

# Poliangiite microscópica com síndrome pulmão-rim: relato de caso e revisão de literatura

## *Microscopic polyangiitis with lung-kidney syndrome: case report and literature review*

Francisco de Assis Pimentel Rocha<sup>1</sup>, Luis Arthur Brasil Gadelha Farias<sup>1</sup>, Ana Rívia Silva Jovino<sup>2</sup>, André Costa Teixeira<sup>3,4</sup>, Walber Pinto Vieira<sup>2</sup>

### RESUMO

A poliangiite microscópica (PAM) é uma vasculite necrosante sistêmica pauci-imune associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) com preferência de pequenos vasos. Relato de caso: Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 54 anos, que apresentou quadro de poliartrite migratória em punhos, joelhos e tornozelos associada à rigidez matinal progressiva, com histórico de "rash" malar, fotossensibilidade e alopecia. Progrediu ao longo do ano de 2017 com deterioração da função renal e hemorragia pulmonar, necessitando de cuidados intensivos. A biópsia renal sugeriu padrão compatível com glomerulonefrite pauci-imune e o diagnóstico de poliangiite microscópica foi aventado. Realizou pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida, além de plasmaférese, recebendo alta após estabilização do quadro clínico. Importância do problema: O presente caso ilustra uma complicação incomum e de elevada morbimortalidade da PAM. A negatividade do ANCA dificultou o diagnóstico, sendo necessária a realização de biópsia renal com confirmação diagnóstica. A síndrome pulmão-rim apresenta evolução potencialmente fatal se não instituído precocemente o tratamento.

**Palavras-chave:** Poliangiite Microscópica. Hemotórax. Hemorragia/Alvéolos Pulmonares. Síndrome Pulmão-Rim. Glomerulonefrite.

### ABSTRACT

Microscopic polyangiitis (MPA) is a pauci-immune systemic necrotizing vasculitis associated with neutrophil anti-cytoplasmic antibody (ANCA) with a preference for small vessels. Case report: We report the case of a 54-year-old woman, who presented migratory polyarthritis in wrists, knees and ankles associated with progressive morning stiffness, with history of malar "rash", photosensitivity and alopecia. It progressed throughout the year of 2017 with deterioration of renal function and pulmonary hemorrhage, requiring intensive care. Renal biopsy suggested a pattern compatible with pauci-immune glomerulonephritis and the diagnosis of microscopic polyangiitis was suggested. She underwent pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide, in addition to plasmapheresis, being discharged from hospital after stabilization of the clinical condition. Im-

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.
2. Serviço de Reumatologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, Ceará, Brasil.
3. Disciplina de Patologia Humana, Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.
4. Serviço de Patologia, Argos Patologia, Fortaleza, Ceará, Brasil.

CORRESPONDÊNCIA:  
Luis Arthur Brasil Gadelha Farias  
Hospital Geral de Fortaleza  
Rua Ávila Goulart, 900, Papicu  
60150-160 - Fortaleza, CE, Brasil.

Recebido em 23/03/2018  
Aprovado em 07/08/2018

portance of the issue: The present case reveals an uncommon and high morbimortality complication of MPA. The negativity of the ANCA made diagnosis difficult, and a renal biopsy was necessary to confirm diagnosis. Lung-kidney syndrome is potentially fatal if the treatment is not instituted early.

**Key-words:** Microscopic Polyangiitis. Hemothorax. Hemorrhage/Pulmonary Alveoli. Lung-kidney Syndrome. Glomerulonephritis.

## INTRODUÇÃO

A poliangiite microscópica (PAM) é uma vasculite necrosante sistêmica pauci-imune geralmente associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) com preferência de pequenos vasos. Glomerulonefrite necrosante com formação de crescentes e capilarite pulmonar hemorrágica são manifestações importantes e causa frequente de morbimortalidade.<sup>1,2</sup> A doença foi inicialmente descrita em 1985 por Savage et al.<sup>1</sup> e sua incidência estimada é de aproximadamente 2,7 a 94 por milhão de pessoas com predominância do sexo masculino.<sup>2,3,4</sup> Relatamos o caso de uma paciente de 54 anos que apresentou hemorragia alveolar intensa e evoluiu com síndrome pulmão-rim durante o internamento.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 54 anos, casada, procedente de zona rural do estado do Ceará, apresentou, em setembro de 2016, quadro de poliartrite migratória em punhos, joelhos e tornozelos associada à rigidez matinal progressiva, referindo também histórico de rash malar, fotossensibilidade e alopecia. Após sete meses, evoluiu com parestesias em pés, edema maleolar bilateral e dificuldade à deambulação por artralgia, além de febre diária, não mensurada, de padrão vespertino. Procurou assistência médica, realizando exames que não mostraram alterações significativas, com creatinina de 1,0 mg/dl e ureia de 31mg/dl. Evoluiu ao longo de julho com anasarca, apresentando episódio de hemiparesia e hipostesia em membro superior direito associado à disartria. Foi admitida em hospital local, sob hipótese de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Eletrocardiograma e tomografia de crânio

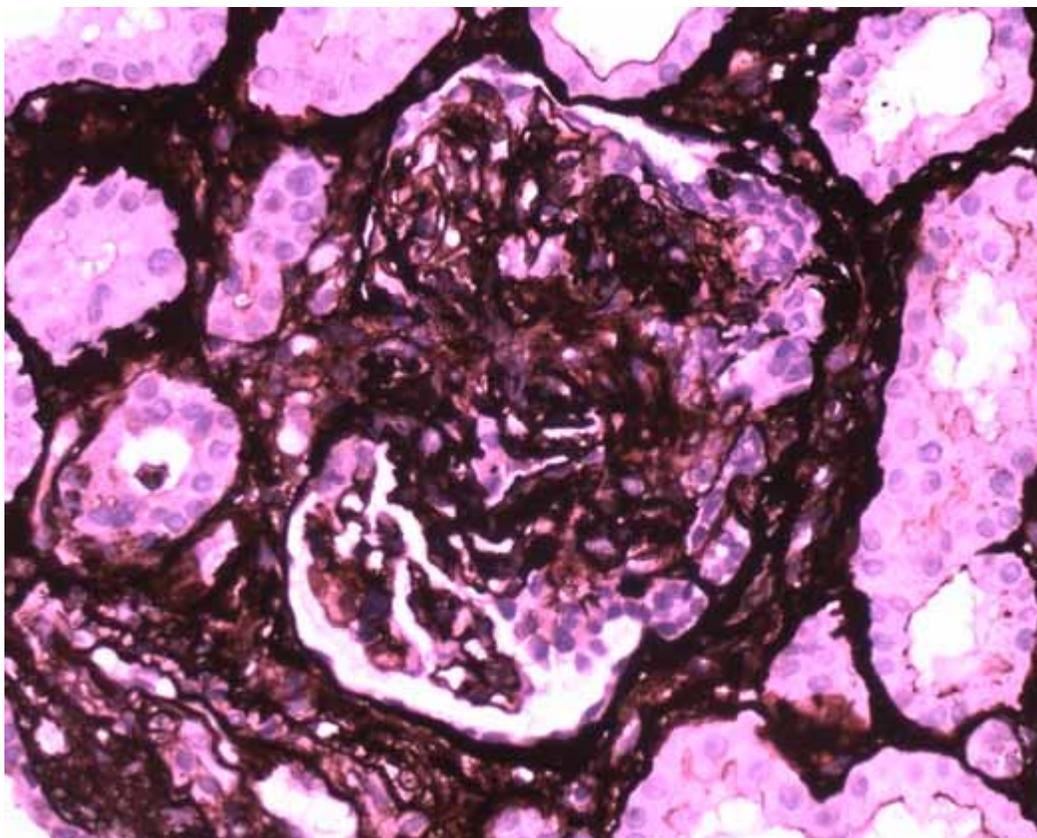
mostraram-se dentro da normalidade. Exames complementares exibiram hemoglobina 10,4 g/dL, plaquetas 476.000/mm<sup>3</sup>, uréia 68 mg/dL, creatinina 2,5 mg/dL e sumário de urina com sangue (++++) e numerosas hemácias na sedimentoscopia.

Nesse internamento, apresentou cianose digital em pododáctilos bilaterais, tendo realizado ultrassonografia doppler arterial que sugeriu comprometimento vascular, sendo orientado início de Warfarina pelo serviço de cirurgia vascular. Recebeu alta após nove dias de internamento, ainda com edema e acamada.

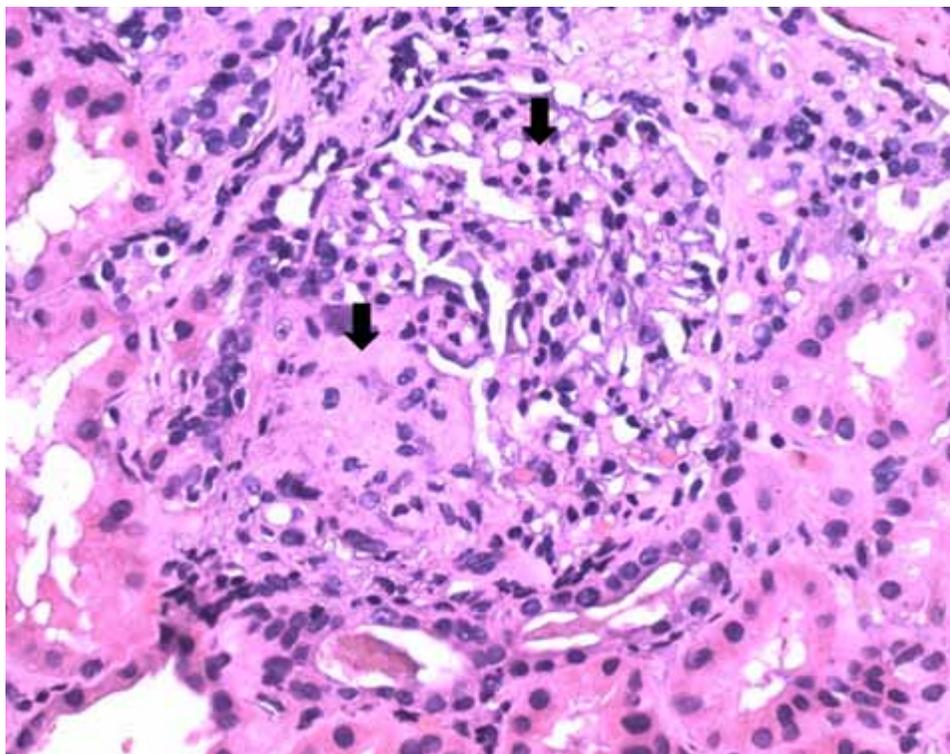
Após dois meses, procurou novamente assistência médica com quadro de anasarca, dispnéia, congestão pulmonar, vômitos, hemoptise e leve hematúria macroscópica, sendo novamente internada. Exames laboratoriais mostraram ureia 148 mg/dL, creatinina 5,4 mg/dL (TFG-CKD-EPI: 8,71ml/min/1,73m<sup>2</sup>), hemoglobina 8,6 g/dL, leucócitos 10710/mm<sup>3</sup> e plaquetas 296.000/mm<sup>3</sup>. Foi suspenso Warfarina e transferida para hospital de alta complexidade para realização de hemodiálise. Na emergência, evoluiu com hemorragia alveolar intensa com necessidade de intubação orotraqueal. Hemodiálise foi iniciada após novos exames confirmarem insuficiência renal dialítica e acidose metabólica. Para o quadro de síndrome pulmão-rim levantou-se a hipótese de granulomatose com poliangiite (Wegener), sendo iniciado pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida, além de plasmaférese. Não se podendo descartar infecção pulmonar associada devido à leucocitose e à radiografia de tórax com infiltrado intersticial bilateral difuso iniciou-se antibioticoterapia. A paciente foi transferida para a UTI e concluída pulsoterapia com metilprednisolona por três dias e plasmaférese após sete sessões, permanecendo em hemodiálise diária.

Após 24 dias de UTI, foi extubada e transferida para a enfermaria de reumatologia, evoluindo com melhora progressiva do quadro clínico, recuperação da função renal e suspensão da hemodiálise. Foi realizada pesquisa de ANCA, FAN, Anti-Ro e Anti-La, Anti-cardiolipina IgM/IgG e beta-2-glicoproteína IgM e IgG as quais foram negativas, no entanto, coleta foi realizada após sete sessões de plasmaterese, não se podendo descartar resultados falso negativos. Urina de 24 horas mostrou 461 mg de proteína e dosagem de complemento revelou C3 58,3 mg/dl e C4 11,9 mg/dl logo após o primeiro pulso. A biópsia renal para esclarecimento diagnóstico evidenciou em fragmento cortical contendo oito glomérulos: glomerulonefrite crônica; fibrose intersticial leve; um glomérulo com crescente fibrocelular (Figura 1); seis com lesões de esclerose segmentar de padrão cicatricial (Figura 2), notando-se oclusão de alças, proliferação podocitária reativa e sinéquias à cápsula de Bowman; atrofia tubular discreta; necrose

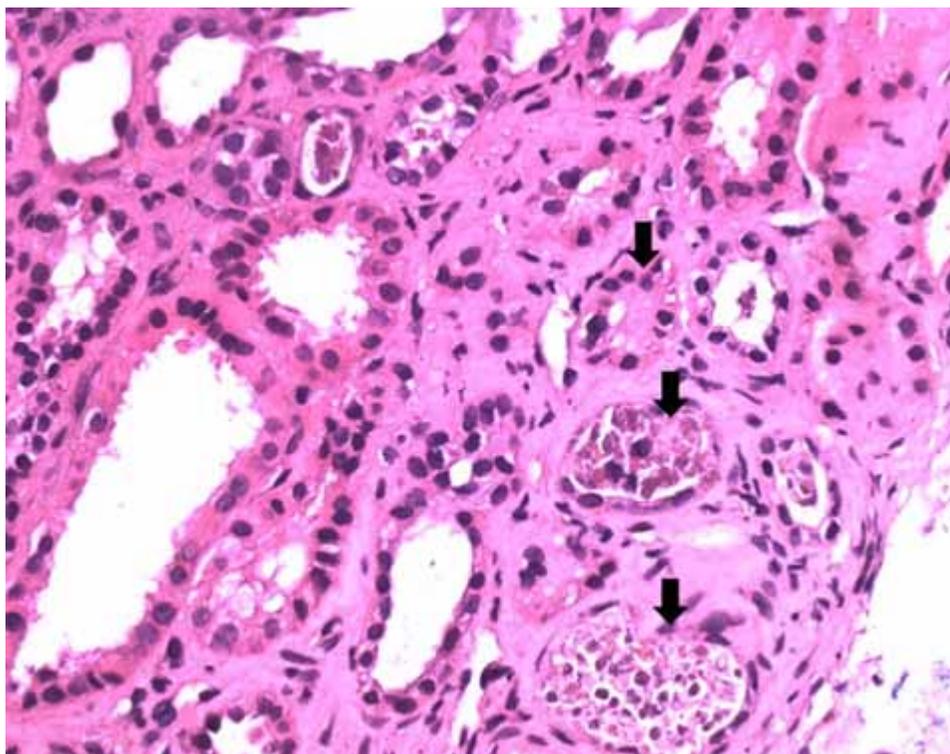
tubular aguda (Figura 3) em recuperação e vasos sem sinais de vasculite ou granulomas, além de painel de imunofluorescência negativo. Com os achados morfológicos podendo corresponder à glomerulonefrite com etiologia pauci-imune foi aventada a hipótese de poliangiite microscópica (PAM). Foram concluídos três pulsos com ciclofosfamida (500-1000mg/m<sup>2</sup>) durante os 70 dias de internamento e decidido o acompanhamento ambulatorial devido à estabilidade do quadro. Na alta, a paciente seguiu com anticoagulação plena por episódio de trombose venosa profunda durante a internação e retirada gradual de corticoide iniciado no internamento. Foram realizados sete pulsos de ciclofosfamida mensais programados mais três pulsos devido à hematúria residual. Iniciou-se azatioprina como droga de manutenção com programada para dois anos de tratamento. Após cinco meses, a função renal encontrava-se na faixa de normalidade (ureia 58 mg/dL; creatinina 1,14 mg/dL) e a paciente assintomática.



**Figura 1:** Crescente fibrocelular (Prata Jones 400x)



**Figura 2:** Lesão cicatricial de esclerose segmentar (HE 400x).



**Figura 3:** Necrose tubular aguda (HE 400x).

## DISCUSSÃO

A síndrome pulmão-rim (SPR) é definida como a coexistência de hemorragia alveolar difusa e glomerulonefrite, como apresentado pela paciente do caso. O diagnóstico diferencial da SPR é amplo, envolvendo patologias mediadas por imunocomplexos (síndrome de Goosdpasture, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, púrpura de Henoch-Schönlein, outras nefropatias por IgA e crioglobulinemia), vasculites associadas ao ANCA (granulomatose de Wegener, poliangiite microscópica), síndrome de Behçet e outras condições (síndrome do anticorpo antifosfolípideo, estenose mitral, rejeição aguda ao transplante pulmonar, transplante de medula óssea, endocardite bacteriana subaguda e drogas ilícitas como cocaína e crack).<sup>5</sup>

O acometimento renal na PAM é comum, enquanto o acometimento pulmonar com hemorragia pulmonar devido à capilarite alveolar necrotizante pode ocorrer em até metade dos pacientes. Os principais sintomas de hemorragia alveolar nesses pacientes são dispneia, tosse, hemoptise e dor torácica pleurítica.<sup>3,5</sup> Outras manifestações pulmonares menos comuns atribuídas à doença são aneurisma da artéria pulmonar e panbronquiolites.<sup>6,7</sup> Em relação ao rim, as manifestações podem variar desde alterações no sedimento urinário assintomáticas até doença renal terminal. As manifestações urinárias mais comuns são oligúria, hematúria e proteinúria não nefrótica. As glomerulonefrites pauci-ímmunes são a causa mais comum de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP).<sup>2,3,5,8,9</sup>

O diagnóstico de PAM é realizado através da combinação entre achados clínicos, estudo de imagem, testes laboratoriais básicos não específicos e exclusão de outras causas de síndrome pulmão-rim. Não obstante, podem ser utilizados métodos mais específicos como a dosagem do ANCA e a biópsia do órgão afetado.<sup>2,3,8,9</sup> Atualmente, não existe método com especificidade diagnóstica para PAM. ANCA é detectado em 50 a 75% dos pacientes com a doença, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. O ANCA relacionado à PAM geralmente apresenta padrão de coloração perinuclear (p-ANCA), no entanto a positividade do p-ANCA pode estar presente em ou-

tras patologias autoimunes e inflamatórias. No caso relatado, atribuiu-se o ANCA negativo à realização da plasmaférese, procedimento que pode ter removido os anticorpos presentes no plasma da paciente.

Os achados da biópsia renal corroboraram o diagnóstico de PAM no caso relatado. O envolvimento do rim está presente em 100% dos pacientes com PAM e é caracterizado por uma glomerulonefrite pauci-ímmune necrotizante com crescentes, sendo a biópsia renal padrão ouro para o diagnóstico. São achados sugestivos da doença: necrose glomerular, geralmente segmentar, a qual evolui para lesões de esclerose cicatriciais, sem hiperplasia endocapilar substancial; crescentes segmentares ou circunferenciais (celulares ou fibrosas); ruptura da cápsula de Bowman e infiltrado leucocitário periglomerular. Na imunofluorescência, não há evidências de depósitos de imunocomplexos no glomérulo ou depósitos lineares de IgG. A presença de granuloma é um dos parâmetros úteis para diferenciar a PAM da granulomatose de Wegener, mesmo não estando presente em todos os casos desta.<sup>8,9</sup>

O tratamento da glomerulonefrite na PAM envolve o uso de glicocorticóides e um agente citotóxico como a ciclofosfamida. A remissão completa da doença ocorre na maioria dos pacientes apenas com este tratamento. Em longo prazo, busca-se evitar o uso de drogas citotóxicas como a ciclofosfamida devido ao risco de complicações e toxicidade elevadas. São drogas utilizadas na manutenção da doença em longo prazo o metotrexato e a azatioprina. O uso do rituximab geralmente está reservado para os pacientes com doença de difícil controle e alta atividade. A plasmaférese em associação à imunossupressão agressiva geralmente é reservada para os casos que evoluíram com hemorragia alveolar.<sup>8,9,10</sup>

O presente caso ilustra uma complicação incomum e de elevada morbimortalidade da PAM principalmente na ausência de tratamento precoce. A negatividade do ANCA dificultou o diagnóstico, sendo necessária a realização de biópsia renal que confirmou a suspeita clínica. Não obstante, trata-se de uma paciente com evolução clínica grave que obteve reversão completa dos sintomas com o tratamento imunossupressor instituído permanecendo assintomática.

## CONCLUSÃO

A síndrome pulmão-rim é uma complicação possível das vasculites pauci-ímmunes com potencial de gravidade elevado se não tratada. A PAM é uma patologia de difícil diagnóstico e dependente de alta suspeição clínica. O diagnóstico é composto pela clínica, exames laboratoriais inespecíficos e imagem. A negatividade do ANCA não constitui fator de exclusão diagnóstica, podendo ser necessário o uso de outras ferramentas diagnósticas como o histopatológico. O caso descrito apresenta evolução potencialmente fulminante, com complicações potencialmente fatais como a hemorragia alveolar e o rápido declínio da função renal. A rápida instituição do tratamento imunossupressor mostrou-se de suma importância para a evolução e melhora clínica da paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Reis AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985; 56: 467-83.
2. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3:122-33. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0043.
3. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36:545-58. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.04.003.
4. Muhammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology.* 2007;46:1329-37. DOI: 10.1093/rheumatology/kem107.
5. Brusselle G. Pulmonary-renal syndromes. *Acta Clin Belg.* 2007; 62:88-96. DOI: 10.1179/acb.2007.016.
6. Ortiz-Santamaria V, Olive A, Holgado S, et al. Pulmonary aneurysms in microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2003; 22:498-9. DOI: 10.1007/s10067-003-0765-7.
7. Park J, Banno S, Sugiura Y, Yoshikawa K, Naniwa T, Wakita K, et al. Microscopic polyangiitis associated with diffuse panbronchiolitis. *Intern Med.* 2004; 43: 331-5.
8. Binda V, Moroni G. and Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol.* 2017. DOI: 10.1007/s40620-017-0412-z.
9. Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. *Kidney International Supplements.* 2012; 2:233-9. DOI:10.1038/kisup.2012.26.
10. Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, Ochtrop MLG, Bacchiaga ABS, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol.* 2017; 57(S2):484-96. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.06.003. PMID: 28754431.