

Alana Barroso Generoso<sup>1</sup>  
Antônio José Araújo Pereira Júnior<sup>2</sup>  
Carolina Gontijo Quadros Ferreira<sup>1</sup>  
Isabela Bauti Pinto<sup>1</sup>  
Marcos Paulo Viana Milagres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Residência em Clínica Médica, Hospital Regional de Barbacena Dr. José Américo/FHEMIG, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Cirurgia Maxilofacial, Hospital Regional de Barbacena Dr. José Américo/FHEMIG, Brasil.

✉ **Antônio Pereira Júnior**

Av. Luz Interior, 105, Estrela Sul, Juiz de Fora, Minas Gerais  
CEP: 36030-776

✉ apereirabucomaxilo@yahoo.com.br

Submetido: 08/04/2020

Aceito: 03/07/2020

## RESUMO

**Introdução:** A granulomatose com poliangiite (GPA) é descrita como uma tríade de lesões, constituídas por granuloma necrosante do trato respiratório, vasculite disseminada de pequeno e médio calibre e glomerulonefrite. Representa a mais frequente das vasculites sistêmicas. **Objetivo:** Atualmente há uma escassez de dados relacionados ao perfil destes pacientes no país, com suas manifestações clínicas e epidemiológicas. Dessa forma, o caso apresentado visa contribuir com possíveis outros pacientes que se encontram na mesma situação por meio do conhecimento desta manifestação clínica e tentativa de abordagem terapêutica de complicações associadas à doença descrita. **Relato de Caso:** O presente relato descreve o acometimento oral com formação de uma ulceração profunda, levando à comunicação entre a cavidade oral e a nasal. **Conclusão:** Diante do exposto, reforçamos a importância de um diagnóstico precoce, feito por uma equipe interdisciplinar, a fim de instituir a terapêutica adequada e proporcionar ao paciente uma maior sobrevida.

**Palavras-chave:** Granulomatose com Poliangiite; Vasculite; Granulomatose de Wegener; Anticorpo Anticito-plasma de Neutrófilos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is described as a triad of lesions, consisting of necrotizing granuloma of the respiratory tract, small and medium-sized disseminated vasculitis and glomerulonephritis. It represents the most frequent of systemic vasculitis. **Objective:** Currently, there is a shortage of data related to the profile of these patients in the country, with their clinical and epidemiological manifestations. Thus, the case presented aims to contribute to possible other patients who are in the same situation through knowledge of this clinical manifestation and an attempt to approach the complications associated with the disease described. **Case Report:** This report describes the oral involvement with the formation of a deep ulceration, leading to communication between the oral and nasal cavities. **Conclusion:** Given the above, we reinforce the importance of an early diagnosis, made by an interdisciplinary team, in order to institute appropriate therapy and provide the patient with a longer survival.

**Key-words:** Granulomatosis with Polyangiitis; Vasculitis; Wegener's Granulomatosis; Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody.

## INTRODUÇÃO

A granulomatose com poliangiite (GPA), anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener, é uma doença autoimune sistêmica de etiologia desconhecida que se manifesta por uma vasculite de pequeno e médio calibre. Classicamente, a GPA envolve uma tríade de sistemas orgânicos: o trato respiratório superior, os pulmões e os rins.<sup>1</sup> O acometimento de vias aéreas superiores é a manifestação clínica mais frequente, estando presente em 73 a 93% dos pacientes na apresentação inicial e em 92% no decorrer do tempo.<sup>2</sup> A GPA pode surgir em qualquer idade, sendo mais comum a apresentação na sexta e na sétima década de vida, com homens e mulheres igualmente afetados.<sup>1</sup>

A doença apresenta um amplo espectro de manifestações e continua a ser um dos diagnósticos mais desafiadores na prática clínica. Apesar dos sintomas respiratórios e renais serem mais comuns, pode também se desenvolver a partir de complicações menos frequentes.<sup>3</sup> Caracteriza-se por acometer o trato respiratório superior, principalmente com a presença de úlceras mucosas e rinite inflamatória, além de epistaxes e lesão de cartilagem nasal, tosse e hemoptise. Também cursa com pneumopatia com sintomas respiratórios, além de afetar os rins com comprometimento glomerular. A GPA também pode acometer o sistema ocular com inflamação orbitária, perda visual, diplopia, conjuntivite, esclerite e episclerite.<sup>4</sup> O nariz em sela, secundário ao desabamento da ponte nasal, é raro (12%) e bastante característico da doença, apesar de não ser patognomônico.<sup>2</sup>

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos. A recomendação atual da Academia Americana de Reumatologia é o preenchimento dos critérios diagnósticos publicados em 1990: inflamação nasal ou oral; nódulos, infiltrados fixos, ou cavitações na radiografia simples de tórax; hematúria microscópica ou mais de cinco eritrócitos por campo de grande aumento; inflamação granulomatosa na biópsia. Pacientes que apresentem pelo menos dois desses quatro critérios podem ser diagnosticados como portadores de GPA, com sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 88,2% e 92%, em relação a outras vasculites.<sup>2</sup>

Um importante aspecto no diagnóstico da GPA é o perfil anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). O ANCA não faz parte dos critérios diagnósticos da doença, porém o padrão citoplasmático (c-ANCA) pode ser usado como marcador, estando à sensibilidade associada à atividade da doença. Aproximadamente 90% dos pacientes com GPA ativa e generalizada possuem c-ANCA positivo. Porém em formas limitadas da doença até 40% dos pacientes podem ser negativos para o ANCA. A ausência de ANCA não exclui o diagnóstico de GPA.<sup>5</sup>

O diagnóstico definitivo da GPA pode ser feito

por biópsia de lesões suspeitas em conjunto com análise sorológica positiva.<sup>6</sup> A mucosa nasal tem se mostrado local de eleição para biópsias tanto pela facilidade de manejo do cirurgião, quanto pela frequência e incidência de lesões em vias aéreas nesta patologia.<sup>7</sup>

O tratamento baseia-se na introdução de corticosteroides e imunossupressores precocemente. Sem tratamento, 90% dos pacientes apresentam elevados índices de mortalidade em até dois anos do início dos sintomas, devido ao desenvolvimento de uremia ou de insuficiência respiratória. A abordagem é dividida em terapia de indução e de manutenção. Sendo a primeira prescrita para as formas ativas, tanto no início, quanto em recidivas da doença. Seu objetivo é alcançar a remissão completa e evitar sequelas.<sup>3</sup>

A terapia imunossupressora é necessária na maioria pacientes com doença extensa das vias aéreas, bem como doença sistêmica. Agentes citotóxicos como ciclofosfamida, clorambucil ou azatioprina podem ser usados. Outras opções são altas doses de imunossupressores convencionais, como metotrexato ou, em casos selecionados, ciclosporina.<sup>8</sup>

Este artigo tem como objetivo descrever e discutir, através de um relato de caso, o quadro clínico de uma paciente jovem, internada em um Hospital Universitário no estado de Minas Gerais, com diagnóstico prévio de GPA evoluindo com acometimento oral descrito pela formação de uma ulceração profunda que provocou a comunicação entre a cavidade oral e nasal. Diante da escassez de dados relacionados ao perfil destes pacientes no país, com suas manifestações clínicas e epidemiológicas, objetiva-se contribuir com manejo deste quadro.

## RELATO DE CASO

Paciente de 23 anos, sexo feminino, com diagnóstico de GPA desde os 13 anos de idade quando apresentou acometimento pulmonar, renal, de seios da face (pansinusite evidenciada por tomografia de face), mucocutâneo, articular e hematimétrico, sendo submetida à pulsoterapia em 2009 e usuária prévia de metotrexato e azatioprina ao primodiagnóstico.

Paciente foi admitida em novembro de 2018 mediante transferência hospitalar com quadro de sepse de vias aérea superiores (sinusopatia e osteomastoidite confirmada pela tomografia de face) (tabela 1) em uso de ceftriaxona e amicacina há 3 dias. Havia história de impossibilidade de ingesta oral de alimentos e medicações devido perfuração do palato identificada em setembro de 2018 pelo otorrinolaringologista com progressão dessa lesão. Ao exame admissional, mostrava-se prostrada, sonolenta, hipocorada, pressão arterial (PA) 110/70 mmHg, frequência cardíaca (FC) 110 bpm, febril (tax 38,2°C), satO<sub>2</sub> 95% em ar ambiente, FR 16; não trazia alterações nas ausculta cardíaca e avaliação abdominal; ausculta respiratória com roncosparsos;

**Tabela 1:** Resultados de exames relevantes.

Data	Exames	Resultados
28/11/18	Biópsia de fragmento do palato	Quadro histológico sugestivo de trajeto fístuloso inflamatório inespecífico, parcialmente recoberto por epitélio escamoso maduro.
12/12/2018	Galactomanana	Negativo
10/11/2018	Tomografia de crânio e seios da face	Velamento dos seios frontais. Erosão no palato mole. Sinais de otomastoidite crônica bilateral, mais acentuada a direita.

exibia “nariz em sela” e fácies cushingoide (figura 1); avaliação de orofaringe observado perfuração de palato mole (fístula buconasal) com nítida comunicação (figura 2 e 3).

Foram solicitadas culturas e iniciado tratamento antimicrobiano para sinusopatia e otomastoidite, diagnóstico confirmado através dos exames de imagem realizados (tabela 1), neste contexto indicado uso de imipenem com boa resposta clínica e laboratorial. Com objetivo de garantir via nutricional e administração de medicações foi submetida à gastrostomia endoscópica no dia 14/11 sem intercorrências. No dia 28/11 realizou procedimento cirúrgico de fechamento de fistula buconasal (figura 4) com retirada de material enviado para biópsia. No dia 05/12 foi constatado deiscência de ferida, formando-se nova comunicação buconasal. Foi sugerido a confecção de placa obturadora palatina, porém sem aceitação pela paciente.

Paciente intercorreu com novo quadro de sepse em 06/12, evoluindo com parada cardiorrespiratória, realizado IOT e transferência para serviço de terapia intensiva. Nesse setor fez uso de polimixina B, meropenema, vancomicina e anfotericina complexo lipídico, sem melhora. Os resultados de culturas evidenciaram *sta-*

*phylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) em aspirado traqueal e hemoculturas, além de estruturas leveduriformes em suco gástrico. Dia 19/12/2018 apresentou nova parada cardiorrespiratória em AESP de duração por cerca de 26 minutos, sem retorno a circulação espontânea, sendo constado óbito.

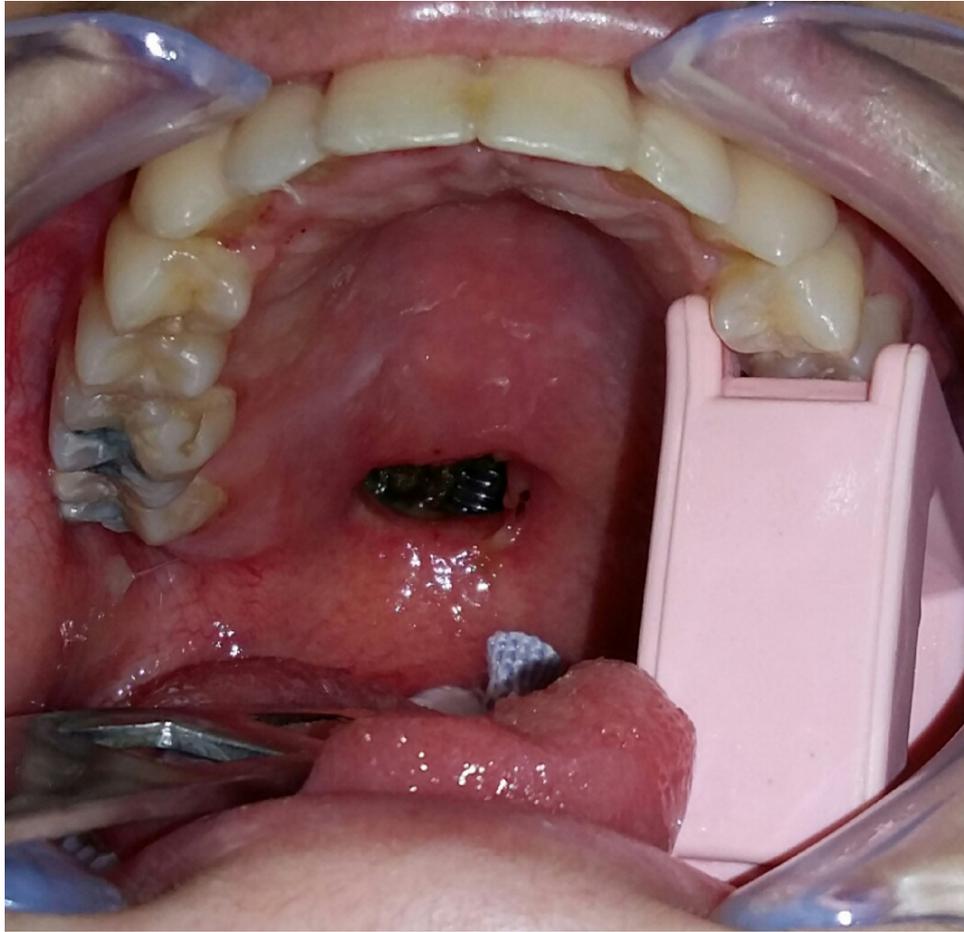
## DISCUSSÃO

A GPA pode acometer todas as faixas etárias, sendo que raramente desenvolve-se em indivíduos mais jovens, como observado no presente relato de caso, no qual a paciente apresentava 13 anos de idade quando iniciou os primeiros sintomas.<sup>3</sup> Os sintomas de cabeça e pescoço representam as manifestações clínicas mais frequentes do GPA, e podem ser o primeiro ou o único sintoma da doença.<sup>1</sup> A primeira manifestação da GPA pode ser limitada à inflamação da mucosa oral conhecida como gengivite moriforme.<sup>9</sup> Entretanto o envolvimento da cavidade oral é raro, sendo os achados de úlceras mucosas profundas na língua, bochechas, gengiva e palato pouco descrito.<sup>8,10</sup>

A terapia imunossupressora é a principal modalidade terapêutica para GPA, sendo a cirurgia reservada



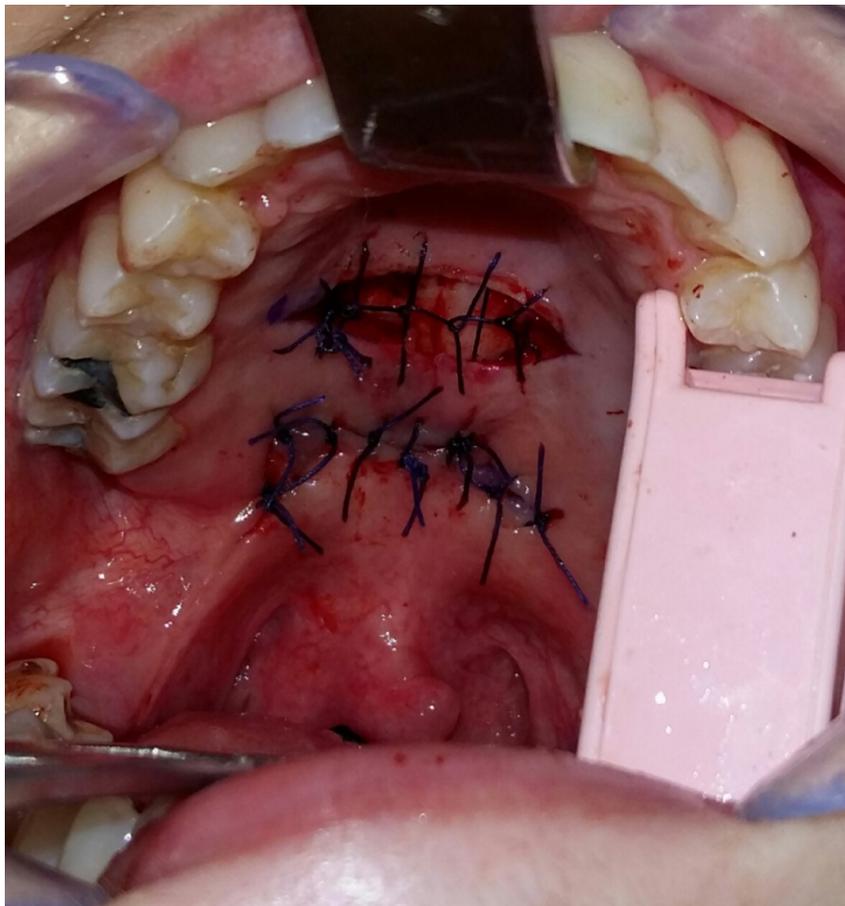
**Figura 1:** Deformidade com nariz em sela.



**Figura 2:** Aspecto clínico da fístula buconasal.



**Figura 3:** Tomografia de crânio em corte axial e sagital evidenciando erosão de estruturas nasais e fístula em palato mole.



**Figura 4:** Pós-operatório imediato.

para tratar manifestações de cabeça e pescoço refratários ao tratamento medicamentoso.<sup>8</sup> No caso em questão, a paciente foi refratária ao tratamento medicamentoso com metotrexato, sendo abordada cirurgicamente, porém evoluiu com deiscência de ferida e refistulização buconasal. Não se encontra na literatura, até a elaboração deste manuscrito, estudos que auxiliassem no manejo desta complicação clínica.

Com o aperfeiçoamento no diagnóstico e nas estratégias terapêuticas, a GPA evolui com melhor prognóstico nos últimos quarenta anos, com redução nas taxas de recidiva e de morbidade. Porém, ainda há descrição de um índice de mortalidade geral entre 12,5 e 25,7%.<sup>11</sup> Os principais contribuintes relatados são vasculite ativa, doença cardiovascular, malignidade e, mais comumente, quadros infecciosos.<sup>11</sup>

Quando as manifestações otorrinolaringológicas mencionadas são observadas no estágio agudo inicial, refletem doença ativa. No entanto, após tratamento e com sistema imunológico adaptado a remissão, pode ser difícil distinguir esses achados clínicos como sendo devido à infecção, dano ou doença ativa.<sup>12-14</sup> O ANCA provou ser uma valiosa ferramenta no diagnóstico, estando associado a atividade da doença, neste caso clínico abordado, em fase evolutiva da doença, foi demonstrado títulos de c-ANCA não reagente (tabela 2), reforçando a hipótese de que a paciente não estaria em atividade da

doença. A positividade do c-ANCA da paciente segundo registros e informações da história pregressa somente se deu ao diagnóstico em 2008 com doença estágio inicial.

A dificuldade do manejo no caso descrito esteve relacionada à dúvida diagnóstica no que se refere à manifestação clínica descrita, que poderia estar associada à vasculite ativa ou a complicação infecciosa. Diante disto foi aventado hipótese de mucormicose, uma infecção fúngica rino-orbital-cerebral que pode gerar escaras palatais, destruição dos cornetos e edema perinasal.<sup>15</sup> Uma vez que a realização de pulso de corticoide frente à suspeita de infecção fúngica poderia configurar risco à paciente, foi optado pela não realização de pulso-terapia e definição de terapêutica até que houvesse liberação do laudo histopatológico. Apesar da biópsia ter sido coletada em 28/11, o seu resultado somente foi disponibilizado meses após, sendo que a equipe as-

**Tabela 2:** Resultados do anticorpo c-ANCA em diferentes períodos.

Data	Anticorpo	Resultado
12/12/2008	C-ANCA	Reagente = 1/320
02/01/2017	C-ANCA	Não reagente
13/11/2018	C-ANCA	Não reagente

sistente não teve acesso ao resultado antes do falecimento da paciente. Esta demora na liberação do laudo histopatológico retardou o tratamento específico diante da suspeita diagnóstica de murcomicose, uma vez que por questões burocráticas e protocolares da rede hospitalar em que se encontrava internada a paciente, o tratamento com antifúngico específico somente seria disponibilizado através de comprovação por identificação microbiológica que esperava-se visualizar na lâmina. Dois inconvenientes influenciaram negativamente no manejo do caso, primeiro o atraso na liberação do laudo, e segundo a ausência de descrição minuciosa da lâmina que mesmo após ser revisada por patologista não permitiu identificar atividade de doença ou provável infecção por fungo. Apesar da conduta ter sido baseada em revisão de literatura que indica como local adequado para a biópsia a região nasal em casos de GPA, teve-se neste caso clínico o inconveniente de um exame de biópsia inconclusivo, mesmo após ter garantido amostra satisfatória e coleta em topografia recomendada.

## CONCLUSÃO

Eis um relato de caso de uma condição clínica rara e cuja apresentação atípica também é rara. O conhecimento de mais casos semelhantes como o deste relato de caso facilitaria o diagnóstico e a abordagem terapêutica precoce, além de um acompanhamento clínico mais padronizado.

## REFERÊNCIAS

1. Carnevale C, Aramcibia-Tagle D, Sarria-Echegary P, Til-Perez G, Barberant T. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a retrospective analysis of 19 patients and review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 23(2):165-71.
2. Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *J Bras Pneumol.* 2005; 31:21-6.
3. Pontes CDN, Silva YJA, Maneschy RB, Moraes Júnior RF, Miranda MV, Holanda LS et al. Granulomatose de Wegener em paciente jovem: relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde.* 2019; 19(supl):1-6.
4. Cuzzi T, Micaelo LF, Fernandes NC. Granulomatose de Wegener localizada. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004; 32(5):218-22.
5. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis & Rheumatism.* 1998; 41(9):1521-37.
6. Erickson V, Hwang P. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15(3):170-6.

7. Cascaes VM, Cascaes APR, Marcondes LGC. Manifestações nasais na Granulomatose de Wegener: a importância do diagnóstico precoce. *Braz J Otorhinolaryngol.* 1999; 65:338-40.
8. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngologic Clin North Am.* 2003; 36:685-705.
9. Fonseca FP, Benites BM, Ferrari A, Sachetto Z, Campos GV, Almeida OP et al. Gingival granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) as a primary manifestation of the disease. *Aust Dent J.* 2017; 62(1):102-6.
10. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13(1):3-11.
11. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. 2018; 130(7):581-96.
12. Ângulo CM, Zornoza RG, Aguera SO, Aclén JC, Gay MAG. Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeitis). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012; 63:206-11.
13. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(3):507-26.
14. Ponniah I, Shaheen A, Shankar KA, Kumaran MG. Wegener's granulomatosis: the current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2005; 100(3):265-70.
15. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:990-6.