



### Apresentação e Evolução Atípicas da Granulomatose de Wegener: Relato de Caso

*Atypical Presentation and Evolution of Wegener's Granulomatosis: Case Report*

Aline dos Santos<sup>1</sup>  
Ana Caroline Balducci  
Scaff<sup>1</sup>  
Luciene Azevedo Moraes<sup>2</sup>  
Pablo Girardelli  
Mendonça Mesquita<sup>3</sup>

1. Acadêmica do 6º ano de Medicina,  
Faculdade de Medicina de Itajubá  
(FMI/ MG).

2. Médica, Especialista em Nefrologia.  
Professora Assistente da Disciplina de  
Nefrologia da Faculdade de Medicina de  
Itajubá

3. Mestre em Nefrologia, Professor  
Adjunto da Disciplina de Nefrologia e  
Responsável Técnico Setor Hemodiálise da  
Faculdade de Medicina de Itajubá  
(FMI/ MG).

Instituição onde o trabalho foi realizado:  
Hospital Escola da Faculdade de Medicina de  
Itajubá.

Recebido em: agosto de 2015

Aceito em: setembro de 2015

#### Correspondência.

Luciene Azevedo Moraes  
Avenida Reno Junior, 368. São Vicente.  
CEP: 37502-138 - Itajubá - MG.  
Tel.: (35) 3629-8700.  
Email: lucieneam@yahoo.com.br

#### RESUMO

**Introdução:** A Granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite rara e idiopática associada à presença do anticorpo Anticítotoplasma de Neutrófilo (ANCA) que acomete, preferencialmente, os pequenos vasos. As manifestações clínicas são diversas, ocorrendo em mais de 90% dos casos, sintomas do trato respiratório. O comprometimento renal é tardio e preditor de mau prognóstico. Sua morbidade a médio e longo prazo inclui insuficiência renal crônica. A probabilidade de sucesso de manutenção da função renal depende da concentração sérica de creatinina ao início do tratamento, o que indica a importância do diagnóstico e terapêutica adequada precoces. **Casuística:** Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 61 anos, portadora de GW com comprometimento renal avançado à apresentação não precedido por sintomas pulmonares esperados. O tratamento imunossupressor associado a plasmáfereze permitiu a melhora da função renal da paciente poupando-a de tornar-se dialítica- dependente. **Discussão:** A paciente iniciou a doença através de insuficiência renal assintomática, com valores de função renal compatíveis com o estágio mais avançado de doença renal crônica, ultrassonografia dos rins sem alterações compatíveis e sem os sintomas respiratórios esperados. Segundo a literatura, a combinação de imunossupressores e plasmáfereze associa-se à recuperação renal em três meses com sobrevivência sem necessidade de diálise por 12 meses, no caso relatado, obteve-se tal resultado em 22 dias sem a necessidade de diálise após um ano. **Conclusão:** Devido ao diagnóstico precoce, o tratamento adequado foi instalado rapidamente proporcionando à paciente um aumento da expectativa e da qualidade de vida, evitando dependência de terapia renal substitutiva. **Palavras-Chave:** Granulomatose de Wegener, Plasmáfereze, Doença renal crônica.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The Wegener's Granulomatosis (WG) is a rare and idiopathic vasculitis associated with the presence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) that affects, preferentially, the small vessels. The clinical manifestations are diverse, occurring in over 90% of cases, symptoms in the respiratory tract. Kidney damage is a late and bad prognostic predictor. Morbidity in the medium and long term includes chronic renal failure. The probability of renal function maintenance success depends on serum creatinine concentration at the beginning of treatment that indicates the importance of early diagnosis and deployment of an appropriate therapy. **Case Report:** We present a case of a 61-year-old female patient, carrier of GW with advanced renal impairment presentation, not preceded by expected pulmonary symptoms. The immunosuppressive treatment associated with plasmapheresis allowed the improvement of the patient's renal function, saving her from becoming dialysis-dependent. **Discussion:** The patient developed the disease through asymptomatic renal failure, renal function with values that are compatible with the most advanced stage of chronic kidney disease, ultrasound of the kidneys without compatible changes and without the expected respiratory symptoms. According to the literature, the combination of immunosuppressive drugs and plasmapheresis is associated with renal recovery in three months with survival without dialysis for 12 months. In this case, a result was obtained in 22 days without the need for dialysis after one year. **Conclusion:** Due to the early diagnosis, appropriate treatment was quickly installed giving the patient increased life expectancy and quality, preventing dependence on renal replacement therapy.

**Keywords:** Wegener's granulomatosis, Plasmapheresis, Chronic renal failure.

## INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW), também conhecida como granulomatose com poliangeite, é uma doença pertencente à classe das vasculites, geralmente sistêmica, de etiologia desconhecida e caráter autoimune, que acomete preferencialmente os pequenos vasos. Rara, tem prevalência em torno de 3:100.000 habitantes com altas taxas de morbidade e mortalidade.<sup>1-3</sup> Seu pico de incidência dá-se por volta dos 50-60 anos de vida, apresentando discreto predomínio no sexo masculino.<sup>4,5</sup>

Vasculite pode ser definido como processo inflamatório vascular imunologicamente mediado, determinando dano funcional e estrutural na parede dos vasos. Frequentemente, a luz dessas estruturas encontra-se comprometida, resultando em alterações isquêmicas dos tecidos vizinhos. A gravidade da manifestação clínica depende do tamanho, local e extensão do comprometimento do leito vascular.<sup>6-8</sup>

Há diversas formas de expressão, que vão desde um processo inflamatório local autolimitado, até uma forma de acometimento difuso e extremamente grave. Vasos sanguíneos de qualquer tamanho, localização ou tipo podem estar envolvidos, incluindo artérias de grande, médio ou pequeno calibres, arteríolas, capilares, vênulas e veias.

As vasculites podem constituir processos primários ou ser secundárias a uma doença subjacente, sendo a patogênese desconhecida na maioria. Os mecanismos imunológicos são os mais prevalentes, mesmo que frequentemente não esteja estabelecido como eles são deflagrados e perpetuados. Portanto, a deposição de imunocomplexos circulantes, com subsequente lesão vascular, tem despontado como evento principal em grande parte das vasculites.<sup>7</sup>

Algumas formas de classificação foram desenvolvidas e, a aceita utiliza o tamanho dos vasos predominantemente acometidos (pequenos, médios ou grandes); a associação com algum agente etiológico ou doença (primária ou secundária); os aspectos clínicos e histopatológicos; os tipos de tecidos afetados e finalmente, a associação com o marcador anticorpo Anticítosplasma de Neutrófilo (ANCA).<sup>8,9</sup>

No início da década de 80, o

ANCA foi descrito pela primeira vez com o relato da presença de IgG contra componentes do citoplasma de polimorfonucleares neutrófilos no soro de oito pacientes que apresentavam quadro clínico de glomerulonefrite necrotizante segmentar pauci-imune associada a manifestações sistêmicas. Esta descoberta marcou o início do estudo do ANCA nas vasculites e, certamente, representou um dos maiores avanços no diagnóstico e estudo destas patologias.<sup>10</sup>

A detecção de ANCA foi considerada específica para a GW ou a poliarterite microscópica. No entanto, posteriormente, o ANCA foi demonstrado em associação com número crescente de situações clínicas, tais como poliarterite nodosa, arterite de células gigantes, vasculite de Churg-Strauss, certas formas de glomerulonefrite necrotizante rapidamente progressiva (GNRP), bem como doenças fora do espectro clínico das vasculites. Essas divergências foram parcialmente esclarecidas com a constatação da existência de pelo menos dois padrões de Imunofluorescência (IF) distintos: o padrão clássico (c-ANCA) e o padrão perinuclear (p-ANCA). Enquanto o c-ANCA parece ser específico para GW, o p-ANCA pode ser observado em grande variedade de situações clínicas. Nos portadores de vasculite, observou-se que p-ANCA ocorre mais frequentemente em pacientes com doença limitada aos rins ou nos casos de poliarterite microscópica.<sup>10</sup>

Além de sua aplicabilidade no diagnóstico das vasculites, tem-se observado que os títulos de ANCA acompanham a atividade de doença. Já está estabelecido que eles não se alteram com a presença de infecção intercorrente e que a IF tende a se negatizar na doença em remissão. Estudos prospectivos demonstram que um aumento nos níveis séricos de ANCA geralmente precede recidivas da doença. No entanto, este não é um achado universal. Existem casos nos quais a recidiva ocorre sem um prévio aumento de ANCA e casos raros nos quais os títulos não caem após remissão da doença, muito embora estes pacientes tendam a pior prognóstico renal ao longo dos anos.<sup>10</sup>

A GW teve, em 1931, seu primeiro caso descrito. Entre 1936 e 1939 foram publicados outros três casos da doença, sendo então reconhecida como uma forma de vasculite. É uma vasculite necrotizante e idiopática, ANCA associada, que acomete preferencialmente os

pequenos vasos, podendo, ocasionalmente, comprometer artérias de grande calibre.<sup>2</sup> Rara, em 1970 apresentava incidência anual entre 0,4 e 4 casos por milhão de habitantes.<sup>3</sup> Com a melhora do conhecimento sobre a doença e descoberta dos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), a prevalência apresenta-se em torno de 3:100.000 habitantes.<sup>2</sup> Seu pico de incidência dá-se por volta dos 50- 60 anos de vida e apresenta discreto predomínio no sexo masculino sobre o feminino (1,5: 1).<sup>4,5</sup> A sobrevida média dos casos não tratados é de cinco meses, com 82% dos pacientes evoluindo letalmente em um ano e mais de 90% em dois anos.<sup>2</sup>

Em sua forma clássica, há dano sistêmico envolvendo o trato respiratório superior e inferior, seguido por falência renal devido à glomerulonefrite necrotizante e costuma ser fatal se não tratada. Já a forma atípica, ou também chamada localizada, costuma poupar os rins.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas da GW são diversas, sendo os sintomas do trato respiratório superior os mais frequentes, ocorrendo em mais de 90% dos casos. O comprometimento pulmonar se faz com a presença de infiltrados cavitários múltiplos, bilaterais e nodulares, que se traduzem clinicamente por tosse, hemoptise, dispneia e desconforto torácico, presente em 70% a 90% dos pacientes.<sup>2,4,11</sup>

Cerca de 90% das queixas envolvem o nariz e seios paranasais, como obstrução nasal crônica com rinorreia mucopurulenta, ulceração e edema mucoso nasal, parosmia, epistaxes e cefaleias. Pode ocorrer ainda a destruição da cartilagem nasal, em uma pequena porcentagem dos casos, a qual dá-se o nome de “nariz em sela”.<sup>4</sup>

A proporção de pacientes com envolvimento do rim na apresentação da doença varia, segundo estudos, de 20% a 80% dos casos e eleva-se, no decorrer da patologia, chegando a 80-94%. O comprometimento renal é o responsável pela maioria das mortes em pacientes com GW podendo cursar com glomerulonefrite focal e segmentar branda com proteinúria e hematúria ou evoluir para glomerulonefrite crescente rapidamente progressiva. Se não tratada adequadamente, pode ocorrer evolução para um quadro de insuficiência renal.<sup>3,4</sup>

Sinais e sintomas inespecíficos

abrangem: febre, suores noturnos, anorexia, perda de peso, fraqueza, inflamação oftálmica, congestão nasal e *rash* cutâneo.<sup>12</sup>

As manifestações musculoesqueléticas se caracterizam por artrite não erosiva, poliartalgias e mialgias, estando presentes em 60% a 80% dos casos. Já os sintomas cutâneos são encontrados em 20% dos casos como manifestação inicial e ao redor de 50% durante o desenvolvimento patológico, aparecendo em forma de púrpura palpável, vesículas, pápulas, crostas, úlceras e nódulos subcutâneos.<sup>11</sup>

Em menor frequência pode-se ainda notar: acometimento cardíaco (15%) na forma de pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca e vasculite coronariana; comprometimento intestinal (4-10%) com dor abdominal, diarreia, hemorragia e perfuração intestinal, alterações neurológicas, vistas em menos de 5% na apresentação dos casos e de 22-54% durante sua evolução, havendo possibilidade de se encontrar infartos cerebrais, hemorragia, crise convulsiva, cerebrite, meningite crônica, diabetes insipidus e cefaleia crônica.

A incidência de TVP em pacientes com GW é estimada em 7% ao ano.<sup>11, 13</sup> Segundo a American College of Rheumatology (ACR), (Leavitt et al)<sup>14</sup> é recomendado o preenchimento de ao menos dois dos critérios diagnósticos para GW, publicados em 1990, facilitando a distinção de portadores da doença dos pacientes acometidos pelas outras vasculites sistêmicas, apresentado sensibilidade igual a 82% e especificidade de 92% (Quadro 1).<sup>11,14</sup>

Exames laboratoriais podem evidenciar achados inespecíficos como anemia, trombocitose e leucocitose em 30% a 40% dos pacientes, além de hipergamaglobulinemia em 50%. Os níveis de complemento são normais e a velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa encontram-se aumentados durante a atividade da GW. O exame de urina I pode apresentar sedimento urinário ativo (leucocitúria, ou cilindros leucocitários, eritrócitos, principalmente dismórficos, ou cilindros hemáticos ou granuloses).<sup>11</sup>

O ANCA de padrão citoplasmático tem utilidade diagnóstica inicial e no monitoramento da resposta terapêutica. Seus níveis encontram-se elevados em 90-95% na GW generalizada. Já na forma localizada está presente em 40-70% dos casos. As variações nos níveis de ANCA-c geralmente se correlacionam com a atividade da

doença.<sup>11</sup>

Radiografia e tomografia computadorizada dos seios paranasais podem corroborar com o diagnóstico de sinusite. Nas radiografias de tórax são observados nódulos

únicos ou múltiplos nos lóbulos inferiores e cavitações. Tais alterações radiológicas são consideradas nos critérios de classificação da American College of Rheumatology (Quadro 1).<sup>11,14</sup>

**Quadro 1-** Critérios de classificação para a granulomatose de Wegener (ACR 1990)

Inflamação oral ou nasal	Úlceras dolorosas ou não dolorosas; Descarga nasal purulenta ou sanguinolenta
Alterações na radiografia de tórax	Radiografia de tórax com nódulos, infiltrados ou cavidades
Anormalidades urinárias	Hematúria (eritrócitos >5); Cilindros hemáticos
Biópsia com infiltrado granulomatose	Mudanças histológicas com infiltrado granulomatoso na parede de uma artéria ou em área perivascular ou extravascular (artéria ou arteríola)

Fonte: Vera-Lastra O, et al Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapêutico. Gac Méd Mex. 2009;146(2):121-9.<sup>12</sup>

O padrão ouro para o diagnóstico da GW é a demonstração da vasculite granulomatosa necrotizante no exame anatomopatológico proveniente de biópsia do tecido acometido. Nos pulmões pode ser encontrada necrose geográfica (zonas grandes e irregulares que substituem o parênquima). Pode-se observar neutrófilos necróticos e outras células inflamatórias, sendo que entre o processo inflamatório é possível observar histiócitos dispostos em paliçada na periferia da zona de necrose. A vasculite nas artérias e veias pode ser granulomatosa, linfocítica ou histiocítica. No tecido renal, as lesões agudas variam desde uma glomerulonefrite focal e segmentada com necrose fibrinóide e crescentes até uma glomerulonefrite difusa necrotizante com crescentes que afeta todos os glomérulos.<sup>2,11</sup>

O tratamento da GW é baseado em terapia imunossupressora e divide-se em duas etapas: indução, com a finalidade de controlar a atividade da doença, e manutenção, que visa manter a remissão da patologia e diminuir os efeitos adversos associados aos imunossupressores. Coadjuvante a tais fármacos, a plasmaferese tem sido usada no

tratamento das vasculites ANCA positivas, principalmente em pacientes com GW que cursa com GNRP ou hemorragia pulmonar.<sup>11</sup>

Para o tratamento inicial das glomerulonefrites pauci-imune focais e segmentares necrotizantes são recomendados, hoje, ciclofosfamida e corticosteroides. Drogas, como o Rituximab, associadas aos corticosteroides também podem ser utilizadas como uma alternativa inicial para tratamento de pacientes sem doença grave ou nos quais a ciclofosfamida é contraindicada. Ainda é recomendada a adição de plasmaferese para pacientes que necessitam de diálise ou com níveis séricos de creatinina que se elevem rapidamente.<sup>15</sup>

Terapia de manutenção é recomendada para pacientes que atingiram remissão da doença. Sugere-se continuar com ela por pelo menos 18 meses em pacientes que permanecem em remissão completa. Naqueles dependentes de diálise, sem manifestações extra-renais da doença, nenhuma terapia de manutenção é recomendada. As principais drogas utilizadas são: azatioprina, 1-2 mg / kg / dia por via oral (VO), e micofenolato de mofetila, até 1g duas vezes por dia VO nos pacientes alérgicos ou

intolerantes a azatioprina.<sup>15</sup>

O prognóstico da GW melhorou drasticamente ao longo das últimas décadas, contudo a doença continua sendo responsável por um alto índice de morbidade e mortalidade. Nos anos 50, a média de sobrevida dos pacientes era de cinco meses, com mortalidade de 80% em um ano, sendo universalmente fatal, em geral, poucos meses após o início da doença renal. A introdução de uma terapia agressiva com glicocorticóides somados à ciclofosfamida proporcionou uma melhora nessas taxas. Com tratamento adequado, a média de vida passa para oito anos e meio, e a sobrevida em 10 anos é estimada em 40% caso haja envolvimento renal e em 60- 70% se não houver tal comprometimento.<sup>2,3</sup>

Será relatado no presente estudo um caso de GW cuja apresentação sugeria um comprometimento renal avançado não precedido pelo típico quadro pulmonar inicial, combinação pouco descrita na literatura médica.

## CASUÍSTICA

Trabalho aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Itajubá –MG em 19 de novembro de 2014, com registro na Plataforma Brasil, sob o nº de parecer 877.972.

Este relato foi feito baseado na análise dos dados coletados no Hospital Escola de Itajubá (HE) através do prontuário da paciente e dos exames realizados durante o período de sua internação.

Paciente do sexo feminino, 61 anos, casada, natural e procedente de Itajubá, aposentada, católica. Previamente hígida esteve em consulta com cirurgião vascular devido a

dores intensas em membro inferior esquerdo. Foi diagnosticada com Trombose Venosa Profunda (TVP) após realização de ultrassom com Doppler venoso de membros inferiores. Os exames laboratoriais mostraram alterações consideráveis das provas renais sendo então encaminhada ao serviço de nefrologia para investigação.

Em consulta com nefrologista, relatou inapetência há 15 dias e dor em membro inferior esquerdo há 6 dias. Negou outras queixas. Referiu presença de “urina espumosa” a qual não soube relatar a duração. Negou diabetes, hipertensão arterial e uso contínuo de anti-inflamatórios. Ao exame físico, a paciente apresentava-se em bom estado geral, eupneica, descorada, ausculta cardíaca com bulhas normofonéticas, dois tempos, sem sopro e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular presente, difusamente distribuído, sem ruídos adventícios. Ausência de púrpuras, petéquias, tosse ou dispnéia. Foi levantada hipótese diagnóstica de Doença Renal Crônica (DRC) de causa ainda indeterminada, tendo sido a paciente internada para investigação laboratorial e realização de exames de imagem.

Os exames solicitados na internação (Tabela 1 e 2) revelaram anemia microcítica e hipocrômica com anisocitose, discreta elevação do ácido úrico, elevação importante dos níveis séricos de ureia e creatinina, acompanhada de diminuição significativa da estimativa do ritmo de filtração glomerular (RFG). Exame de urina I e bacterioscopia ao gram (Tabela 3) revelaram proteinúria, hemoglobinúria, leucocitúria e hematúria acompanhadas da presença de frequentes polimorfonucleares e raros cocos gram +. Optado por iniciar Ciprofloxacino e continuar investigação.

Tabela 1 - Hemograma da internação

	<b>VALOR</b>	<b>VALOR DE REFERÊNCIA</b>
<b>Hemácias</b>	2,99 mih/mm <sup>3</sup>	4,0 a 5,40
<b>Hemoglobina</b>	7,4g/dl	11,3 a 16,3
<b>Hematócrito</b>	22,4%	35 a 49
<b>VGM</b>	74,9u <sup>3</sup>	80 a 98
<b>HGM</b>	24,7pg	27,31
<b>CHGM</b>	33%	32 a 36
<b>RDW</b>	16,9%	11 a 14,6
<b>Plaquetas</b>	400.000	150.000 a 400.000
<b>Volume plaquetário médio</b>	6,5fL	6,5 a 10,5
<b>Leucócitos</b>	8.200	4.000 a 10.000
<b>Blastos</b>	0,0	0
<b>Promielócitos</b>	0,0	0
<b>Mielócitos</b>	0,0	0
<b>Metamielócitos</b>	0,0	0
<b>Bastonetes</b>	1148	0 a 500
<b>Segmentados</b>	5.806	1.400 a 7.000
<b>Eosinófilos</b>	82	40 a 600
<b>Basófilos</b>	33	0 a 100
<b>Linfócitos</b>	574	720 a 4.800
<b>Linfócitos atípicos</b>	0	0
<b>Monócitos</b>	558	120 a 900

Tabela 2 - Exames laboratoriais da internação

	<b>VALOR</b>	<b>VALOR DE REFERÊNCIA</b>
<b>Acido Úrico</b>	6,4mg/dl	1,6 a 6
<b>Sódio</b>	131	132 a 148
<b>Potásio</b>	4,9	3,5 a 5,5
<b>Uréia</b>	122,0	10 a 50
<b>Creatinina</b>	5,83	0,4 a 1,4
<b>Ritmo de filtração Glomerular</b>	8,6	60 +/- 10ml
<b>CPK</b>	42,0U/L	Até 165
<b>Sat transferrina</b>	19,5%	20 a 50
<b>Transferrina</b>	288,0	250 a 410
<b>Proteínas totais</b>	6,6g/dl	6 a 8
<b>Albumina</b>	3,6g/dl	3,5 a 5
<b>Globulina</b>	3g/dl	2,5 a 3,5
<b>Reação A/G</b>	1,20	1 a 2

**Tabela 3** - Exame de urina da internação

	<b>VALOR</b>	<b>VALOR DE REFERÊNCIA</b>
<b>Cor</b>	Amarelo citrino	Não se aplica
<b>Aspecto</b>	Ligeiramente turvo	Límpido
<b>pH</b>	5,0	4,5 a 8,5
<b>Densidade</b>	1.011	1.005 a 1030
<b>Proteínas</b>	150	Ausente
<b>Glicose</b>	Ausente	Ausente
<b>Acetona</b>	Ausente	Ausente
<b>Bilirrubina</b>	Ausente	Ausente
<b>Urobilinogênio</b>	Normal	Normal
<b>Nitrito</b>	Ausente	Ausente
<b>Leucócito Esterase</b>	25	Até 10/uL
<b>Hemoglobina</b>	250	Até 5/UI
<b>SEDIMENTOSCOPIA</b>		
<b>Celulas epiteliais</b>	Frequentes	Não se aplica
<b>Leucócitos</b>	91.5	Até 20,0/uL
<b>Hemácias</b>	1145.30	Até 10,0/uL
<b>Filamentos de Muco</b>	Ausente	Não se aplica
<b>Cristais</b>	Ausente	Ausentes
<b>BACTERIOSCOPIA AO GRAM</b>		
Frequentes polimorfonucleares e raros cocos gram positivos		

No segundo dia de internação (DIH), foi realizada ultrassonografia (US) de rins e via urinárias que revelou: rins com dimensões e contornos preservados apresentando aumento da ecogenicidade do parênquima, com acentuação da diferenciação cortico-medular, ambos medindo 11cm de diâmetros longitudinais, medindo o direito 1,4cm de espessura do parênquima e o esquerdo 1,6cm, além de uma bexiga sem alterações (Figuras 1 e 2). Foram solicitados um novo hemograma

(Tabela 4) e também dosagem de imunoglobulinas, complementos, colesterol total e frações, triglicérides, sorologias para hepatites e HIV, FAN, anticoagulante lúpico, anticorpo anti membrana basal (Tabelas 5), que mostraram-se dentro dos padrões da normalidade, e demais exames de sangue, que mantêm o mesmo padrão inicial. Foi, então, prescrita dieta com 2g de sal, pobre em fósforo, potássio, bicarbonato de sódio e hidróxido de ferro e medicações sintomáticas.



Figura 1 - US de rim direito medindo 11 cm, 1,4 cm de parênquima, com boa diferenciação cortico-medular



Figura 2 - US de rim esquerdo medindo 11 cm, 1,6 cm de parênquima, com boa diferenciação cortico-medular.

Tabela 4 - Hemograma realizado no 2º DIH

	VALOR	VALOR DE REFERÊNCIA
<b>Hemácias</b>	3,31mih/mm <sup>3</sup>	4,0 a 5,40
<b>Hemoglobina</b>	8,2g/dl	11,3 a 16,3
<b>Hematócrito</b>	24,9%	35 a 49
<b>VGM</b>	75,2u <sup>3</sup>	80 a 98
<b>HGM</b>	24,8pg	27,31
<b>CHGM</b>	32,9%	32 a 36
<b>Plaquetas</b>	315.000	150.000 a 400.000
<b>Leucócitos</b>	8.100	4.000 a 10.000
<b>Blastos</b>	0,0	0
<b>Promielócitos</b>	0,0	0
<b>Mielócitos</b>	0,0	0
<b>Metamielócitos</b>	0,0	0
<b>Bastonetes</b>	810	0 a 500
<b>Segmentados</b>	5.832	1.400 a 7.000
<b>Eosinófilos</b>	162	40 a 600
<b>Basófilos</b>	0	0 a 100
<b>Linfócitos</b>	729	720 a 4.800
<b>Linfócitos atípicos</b>	0	0
<b>Monócitos</b>	567	120 a 900

Tabela 5 - Exames laboratoriais realizados no 2º DIH

	VALORES	VALOR DE REFERÊNCIA
<b>IgM</b>	113mg/dl	46 a 304
<b>IgA</b>	161mg/dL	82 a 453 mg/dL
<b>IgG</b>	1170 mg/dL	751 a 1560 mg/dL
<b>IgE</b>	242 KU/dL	Até 140KU/L
<b>C3</b>	102, 0 mg/dl	79-152
<b>C4</b>	27,4	16 a 38
<b>Ferritina</b>	87,7	11 a 306,8
<b>Índice de saturação da</b>	20,0%	20-50%
<b>Ferro sérico</b>	42ug/dl	50 a 170
<b>Transferrina</b>	210ug/dl	250 a 410
<b>Uréia</b>	131,0	10 a 50
<b>Creatinina</b>	5,91	0,4 a 1,4
<b>Sódio</b>	135	132 a 148
<b>Potássio</b>	4,5	3,5 a 5,5
<b>Colesterol total</b>	129mg	<200=ótimo
<b>Colesterol HDL</b>	28,0mg/dl	>60=Ótimo
<b>Colesterol LDL</b>	79,4mg/dl	<100= Ótimo
<b>Colesterol VLDL</b>	21,6mg/dL	Até 40,0
<b>Trglicerides</b>	108mg/dL	<150=Ótimo
<b>Anticoagulante lúpico</b>	Ausente	Ausente
<b>FAN</b>	Negativo	Negativo
<b>Anti Hbs</b>	2,0 U/L	Negativo: < 10,0U/L
<b>HIV 1 e 2</b>	Não reagente	Não reagent
<b>Anti HCV</b>	0,03	Não reagente: índice <0,9
<b>HbsAg</b>	Negativo	Negativo

Manteve-se o quadro até o 4º DIH quando a paciente se mostrou subfebril e referia dor lombar à esquerda. Ao exame físico apresentava-se descorada +/-++++. Urocultura (solicitada no 1º dia de internação) demonstrou *Staphylococcus aureus*. Foram solicitados novos exames laboratoriais, iniciada pulsoterapia com Solumedrol (uma vez que houve queda da proteína C reativa) e substituída

antibioticoterapia por cefazolina após avaliação do médico infectologista do hospital.

A pulsoterapia teve duração de três dias. No 5º DIH (Tabelas 6 e 7) foram solicitados exames laboratoriais, realizada 1ª sessão de hemodiálise e, posteriormente, a biópsia renal. No 6º DIH, a paciente passa a receber prednisona 1 mg/kg/dia.

Tabela 6 - Exames laboratoriais realizados no 5º DIH

	VALOR	VALOR DE REFERÊNCIA
<b>Uréia</b>	232	10 a 50
<b>Creatinina</b>	9,42	0,4 a 1,4
<b>Ritmo de filtração</b>	5,1	60 +/- 10
<b>Sódio</b>	129	132 a 148
<b>Potássio</b>	4,6	3,5 a 5,5
<b>Proteína C reativa</b>	3,30	Inferior a 0,5
<b>TAP</b>	61,9	70 a 100%
<b>INR</b>	1,36	
<b>TTPA</b>	44,9	30 a 45 segundos
<b>Relação P/C 1,47</b>	1,47	Até 1,5

Tabela 7 - Hemograma realizado no 5º DIH

	VALOR	VALOR DE REFERÊNCIA		VALOR	VALOR DE REFERÊNCIA
<b>Hemácias</b>	2,90	4,0 a 5,40	<b>Promielócitos</b>	0,0	0
<b>Hemoglobina</b>	7,2g/dl	11,3 a 16,3	<b>Mielócitos</b>	0,0	0
<b>Hematócrito</b>	21,5%	35 a 49	<b>Metamielócitos</b>	0,0	0
<b>VGM</b>	74,1	80 a 98	<b>Bastonetes</b>	2988	0 a 500
<b>HGM</b>	24,8	27,31	<b>Segmentados</b>	12.566	1.400 a 7.000
<b>CHGM</b>	33,5	32 a 36	<b>Eosinófilos</b>	0	40 a 600
<b>RDW</b>	17,9%	11 a 14,6	<b>Basófilos</b>	0	0 a 100
<b>Plaquetas</b>	463.000	150.000 a	<b>Linfócitos</b>	647	720 a 4.800
<b>Volume</b>	5,9fL	6,5 a 10,5	<b>Linfócitos</b>	0	0
<b>Leucócitos</b>	16.600	4.000 a 10.000	<b>Monócitos</b>	398	120 a 900
<b>Blastos</b>	0,0	0			

No 8º DIH, o resultado da biópsia renal demonstrou: parênquima renal representado pela cortical e medular com onze glomérulos. Dez glomérulos exibiam crescentes volumosas

e circunferenciais, sendo nove delas de natureza celular e uma fibroblástica. As alças capilares revelavam rupturas frequentes, com extravasamento de fibrina. Os glomérulos

restantes tinham estrutura preservada. O interstício estava difusamente dissociado por edema em meio ao qual havia infiltrado linfocitário entremeado por neutrófilos. Os túbulos apresentavam descamação parcial do epitélio. Havia focos de ruptura da membrana basal tubular e uma artéria interlobular

mostrava fibrose intimal. Havia ainda arteriolesclerose hialina. Os achados clínicos da biópsia somados à imunofluorescência do tecido (Quadro 2), além dos demais dados informados, foram consistentes com glomerulonefrite crescêntica pauci-imune. (Figuras 3 e 4).

Quadro 2 - Resultado da imunofluorescência do tecido renal biopsiado

Antígeno	Resultado
IgA	(-)
IgG	(-)
IgM	(-)
Complemento C3	Depósitos mesangiais com distribuição segmentar e focal (1+/3+)
Complemento C1q	(-)
Fibrinogênio	(-)

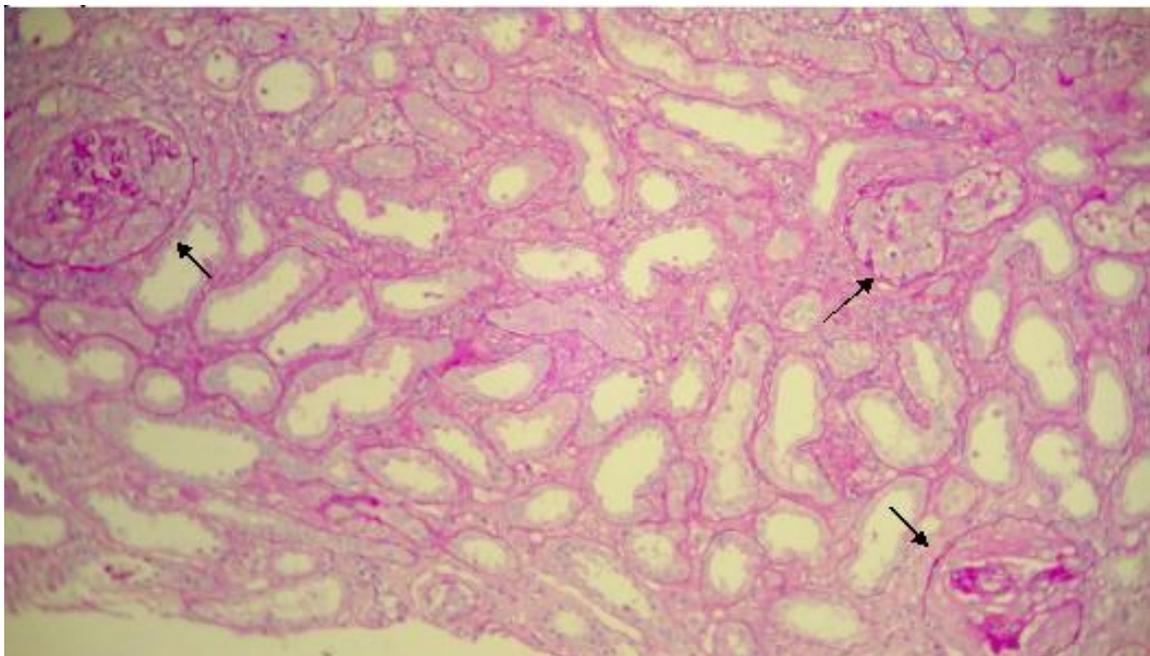


Figura 3 - Biópsia renal demonstrando (setas) 3 glomérulos com crescentes celulares volumosas e circunferenciais. As alças capilares revelam rupturas, com extravasamento de fibrina. Interstício dissociado por edema e infiltrado linfocitário.

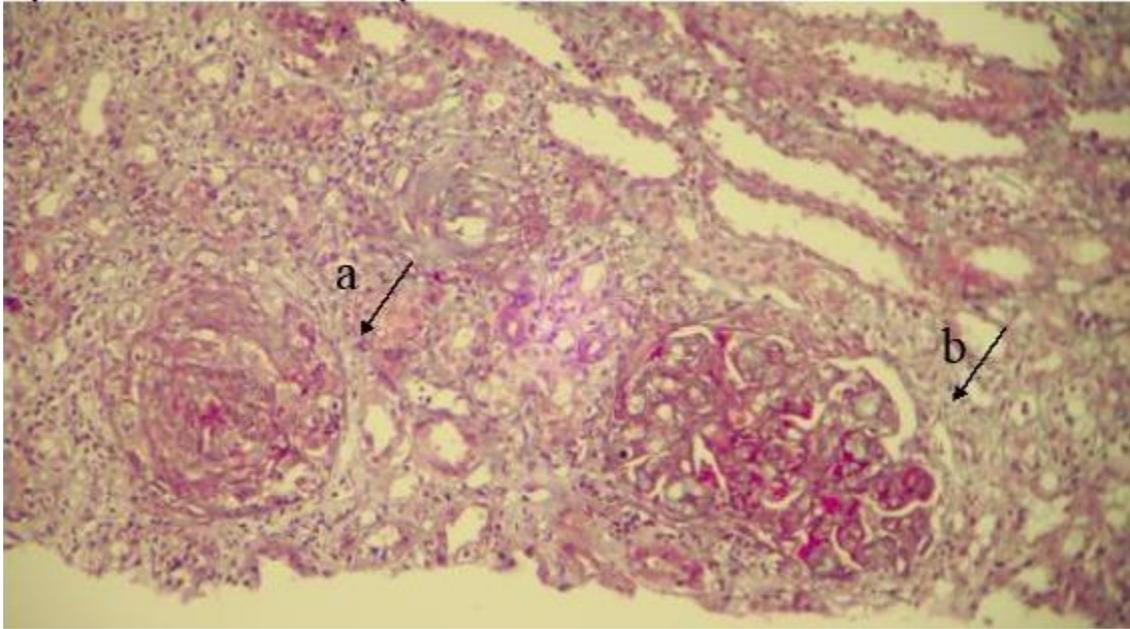


Figura 4 - Coloração de Tricromio de Masson, demonstrando glomérulo com crescente celular (a) e glomérulo crescente fibroblástica (b).

Frente aos resultados obtidos na biópsia, no 9º DIH foi realizada primeira sessão de plasmaferese e a 1ª dose ciclofosfamida, sem intercorrências. Conforme necessidade demonstrada pelos exames laboratoriais de controle, as sessões de plasmaferese, sete no total, foram intercaladas às de hemodiálise, sendo necessárias somente cinco destas.

No 14º DIH, os resultados dos exames P ANCA e C ANCA, solicitados no 2º DIH, foram emitidos pelo laboratório de referência, e demonstravam títulos de C ANCA positivos (1:80) reafirmando o diagnóstico de uma glomerulonefrite crescêntica pauci-imune, mais precisamente a Granulomatose de Wegener.

Paciente foi submetida a tratamento para TVP durante sua internação, sob os cuidados do Serviço de Cirurgia Vascular e recebeu alta no 22º DIH em bom estado geral, mantendo creatinina basal de 2,5mg/dl. Passou a fazer controle laboratorial e ponderal a cada 2 dias (durante 2 semanas), sem a necessidade de hemodiálise. Foi prescrito Bactrim profilático 3x por semana, prednisona 45mg, ciclofosfamida 1x

por mês por mais 5 meses (totalizando 6 doses) e manutenção com azatioprina. Hoje, a paciente ainda encontra-se em tratamento conservador após 1 ano de acompanhamento, mantendo creatinina inalterada (valor 2,5mg/dl).

## DISCUSSÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) é uma doença sistêmica rara com prevalência de 3 casos/100000 indivíduos. Os homens parecem ser os mais susceptíveis<sup>4</sup> e a maioria dos doentes apresenta entre 50 e 60 anos.<sup>5</sup> Sendo assim, a paciente relatada no caso não concorda com a literatura, por ser do sexo feminino e, corrobora com a faixa etária por possuir 61 anos.

As manifestações sistêmicas da GW são muito variadas.<sup>1</sup> O trato respiratório está envolvido em 95% dos pacientes, sendo que a maioria apresenta sinusite, dor nos seios paranasais, rinorreia e descarga purulenta ou sanguinolenta, com ou sem ulceração da mucosa nasal.<sup>2</sup> Sintomas como tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise refletem o envolvimento

pulmonar.<sup>1</sup> Na maioria dos casos, os sintomas respiratórios são acompanhados por alterações radiológicas, nomeadamente opacidades nodulares, por vezes cavitadas, com dimensões variadas, múltiplas e bilaterais.<sup>4</sup> Lesões de pele são descritas, como por exemplo, púrpura palpável, pápulas e nódulos subcutâneos. Outras manifestações inespecíficas incluem febre, perda de peso, fraqueza, suores noturnos, anorexia, eritema cutâneo além de poliartralgia e mialgia (40% a 70%).<sup>2</sup> Sendo tal patologia abrangente em sintomas, reforça-se a peculiaridade do caso descrito, sendo que a paciente possuía vida ativa, apresentava-se hígida, sem quaisquer sinais ou sintomas de acometimento do trato respiratório superior e inferior, tão comuns da patologia, sem acometimentos cutâneo ou mesmo sintomas inespecíficos da doença, excetuando-se apenas pela inapetência.

Apesar da GW em atividade aumentar incidência de TVP, estimada em 7% ao ano, enquanto na população geral a mesma encontra-se ao redor de 3%, a mesma é baixa quando comparada ao quadro clássico da doença.<sup>13</sup>

O comprometimento renal é tardio e frequentemente causa morte em pacientes sem tratamento adequado.<sup>1</sup> Pacientes que necessitam de diálise no início da doença ou ao diagnóstico anunciam pior prognóstico. Na forma mais inicial, o comprometimento renal é responsável pela maioria das mortes provocada por essa doença. No caso relatado, a paciente abriu o quadro com insuficiência renal e, apesar disso, seu prognóstico não foi demasiado ruim devido ao diagnóstico precoce e tratamento rapidamente instalado.

A função renal é avaliada pela filtração glomerular (FG), além de alterações de níveis séricos de ureia e creatinina, sendo que na DRC sua diminuição é observada associada à perda das

funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim. Quando a FG atinge valores muito baixos, inferiores a 15mL/min/1,73m<sup>2</sup>, se estabelece o que denominamos falência funcional renal (FFR),<sup>16</sup> ou seja, o estágio mais avançado da história natural de perda funcional progressiva observado na DRC, com prognóstico obscuro, sendo candidato a terapia renal substitutiva.

De acordo com os valores obtidos nas provas renais iniciais (RFG variando de 8,6 à 5,1, uréia 122,0 e creatinina 5,8), bem como anemia (Hb: 7,4 e Htc: 22,4), tal paciente seria enquadrada como portadora de doença renal crônica, provavelmente já apresentando um quadro sintomático dessa patologia. A maioria dos sintomas na DRC dá-se pela não eliminação e consequente concentração de compostos tóxicos como a ureia, sendo denominados, em conjunto, Síndrome Urêmica (SU). Fazem parte da SU sintomas como: alterações neurológicas (asterix, irritabilidade, sonolência podendo chegar ao coma), hálito urêmico, anorexia, náuseas, anemia, acidose metabólica, dentre outros.<sup>17</sup> Contrariando o esperado pela literatura médica, seu diagnóstico foi puramente casual, baseado num achado laboratorial, não sendo guiado por tal sintomatologia esperada para um caso de DRC.

Com os valores de função renal apontando para DRC, era esperado que os exames de imagem apontassem para essa falência dos rins. Contudo, a ultrassonografia sugeria um quadro de insuficiência renal aguda, não se evidenciava perda de parênquima renal e ainda havia boa diferenciação cortiço-medular. Com esta discrepância ultrassonográfica-laboratorial, a biópsia renal assumiu total importância para elucidação do caso.

A GW, sendo considerada uma glomerulonefrite crescêntica, apresenta em sua

biópsia renal crescentes glomerulares, termo este que define um aspecto anatômico, semelhante à lua na fase crescente, que corresponde à presença de pelo menos duas camadas celulares ocupando a região extracapilar glomerular. Podem ocupar parcial ou totalmente o espaço de Bowman, obliterando com maior ou menor intensidade o restante do tufo capilar. Podem apresentar características exclusivamente celulares ou ser fibrocelulares, ou fibrosas. Além disso, o número de glomérulos acometidos pode ser variável e o acometimento glomerular, segmentar ou global. A apresentação clínica com insuficiência renal e a rapidez de evolução para doença renal crônica depende da extensão da formação de crescentes. Assim, nas doenças glomerulares com mais de 80% dos glomérulos acometidos com crescentes e mais de 80% do glomérulo afetado, a evolução é rápida para perda de função de forma irreversível.<sup>5</sup> Mais uma vez contrariando a literatura, o caso exposto possuía uma biópsia de 11 glomérulos e 10 com presença de crescentes (90%) volumosas e circunferenciais, possibilitando um prognóstico bem reservado independente do tratamento definido.

A adição da plasmaferese à terapia inicial com corticosteroide e ciclofosfamida está indicada para pacientes apresentando falência renal avançada (creatinina > 5,66mg/dl) ou hemorragia alveolar difusa. Estudos apontaram que a plasmaferese estava associada ao significativo aumento das taxas de recuperação renal em três meses e com sobrevivência sem necessidade de diálise por 12 meses.<sup>15</sup> No caso clínico apresentado, a instalação de terapia com corticoesteroides e ciclofosfamida associada com

as sessões de plasmaferese diverge de tais estudos, já que a paciente necessitou de apenas sete sessões de hemodiálise com recuperação renal em 22 dias, além de que, após 1 ano de acompanhamento, é mantida em tratamento conservador e nível de creatinina encontra-se inalterado.

A hemodiálise é responsável por alterações significativas na qualidade de vida dos pacientes renais crônicos.<sup>18</sup> O tratamento precoce instaurado fez com que a paciente obtivesse melhora da função renal, não se tornando dialítica dependente e evitando, assim, perda significativa de sua qualidade de vida.

## CONCLUSÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) é uma doença rara e idiopática, que classicamente acomete as vias aéreas superiores e inferiores e, tardiamente os rins. No caso da paciente relatada, a GW mostrou-se atípica devido ao importante comprometimento renal à apresentação, não se relacionando aos demais sintomas clássicos da patologia, como as manifestações pulmonares, presentes em 95% dos casos. Esta combinação, até o momento, é pouco descrita na literatura médica. Além disso, a paciente, ao diagnóstico, não manifestava sintomas acompanhantes compatíveis com as alterações nas provas de função renal realizadas. Devido ao diagnóstico precoce, o tratamento adequado foi instalado rapidamente proporcionando à paciente um aumento da expectativa e da qualidade de vida, evitando dependência de terapia renal substitutiva.

## REFERÊNCIAS

1. Pereira IC, Zacharias LC, Zagui R, Santo R, Matayoshi S. Granulomatose de Wegener: relato de casos. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(6):1010-5.
2. Santos SKJ, Raupp AS, Carvalho AAP, Bottega TS, Rogelin M, Pietro DD.

- Granulomatose de Wegener: importância do diagnóstico precoce. Relato de caso. Rev Bras Clin Med. 2009;7:427-33.
3. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:611-8.
  4. Figueiredo S, Leal LM, Morais A, Magalhães A, Oliveira T, Hespanhol V, et al. Granulomatose de Wegener-envolvimento otológico, nasal, laringotraqueal e pulmonar. Rev Port Pneumol. 2009;15(5):929-35.
  5. Brandt HRC, Criado PR, Arnone M, Sotto MN, Valente NY S. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos – pt. 1. An Bras Dermatol. 2007;82(5):387-406.
  6. Barros RT, Alves MAVFR, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YA. Glomerulopatias. São Paulo: Sarvier; 2012. p.319-36.
  7. Barros MT, Barros RT. Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. Rev Bras Alerg Imunopatol. 1998;21(4):128-38.
  8. Gaudio RC, Ochrop MLG, Bacchiega ABS. Classificação e clínica das vasculites pulmonares. Pulmão RJ. 2014;23(2):9-14.
  9. Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado. Maceió: UNISAI/ECMAL & LAVA; 2003. Vasculites; p.1-21.
  10. Radu AS, Levi M. Anticorpos contra citoplasma de neutrófilos. J Bras Pneumol. 2005;31(supl 1):S16-20.
  11. Vera- Lastra O, Olvera- Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco- Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. Gac Méd Mex. 2009;146(2):121-9.
  12. Tseng S, Tseng M, Huang J. Concurrent pulmonary hemorrhage and deep vein thrombosis in a child with ANCA-associated vasculitis: case report and review of literature. Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Jun 10;13:20.
  13. Ribeiro C, Campos Neto MS, Silva GMC, Santos AA, Penido MGMG. Granulomatose de Wegener: apresentação clínica e tratamento. J Bras Nefrol. 2006;28(2):114-7.
  14. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis & Rheumatism. 1990;33(8):1101-07.
  15. KDIGO. Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012;2:233-9.
  16. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(2):248-53.
  17. Draibe SA, Ajzen H. Insuficiência renal crônica. Nefrologia: guia de medicina ambulatorial. São Paulo: Manole; 2002: p.339-43.

Correspondência: Luciene Azevedo Morais Avenida Reno Junior, 368. São Vicente. CEP: 37502-138 - Itajubá – MG. Tel.: (35) 3629-8700. Email:lucieneam@yahoo.com.br