

# Esclerite nodular e poliangiite granulomatosa (Wegener) mimetizando tuberculose

## *Nodular scleritis and granulomatous polyangiitis (Wegener) mimicking tuberculosis*

Cybelle Moreno Luize Franco<sup>1</sup>, Grazielly Martins Peixoto de Oliveira<sup>2</sup>, Tânia Sales de Alencar Fidelix<sup>3</sup>, Luiz Antônio Vieira<sup>4</sup>, Virginia Fernandes Moça Trevisani<sup>5</sup>

### RESUMO

Poliangiite granulomatosa é uma doença sistêmica que afeta qualquer órgão, com predileção pelo trato respiratório superior, pulmões e rins. Este artigo tem como objetivo relatar um caso atípico de uma paciente com esclerite nodular como manifestação inicial da poliangiite granulomatosa (Wegener), mimetizando um quadro de tuberculose. A paciente apresentou hiperemia ocular e baixa acuidade visual progressiva por 1,5 anos, seguido por dor ocular por dois meses. A paciente possuía nódulos subpleurais com densidade de partes moles, linfonodomegalia em janela aorto-pulmonar e espessamento pleural bilateral discreto, negativo para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). O diagnóstico histológico revelou uma vasculite granulomatosa sugestiva de vasculite não infecciosa (poliangiite granulomatosa). Foi iniciada pulsoterapia com ciclofosfamida.

**Descritores:** Granulomatose de Wegener; Poliangiite granulomatosa; Vasculite; Esclerite; Pulsoterapia; Relatos de casos

### ABSTRACT

*Granulomatous polyangiitis is a systemic disease that may affect any organ, with a predilection for the upper respiratory tract, lungs and kidneys. This article aims to report a case of a patient with atypical nodular scleritis as the initial manifestation of granulomatous polyangiitis (Wegener), mimicking a case of tuberculosis. The patient presented ocular hyperemia and lower progressive visual acuity for 1.5 years, followed by eye pain for two months. The patient had subpleural nodules with soft tissue density, increased pulmonary lymph nodes and discrete bilateral pleural thickening, with negative alcohol-resistant acid bacilli (BAAR). The histological diagnosis revealed a granulomatous vasculitis suggestive of non-infectious vasculitis (granulomatous polyangiitis). Cyclophosphamide pulse therapy was initiated.*

**Keywords:** Wegener granulomatosis; Granulomatous polyangiitis; Vasculitis; Scleritis; Pulse therapy; Case reports

<sup>1,3,4</sup> Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil;

<sup>2</sup> Hospital de Olhos de Sorocaba – Sorocaba (SP), Brasil;

<sup>5</sup> Universidade de Santo Amaro (SP); Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

**Os autores declaram não haver conflitos de interesse**

Recebido para publicação em 20/01/2013 - Aceito para publicação em 06/01/2014.

**INTRODUÇÃO**

**P**oliangiite granulomatosa (PAG), anteriormente denominada granulomatose de Wegener<sup>(1)</sup>, é uma doença sistêmica que pode envolver vários órgãos, com predileção pelo trato respiratório superior, pulmões e rins. Possui etiologia desconhecida. Caracteriza-se por inflamação granulomatosa, necrose tecidual e variáveis graus de vasculite de pequeno e médio calibre<sup>(2)</sup>.

A avaliação clínica, a associação com anticorpos anticito plasma de neutrófilos (ANCA) e a biópsia positiva do tecido afetado são fatores importantes para o diagnóstico. O envolvimento ocular é visto em 50 a 60% dos casos e permanece por toda a vida do doente em até 87% dos casos. Pode ser a única manifestação de apresentação da doença em 8 a 16% dos pacientes<sup>(3)</sup>.

Doenças orbitárias inflamatórias inexplicadas, esclerites, ceratites ulcerativas periféricas, conjuntivites cicatríciais, estenoses do ducto nasolacrimal, oclusões vasculares retinianas e/ou uveítes devem levantar a suspeita da doença. Exame clínico detalhado, exames laboratoriais e de imagem, além de avaliação histológica são essenciais para o diagnóstico e para exclusão de doenças com características similares. O tratamento com agentes citotóxicos e imunossuppressores melhorou de forma significativa o prognóstico desta doença que, antes do surgimento dessas terapias, apresentava alta mortalidade<sup>(3,4)</sup>.

**RELATO DE CASO**

R.G.S., 60 anos, feminino, aposentada, natural e procedente de São Paulo, branca, casada, compareceu ao ambulatório do setor de doenças externas e córnea do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo com quadro no olho direito de hiperemia e baixa acuidade visual progressiva por 1,5 anos, seguido por dor ocular por dois meses. Possuía hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* há 20 anos. Foi submetida à histerectomia, devido ao câncer de útero, em 1998. A acuidade visual com melhor correção era 20/32 no olho direito e 20/20 no olho esquerdo. À biomicroscopia anterior, apresentava no olho direito hiperemia conjuntival bulbar, afinamento escleral nasal inferior, córnea transparente com dellen nasal inferior, ausência de reação de câmara anterior, cristalino transpa-

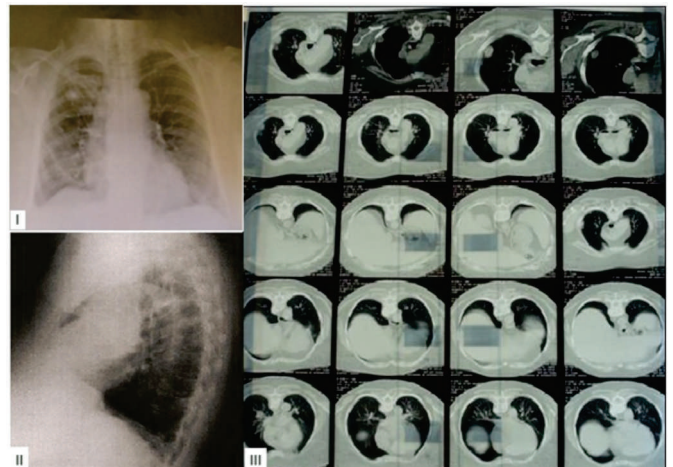
rente (figura 1). A pressão intraocular era de 12mmHg em ambos os olhos às 08:00. Ao exame fundoscópico apresentava em ambos os olhos escavação fisiológica e não possuía edema, hemorragia retiniana ou sinais de vasculite.

Os exames complementares alterados foram glicemia (190mg/dL) e TGO (50U/L). FAN, FR, anti-DNA, anti-SSA/SSB/DNA/Sm/RNP, C3, C4, CH-50, perfil imunoglobulinas (IgA/G/M), crioglobulinas e hepatite B e C estavam dentro da normalidade. A pesquisa de ANCA foi negativa.

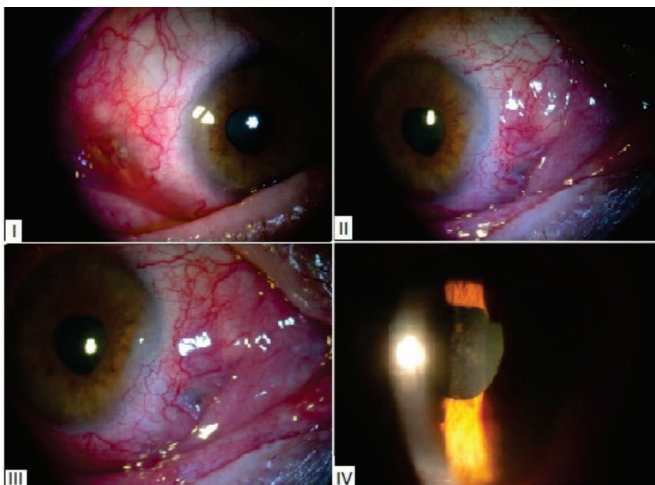
A hipótese diagnóstica foi de ceratoesclerite no olho direito. Foram prescritos prednisona oral, cuja dose variou de 20 a 60mg/dia, e azatioprina oral 100mg/dia.

Após 13 meses de evolução, à fundoscopia do olho direito existia lesão sub-retiniana periférica inferior, esbranquiçada e de aspecto granulomatoso, densa, associada a descolamento de retina seroso com líquido sub-retiniano estendendo-se até a região foveal, além de opacidades vítreas e descolamento de coróide nasal inferior e superior. A ultrassonografia desse olho confirmava espessamento de parede em pólo posterior, além da ultrassonografia biomicroscópica, que evidenciava esclerite, com afinamento escleral perilímico com descaracterização do limbo.

A tomografia de tórax apresentava nódulos subpleurais com densidade de partes moles, linfonodomegalia em janela aorta-pulmonar e espessamento pleural bilateral discreto (figura 2).



**Figura 2:** I, II, III – Radiografia e tomografia de tórax mostrando nódulos subpleurais com densidade de partes moles, linfonodomegalia em janela aorta-pulmonar e espessamento pleural bilateral discreto



**Figura 1:** I, II, III – Afinamento escleral nasal inferior, dellen nasal inferior; IV - ausência de reação de câmara anterior

A biópsia transpulmonar revelou pleurite crônica granulomatosa com necrose. O teste tuberculínico (TT) da paciente era de 0mm, sabendo-se ser a paciente imunossuprimida por uso de prednisona e de azatioprina, ser idosa e ter *diabetes mellitus* descompensado. Em revisão de lâminas foi constatada pesquisa negativa para BAAR e fungos (sem critérios histológicos absolutos para favorecer o diagnóstico de sarcoidose). O tratamento para tuberculose (RHZE) foi prescrito pela clínica de pneumologia da mesma universidade, tendo em vista o aspecto das lesões pulmonares ao exame de tomografia e pela descrição anatomopatológica do espécime. Houve suspensão da azatioprina. O tratamento para tuberculose foi realizado por nove meses e, apesar disso, houve piora do quadro pulmonar e não houve melhora ocular. Observaram-se crescimento do nódulo pulmonar e aparecimento de pequeno derrame pleural após seis meses do fim do tratamento. Como

não houve melhora com o tratamento contra tuberculose, foi realizada nodulectomia no lobo superior pulmonar a fim de esclarecer a etiologia da doença. Houve o diagnóstico histológico de vasculite granulomatosa, sugestivo de vasculite não infecciosa (poliangiite granulomatosa), contrariando o diagnóstico de tuberculose, e foi iniciada pulsoterapia com ciclofosfamida. A paciente realizou 12 pulsos de ciclofosfamida, além de azatioprina oral 150mg/dia, prednisona oral em doses de 20 a 60mg/dia.

Após a finalização do tratamento com ciclofosfamida, houve recidiva da lesão escleral quando a paciente estava usando azatioprina e regredindo a dose de corticóide oral. Assim, a azatioprina foi substituída por micofenolato de sódio. A partir desse momento, houve estabilidade da lesão escleral, controle da doença de base, sugerindo o diagnóstico de poliangiite granulomatosa (PAG). O esquema terapêutico de manutenção foi micofenolato de sódio 1,44g ao dia e prednisona 20mg ao dia.

Em relação à fundoscopia, a paciente permaneceu com descolamento de retina inferior em olho direito, com acuidade visual final de movimento de mãos e permaneceu com a mesma visão em olho esquerdo (20/20).

## DISCUSSÃO

A poliangiite granulomatosa (PAG, Wegener) é uma doença de etiologia desconhecida, descrita em 1937. Faz parte do grupo de vasculites ANCA associadas. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) pode ser direcionado a proteinase-3 (PR3-ANCA) ou mieloperoxidase (MPO-ANCA) e tem forte prevalência na PAG, na poliangiite microscópica e na síndrome de Churg-Strauss<sup>(5)</sup>.

A PAG é uma doença inflamatória multifocal que afeta mais frequentemente os tratos respiratórios superior e inferior e os rins<sup>(6)</sup>. O acometimento de múltiplos órgãos é associado ao pior prognóstico, antigamente associado a uma mortalidade de 80% no primeiro ano de doença<sup>(7)</sup>. No início da década de 70, a introdução de medicamentos como ciclofosfamida combinada a glicocorticóide mudou a história desta doença, a qual deixou de ser altamente fatal e se tornou possível de alcançar remissões. Entretanto, doenças refratárias à medicação são frequentes e, depois de alcançada a remissão, as recidivas com a tentativa de descontinuação ou de redução da medicação são a regra. Por isso os efeitos colaterais das terapias aumentam a morbidade e mortalidade da doença<sup>(8,9)</sup>.

Nesta paciente a apresentação da PAG foi com esclerite nodular. Além da PAG também devem ser pesquisados nestes casos: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, policondrite recidivante e doença inflamatória intestinal. A esclerite necrosante é mais comum na PAG, tem pior prognóstico e frequente evolução para perda visual<sup>(5)</sup>.

As manifestações oftalmológicas ocorrem em até 58% de pacientes com PAG. De 158 pacientes com PAG analisados em um estudo, 52% possuíam doença oftalmológica (envolvimento escleral em 10%), dos quais 8% evoluíram com perda visual<sup>(8)</sup>. Em outra revisão de 140 casos de PAG, houve doença ocular em 29%. A doença orbital foi o envolvimento mais comum (15%), seguido pelo escleral (7%), episcleral (3,5%), corneal (8%) e nasolacrimal (7%)<sup>(10)</sup>.

Em um estudo de 47 pacientes com PAG, 57,4% tinham inicialmente doença sistêmica e depois desenvolveram doença ocular. Somente 6,3% dos pacientes apresentaram primeiramente

a doença ocular e depois a doença sistêmica. Outros 6,3% de pacientes apresentaram doença ocular primeiramente, mas após avaliação clínica para elucidar o diagnóstico foi encontrada a doença sistêmica. Do total de casos, 30% permaneceram com manifestação apenas ocular do início ao fim do levantamento feito em 10 anos. Em todos os grupos a esclerite necrosante foi a forma de apresentação mais frequente<sup>(11)</sup>.

O diagnóstico de PAG pressupõe a presença de ANCA positivo, o que neste caso não ocorreu. Entretanto, em casos de doença “limitada” aos seios da face e à órbita, o ANCA pode ser negativo em até 50% dos casos e a biópsia do tecido afetado pode ser requerida para se estabelecer o diagnóstico<sup>(12)</sup>.

Parece haver um curso atípico em casos de Wegener com forma limitada e ANCA negativo, com diagnóstico geralmente mais demorado e evolução melhor, exceto pelos danos teciduais consequentes à demora em se fazer o diagnóstico<sup>(13,14)</sup>.

No Brasil não é conduta padrão iniciar o tratamento para tuberculose extrapulmonar com TT negativo, já que o protocolo brasileiro inclui como medida necessária para o tratamento a prova tuberculínica positiva.

A incidência da tuberculose pulmonar na população brasileira ainda é bastante elevada. O exame tem importância na triagem de tuberculose latente, devido à praticidade e ao baixo custo. O TT positivo, entretanto, não é exigido em algumas situações, como *diabetes mellitus*, senilidade ou imunossupressão.

Os nódulos pulmonares podem estabelecer o diagnóstico de tuberculose, mesmo nos casos com TT negativo. Há descrição de casos de pacientes com Wegener e tuberculose simultaneamente<sup>(15)</sup>. Estudos mostram que o TT pode ser negativo em 20 a 25% dos pacientes imunocompetentes com tuberculose pulmonar ativa<sup>(16,17)</sup>. O teste TT também pode ser negativo em pacientes com tuberculose ocular ativa<sup>(18)</sup>.

Amplamente divulgado na literatura está o fato de o paciente imunossuprimido poder ter TT negativo, mesmo em vigência de tuberculose pulmonar ativa, como quando há o uso de prednisona<sup>(19-21)</sup>. Estudos internacionais recentes sugerem o diagnóstico e o tratamento de tuberculose pulmonar em idosos sintomáticos ou com exame radiológico alterado, mesmo se a TT for normal<sup>(22-25)</sup>.

A *Diabetes mellitus* é outra causa internacionalmente conhecida de tuberculose pulmonar ativa com TT negativo<sup>(22-25)</sup>.

A paciente deste relato estava imunossuprimida com prednisona e com azatioprina, era idosa e possuía *diabetes mellitus* descompensado ao fazer o TT.

Portanto, o diagnóstico de tuberculose pulmonar não podia ser baseado somente neste exame, já que todos esses fatores podem gerar resultado falso-negativo ao exame de TT. Foram, então, utilizados o exame radiológico sugestivo, a epidemiologia desta doença (elevada incidência na região), o fato de a paciente possuir *diabetes mellitus* descompensado (aumenta o risco de desenvolver a doença, seja ela sintomática ou assintomática, mesmo com TT negativo) e a idade da paciente (idosos tem maior risco de desenvolver a doença, seja ela sintomática ou assintomática, mesmo com TT negativo) como base para o tratamento com medicamentos antitubercúlicos, seguindo os estudos internacionais recentes. No entanto, houve piora do quadro pulmonar e não melhora ocular mesmo com o tratamento para tuberculose e biópsia pulmonar típica de PAG.

O tratamento da PAG com corticoides e agentes imunossupressores melhorou o prognóstico da doença, mas a alta mortalidade e morbidade ocular ainda ocorrem<sup>(10)</sup>. Neste relato, o tratamento realizado com ciclofosfamida foi claramente

modificador do prognóstico, com melhora importante do quadro ocular, sugerindo o diagnóstico de PAG. A melhora com a ciclofosfamida, sob a forma de pulsoterapia, é definitiva para a função renal e para os sintomas articulares e oculares<sup>(26)</sup>.

O uso de antiTNFs foi descrito como alternativa ao tratamento da PAG, por ter menos efeitos colaterais. Infliximabe e etanercept foram efetivos no tratamento de doenças inflamatórias crônicas resistentes à terapia usual de imunossupressão<sup>(27)</sup>. Infliximab é melhor, em relação ao etanercept, e não há ainda relato com o uso de adalimumabe<sup>(28)</sup>.

Também há relatos de tratamento da PAG com rituximabe, agente antiCD 20 (células B), em caso de PAG refratária à ciclofosfamida. Os relatos são animadores do ponto de vista de remissão e de efeitos colaterais em relação à ciclofosfamida<sup>(4,29,30)</sup>.

Este relato evidencia aspectos relevantes para a avaliação das esclerites necrosantes. O diagnóstico oftalmológico deve sempre ser composto por uma investigação para as doenças sistêmicas e o tratamento precoce com medicação apropriada pode ser determinante para a preservação da visão. A refratariedade à abordagem clássica pode ser esperada na poliangiite granulomatosa e outros medicamentos das classes de imunobiológicos podem ser utilizados com a perspectiva de preservação dos órgãos acometidos e de redução de comorbidades por efeitos adversos à terapia.

## REFERÊNCIAS

- Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin Exp Immunol*. 2011;164 Suppl 1:7-10. Review.
- Stone JH, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis and lymphomatoid granulomatosis. In: Hochbert MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. 3rd ed. Edinburgh, UK: Mosby; 2003. p.1624-34.
- Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(5):284-92. Review.
- Huerva V, Sanchez MC, Traveset A, Jurjo C, Ruiz A. Rituximab for peripheral ulcerative keratitis with Wegener granulomatosis. *Cornea*. 2010;29(6):708-10.
- Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(6):399-405. Review.
- Said MS. Upper respiratory tract symptoms, renal involvement and vasculitis: a case report and review of Wegener granulomatosis. *J Clin Med Res*. 2010;2(4):189-93.
- Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*. 1958;2(5091):265-70.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488-98.
- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2187-98.
- Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 1983;90(3):279-90.
- Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol*. 2001;28(5):1025-32.
- Thorne JE, Jabs DA. Ocular manifestations of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(4):761-79, vi. Review.
- Hsu JT. Limited form of Wegener's granulomatosis. *Chest*. 1976;70(03):384-5.
- Ishii T, Bandoh S, Fujita J, Horiike A, Tojo Y, Kubo A, et al. [A case of the limited form of Wegener's granulomatosis without c-ANCA]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2003;41(11):834-9. Review. Japanese.
- Molinari L, Melamud JI, Ferrari L, Landi P, Semeniuk G, Quadrelli SA. [Wegener's granulomatosis and tuberculosis. A bad combination]. *Medicina (B Aires)*. 2009;69(6):640-2. Spanish.
- Fietta A, Meloni F, Cascina A, Morosini M, Marena C, Troupioti P, et al. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of Mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Infect Control*. 2003;31(6):347-53.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):761-76. Review.
- Ishihara M, Ohno S. [Ocular tuberculosis]. *Nihon Rinsho*. 1998;56(12):3157-61. Review. Japanese.
- Bélard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2340-9.
- Tavast E, Tuuminen T, Pakkanen SH, Eriksson M, Kantele A, Järvinen A, et al. Immunosuppression Adversely Affects TST but Not IGRAs in Patients with Psoriasis or Inflammatory Musculoskeletal Diseases. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:381929.
- Lopes DM, Pinheiro VG, Monteiro HS, Queiroz JA, Madeira Ldos S, Lopes MM. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis in patients with chronic inflammatory diseases: use of TNF-alpha-targeting biological products. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):308-16. English, Portuguese.
- Fujita Y, Ogata H, Yano I. Clinical evaluation of serodiagnosis of active tuberculosis by multiple-antigen ELISA using lipids from Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1253-62.
- Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrol*. 2009;10:36.
- Jung JY, Lim JE, Lee HJ, Kim YM, Cho SN, Kim SK, et al. Questionable role of interferon-γ assays for smear-negative pulmonary TB in immunocompromised patients. *J Infect*. 2012;64(2):188-96.
- Harris TG, Sullivan Meissner J, Proops D. Delay in diagnosis leading to nosocomial transmission of tuberculosis at a New York City health care facility. *Am J Infect Control*. 2013;41(2):155-60.
- Pavelka K Jr, Dostal C, Rossmann P, Kraus H, Matousovic K, Vrabec J. Wegener's granulomatosis with bilateral necrotizing scleritis, polyarthritis and renal failure efficiently treated with immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol*. 1986;5(1):112-7.
- Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(29-30):414-22.
- Nizam S, Johnstone A, Green M, Gough A. Necrotising scleritis and connective tissue disease—three cases and a review. *Clin Rheumatol*. 2009;28(3):339-41.
- Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(5):230-2.
- Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1540-7.

### Autor correspondente:

Cybele Moreno Luize Franco  
Rua Nabeck Shiroma, nº 210  
CEP 18031-060 – Sorocaba (SP), Brasil  
Email: cyluize@yahoo.com.br