

# Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

Volumen  
*Volume* **32**

Número  
*Number* **5**

Septiembre-Octubre  
*September-October* **2004**

*Artículo:*

## Granulomatose de Wegener localizada

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## Granulomatose de Wegener localizada

*Localized Wegener's Granulomatosis*

Nurimar C. Fernandes, Lilian Fernandes Micaelo, Tullia Cuzzi

Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Brasil.

### Correspondencia:

Nurimar C. Fernandes

Rua Alexandre de Gusmão, nº 28 Apto 201

CP 20520-120 Rio de Janeiro. Brasil

Tel.: (+55) 21 2568-4158

Fax: (+55) 21 2568-4158 \*51

### Resumo

A granulomatose de Wegener é vasculite necrosante que acomete os tratos respiratórios e rins. É descrita forma localizada – ulceração necrótica na pele e pálato – em sexo feminino, 22 anos, evoluindo há dois anos. O diagnóstico foi essencialmente clínico, apoiado por achado histopatológico de inflamação granulomatosa sem bactérias e fungos além de resposta terapêutica à pulsoterapia com dexametasona e ciclofosfamida.

(Fernandes NC, Fernandes Micaelo L, Cuzzi T. Granulomatose de Wegener localizada. Relato de caso. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(5): 218-222)

**Palavra-chave:** granulomatose de Wegener, vasculite necrolizante.

### Summary

*Wegener's granulomatosis is characterized by necrotizing granulomas with vasculitis in the upper and lower respiratory tracts and kidneys. It is described a case limited to skin and palate in a 22 year-old female, with a course of two years. The diagnosis was essentially clinical, supported by histopathologic findings of granulomatous inflammation without bacteria and fungi besides therapeutic response to pulses with dexamethasone and cyclophosphamide.*

**Key words:** *Wegener's granulomatosis, necrolizing vasculitis.*

A granulomatose de Wegener (GW) é vasculite necrosante e/ou granulomatosa que acomete os tratos respiratórios superior/inferior e rins; homens e mulheres na idade adulta são igualmente atingidos. As manifestações cutâneas ocorrem em 40 a 50% dos casos; são constituídas por úlceras necróticas que se distribuem nos membros inferiores.

O comprometimento nasal é caracterizado por rinite inflamatória e ulceração mucosa que resultam em epistaxes recidivantes. Obstrução nasal, sinusite, rinorréia purulenta também podem ocorrer. A destruição da cartilagem nasal pode evoluir com perfuração do septo, deformidade em sela ou ambos. A doença na mucosa oral ocorre com ulcerações orofaríngeas, linguais e gengivais.

O comprometimento ocular resultante da doença multifocal inflamatória é relatado em 25 a 50% dos casos. A granulomatose de Wegener limitada à órbita é uma forma localizada da doença sem progressão sistêmica. Manifestações oculares e orbitais ocorrem por vasculite destas estruturas ou por contigüidade com seios paranasais adjacentes acometidos. A doença do segmento anterior (conjuntivite, episclerite, esclerite e inflamação da córnea) é mais freqüente do que

no segmento posterior (uveíte, doença do nervo óptico, vasculite da retina). A inflamação da órbita pode causar edema doloroso, proptose, obstrução do duto lacrimal, dacriocistite, dor ocular, perda da visão, diplopia.

O comprometimento pulmonar ocorre em mais de 80% dos casos com tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise. A glomerulonefrite incide em 75 a 80% dos casos. No decurso da doença, pode surgir neuropatia periférica.

Os achados laboratoriais caracterizam-se por velocidade de hemossedimentação aumentada, anemia, leucocitose, eosinofilia e hipergamaglobulinemia. Na forma clássica, definida por doença granulomatosa inflamatória do trato superior e glomerulonefrite em atividade, mais de 90% dos pacientes terão resultado positivo de C-ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos). As biópsias nasais e dos seios da face são freqüentemente inconclusivas para o diagnóstico, mostrando apenas inflamação aguda e crônica. Contudo, a característica importante na microscopia para firmar o diagnóstico é uma vasculite, sendo observados três padrões histopatológicos distintos: infiltração por neutrófilos e destruição dos capilares, vênulas e arteríolas (microvascu-

lite) que, ocorrendo na pele, resulta em púrpura palpável; vasculite granulomatosa (mais característica da doença) em que se observam histiocitos epitelioides em palicada dispostos ao redor de focos de necrose e células gigantes envolvendo artérias e veias de pequeno e médio calibres; esta forma é vista com maior freqüência associada à inflamação granulomatosa do parênquima pulmonar; vasculite necrosante envolvendo artérias e veias de pequeno e médio calibres, sem células gigantes ou inflamação granulomatosa em qualquer sistema orgânico.

Todas estas formas podem resultar em trombose e oclusão da luz vascular que leva à necrose tecidual, outro sinal histopatológico desta doença.

A GW localizada consiste de úlcerações necróticas na pele e mucosas (oral, nasal, seios da face) e se prolonga por meses ou anos antes que se instale grave comprometimento sistêmico. Nesta variante, a tríade clássica de doença respiratória, vasculite e glomerulonefrite não é observada inicialmente; a sensibilidade do C-ANCA pode oscilar entre 65 e 75%[1-9].

## Relato de caso

Paciente do sexo feminino, solteira, parda, nascimento em 13/03/1981, natural do Rio de Janeiro, compareceu à primeira consulta no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ em 10/01/2003. Evoluía desde março de 2001 com infecção no “céu da boca”; três meses após, surgiu edema peripalpebral.

## Exame dermatológico

Grande úlcera com borda demarcada em pálato duro aprofundando-se pelas fossas nasais e faringe com odor fétido; saída de secreção purulenta; eritema e edema palpebral esquerdos; úlcera necrótica em região externa junto à fenda palpebral esquerda; calor local; adenomegalia cervical dolorosa (Figuras 1 e 2).

## Avaliação oftalmológica

Edema palpebral intenso sem acometimento intra-orbitário.

## Avaliação otorrinolaringológica

Queixas de hipoacusia; perda mista (auditiva) em ambos os ouvidos; perfuração em membrana timpânica à esquerda com ampla cavidade timpânica de aspecto normal; ausência de dentes à esquerda; corneto superior lesado à esquerda.

## Exames complementares

Hemograma: normal; VHS: 106 mm; bioquímica y hepatograma: normales; C-ANCA y VDRL: negativos; Elementos

anormais e sedimento urinário (EAS) y exame parasitológico de fezes (EPF): normales; Rx de tórax: normal; Exame micológico de fragmentos de pele e pálato y exame bacteriológico dos fragmentos de pele e pálato (obtidos por biópsia com bisturi): negativos.

## Tomografias computadorizadas (Figura 3)

Mastóide predominantemente ebúrnea, velamento difuso das cavidades timpânicas bilateralmente. Ovidos internos sem alterações.

Da face: corneto nasal inferior esquerdo, parede medial do seio maxilar esquerdo e porção superior do processo alveolar da maxila esquerda não são identificados. Margeando a cavidade maxilar esquerda, tecido de granulação ou espessamento mucoso. Velamento quase total do seio maxilar direito e dos seios etmoidal, frontal e esfenoidal esquerdos. Obliteração dos infundíbulos etmoidais. Espessamento mucoso leve do seio esfenoidal e frontal à direita. Desvio do septo nasal ósseo para a direita.

## Histopatologia

- *De úlcera na face:* alterações inflamatórias inespecíficas; ausência de neoplasia; denso infiltrado inflamatório misto (derme e hipoderme) de linfócitos, neutrófilos, histiocitos e necrose liquefativa. Esboço de granulomas. PAS, Grocott e Giemsa não revelaram microorganismos (Figura 4).
- *De úlcera no pálato:* hiperplasia pseudocarcinomatosa do epitélio; lesão ulcerada revestida por exsudato fibrino-leucocitário, com grandes colônias bacterianas. Tecido de granulação, infiltrado denso de células mononucleadas com numerosos neutrófilos ocupando toda a lámina própria. Colorações específicas não mostraram microorganismos (Figura 5).

## Terapêutica

Esquemas de pulsoterapia com ciclofosfamida (PC) e dexametasona (PD). Antes de cada pulso: hemograma, VHS, bioquímica, eletrólitos, amilase, EPF, EAS, ECG, exame oftalmológico

- *Ciclofosfamida:* 600 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal – diluídos em 200 ml de soro glicosado a 5% por via endovenosa lentamente durante 1 hora. Hidratação oral 24 horas antes e 36 horas após. Foram realizados 12 pulsos de ciclofosfamida com int Zofran® (Glaxo Smithkline) – 8 mg em 20 ml de soro fisiológico a 0,9% EV por 5 minutos antes do início da ciclofosfamida.



**Figura 1.** Edema palpebral e úlcera necrótica com secreção purulenta (antes do tratamento).



**Figura 2.** Ulceração de pálato à esquerda (antes do tratamento).

Critérios para suspensão da PC: leucopenia (<3000 leucócitos); plaquetopenia (<100.000 plaquetas); hemácias no sedimento urinário (>10).

Intervalo dos pulsos: 3 semanas.

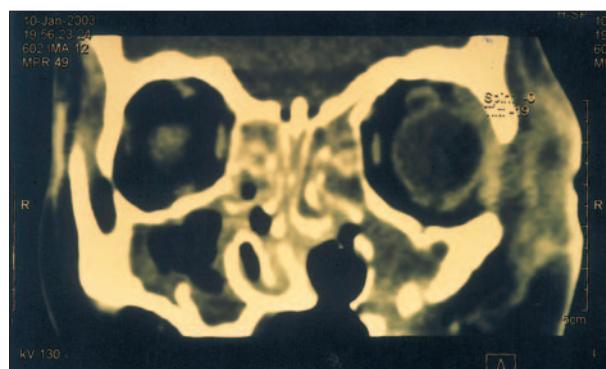
- *Dexametasona:* 100 mg diluídos em 500ml de SG a 5%; correr em 2 horas durante 3 dias seguidos no total de 3 pulsos. PA e pulso a cada 15 minutos durante a pulsoterapia. Intervalo dos pulsos: 3 semanas.
- *Prednisona:* 1 mg/kg/dia/VO nos intervalos dos pulsos de dexametasona.
- *Esquema de antibiótico* durante 3 semanas para tratamento da celulite de face: Oxacilina (2 g EV de 4/4 horas); Cefuroxima (750 mg EV de 8/8 horas) e Metronidazol (500 mg EV de 6/6 horas).

## Evolução

A regressão do quadro foi observada no 60 pulso de dexametasona e 60 pulso de ciclofosfamida (Figuras 5 e 6). A normalização da velocidade de hemossedimentação com estabilização (duas normais em seqüência) ocorreu no 60 pulso de ciclofosfamida e 60 pulso de dexametasona.

Após regressão do quadro, a PC (total de 6) passou para intervalos mensais; a PD foi suspensa (total de 6). A prednisona foi reduzida em 10 mg a cada 10 dias até alcançar a dose de 20 mg por dia.

Na oitava PC, apresentou-se hematúria microscópica. O USG de vias urinárias mostrou-se normal; a cistoscopia revelou cistite hemorrágica; o exame ginecológico foi normal. Foi introduzido Mesnil® (Zodiac); a substância MESNA é um antídoto da ciclofosfamida que age através da inibição da acroleína protegendo a mucosa vesical. Esquema: 60% da dose total de ciclofosfamida (600 mg) subdividida em:

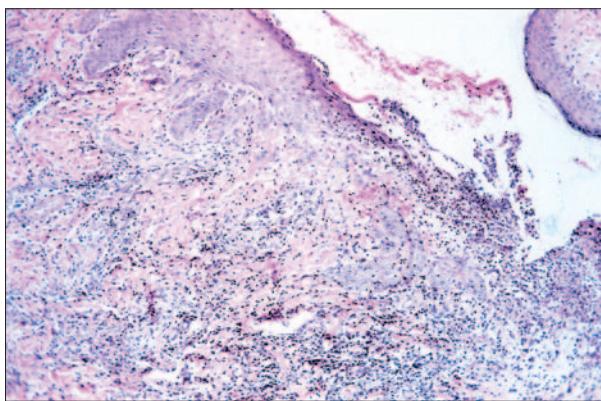


**Figura 3.** TC dos seios da face evidenciando extensa solução de continuidade pálato maxilar E e velamento completo do seio maxilar correspondente.

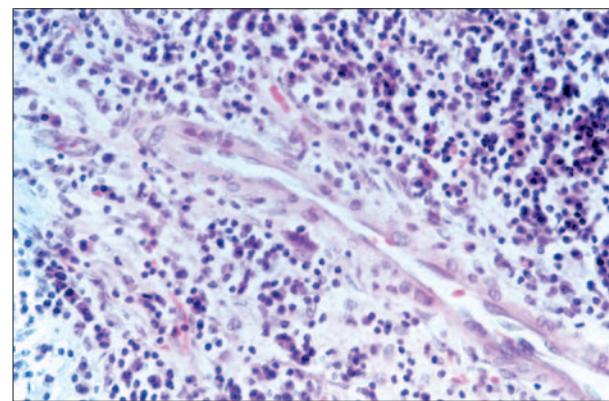
15 minutos (300 mg), 4 horas (150 mg) e 8 horas (150 mg) após início da PC. Com a antibioticoterapia, a secreção purulenta desapareceu totalmente. Em 02 de março de 2004 foi submetida ao 130 pulso de PC, sendo o primeiro com intervalo de 2 meses. Observou-se sinal de atividade no pálato traduzida por eritema e edema ao redor da ulceração. A velocidade de hemossedimentação subiu para 67 mm. Decidiu-se voltar ao esquema inicial de PC e PD a cada três semanas e manter a dose de prednisona (20 mg/dia/VO).

## Discussão

No caso relatado, o diagnóstico de granulomatose de Wegener foi sobretudo clínico, atendendo os seguintes critérios: lesão úlcero necrótica na face; destruição de pálato, quadro histopatológico inflamatório destrutivo com necrose e participação vascular.



**Figura 4.** Biópsia de pele: extensa ulceração da epiderme e denso infiltrado inflamatório misto na derme (H&E, 100x). Obs: anexa nova foto segundo solicitação.



**Figura 5.** Biópsia de pálato esquerdo: predomínio de processo inflamatório crônico com distribuição perivascular (H&E, 400x). Obs: anexa nova foto segundo solicitação.



**Figura 6.** Regressão da lesão de pele no 60 pulso de ciclofosfamida e 60 pulso de dexametasona.



**Figura 7.** Ulceração do pálato com cicatrização do polo inferior.

A ausência de tosse, dor torácica, dispneia, hemoptise, nódulos e infiltrados pulmonares além de sedimento urinário, uréia e creatinina normais apontaram para a forma localizada. A sensibilidade na demonstração de ANCA é estimada em 69% na forma ativa limitada da doença[4, 6]; deste modo, um resultado negativo não invalida tal diagnóstico.

As doenças granulomatosas crônicas – sífilis, tuberculose, hanseníase, sarcoidose, leishmaniose, noma, rinoscleroma – foram afastadas pelos dados epidemiológicos e clínicos, exames bacteriológico, sorológico e histopatológico negativos.

As micoses subcutânea (rinosporidiose), sistêmica (paracoccidioidomicose), oportunistas (mucormicose, aspergilose) e a feohifomicose do seio paranasal foram afastadas pelos dados clínicos, epidemiológicos e exame micológico negativo.

O linfoma nasal/tipo nasal de células T/“natural killer” localiza-se no nariz, nas vias respiratórias superiores e na pele; é constituído por mistura de pequenos linfócitos de aspecto normal, número variável de células linfóides atípicas, imunoblastos, plasmócitos e ocasionalmente eosinófilos e histiócitos. São características a invasão de paredes vasculares e, usualmente, a oclusão de lúmen por células linfóides com graus variáveis de atipia celular. Há necrose isquêmica proeminente de células tumorais e tecido normal[10].

Anteriormente já havíamos publicado dois casos de GW localizada[1, 2]; a condição é rara, mas a experiência anterior permitiu consolidar o diagnóstico e tratar com êxito, ainda que possivelmente temporário.

O seguinte esquema terapêutico foi preconizado para esta forma da doença:

- ciclofosfamida (2 mg/kg/dia/VO) até 1 ano após remissão completa, quando pode ser reduzida em 25 mg a cada dois ou três meses.
- Prednisona (1 mg/kg/dia/VO) até resolução e retirada, dependente dos sinais e sintomas consequentes à diminuição da droga.

Considerando a gravidade do quadro (apesar de forma localizada), a falta de ciclofosfamida oral, optamos pela pulsoterapia. A eficácia e toxicidade da pulsoterapia com ciclofosfamida na granulomatose de Wegener tem sido avaliada[11]. O esquema preconizado pelo autor[11] é a ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup> em 250ml de soro fisiológico durante 60 minutos) mensalmente, no total de 6 pulsos (6 meses). Ao final do período se a doença se mostra inativa, pulsoterapia a cada 2 meses por 6 meses; se neste período não houver sinais de atividade, pulsoterapia a cada 3 meses até o tempo total de 18 meses de tratamento. Os critérios utilizados[11] para reajuste da PC são mais elásticos que os nossos: leucopenia <1500, granulocitopenia < 500, plaquetas < 80.000, hematócrito de 25% (redução em 15 a 50%).

Programamos para esta paciente esquema semelhante: intervalo de 1 mês (durante 6 meses); intervalo de 2 meses (6 meses). Em relação à prednisona, mantendo-se o quadro inativo: alcançada dose de 20 mg, manutenção durante 6 meses, em seguida, 10 mg (6 meses), 5 mg (6 meses), 2,5 mg (6 meses).

A não atividade da doença no caso relatado foi avaliada segundo os seguintes critérios: ausência de manifestações pulmonares e ou renais; ausência de sinais e sintomas: febre, artralgias, mialgias; regressão total da lesão de face; regressão da vasculite ao redor da lesão destrutiva do pálato;

normalização da velocidade de hemossedimentação; e não progressão da doença ocular e otológica. O esquema, infelizmente, foi interrompido pela recaída local (pálato). Optou-se pelo pulso de dexametasona para não aumentar a dose oral diária de prednisona.

O prognóstico da doença é reservado na forma sistêmica, pois mais da metade dos casos recidivam[11]. Na forma localizada, o tratamento pode prevenir ou adiar a evolução grave[1, 4, 12]. Vinte e oito pacientes com diagnóstico clínico de GW sinonasal foram submetidos a estudo tomográfico computadorizado; 85,7% dos casos mostraram espessamento mucoso inespecífico da cavidade nasal e seios paranasais; 75% mostraram destruição óssea e 50% neoformação óssea nas paredes das cavidades; 30% apresentavam comprometimento da órbita[3]. As tomografias no presente caso revelaram imagens semelhantes. Dentre as manifestações otológicas da doença são citadas como mais freqüentes a otite média crônica e perda auditiva sensorineural[13]. A paciente apresenta hipoacusia que não reverteu com o tratamento.

Um subgrupo de pacientes apresenta comprometimento da órbita[7, 8]. No presente caso, a celulite pré-septal recidivou com o tratamento.

A reconstrução do pálato poderá ser tentada ao final do tratamento se não houver recaídas.

## Conclusão

A granulomatose de Wegener localizada é doença grave e mutilante que exige alto grau de suspeição clínica, uma vez que a tríade clássica não é observada inicialmente, a sensibilidade do C-ANCA está abaixo de 80% e o exame histopatológico é freqüentemente inconclusivo.

## Bibliografia

1. Fernandes NC, Cardoso ICL, Serpa SS, Rettore FC, et al. Granulomatose de Wegener localizada: relato de caso. An bras Dermatol 1996; 71: 41-4.
2. Fernandes NC, Paes C, Castilho M, Maceira J. Granulomatose de Wegener localizada com manifestação ocular: relato de caso. An bras Dermatol 1998; 73: 107-10.
3. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. J Laryngol Otol 2002; 116: 565-9.
4. Galli J, Conna L, Larocca LM. Unusual case of pharyngeal-laryngeal Wegener's granulomatosis. Acta Otorhinolaryngol 2001; 21: 187-91.
5. Paulsen JI, Rudert H. Manifestations of primary vasculitis in the ENT region. Z Rheumatol 2001; 60: 219-25.
6. Kuchel J, Lee S. Cutaneous Wegener's granulomatosis: a variant or atypical localized form? Australas J Dermatol 2003; 44: 129-35.
7. Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. Laryng 2002; 112: 1945-50.
8. Flach AJ. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. JAMA 1995; 274: 1199-200.
9. Sneller MC. Wegener's granulomatosis. JAMA 1995; 6: 2938-42.
10. Dihuydy MS, Mercié P, Viallard JF, Dumont T, et al. Natural killer cell nasal lymphoma mimicking localized Wegener's disease. Rev Med Interne 2001; 22: 571-75.
11. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. Am J Med 1990; 89: 403-10.
12. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann, Crook S, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. Arthritis Rheum 2001; 44 (5): 1149-54.
13. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. Laryng 2002; 112: 1684-90.