

## Granulomatose com poliangiite: relato de caso

### *Granulomatosis with polyangiitis: case report*

Beatriz Castro Ribeiro<sup>1</sup>, Cibele Isaac Saad Rodrigues<sup>1</sup>, Ronaldo D'Avila<sup>1</sup>

#### RESUMO

A granulomatose com poliangiite (GPA), anteriormente chamada de granulomatose de Wegener, é uma vasculite necrotizante granulomatosa sistêmica, *pauci-immune*, que afeta predominantemente o trato respiratório superior, os pulmões e os rins. Os pacientes afetados por essa moléstia podem apresentar sintomas gerais e específicos do comprometimento respiratório alto ou pulmonar, renal, cutâneo ou de outros órgãos. O tratamento é realizado principalmente com drogas imunossupressoras e deve ser instituído o mais precocemente possível. Este relato descreve as características clínicas e laboratoriais e a evolução de paciente com GPA em acompanhamento ambulatorial.

**Palavras-chave:** granulomatose com poliangiite; vasculite; doenças vasculares; doenças autoimunes; doenças respiratórias.

#### ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), previously called Wegener's granulomatosis, is a systemic granulomatous necrotizing vasculitis, pauci-immune, which predominantly affects the upper respiratory tract, lungs and kidneys. Patients affected by this disease may have general and specific symptoms of upper or pulmonary, kidney, cutaneous or another organ involvement. The treatment is mainly carried out with immunosuppressive drugs and should be instituted as early as possible. This report describes the clinical and laboratory characteristics and the evolution of patients with GPA in outpatient follow-up.

**Keywords:** granulomatosis with polyangiitis; vasculitis; vascular diseases; autoimmune diseases; respiratory tract diseases.

#### INTRODUÇÃO

A granulomatose com poliangiite (GPA), anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener, é uma vasculite necrotizante granulomatosa sistêmica, *pauci-immune*, que afeta predominantemente os vasos pequenos e médios do trato respiratório superior, pulmões e rins.<sup>1</sup>

É uma doença rara que possui uma incidência anual de cinco a dez casos a cada milhão de pessoas e uma frequência semelhante em homens e mulheres.<sup>2</sup>

A sua causa ainda é desconhecida, mas é o protótipo das condições associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Na vigência de doença generalizada em atividade, o exame laboratorial de imunofluorescência ANCA-c tem sensibilidade de 90 a 98% e especificidade de 90% para o diagnóstico de GPA. A pesquisa para ANCA-p pode estar positiva em 20% dos casos.<sup>3,4</sup>

Clinicamente, os sintomas podem ser gerais, tais como emagrecimento, inapetência, fraqueza e febre; e mais específicos do comprometimento respiratório, como tosse, hemoptise, estridor, sibilos, dispneia, rinite, epistaxe, estenose nasal, necrose de cartilagem nasal, estenose subglótica, estenose da

traqueia e dos brônquios, nódulos e massas granulomatosas, infiltrados alveolares, cavitações e hemorragias alveolares difusas. A sinusite crônica refratária ao tratamento é o achado inicial mais comum, respondendo por 67% dos casos. Pode ainda haver acometimento renal, cutâneo, musculoesquelético, articular e ocular. Lesões cardíacas, gastrointestinais e do sistema nervoso central são mais raras.<sup>5,6</sup>

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico, no exame anatomopatológico dos órgãos envolvidos e na positividade do ANCA.

Os achados radiológicos mais frequentes são infiltrados pulmonares (67%) e nódulos (58%) — estes geralmente múltiplos, bilaterais e com cavitação em cerca de 50% dos casos. A tomografia computadorizada de tórax revela áreas de consolidação e vidro fosco em até 50% dos casos e pode seguir diversos padrões.<sup>5,6</sup>

O tratamento é feito com drogas imunossupressoras, como altas doses de corticoterapia associadas à ciclofosfamida, e deve ser instituído o mais precocemente possível, pois se trata de uma enfermidade grave, que leva à morte devido a infecções e, principalmente, à falência renal. Em casos severos, especialmente acompanhados por lesões renais, recomenda-se também a plasmáfese.<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – Sorocaba (SP), Brasil.

Autora correspondente: Beatriz Castro Ribeiro – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – Rua Joubert Wey, 290 – Jardim Vergueiro – CEP: 18030-070 – Sorocaba (SP), Brasil – E-mail: biacaribe@hotmail.com

Recebido em 13/03/2017. Aceito para publicação em 18/04/2017.

No presente relato de caso, são apresentadas as características clínicas e laboratoriais e a evolução de uma paciente com GPA em acompanhamento ambulatorial nas especialidades de reumatologia e nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde no ambulatório do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS).

## RELATO DE CASO

Paciente mulher, casada, 39 anos, natural e procedente de Sorocaba, parda, doméstica e evangélica. Encontrava-se assintomática em sua última consulta. Ao exame físico, mostrava-se em bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril; tem traqueostomia; apresentava pressão arterial (PA) 120/84 mmHg e frequência cardíaca (FC) 78 bpm; não trazia alterações nas ausculta pulmonar e cardíaca; exibiu “nariz em sela” (Figura 1).

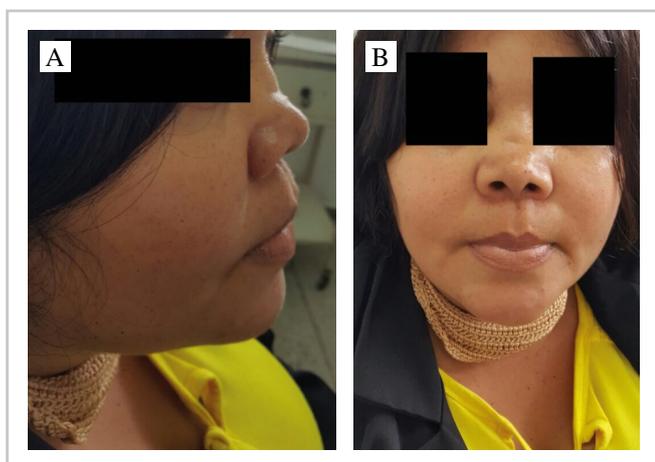


Figura 1. (A e B) Nariz em sela.

Em 2008, apresentou quadro prolongado de tosse, obstrução nasal e rinorreia, sendo diagnosticada inicialmente com sinusite. Entretanto, mesmo com o tratamento clínico, houve persistência e piora sintomática progressiva. Foi encaminhada para o otorrinolaringologista, que confirmou GPA através da clínica, exames laboratoriais (c-ANCA positivo) e biópsia de vias aéreas superiores. Ao diagnóstico, foi iniciado tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona por seis meses. Após, foi introduzida prednisona 20 mg/dia.

Em 2010, apresentou piora do quadro com presença de crises de dispneia de intensidade moderada a grave, acompanhadas de estridor, sendo então realizada uma traqueostomia eletiva.

Em 2014, foi encontrada proteinúria de 2 g/24 h e uma creatinina sérica de 1,2 mg/dl. A paciente foi internada por quatro dias e medicada com pulsoterapia de metilprednisolona 1 g/dia por três dias, uma dose de ciclofosfamida 1 g IV e sulfametoxazol + trimetoprima 800/60 mg de 12 em 12 horas. Evoluiu sem intercorrências, com boa resposta clínica. Após alta hospitalar, foi prescrita prednisona 40 mg/dia e foi realizado encaminhamento ambulatorial para a reumatologia. Ao realizar consulta nessa especialidade, foi prescrita ciclofosfamida 500 mg IV mensal e foi reduzida a dose de prednisona para 20 mg/dia.

Em função da persistência dos níveis de proteinúria, foi encaminhada para o ambulatório de nefrologia. Foi solicitada uma ultrassonografia de rins e vias urinárias que não apresentou alterações. Os rins eram simétricos, de aspecto normal e mediam 11 cm. Foi indicada a realização de biópsia renal, não realizada por problemas logísticos e pelo fato de o diagnóstico já estar definido.

A paciente manteve tratamento ambulatorial e acompanhamento laboratorial (Tabela 1), sustentando o uso de prednisona 20 mg em dias alternados. Em 2017, essa dose foi reduzida progressivamente pela reumatologia, até a sua retirada.

Tabela 1. Exames laboratoriais.

	05/09/2014	12/02/2015	08/06/2015	10/11/2015	02/09/2016	20/03/2017
VHS (mm)	11	-	22	31	17	20
PROTEÍNA C REATIVA – PCR	1,7	-	1,6	2,0	2,3	1,6
CREATININA (mg/dL)	1,4	1,1	1,1	1,2	1,3	1,2
UREIA (mg/dL)	46	45	50	54	59	61
PROTEINÚRIA URINA 24H (mg/dia)	2410	2251	1026	1524	638	727
URINA I	Prot.: 30	Prot.: 100	Prot.: 100	Prot.: 100	Prot.: 30	Prot.: -
Proteína: (mg)	Leuco.:5000	Leuco.:10000	Leuco.:2000	Leuco.:8.000	Leuco.: 2000	Leuco.:2000
Leucócitos:/mL	Hb: +++	Hb: -	Hb:-	Hb: -	Hb: -	Hb: -
Hemácias:/mL	Hemácias: 160.000	Hemácias: 2.000	Hemácias: 2.000	Hemácias: 2.000	Hemácias: 1.000	Hemácias: 4.000
ANTICORPOS	c-ANCA: - p-ANCA: +	c-ANCA: - p-ANCA: -	c-ANCA: + (1/40) p-ANCA: -	c-ANCA + (1/20) p-ANCA: -	c-ANCA: - c-ANCA: -	c-ANCA: - p-ANCA: -

A paciente possui radiografias de tórax, além de tomografia de tórax, sem alterações pleuropulmonares.

Em sua última consulta com a nefrologia, devido às melhoras clínica e laboratorial, foi mantida uma conduta expectante e foram solicitados novos exames laboratoriais para o retorno.

## DISCUSSÃO

Classificada como vasculite granulomatosa necrotizante de pequenos e médios vasos, a GPA é uma rara doença multissistêmica.<sup>9</sup> A presença de sua tríade — inflamação granulomatosa necrotizante das vias aéreas, vasculite cutânea e glomerulonefrite — foi observada de forma parcial e não simultânea em nosso caso, pois a paciente não apresentou lesões cutâneas durante a sua evolução e o comprometimento renal apareceu após seis anos do início da doença.

O envolvimento do trato respiratório superior ocorre em 50 a 80% dos casos. Um estudo retrospectivo que analisou 120 pacientes com GPA revelou que 89 delas (69%) apresentaram essa sintomatologia, que consistiu em sinusite crônica (61%), obstrução nasal (58%), rinorreia sanguinolenta (52%), perfuração do septo (33%) e “nariz em sela” (23%).<sup>10</sup> As presenças de rinorreia sanguinolenta, granuloma, úlceras e/ou mucosa friável da via aérea superior estão associadas com a atividade da vasculite em curso.<sup>2</sup> Os sinais e sintomas que predominaram na paciente em estudo foram obstrução nasal, rinorreia, sinusite crônica e presença de “nariz em sela”.

Outra manifestação encontrada é a glomerulonefrite. O comprometimento renal mais frequentemente observado (75 a 80% dos pacientes) é a glomerulonefrite necrotizante focal e segmentar, que pode, em alguns casos, evoluir para glomerulonefrite difusa crescêntica clinicamente manifesta por lesão renal aguda.<sup>9</sup> Em nosso caso, foram encontrados proteinúria não nefrótica, hematúria glomerular e aumento dos níveis de creatinina nos exames laboratoriais entre os anos 2014 e 2017. Ressalta-se que, a partir de setembro de 2016, a paciente começou a apresentar diminuição da proteinúria na urina de 24 horas, bem como estabilização da creatinina e redução nos marcadores inflamatórios, além de anticorpos não reagentes.

Um importante aspecto no diagnóstico da GPA é o perfil ANCA.<sup>11</sup> O padrão c-ANCA é o marcador em GPA e foi demonstrado em testes laboratoriais de nosso caso com uma taxa de 1:40 e 1:20, sendo não reagente nos exames atuais. Como os títulos de ANCA acompanham a atividade da doença, o seu desaparecimento está frequentemente associado com remissão clínica e é conhecido que títulos negativos ou em queda após terapia têm menor risco de recidiva.<sup>8</sup>

O tratamento deve ser instituído precocemente visando à indução da remissão. Essa medida é crucial para reverter o dano renal e é realizada em 40% dos casos nos primeiros três meses de sintomas, baseando-se no uso de corticosteroides em altas doses e ciclofosfamida (CFM).<sup>10</sup> O tratamento da paciente em questão foi iniciado com doses elevadas de metilprednisolona (pulso) e ciclofosfamida, assim como é

recomendado pela *European League Against Rheumatism* (EULAR). Apenas nos casos sem resposta à terapia *standard*, pode-se tentar o uso de rituximab associado a altas doses de glicocorticoides.<sup>12</sup>

Uma alternativa de tratamento é o uso de plasmaférese terapêutica. Segundo Ribeiro et al.,<sup>7</sup> ele é particularmente útil em pacientes que se apresentam com doença renal crônica (DRC) estágio V, em terapia renal substitutiva ou com hemorragia pulmonar grave. Já outros autores recomendam o seu uso se houver rápida deterioração da função renal associada ao envolvimento sistêmico.<sup>13</sup> Um estudo comparou o uso dessa terapia como adjuvante na utilização de altas doses de metilprednisolona para vasculites renais severas (creatinina >5,6 mg/dL) e demonstrou que a plasmaférese aumenta a taxa de recuperação renal.<sup>14</sup>

Concluimos que a GPA pode se manifestar com diferentes graus de gravidade, requerendo, por vezes, tratamento imunossupressor agressivo. Assim sendo, cada caso deve ser analisado de forma específica e, pesados os riscos e os benefícios do tratamento, deve ser escolhida a melhor opção terapêutica para cada paciente, objetivando evitar complicações precoces ou tardias.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Sharma A, Naidu GS, Rathi M, Verma R, Modi M, Pinto B, et al. Clinical features and long-term outcomes of 105 granulomatosis with polyangiitis patients: a single center experience from north India. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):278-84. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13071>
2. Eren E, Kalkan T, Arslanoğlu S, Özmen M, Önal K, Tarhan EF, et al. Clinical factors associated with the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3):484-8. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599816685696>
3. Rodrigues CE, Callado MRM, Nobre CA, Moura FE, Vieira RMRA, Albuquerque LAF, et al. Wegener's granulomatosis: prevalence of the initial clinical manifestations: report of six cases and review of the literature. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):150-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000200005>
4. Shinke S, Gross W, Csernok E. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): clinical and immunodiagnostic aspects. In: Ball GV, Fessler BJ, Bridges SL Jr., editores. *Oxford textbook of vasculitis*. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2014. p.401.
5. Rodrigues AJ, Jacomelli M, Baldow RX, Barbas CV, Figueiredo VR. Comprometimento da árvore respiratória na granulomatose de Wegener. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):231-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000200007>

6. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 Supl. 41):S48-59.
7. Ribeiro C, Neto MCS, Silva GMC, Santos AA, Penido MGMG. Granulomatose de Wegener: apresentação clínica e tratamento. *J Bras Nefrol*. 2006;28(2):114-7.
8. Tracy CL, Papadopoulos PJ. Granulomatosis with polyangeitis (Wegener Granulomatosis) clinical presentation [Internet]. 2016 [acesso em 13 set. 2017]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/332622-clinical>
9. Lima AM, Torraca PF, Rocha SP, Santiago CM, Ferraz FH. Granulomatosis with polyangiitis, a new nomenclature for Wegener's Granulomatosis: case report. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Supl. 1):101-3. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153455>
10. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, Lorenz RR, Citardi MJ, Langford C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis a single- institution experience with 120 cases. *Laryngoscope*. 2009;119(4):757-61. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.20161>
11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1002/art.37715>
12. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-7. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.088096>
13. Guillevin L, Pagnoux C. Indication for plasma exchange for systemic necrotizing vasculidities. *Transfus Apher Sci*. 2007;36(2):179-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2007.01.006>
14. Frascà GM, Soverini ML, Falaschini A, Tampieri E, Vangelista A, Stefoni S. Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. *Ther Apher Dial*. 2003;7(6):540-6. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00089.x>

**Como citar este artigo:**

Ribeiro BC, Rodrigues CIS, D'Ávila R. Granulomatose com poliangiite: relato de caso. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2018;20(4):230-3. <http://doi.org/10.23925/1984-4840.2018v20i4a9>