

Dificuldades no diagnóstico precoce da granulomatose com poliangiíte (Wegener)

Maraika Soehtje*, Yana Picinin Sandri Lissarassa

Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Jaraguá do Sul, Santa Catarina, Brasil

Histórico do artigo

Recebido em 23/02/2023

Aceito em 14/04/2024

Palavras-chave:

granulomatose com poliangiíte; vasculite autoimune rara; diagnóstico precoce; anticorpos anticitoplasma de neutrófilos

Keywords:

granulomatosis with polyangiitis; rare autoimmune vasculitis; early diagnosis; anti-neutrophil cytoplasm antibodies

RESUMO

A granulomatose com poliangiíte (GPA) é uma vasculite autoimune, de caráter granulomatosa necrosante, que afeta predominantemente pequenos vasos, provocando danos sistêmicos aos pacientes. As manifestações clínicas iniciais são bastante inespecíficas. Atualmente, o diagnóstico baseia-se na clínica do paciente, exames radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos. O artigo tem por objetivo discorrer sobre as dificuldades no diagnóstico precoce da GPA, visto que as manifestações clínicas são diversas, e por vezes semelhantes a inúmeras outras patologias. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo levantamento de artigos ocorreu nas bases de dados SciELO, PubMed e BVS, utilizando os descritores granulomatose de Wegener e granulomatose com poliangiíte, combinados com os operadores booleanos AND diagnóstico, AND manifestações clínicas e NOT granulomatose eosinofílica com poliangiíte. Foram selecionados artigos de relato de caso publicados entre 2011 e 2021, que continham o nome da doença no título do artigo e que abordassem claramente o diagnóstico da doença. Foram incluídos 16 relatos que atenderam a questão norteadora, sendo 11 relatos em adultos e 5 em crianças/adolescentes. Os sintomas inespecíficos resultam em um atraso no diagnóstico da GPA, no entanto, o predomínio do acometimento do sistema respiratório e renal deve ser levado em consideração no momento do diagnóstico. Até o momento, não existem critérios diagnósticos específicos, mas sim uma associação de fatores. Mesmo assim, faz-se necessária uma alta suspeita do médico, frente aos sintomas, lançando mão, de um diagnóstico diferencial mais precoce, incluindo análise do ANCA e biópsias, que são o padrão ouro no diagnóstico da GPA.

Difficulties in the early diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener)

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is an autoimmune vasculitis, with a necrotizing granulomatous nature, which predominantly affects small vessels, causing systemic damage to patients. The initial clinical manifestations are quite unspecific. Currently, the diagnosis is based on the patient's clinic examination, radiological, serological and anatomopathological examinations. The article aims to discuss the difficulties in early diagnosis of GPA, since the clinical manifestations are diverse, and sometimes similar to many other pathologies. This is an integrative literature review, whose articles were collected in the SciELO, PubMed and BVS databases, using the descriptors Wegener's granulomatosis and granulomatosis with polyangiitis, combined with the Boolean operators AND diagnosis, AND clinical manifestations and NOT eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Case report articles published between 2011 and 2021 were selected, which contained the name of the disease in the title of the article and clearly addressed the diagnosis of the disease. 16 reports that met the guiding question were included, being 11 reports in adults and 5 in children/adolescents. Nonspecific symptoms result in a delay in the diagnosis of GPA, however, the predominance of impairment of the respiratory and renal systems must be taken into account at the time of diagnosis. So far, there are no specific diagnostic criteria, but an association of factors. Even so, it is necessary a high suspicion of the physician, given the symptoms, making use of an earlier differential diagnosis, including ANCA analysis and biopsies, which are the gold standard in the diagnosis of GPA.

1. Introdução

A granulomatose com poliangiíte (GPA) foi descrita primeiramente por Klinger em 1931 e, secundamente por Wegener, em 1936 e 1939 (1). A primeira *International Chapel*

* Autor correspondente: maraikasoehjte2012@gmail.com (Soehtje M.)

Hill Consensus (CHCC) de 1994 definiu o nome da doença como sendo granulomatose de Wegener (GW) (2). Já em 2012 a CHCC adotou a recomendação do *American College of Rheumatology* (ACR), da *American Society of Nephrology* e da *European League Against Rheumatism* (EULAR) para substituir o epônimo “granulomatose de Wegener” por “granulomatose com poliangiite (Wegener)” (3).

Essa doença trata-se de uma vasculite autoimune rara, de caráter granulomatosa necrosante que afeta predominantemente pequenos vasos, atingindo principalmente, o trato respiratório superior e inferior, além dos rins, promovendo danos sistêmicos aos pacientes acometidos. A etiologia da doença é incerta, sendo provavelmente multifatorial (4). Ela acomete igualmente ambos os sexos, na faixa etária entre 40 e 60 anos. Dados demonstram a ocorrência de variação geográfica na frequência de casos de GPA, uma vez que a prevalência mundial é estimada entre 23,7 a 156,5 casos a cada 1.000.000 de habitantes, com incidência anual de 3 a 14,4 por milhão (5).

Em alguns casos, sabe-se que os mecanismos imunológicos que explicam alguns achados patológicos estão parcialmente associados aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (6). A relação de ANCA na GPA teve seus primeiros estudos divulgados em 1998, que demonstraram sensibilidade diagnóstica de 60% para a GPA com caráter limitado, versus 90% para a doença sistêmica, porém a ausência deste não elimina o diagnóstico (7).

As manifestações clínicas como febre, astenia, perda ponderal, cefaleia e mialgias, são bastante inespecíficas, bem como, os exames laboratoriais, pois estes revelam apenas a presença de atividade inflamatória, por meio da velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR), leucocitose, trombocitose e aumento de creatinina sérica (4).

Atualmente, o diagnóstico da doença baseia-se na clínica do paciente, exames radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos (biópsia do tecido que contém evidências de vasculite) (6).

O prognóstico da GPA é difícil de se prever, pois depende da evolução da doença, a qual varia de pessoa para pessoa. De modo geral, devido as manifestações clínicas serem diversas, e por vezes semelhantes a inúmeras outras patologias, tem-se um quadro de diagnóstico tardio, conseqüentemente um início de tratamento tardio, que resulta em uma sobrevida média em torno de 5 meses, para os casos não tratados, sendo que 82% destes pacientes evoluem para óbito em um ano e mais de 90% em dois anos (8).

A introdução de terapias agressivas utilizando imunossuppressores, trouxe uma melhora no prognóstico, uma vez que com o tratamento adequado, a sobrevida média em 5 anos é de 70 a 80%, no entanto, apenas 75% dos pacientes atingem a remissão e aproximadamente 50% apresentam recidivas dentro de 18 meses. Ao longo dos últimos anos, a taxa de mortalidade tem reduzido em decorrência do surgimento de inúmeras alternativas terapêuticas, entretanto, este fato não diminui a importância do diagnóstico precoce (5).

Além do diagnóstico precoce, o correto diagnóstico por meio da associação de diversos parâmetros e a realização de exames adicionais que tem por finalidade a exclusão de patologias que mimetizam esta doença, é de suma importância, principalmente em se tratando de uma infecção bacteriana, pois, quando confundida com a vasculite, a utilização de imunossuppressores resultará em um crescimento bacteriológico exponencial que poderá colocar em risco a vida do paciente (9).

Diante do exposto, o objetivo do estudo é discorrer sobre as dificuldades no diagnóstico precoce da granulomatose com poliangiite, visto que as manifestações clínicas são diversas, e por vezes semelhantes a inúmeras outras patologias, fato este, que contribui para um quadro de diagnóstico tardio.

2. Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que tem como questão norteadora a “dificuldade no diagnóstico precoce da granulomatose com poliangiite”. Para tal, foi realizada uma busca na literatura, nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores granulomatose de Wegener e granulomatose com poliangiite, combinados com os operadores booleanos AND diagnóstico, AND manifestações clínicas e NOT granulomatose eosinofílica com poliangiite, nas versões em português, inglês e espanhol.

Como critérios de inclusão, foram considerados apenas relatos de caso dos últimos 10 anos, que respondem à questão norteadora, e possuem o nome da doença no título do artigo. Em contrapartida, relatos com foco nas manifestações raras da doença, manifestações que apareceram após o diagnóstico prévio, ou que não deixavam claro a realização do diagnóstico, foram excluídos.

A partir dos artigos selecionados com os critérios acima, procedeu-se com a leitura dos resumos e quando pertinente, a leitura na íntegra dos textos, para compor os resultados.

3. Resultados

A partir da busca de artigos que abordassem o diagnóstico da GPA, de acordo com a metodologia descrita, foram encontrados quarenta e quatro artigos. Após leitura na íntegra, foram incluídos dezesseis, que atenderam a questão norteadora, sendo onze relatos em adultos e cinco em crianças/adolescentes, descritos nos Quadros 1 e 2, respectivamente.

Quadro 1 – Síntese dos estudos selecionados sobre diagnóstico e manifestações clínicas da granulomatose com poliangiite em adultos, 2011-2021.

| Referência | Objetivo | Resultado | Conclusão |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Smit J, et al. 2011 (10) | Relatar um caso que ilustra que a GW pode apresentar-se com manifestações cutâneas localizadas que precedem a doença sistêmica. | O paciente apresentou erupção cutânea localizada no tronco, sua condição era complicada de forma insidiosa por mal-estar, febre e progressão das lesões. Após radiografia de tórax e biópsia pulmonar guiada por Tomografia Computadorizada (TC), além de resultado ANCA positivo, foi estabelecido o diagnóstico de GW sistêmica. | O reconhecimento imediato da condição e o início da terapia adequada e precoce são cruciais para reduzir a mortalidade e a morbidade. Portanto, os dermatologistas precisam estar cientes da GW como um possível diagnóstico diferencial, especialmente em pacientes que apresentam manifestações cutâneas características e sintomas associados. |
| Cardenas-Garcia J, et al. 2012 (11) | Relatar um caso incomum de GW em que a paciente apresentava hemorragia alveolar difusa. | As queixas multissistêmicas progressivas, juntamente com o VHS elevado, anemia e trombocitose, apoiaram fortemente o diagnóstico de vasculite. O curso clínico, bem como o c-ANCA positivo foram considerados diagnósticos de GW. | Apresentação de GW como hemorragia alveolar difusa é incomum. No entanto, o reconhecimento da doença multissistêmica é fundamental para o diagnóstico da vasculite de Wegener. |
| Mercan GC, et al. 2012 (12) | Relatar um caso de GW com otite média aguda serosa, evoluindo para otite média supurativa e granulomas como primeiro e único sintoma, refratário à terapia medicamentosa durante o seguimento e diagnosticado em exames complementares. | O exame físico revelou otite média serosa que não apresentou melhora com o tratamento. Buscou-se outras causas, visto que o paciente apresentou tosse leve e presença de lesões granulomatosas na membrana timpânica. Por meio de investigação detalhada, a sorologia c-ANCA foi positiva para PR3-ANCA, outros testes para diagnóstico diferencial foram negativos ou inespecíficos. Sendo estabelecido o diagnóstico de GW com base nesses achados. | O diagnóstico precoce da GW é muito importante para o início do tratamento adequado em tempo hábil, a fim de prevenir a progressão da doença. Por causa do alto envolvimento na região da cabeça e pescoço, enfatizamos que uma doença específica como a GW deve ser mantida em mente, se a terapia clássica prolongada para otite média for ineficaz e quando os achados otoscópicos persistirem especialmente com a formação de tecido de granulação. |

| Referência | Objetivo | Resultado | Conclusão |
|--------------------------------|--|---|---|
| Ishiguro T, et al. 2014 (13) | Relatar o caso de uma paciente com GPA que desenvolveu pneumonia em organização com anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos. | A paciente apresentava envolvimento pulmonar com um padrão histológico de pneumonia em organização, que subsequentemente desenvolveu complicações cardíacas e otorrinolaringológicas. Inicialmente o tratamento foi direcionado a pneumonia criptogênica, onde as lesões pulmonares melhoraram. MPO-ANCA era positivo, e após tratamento negativou. Quase 1 ano e meio depois, a paciente desenvolveu dificuldade auditiva, e ao realizar uma cirurgia para sinusite, a peça histológica ressecada mostrou vasculite, portanto, diagnosticou-se a paciente com GPA. | O quadro clínico de GPA com envolvimento de múltiplos órgãos pode variar. Reconhecer as várias manifestações da GPA é, portanto, necessário para fornecer um diagnóstico adequado e gerenciamento da doença. |
| Pajor AM, et al. 2015 (14) | Relatar um caso raro de dispneia laríngea aguda e alterações pulmonares rapidamente progressivas como primeiras manifestações da doença. | O curso clínico fulminante exigindo traqueotomia foi seguido pelo rápido desenvolvimento de alterações pulmonares. A biópsia subglótica e genvival revelou inflamação crônica de alta intensidade, sugestivo de GPA. Exames laboratoriais evidenciaram aumento nos marcadores inflamatórios, entretanto, c-ANCA foi negativo, diante disto, foi firmado diagnóstico de GPA. | Pacientes com infiltração subglótica, que se desenvolve rapidamente, mesmo quando esta é uma apresentação única da doença, e quando o c-ANCA é negativo, a GPA deve ser sempre considerada. |
| Spanuchart I, et al. 2015 (15) | Relatar um caso incidente de GPA apresentando sinusite crônica e simulando um abscesso pulmonar precoce sem envolvimento renal. | O exame físico, TC de tórax e TC de seios paranasais, evidenciaram uma massa com destruição óssea associada, na qual foi realizada uma biópsia que revelou inflamação granulomatosa com necrose focal e vasculite, sendo realizado o diagnóstico de GPA, associado com um resultado c-ANCA positivo. | Dadas as várias manifestações clínicas, o diagnóstico de GPA pode ser difícil de distinguir das etiologias infecciosas. Enfatizamos que o teste de sorologia ANCA é recomendado em pacientes com achados clínicos sugestivos de GPA, sendo que a biópsia de um órgão afetado é fundamental para o diagnóstico definitivo. |

| Referência | Objetivo | Resultado | Conclusão |
|---------------------------------|--|---|--|
| Sung I, et al. 2015 (16) | Relatar um caso de GPA em que a manifestação gengival foi crucial para o diagnóstico precoce. | Diagnóstico de GPA feito com base nos sinais e sintomas clínicos e confirmado pela presença do ANCA e biópsia positiva para inflamação crônica ativa com abscessos, vasculite fibrinóide e granulação do tecido. | A identificação da manifestação gengival específica da gengivite em morango permitiu o diagnóstico precoce e a pronta terapia em uma doença em que o tempo é um fator crucial. |
| Haridas V, Haridas K, 2017 (17) | Apresentar um caso de GPA que se manifestou inicialmente com sintomas sugestivos de tuberculose meníngea. | Paciente apresentava sintomas no trato respiratório superior, ouvidos e olhos, VHS e PCR elevados. Suspeitava-se de tuberculose devido à alta prevalência na região. O diagnóstico de meningite tuberculosa foi estabelecido após a ressonância magnética indicar meningite irregular. Como o paciente não respondeu a terapia, foi sugerido diagnóstico de vasculite, que evidenciou c-ANCA positivo, concluindo o diagnóstico de GPA. | Devido a GPA possuir manifestações variadas e inespecíficas, costuma ser confundido com tuberculose. Este relato destaca a necessidade de um alto índice de suspeita e monitoramento contínuo do tratamento na GPA. |
| Reis R, et al. 2021 (18) | Descrever o caso de uma paciente que apresentou pneumotórax hipertensivo devido a ruptura de uma cavidade pulmonar. | Embora os marcadores ANCA fossem negativos, os critérios da ACR foram atendidos, pois o paciente apresentava inflamação nasal, raio X de tórax anormal e inflamação granulomatosa. | GPA pode ser um diagnóstico desafiador quando a manifestação inicial é atípica, portanto, uma história e um exame físico cuidadosos são necessários para fazer o diagnóstico. |
| Djeric D, et al. 2021 (19) | Descrever o caso de uma paciente com otite média com efusão como primeiras manifestações de GPA. | A paciente apresentava otite média com efusão e rinossinusite, que não respondeu ao tratamento. Posteriormente, desenvolveu disfunção renal aguda como um sinal de glomerulonefrite e insuficiência renal rapidamente progressiva. O diagnóstico de GPA foi confirmado após a análise histopatológica do tecido renal e elevados títulos de PR3-ANCA. | Otorrinolaringologistas tem papel importante no diagnóstico da GPA, pois os sintomas otorrinolaringológicos às vezes podem ser mal diagnosticados. Assim, o reconhecimento rápido e o diagnóstico precoce de GPA evitam o risco de danos irreversíveis aos órgãos. |
| Han M, Pan C, 2021 (20) | Relatar um caso de GPA simulando câncer de pulmão em um paciente apresentando tosse, hemoptise e perda de peso em um histórico de tabagismo. | Paciente apresentava tosse, hemoptise e perda de peso no contexto de tabagismo há 20 anos. A TC de tórax evidenciou massas e nódulos pulmonares bilaterais. A biópsia pulmonar revelou inflamação granulomatosa e c-ANCA/PR3 elevado confirmou o diagnóstico de GPA. | Destaca-se a necessidade de considerar o diagnóstico de patologias não malignas, como vasculite, nas investigação de pacientes que apresentam massas e/ou nódulos pulmonares. |

Quadro 2 – Síntese dos estudos selecionados sobre diagnóstico e manifestações clínicas da granulomatose com poliangiite em crianças e adolescentes, 2011-2021.

| Referência | Objetivo | Resultado | Conclusão |
|-----------------------------|---|--|---|
| Harris JG, et al. 2012 (21) | Relatar o caso de um paciente que inicialmente apresentou insuficiência renal e massa intracardíaca. Onde as investigações subsequentes levaram ao diagnóstico de GPA. | O exame físico e laboratorial mostrou insuficiência renal aguda e aumento de marcadores inflamatórios. Raio X de tórax e ultrassom renal mostraram acometimento destes órgãos, indicando GPA. O resultado de ANCA foi positivo para PR3-ANCA. Biópsia da mucosa nasal demonstrou inflamação aguda e necrose, sem evidência de vasculite granulomatosa, e a biópsia renal encontrou glomerulonefrite difusa paucimune necrosante. Além disso, o ecocardiograma pré-operatório apresentou uma grande massa no ápice do ventrículo, que no exame anatomopatológico evidenciou tecido necrótico com inflamação aguda. Portanto, fez-se o diagnóstico de GPA com envolvimento cardíaco e renal. | O envolvimento cardíaco na GPA é raro em pacientes pediátricos. No entanto, essas manifestações devem ser consideradas nesta população de pacientes, dada a maior prevalência em pacientes adultos e anormalidades cardíacas clinicamente silenciosas, como uma massa intracardíaca, que podem estar presentes. |
| Luna M, et al. 2014 (22) | Apresentar o caso de uma paciente que sofreu de faringite 1 semana antes de ser internada por hematuria macroscópica e oligúria, com evolução rápida e progressiva para insuficiência renal com glomerulonefrite. | As características clínicas identificadas no paciente como hematuria, pressão arterial levemente elevada e perda rápida da função renal, sugerem glomerulonefrite. Além disso, níveis séricos positivos de c-ANCA e biópsia renal mostrando inflamação granulomatosa, firmaram o diagnóstico de GPA. | GPA embora rara em crianças, deve ser considerada no cenário clínico descrito. Este caso reforça que o conhecimento do diagnóstico histológico renal e da terapia imunossupressora agressiva precoce são essenciais para o manejo desses pacientes. |
| Cuestas D, et al. 2017 (23) | Apresentar um caso de estenose subglótica secundária à granulomatose de Wegener. | A paciente apresentava estridor bifásico e dispneia, a TC de tórax evidenciou estreitamento da luz subglótica. Sendo encaminhada ao Reumatologista, que realizou estudos laboratoriais que observaram a presença de c-ANCA. Avaliação endoscópica revela uma estenose subglótica grau 3, onde a lesão é ressecada e analisada histologicamente, remetendo a presença de vasculite e inflamação granulomatosa, perfazendo o diagnóstico de GW. | Estenose subglótica de etiologia desconhecida deve incluir a avaliação de GW, mesmo quando é a única manifestação desta doença ou o c-ANCA é negativo. O diagnóstico deve ser feito o mais rápido possível para evitar danos irreversíveis. |

| Referência | Objetivo | Resultado | Conclusão |
|------------------------------|--|---|--|
| Herrera CN, et al. 2019 (24) | Relatar o caso de um adolescente que iniciou com surdez e lesões cutâneas, sinusite, episclerite, PR3-ANCA positivo e biópsia de pele com infiltrado neutrofílico e necrose. | Paciente apresentava rinorreia purulenta e febre, lesões dérmicas e úlceras com crostas espessas de 2 anos de evolução, além de um histórico de perda auditiva há 7 anos. A biópsia de pele, embora não apresentasse granulomas, evidenciou vasculite com infiltrados neutrofílicos, bolsas superficiais e profundas de pequeno calibre com necrose. Isso, somado ao PR3-ANCA positivo, à sinusite e aos demais dados clínicos, fecha o diagnóstico em GPA. | O GPA pode apresentar manifestações otológicas e dermatológicas como sinal inicial, é importante levar isso em consideração no diagnóstico diferencial. |
| Arfaoui H, et al. 2021 (25) | Relatar o caso de um paciente com múltiplos nódulos pulmonares escavados, evidenciados por tosse crônica, hemoptise, epistaxe e emagrecimento. | O diagnóstico de GPA foi feito devido ao envolvimento sistêmico pulmonar, otorrinolaringológico e renal, positividade do c-ANCA dirigido contra proteinase 3 e biópsias brônquicas e nasais mostrando inflamação granulomatosa com infiltrado perivascular denso destruindo a parede do vaso. | Embora a GPA seja uma doença rara em adolescentes, deve ser considerada como um dos diagnósticos diferenciais em adolescentes que apresentam nódulos pulmonares escavados. |

4. Discussão

A GPA é uma doença que apresenta um alcance sistêmico, podendo ocasionar danos em todos os órgãos e tecidos. As manifestações clínicas irão variar de acordo com o órgão acometido. Entretanto, no início da doença, os pacientes geralmente apresentam sintomas constitucionais, que incluem febre, cefaleia, mialgias e artralguas migratórias, mal-estar, anorexia e perda de peso, sintomas estes que não são específicos da doença e que podem durar de semanas a meses sem evidência de envolvimento de órgãos específicos (4, 26).

Os sintomas constitucionais foram observados em 60% dos pacientes adultos, relatados no quadro 1, enquanto nas crianças (quadro 2), essa taxa foi de 100%. O sistema respiratório foi predominantemente acometido, de acordo com Cardenas-Garcia J, Mercan GC, Ishiguro T, Pajor AM, Spanuchart I, Sung I, Reis R e Han M (11-16, 18, 20), os sintomas mais comuns foram tosse, dispneia, epistaxe, hemoptise e sinusite crônica, por vezes a presença destes sintomas eram relatados meses antes do diagnóstico. Lesões e problemas no trato respiratório e pulmão apareceram em mais de 80% dos pacientes adultos e em 60% das crianças. Pode-se perceber que a presença desses sintomas constitucionais inespecíficos, comuns a diversas doenças, reflete em um atraso no diagnóstico, uma vez que este, muitas vezes só será realizado quando houver presença de outros sintomas ou até mesmo de falhas no tratamento, entretanto a predominância do acometimento do sistema respiratório, é um fator que pode auxiliar no diagnóstico precoce, mas que irá depender de um alto índice de suspeita médica, diante das apresentações clínicas e também associações de exames radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos.

Santana et al. (4) também mostra que o acometimento pulmonar pode estar presente em 50 a 90% dos pacientes com GPA, manifestando-se por meio de nódulos, infiltrados, escavações, tosse, hemoptise, dispneia e dor torácica. Enquanto a estenose subglótica, traqueal ou endobronqueal é vista em até 16% dos casos. O acometimento da laringe foi

observado em apenas um caso apresentado, por meio de Cuestas et al.. (23) que relata a apresentação de estenose subglótica como manifestação inicial da GPA, em um paciente pediátrico.

Semelhantemente, o acometimento do nariz, seios paranasais, faringe e ouvido pode estar presente em mais de 70% dos pacientes, evidenciado por meio de sinusite, lesões crostosas, rinorreia, epistaxe, otite média crônica, nariz em sela, perfuração do septo nasal e obstrução nasal (4). Estas manifestações foram relatadas em mais de 50% dos pacientes adultos, conforme os artigos relatados no quadro 1 e em 60% das crianças, de acordo com os artigos relatados no quadro 2.

Ainda de acordo com Santana et al. (4), outros sistemas também podem ser acometidos, mesmo que em um menor número de casos, como o cardiológico que se dá em menos de 10% dos pacientes com GPA, e normalmente são descritos pericardite, miocardite, endocardite e distúrbios de condução. Entretanto, observou-se um caso onde o paciente apresentava uma massa intracardíaca, secundária a apresentação inicial de insuficiência renal (21). Este relato mostra que as manifestações consideradas raras, podem estar presentes secundariamente ao aparecimento de sintomas mais comuns, e ainda podem estar se desenvolvendo de maneira silenciosa, como é o caso deste paciente, que teve a massa cardíaca descoberta através de um exame pré-operatório.

Já o envolvimento renal geralmente está presente em 20% dos pacientes no momento do diagnóstico, contudo 80% poderão desenvolver problemas durante a evolução da doença, sendo característico a apresentação de glomerulonefrite segmentar focal necrosante, queda da taxa de filtração glomerular, proteinúria e hematúria (4). O envolvimento renal se fez presente em apenas um relato dos estudos em adultos, na qual a paciente apresentou otite média com efusão como manifestação inicial da GPA, desenvolvendo uma disfunção renal aguda como um sinal de glomerulonefrite com insuficiência renal rapidamente progressiva (19). Nas crianças o envolvimento renal esteve presente em dois casos, que apresentaram insuficiência renal aguda no momento do diagnóstico, sendo eles glomerulonefrite difusa necrosante pauci-imune (21) e glomerulonefrite focal necrosante pauci-imune (22). Por meio destes dados, é possível observar um maior número de casos de acometimento renal nas crianças/adolescentes do que nos adultos. Este fato pode ser levado em consideração no momento do diagnóstico.

Foi relatado também um caso de acometimento oral, no qual o paciente apresentava lesões granulomatosas orofaciais e manifestação gengival específica de gengivite em morango (16). Este caso mostra a importância do conhecimento das manifestações sistêmicas, e portanto, dentistas também irão desempenhar um papel importante no diagnóstico precoce da doença.

Ainda com relação aos sintomas característicos de doença sistêmica, é comum os pacientes terem seus sintomas confundidos com outras doenças, ou ainda serem tratados apenas conforme o sintoma, sem procurar a causa do mesmo. Isso ficou evidente nos casos em que o paciente apresentava erupção cutânea, sendo diagnosticado inicialmente como acne, que evoluiu para ulcerações vasculíticas profundas, devido ao tratamento não apresentar melhoras, além do aparecimento de manifestações clínicas no trato respiratório (10), e um caso de envolvimento otológico, apresentando-se como otite, o qual foi tratado com antibióticos sem melhora, seguido do acometimento do trato respiratório (19). Além destes, outro caso que chamou bastante atenção, foi descrito por Haridas e Haridas (17), em que a paciente apresentava lesões nasofaríngeas, se recusando a realizar uma biópsia, portanto, foi tratada de acordo com a sintomatologia, que após seis meses piorou consideravelmente. Uma ressonância magnética evidenciou meningite, que foi associada a tuberculose, devido à alta prevalência naquela região, o tratamento antituberculínico não apresentou melhoras, e após um mês foi realizado o diagnóstico de GPA.

Os casos relatados acima mostram a importância de alguns pontos cruciais para o diagnóstico, como relata Grygiel-Górniak et al. (27), dizendo que o diagnóstico da GPA é baseado em uma combinação de manifestações clínicas e exames físicos, apoiadas por investigações sorológicas ou radiológicas específicas, além de imagens de TC e evidências histológicas de inflamação granulomatosa necrotizante. Os artigos que compõem os resultados deste trabalho utilizaram estes parâmetros na realização do diagnóstico de seus pacientes, mostrando que não basta apenas solicitar os exames, mas saber interpretar e correlacionar corretamente, para se chegar ao diagnóstico.

Além disso, exames laboratoriais eram comumente solicitados, os quais revelavam um aumento da PCR e VHS, leucocitose e trombocitose, concomitante a presença de anemia devido a doença crônica, em alguns pacientes. Estes exames, segundo Santana et al. (4) apesar de inespecíficos, são muito úteis, na avaliação da presença de atividade inflamatória. Também a possibilidade da solicitação de exames de urina que servem para avaliar a função excretora do rim, por meio da taxa de filtração glomerular e proteinúria, além da creatinina, que é considerada o maior marcador para função renal, que segundo Esgalhado (9), deve ser medida tanto na fase do diagnóstico, quanto no acompanhamento da doença.

Dentro das análises laboratoriais, o principal marcador é o ANCA que tem uma relação comprovada com a GPA, este marcador tornou-se uma importante ferramenta de auxílio ao diagnóstico de GPA. Através dessa análise, é possível observar dois padrões diferentes para o ANCA, o padrão citoplasmático (c-ANCA) e o padrão perinuclear (p-ANCA), voltados contra a proteinase 3 (PR3-ANCA) e a mieloperoxidase (MPO-ANCA), respectivamente (28). Estes autoanticorpos são dirigidos contra os antígenos citoplasmáticos expressos nos grânulos primários dos neutrófilos e nos lisossomas dos monócitos, causando a ativação destas células, aumentando sua adesão às células endoteliais, resultando na liberação de espécies reativas de oxigênio e enzimas líticas que danificam as paredes dos vasos (14).

De acordo com Geetha e Jefferson (29), a PR3-ANCA é mais comumente associada com a GPA (75%), enquanto que a MPO-ANCA é mais associada a poliangeíte microscópica (MPA) em 60% dos casos. Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes com características clínicas e patológicas consistentes com uma vasculite associada ao ANCA (VAA), possuem um resultado ANCA negativo.

A partir da análise dos estudos encontrados, verificou-se que todos utilizaram ANCA no diagnóstico. Com relação aos casos em adultos, apenas dois pacientes tiveram um resultado de c-ANCA negativo (18,18%) (11, 12), outro paciente foi positivo para MPO-ANCA (9,09%) (20), e os demais foram positivos para c-ANCA (72,72%) (10, 13- 19), seis deles tiveram sua especificidade para PR3-ANCA (10, 13, 16-19) e outros dois não informaram (14, 15). Já os estudos feitos com crianças, todos, obtiveram um resultado c-ANCA positivo, quatro delas voltadas a PR3-ANCA (80%) (21, 23-25) e apenas uma não informou especificidade (20%) (22). Com isso, é possível demonstrar uma relação direta da positividade do c-ANCA, como um fator de inclusão no diagnóstico da doença.

Os exames radiológicos, como Raio X e TC, foram descritos em todos os relatos, sendo comumente realizados Raio X de tórax, TC de tórax e TC de seios paranasais, em dois casos foram realizados ultrassonografia renal, devido a presença de sintomas correlacionados ao acometimento dos rins. Esses exames serviram como complemento ao diagnóstico, pois a partir dos resultados anormais, eram solicitados biópsias, método considerado padrão ouro para confirmar a presença de processos vasculíticos granulomatosos.

Sendo assim, biópsias foram descritas em 15 dos 16 artigos, ou seja 91,66% dos pacientes foram submetidos a exames histopatológicos, apenas uma paciente recusou

biópsia. Alguns relatos apontavam ainda biópsias em mais de um órgão, totalizando vinte biópsias das quais quatro eram biópsias renais (20%), quatro nasais (20%) e quatro brônquicas (20%), além de três biópsias pulmonares (15%), duas gengivais (10%) e duas cutâneas (10%), e uma no ouvido (5%).

Percebe-se que as biópsias foram fundamentais no diagnóstico, pois em todos os casos elas demonstraram inflamações agudas ou crônicas, processos inflamatórios granulomatosos com ou sem necrose, ulcerações, fibroses e infiltrados celulares que concluam o diagnóstico de uma vasculite de pequenos vasos, sugestiva de GPA.

A GPA, juntamente com a MPA, e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Síndrome de Churg-Strauss), fazem parte das VAA. A classificação das vasculites sistêmicas ainda permanece controversa e atualmente não há critérios de diagnóstico validados para as VAA. Os sistemas existentes, desenvolvidos pela ACR em 1990, e pela CHCC em 1994 atualizada em 2012, possuem deficiências. A ACR propôs critérios de classificação para sete tipos de vasculite, entretanto, não incluiu MPA como uma entidade de doença e ANCA como critério diagnóstico uma vez que este não havia sido amplamente testado na década de 1980, o que limita o uso dos critérios ACR atualmente. Já em 1994, o primeiro CHCC propôs uma nova nomenclatura baseada no tamanho dos vasos sanguíneos, fornecendo definições para dez tipos de vasculites, mas sem fornecer critério diagnóstico ou de classificação. A importância do ANCA no diagnóstico chegou a ser reconhecida, mas não foi incluída na definição de nenhuma vasculite, entretanto, em 2012 essa nomenclatura foi revisada e atualizada, passando, portanto, a incluir o ANCA para definir um grupo de vasculites, a VAA (30).

Apenas dois (10, 11) dos onze relatos em adultos citaram a existência dos critérios propostos pela ACR, que são: presença de infiltrado nasal ou oral; anormalidades em radiografia de tórax; anormalidades no sedimento urinário; e inflamação granulomatosa na biópsia. De acordo com Leavitt et al. (31) a presença de dois destes critérios conferiam uma sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92% no diagnóstico da GPA.

Em 2006 (32), a EULAR, juntamente com a *Pediatric Rheumatology European Society* (PRES), sentiram a necessidade de desenvolver critérios de classificação de vasculites infantil, que incluem púrpura de Henoch-Schoënlein, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, GPA e arterite de Takayasu. Estes critérios foram validados pela EULAR, *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO) e PRES, em 2008. Sendo a presença de três dos seis critérios propostos, que são: evidência histopatológica de inflamação granulomatosa; envolvimento das vias aéreas superiores, envolvimento laringotraqueobrônquico (estenoses subglóticas, traqueais ou brônquicas), envolvimento pulmonar (raio X ou TC de tórax mostrando a presença de nódulos, cavidades ou infiltrados fixos); positividade do ANCA; e envolvimento renal (proteinúria, hematúria ou cilindros de hemácias, além de glomerulonefrite necrosante pauci-imune), considerados classificação de GPA infantil (33). Quatro dos cinco relatos em crianças citam estes critérios, sendo duas citações dos critérios EULAR/PRES e duas EULAR/PRINTO/PRES.

5. Considerações finais

Portanto, os sintomas constitucionais inespecíficos, que podem durar semanas ou meses, resultam em um atraso no diagnóstico da GPA, uma vez que este só acontece após tratamentos ineficazes desses sintomas. Isso mostra a importância da experiência do clínico em buscar a causa dos sintomas e não apenas o tratamento dos mesmos. Em relação aos estudos que compõem os resultados deste trabalho, houve predominância do aparecimento de sintomas no trato respiratório em adultos, e do envolvimento renal nas

crianças, seguido pelo acometimento do nariz, seios paranasais, faringe e ouvido. Essa predominância é um fator que deve ser levado em consideração no momento da investigação clínica. Ainda, foi possível verificar que não existem critérios diagnósticos específicos, mas sim uma associação de fatores, que vão desde as manifestações clínicas, exames físicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos. Mesmo assim, é necessária uma alta suspeita do médico, principalmente dos especialistas em sistema respiratório, cabeça e pescoço, além dos reumatologistas, que devem lançar mão de diversas ferramentas para um diagnóstico diferencial, conseqüentemente mais precoce, principalmente fazendo a associação com a análise do ANCA, e as biópsias que são o padrão ouro no diagnóstico da GPA.

6. Referências

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DRW, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis rheum.* 2011; 63(4): 863-864.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis rheum.* 1994; 37(2): 187-192.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis rheum.* 2013; 65(1): 1-11.
4. Santana LF, Rodrigues MS, Silva MPA, Duarte RMSC, Gomes OV. Granulomatose com poliangiite: atualização do diagnóstico ao tratamento. *Revista de Medicina.* 2019; 98(3): 208-215.
5. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *Journal of oral pathology and medicine.* 2013; 42(7): 507-516.
6. Araújo HFA, Vilela DM, Laranjeira JVF, Fernandes BRC, Reis OL, Santos LI. Granulomatose com poliangiite (doença de Wegener): aspectos relevantes de uma doença recém-nomeada. *Revista Interdisciplinar Ciências Médicas.* 2020; 4(1): 62-68.
7. Homer RJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies as markers for systemic autoimmune disease. *Clinics in chest medicine.* 1998; 19(4): 627-639.
8. Xavier GGS, Reis RC. Granulomatose com poliangeíte: evolução atípica com acometimento peritoneal. *Revista de medicina da UFC.* 2020; 60(1): 47-50.
9. Esgalhado MMFS. Doenças Autoimunes: vasculite de Wegener. Dissertação [Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2017.
10. Smit J, Poulsen JL, Solling J, Mikkelsen CS. Wegener's granulomatosis in a young patient preceded by localized cutaneous manifestations. *Dermatology Reports.* 2011; 3(44): 99-100.
11. Cardenas-Garcia J, Farmakiotis D, Baldovino B, Kim P. Wegener's granulomatosis in a middle-aged woman presenting with dyspnea, rash, hemoptysis and recurrent eye complaints: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2012; 6: 335-337.

12. Mercan GC, Mercan B, Çukurova İ. Wegener granulomatosis presenting as refractory otitis media: A case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012; 22(5): 293-296.
13. Ishiguro T, Takayanagi N, Kawate E, Takaku Y, Kagiya N, Shimizu Y, et al.. Development of Multi-Organ Involvement Including a Left Atrial Myxoma-like Lesion in a Patient with Granulomatosis with Polyangiitis. *Internal Medicine.* 2014; 53: 1143-1147.
14. Pajor AM, Kwiatkowska S, Kroczyńska-Bednarek J, Piotrowski WJ. Acute laryngeal dyspnea as first presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2015; 83(3): 216-219.
15. Spanuchart I, Zungontiporn N, O-charoen P, Changcharoen B, Jr DTB. Granulomatosis with Polyangiitis: A case of nasal mass, necrotic lung, and normal kidneys. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health.* 2015; 74(9): 27-29.
16. Sung I, Kim Y, Cho Y, Son J. Role of gingival manifestation in diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Journal of Periodontal & Implant Science.* 2015; 45: 247-251.
17. Haridas V, Haridas K. Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) Mimicking Tuberculosis. *Journal of The Association of Physicians of India.* 2017; 65: 102-103.
18. Reis R, Joosten A, Ferreira F, Silva M, Parente C, Maia I. Tension Pneumothorax as Initial Manifestation of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA). *European Journal of Case Reports in Internal Medicine.* 2021; 8: 1-4.
19. Djerić D, Perić A, Pavlović B, Folčić M, Bontić A, Baralić M, et al. Otitis media with effusion as an initial manifestation of granulomatosis with polyangiitis. *SAGE Open Medical Case Reports* 2021; 9.: 1-4.
20. Han M, Pan C. A case of granulomatosis with polyangiitis mimicking lung malignancy. *Respirology Case Reports.* 2021; 9: e824-e827.
21. Harris JG, Salvay DM, Klein-Gitelman MS. Asymptomatic intracardiac mass in a 14-year-old girl with granulomatosis with polyangiitis: Case report. *Pediatric Rheumatology.* 2012; 10(9): 1-4.
22. Luna M, Bocanegra V, Vallés PG. Granulomatosis with polyangiitis: rapidly progressive necrotizing glomerulonephritis in a pediatric patient. *Internacional Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2014; 7: 153-156.
23. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Pringe A, Munzón PB, Munzón GB, et al.. Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente. Caso clínico. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2017; 115(2): e120-e125.
24. Herrera CN, Barreno ME, Veja VJQ, Feria DBS. Hipoacusia y vasculitis cutánea, manifestación inicial de granulomatosis con poliangeítis en una niña de 14 años. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2019; 26(3): 216-219.
25. Arfaoui H, Elkihal H, Jabri H, Elkhatabi W, Afif H. Adolescent with severe granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Pan African Medical Journal,* 2021. 38(285): 1-8.
26. Falk RJ, King TE, Stone JH. Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis.

UpToDate, 2018.

27. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgraduate Medicine*. 2018; 130(7): 581-596.
28. Dourado LBK. Ativação endotelial na granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener). [Tese]. São Paulo (SP); 2015. 69 p.
29. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Disease*., 2019; 75(1): 124-137.
30. Khan I, Watts RA. Classification of ANCA-Associated Vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2013; 15(383): 1-6.
31. 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): 1101-1107.
32. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, et al.. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(7):936–941.
33. Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al.. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(5): 798-806.