

Granulomatose de Wegener

Wegener Granulomatosis

Cristina João^{*(1)}, *Elizabet Santos*^{*(2)}, *Alfredo Leite*^{***(1)}, *Cristina Miranda*^{***(1)}, *Isabel Serra*^{***(1)}, *Luís Revés*^{***(1)}, *Teresa Brandão*^{***(1)}, *Fernanda Martins*^{§(2)}, *Paulo Freitas*^{§§(1)}, *Luis Dutschmann*^{§§(2)}

Resumo

A granulomatose de Wegener corresponde a uma vasculite sistémica com atingimento das artérias de pequeno e médio calibre, em particular das vias aéreas superiores e inferiores e do rim, incluindo-se no diagnóstico diferencial das síndromas pulmão-rim.

Os AA apresentam o caso clínico de uma senhora de 59 anos, internada na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) do Hospital Fernando da Fonseca com um quadro de insuficiência respiratória, hemoptises e insuficiência renal. Descreve-se o estudo etiológico desta situação, concluindo tratar-se de um caso de granulomatose de Wegener.

A propósito deste caso são discutidos aspectos relevantes do diagnóstico, terapêutica e seguimento destes doentes.

Palavras chave: **granulomatose de Wegener, dispneia, síndrome pulmão-rim**

Abstract

Wegener's granulomatosis is a systemic vasculitis of the small and median vessels, with particular involvement of the upper and lower respiratory tracts and the kidney. This distinct clinico-pathologic entity is included in the differential diagnosis of lung-kidney syndrome.

The authors present the clinical case of a 59 year-old woman, admitted to the Polyvalent Intensive Care Unit of Fernando da Fonseca Hospital, with

* *Interna do Complementar de Oncologia*

** *Assistente Hospitalar de Medicina Interna*

*** *Consultora de Medicina Interna*

§ *Assistente Graduado de Medicina Interna*

§§ *Director de Serviço*

¹ - *UCIP*

² - *Serviço de Medicina II*

Hospital Fernando da Fonseca, Amadora

Recebido para publicação a 06/03/2001

haemoptysis and respiratory and renal insufficiency. The aetiologic investigation is described and a diagnosis of Wegener's granulomatosis was made.

The authors discuss relevant aspects of the diagnosis, therapeutics and follow-up of patients with this disease.

Key words: **Wegener granulomatosis, dyspnea, lung-kidney syndrome**

Introdução

A associação de um quadro de insuficiência respiratória aguda com insuficiência renal é conhecida como Síndrome Pulmão-Rim¹ e exige um diagnóstico diferencial cuidado e terapêutica precoce, de modo a travar a progressão negativa da situação clínica.

O processo de exclusão de todas as patologias que podem manifestar-se desta forma obriga a um variado pedido de exames complementares de diagnóstico, alguns dos quais invasivos, que devem ser realizados o mais precocemente possível. Destes exames salientamos exames serológicos, exames imagiológicos, broncofibroscopia e biopsias dos locais atingidos.

A Granulomatose de Wegener é uma vasculite sistémica que atinge as artérias de pequeno e médio calibre e que se manifesta de uma forma diversificada. No entanto, o aparecimento concomitante de lesões inflamatórias estereis, com destruição das vias aéreas e glomerulonefrite, conduz à hipótese diagnóstica desta entidade nosológica.

Neste sentido apresentamos o caso seguinte.

Caso clínico

LSMD, sexo feminino, 59 anos de idade, raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, empregada num lar de idosos, divorciada.

Três meses antes do internamento iniciou quadro de tosse com expectoração hemoptóica associada a dispneia ligeira e cansaço fácil. Uma semana antes de recorrer ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Fernando da Fonseca houve agravamento da tosse com um episódio de hemoptise abundante, hipertermia vespertina (não quantificada) e aparecimento de lesões vesiculares labiais e úlceras orais. Por agravamento da dispneia e cansaço recorreu ao SU no dia 24 de Julho de 2000. Negava sudação, dor torácica, anorexia e emagrecimento.

Como antecedentes pessoais salientam-se HTA medicada e mal controlada, ingestão crónica de anti-inflamatórios não esteróides, por osteoartroses degenerativas dos joelhos e coluna vertebral, tabagismo crónico de cerca de 15 cigarros por dia, cirurgia nasal por polipose nasal em 1976 e histerectomia com ooforectomia unilateral e abdominoplastia em 1985.

Ao exame objectivo observava-se uma senhora obesa,

que, à entrada no SU, estava vigil, orientada no tempo e no espaço, colaborante, pálida e polipneica (FR 35/min). Tinha acessos de tosse com hemoptises francas e eram visíveis lesões vesiculares no lábio superior em fase de resolução. À auscultação pulmonar objectivava-se murmúrio vesicular globalmente diminuído e ferveores crepitantes em todo o hemitórax direito e terço inferior do hemitórax esquerdo; à percussão torácica havia submacicez nas mesmas localizações. Laboratorialmente, salienta-se a existência de anemia (Hg: 6,2 g/dl) normocítica, normocrômica, leucocitose com neutrofilia (GB-14500/mL, N-88.6%), creatinina e ureia elevadas (3,3 mg/dl, e 132 mg/dl, respectivamente) e aumento da proteína C reactiva (21,3).

Na radiografia de tórax eram visíveis infiltrados alveolares em todo o hemitórax direito e metade inferior do hemitórax esquerdo e a gasimetria arterial mostrava paO_2 de 89 mmHg com pCO_2 -29.7, HCO_3^- -19.9 e pH -7,44. O ECG registava ritmo sinusal, havendo alterações inespecíficas da repolarização nas derivações pré-cordiais.

Por agravamento da insuficiência renal e da insuficiência respiratória, mantendo hemoptises francas com repercussão nos valores de hemoglobina, é internada na UCIP.

À entrada na UCIP mantinha polipneia (FR 38/min) e tosse com expectoração hemoptóica, apresentava pele e mucosas húmidas e descoradas com extremidades frias, mas mantinha-se hemodinamicamente estável. A auscultação pulmonar era idêntica à anteriormente descrita. Laboratorialmente houve agravamento da anemia e da retenção azotada, com aparecimento de hematúria e proteinúria. Nesta altura iniciava-se terapêutica antibiótica empírica endovenosa com ceftriaxone e eritromicina.

No 2º dia de permanência na UCIP, por aumento dos infiltrados alveolares bilaterais visíveis no radiograma de tórax e agravamento da insuficiência respiratória, foi necessário proceder à entubação oro-traqueal e conexão a prótese ventilatória. A doente mantinha episódios frequentes de hemoptises francas, tendo a broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar mostrado uma mucosa com sinais inflamatórios francos e vários locais de hemorragia. Face ao facto da doente estar entubada oro-traquealmente e nasogastricamente, o exame ORL foi apenas realizado por rinoscopia anterior e unilateral e revelou a existência de exsudado nasal hemoptóico com aspecto inflamatório da mucosa. Laboratorialmente, verificou-se aumento da PCR e agravamento da função renal (ureia 196 mg/dl, creatinina 5.4 mg/dl, potássio 3.8 mEq/dl), tendo necessitado de técnica contínua de depuração renal. Por instabilidade hemodinâmica foi necessário iniciar também terapêutica com dopamina.

De modo a especificar a entidade patológica que motivou esta síndrome pulmão-rim foram realizados doseamentos serológicos de anticorpos antimembrana basal, ANA's, ANCA's, anticorpos anti cardiolipina, anticorpos anti β_2 glicoproteína 2, doseamentos de complemento e serologias

para vários agentes infecciosos como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Coxiella burnetti*, vírus de hepatite B e C, de Epstein Barr, Citomegalovírus, bem como tomografia axial computadorizada torácica e dos seios (TAC) perinasais, broncofibroscopia, biopsia renal e gengival.

Perante a gravidade do quadro clínico, e ainda sem qualquer diagnóstico nosológico comprovado, iniciou-se terapêutica com altas doses de corticosteróides, tendo feito pulsos de metilprednisolona endovenosa (1 g/d durante três dias), a que se seguiu terapêutica com prednisolona endovenosa (1 mg/kg/dia). Com esta medicação verificou-se melhoria progressiva da insuficiência respiratória e da hemorragia pulmonar, sendo possível o desmame do apoio ventilatório, com extubação da doente ao 14º dia de internamento na UCIP.

Os resultados dos exames analíticos pedidos (acima referidos) revelaram a existência de anticorpos c-ANCA – PR3 (100 U/ml) e diminuição dos níveis séricos de C4, com C3 e CH 50 normais. A TAC dos seios perinasais revelou sinais de sinusite esfenoidal e mastoidite bilateral, discreto velado inflamatório etmoidal anterior e junto aos recessos frontoetmoidais, hipertrofia do corneto superior direito, ausência do corneto médio direito e ausência parcial dos seios maxilares, pavimentos e tabiques etmoidais, de acordo com anterior remoção cirúrgica. Não se identificaram quaisquer formações polipóides nem sinais sugestivos de processos necróticos. A TAC torácica revelou uma área de consolidação postero-basal do lobo inferior direito com broncograma aéreo, sem evidências de cavitação, e lesões em vidro despolido no restante parênquima pulmonar, não se visualizando lesões nodulares.

A biopsia renal revelou, a par de um infiltrado inflamatório misto intersticial e cilindros eritrocitários nos túbulos, depósitos de IgM e C3 nos capilares e lesões isquémicas necrosantes, sem formação de crescentes epiteliais e com colapso dos tufo glomerulares, o que permitiu concluir da existência de glomerulonefrite focal necrosante não proliferativa. A biopsia gengival foi normal (epitélio escamoso sem alterações).

Perante o quadro clínico de insuficiência respiratória com hemorragia alveolar, glomerulonefrite e existência de anticorpos anti ANCA-PR3, foi feito o diagnóstico de Granulomatose de Wegener (GW).

Como intercorrência durante o internamento na UCIP desenvolveu-se uma pneumonia nosocomial a *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa* (microrganismos detectados por cultura microbiológica do lavado broncoalveolar), pelo que se iniciou terapêutica com piperacilina-tazobactam e fluconazol, de acordo com o antibiograma.

Ao 20º dia de internamento hospitalar, tendo já sido transferida para o Serviço de Medicina, e após controlo da pneumonia nosocomial, iniciou-se terapêutica com ciclofosfamida (1,5 mg/kg/dia) *per os*, diminuindo progressiva-

mente a dose diária de prednisolona endovenosa. A doente encontrava-se, nessa altura, sem dificuldade respiratória, acamada e com *clearance* da creatinina de 16,7 cc/min. Uma semana após o início da terapêutica com ciclofosfamida verificou-se uma melhoria subjectiva, mantendo, no entanto, *clearance* da creatinina baixo (20,3 cc/min), pelo que se optou por aumentar a dose de ciclofosfamida para 2 mg/kg/dia. Após 5 dias a *clearance* da creatinina aumentou para 40 cc/min.

Durante a estadia na UCIP surgiu um quadro de neuropatia periférica multifactorial (cuidados intensivos; vasculite; corticóides), tendo iniciado fisioterapia de reabilitação, com melhoria progressiva da capacidade motora.

Em Novembro de 2000, a doente encontrava-se em regime de assistência ambulatoria (consultas de Medicina e ORL), sob terapêutica com ciclofosfamida (2 mg/Kg/d) e sem queixas do foro respiratório. Mantinha ainda diminuição da força muscular generalizada, continuando em programa de reabilitação. Em Fevereiro de 2001 tinha já reiniciado a sua actividade diária normal, mantendo-se em programa de fisioterapia e sob terapêutica.

Discussão

O diagnóstico de uma vasculite sistémica é um desafio potencialmente difícil. As vasculites sistémicas^{2,3} são um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas por inflamação e necrose de vasos.

Dada esta heterogeneidade, as estratégias terapêuticas não podem ser uniformes mas, sim, adaptadas caso a caso, tendo em conta o diagnóstico, provável etiologia da situação, gravidade e factores de prognóstico.

A síndrome de hemorragia alveolar difusa existente na GW é uma constelação de achados clínicos e radiológicas manifestando-se habitualmente por instalação súbita de tosse, febre, dispneia e hemoptises. Outros factores que facilitam o diagnóstico são a anemia, a presença de úlceras na cavidade oral ou nasal, a presença de infiltrados alveolares difusos na radiografia de tórax e de sangue durante a broncofibroscopia. A TAC das várias áreas do aparelho respiratório pode apresentar imagens em vidro despolido (que não são patognomónicas desta situação)^{4,5}, lesões nodulares ou cavitadas. O valor diagnóstico dos exames anatomopatológicos é grande: a biópsia pulmonar por toracotomia é o exame com maior valor diagnóstico, seguida pela biópsia nasal e, finalmente, pela biópsia brônquica por fibroscopia. A biópsia renal mostra, na maioria das vezes, alterações do parênquima renal; é, no entanto, pouco específica no diagnóstico da Granulomatose de Wegener.

No caso clínico descrito, a presença concomitante de dispneia, hemoptises e alterações de função renal apontavam para uma síndrome pulmão-rim, e a combinação de hemorragia pulmonar e glomerulonefrite necrosante leva a pensar em GW. O atingimento das vias respiratórias superiores é pouco evidente no caso clínico apresentado. No entanto, nesta doença o atingimento pulmonar atinge cer-

ca de 85% dos casos; há atingimento das vias respiratórias superiores em cerca de 90% dos casos; existe doença ocular em metade das situações e envolvimento de outros órgãos e sistemas (génito-urinário, neurológico, cutâneo) menos frequentemente^{2,6}.

Os critérios de diagnóstico da GW propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia⁷ são os seguintes:

1. inflamação oral ou nasal (úlceras orais dolorosas ou não; epistaxis/exsudado nasal hemoptóico);
2. alterações da radiografia do tórax com nódulos, infiltrados ou cavidades;
3. alteração do sedimento urinário (hematúria microscópica ou cilindros de eritrócitos);
4. inflamação granulomatosa em biópsia da artéria ou área perivascular.

De notar que, no caso descrito, a doente apresentava os quatro critérios.

Mais recentemente^{2,8} o anticorpo c-ANCA tendo o antígeno proteinase-3 como alvo tem facilitado o diagnóstico, particularmente em doença activa.

A dificuldade em distinguir a GW de outras vasculites sistémicas é um problema frequente^{1,2,7}.

Salientam-se duas entidades relacionadas com GW cuja distinção nem sempre é fácil ou mesmo possível: a Poliarterite Microscópica, em que os doentes apresentam uma lesão renal semelhante à da GW mas com sintomas sistémicos vagos, e a Glomerulonefrite Necrosante Idiopática, em que não existem quaisquer sintomas sistémicos associadas à lesão renal. Estas duas patologias são tratadas da mesma forma que a GW e entendidas como espectros da mesma doença.

O tratamento da GW deve ser iniciado precocemente, muitas vezes sem se conhecerem os resultados dos exames complementares de diagnóstico pedidos, pois trata-se de uma doença rapidamente fatal sem o tratamento adequado.

A GW não tratada tem uma sobrevida aproximada de cinco meses; tratada apenas com corticoterapia, a sobrevida aumenta para aproximadamente 12,5 meses; e com a terapêutica com ciclofosfamida e corticoterapia verifica-se melhoria substancial no prognóstico⁸.

A maior série de doentes com GW publicada (n=158)⁸ com um tempo de “follow-up” médio de oito anos mostra que 75% dos doentes entram em remissão completa, havendo recorrência da doença em 50% dos casos com terapêutica dupla (ciclofosfamida e corticoterapia).

A morbilidade a médio e longo prazo resulta não só da própria patologia como também do tratamento instituído e inclui: insuficiência renal crónica (42% dos casos), hipoaúsia (35%), deformidades nasais (28%), estenoses traqueais (13%) e cegueira (8%)⁹.

Para minorar os riscos infecciosos deste regime terapêutico, nomeadamente o risco de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, recomenda-se trimetoprim-sulfametoxazol (960 mg, 3 x semana)¹⁰.

O tratamento com ciclofosfamida deve manter-se por seis a 12 meses de período livre de doença, com diminuição posterior da dose. As doses de corticoides devem diminuir-se progressivamente após o primeiro mês de tratamento duplo.

No caso apresentado, a doente fez metilprednisolona em bólus durante três dias, pela gravidade da situação e ainda sem confirmação do diagnóstico. Após este tratamento e havendo melhoria do quadro clínico, manteve-se corticoterapia com prednisolona endovenosa (1 mg/kg/dia).

Por intercorrência infecciosa, não iniciou de imediato tratamento com ciclofosfamida, diminuindo ligeiramente as doses de prednisolona. Após o tratamento com antibioterapia iniciou ciclofosfamida a (1,5 mg/kg/dia) com escalada da dose, após oito dias, para (2 mg/kg/dia).

Durante o seguimento dos doentes, o aumento da c-ANCA não é suficiente para reiniciar terapêutica, mas deve ser interpretado como sinal de alerta, obrigando a uma avaliação cuidadosa de qualquer evidência de doença activa. Estes doentes devem manter-se em consultas de vigilância durante toda a vida.

Bibliografia

1. Fauci et al. Harrison 14^a Ed.1998, McGraw Hill.
2. Klipple and Dieppe. Rheumatology 2^a Ed. 1998, Mosby.
3. Frazier et al. Pulmonary angiitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1998 ;18(3):678-710.
4. Kim et al. Halo sign on high resolution CT. findings in spectrum of pulmonary diseases with pathologic correlation. J. Comp. Assist. Tomogr 1999;23(4):622-626.
5. Gaeta et al. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. J. Thorac. Imaging 1999;14(2):109-113.
6. Van der Woude et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker activity in Wegener's Granulomatosis. Lancet 1985:425-429.
7. Rose BD et al. Update 1999 ;8(1), edição em CD-Rom.
8. Hoffman et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Inter Med 1992;116:488-494.
9. Marcel-Francis Kahn et al. Maladies et syndromes systemiques. 4^a Ed. 2000, Flammarion.
10. Ognibene et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's Granulomatosis. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:795-799.