

# Granulomatose de Wegener: relatos de casos

## *Wegener's granulomatosis: cases reports*

Ivana Cardoso Pereira<sup>1</sup>  
 Leandro Cabral Zacharias<sup>2</sup>  
 Roberta Zagui<sup>3</sup>  
 Ruth Santo<sup>4</sup>  
 Suzana Matayoshi<sup>5</sup>

### RESUMO

A granulomatose de Wegener é descrita como uma tríade de lesões: granuloma necrosante do trato respiratório, vasculite disseminada e glomerulonefrite. Pode ocorrer de maneira sistêmica ou localizada. O envolvimento ocular e orbitário é comum em ambas as formas da doença, estando presente em 50% dos casos. O exame anatomopatológico e o c-ANCA+ foram fundamentais no diagnóstico efetivo da granulomatose de Wegener a despeito do envolvimento sistêmico nos casos apresentados.

**Descritores:** Granulomatose de Wegener/diagnóstico; Granulomatose de Wegener/quimioterapia; Vasculite; Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; Granuloma de células plasmáticas orbital; Imunossupressores/uso terapêutico; Relatos de casos [Tipo de publicação]

### INTRODUÇÃO

A granulomatose de Wegener (GW) é doença usualmente descrita como uma tríade de lesões: granuloma necrosante do trato respiratório, vasculite disseminada de arteríolas e vênulas de médio calibre e glomerulonefrite. É uma doença incomum cuja incidência verdadeira é difícil de determinar, podendo ocorrer de maneira sistêmica ou localizada. Sua forma típica caracteriza-se por ser multissistêmica com envolvimento de trato respiratório superior e inferior, seguido por falência renal devido à glomerulonefrite<sup>(1-2)</sup>. A forma limitada da doença poupa os rins<sup>(3)</sup>, e pode ter curso remitente com manifestações nasais, de orelha e faringe, além do acometimento pulmonar<sup>(4)</sup>. O envolvimento ocular e orbitário é comum em ambas as formas da doença, estando presente em 50% dos casos<sup>(5-7)</sup>, entretanto, pouco conhecida entre os oftalmologistas.

O objetivo desta apresentação é relatar quatro casos de granulomatose de Wegener, mostrando diferentes manifestações clínicas e salientando as dificuldades em se firmar o diagnóstico desta afecção em casos insidiosos e clinicamente oligossintomáticos.

### RELATOS DOS CASOS

#### *Caso 1*

MCSM, 40 anos, sexo feminino, natural e procedente de São Paulo, aposentada. Queixa de “olhos saltados” há 5 anos. História progressiva: paciente acompanhada no departamento de Otorrinolaringologia por sinusite crônica, tendo sido submetida a 4 cirurgias em seios da face entre 1993 e 1997. Em 97, iniciou quadro de proptose bilateral, pior à esquerda, sendo feita hipótese diagnóstica de pseudotumor orbitário (Figura 1A). Foi tratada com prednisona em doses de até 80 mg/dia, com melhora parcial do quadro, mas com recidiva com a suspensão da medicação. Fez tratamento radioterápico em janeiro de 2000, apresentando melhora parcial

Trabalho realizado na Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>1</sup> Médica residente do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>2</sup> Médico preceptor do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>3</sup> Médica residente do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>4</sup> Assistente do Setor de Córnea da Clínica Oftalmológica da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>5</sup> Médica assistente Doutora do Departamento de Plástica Ocular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo (SP) - Brasil.

**Endereço para correspondência:** Ivana Cardoso Pereira. Rua Oscar Freire, 1702 - Apto. 64 - São Paulo (SP) CEP 05409-011  
 E-mail: ivanaacp@uol.com.br

Recebido para publicação em 03.07.2006

Aprovação em 24.08.2007

Última versão recebida em 23.10.2007

**Nota Editorial:** Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência da Dra. Ana Estela Besteti Pires Ponce Sant'Anna sobre a divulgação de seu nome como revisora, agradecemos sua participação neste processo.

do quadro. No período de acompanhamento, a paciente submeteu-se a uma série de biópsias para elucidação diagnóstica (incluindo biópsias de glândula lacrimal, pele palpebral e mucosa de seio maxilar) sem que se houvesse concluído a etiologia da doença. Há 18 meses, apresentava piora de edema em região maxilar direita. Há 15 meses, queixava-se de aumento da região submandibular. Exame oftalmológico: Proptose bilateral, maior à esquerda; Edema frio e xantelasma em pálpebra inferior de ambos os olhos; Motricidade ocular extrínseca e reflexos fotomotores sem alterações. Acuidade visual corrigida de 20/20 em ambos os olhos (Refração estática OD -3,00 DE; OE - 2,50 DE); Biomicroscopia: Ceratite puntata inferior leve em ambos os olhos. Pingüécula nasal em OE; Fundoscopia sem alterações em AO. Exames complementares: Tomografia de órbita com espessamento difuso da musculatura ocular extrínseca e aumento do volume de glândula lacrimal à esquerda (Figura 1A); Tomografia e ressonân-

cia de seios da face mostrando espessamento de mucosa em seio maxilar (Figura 1B); Ultra-sonografia de região cervical com sinais sugestivos de sialoadenite crônica das glândulas submandibulares e sublinguais. Linfonodos parotídeos aumentados. Pesquisa de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (c-ANCA): positivo.

Baseado na clínica da paciente e no resultado do c-ANCA, foi solicitado junto ao departamento de Patologia a revisão das biópsias, cujo resultado mostrou uma vasculite granulomatosa necrotizante de células gigantes multinucleadas. A interpretação dos padrões histopatológicos mostrou uma evolução temporal gradativa de vasculite granulomatosa comprometendo predominantemente segmento cefálico, altamente favorável a granulomatose de Wegener.

Devido ao quadro clínico, ao resultado histopatológico e do c-ANCA, foi estabelecido, finalmente, o diagnóstico de granulomatose de Wegener, na sua forma limitada. A pacien-

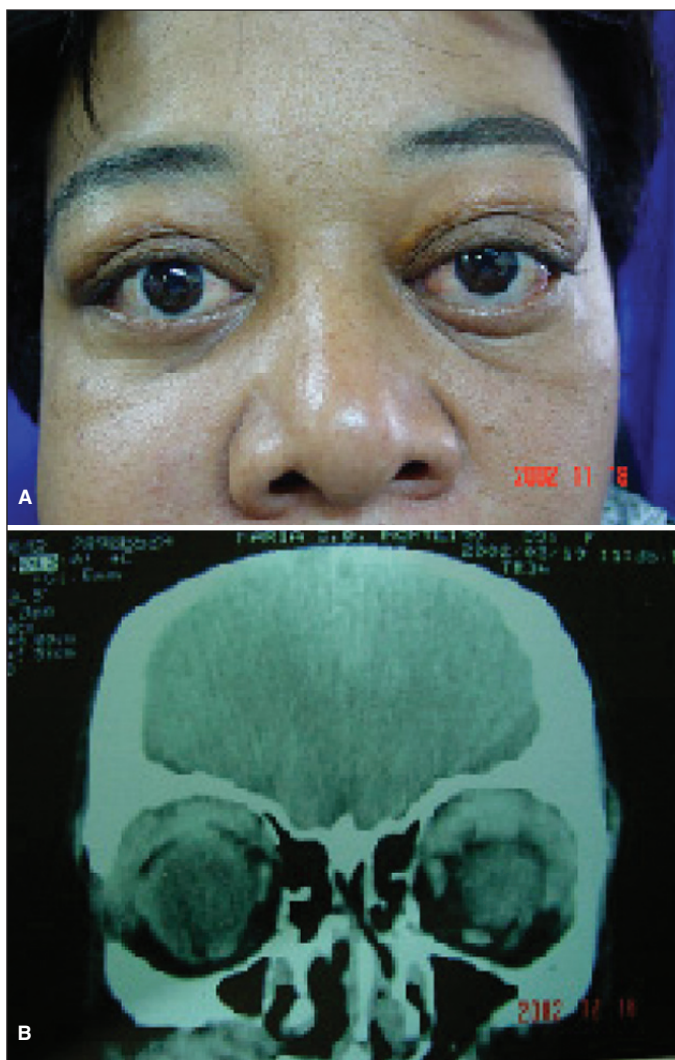


Figura 1 - Caso 1: A) Fotografia externa, demonstrando proptose bilateral, pior à esquerda; B) Tomografia de órbita demonstrando espessamento e infiltração do conteúdo orbitário



Figura 2 - Caso 2: A) Fotografia externa demonstra proptose bilateral e alterações nasais; B) Tomografia de seios da face demonstra velamento dos seios, erosão do septo e massas orbitárias



Figura 3 - Caso 3: A e B) Fotografia externa demonstra proptose bilateral e abaulamento bilateral em topografia de glândulas lacrimais; C) Tomografia de órbita demonstra o aumento de glândulas lacrimais

te iniciou tratamento com ciclosporina 100 mg/dia e prednisona 80 mg/dia, apresentando melhora sensível da proptose, após dois anos de acompanhamento.

#### Caso 2

MTLS, sexo feminino, 60 anos, natural e procedente de São Paulo, aposentada. Queixa de proptose bilateral há 3 anos e sensação de corpo estranho nos olhos há 1 ano. História progressiva: Há três anos iniciou quadro de proptose bilateral (Figura 2A), sendo tratada com 60 mg/dia de prednisona, com melhora parcial no início do tratamento. Foi submetida ao uso de ciclofosfamida há 2 anos, com melhora mais evidente do quadro, porém com interrupção do tratamento há 1 ano por neutropenia. Passou a notar piora da proptose bilateralmente e a apresentar sensação de areia nos olhos. Antecedentes pessoais: sinusite de repetição há 15 anos, tendo sido submetida a cinco cirurgias entre 1992 e 1998. Há 6 anos é acompanhada com diagnóstico de pseudotumor orbitário, sendo tratada inicialmente com corticosteróides. Foi submetida à TC tórax que mostrou nódulo em lobo superior esquerdo, que foi biopsiado posteriormente, sendo compatível com vasculite granulomatosa necrotizante, ocasião onde foi feito o diagnóstico de GW. Há 2 anos iniciou tratamento com ciclofosfamida, porém desenvolveu intolerância e piora do quadro ocular, sendo então, encaminhada para a Oftalmologia. Antecedentes oftalmológicos: Proptose bilateral há 3 anos; Dacriocistite à esquerda há 2 anos. Exames prévios: TC seios da face: velamento dos seios, erosão septo, massas orbitárias (Figura 2B); TC tórax: nódulo em LSE, elevação da cúpula D. Exame oftalmológico: Proptose bilateral; presença de xantelasma em pálpebras superiores; Motricidade ocular extrínseca: sem alterações; Reflexos fotomotores: sem alterações; Acuidade visual corrigida de 20/20 em ambos os olhos (refração estática OD -2,25 DE e OE -2,50 DE); Biomicroscopia: ceratite puntata difusa, com afilamento periférico superior e acúmulo de muco em ambos os olhos; PIO: 16/15 mmHg; FO: normal AO

Há 1 ano, vem fazendo uso de metotrexate e prednisona 80 mg/dia, além do uso tópico de colírio lubrificante e de acetilcisteína apresentando melhora da proptose e das queixas clínicas.

#### Caso 3

NR, sexo masculino, 46 anos, natural e procedente de São Paulo. Queixa de abaulamento em canto lateral de pálpebra superior bilateralmente há 1 ano. História progressiva: Há um ano iniciou quadro de abaulamento em pálpebras superiores bilateralmente (Figura 3A e 3B). Foi submetida à TC (Figura 3C) e à biópsia em topografia de glândula lacrimal, sendo compatível com GW. Antecedentes pessoais: Paciente acompanhado na Reumatologia com diagnóstico de GW, com acometimento renal, pulmonar e de seios da face há 4 anos. Antecedentes oftalmológicos: ndn. Exame oftalmológico: Proptose bilateral; edema e aumento de volume da glândula lacrimal bilateralmente; Motricidade ocular extrínseca: sem alterações; Reflexos fotomotores: sem alterações; Acuidade visual corrigida de 20/20 em ambos os olhos (refração estática OD -1,25 DE e OE -1,50 DE); Biomicroscopia: ndn; PIO: 16/15 mmHg; FO: normal AO.

#### Caso 4

EAF, 32 anos, sexo feminino, natural e procedente de Parnaíba (PI). Queixa de diminuição da visão à direita + dor + fotofobia há 1 ano. História progressiva: Há 1 ano, apresentou diminuição da visão à direita, acompanhada de intensa dor, fotofobia e presença de secreção purulenta, sendo diagnosticada ceratite de exposição com conseqüente perfuração ocular, sendo submetida à transplante de córnea. Há 6 meses, houve piora do quadro ocular, com evolução para evisceração de olho direito (Figura 4). Atualmente está em tratamento com corticosteróide + pulsoterapia com imunoglobulina (Figura 5). Antecedentes pessoais: Há 4 anos início de episódios de repetição de rinorréia amarelada + cefaléia + dores nos ossos da face. Nesta ocasião foi levantada hipótese



diagnóstica de GW, confirmada pelo c-ANCA + e TC tórax que mostrou um nódulo pulmonar. Iniciou tratamento com metotrexate + Meticorten® de forma irregular há 18 meses, houve piora do acometimento de vias aéreas superiores, com intensificação da deformidade nasal, evolução para enoftalmia (perda da parede medial e inferior da órbita), lagofalmo e expressiva exposição ocular.

### DISCUSSÃO

O primeiro caso de GW foi descrito por Heinz Klinger em 1931. Entre 1936 e 1939, Fried Wegener descreveu três outros casos, sendo reconhecida a desordem como uma forma de vasculite<sup>(8)</sup>. Apresenta etiologia desconhecida, sendo considerada como uma reação de hipersensibilidade. Não há associação com doença alérgica, localização geográfica ou exposição ocupacional<sup>(8)</sup>. Existe uma associação entre GW e HLA-B8 e HLA-DR2, indicando uma predisposição familiar<sup>(9)</sup>.

Pode ocorrer de maneira sistêmica ou localizada e é caracterizada por vasculite necrosante das pequenas artérias e

veias com formação de granulomas<sup>(1-2)</sup>. Na sua forma típica, há dano sistêmico com envolvimento de trato respiratório superior e inferior, seguido por falência renal devido à glomerulonefrite necrotizante. Esta forma costuma ser fatal se não tratada<sup>(9)</sup>. A forma atípica ou localizada costuma poupar os rins, apesar de estudos recentes demonstrarem que mesmo nestas formas existam lesões renais subclínicas<sup>(6)</sup>.

A doença apresenta discreto predomínio no sexo masculino<sup>(10-11)</sup>, sendo mais freqüente entre a quarta e quinta décadas<sup>(12)</sup>, apesar de relatos de GW em crianças<sup>(13-14)</sup> e idosos<sup>(13,15)</sup>.

As manifestações sistêmicas da GW são muito variadas. Sinais e sintomas em trato respiratório são manifestações iniciais comuns da doença, e incluem obstrução nasal, epistaxe, sinusite, otite média e lesões em mucosa, que podem acabar em perfuração do septo nasal, levando à deformidade do nariz em forma de sela. Úlceras orais, gengivite e envolvimento de ossos alveolares é descrito<sup>(11)</sup>. O seio maxilar é comumente acometido, sendo o espessamento de sua mucosa um dos sinais radiológicos mais precoces. Sintomas como tosse, dispnéia, dor torácica e hemoptise refletem o envolvimento pulmonar<sup>(10-11)</sup>.

O comprometimento renal é tardio e freqüentemente causa morte em pacientes sem tratamento adequado<sup>(10,15)</sup>. Isso explica a menor mortalidade nos casos atípicos (ou localizados). Paralisias de quinto e sétimo nervos são as manifesta-



Figura 4 - Caso 4: Aspecto ocular pré-cirurgia de evisceração

Tabela 1. Freqüência de acometimento de diversos órgãos em casos de GW. (Retirado de Ryan, S.: *The Retina*, vol III, p.457-80. St Louis: CV Mosby; 1989)

Órgão	Freqüência de acometimento
Seios paranasais	89-91%
Pulmão	48-94%
Rim	25-85%
Articulação	34-67%
Nasofaringe	65%
Ouvindo	60%
Olho e anexos	29-58%
Pele	45%
Sistema nervoso	22-29%



Figura 5 - Caso 4: Fotografia externa demonstrando aspecto atual da paciente, com deformidade nasal e enoftalmia (perda da parede medial e inferior da órbita)

ções neurológicas mais comuns<sup>(10-11)</sup>. Cerca de 40 a 50% dos pacientes são portadores de lesões de pele equimóticas, ulcerativas ou na forma de nódulos subcutâneos<sup>(10-11)</sup>. Aproximadamente dois terços dos pacientes se queixarão de artralgia ou apresentarão artrite<sup>(11)</sup>.

A tabela 1 sumariza a freqüência de acometimento dos órgãos mais comumente envolvidos na GW.

O quadro ocular na GW pode ser também muito variado. O envolvimento orbitário da GW tem uma incidência que varia entre 40 e 64% dos casos e normalmente ocorre por extensão do acometimento em trato respiratório superior ou por vasculite focal envolvendo estruturas oculares<sup>(8)</sup>. A apresentação orbitária pode ser idêntica a pseudotumor orbitário idiopático, exceto pelo fato que a apresentação bilateral ser mais comum na GW<sup>(15)</sup>. O envolvimento da glândula lacrimal se manifesta como uma dacrioadenite, com boa resposta terapêutica aos corticosteróides, como no caso 3. Os casos descritos ilustram a dificuldade em se firmar o diagnóstico diferencial entre GW e pseudotumor.

O nervo óptico pode estar envolvido diretamente pelo processo vasculítico ou por etiologia compressiva. Retinite com hemorragias, edema, exsudatos algodonosos, e espessamento coroidal pode ser observada mesmo sem acometimento orbitário ou renal<sup>(10)</sup>.

Como manifestações em segmento anterior, destaca-se conjuntivite, episclerite, esclerite anterior e posterior, e ceratite<sup>(7,10,16-17)</sup>. Em formas severas, podem ser observadas complicações como esclerite necrosante ou ceratite ulcerativa periférica.

A biópsia representa papel de destaque no diagnóstico da GW. A vasculite geralmente envolve arteríolas e vênulas de pequeno calibre, podendo ser necrotizante ou granulomatosa, com infiltrado inflamatório misto e padrão geográfico de necrose tecidual<sup>(18)</sup>. Muitas vezes ocorre dificuldade diagnóstica, mesmo em relação ao exame anátomo-patológico, sendo necessárias revisões como nos casos 1 e 2.

A presença de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (c-ANCA) é útil quando apresenta resultados positivos, auxiliando ao diagnóstico de formas limitadas atípicas (apresentando nestes casos 60 a 70% de positividade)<sup>(18)</sup>. Enquanto o c-ANCA apresenta boa sensibilidade para GW, o p-ANCA está presente na poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, e outras vasculites, auxiliando desta forma ao diagnóstico diferencial<sup>(18)</sup>.

O envolvimento orbitário da GW deve ser distinguido de outras vasculites e doenças granulomatosas, além de doenças linfoproliferativas. Os principais diagnósticos diferenciais são: poliarterite nodosa, sarcoidose, granulomatose linfomatóide, e reticulose polimórfica. Quadros infecciosos como lues, tuberculose e fungo devem ser afastados antes da introdução da terapêutica apropriada, que visa a imunossupressão do paciente.

Antes da utilização de agentes imunossupressores, a GW era considerada patologia fatal. A média de sobrevivência era de 5 meses, e a mortalidade após 1 ano de 82%. Com a introdução de drogas citotóxicas, este panorama se alterou dras-

ticamente. O tratamento é normalmente iniciado com prednisona 1 mg/kg peso, seguido pela introdução de ciclofosfamida 1 a 2 mg/kg peso. O corticóide é mantido até que haja controle da doença, e então retirado gradualmente. Tratamento com ciclofosfamida é mantido por 1 ano após completa remissão dos sintomas. Segundo o National Health Institute, este esquema possibilita a remissão da doença em 93% dos casos<sup>(6,17-18)</sup>. Quando não há tolerância a ciclofosfamida, pode ser usado o metotrexate em ciclos semanais associado a corticosteróide<sup>(6)</sup>.

A vasculite da região orbitária e a fibrose resultam em enoftalmia e exposição ocular de difícil tratamento, sendo que muitas vezes evoluem para região do bulbo, como ocorreu no caso 4, a despeito do tratamento sistêmico com imunossupressores.

Descrivem-se quatro casos de GW com apresentação atípica (ou localizada). O estudo anatomopatológico e a pesquisa do c-ANCA foram primordiais para o diagnóstico da doença.

Este trabalho mostra a dificuldade clínica e histológica no diagnóstico do comprometimento orbitário na GW.

---

#### ABSTRACT

---

Wegener granulomatosis (WG) is characterized by a classic triad of granulomatous inflammation of the respiratory tract, necrotizing vasculitis and nephritis. The absence of renal disease defines a subset of "limited WG". Approximately 50% of WG patients develop ophthalmic disease. The histopathological study and +c-ANCA were essential to make a definite diagnosis in these cases.

**Keywords:** Wegener granulomatosis/diagnosis; Wegener granulomatosis/drug therapy; Vasculitis; Antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic; Granuloma, plasma cell, orbital; Immunosuppressive agents/therapeutic use; Case reports [Publication type]

---

#### REFERÊNCIAS

---

1. Goodman GC, Churg J. Wegener's Granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol.* 1954;58(6):533-53.
2. Fauci AS, Wolf SM. Wegener's Granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1973;52(6):535-61.
3. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med.* 1966;41(4):497-527.
4. Coppeto JR, Yamase H, Monteiro ML. Chronic ophthalmic Wegener's granulomatosis. *J Clin Neuroophthalmol.* 1985;5(1):17-25.
5. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeReeme RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* 1983;90(3):279-90.
6. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
7. Haynes BF, Fishmann ML, Fauci AS, Wolff SM. The ocular manifestations of Wegener's Granulomatosis. Fifteen years experience and review of the literature. *Am J Med.* 1977;63(1):131-41.
8. Lanza JT, Ku Y, Lucente FE, Har-El G. Wegener's granulomatosis of the orbit: lacrimal gland involvement as a major sign. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(2):119-22.
9. Ataman M, Sarioglu T, Shahidi H, Gursel B. Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *Rhinology.* 1994;32(2):92-7.

10. Fauci A, Haynes B, Costa J, Katz P, Wolff SM. Lymphomatoid granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Méd.* 1982;306(2):68-74.
  11. Cupps T, Fauci A. Wegener's granulomatosis. In: Smith L, editor. *Major Problems in Internal Medicine.* Philadelphia: WB Saunders; 1981. v.21, p.72-87.
  12. Spalton DJ, Graham EM, Page NG, Sanders MD. Ocular changes in limited forms of Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol.* 1981;65(8):553-63.
  13. Jakobiec FA, Font RL. Orbit. In Spencer WH, editor. *Ophthalmic pathology,* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p.2459-60.
  14. Hardwig PW, Bartley GB, Garrity JA. Surgical management of nasolacrimal duct obstruction in patients with Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* 1992;99(1):133-9.
  15. Soukiasian SH, Foster CS, Niles JL, Raizman MB. Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in scleritis associated with Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* 1983;99(1):125-32.
  16. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1978;89(5 Pt 1):660-76.
  17. Pulido JS, Goeken JA, Nerad JA, Sobol WM, Folberg R. Ocular manifestations of patients with circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(6):845-50.
  18. Specks U, Wheatley C, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee Ra. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(1):28-36.
-