



GRANULOMATOSE DE WEGENER ASSOCIADA A TIREOIDITE DE HASHIMOTO: CORRELAÇÃO ANÁTOMO-CLÍNICA EM CASO COM NECRÓPSIA

WEGENER'S GRANULOMATOSIS ASSOCIATED TO HASHIMOTO THYROIDITIS: ANATOMO-CLINICAL CORRELATION IN A CASE WITH NECROPSY

André Fernando Gemente LARRUBIA^{1,5}

Luisa Carolina Borges KEIRALLA^{1,5}

Marcos Bianchini CARDOSO^{2,5}

Amilcar Castro de MATOS^{3,5}

Carlos Osvaldo TEIXEIRA^{4,5}

Maria Aparecida Barone TEIXEIRA^{4,5}

RESUMO

A granulomatose de Wegener é definida como uma vasculite de acometimento sistêmico, atingindo vias aéreas e rins na maioria dos casos. Sugere-se que seu mecanismo de lesão seja através de fenômenos auto-imunes, com a presença de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos no soro dos pacientes acometidos.

¹ Acadêmicos, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, PUC-Campinas.

² Residente, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo.

³ Serviço de Anatomia Patológica, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas.

⁴ Disciplina de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, PUC-Campinas. Av John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo, Jd Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.A.B. TEIXEIRA. E-mail: gecac@terra.com.br

⁵ Grupo de Estudo em Correlação Anátomo-Clinica (GECAC), Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas.

Neste relato é descrito um caso de granulomatose de Wegener de rápida evolução para o óbito, com otite média aguda como primeira manifestação, além da coexistência de tireoidite de Hashimoto, manifestado por quadro de hipotireoidismo. A associação de outra doença auto-imune é pouco relatada e esse fato sugere a existência de algum fenômeno regulador em comum.

Termos de indexação: Granulomatose de Wegener, otite média aguda, tireoidite de Hashimoto, necrópsia, correlação anátomo-clínica.

ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is defined as a systemic vasculitis, reaching air ways and kidneys in most of the cases. It is suggested that its lesion mechanism is through auto-immune phenomena, with the presence of cytoplasmic anti-neutrophil antibodies in the affected patient's serum. This paper relates the case of a patient with Wegener's granulomatosis, which had fast evolution to death, and reports the necropsy findings. The patient suffered from acute medium otitis as first manifestation of the disease, besides the coexistence of Hashimoto thyroiditis, manifested by hypothyroidism. The association of these auto-immune diseases, which is seldom reported, suggests the existence of some common regulator phenomenon.

Index terms: *Wegener's granulomatosis, acute medium otitis, Hashimoto thyroiditis, necropsy, anatomo-clinical correlation.*

INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) é caracterizada por uma angéite necrotizante e necrose asséptica envolvendo as vias aéreas superiores, pulmão e rim, na maioria dos casos, sendo descrita inicialmente na década de 1930 por Klinger (1931) e Wegener (1939), citados por Silverberg¹. Pode ocorrer a forma disseminada, acometendo principalmente os olhos, ouvidos, pele, articulações, coração, sistema nervoso, mama, próstata, trato gastrintestinal, vulva e colo uterino^{2,4}.

Muitos dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são inespecíficos, como mau estado geral, febre, anorexia, perda de peso, artralgia e mialgia^{3,4}. A doença nas vias aéreas superiores manifesta-se por sinusite, epistaxe, rinite, perfuração do septo nasal, estenose subglótica, desgarga nasal purulenta, ulceração da mucosa nasal e otite média

aguda. O acometimento pulmonar demonstra nódulos, infiltrados e cavitações à radiografia de tórax, além de tosse, hemoptise e pleurite. A doença nos rins é comum e costuma ser grave, levando à insuficiência renal, e é caracterizada por glomerulonefrite necrotizante segmentar e trombose glomerular³.

Acredita-se na existência de um mecanismo auto-imune na vasculite necrotizante sistêmica, com a presença de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) no soro de pacientes acometidos, sendo esse achado considerado sensível e específico para GW^{3,5,6}. Outros autores descreveram a existência de anticorpos anti-porteinase 3 e anti-mieloperoxidase como mediadores fisiopatológicos da doença⁷.

De acordo com o *American College of Rheumatology*³ são considerados critérios diagnósticos para GW: 1) processo inflamatório nasal ou oral, com úlceras orais dolorosas ou não e

descarga nasal purulenta ou hemorrágica; 2) radiografia de tórax anormal, com presença de nódulos, infiltrados ou cavidades; 3) sedimento urinário anormal; 4) presença de processo granulomatoso na biópsia (mostrando inflamação granulomatosa na parede da artéria ou na área peri ou extravascular). A presença de dois dos quatro critérios tem sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92,0%.

A literatura aponta diversos critérios histopatológicos para o diagnóstico de GW, entre eles os de Mark *et al.*⁸, Travis *et al.*⁹, Galateau *et al.*¹⁰, sendo que todos eles enfatizam que a GW é classificada como mais que uma vasculite, incluindo a necrose, geralmente granulomatosa, e extensa inflamação tecidual, sendo a interposição dessas lesões que determina a variedade de achados histopatológicos de um caso para outro¹¹.

A vasculite da GW geralmente acomete as artérias de médio calibre e veias, iniciando na camada íntima ou um infiltrado transmural, incluindo neutrófilos, eosinófilos e monócitos. Com o aumento do número de células inflamatórias pode haver o desenvolvimento de microabscessos, resultando em um granuloma intramural necrotizante².

Os achados anatomopatológicos incluem:

a) Macroscopia: condensação do parênquima pulmonar nos casos que se manifestam por hemorragia alveolar, às vezes apresentando pontilhado amarelado, que representa focos de necrose, ou até uma grande região de necrose coalescente, podendo apresentar áreas de cavitação²;

b) Microscopia: granuloma com necrose liquefativa no centro, células gigantes e necrose coalescente, dando um aspecto "geográfico". Os achados são divididos de acordo com os critérios de Mark *et al.*⁹, Travis *et al.*¹⁰, Galateau *et al.*¹¹, tendo em comum a presença de vasculite granulomatosa e infiltrado inflamatório. A lesão renal é de caráter inespecífico, focal, com glomerulite segmentar com tendência à rápida progressão, com formação de crescentes e fibrose².

O diagnóstico de GW não depende somente da presença dos achados macro e microscópico, mas

também da ausência de achados indicativos de outras doenças no diagnóstico diferencial, que compreende três categorias de doenças: síndromes hemorrágicas alveolares, infecções granulomatosas e outras vasculites². Incluem-se no diagnóstico diferencial: poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, tuberculose, blastomicose, aspergilose, entre outras.

A coexistência de GW e outras doenças auto-imunes como a tireoidite de Hashimoto é pouco descrita na literatura internacional. Alguns autores sugerem a presença de um distúrbio imunológico associado entre as duas doenças^{12,13}.

RELATO DO CASO

Mulher de 39 anos, com história de otalgia bilateral há 22 dias, seguida de congestão nasal. Na internação, apresentou-se febril, com membranas timpânicas opacificadas e secreção purulenta à esquerda, obstrução nasal, além de estertores crepitantes em ápice do pulmão direito e lesão ulcerada na mucosa nasal, sendo feitos os diagnósticos de otite média aguda bilateral e broncopneumonia. Relatava hipotireoidismo (não investigado em nosso serviço) diagnosticado há 3 meses, em uso de Levotiroxina. A radiografia de tórax mostrou extensa imagem radiopaca em lobo superior direito e a biópsia de mucosa nasal demonstrou processo inflamatório ulcerativo e presença de células gigantes, com pesquisa negativa para bacilos álcool-ácido resistentes e fungos (Figura 1).



Figura 1. Tomografia da face mostrando velamento do seio maxilar direito (seta).

Os outros exames complementares solicitados revelaram sorologia negativa para HIV, hemoculturas negativas, baciloscopia do escarro negativa e sorologias negativas para blastomicose, aspergilose e histoplasmose. O hemograma mostrou leucocitose de 24 mil células/mm³ (VR: 5.000-10.000) com desvio à esquerda (metamielócitos e bastonetes) e hemoglobina variando de 11,0g/dL a 7,0g/dL (VR: 11,7-15,7) em dois dias. Dosagem de uréia sérica: 202mg/dL (VR: 10-50); creatinina: 5,6mg/dL (VR: 0,5-1,2); LDH: 2424 (VR: 240-480) U/L.

Durante a internação foi feita a hipótese de GW em vigência da história de infecção de vias aéreas, da alteração da imagem pulmonar, do achado de biópsia e manutenção da febre apesar da antibioticoterapia, sendo introduzida Metilprednisolona 40mg/dia a partir do quarto dia de internação.

No nono dia de internação apresentou insuficiência respiratória aguda, sendo necessária intubação orotraqueal e ventilação mecânica, com saída de grande quantidade de sangue pela cânula durante o procedimento. Manteve-se hemodinamicamente instável, apresentando insuficiência renal aguda seguida de óbito após quatro dias.

DISCUSSÃO

Os pulmões apresentaram aspecto de condensação à macroscopia e, à microscopia, hemorragia alveolar e arterite necrotizante, com presença de necrose "geográfica", células gigantes, microabscessos e granulomas não infecciosos, achados que possivelmente levaram à insuficiência respiratória e à febre permanente, além de possibilitarem a formação da imagem radiológica. As pesquisas por coloração de Zeihl e Grocott no material de necrópsia também foram negativas. Os rins mostraram glomerulopatia lobular, padrão típico na GW, e nefrite intersticial, justificando o quadro de insuficiência renal. Outro achado necroscópico foi a tireoidite de Hashimoto, correspondendo ao diagnóstico de hipotireoidismo primário, apesar de não possuímos os dados laboratoriais confirmatórios

(Figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, e 8). Alguns autores citaram existir uma maior probabilidade de desenvolver tireoidite associada nos pacientes com a forma disseminada da GW, que naqueles com a forma limitada da doença⁷. Estudos indicam existir antígenos HLA e outros marcadores genéticos envolvidos na patogênese de inúmeras doenças auto-imunes, como o B50, DR9¹⁴, DR1, DQw1¹⁵ na GW e DR4, DR5 na tireoidite de Hashimoto, sendo um possível mecanismo comum entre duas doenças.

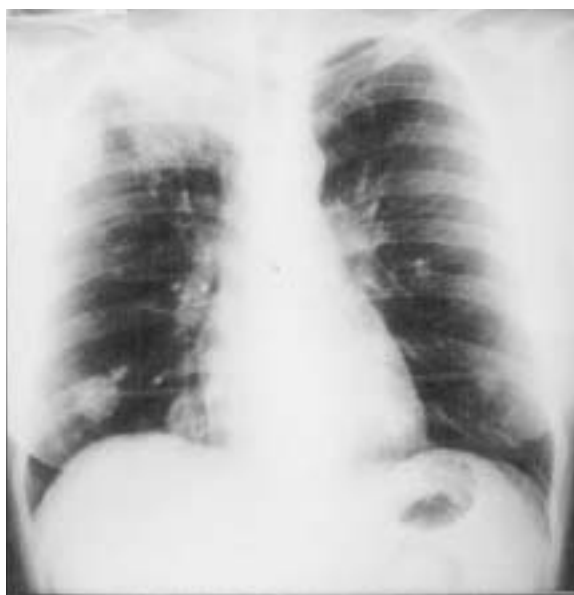


Figura 2. Radiologia de tórax em AP mostrando extensa imagem radiopaca em lobo superior direito.

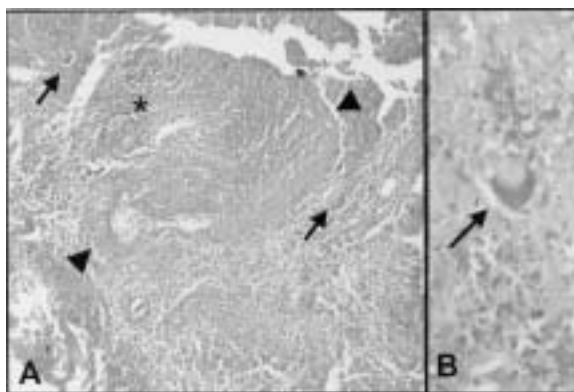


Figura 3. Fotomicrografia (FMG) de biópsia nasal mostrando: A) necrose (ponta de seta), vasculite (asterisco) e células gigantes (setas). (H&E 100X); B) Célula gigante (seta). (H&E 400X).

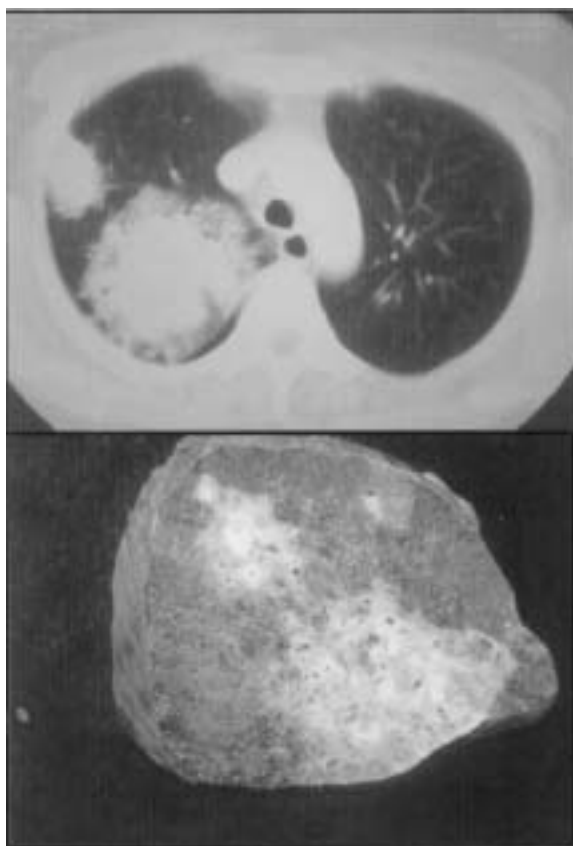


Figura 4. Tomografia de toráx mostrando opacidade heterogênea irregular, formada por nódulos confluentes. Corte tomográfico do pulmão direito fixado mostrando extensas áreas de necrose coalescente.

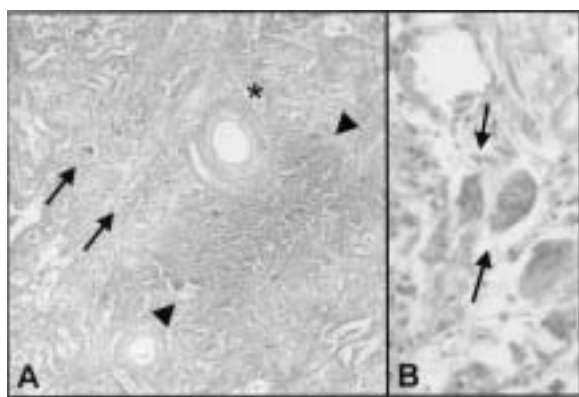


Figura 5. FMG do pulmão mostrando: A) necrose geográfica (ponta de seta), células epitelíoides (setas) e vasculite (asterisco). (H&E 40X); B) Pormenor dos gigantócitos (setas). (H&E 400X).

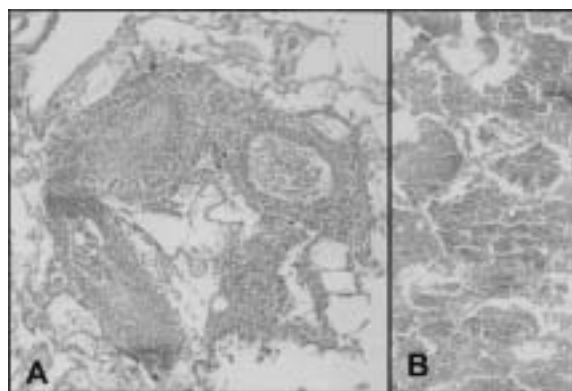


Figura 6. FMG do pulmão mostrando: A) Vasculite necrotizante (H&E 100X); B) Hemorragia alveolar. (H&E 40X).

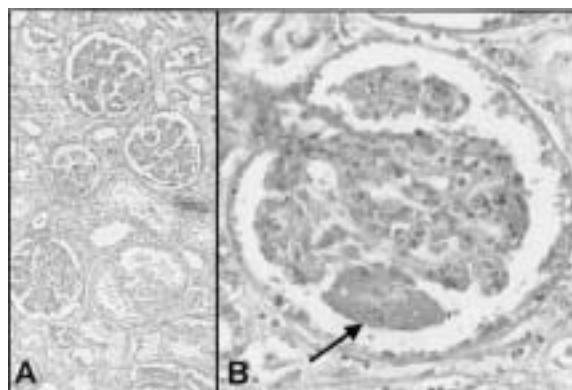


Figura 7. FMG do rim mostrando: A) esclerose segmentar focal e lobulação dos glomérulos. (H&E 100X); Pormenor, com massa hialina em região única do tufo capilar glomerular (seta). (H&E 400X).

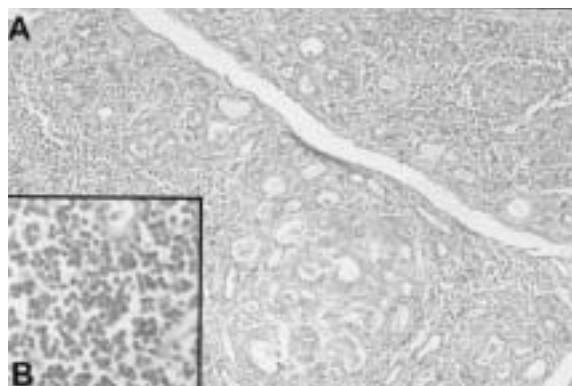


Figura 8. FMG da tiróide mostrando: A) processo inflamatório difuso, delimitando áreas de necrose e formação de pseudo nódulos. (H&E 40X); B) Pormenor do infiltrado inflamatório linfocítico. (H&E 400X).

O estudo anatomopatológico do ouvido médio não foi realizado, pois não se dispunha de instrumental necessário para a retirada de material para análise.

As expressões e a extensão do acometimento da GW são variáveis, assim como a resposta do organismo frente à agressão.

Foram descritos na literatura casos de GW manifestando-se inicialmente com otite média aguda ou serosa, associada ao comprometimento de pares cranianos ou à presença de imagem pulmonar sugestiva¹⁶⁻²⁰; ou apresentando quadro inicial de otite média crônica²¹. No presente caso, assim como no relato de Leibbecke & Schwartz²², observa-se a otite média aguda isolada como primeira manifestação da GW, presente, de acordo com Fauci *et al.*⁶, em 35% dos casos. Além disso, constatou-se também a rápida evolução da doença, antes mesmo da confirmação do diagnóstico em vida e início do tratamento específico, o que não ocorre na maioria dos casos. É descrito na literatura que aproximadamente 80% dos pacientes sem tratamento evoluem desfavoravelmente em um ano.

CONCLUSÃO

Foi possível, através do estudo necroscópico, confirmar a hipótese diagnóstica de Granulomatose de Wegener, mesmo na ausência das provas sorológicas, correlacionando os critérios clínicos e anatomopatológicos.

Além disso, através do achado de tireoidite de Hashimoto, pode-se constatar a causa do hipotireoidismo e verificou-se a presença de duas doenças auto-imunes concomitantes.

A presença de sintomas otológicos e ausência de manifestações iniciais no trato respiratório superior observada em nosso caso não é a apresentação usual, indicando que pacientes com otalgia prolongada, otite média recorrente, paralisia do nervo facial, mastoidite ou otite externa devem ter como diagnóstico diferencial a GW.

REFERÊNCIAS

1. Silverberg SG, *et al.* Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. v.2.
2. Roberts T, Colby TV. Noninfectious Necrotizing Granulomatous Disorders. *In*: Spencer H, Hasleton PS. Spencer's pathology of the lung. 5th ed. London: McGraw Hill; 1996. p.835-63.
3. Leavitt RY, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33(8):1101-7.
4. De Remeé RA, McDonald TJ, Harrison EG, Coles DT. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; 51(12):777-81.
5. Fernandes SEM, Samara AM. Granulomatose de Wegener: análise clínica e histopatológica. *Rev Bras Reumatol* 1991; 31(6):218-22.
6. Fienberg R, Mark EJ, Goodman M, McCluskey RT, Niles JL. Correlation of antineutrophil cytoplasmic antibodies with the extrarenal histopathology of Wegener's (Pathergic) Granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum Pathol* 1993; 24(2):160-8.
7. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegwerner's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2299-309.
8. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: A study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988; 19(9):1065-71.
9. Travis WD, Hoffman SG, Leavitt RY. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1991; 51(4):315-33.
10. Galateau F, Loire R, Capron F. Pulmonary lesions in Wegener's disease. Report of the French anatomico-clinical research group. Study of 40 pulmonary biopsies. *Rev Mal Respir* 1992; 9:431-42.

11. Fienberg R. The Protracted Superficial Phenomenon in the Pathergic (Wegener's) Granulomatosis. *Hum Pathol* 1981; 12(5):458-67.
12. Masor JJ, Gal AA, Livolsi VA. Case Report: Hashimoto's thyroiditis associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci* 1994; 308(2):112-4.
13. Armbruster C, Vetter N. Wegener's granulomatosis with splenic involvement and Hashimoto's lymphomatous thyroiditis. *Pneumologie* 1991; 45(1):28-31.
14. Cotch MF, Fauci AS, Hoffman GS. HLA typing in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Méd* 1995; 122(8):635.
15. Papiha SS, Murty GE, Ad'Hia A, Mains BT, Venning M. Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(2):246-8.
16. Lahoz ZMT, Martínez SJ, Martínez SG. Formas de presentación infrecuente de la enfermedad de Wegener. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54(2):102-6.
17. Hofmann T, Kainz J, Koc C, Smolle KH, Brunner G. Isolated unilateral otitis with facial nerve paralysis as initial symptom of Wegener granulomatosis. An unusual clinical course. *Laryngorhinootologie* 1998; 77(6):352-4.
18. Atula T, Honkanen V, Tarkkanen J, Jero J. Otitis media as a sign of Wegener's granulomatosis in childhood. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 543:48-50.
19. Banerjee A, Armas JM, Dempster JH, Dempster JH. Wegener's granulomatosis: diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol* 2001; 115(1):46-7.
20. Almadori G, Trivelli M, Scarano E, Cadoni G. Misleading clinical features in Wegener's granulomatosis. A case report. *J Laryngol Otol* 1997; 111(8):746-8.
21. Hartl DM, Aidan P, Brugière O, Sterkers O. Wegener's granulomatosis presenting as a recurrence of chronic otitis media. *Am J Otolaryngol* 1998; 19(1):54-60.
22. Leibecke RR, Schwartz W. Initial otologic manifestation of Wegener's granulomatosis. *HNO* 1994; 42(2):119-22.

Recebido para publicação em 15 de junho de 2003 e aceito em 4 de maio de 2004.

