

Granulomatose de Wegener localizada

Localized Wegener's Granulomatosis

Nurimar C. Fernandes, Lilian Fernandes Micaelo, Tullia Cuzzi

Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Brasil.

Correspondencia:

Nurimar C. Fernandes
Rua Alexandre de Gusmão, nº 28 Apto 201
CP 20520-120 Rio de Janeiro. Brasil
Tel.: (+55) 21 2568-4158
Fax: (+55) 21 2568-4158 *51

Resumo

A granulomatose de Wegener é vasculite necrosante que acomete os tratos respiratórios e rins. É descrita forma localizada – ulceração necrótica na pele e pálate – em sexo feminino, 22 anos, evoluindo há dois anos. O diagnóstico foi essencialmente clínico, apoiado por achado histopatológico de inflamação granulomatosa sem bactérias e fungos além de resposta terapêutica à pulsoterapia com dexametasona e ciclofosfamida.

(Fernandes NC, Fernandes Micaelo L, Cuzzi T. Granulomatose de Wegener localizada. Relato de caso. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(5): 218-222)

Palavra-chave: granulomatose de Wegener, vasculite necrolizante.

Summary

Wegener's granulomatosis is characterized by necrotizing granulomas with vasculitis in the upper and lower respiratory tracts and kidneys. It is described a case limited to skin and palate in a 22 year-old female, with a course of two years. The diagnosis was essentially clinical, supported by histopathologic findings of granulomatous inflammation without bacteria and fungi besides therapeutic response to pulses with dexamethasone and cyclophosphamide.

Key words: *Wegener's granulomatosis, necrotizing vasculitis.*

A granulomatose de Wegener (GW) é vasculite necrosante e/ou granulomatosa que acomete os tratos respiratórios superior/inferior e rins; homens e mulheres na idade adulta são igualmente atingidos. As manifestações cutâneas ocorrem em 40 a 50% dos casos; são constituídas por úlceras necróticas que se distribuem nos membros inferiores.

O comprometimento nasal é caracterizado por rinite inflamatória e ulceração mucosa que resultam em epistaxes recidivantes. Obstrução nasal, sinusite, rinorréia purulenta também podem ocorrer. A destruição da cartilagem nasal pode evoluir com perfuração do septo, deformidade em sela ou ambos. A doença na mucosa oral ocorre com ulcerações orofaríngeas, linguais e gengivais.

O comprometimento ocular resultante da doença multifocal inflamatória é relatado em 25 a 50% dos casos. A granulomatose de Wegener limitada à órbita é uma forma localizada da doença sem progressão sistêmica. Manifestações oculares e orbitais ocorrem por vasculite destas estruturas ou por contigüidade com seios paranasais adjacentes acometidos. A doença do segmento anterior (conjuntivite, episclerite, esclerite e inflamação da córnea) é mais freqüente do que

no segmento posterior (uveíte, doença do nervo óptico, vasculite da retina). A inflamação da órbita pode causar edema doloroso, proptose, obstrução do duto lacrimal, dacriocistite, dor ocular, perda da visão, diplopia.

O comprometimento pulmonar ocorre em mais de 80% dos casos com tosse, dispnéia, dor torácica e hemoptise. A glomerulonefrite incide em 75 a 80% dos casos. No decurso da doença, pode surgir neuropatia periférica.

Os achados laboratoriais caracterizam-se por velocidade de hemossedimentação aumentada, anemia, leucocitose, eosinofilia e hipergamaglobulinemia. Na forma clássica, definida por doença granulomatosa inflamatória do trato superior e glomerulonefrite em atividade, mais de 90% dos pacientes terão resultado positivo de C-ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos). As biópsias nasais e dos seios da face são freqüentemente inconclusivas para o diagnóstico, mostrando apenas inflamação aguda e crônica. Contudo, a característica importante na microscopia para firmar o diagnóstico é uma vasculite, sendo observados três padrões histopatológicos distintos: infiltração por neutrófilos e destruição dos capilares, vênulas e arteríolas (microvascu-

lite) que, ocorrendo na pele, resulta em púrpura palpável; vasculite granulomatosa (mais característica da doença) em que se observam histiócitos epitelióides em paliçada dispostos ao redor de focos de necrose e células gigantes envolvendo artérias e veias de pequeno e médio calibres; esta forma é vista com maior frequência associada à inflamação granulomatosa do parênquima pulmonar; vasculite necrosante envolvendo artérias e veias de pequeno e médio calibres, sem células gigantes ou inflamação granulomatosa em qualquer sistema orgânico.

Todas estas formas podem resultar em trombose e oclusão da luz vascular que leva à necrose tecidual, outro sinal histopatológico desta doença.

A GW localizada consiste de ulcerações necróticas na pele e mucosas (oral, nasal, seios da face) e se prolonga por meses ou anos antes que se instale grave comprometimento sistêmico. Nesta variante, a tríade clássica de doença respiratória, vasculite e glomerulonefrite não é observada inicialmente; a sensibilidade do C-ANCA pode oscilar entre 65 e 75%[1-9].

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, solteira, parda, nascimento em 13/03/1981, natural do Rio de Janeiro, compareceu à primeira consulta no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ em 10/01/2003. Evoluía desde março de 2001 com infecção no “céu da boca”; três meses após, surgiu edema peripalpebral.

Exame dermatológico

Grande úlcera com borda demarcada em pálate duro aprofundando-se pelas fossas nasais e faringe com odor fétido; saída de secreção purulenta; eritema e edema palpebral esquerdos; úlcera necrótica em região externa junto à fenda palpebral esquerda; calor local; adenomegalia cervical dolorosa (Figuras 1 e 2).

Avaliação oftalmológica

Edema palpebral intenso sem acometimento intra-orbitário.

Avaliação otorrinolaringológica

Queixas de hipoacusia; perda mista (auditiva) em ambos os ouvidos; perfuração em membrana timpânica à esquerda com ampla cavidade timpânica de aspecto normal; ausência de dentes à esquerda; corneto superior lesado à esquerda.

Exames complementares

Hemograma: normal; VHS: 106 mm; bioquímica y hepatograma: normais; C-ANCA y VDRL: negativos; Elementos

anormais e sedimento urinário (EAS) y exame parasitológico de fezes (EPF): normais; Rx de tórax: normal; Exame micológico de fragmentos de pele e pálate y exame bacteriológico dos fragmentos de pele e pálate (obtidos por biópsia com bisturi): negativos.

Tomografias computadorizadas (Figura 3)

Mastóide predominantemente eburnea, velamento difuso das cavidades timpânicas bilateralmente. Ouvidos internos sem alterações.

Da face: corneto nasal inferior esquerdo, parede medial do seio maxilar esquerdo e porção superior do processo alveolar da maxila esquerda não são identificados. Margeando a cavidade maxilar esquerda, tecido de granulação ou espessamento mucoso. Velamento quase total do seio maxilar direito e dos seios etmoidal, frontal e esfenoidal esquerdos. Obliteração dos infundíbulos etmoidais. Espessamento mucoso leve do seio esfenoidal e frontal à direita. Desvio do septo nasal ósseo para a direita.

Histopatologia

- *De úlcera na face*: alterações inflamatórias inespecíficas; ausência de neoplasia; denso infiltrado inflamatório misto (derme e hipoderme) de linfócitos, neutrófilos, histiócitos e necrose liquefativa. Esboço de granulomas. PAS, Grocott e Giemsa não revelaram microorganismos (Figura 4).
- *De úlcera no pálate*: hiperplasia pseudocarcinomatosa do epitélio; lesão ulcerada revestida por exsudato fibrino-leucocitário, com grandes colônias bacterianas. Tecido de granulação, infiltrado denso de células mononucleadas com numerosos neutrófilos ocupando toda a lâmina própria. Colorações específicas não mostraram microorganismos (Figura 5).

Terapêutica

Esquemas de pulsoterapia com ciclofosfamida (PC) e dexametasona (PD). Antes de cada pulso: hemograma, VHS, bioquímica, eletrólitos, amilase, EPF, EAS, ECG, exame oftalmológico

- *Ciclofosfamida*: 600 mg/m² de superfície corporal – diluídos em 200 ml de soro glicosado a 5% por via endovenosa lentamente durante 1 hora. Hidratação oral 24 horas antes e 36 horas após. Foram realizados 12 pulsos de ciclofosfamida com int Zofran® (Glaxo Smithkline) – 8 mg em 20 ml de soro fisiológico a 0,9% EV por 5 minutos antes do início da ciclofosfamida.



Figura 1. Edema palpebral e úlcera necrótica com secreção purulenta (antes do tratamento).



Figura 2. Ulceração de pálate à esquerda (antes do tratamento).

Critérios para suspensão da PC: leucopenia (<3000 leucócitos); plaquetopenia (<100.000 plaquetas); hemácias no sedimento urinário (>10).

Intervalo dos pulsos: 3 semanas.

- *Dexametasona*: 100 mg diluídos em 500ml de SG a 5%; correr em 2 horas durante 3 dias seguidos no total de 3 pulsos. PA e pulso a cada 15 minutos durante a pulsoterapia. Intervalo dos pulsos: 3 semanas.
- *Prednisona*: 1 mg/kg/dia/VO nos intervalos dos pulsos de dexametasona.
- *Esquema de antibiótico* durante 3 semanas para tratamento da celulite de face: Oxacilina (2 g EV de 4/4 horas); Cefuroxima (750 mg EV de 8/8 horas) e Metronidazol (500 mg EV de 6/6 horas).

Evolução

A regressão do quadro foi observada no 6o pulso de dexametasona e 6o pulso de ciclofosfamida (Figuras 5 e 6). A normalização da velocidade de hemossedimentação com estabilização (duas normais em seqüência) ocorreu no 6o pulso de ciclofosfamida e 6o pulso de dexametasona.

Após regressão do quadro, a PC (total de 6) passou para intervalos mensais; a PD foi suspensa (total de 6). A prednisona foi reduzida em 10 mg a cada 10 dias até alcançar a dose de 20 mg por dia.

Na oitava PC, apresentou-se hematúria microscópica. O USG de vias urinárias mostrou-se normal; a cistoscopia revelou cistite hemorrágica; o exame ginecológico foi normal. Foi introduzido Mesnil® (Zodiac); a substância MESNA é um antídoto da ciclofosfamida que age através da inibição da acroleína protegendo a mucosa vesical. Esquema: 60% da dose total de ciclofosfamida (600 mg) subdividida em:

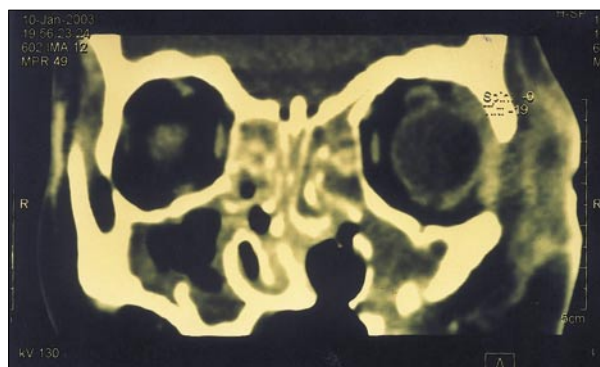


Figura 3. TC dos seios da face evidenciando extensa solução de continuidade pálate maxilar E velamento completo do seio maxilar correspondente.

15 minutos (300 mg), 4 horas (150 mg) e 8 horas (150 mg) após início da PC. Com a antibioticoterapia, a secreção purulenta desapareceu totalmente. Em 02 de março de 2004 foi submetida ao 13o pulso de PC, sendo o primeiro com intervalo de 2 meses. Observou-se sinal de atividade no pálate traduzida por eritema e edema ao redor da ulceração. A velocidade de hemossedimentação subiu para 67 mm. Decidiu-se voltar ao esquema inicial de PC e PD a cada três semanas e manter a dose de prednisona (20 mg/dia/VO).

Discussão

No caso relatado, o diagnóstico de granulomatose de Wegener foi sobretudo clínico, atendendo os seguintes critérios: lesão úlcero necrótica na face; destruição de pálate, quadro histopatológico inflamatório destrutivo com necrose e participação vascular.

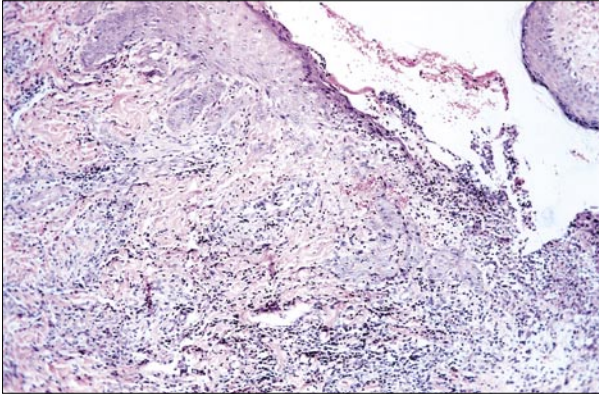


Figura 4. Biópsia de pele: extensa ulceração da epiderme e denso infiltrado inflamatório misto na derme (H&E, 100x). Obs: anexa nova foto segundo solicitação.

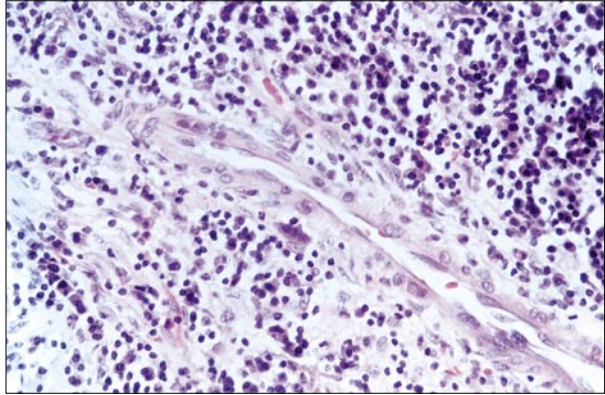


Figura 5. Biópsia de pálate esquerdo: predomínio de processo inflamatório crônico com distribuição perivascular (H&E, 400x). Obs: anexa nova foto segundo solicitação.



Figura 6. Regressão da lesão de pele no 6o pulso de ciclofosfamida e 6o pulso de dexametasona.



Figura 7. Ulceração do pálate com cicatrização do polo inferior.

A ausência de tosse, dor torácica, dispnéia, hemoptise, nódulos e infiltrados pulmonares além de sedimento urinário, uréia e creatinina normais apontaram para a forma localizada. A sensibilidade na demonstração de ANCA é estimada em 69% na forma ativa limitada da doença[4, 6]; deste modo, um resultado negativo não invalida tal diagnóstico.

As doenças granulomatosas crônicas – sífilis, tuberculose, hanseníase, sarcoidose, leishmaniose, noma, rinocleroma – foram afastadas pelos dados epidemiológicos e clínicos, exames bacteriológico, sorológico e histopatológico negativos.

As micoses subcutânea (rinosporidiose), sistêmica (paracoccidioidomicose), oportunistas (mucormicose, aspergilose) e a feohifomicose do seio paranasal foram afastadas pelos dados clínicos, epidemiológicos e exame micológico negativo.

O linfoma nasal/tipo nasal de células T/“natural killer” localiza-se no nariz, nas vias respiratórias superiores e na pele; é constituído por mistura de pequenos linfócitos de aspecto normal, número variável de células linfóides atípicas, imunoblastos, plasmócitos e ocasionalmente eosinófilos e histócitos. São características a invasão de paredes vasculares e, usualmente, a oclusão de lúmen por células linfóides com graus variáveis de atipia celular. Há necrose isquêmica proeminente de células tumorais e tecido normal[10].

Anteriormente já havíamos publicado dois casos de GW localizada[1, 2]; a condição é rara, mas a experiência anterior permitiu consolidar o diagnóstico e tratar com êxito, ainda que possivelmente temporário.

O seguinte esquema terapêutico foi preconizado para esta forma da doença:

- ciclofosfamida (2 mg/kg/dia/VO) até 1 ano após remissão completa, quando pode ser reduzida em 25 mg a cada dois ou três meses.
- Prednisona (1 mg/kg/dia/VO) até resolução e retirada, dependente dos sinais e sintomas consequentes à diminuição da droga.

Considerando a gravidade do quadro (apesar de forma localizada), a falta de ciclofosfamida oral, optamos pela pulsoterapia. A eficácia e toxicidade da pulsoterapia com ciclofosfamida na granulomatose de Wegener tem sido avaliada[11]. O esquema preconizado pelo autor[11] é a ciclofosfamida (1 g/m² em 250ml de soro fisiológico durante 60 minutos) mensalmente, no total de 6 pulsos (6 meses). Ao final do período se a doença se mostra inativa, pulsoterapia a cada 2 meses por 6 meses; se neste período não houver sinais de atividade, pulsoterapia a cada 3 meses até o tempo total de 18 meses de tratamento. Os critérios utilizados[11] para reajuste da PC são mais elásticos que os nossos: leucopenia <1500, granulocitopenia < 500, plaquetas < 80.000, hematócrito de 25% (redução em 15 a 50%).

Programamos para esta paciente esquema semelhante: intervalo de 1 mês (durante 6 meses); intervalo de 2 meses (6 meses). Em relação à prednisona, mantendo-se o quadro inativo: alcançada dose de 20 mg, manutenção durante 6 meses, em seguida, 10 mg (6 meses), 5 mg (6 meses), 2,5 mg (6 meses).

A não atividade da doença no caso relatado foi avaliada segundo os seguintes critérios: ausência de manifestações pulmonares e ou renais; ausência de sinais e sintomas: febre, artralgias, mialgias; regressão total da lesão de face; regressão da vasculite ao redor da lesão destrutiva do palato;

normalização da velocidade de hemossedimentação; e não progressão da doença ocular e otológica. O esquema, infelizmente, foi interrompido pela recaída local (pálato). Optou-se pelo pulso de dexametasona para não aumentar a dose oral diária de prednisona.

O prognóstico da doença é reservado na forma sistêmica, pois mais da metade dos casos recidivam[11]. Na forma localizada, o tratamento pode prevenir ou adiar a evolução grave[1, 4, 12]. Vinte e oito pacientes com diagnóstico clínico de GW sinonasal foram submetidos a estudo tomográfico computadorizado; 85,7% dos casos mostraram espessamento mucoso inespecífico da cavidade nasal e seios paranasais; 75% mostraram destruição óssea e 50% neoformação óssea nas paredes das cavidades; 30% apresentavam comprometimento da órbita[3]. As tomografias no presente caso revelaram imagens semelhantes. Dentre as manifestações otológicas da doença são citadas como mais freqüentes a otite média crônica e perda auditiva sensorineural[13]. A paciente apresenta hipoacusia que não reverteu com o tratamento.

Um subgrupo de pacientes apresenta comprometimento da órbita[7, 8]. No presente caso, a celulite pré-septal regressiu com o tratamento.

A reconstrução do palato poderá ser tentada ao final do tratamento se não houver recaídas.

Conclusão

A granulomatose de Wegener localizada é doença grave e mutilante que exige alto grau de suspeição clínica, uma vez que a tríade clássica não é observada inicialmente, a sensibilidade do C-ANCA está abaixo de 80% e o exame histopatológico é freqüentemente inconclusivo.

Bibliografia

1. Fernandes NC, Cardoso ICL, Serpa SS, Rettore FC, et al. Granulomatose de Wegener localizada: relato de caso. *An bras Dermatol* 1996; 71: 41-4.
2. Fernandes NC, Paes C, Castilho M, Maceira J. Granulomatose de Wegener localizada com manifestação ocular: relato de caso. *An bras Dermatol* 1998; 73: 107-10.
3. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 565-9.
4. Galli J, Conna L, Larocca LM. Unusual case of pharyngeal-laryngeal Wegener's granulomatosis. *Acta Otorhinolaryngol* 2001; 21: 187-91.
5. Paulsen JI, Rudert H. Manifestations of primary vasculitis in the ENT region. *Z Rheumatol* 2001; 60: 219-25.
6. Kuchel J, Lee S. Cutaneous Wegener's granulomatosis: a variant or atypical localized form? *Australas J Dermatol* 2003; 44: 129-35.
7. Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryng* 2002; 112: 1945-50.
8. Flach AJ. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1995; 274: 1199-200.
9. Sneller MC. Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1995; 6: 2938-42.
10. Dilhuydy MS, Mercié P, Viillard JF, Dumont T, et al. Natural killer cell nasal lymphoma mimicking localized Wegener's disease. *Rev Med Interne* 2001; 22: 571-75.
11. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990; 89: 403-10.
12. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann, Crook S, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (5): 1149-54.
13. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S. Otolitic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryng* 2002; 112: 1684-90.