

# Acometimento de nervos cranianos na granulomatose com poliangeíte (GPA) C-ANCA negativo

## *Cranial nerve impairment in granulomatosis with polyangeitis (GPA) C-ANCA negative*

Líncoln de Oliveira Lopes<sup>1</sup>

### RESUMO

O presente relato tem o objetivo de mostrar um caso incomum de Granulomatose com Poliangeíte (GPA), que previamente era denominada Granulomatose de Wegener. Trata-se de é uma doença multissistêmica, caracterizada por inflamação granulomatosa necrotizante e vasculite que envolve principalmente o trato respiratório superior e inferior, embora não raramente, exista comprometimento neurológico.

**Descritores:** Granulomatose com poliangeíte; Manifestações neurológicas; Nervos cranianos

### ABSTRACT

This report aims to show an unusual case of granulomatosis with polyangeitis (GPA), previously known as Wegener's granulomatosis. It is a multisystemic disease characterized by necrotizing granulomatous inflammation and vasculitis involving mainly the upper and lower respiratory tract, although not infrequently, there is neurological impairment.

**Keywords:** Granulomatosis with polyangeitis; Neurological manifestations; Cranial nerves

---

1. Neurofisiologia Clínica pelo Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 06/06/2017 - Aceito para publicação em 10/10/2017.

## INTRODUÇÃO

Embora inicialmente descrita na literatura por Kilinger<sup>(1)</sup> em 1931, apenas em 1936 com Friedrich Wegener,<sup>(2)</sup> em uma revisão de três pacientes com granuloma nasal, que a doença hoje conhecida como Granulomatose com Poliangeite (Previamente conhecida como Granulomatose de Wegener), fora isolada e caracterizada como entidade distinta, das demais vasculites sistêmicas até então já descritas. Em 1939, Fiemberg<sup>(3)</sup> em conjunto com Carrington e Liebow,<sup>(4)</sup> descreveram a GW limitada, doença com patologia restrita a um ou mais órgãos. Godman e Churg<sup>(5)</sup> em 1954 publicaram o acometimento sistêmico da GPA, com a definição dos três critérios clássicos: lesões granulomatosas necrotizantes no trato respiratório, vasculite sistêmica e glomerulonefrite.

A GPA é uma doença/afecção rara, com provável mecanismo auto-imune, de etiologia desconhecida e de acometimento sistêmico, que cursa com vasculite necrosante de pequenos e médios vasos (Ex.: Capilares, vênulas, arteríolas, artérias e veias), com formação de granuloma.<sup>(6)</sup> Glomerulonefrite necrotizantes é comum, além de vasculite ocular e capilarite pulmonar. Associa-se a inflamação granulomatosa e não granulomatosa extravascular, embora formas limitadas ou restritas a um único órgão ou sistema possam ocorrer. Acomete igualmente homens e mulheres, predominando em indivíduos da quarta a quinta década de vida.<sup>(7)</sup> A prevalência estimada é de 3 a 5 casos para cada 100 mil habitantes.<sup>(8,9)</sup>

O diagnóstico da GPA é baseado em critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos. A Academia Americana de Reumatologia define como critérios de classificação,<sup>(10)</sup> publicados em 1990, os seguintes:

- (1) Inflamação nasal ou oral (Ex.: Úlceras orais coloridas ou não; Corrimento nasal sanguinolento);
- (2) Radiografia de tórax anormal, com nódulos, infiltrados fixos ou cavitações;
- (3) Sedimento urinário com micro-hematúria ou cilindros hemáticos;
- (4) Inflamação granulomatosa em biópsia (Ex.: Parede arterial, região perivascular ou extravascular das arteríolas ou artérias).

A presença de dois ou mais critérios define o diagnóstico de GW, com uma sensibilidade de 88,2% e uma especificidade de 92,0%.<sup>(10)</sup>

A presença do C-ANCA<sup>(11)</sup> (Auto-anticorpo dirigido contra o citoplasma de neutrófilos) no exame sorológico do paciente pode auxiliar no diagnóstico, com sensibilidade de 91% (Pode chegar a 97% em caso de Síndrome clínico-radiológica típica) e especificidade de 99%.<sup>(12)</sup> Atualmente é imprescindível a confirmação de um C-ANCA positivo, a realização de anticorpo-antiproteínase-3. No entanto a sensibilidade depende da atividade e da extensão da doença.<sup>(12,13)</sup> Infelizmente o padrão C-ANCA e seu anticorpo correlato acima citado, não são uteis para acompanhamento da atividade da doença e previsão de recidivas.

O reconhecimento das complicações neurológicas tornou-se evidente em 1936, quando Drachman<sup>(14)</sup> analisou o espectro das manifestações neurológicas separando-as em anormalidades do sistema nervoso central e periférico. Nishino et. al, em 1993, analisou o envolvimento neurológico em 324 pacientes com diagnóstico de GPA e evidenciou que 109 (33,6%) tinham alterações neurológicas evidentes, sendo 53 (16,3%) com neuropatia periférica, 21 (6,4%) com acometimento de nervos cranianos, principalmente II, VI e VII(15), 16 (4,9%) com oftalmoplegia externa, 13 (4,01%) com eventos cerebrovasculares, 10 (3,08%) com epilepsia, 5 (1,5%)

com cerebrite e 25 (7,7%) com manifestações diversas. Das neuropatias periféricas, 42 (12,9%) dos pacientes apresentaram mononeuropatia múltipla, 6 (1,8%) mononeuropatia simétrica distal e 5 (1,5%) não foi possível sua classificação.

A descrição do caso que se segue, tem como objetivo a descrição e a divulgação de um caso atípico de GPA, com manifestação inicial de esclerite necrosante unilateral associado a cefaléia secundária refratária, que com a evolução clínica e acompanhamento nos meses subsequentes, progrediu para quadro com múltiplas síndromes neurológicas pouco usuais.

## RELATO DE CASO

Paciente de 34 anos, sexo feminino, branca, casada, avaliada no Pronto Socorro da Oftalmologia com história de há 7 dias ter iniciado cefaléia hemicraniana à direita, do tipo latejante, de forte intensidade, sem alívio com uso de dipirona, associado à otalgia, parestesia em hemilíngua direita, febre, epistaxe, disfagia, odinofagia e disúria.

Histerectomia há 3 meses da admissão devido a quadro de endometrite. Realização de transplante de esclera há 35 dias da admissão devido a esclerite necrotizante em olho direito.

No exame físico geral foi evidenciado: regular estado geral, mucosas coradas e hidratadas, acianótica, anictérica, afebril no momento e edema bupalpebral. Ausculta pulmonar: murmúrios vesiculares presentes bilateralmente, sem ruídos adventícios, FR: 14ipm, eupneica em ar ambiente. Ausculta cardíaca: Bulhas rítmicas e normofonéticas á 2 tempo, sem sopro audível, FC 132bpm, PA 110x85. Exame do abdome: semi-globoso, normotenso, ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalia palpável, doloroso a palpação de região epigástrica. Exame de membros: sem edema evidenciado, panturrilhas livres, sem alterações evidentes.

Exame neurológico: orientação: vigil, auto e alo orientada. Equilíbrio e coordenação: Romberg negativo, eudiacodocinética e eumétrica. Motilidade: Força preservada globalmente, tremores em ambas mãos de intenção e tônus preservado. Sensibilidade: parestesia em hemilíngua direita, sensibilidade tátil e profunda preservada. Refletividade: reflexos hipoativos em membros inferiores e hiperativos grau 3 em membros superiores. Nervos cranianos: diminuição da acuidade visual a direita, estrabismo convergente bilateral, hipoestesia da hemilíngua direita, apagamento do sulco nasolabial à esquerda, paresia de língua direita, diminuição da acuidade auditiva a direita (Weber a direita, padrão de condução). Sistema neurovegetativo: preservado. Troficidade: preservado. Palavra e linguagem: preservado. Esfíncteres: perda urinária involuntária. Funções mentais: nervosismo, labilidade emocional.

Exame oftalmológico: equimose bupalpebral, transplante de esclera vascularizada e tópico, suturas tópicas íntegras e córnea transparente. Acuidade visual sem correção 20/70 e 20/20. Fundo de olho sem alterações.

Exames de entrada: Hemograma: série vermelha: Hb 4,5 Hc 13,4 Ht 49,0; Série branca: Lc 13.300 (Diferencial: 2-65-3-0-24-6); Série plaquetária: 421.000. PCR 335,2 e VHS 43,0. Uréia 23,4 creatinina 0,62 sódio 141 potássio 4,02. Exame de urina: turva, pH 6,0 densidade 1.030 Hc 250.000 Lc >1.000.000, proteína 3+, hemoglobina 3+, bilirrubina 1+, nitritos ausente. Urocultura sensível a E. coli.

Foi realizado diagnóstico síndromico de Síndrome álgica a/e, Síndrome infecciosa (ITU de repetição), Síndrome deficitária

Motora (Tetraparesia de predomínio à direita), Síndrome de pares cranianos e Síndrome inflamatória (aumento de VHS e PCR).

Iniciou-se investigação para doença sistêmica e para melhor elucidação do caso foram solicitados exames complementares que evidenciaram:

Auto-anticorpos: Anti-ANCA (P-ANCA e C-ANCA), Anti-RNP, Anti-3M, Anti-CCP, HLA-B27, Anti-Mi 2, Anti-SSO, Anti-TPO, Anti-Tireoglobulina, Anti-TSH trab, Anti-LA/SSB, Anti-Jo1 e FAN sendo todos negativos. O Fator Reumatoide foi de 17. Tireoglobulina de 8,79.

Líquor: Límpido incolor, 0 células, glicose 51, proteínas 33, cloreto 691, lactato 16, VDRL negativo, Tinta da china negativo e GRAM negativo.

Sorologias: HBsAg, Anti HBS, HIV 1 e 2 e VDRL não reagentes. Toxoplasmose IgG positivo e IgM negativo. Anti HCV indeterminado. CMV IgG e IgM positivos (Índice CO = 1,15).

Exames complementares de imagem descritos nas figuras 1,2.

Eletroneuromiografia (ENMG): O exame evidenciou neuropatia periférica sensitivo-motora estável de predomínio motor (Quadro 1).

**Quadro 1**  
**Estudo da neurocondução dos nervos sensitivos e motores**

<b>Estudo de condução dos nervos sensitivos</b>						
Nervos	Ponto de estímulo	Ponto de registro	Amplitude uV	Latência ms	Distância cm	VCS m/s
Mediano direito	II dedo	punho	36,7	2,68	12,5	46,6
Ulnar direito	V dedo	punho	12	2	10	50
Mediano esquerdo	II dedo	punho	30	2,4	12,5	52,1
Ulnar esquerdo	V dedo	punho	10	2	10	50
Sural direito	panturrilha	tornozelo	20	3,16	13,5	42,7
Sural esquerdo	panturrilha	tornozelo	18	3,12	13,5	43,3
<b>Estudo de condução dos nervos motores</b>						
Nervos	Ponto de estímulo	Ponto de registro	Amplitude uV	Latência ms	Distância cm	VCS m/s
Mediano direito	punho	APB	9,13	3,24		
	cotovelo	APB	8,13	7,84	25	54,3
Onda-F				26		
Ulnar direito	punho	ADM	7	1,92		
	cotovelo	ADM	6	6,9	25	50,2
Onda-F				26		
Mediano esquerdo	punho	APB	11	3,04		
	cotovelo	APB	10,7	7,24	25	59,5
Onda-F				26,2		
Ulnar esquerdo	punho	ADM	7	2		
	cotovelo	ADM	6,5	6,76	25	52,5
Onda-F				26		
<b>Estudo de condução dos nervos motores</b>						
Nervos	Ponto de estímulo	Ponto de registro	Amplitude uV	Latência ms	Distância cm	VCS m/s
Fibular direito	tornozelo	EDB	5,4	4,08		
	cabeça da fibula	EDB	4,73	11,8	32	41,7
Onda-F				44		
Fibular esquerdo	tornozelo	EDB	3,6	4,44		
	cabeça da fíbula	EDB	2,9	12,3	32	40,7
Onda-F				44,5		
Reflexo-H direito				NO		
Reflexo-H esquerdo				NO		
Onda-F				26		

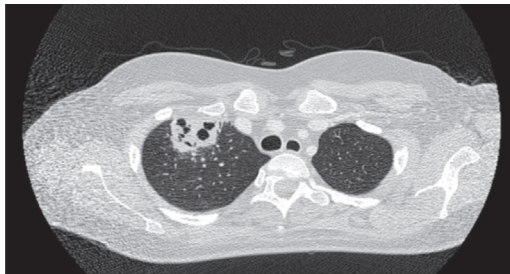
#### **Evilução Clínica**

A paciente realizou biópsia de nódulo pulmonar sendo evidenciado: Áreas de necrose parenquimatosa circundadas por granulomas malformados. Focos de pneumonia lipo-ídica (macrófago + gordura), hiperplasia de pneumócitos tipo II e hemorragia alveolar. Excluído doenças infecciosas.

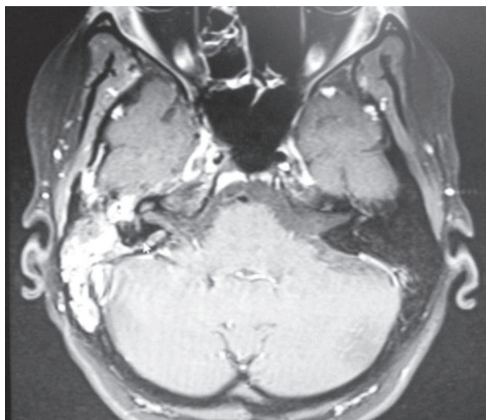
Evoluiu com melhora do estado geral com o tratamento instituído, antibioticoterapia (ceftriaxona e tazocin), para a infecção urinária em curso e após correlação clínica com achados de TC de tórax, RNM de crânio e ENMG, foi levantado a hipótese de Granulomatose com Poliangeite ANCA-negativo.

A Paciente fora tratada com esquema de pulsoterapia com

ciclofosfamida e metilprednisolona, sendo mantido corticoterapia de manutenção, recebendo alta hospitalar, 27 dias após a internação, para acompanhamento ambulatorial, em bom estado geral, sem queixas álgicas, mantendo incontinência urinária e exame neurológico alterado.



**Figura 1:** Tomografia computadorizada de tórax: Nódulos e massas pulmonares distribuídos periféricamente em campos pulmonares médios e, principalmente superiores, com áreas escavadas centrais, bilateralmente. Associado a história clínica, considerar vasculite no diagnóstico diferencial (Granulomatose com Poliangeíte?).



**Figura 2:** Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio: Aparente realce paquimeningeo anômalo ao redor dos hemisférios cerebrais e mastoidopatia à direita.

## DISCUSSÃO

Trata-se de uma doença rara cujo acometimento pode envolver qualquer órgão ou sistema. O acometimento neurológico na Granulomatose com Poliangeíte é uma característica rara da mesma e tende a ser primariamente uma neuropatia de nervos cranianos, associado ou não a neuropatia periférica. Neuropatia periférica ocorre em até 67 % dos casos, na forma de polineuropatia periférica sensitivo-motora ou Mononeuropatia Múltipla secundário a vasculite de vasa nervorum, e podem representar a primeira manifestação da doença. <sup>(16)</sup>

O envolvimento neuro-oftalmológico é comum no decorrer do quadro, podendo o acometimento de nervos cranianos ser de forma isolada ou de múltiplos pares. Tipicamente envolvidos estão os nervos ópticos e olfatórios (27% dos pacientes), acometimento daqueles envolvidos na motilidade ocular extrínseca, porém todos podem ser comprometidos, principalmente em seu trajeto extracraniano periférico, por processo inflamatório localmente destrutivo e/ou granulomatoso. Destes, massas granulomatosas orbitais tendem a ser mais frequentes, determinando neuropatias cranianas compressivas. <sup>(14)</sup>

Apesar de imunossupressão potente e agressiva, as taxas de morbidade, dano e comprometimento do sistema nervoso tendem a ser altas, enfatizando necessidade de seu reconhecimento e tratamento precoces, visando minimizar as sequelas crônicas. <sup>(16)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Klinger H. Grenzformen der Periarteritis nodosa. *Frankf Z Pathol.* 1931;42:455-80.
2. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1936;29:202-10.
3. Fienberg R. Necrotizing granulomatosis and angiitis of the lungs with massive splenic necrosis and focal thrombotic granulomatous glomerulonephritis. *Am J Clin Pathol.* 1953;23(5):413-28.
4. Carrington CB, Liebow M. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med.* 1966;41(4):497-527.
5. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol.* 1954;58(6):533-53.
6. Cotran, RS; Kumar, V; Robbins, ST. Robbins: Patologia estrutural e funcional. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
7. 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.
8. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in Northern Norway. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2481-7.
9. Woywodt A, Houbitz M, Haller H, Matteson EL. Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 2006; 367(9519):1362-66.
10. 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 Rheum.* 1990;33(8):1101-7.
11. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis: a literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123(12):925-32.
12. Homer RJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies as markers for systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med.* 1998;19(4):627-39.
13. Rao J, Weinberger M, Oddone E, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1995; 123(12):925-32.
14. Drachman DA. Neurologic complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol.* 1963;8(2):145-155.
15. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol.* 1993; 33(1):4-9.
16. Vanni H. Envolvimento neurológico na granulomatose de Wegener. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4561](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4561)>. Acesso em 30 abr. 2017.

### Autor correspondente:

Lincoln de Oliveira Lopes.  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
E-mail: lincolnlopes@hotmail.com