

# Granulomatose de Wegener: a propósito de um caso clínico

Paula Alcântara\*, Cristina Ferreira\*\*, A. Pedro Machado\*\*\*, M. Luisa Cristina\*\*\*\*, J. Nápoles Sarmento\*\*\*\*\*

## Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de um doente com granulomatose de Wegener, a qual se caracterizou por manifestações oculares, esclerite, uveíte e proptose, como sintomas iniciais. Após três meses de evolução houve envolvimento renal com glomerulonefrite rapidamente progressiva, a qual motivou o internamento do doente. Ao 12º dia de internamento, terceiro dia de terapêutica com ciclofosfamida, o doente veio a falecer com síndrome de dificuldade respiratória. Na autópsia observou-se a existência de glomerulonefrite necrosante segmentar e focal com formação de crescentes no rim e vasculite necrosante nos vasos de pequeno e médio calibre no pulmão, fígado e baço; observou-se também granulomas necrosantes, extensas áreas de hemorragia intra-alveolar com capilarite e áreas de fibrose no pulmão.

São discutidos alguns aspectos clínicos e anatomopatológicos, nomeadamente o envolvimento ocular, renal e pulmonar na granulomatose de Wegener, e o papel dos ANCA no diagnóstico e seguimento destes doentes.

**Palavras Chave:** ANCA, esclerite, glomerulonefrite rapidamente progressiva, granulomatose de Wegener, proptose, vasculite.

## Abstract

The authors present a case of Wegener's granulomatosis that had as first symptom scleritis, uveitis, and proptosis. Because of rapidly progressive glomerulonephritis, the patient was admitted three months later. On the 12th day, third of cyclophosphamide therapy, the patient died in respiratory distress. Autopsy disclosed focal and segmental necrotizing glomerulonephritis with crescent formation, and medium and small vessels necrotizing vasculitis in the lung, liver, and spleen. Necrotizing granulomas, massive alveolar haemorrhage, capillaritis, and extensive fibrosis in the lung was also observed.

Ocular, lung and kidney involvement in the limited and diffuse forms of Wegener's granulomatosis are discussed. A statement on ANCA's value in the diagnosis and follow-up of Wegener's patients is also made.

**Key Words:** ANCA, proptosis, rapidly progressive glomerulonephritis, scleritis, vasculitis, Wegener granulomatosis.

## Introdução

A granulomatose de Wegener (GW) foi inicialmente descrita por Klinger em 1931 e posteriormente caracterizada por Wegener em 1936 e 39<sup>1</sup>. Os critérios diagnósticos estabelecidos por Godman e Churg<sup>2</sup> incluíam: 1 - lesões granulomatosas necrosantes no aparelho respiratório; 2 - vasculite necrosante generalizada, envolvendo quer artérias quer veias, quase sempre atingindo o pulmão, e mais ou menos disseminada noutros órgãos; 3 - glomerulite caracterizada por necrose e trombose dos capilares glomerulares, adesão capsular e evolução para lesão granulomatosa.

A caracterização da granulomatose de Wegener como uma entidade clínico-patológica distinta, actualmente com critérios diagnósticos definidos<sup>3</sup>, para classificação, deveu-se em parte à definição das

\* Interna do Complementar de Medicina Interna  
\*\* Interna do Complementar de Anatomia Patológica  
\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna  
\*\*\*\* Investigadora Principal da FML/ Anatomia Patológica do H. Stª. Maria  
\*\*\*\*\* Prof. Catedrático de Medicina Interna, Chefe de Serviço. Serviços de Medicina I (Dir. Prof. Dr. J. Nogueira da Costa) e Anatomia Patológica (Dir. Prof. Dr. Silva Duarte) - Hospital de Santa Maria

outras angeítes necrosantes. Muitas delas, previamente designadas como periarterite nodosa (PAN), foram reconhecidas como entidades distintas. No entanto, todas parecem pertencer a um espectro, cujos limites são a angeíte, por um lado, e a granulomatose, por outro.<sup>4,5</sup>

A apresentação clínica inicial e mais frequente da GW inclui uma história, mais ou menos longa, de rinorreia, epistaxis, obstrução nasal, dor e sinusite. Otite serosa e diminuição da acuidade auditiva uni ou bilateral são igualmente frequentes. Embora os sintomas do aparelho respiratório superior predominem, e aparentemente ocorram isoladamente, na maioria dos casos, o envolvimento pulmonar é detectado precocemente na evolução da doença. Este pode ocorrer de forma assintomática, sendo visíveis na teleradiografia do torax infiltrados fixos, nódulos e cavidades ou qualquer combinação dos três, ou de forma sintomática, queixando-se o doente de tosse, hemoptises ou dor tipo pleurítico<sup>1,6-8</sup>. O envolvimento renal pode ocorrer nas fases iniciais da doença de forma assintomática, manifestando-se essencialmente por microhematúria e cilindrúria, contudo tende a evoluir para glomerulonefrite rapidamente progressiva, sendo um dos principais determinantes do prognóstico<sup>1,6-8</sup>. Foram igualmente descritas formas limitadas de GW, as quais são caracterizadas, na sua maioria, por doença das vias aéreas superiores e/ou inferiores, ou menos frequentemente pelo envolvimento de uma destas e de outro órgão, por exemplo os olhos, mas sempre poupando os rins<sup>1,9</sup>. Embora estas formas limitadas tenham melhor prognóstico e um curso mais indolente, elas podem em qualquer momento evoluir para a forma generalizada. Seja a GW limitada ou generalizada, durante a evolução da doença praticamente qualquer órgão ou sistema pode ser envolvido, determinando maior ou menor morbidade. Uma entidade difícil de distinguir da GW é a poliarterite microscópica (PM)<sup>10</sup>, caracterizada clínica e histopatologicamente por vasculite necrosante dos pequenos vasos, associada a glomerulonefrite necrosante focal e segmentar<sup>10</sup>. Tal como na GW, também na PM são encontrados anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo com um padrão citoplasmático (cANCA)<sup>11</sup>. Savage et al<sup>12</sup> separaram a PM da GW, essencialmente pela ausência de envolvimento pulmonar na primeira, no entanto reconhecem que a distinção das duas entidades pode ser muito difícil. Assim, é lícito perguntar se, na ver-

dade, estas duas entidades não serão expressões algo diferentes do mesmo fenómeno patológico.

Podemos concluir que embora a GW tenha um padrão mais ou menos típico, existe uma grande variabilidade nas suas formas de apresentação e evolução, as quais podem levantar problemas diagnósticos, prognósticos e terapêuticos. Por este motivo, apresentamos um caso clínico representativo da GW, tecendo algumas considerações sobre determinadas particularidades do referido caso.

### **Caso clínico**

Doente do sexo masculino, 45 anos de idade. Saudável até Julho de 93, altura em que iniciou lacrimação, fotofobia e hiperémia conjuntival de agravamento progressivo e resistente à terapêutica tópica (ciclotrópicos e corticosteróides). Negava sintomas acompanhantes. Durante os 3 meses que se seguiram surgiu, de forma progressiva, dor ocular, proptose, mais acentuada à esquerda e exoftalmia. Fez nesta altura tomografia axial computadorizada crânio-encefálica e das órbitas, a qual revelou "massa", com características inflamatórias, envolvendo as paredes temporal e posterior da órbita esquerda e processo inflamatório, menos acentuado e mais difuso, da órbita direita (Fig. 1). Referia ter realizado análises, ditas de rotina, as quais não mostravam alterações. Nomeadamente em meados de Outubro de 93 tinha hemoglobina (Hb) de 16,3 g/dl, hematócrito (Htc) de 46%, leucócitos (Leuc.) de 9100/mm<sup>3</sup> (60% de PMN), velocidade de sedimentação na 1ª hora de 2 mm, ureia de 44 mg/dl, creatinina de 1,0 mg/dl e urina tipo II sem alterações.

Em Outubro de 93 surgiu otorreia purulenta, mas negava otalgia, diminuição da acuidade auditiva ou febre. Realizou nesta altura radiografia dos seios perinasais (3 incidências), a qual não revelou alterações. Apesar da terapêutica (ácido fusídico PO; deflazacort, 24 mg/dia PO e astemisol, 2 mg/dia), o doente manteve otorreia até ao internamento. Em Novembro de 93 houve agravamento acentuado das queixas oculares e aparecimento de febre, mialgias intensas e dores abdominais e lombares. Durante os últimos 4 meses teve um emagrecimento de cerca de 5 Kg. Recorreu nesta altura ao Serviço de urgência do nosso hospital sendo internado.

Tratava-se de um doente em grande sofrimento, febril e com razoável estado geral. Tinha uma pressão arterial de 110/65 mmHg com um pulso radial

de 100 ppm, rítmico, regular e amplo. Destacava-se no exame objectivo hiperémia conjuntival e congestão venosa bilateral, exoftalmia bilateral, mais acentuada à esquerda, e proptose à esquerda. Otorreia purulenta bilateral. Língua despapilada em toda a sua extensão e dolorosa. Na observação cardiopulmonar havia a salientar taquicárdia e murmúrio vesicular sem ruídos adventícios. O abdomen era difusamente doloroso, palpando-se hepatomegália incaracterística cerca de 2 cm abaixo do rebordo costal, na linha médio-clavicular. Murphy renal bilateral. Palpação dolorosa das massas musculares dos membros e ligeiros edemas maleolares. Os exames neurológico e do sistema osteoarticular não apresentavam alterações.

Os antecedentes pessoais eram irrelevantes, nomeadamente negava queixas sugestivas de sinusopatia e rinite.

O exame oftalmológico mostrou acuidade visual conservada (10/10); exoftalmia com 22 mm à direita e 23 mm à esquerda; proptose do olho esquerdo (OE), sem alterações dos movimentos oculares; hiperémia conjuntival e ciliar, com engurgitamento dos vasos conjuntivais, mais acentuada no OE; adelgaçamento da periferia da córnea com infiltrados queráticos peri-límbicos, mais acentuado no OE; globos oculares muito dolorosos à palpação; pressões intra-oculares diminuídas; fundos oculares com engurgitamento e tortuosidade venosa, mais evidente no OE; e retração concêntrica do campo visual periférico no OE. A ecografia ocular não mostrou alterações significativas. Em conclusão, tratava-se de uma esclerite bilateral com uveíte anterior, mais acentuada no OE.

No hemograma havia a salientar Hb de 12,8 g/dl com Htc de 37,9%; leucocitose de 14200 com 80% de PMN e VS de 95 mm. Os parâmetros da coagulação estavam dentro dos valores de referência. Nas análises bioquímicas havia a referir fibrinogénio de 739 mg; ureia de 10,3 mmol/l; creatinina de 216 mmol/l; creatinofosfoquinase (CPK) de 11 U/l; ionograma sérico sem alterações; e proteína C-reativa (PCR) de 35,4 mg (normal < 3). A urina tipo II mostrou densidade urinária de 1020, proteinúria de 1,5 g/l, leucocitúria, piúria, eritrocitúria e cilindúria.

O electrocardiograma não mostrava alterações e a teleradiografia do torax mostrava ligeira acentuação do retículo no terço inferior do campo pulmonar

direito. A ecografia abdominal mostrou ligeira hepatoesplenomegália homogénea, adenomegália na área peripancreática e rins sem alterações, nomeadamente boa diferenciação cortico-medular e dimensões normais ( $\pm 11$  cm de diâmetro bipolar). Visualizou-se também na ecografia pequeno derrame pleural bilateral dos fundos de saco posteriores, que não eram visíveis na teleradiografia do torax.

Ao 5º dia de internamento houve agravamento dos sintomas e sinais que motivaram o internamento, com deterioração progressiva da função renal (ureia de 22,9 mmol/l e creatinina de 651 mmol/l) e acidose metabólica grave (pH de 7,21); mantinha leucocitose e VS elevada, hipoalbuminémia e proteinúria de 24 horas de 0,35g com uma diurese de 300 ml nas 24 horas. Os balanços hídricos eram positivos, com variações entre 500 e 1000 cc/dia. Nesta altura iniciou antibioterapia de largo espectro (cefuroxime e netilmicina) e pulsos de metilprednisolona (1g/dia durante 3 dias), os quais foram seguidos de ciclofosfamida (2mg/Kg/dia, e.v.), além da terapêutica de suporte.

Optou-se nesta altura por realizar biópsia renal (BR), que revelou uma glomerulonefrite necrosante focal e segmentar, com proliferação extra-capilar e formação de crescentes (Fig. 2); a pesquisa de depósitos de imunoglobulinas e de complemento nas lesões glomerulares foi negativa; observou-se ainda nefrite intersticial crónica, de localização preferencial peri-glomerular. Os vasos interessados na biópsia não tinham alterações.



**Fig. 1 - Tomografia axial das órbitas, corte sagital: "massa" com características inflamatórias envolvendo toda a região temporal dos globos oculares, mais evidente à esquerda.**

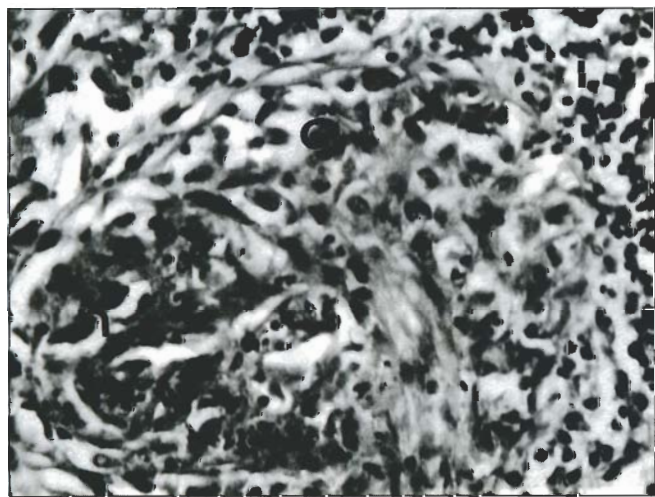
Ao 10º dia de internamento (3º dia de ciclofosfamida) havia melhoria da esclerite/uveíte e da glossite e ausência de otorreia. Contudo começou com tosse e expectoração purulenta e hemoptóica. Mantinha-se febril e apresentava edemas dos membros inferiores, até à raiz da coxa, e sagrados. Na auscultação pulmonar ouviam-se ferveres de estase no terço inferior de ambos os hemitórax e ferveres crepitantes dispersos. A diurese era de 200 ml/dia. Mantinha leucocitose e progressiva deterioração da função renal (creatinina de 950 mmol/l). Tinha anemia ligeira, normocítica e normocrômica (Hb de 10,2 g/dl), e a PCR era de 35,8 mg. Apenas ao 11º dia fez a primeira sessão de hemodiálise. Estava febril (39ºc), polipneico, em anasarca e anúria. Tinha expectoração purulenta e francas hemoptises. No 12º dia (5º dia de ciclofosfamida) havia agravamento do quadro respiratório, com sinais de dificuldade respiratória e hipoxémia grave, a qual melhorou acentuadamente com oxigénioterapia. Na auscultação pulmonar ouviam-se ferveres crepitantes e sub-crepitantes dispersos e o tempo expiratório estava prolongado. A teleradiografia de tórax (Fig. 3) mostrava hipodensidade difusa e heterogênea em toda a extensão de ambos os campos pulmonares, com aspecto algodono-oso, ingurgitamento hilar bilateral e cardiomegália. A creatinina era de 1008 mmol/l. Na sala de diálise o doente fez paragem respiratória, não reagindo às manobras de reanimação.

As hemoculturas e uroculturas foram estéreis. Os anticorpos antinucleares e anti-DNA foram negativos. Os anticorpos anti-neutrófilo com padrão nu-

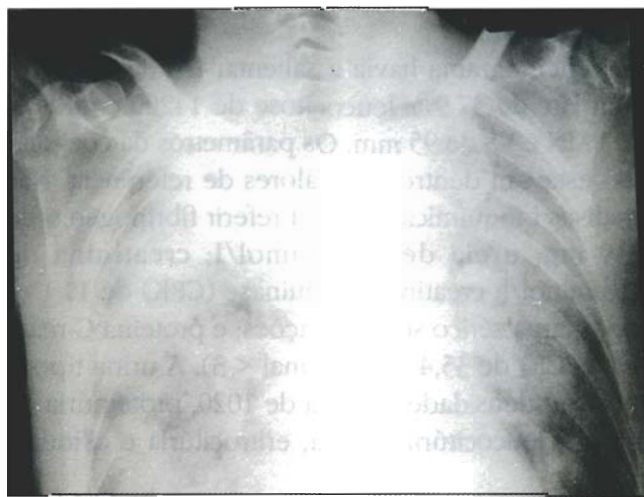
clear (pANCA), cujo resultado só foi conhecido após a morte do doente, foram negativos e os com padrão citoplasmático (cANCA) foram positivos, com um título de 1/38 ( técnica de imunofluorescência).

O exame macroscópico da necrópsia revelou trombose da veia femoral esquerda e dos plexos periprostáticos; embolia dos ramos principais da artéria pulmonar direita; fibrose pulmonar intersticial difusa; congestão e edema pulmonares; pericardite fibrinosa; fígado de estase; esplenomegália com áreas de enfarte; rins pálidos e tumefactos.

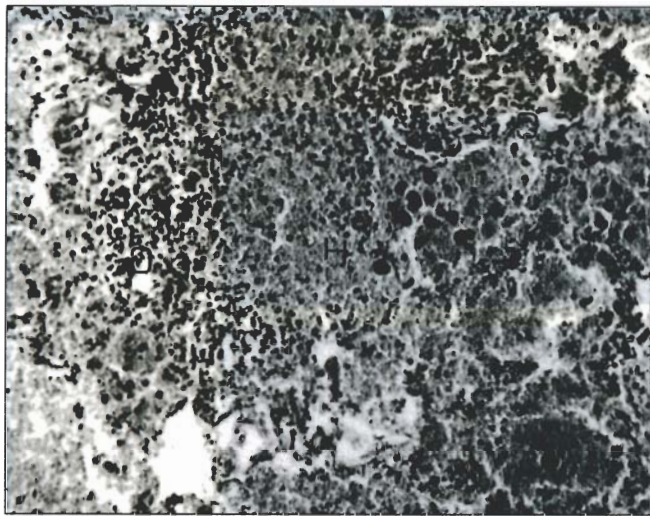
O exame microscópico de fragmentos do rim tinha aspectos sobreponíveis aos observados na biópsia: glomerulonefrite necrosante focal e segmentar, crescêntica, com obliteração do espaço de Bowman e destruição da cápsula, que associado ao infiltrado inflamatório linfo-histiocitário peri-glomerular originava a característica aparência “granulomatosa” glomerular; observava-se ainda alguns glomérulos com trombose dos capilares e outros com esclerose total; os vasos não tinham lesões de vasculite. O pulmão era outro órgão atingido, com vários tipos de lesões: extensos focos de hemorragia intra-alveolar, destruição focal dos septos alveolares com infiltrado inflamatório por granulócitos neutrófilos, em parte necrosados (capilarite)(Fig. 4a); lesões de vasculite que atingiam veias e artérias de médio e pequeno calibre (Fig. 4b), algumas com necrose extensa da parede; granulomas necrosantes onde se observavam focos de necrose, com detritos celulares e neutrófilos, rodeados por células histiocitárias dispostas em paliçada, por vezes com células



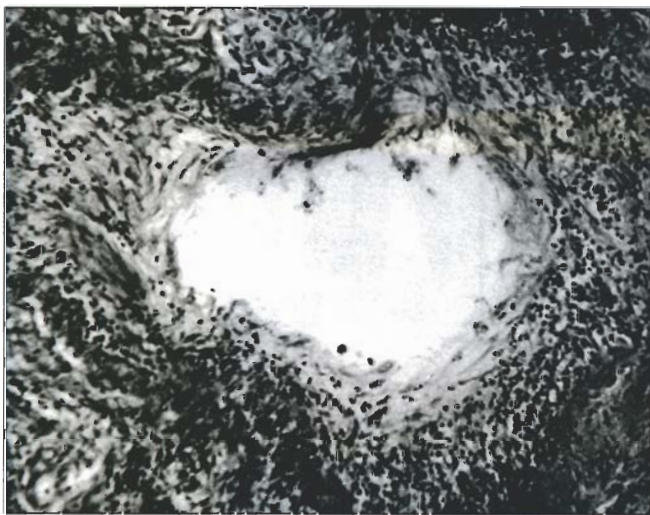
**Fig. 2 - Rim: Glomérulo com necrose segmentar (n), proliferação extracapilar com formação de crescentes (c) e infiltrado inflamatório linfocitário peri-glomerular (i). HE, x 25.**



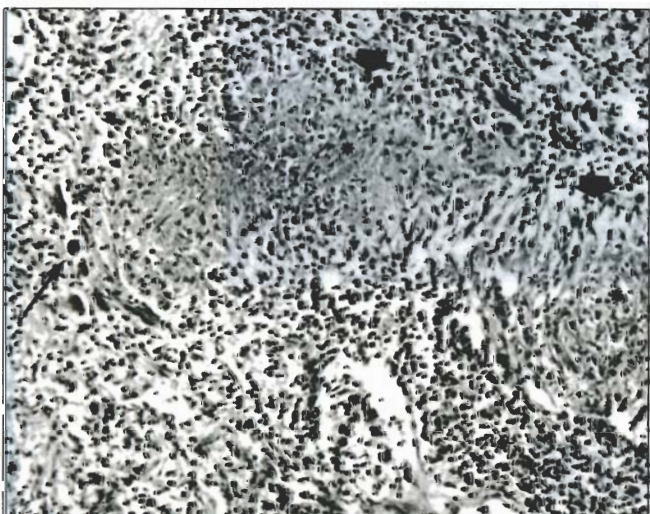
**Fig. 3 - Teleradiografia de torax, incidência antero-posterior, deitado: infiltrado com aspecto “algodonoso” e edema dos campos pulmonares, mais intenso no vértice direito e poupando a base esquerda; cardiomegália.**



A



B



C

**Fig. 4 - Pulmão:** a) Lesões de capilarite (c) e hemorragia intra-alveolar (H); b) Veia com infiltrado inflamatório, predominantemente linfoplasmocitário e histiocitário, com destruição focal da parede; c) Granulomas necrosantes (\*) rodeados de histiócitos em paliçada (seta curta) e células gigantes multinucleadas (seta longa). HE, x 10.

gigantes multinucleadas (Fig. 4c); extensas áreas de necrose do parênquima; fibrose intersticial com infiltrado inflamatório constituído por granulócitos neutrófilos, linfócitos e histiócitos. No baço identificavam-se numerosos vasos com infiltrado inflamatório transmural e necrose fibrinóide da parede (Fig. 5), alguns com trombose; observavam-se ainda extensas áreas de hemorragia e necrose do parênquima. O fígado, embora de arquitetura conservada e sem alterações parenquimatosas apresentava também lesões de vasculite.

## Discussão

A existência de esclerite, uveíte, hematúria microscópica, proteinúria, piúria e cilindrúria, sugestivas de glomerulonefrite, associados a febre, mialgias, VS elevada, leucocitose e PCR muito elevada podem ser manifestações de vasculite, nomeadamente poliarterite nodosa (PAN)<sup>8</sup>. A negatividade dos anticorpos antinucleares e do factor reumatóide, assim como a ausência de factos relevantes na história progressiva, são a favor deste diagnóstico<sup>8</sup>. A existência de exoftalmia, proptose e otorreia são contra este diagnóstico, sendo estas alterações muito sugestivas de outra entidade, nomeadamente a GW<sup>6,7</sup>. Também a inexistência de hipertensão arterial, neste contexto clínico, é contra o diagnóstico de PAN e a favor de GW<sup>8</sup>.

O envolvimento ocular na GW pode dar-se de 2 formas: focal e contígua. A doença focal pode manifestar-se como conjuntivite, episclerite, esclerite, ulcerações corneio-escleróticas, uveíte, vasculite retiniana e neuropatia óptica<sup>13</sup>. Pensa-se que estas alterações se devem essencialmente a vasculite das artérias ciliares anteriores ou posteriores, vasos da retina ou dos vasos do nervo óptico. Também foi demonstrada infiltração inflamatória granulomatosa dos vasos e do próprio tecido ocular<sup>13</sup>. A doença contígua manifesta-se como inflamação da órbita quer por propagação directa da doença dos seios perinasais (SPN) quer por obstrução do ducto nasolacrimal<sup>13</sup>.

Por outro lado, o envolvimento ocular, como manifestação inicial da GW, é pouco frequente, variando nas maiores séries entre 15 e 16%<sup>6,7</sup> para a conjuntivite, uveíte e esclerite e entre 2% e 7% para a proptose<sup>6,7,13</sup>. No entanto durante a evolução da doença mais de 50% dos doentes vão ter qualquer forma de atingimento ocular<sup>6,7</sup>, sendo a proptose,

dentro do contexto clínico adequado, muito sugestiva do diagnóstico de GW.

Assim a existência de esclerite, uveíte, proptose, otorreia e glomerulonefrite aguda tornam o diagnóstico de GW provável. Por outro lado, a inexistência de uma história de sinusite recorrente, rinite ou sintomas nasais, epistaxes, tosse, hemoptises, dispneia e alterações na teleradiografia do torax (infiltrados fixos, lesões nodulares e cavidades), os sintomas mais frequentes da GW<sup>1,3,6-8</sup>, tornavam este diagnóstico menos provável.

Em termos de decisão terapêutica, o diagnóstico preciso da entidade clínica em questão, não era particularmente importante. A gravidade e rapidez de evolução da doença renal tornavam obrigatória uma terapêutica agressiva para preservação do patrimônio renal, senão "life saving". Corticosteróides em altas doses e ciclofosfamida estariam indicadas em qualquer das situações. Por outro lado esta terapêutica não exclui o início precoce de hemodiálise, que no presente caso, por razões que nos foram alheias, apenas se iniciou muito tardiamente. Contudo, em termos prognósticos era importante ter um diagnóstico. De entre os órgãos envolvidos na fase inicial do internamento (olho e rim), optámos por realizar biópsia renal (BR), pois poder-nos-ia dar maior informação prognóstica.

A lesão renal mais frequentemente encontrada na granulomatose de Wegener é a glomerulonefrite necrosante, focal e segmentar, com proliferação extra-capilar e formação de crescentes<sup>14,15</sup>, a qual está associada a maior morbidade (insuficiência renal crónica) e mortalidade<sup>6-8</sup>. Esta entidade pode observar-se numa grande variedade de situações<sup>16</sup>. No entanto, a ausência de depósitos de imunoglobulinas e de complemento nas lesões reduz o espectro a um pequeno número de doenças, como sejam a GW, a PAN, a PM, o síndrome de Churg-Strauss e a glomerulonefrite "idiopática", e dado o contexto clínico, estas duas últimas podiam ser excluídas. As lesões granulomatosas e de vasculite, tão características nos outros órgãos, raramente se observam no rim<sup>3,6,7,14</sup>. Assim, numa série de 158 doentes<sup>6</sup>, nos quais se realizaram 144 biópsias renais, apenas foi encontrada vasculite, não relacionada com os vasos glomerulares, em 8% das BR e vasculite e lesões granulomatosas em 3%, pelo que a BR, só por si, raramente é orientadora do diagnóstico.

Na mesma série<sup>6</sup>, o diagnóstico foi feito em mais de 90% das biópsias pulmonares a céu aberto, em 16-23% das biópsias das vias aéreas superiores e apenas se encontrou vasculite em 7% das biópsias por broncoscopia. A biópsia de órgãos de pequenas dimensões como o olho, devido à pequena quantidade de material de biópsia, apresentam uma baixa sensibilidade.

Se até esta fase pudessem existir dúvidas quanto ao diagnóstico, poderíamos estar em presença de poliarterite microscópica, pois não havia evidência clínica de atingimento pulmonar, o surgimento de expectoração purulenta e hemoptóica e hemoptises com rápida evolução para um síndrome de dificuldade respiratória e respectivos achados anatómopatológicos, vêm tornar óbvio o diagnóstico final de GW.

No pulmão a associação de granulomas necrosantes e vasculite necrosante é característica da GW, embora não patognomónica<sup>7,17,18</sup>. É contudo necessário excluir outras angeítes granulomatosas como o síndrome de Churg-Strauss, a granulomatose broncocêntrica, a granulomatose linfomatóide e a granulomatose sarcóide necrosante, cujas características clínicas e aspectos morfológicos particulares as diferenciam da GW<sup>15,17</sup>. Há ainda que excluir as infecções granulomatosas (provocadas por fungos e tuberculose) que se podem acompanhar de lesões importantes de vasculite e necrose do parênquima pulmonar<sup>15,17</sup>; para além de exames culturais e de colorações especiais para a sua identificação há alguns aspectos morfológicos que as diferenciam, como sejam, o não atingimento das veias e dos

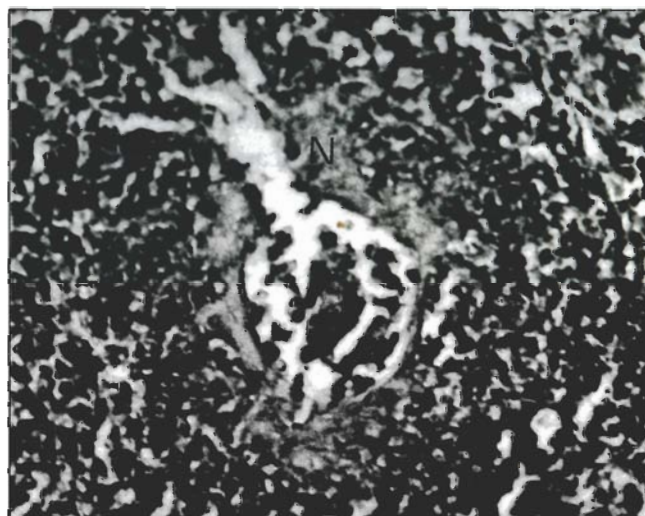


Fig. 5 - Baço: Vaso com necrose fibrinóide (N) e infiltrado inflamatório transmural. HE, x 25.

vasos distantes das lesões granulomatosas e também a ausência de vasculite de tipo necrosante, no caso das infecções. Na GW pode observar-se vasos com infiltração inflamatória da parede em pleno parênquima sem outras alterações, que embora seja raro, é considerado por alguns autores patognomônico desta doença<sup>17</sup>. Outro tipo de lesão que ocorre nesta entidade é a capilarite<sup>18,19</sup>, a qual é responsável pela hemorragia intra-alveolar. As causas mais frequentes de hemorragia pulmonar maciça são: o síndrome de Goodpasture, as doenças do colagêneo, particularmente o lupus eritematoso sistêmico (LES), a hemossiderose pulmonar idiopática e tóxicos<sup>17,18</sup>. A ausência de capilarite no síndrome de Goodpasture e na hemossiderose pulmonar idiopática<sup>20</sup>, a presença de imunocomplexos nas lesões, a ausência de granulomas, as características do envolvimento renal, os dados da clínica e exames analíticos permitem fazer o diagnóstico diferencial entre estas entidades e a GW<sup>18</sup>. A necrose fibrinóide nos vasos pulmonares é pouco habitual<sup>15,21</sup>, contudo é a que ocorre mais frequentemente nos vasos viscerais, como se observou neste caso no baço. O envolvimento esplênico e renal eram assim muito idênticos ao que se poderia observar na PAN, no entanto esta entidade não atinge o território pulmonar<sup>16</sup> e nos raros casos em que há lesão pulmonar só as artérias estão envolvidas e não há granulomas.

A positividade dos anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilo (ANCA) foram um novo argumento a favor da hipótese de GW, embora só conhecidos depois da morte do doente.

Os ANCA foram inicialmente descritos em 1982, no soro de doentes com glomerulonefrite necrosante e vasculite sistêmica<sup>22</sup>. Subsequentemente foram descritos em doentes com várias formas de vasculite incluindo a GW, PAN e glomerulonefrite crescêntica idiopática<sup>11,23,24</sup>. Foram identificados dois padrões de

ANCA usando uma técnica de imunofluorescência de neutrófilos: um padrão citoplasmático (cANCA) e um padrão peri-nuclear (pANCA). O cANCA é específico para uma proteína denominada PR3 (proteínase 3), a qual está presente nos leucócitos e monócitos, tendo uma actividade enzimática proteolítica. O cANCA parece apresentar uma alta especificidade para a GW e PM, dependendo a sua sensibilidade da extensão e actividade da doença. Os seus títulos não têm valor prognóstico, contudo parecem bons marcadores da actividade da doença. Os pANCA têm especificidade para a mieloperoxidase e a sua localização peri-nuclear parece dever-se a um artefacto da técnica de fixação<sup>11,23,24</sup>. Os pANCA foram descritos em numerosas patologias, por exemplo glomerulonefrite idiopática, PAN e outras vasculites, conectivites (LES e artrite reumatóide), doença inflamatória do intestino, cirrose biliar primária, etc.; por este motivo apresentam baixa especificidade como ajuda diagnóstica, embora com alta sensibilidade<sup>11,23,24</sup>.

Em conclusão a GW é uma vasculite necrosante granulomatosa, rara, cujo pico de incidência é na 5ª década de vida, não tendo preferência por qualquer dos sexos, e de etiologia desconhecida. Envolve característica e classicamente as vias aéreas superiores e inferiores e os rins. Contudo, pode envolver qualquer órgão ou sistema, sendo as suas manifestações iniciais polimórficas. Mesmo manifestações raras, de uma doença rara, por serem tão sugestivas, obrigam-nos a pensar no diagnóstico. Porque a evolução natural da doença é extremamente agressiva e de evolução frequentemente fatal, sendo o caso que apresentamos paradigmático desta situação, é urgente o diagnóstico e início de terapêutica adequada, a qual permitirá longas sobrevivências em remissão e muitas vezes com baixa morbidade de uma doença que há não muitos anos atrás era invariavelmente fatal.

## Bibliografia

1. Cassan SM, Coles DT, Harrison Jr EG. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1970; 49: 366-79.
2. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58:533.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arth Rheum* 1990;33:1101-7.
4. Zeek PM. Periarteritis nodosa. A critical review. *Am J Clin Pathol* 1952; 22: 777.
5. Zeek PM. Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angitis. *N Engl J Med* 1953; 248: 764.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 1992; 116: 488-98.
7. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med* 1983; 98:76-85.
8. Hughes GRV. Vasculitis in Connective tissue diseases, Graham R. V. Hughes ed; 4th ed. 1994. Blackwell Scientific Publications, London. p. 215-245.
9. Aberle DR, Gamsu G, Lynch D. Thoracic manifestations of Wegener granulomatosis: diagnosis and course. *Radiology* 1990; 174: 703-9.
10. Cid MC, Fauci AS, Hoffman GS. The vasculitides: classification, diagnosis and pathogenesis. In *Autoimmune connective tissue diseases*; Khamashta MA, Font J, Hughes GRV ed. First edition 1993. Doyma ediciones Barcelona. p. 149-162.
11. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 28-36.
12. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-83.
13. Stavrou P, Deutsch J, Rene C et al. Ocular manifestations of classical and limited Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1993; 86: 719-25.
14. McCluskey RT, Fienberg R. Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses, and connective tissue diseases. *Hum Pathol* 1983; 14: 305-15.
15. Liberman K, Churg A. Wegener's granulomatosis in Sistemic vasculitides. Churg A, Churg J, Hunder GG editors. First ed. 1991. Igaku-Shoin, Tokyo. p. 79-99.
16. Rasen S, Falk RJ, Jennette JC. Poliarteritis nodosa, including microscopic form and renal vasculitis. in *Sistemic vasculitides*, Churg A, Churg J, Hunder GG editors. First ed. 1991. Igaku-Shoin, Tokyo. p. 57-77.
17. Angeitis and granulomatosis in Surgical Pathology of non neoplastic lung disease; Katzenstein and Askin ed. Second ed. 1990. W. B. Saunders Company, Philadelphia. p. 252
18. Myers JL, Katzenstein ALA. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 895-98
19. Mark EJ, Matsubara O, Tan-liu NS et al. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1065-71.
20. Travis WD, Carpenter HA, Lie JT. Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 702-8.
21. Yoshikawa Y, Watanabe T. Pulmonary lesions in Wegener's granulomatosis: a clinicopathological study of 22 autopsy cases. *Hum Pathol* 1986; 17: 401-10.
22. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982; 285: 606.
23. Nolle B, Specks U, Ludemann J et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Int Med* 1989; 111: 28- 40.
24. Kallenberg CGM, Mulder AHL, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93: 675-82.

***Agradecimento: Os autores agradecem à Dr<sup>a</sup> Antonieta Gonzalez e Dr. João Sequeira as críticas e sugestões durante a elaboração e revisão do manuscrito.***