

Granulomatose com poliangiite: evolução clínica e tomográfica em caso de diagnóstico desafiador

Granulomatosis with polyangiitis: clinical evolution and tomographic in case of challenging diagnosis

Isadora Campos de Matos, Maria Gabriela Cintra Borba, João Pedro Cachero Lino, Adriano Magna, Renê Terra Castro Correia,
Luciana Costa Silva, Renato Sartori de Carvalho

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A granulomatose com poliangiite ou granulomatose de Wegener é uma doença rara, multissistêmica que cursa com uma vasculite autoimune associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos predominantemente em vasos de pequeno e médio calibre. O diagnóstico é baseado na combinação de achados clínicos característicos, exames laboratoriais e estudos de imagem. **Objetivos:** Relatar um caso de granulomatose de Wegener e a evolução tomográfica ao longo de quatro anos de acompanhamento, bem como as diferentes manifestações clínicas. **Metódos:** Coletou-se os dados clínicos no prontuário médico do arquivo digital de imagens do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", em São Paulo. Posteriormente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados médicos especializados. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 49 anos, com história pregressa de artrite reumatoide, apresenta quadro de dor torácica ventilatório-dependente, tosse produtiva e hemoptoica, dispneia, febre e púrpuras palpáveis. A biópsia renal confirmou diagnóstico de granulomatose com poliangiite e vasculite necrotizante. Paciente acompanhado durante quatro anos, com piora progressiva clínica e das imagens radiológicas dos seios da face pela má adesão terapêutica. **Conclusão:** A granulomatose de Wegener é uma doença autoimune, rara e grave que necessita de diagnóstico adequado e acompanhamento contínuo. Por apresentar desafios diagnósticos devido à sua natureza rara e aos sintomas inespecíficos, inúmeras afecções fazem parte do diagnóstico diferencial e a má adesão ao tratamento que resulta em piora clínica e piora dos padrões radiológicos ao longo do acompanhamento, o que indica maior atividade inflamatória e vasculítica.

Descritores: Granulomatose com Poliangiite; Vasculite; Diagnóstico; Radiologia.

ABSTRACT

Introduction: Granulomatosis with polyangiitis or Wegener's granulomatosis is a rare, multisystemic disease characterized by an autoimmune vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies predominantly affecting small and medium-sized blood vessels. Diagnosis is based on a combination of characteristic clinical findings, laboratory tests and imaging studies. **Objectives:** To report a case of Wegener's granulomatosis and the tomographic evolution over four years of follow-up, along with the different clinical manifestations. **Methods:** Clinical data was collected from the medical records of the digital image archive of the Department of Radiology and Imaging Diagnosis of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", in São Paulo. Subsequently, a bibliographical search was carried out in specialized medical databases. **Case report:** A 49-years-old male patient with a previous history of rheumatoid arthritis, presents with ventilatory-dependent chest pain, productive cough with hemoptysis, dyspnea, fever and palpable purpura. Renal biopsy confirmed the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and necrotizing vasculitis. Patient followed for four years, showing progressive clinical worsening and radiological worsening images of the sinus images due to poor therapeutic adherence. **Conclusion:** Wegener's granulomatosis is a rare and serious autoimmune disease that requires adequate diagnosis and continuous monitoring. Due to its rare nature and non specific symptoms, it presents diagnostic challenges, with numerous pathologies being part of the differential diagnosis.

Poor treatment adherence resulted in clinical deterioration and worsening of radiological patterns throughout the follow-up period, indicating increased inflammatory and vasculitic activity.

Keywords: Granulomatosis with Polyangiitis; Vasculitis; Diagnosis; Radiology.

Correspondência:

Isadora Campos de Matos
E-mail: isacammatt@gmail.com
Data de submissão: 06/12/2023
Data de aceite: 18/09/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Radiologia do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A granulomatose com poliangiite (GPA), antes chamada de granulomatose de Wegener, é uma doença rara que consiste em uma vasculite autoimune associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), afeta predominantemente vasos de pequeno e médio calibre. Os tratos respiratórios superior e inferior e os rins são os sistemas mais acometidos¹⁻².

Sua prevalência varia de 2,3 a 146,0 casos por milhão de pessoas, com incidência de 0,4 a 11,9 casos por milhão de pessoas ao ano. Acomete ambos os sexos com discreta predominância para o masculino e sua prevalência mostra-se mais elevada entre indivíduos caucasianos na faixa etária entre 45 e 65 anos, embora essas doenças tenham sido relatadas em todas as idades¹⁻³. Nas últimas décadas, a incidência de granulomatose com poliangiite mostra-se ascendente, possivelmente devido a maior informação e conscientização das condições envolvidas, acompanhadas da acessibilidade aos testes ANCA⁴⁻⁵.

O diagnóstico da granulomatose com poliangiite é baseado na combinação de achados clínicos característicos, exames laboratoriais e estudos de imagem. A história clínica inclui a presença de sintomas respiratórios, renais, nasais e oculares⁶. Os exames laboratoriais, como hemograma, podem mostrar aumento do número de leucócitos e plaquetas, a avaliação do sumário de urina pode apresentar hemácias e proteínas. O teste de ANCA positivo suporta fortemente, mas não confirma o diagnóstico, uma vez que resultados falso-positivos e falso-negativos podem ser vistos. O exame histológico obtido por biópsia de um órgão afetado é o método definitivo para estabelecer um diagnóstico⁷.

A radiografia de tórax, pode revelar sinais de processo inflamatório com a presença

de infiltrados e nódulos. A tomografia de tórax pode evidenciar múltiplos nódulos distribuídos de forma bilateral e simétrica, áreas de opacidade, escavações e espessamento da parede brônquica. Como a granulomatose com poliangiite afeta frequentemente os seios da face, na tomografia observa-se espessamento da mucosa dos seios da face além de úlceras nasais e erosão óssea, indicando processo inflamatório crônico⁸⁻⁹.

Os diagnósticos diferenciais incluem infecções respiratórias, como pneumonia, tuberculose, histoplasmose e infecções virais. Envolve também outras vasculites como poliangiite microscópica, síndrome de Churg-Strauss e poliarterite nodosa. A sarcoidose também apresenta clínica semelhante e granulomas semelhantes observados na GPA. Além dos tumores malignos, como linfoma e carcinoma de células escamosas, pelo comprometimento sistêmico e pulmonar^{5,7}.

É crucial que haja uma ampla conscientização sobre a granulomatose com poliangiite, tanto entre os médicos quanto nos pacientes, para facilitar o diagnóstico precoce e garantir uma adesão rigorosa ao tratamento, o que pode resultar em melhor desfecho clínico. O plano terapêutico geralmente inclui abordagens imunossupressoras, com vistas a diminuir a resposta autoimune, juntamente com o uso de corticosteroides para controlar a inflamação aguda¹⁰⁻¹¹.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é relatar um caso de granulomatose com poliangiite, antes chamada de granulomatose de Wegener, mostrando a evolução tomográfica do paciente ao longo de quatro anos de acompanhamento, bem como as diferentes manifestações clínicas, salientando as dificuldades em se firmar o diagnóstico pela diversidade de diagnósticos diferenciais.

MÉTODOS

O caso foi coletado do arquivo digital de imagens do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO em São Paulo. Foram coletados dados clínicos e história constantes no prontuário médico. Posteriormente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados médicos especializados, com vistas a encontrar artigos de revisão.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 49 anos, com história pregressa de artrite reumatoide, encaminhado de serviço externo por quadro de dor torácica ventilatório-dependente, tosse com secreção amarelada e hemoptica, dispneia, febre e púrpuras palpáveis há 15 dias. Ao exame físico, apresentava púrpura palpável em nariz, cotovelos, dedos das mãos, pés e leito ungueal, indolores à palpação, hepatoesplenomegalia e redução do murmúrio vesicular na base pulmonar direita. Realizou ciclos com antibióticos (azitromicina, levofloxacino, ceftriaxona e claritromicina) sem resposta e evoluiu para sepse.

Tabela 1 - Exames laboratoriais da admissão.

Hematócrito	Hemoglobina	Leucócitos	Plaquetas	Creatinina	Ureia	VHS	Proteinúria	URINA I
40,5%	12,6 mg/dL	22.270/mm ³	426.000/mm ³	1,6 mg/dL	48mg/dL	77mm/h	0,56 g/l	Proteinúria ++ Hemácias 30.000 Leucócitos 5.000 Nitrito negativo e sem presença de dismorfismo eritrocitário

Foi admitido no serviço para prosseguir a investigação. Durante a evolução clínica, paciente apresentou elevação das escórias nitrogenadas, quadro de congestão nasal, epistaxe e surgimento de úlceras orais em progressão.

Realizou tomografia de seios da face, evidenciando discreta lateralização do septo nasal à esquerda, pansinusopatia, aumento do componente mucoso das conchas e fossas nasais (figura 1). A tomografia de tórax não apresentou alterações significativas (figura 2). A biópsia renal confirmou o diagnóstico de granulomatose com poliangiíte e vasculite necrotizante. Iniciado pulsoterapia e inserido prednisona de manutenção 1mg/kg associada a rituximabe.

Após um ano de acompanhamento, paciente deu entrada no pronto-socorro do serviço com queixa de dispneia progressiva, artralgia e coriza hialina associada a provas inflamatórias elevadas. Uma nova tomografia de seios da face revelou aumento do espessamento do revestimento mucoso com obliteração parcial das cavidades nasais e paranasais, desvio sinuoso do septo nasal, ausência das partes mediais dos seios maxilares e frontais, relacionados à cronicidade (figura 1).

Paciente retornou ao serviço seis meses depois, apresentando quadro de crostas nasais e secreção nasal amarelada. Tomografia dos seios da face evidenciou evolução do espessamento mucoso para todos os seios paranasais, erosão da porção medial do seio maxilar, destruição

parcial da concha média e inferior e descontinuidade do septo nasal (figura 1). A tomografia de tórax mostrou surgimento de opacidades nodulares, reticulares e em vidro fosco, além de discretas bronquiectasias e bronquiolectasias (figura 2). Foi realizada uma nasofibrosopia que visualizou crostas e granulomas friáveis, originários do septo nasal com invasão do meato comum, o que impossibilitou a progressão do aparelho até a laringe. Após estabilização clínica e hemodinâmica, paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial em uso de ciclofosfamida, azatioprina, prednisona e sulfametoxazol/trimetoprim profilático.

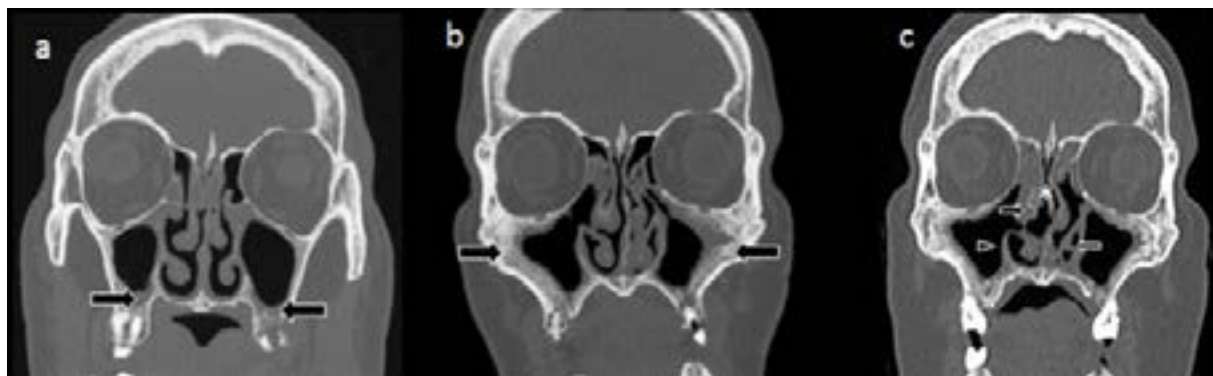


Figura 1 - Evolução radiológica dos seios da face. Três imagens evolutivas de tomografia computadorizada dos seios da face sem contraste no plano coronal, janela óssea. (a) Nota-se espessamento mucoso dos seios maxilares (setas). (b) Evolução do quadro após dois anos demonstra persistência do espessamento mucoso e surgimento de esclerose e espessamento ósseo nas paredes dos seios maxilares (setas). (c) No acompanhamento após seis meses do último exame, ocorreu piora do acometimento ósseo, evoluindo com erosão na parede medial (cabeça de seta) dos seios maxilares, bem como destruição parcial da concha média direita, concha inferior esquerda (setas) e descontinuidade do septo nasal (asterisco).



Figura 2 - Evolução radiológicas do tórax. Imagem de tomografia computadorizada do tórax no plano axial, janela pulmonar. (a) Primeiro exame sem alterações significativas. (b) Evolução após 2 anos mostra surgimento de opacidades nodulares pulmonares não calcificadas (seta branca), além de opacidades reticulares e em vidro fosco associadas à discretas bronquiectasias e bronquiolectasias. (c) Após 1 mês houve progressão das lesões com surgimento de escavação nas opacidades nodulares (seta preta).

DISCUSSÃO

A granulomatose com poliangiite é uma doença autoimune, multissistêmica grave e rara que acomete principalmente vasos de pequeno e médio calibre. Caracteriza-se por inflamação granulomatosa, glomerulonefrite pauci-imune necrotizante e vasculite, desencadeando lesões endoteliais e teciduais. Pode ter apresentações clínicas variáveis em órgãos e em gravidade. O trato respiratório superior e inferior e os rins são os sistemas mais afetados¹⁻².

Os mecanismos patogênicos precisos responsáveis pela GPA mantêm-se desconhecidos. Acredita-se que fatores ambientais, infecciosos, químicos, tóxicos e farmacológicos podem atuar como gatilhos para a manifestação da doença em indivíduos geneticamente predispostos³. Já foi descrito na literatura associação genética com HLA-DP, SERPINA-1 e PRTN-3. A hipótese fisiopatológica mais aceita envolve a participação de um agente infeccioso (*Staphylococcus aureus*) que ativa o sistema imune, o papel das células B na produção do ANCA, o desequilíbrio entre diferentes subtipos de células T e de quimiocinas-citocinas, causando a quebra da tolerância, o que desencadeia a autoimunidade e/ou efeito oxidativo contra as células endoteliais⁴⁻⁵.

O diagnóstico pode ser desafiador pela apresentação clínica variada e inespecífica. Baseia-se na combinação de achados clínicos característicos, exames laboratoriais e estudos de imagem. A história clínica inclui a presença de sintomas respiratórios, renais, nasais e oculares. Os exames laboratoriais, como hemograma, podem evidenciar aumento do número de leucócitos e plaquetas, a avaliação do exame sumário de urina pode apresentar presença de hemácias e proteínas. O teste de ANCA positivo apoia fortemente, mas não confirma o diagnóstico, uma vez que resultados falso-positivos e falso-negativos podem ser vistos⁷.

O exame histológico por biópsia de um órgão afetado é o método definitivo para estabelecer um diagnóstico; a biópsia renal nesse caso foi decisiva para diagnóstico do paciente⁶.

O estudo de imagem, como a radiografia de tórax, costuma revelar sinais de processo inflamatório com a presença de infiltrados e nódulos. A tomografia de tórax pode evidenciar múltiplos nódulos distribuídos de forma bilateral e simétrica, áreas de opacidade, esca-

vações e espessamento da parede brônquica. Como a GPA afeta frequentemente os seios da face, na tomografia observa-se espessamento da mucosa dos seios da face, além de úlceras nasais e erosão óssea indicando processo inflamatório crônico, alterações pulmonares e dos seios da face vistas no caso relatado⁸⁻⁹.

É importante a conscientização sobre a GPA, tanto entre os profissionais de saúde quanto entre os pacientes, a fim de promover o diagnóstico precoce e a adesão rigorosa ao tratamento, o que resulta em melhores resultados clínicos¹¹.

O tratamento envolve a abordagem imunossupressora para reduzir a resposta auto-imune associada ao uso de corticosteroides para controlar o processo inflamatório agudo. O esquema terapêutico geralmente consiste em duas fases: a indução da remissão e a manutenção da remissão. Na fase de indução, são utilizados medicamentos para suprimir a resposta imunológica e reduzir a inflamação. Os corticosteroides, como a prednisona, são frequentemente prescritos em altas doses para controlar a inflamação aguda. Além disso, medicamentos imunossupressores mais potentes são adicionados, como a ciclofosfamida, o metotrexato ou o rituximabe, com o objetivo de suprimir o sistema imunológico e prevenir a recorrência da doença^{10,12}; no caso estudado, foi realizada a pulsoterapia com prednisona na fase inicial associada ao rituximabe.

Após a indução da remissão, a fase de manutenção é iniciada para prevenir recaídas e manter a doença sob controle. Nessa etapa, a ciclofosfamida pode ser substituída por medicamentos menos tóxicos, como o azatioprina ou o metotrexato. Além disso, a terapia com corticosteroides é gradualmente reduzida para a menor dose efetiva¹⁰⁻¹¹. Pela piora clínica e má adesão ao tratamento, foi optado, neste caso, por manter a ciclofosfamida associada à azatioprina com redução da dose da prednisona.

CONCLUSÃO

Evidencia-se, nesse relato de caso, a complexidade do diagnóstico da granulomatose com poliangiite devido às manifestações clínicas inespecíficas apresentadas pelo paciente. Durante o acompanhamento, observou-se uma piora progressiva, tanto nos sintomas clínicos quanto nos achados radiológicos, atribuída à má adesão ao tratamento.

Reconhece-se a importância da conscientização sobre a granulomatose com poliangiite, tanto entre os profissionais de saúde quanto entre os pacientes, a fim de promover o diagnóstico precoce e a adesão

rigorosa ao tratamento, alcançando assim melhores resultados. Enfatiza-se a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no diagnóstico e tratamento da doença, com uma cuidadosa avaliação dos sintomas e exames complementares, como a análise dos padrões radiológicos.

Por fim, a dificuldade no diagnóstico e a adesão ao tratamento são aspectos cruciais que devem ser considerados pelos profissionais de saúde no manejo dessa condição complexa. A conscientização, a educação e o apoio contínuo são fundamentais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com essa patologia.

REFERÊNCIAS

1. Panupattanapong S, Stwalley DL, White AJ, Olsen MA, French AR, Hartman ME. Epidemiology and outcomes of granulomatosis with polyangiitis in pediatric and working-age adult populations in the United States: analysis of a large national claims database. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):2067–76.
2. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brower E, Gordon J, David R, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71.
3. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014;48–49:94–98.
4. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(3):122–33.
5. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463–73.
6. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):445–53.
7. 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.
8. Langford CA, Hoffman GS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) and microscopic polyangiitis. UpToDate. Updated March 4; 2021.
9. Suppiah R, Mukherjee M, Sehgal S, et al. Pulmonary Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: Imaging Findings. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68(2):184–191.
10. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hanser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583–94.
11. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417–27.
12. Milman N, Faurschou M, Grove O, et al. Granulomatosis with polyangiitis: prevalence, pathophysiology and auto antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):236.