

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 Lopes¹

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⁽¹⁾ em 1931, apenas em 1936 com Friedrich Wegener,⁽²⁾ 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⁽³⁾ em conjunto com Carrington e Liebow,⁽⁴⁾ descreveram a GW limitada, doença com patologia restrita a um ou mais órgãos. Godman e Churg⁽⁵⁾ 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.⁽⁶⁾ 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.⁽⁷⁾ A prevalência estimada é de 3 a 5 casos para cada 100 mil habitantes.^(8,9)

O diagnóstico da GPA é baseado em critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos. A Academia Americana de Reumatologia define como critérios de classificação,⁽¹⁰⁾ 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%.⁽¹⁰⁾

A presença do C-ANCA⁽¹¹⁾ (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%.⁽¹²⁾ 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.^(12,13) 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⁽¹⁴⁾ 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 algica 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

Estudo de condução dos nervos sensitivos						
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
Estudo de condução dos nervos motores						
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		
Estudo de condução dos nervos motores						
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 Poliangite 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.

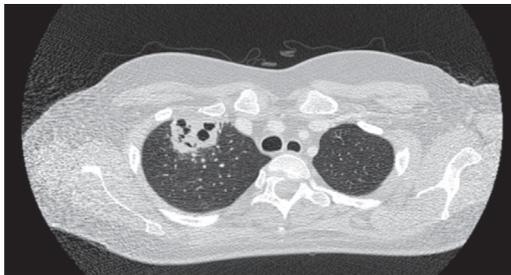


Figura 1: Tomografia computadorizada de tórax: Nódulos e massas pulmonares distribuídos periféricamente em campos pulmonares médios e, principalmente superiores, com áreas escavadas centrais, bilateralmente. Associado a história clínica, considerar vasculite no diagnóstico diferencial (Granulomatose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

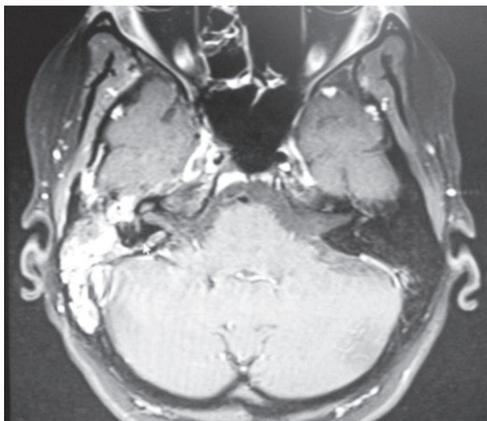


Figura 2: Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio: Aparente realce paquimeningeo anômalo ao redor dos hemisférios cerebrais e mastoidopatia à direita.

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. ⁽¹⁶⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁶⁾

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>. Acesso em 30 abr. 2017.

Autor correspondente:

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