-75%	Maioria pANCA positivos

inicial da doença. O número de recaídas não tem correlação com a mortalidade. O prognóstico da doença não tratada é muito reservado; a maioria dos doentes falece dentro de 2 anos.<sup>17</sup>

### Síndrome de Churg-Strauss

Nesta síndrome existe inflamação granulomatosa eosinofílica das vias respiratórias e vasculite necrosante que afecta vasos de pequeno e médio calibre, associadas a asma e eosinofilia.

(Definição de Consenso de Chapel Hill, 1994).

Inicialmente descrito como granulomatose alérgica ou angeíte, há mais de 50 anos, por 2 patologistas - Jacob Churg e Lotte Strauss<sup>18</sup> - é caracterizada pela tríade clássica de asma, hipereosinofilia e vasculite necrotizante.<sup>19,20</sup> Embora a hemorragia pulmonar e GMRP possam ocorrer, são condições menos frequentes que nas outras vasculites de pequenos vasos.

Foram descritas por Lanham três fases clínicas sequenciais distintas no decurso da doença: (cit. em 21) prodrómica, eosinofílica e vasculítica. A fase prodrómica caracteriza-se pela instalação tardia, habitualmente

na segunda e terceira décadas de vida, de doença atópica (rinite alérgica, sinusite, alergia a fármacos e asma) em doentes sem história familiar de atopia. A fase eosinofílica caracteriza-se por hipereosinofilia no sangue periférico (5000-9000/ $\mu$ l) e pela infiltração por eosinófilos de múltiplos órgãos, sobretudo o pulmão, o tubo digestivo e a pele. Na terceira e quarta décadas de vida ocorre a fase de vasculite sistémica, envolvendo os vasos de pequeno e médio calibre, associando-se frequentemente a granulomatose vascular e extravascular. Geralmente a CSS entra no diagnóstico diferencial de outras doenças pulmonares eosinofílicas: pneumonia eosinofílica crónica, micose broncopulmonar alérgica, reacções medicamentosas, síndrome hipereosinofílica, infecção parasitária e, evidentemente, asma.<sup>21</sup>

Também tem que ser excluído (atenção!) nos doentes asmáticos/atópicos que desenvolvem uma doença gastrointestinal grave (perfuração, isquemia, hemorragia) ou doença cardíaca (alterações de condução, disfunção sistólica ou diastólica) (Quadro VI).<sup>7,18,19,21</sup>

Percebe-se que a apresentação clínica do CSS é distinta da apresentação já descrita do WG e MPA.

Para estabelecer o diagnóstico são necessários 4 critérios dos 6 seguintes: asma, doença dos seios perinasais, eosinofilia periférica >10%, mono ou polineuropatia, evidência radiológica de opacidades pulmonares transitórias ou migratórias, constatação histológica da acumulação de eosinófilos em áreas extravasculares (Critérios do Colégio Americano de Reumatologia).<sup>22</sup>

### Exames complementares de diagnóstico

**1. Imagiologia:** A radiografia do tórax evidencia nódulos ou massas, cavitações (WG), padrão intersticial ou nodular difuso (CSS).

A TC torácica evidencia nódulos, massas cavitadas

## QUADRO VI

Manifestações clínicas características da CSS<sup>7,18,19,21</sup>

Envolvimento do órgão ou sistema	Frequência	Clínica
Pulmonar	>95%	Asma, habitualmente grave, rapidamente corticodependente; hemorragia alveolar
Renal	10-50%	GNRP
Vias respiratórias superiores	20-70%	Sinusite crónica
Sintomas gerais	Frequente	Fadiga, febre, perda de peso
Cardíaco	30-50%	Atraso de condução, miocardite eosinofílica, arterite coronária, miocardiopatia dilatada; cardiopatia isquémica; pericardite aguda ou constrictiva (sem tamponamento)
Gastrointestinal	30-60%	Gastrenterocolite eosinofílica, hemorragias, dor abdominal, perfuração (vasculite intestinal)
Músculo-esquelético	50%	Artralgias, mialgias, artrite não erosiva
Ocular	Pouco frequente	
Dermatológico	50-70%	Púrpura, nódulos subcutâneos, urticária
Neurológico	>50%	Mononeuritis múltipla; neurite óptica; hemorragia subaracnoideia; enfarte cerebral
Imagiologia torácica	40-75%	Normal; padrão intersticial ou nodular difuso
ANCA	45-70%	Majoria pANCA positivos

ou não, consolidação parenquimatosa, espessamento ou dilatação das paredes brônquicas ao nível segmentar e subsegmentar, espessamento septal interlobular, atenuações em vidro despolido, bronquiectasias, alterações da parede da traqueia, irregularidades e derrames pleurais, linfadenopatia hilar e mediastínica. Na CSS as lesões pulmonares nodulares cavitadas são excepcionais.<sup>7,9,23</sup> Em 1/3 dos doentes com CSS há evidência de derrame pleural e pericárdico na TC.<sup>21</sup>

**2. A avaliação da função** pulmonar revela alteração ventilatória obstrutiva em doentes com CSS e em alguns doentes com WG. A obstrução central das vias respiratórias ocorre na estenose subglótica.

**3. A broncoscopia e a lavagem bronco-alveolar** são características de cada síndrome: alveolite neutrofílica na WG, alveolite eosinofílica na CSS e macrófagos

com conteúdo de hemossiderina em todos eles quando ocorre hemorragia pulmonar.

**4. A biopsia** é o exame central no processo diagnóstico: biopsia pulmonar cirúrgica ou trans-brônquica, biopsia renal, das vias respiratórias superiores, da pele, do músculo (vasculite necrosante, granulomas necróticos característicos de WG; vasculite de células gigantes, vasculite eosinofílica, infiltração tecidual por eosinófilos, granulomas extravasculares com células gigantes e histiócitos característicos da CS).<sup>8,12,21</sup>

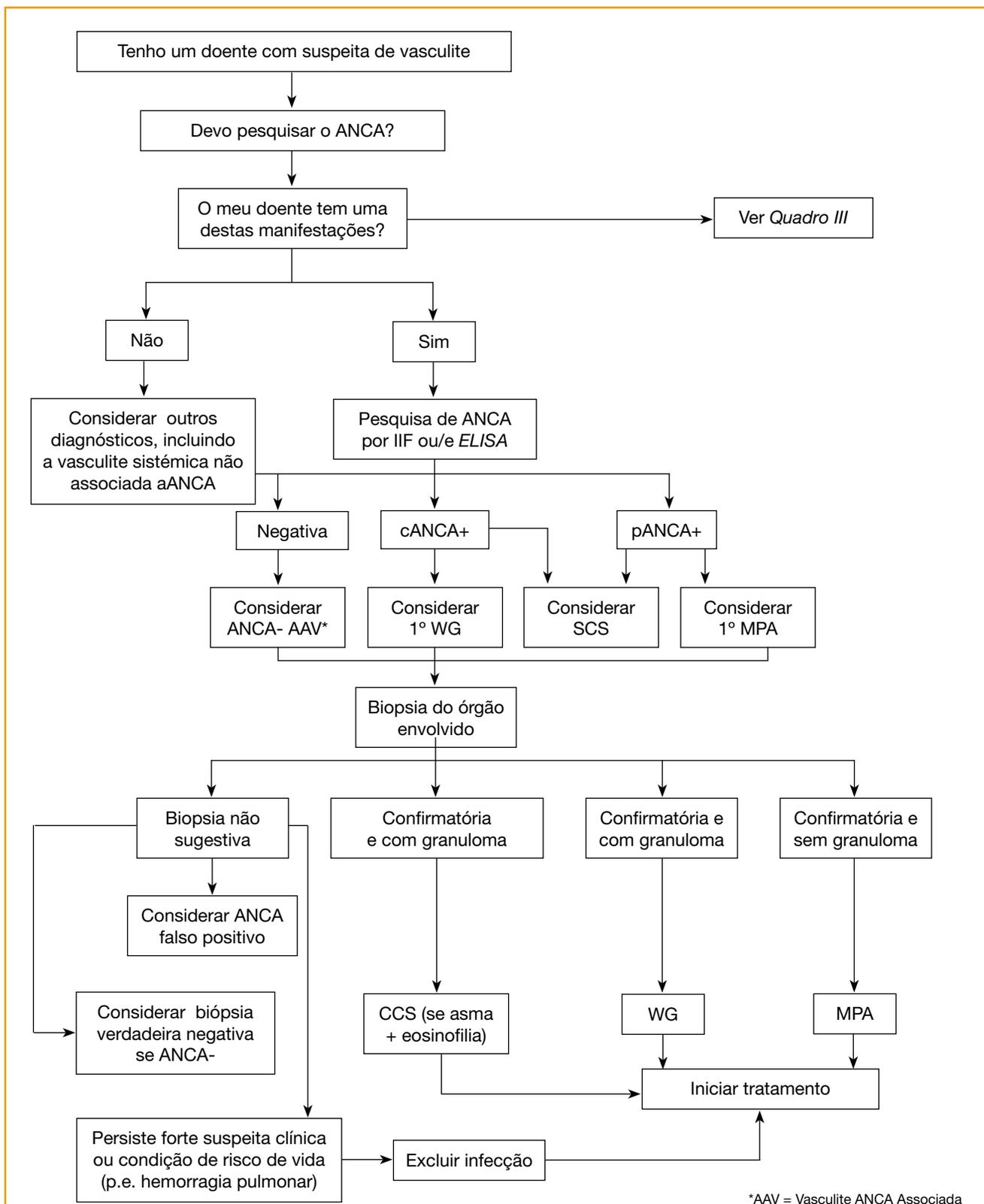
É importante realçar que a ausência de alterações características não exclui o diagnóstico, na presença de forte suspeita.<sup>9</sup>

**5. Testes laboratoriais:** pesquisa de ANCA (Fig. 1),<sup>3</sup> serologias virais, estudo de função renal e hepática e um estudo mais específico que depende da apresentação clínica. A pesquisa de anticorpos circulantes antimembrana basal glomerular é importante no diagnóstico diferencial com a Síndrome de Goodpasture.

Existem algumas questões relativas à pesquisa e interpretação do ANCA que devem ser tidos em consideração:<sup>24,25</sup>

- A diversidade de antígenos alvo do ANCA;
- A falta de estandarização dos ensaios e a sua performance;
- A utilização dos testes ANCA em contextos clínicos de baixa probabilidade de vasculite ANCA-associada;
- A ideia generalizada de que os títulos do ANCA reflectem fielmente a actividade da doença e que podem ser usados para orientar a terapêutica.

Para aumentar a sensibilidade e especificidade dos resultados foram produzidas orientações de consenso para os testes de pesquisa de ANCA (Quadro III): a utilização combinada de IFI (Imunofluorescência Indirecta) e EIA (Ensaio Imuno-Enzimático) para



\*AAV = Vasculite ANCA Associada

Valor da pesquisa de ANCA no diagnóstico de vasculite sistémica.

FIG. 1

## QUADRO VII

Opções de terapêutica de indução<sup>7</sup>

Classificação	Sintomas gerais	Função renal (creatinina)	Disfunção órgãos	Opção de indução
Limitada	Não	<1,4 mg/dl	Não	Corticosteróides ou Metotrexate ou Azatioprina
Generalizada precoce	Sim	<1,4 mg/dl	Não	Ciclofosfamida + Corticosteróide ou Metotrexato + Corticosteróide
Generalizada activa	Sim	<5,7 mg/dl	Sim	Ciclofosfamida + Corticosteróide
Severa	Sim	>5,7 mg/dl	Sim	Ciclofosfamida + Corticosteróide + Plasmaferese
Refractária	Sim	Qualquer	Sim	Medicamentos em investigação

as especificidades MPO e PR3 aumenta o PPV (valor preditivo positivo) do ANCA de 59% para 79%.<sup>26</sup> O principal problema com a utilização dos ensaios para ANCA decorre da não existência, ainda, de padrões internacionais, não havendo, portanto, a estandarização dos títulos determinada;<sup>27</sup> a evolução dos títulos de ANCA de um dado doente deverá ser feita sempre no mesmo laboratório, utilizando sempre a mesma técnica.

O pedido de ANCA deverá ser restringido apenas aos casos clínicos em que o grau de suspeita é elevado (*Quadro III*), de forma a diminuir a percentagem de resultados falsos positivos sem o risco de subdiagnosticar. Deverão ser excluídas cuidadosamente determinadas situações clínicas que se sabe estarem associadas a ANCA, quer exista vasculite ou não (*Quadro II*), tais como a exposição a determinados fármacos e infecções (principalmente a tuberculose).

As decisões terapêuticas e a monitorização da doença não deverão ser baseadas apenas nos resultados do ANCA e nas suas variações de concentração, já que não existem estudos suficientemente credíveis que o indiquem. No entanto, um rápido aumento dos títulos de ANCA ou o seu reaparecimento após um período de negatividade, deverá alertar para a possibilidade de uma recaída, sendo recomendadas, nestes casos, outras abordagens diagnósticas ou aumento de vigilância médica.<sup>28</sup>

## Terapêutica

**Orientações gerais** A terapêutica das vasculites é baseada na imunossupressão agressiva e, como consequência, as complicações do tratamento são frequentes e podem ser graves. Por isso, o grau de imunossupressão deve depender da gravidade da

doença para minimizar os efeitos adversos.

O modelo de duas fases é utilizado no tratamento: a fase de indução da remissão (com imunossupressão mais intensiva) e a fase de manutenção (terapêutica menos intensiva, com o objectivo de diminuir os efeitos adversos da imunossupressão, mantendo a remissão da doença).<sup>7,8</sup>

Medidas como a vacinação, a medicina física e de reabilitação, o suporte nutricional, a oxigenoterapia, o tratamento de comorbilidades e o suporte psicossocial contribuem para a minimização da morbidade associada a estas doenças.

**Opções de Indução (Quadro VII)** A doença limitada é definida como localizada a um órgão (p.ex. pulmão, vias respiratórias superiores), sem sintomas sistémicos e sem envolvimento renal. Por isso, a indução é frequentemente limitada à utilização de um único agente, como corticosteróides, metotrexato ou azatioprina. A doença generalizada precoce distingue-se da forma activa generalizada por ausência de disfunção de órgãos. Ambos os agentes, metotrexato e ciclofosfamida, se aceitam actualmente como primeira linha de terapêutica. A doença activa generalizada, e com disfunção de órgãos, deve ser tratada com ciclofosfamida oral e corticóides.

A doença grave é identificada pela presença de disfunção renal grave, DAH (hemorragia alveolar difusa) ou outra condição que envolva risco de vida. Tais doentes beneficiam de tratamento triplo: ciclofosfamida, corticosteróides e plasmaferese. Como terapêutica adicional para os doentes com DAH utiliza-se factor VII, como indutor da hemóstase. A doença que não responde a agentes citotóxicos e altas doses de corticóides ou plasmaferese designa-se doença refractária. Neste caso, considera-se o uso de agentes novos, tais

## QUADRO VIII

Opções de terapêutica de indução e manutenção<sup>4</sup>

Indução	Ciclofosfamida	2mg/kg. Redução se função renal ↓	3-6meses (6-12meses)
	Prednisolona	1 mg/kg	
Terapêutica adjuvante	Plasmaférese	7X4L	
	ou Metilprednisolona	3X1g	
Manutenção	Azatioprina	2 mg/kg	24 meses
	Prednisolona	7,5 mg	6-24 meses

como inibidores de TNF- $\alpha$  (Infliximab), inibidores de células B (Rituximab), supressores de células B e T (MMF, *mycophenolate mofetil*, - Cellcept), supressores de células T (*Leflunamide* - Arava; globulina antitímocito, interferão alfa).<sup>7,8</sup>

**Opções de manutenção (Quadro VIII)** Segundo o conceito geral, durante a manutenção a imunossupressão é menos agressiva, com minimização dos efeitos adversos, mantendo a doença em remissão. Depois da indução da remissão com ciclofosfamida, os doentes iniciam terapêutica com metotrexato ou azatioprina.<sup>7</sup> A terapêutica adicional, geralmente, consiste em baixas doses de corticóides. O tempo necessário para transferir o doente da fase de indução para a de manutenção tem sido objecto de discussão: alguns autores sugerem um curso de indução empírico de 12 meses, outros discordam, demonstrando que a remissão clínica pode ocorrer ao fim de 3-6 meses de terapêutica de indução (ver [www.vasculitis.org](http://www.vasculitis.org) e [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)).

O EUVAS (*European Vasculitis Study Group*) está a promover múltiplos estudos de avaliação da eficácia de diferentes protocolos de terapêutica de primeira linha na vasculite sistémica.

Os estudos já completados reportam:

NORAM, comparação do metotrexato (MTX) com ciclofosfamida (CYC) em 100 doentes com AAV recentemente diagnosticada, com creatinina sérica inferior a 150  $\mu\text{mol/L}$  e sem condição de risco de vida. A remissão foi alcançada aos 6 meses em 89,8% dos doentes tratados com MTX e 93,5% dos tratados com CYC. No entanto, a taxa de recaídas depois de 1 ano (quando a medicação foi suspensa) foi muito alta: 69,5 % com MTX vs 45% com CYC, com tempo médio de recaída de 13,5 meses, o que sugere que, mesmo

nos AAV sem envolvimento renal, o desmame da medicação deve ser feito lentamente.

CYCAZEREM, comparou a utilização de azatioprina (AZA) e CYC como terapêutica de manutenção em 155 doentes com AAV e envolvimento renal moderado (creatinina inferior a 500  $\mu\text{mol/L}$ ). Na primeira fase do estudo, o tratamento com CYC oral (2 mg/kg/dia) e prednisolona (1 mg/kg/dia com desmame gradual até 0,2 mg/dia durante 12 semanas) resultou em remissão em 144 doentes; destes, 119 doentes atingiram a remissão aos 3 meses. Registaram-se 7 mortes durante a indução e 1 doente abandonou o estudo. Depois da fase de indução da remissão (3-6 meses), alguns doentes mantiveram CYC (1,5 mg/kg/dia) durante 12 meses e outros passaram a receber AZA (2 mg/kg/dia), sendo a dose de prednisolona (10 mg/dia) igual em ambos. Na fase seguinte, ambos os grupos passaram a receber AZA (1,5 mg/kg/dia) e prednisolona (7,5 mg/dia).

Não foram encontradas diferenças entre as taxas de recaída (15,5 AZA vs 13,7 CYC) aos 18 meses nem no fim do estudo, o que sugere que o desmame de CYC pode ser feito depois da indução da remissão.

MEPEX comparou a plasmaferese ou a administração de metilprednisolona em pulso como terapêutica adjuvante do esquema *standard* com CYC e prednisolona em 151 doentes com AAV e insuficiência renal aguda. Os resultados sugerem que o *outcome* renal foi melhor no grupo da plasmaferese.

CHUSPAN avaliou o tratamento da CSS e também da PAN e MPA com factores de mau prognóstico, utilizando CYC em pulso (0,6 g/m<sup>2</sup>/mês), comparando a eficácia de 6 ou 12 pulsos, em combinação com corticosteróides. O estudo concluiu que 6 pulsos de CYC foram menos eficazes no tratamento de PAN e MPA graves, particularmente em relação às recaídas.<sup>29</sup>

Foram publicados e estão a decorrer outros estudos, incluindo estudos de eficácia da terapêutica em formas refractárias de AAV utilizando agentes biológicos([www.vasculitis.org](http://www.vasculitis.org)).

**Complicações da terapêutica** A terapêutica da vasculite de pequenos vasos é muito agressiva e tóxica. No entanto, a mortalidade quase universal desta doença não tratada justifica a terapêutica. É necessário monitorizar a supressão da medula óssea e vigiar rigorosamente a existência de sobreinfecções. Infecções graves, relacionadas com o tratamento, ocorrem

em 10% dos doentes tratados com ciclofosfamida<sup>7</sup> e, muitas vezes, são causa de morte.

Embora não existam vidências inequívocas da sua eficácia, utiliza-se profilaxia com co-trimoxazol nos doentes sob altas doses de ciclofosfamida.<sup>18</sup>

A profilaxia da desmineralização óssea, como consequência do tratamento com elevadas doses de corticosteróides, consiste na protecção com bifosfonatos, suplementos de cálcio, com ou sem vitamina D. A protecção gástrica é recomendada.<sup>18</sup>

## Conclusões

A designação *síndrome reno-pulmonar* é utilizada quando existe num doente, envolvimento pulmonar (vasculite/hemorragia alveolar) e renal (glomerulonefrite rapidamente progressiva). Oitenta por cento destes casos são representados pelo grupo das vasculites associadas a ANCA e pela síndrome de Goodpasture.<sup>30</sup> Sendo fundamental na respectiva etiopatogenia, o ANCA não é, no entanto, critério de diagnóstico obrigatório, devendo ser, antes, colocada particular ênfase nos critérios de natureza clínica e imagiológica deste grupo heterogéneo de patologias. A terapêutica actual, baseada em esquemas imunossupressores, alterou a evolução natural da doença nas suas manifestações e complicações. ■

## Bibliografia

- Barros MT, Barros RT. Vasculites: classificação, patogénese e tratamento. Rev Bras Alerg Immunopatol 1998;21(4):128-138.
- Reumaux D, Duthilleul P, Roos D. Pathogenesis of Diseases Associated With Antineutrophil Cytoplasm Autoantibodies. Human Immunology 2004;65:1-12.
- Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Lancet 2006;368:404-418.
- Griffith ME, Pusey CD. HLA genes in ANCA-associated vasculitides. Exp Clin Immunogenet 1997; 14(3):196-205.
- Csernok E, Trabandt A, Gross WL. Immunogenetic aspects of ANCA-associated vasculitides. Exp Clin Immunogenet. 1997, 14(3):177-182.
- Borgmann S, Haubitz M. Genetic impact of pathogenesis and prognosis of ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatology 2004; 22:79-86.
- Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. Chest 2006;129:452-465.
- Thickett DR, Richter AG, Nathani N, Perkins GD, Harper L. Pulmonary manifestations of ANCA-positive vasculitis. Rheumatology 2006;45:261-268.
- Lohrmann Christian, Markus Uhl, Elmar Kotter, Dieter Burger, Nadir Ghanem, Mathias Langer. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. European Journal of Radiology 2005; 53:471-477.
- Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, Latif S, Heidmann M, Berney SM. Wegener granulomatosis: a case report and update. South Med J 2006; 99(9):977-988.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33:1101-1107.
- Ponniach I, Shaheen A, Shankar KA, Kumaran MG. Wegener's granulomatosis: The current understanding. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:265-270.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis, clinical and laboratory finding in eighty-five patients. Arthritis and Rheumatism 1999; 42:421-430.
- Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). Semin Diagn Pathol 2001;18(1):3-13.
- Agard C, Mouthon L, Mahr A and Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? Arthritis and Rheumatism 2003, 49: 709-715.
- Santos JW, Trindade G, Pereira CE et al. Poliangeite microscópica com hemorragia alveolar difusa. J. Bras Pneumol 2004;30:150-153.
- Sample D, Keogh J. Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit. Critical Care 2005;9:193-197.
- Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg - Strauss Syndrome. Review. Expert Opin. Pharmacotherapy 2004; 5:25-35.
- Keogh K, Specks U. Churg - Strauss Syndrome. Semin Resp Crit Care Med 2006;27:148-157.
- Magalhães E, Tavares B, Chieira C. Pneumonias eosinofílicas. Rev Port Imunoalergologia 2006;14(3):196-217.
- Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. Allergy 2005;60:841-857.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis and Rheumatism 1990; 33:1094-1100.
- Pierson DJ. Respiratory Considerations in Patient With Renal Failure. Respiratory Care 2006; 51:413-421.
- Ward MM. Clinical Epidemiology: Diagnostic and Prognostic Tests. Curr Opin Rheumatol 2003;15 (2):104-109.
- Schmitt WH; Woude FJ. Clinical applications of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Testing. Curr Opin Rheumatology 2004;16(1):9-17.
- Stone JH, Talar M, Stebbing J et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. Arthritis Care Res 2000; 13 (6):424-434.
- McLaren JS, Stimson RH, McRorie ER, Coia JE, Luqmani RA. The diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody testing in a routine clinical setting. QJM 2001; 94(11):615-621.
- Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? Arch Intern Med 2002;162(13):1509-1514.
- Guillevin L, Cohen P, Mahr A et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty five patients. Arthritis and Rheumatism 2003;49:93-100.
- Seneghini CC, Freitas BB, Nagato RM et al. Hemorragia Alveolar - desafio clínico? Revista da SOCERJ 2005;18:269-271.