

Prevalência das manifestações clínicas iniciais da granulomatose de Wegener no Brasil – Relato de seis casos e revisão da literatura

Carlos Ewerton Maia Rodrigues¹, Maria Roseli Monteiro Callado², Christiane Aguiar Nobre³,
Francisca Edwiges Araújo Moura⁴, Rejane Maria Rodrigues de Abreu Vieira⁵,
Lucas Alverne Freitas de Albuquerque⁶, Walber Pinto Vieira⁷

RESUMO

Objetivos: Descrever as manifestações clínicas iniciais da Granulomatose de Wegener (GW) diagnosticada no Brasil. **Pacientes e Métodos:** Análise retrospectiva de seis prontuários do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), assim como a realização de um levantamento bibliográfico dos casos de GW descritos no Brasil obtidos dos bancos de dados LILACS, SciELO e MEDLINE. **Resultados:** O estudo identificou 49 pacientes; 15 (31%) do sexo masculino e 34 (69%) do sexo feminino. A forma sistêmica ocorreu em 35 pacientes (73%): 28 adultos, cinco crianças e dois adolescentes. A doença limitada ocorreu em 13 adultos e uma criança. A média da idade adulta no início da doença foi de 42,2 anos (18 a 65 anos). O quadro clínico agudo, com sintomas há menos de três meses do diagnóstico, ocorreu em 41% (20/49) da casuística e a forma insidiosa, em 59% (29/49) dos pacientes. A prevalência das manifestações clínicas iniciais nos adultos com doença sistêmica (n = 28) foi 64% (18/28) das vias aéreas superiores (VAS), 36% (10/28) pulmonares, 18% (5/28) renais, 25% (7/28) oculares, 11% (3/28) cutâneas, 25% (7/28) musculoesqueléticas e 7% (2/28) neurológicas. Na forma limitada do adulto (n = 13), os sintomas prevalentes foram 84% (11/13) VAS, 23% (3/13) oculares e 15% (2/13) pulmonares. **Conclusão:** No Brasil, a prevalência das manifestações clínicas iniciais da GW foi semelhante aos resultados da literatura. A falta de especificidade dos sintomas pode retardar o diagnóstico na forma insidiosa da doença e aumentar a morbimortalidade das formas agudas.

Palavras-chave: Granulomatose de Wegener, prevalência, manifestações clínicas, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite necrosante que acomete vasos de pequeno e médio calibres, com formação de granuloma.¹ É uma das formas de vasculite sistêmica mais comum, com incidência anual reportada de dez casos por um milhão de habitantes.¹ Sua causa é desconhecida, e é o protótipo das condições associadas ao anticorpo o anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).² Afeta principalmente indivíduos brancos,

sem predileção por sexo, com idade média na fase inicial da doença de 41 anos.³ A forma de apresentação clínica é subdividida em limitada e sistêmica;¹ esta última, geralmente, com quadros clínicos mais graves, caracteriza-se pela doença renal, que é preditora de mau prognóstico.² As manifestações clínicas são variadas e podem envolver diversos órgãos. Os sintomas mais frequentes da doença ocorrem nas vias aéreas superiores e inferiores, principalmente rinorreia sanguinolenta

Recebido em 01/06/2009. Aprovado, após revisão, em 20/01/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza

1. Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

2. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (USP). Professora Colaboradora da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE).

3. Médica-residente do Serviço de Reumatologia do HGF.

4. Médica Preceptora da Residência em Reumatologia do HGF.

5. Mestre em Reumatologia pela USP, Ribeirão Preto-SP.

6. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

7. Chefe do Serviço de Reumatologia do HGF. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da UECE.

Endereço para correspondência: Carlos Ewerton Maia Rodrigues. Rua Doutor Gilberto Studart, 955, apartamento 801, Papicu – Fortaleza – CE. CEP: 60190-750. Tel.: 55-85-3265-7266, 55-85-8891-1796. E-mail: carlosewerton@hotmail.com

recorrente, rinossinusite e lesões cavitárias e nodulares no pulmão. As manifestações pulmonares ocorrem em 45% dos casos na apresentação e em 87% durante o curso da doença.^{4,5} O comprometimento ocular na GW pode fazer parte da apresentação inicial da doença em 8% a 16% dos casos.⁶⁻⁹

O diagnóstico depende do somatório das manifestações clínicas, dos achados histopatológicos compatíveis com vasculite necrosante granulomatosa¹ e da presença de ANCA, que, após a descoberta de sua relação com a GW por van der Woude *et al.*,¹⁰ permitiu diagnóstico e tratamento mais precoces.^{11,12} O padrão citoplasmático do ANCA tem uma especificidade para GW de até 98% na fase aguda,^{13,14} parecendo que seu título está relacionado com a atividade da doença.¹⁵⁻¹⁷ É importante salientar que uma minoria de pacientes com GW pode evoluir com ANCA negativo, apesar de as características clínicas e dos achados imunopatológicos serem típicos da doença.¹⁸

Diante da escassez de estudos brasileiros que abordam o conjunto das manifestações clínicas iniciais da GW, os autores realizaram uma ampla revisão bibliográfica, acrescentando a experiência do Serviço de Reumatologia do HGF no tratamento clínico de seis pacientes diagnosticados no período de junho de 2005 a agosto de 2008.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Esta pesquisa se caracteriza como um estudo descritivo e transversal, realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza, por meio da análise retrospectiva dos prontuários de seis pacientes com diagnóstico de GW, pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), de 1990.⁹ Os indivíduos pesquisados foram identificados entre 535 pacientes internados em um período de três anos.

Revisão bibliográfica

Busca de relatos de caso em pacientes brasileiros, publicados no banco de dados SciELO (1998-2009), LILACS (1985-2009) e Medline (1966-2009). Os artigos que referiam as manifestações clínicas iniciais da GW foram selecionados por tipo de publicação (relato de casos e trabalhos originais), idioma (português e inglês), palavras-chave (Granulomatose de Wegener e manifestações clínicas) e país de origem (Brasil). Foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, tempo de início do quadro clínico – que foi classificado em agudo (menos de três meses do diagnóstico) e insidioso – e forma de apresentação da doença (sistêmica e limitada). O que definiu a doença limitada foi a ausência de comprometimento renal. O

presente estudo contou com a aprovação do Comitê de Ética da citada instituição. Número da folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: 231946.

RESULTADOS

As características demográficas e evolutivas (sexo, idade, tempo de evolução da doença e óbitos), clínicas e terapêuticas dos seis pacientes com GW, atendidos no HGF, estão demonstradas na Tabela 1. Os principais exames laboratoriais, radiológicos e histopatológicos realizados durante a internação encontram-se na Tabela 2.

O número de pacientes com GW correspondeu a aproximadamente 1% do total de casos internados no Serviço de Reumatologia do HGF em aproximadamente três anos. Foram incluídos cinco pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino, com idade entre 16 e 55 anos. Dois casos evoluíram para óbito. O paciente número dois estava em investigação para exoftalmia bilateral no Serviço de Endocrinologia, com hipótese diagnóstica de doença de Graves, e foi examinado por oftalmologista, com suspeita de pseudotumor de órbita (Figura 1A). A paciente com diagnóstico mais precoce (dez dias de evolução) apresentou vasculite de membros inferiores e hemorragia pulmonar (Figura 1B). A Figura 1C ilustra o quadro de vasculite com necrose em mão D da paciente número um. A forma de apresentação da doença está relacionada, em conjunto, com os 43 pacientes brasileiros do levantamento bibliográfico.

Na revisão bibliográfica, foram identificados 30 artigos na literatura que relatavam as manifestações clínicas iniciais da doença (Tabela 3).¹⁹⁻⁴⁸ Foram descritos 49 pacientes com GW, diagnosticados no Brasil, sendo 15 (31%) do sexo masculino e 34 (69%) do sexo feminino; a forma de apresentação sistêmica ocorreu em 35 pacientes (73%), sendo 28 adultos, cinco crianças e dois adolescentes; a doença limitada foi diagnosticada em 13 adultos e uma criança; a média da idade adulta no início de doença foi de 42,2 anos, com variação entre 18 e 65 anos. O quadro clínico inicial foi agudo, com sintomas relacionados à GW há menos de três meses do diagnóstico, em 41% (20/49) da casuística; a forma insidiosa ocorreu em 59% (29/49) dos pacientes. As principais manifestações clínicas prévias e por ocasião do diagnóstico, nos adultos que apresentaram a forma sistêmica (n = 28), estão demonstradas na Figura 2. Na forma limitada (n = 13), as manifestações clínicas predominantes foram 76% (10/13) das vias aéreas superiores, 23% (3/13) dos olhos e 15% (2/13) do pulmão. O comprometimento inicial da GW na população adulta está demonstrado por órgãos e sistemas na Tabela 4, em comparação com dois estudos brasileiros e uma referência internacional.^{2,19-30,32,35,38-40,42-44,49,50}

Tabela 1

Casuística de Granulomatose de Wegener do HGF (n = 6)

Paciente	Sexo	Idade	Tempo dos sintomas	Quadro Clínico			Tratamento
				Inicial	Evolução	Internação	
1	F	55	5m	Dor e edema nasal, rinorreia sanguinolenta, disфонia e acúfenos	Febre, odinofagia, artrite joelhos e cotovelos. Placas eritematosas, purpúra MMII e necrose distal 2º quilodáctilo mão D	Palidez, perda de 13 kg; Parestesia MMII; Proteinúria, hematúria	Predisona, pulso; Solumedrol e CF
2	F	35	16a	Dor ocular bilateral, lacrimejamento e hiperemia	Proptose ocular progressiva; há um ano: perda total visão olho D, episódios de epistaxe e hemoptise	Nariz em sela, proptose ocular bilateral, lesão purpúrica em palato, artrite joelho e tornozelo D, proteinúria, hematúria	Predisona, pulso; Solumedrol e CF
3	F	28	18m	Episclerite nodular bilateral, perda acuidade visual, obstrução nasal	Seis meses: perda auditiva neurosensorial bilateral; artralgia em mãos e pés	Artrite em mãos, púrpuras em MMII, nódulo cotovelo D, hematúria	Predisona, pulso; Solumedrol e CF
4	F	39	10a	Febre, astenia, púrpuras, nódulos subcutâneos, artrite, tosse e escarro sanguinolento; Tratamento TB por 6 m	Febre, artrite, hemoptise; Insuficiência renal e HAS; Tratamento GW por cinco anos (corticoterapia oral e pulsos, CF e AZA)	Agravamento da função renal, pseudotumor orbital, proteinúria, hematúria	Predisona, pulso; Solumedrol e CF, AZA, rituximabe
5	F	16	10d	Tosse seca, dispneia, hemoptise, oligúria e púrpuras em MMII	Insuficiência respiratória, hematúria, proteinúria	Hemorragia pulmonar, ventilação mecânica e óbito	Predisona, pulso; Solumedrol, imunoglobulina
6	M	29	30d	Febre, hemoptise e poliartrite migratória em MMII	Desconforto respiratório	Hemorragia pulmonar, proteinúria nefrótica, hematúria e óbito	Predisona, pulso; Solumedrol e CF, plasmaférese, hemodiálise

F: feminino; M: masculino; m: meses; a: anos; TB: tuberculose; MMII: membros inferiores; D: direito; HAS: hipertensão arterial sistêmica; GW: Granulomatose de Wegener; C-ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão citoplasmático; CF: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; kg: quilograma.

Tabela 2

Resultados de exames laboratoriais, radiológicos e histopatológicos dos seis pacientes com Granulomatose de Wegener atendidos no Serviço de HGF (n = 6)

Paciente	VHS (mm)	Hb (g/dL)	Proteinúria (mg/24h)	Hematúria	ANCA		Raio X de tórax	Tomografia		Biópsia
					C	P		Tórax	Seios da face	
1	94	7,7	1078	Sim	1/40	—	Alterado	MD e VF	Alterado	Renal:GNPD
2	63	10,9	511	Sim	—	1/640*	Normal	Normal	Alterado	Renal: NTA
3	90	12,0	< 200	Sim	1/640	—	Normal	MB	Alterado	Nódulo cutâneo: GCS
4	80	10,4	900	Sim	1/320	—	Alterado	NR	NR	Septo nasal: granuloma
5	100	6,7	NR	Sim	1/320	—	Alterado	NR	NR	Pele: VL
6	93	7,7	26.356	Sim	1/80	—	Alterado	NR	NR	Pulmão: granuloma

VHS: velocidade de hemossedimentação; Hb: hemoglobina; ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; C: padrão citoplasmático; P: padrão perinuclear; MD: micronódulos difusos; VF: opacidades em vidro fosco; MB: micronódulos bibasais; NR: não realizado; GNPD: glomerulonefrite proliferativa difusa; NTA: necrose tubular aguda; GCS: Granuloma de Churg-Strauss; VL: vasculite leucocitoclástica. *Anti-proteinase 3 positivo.

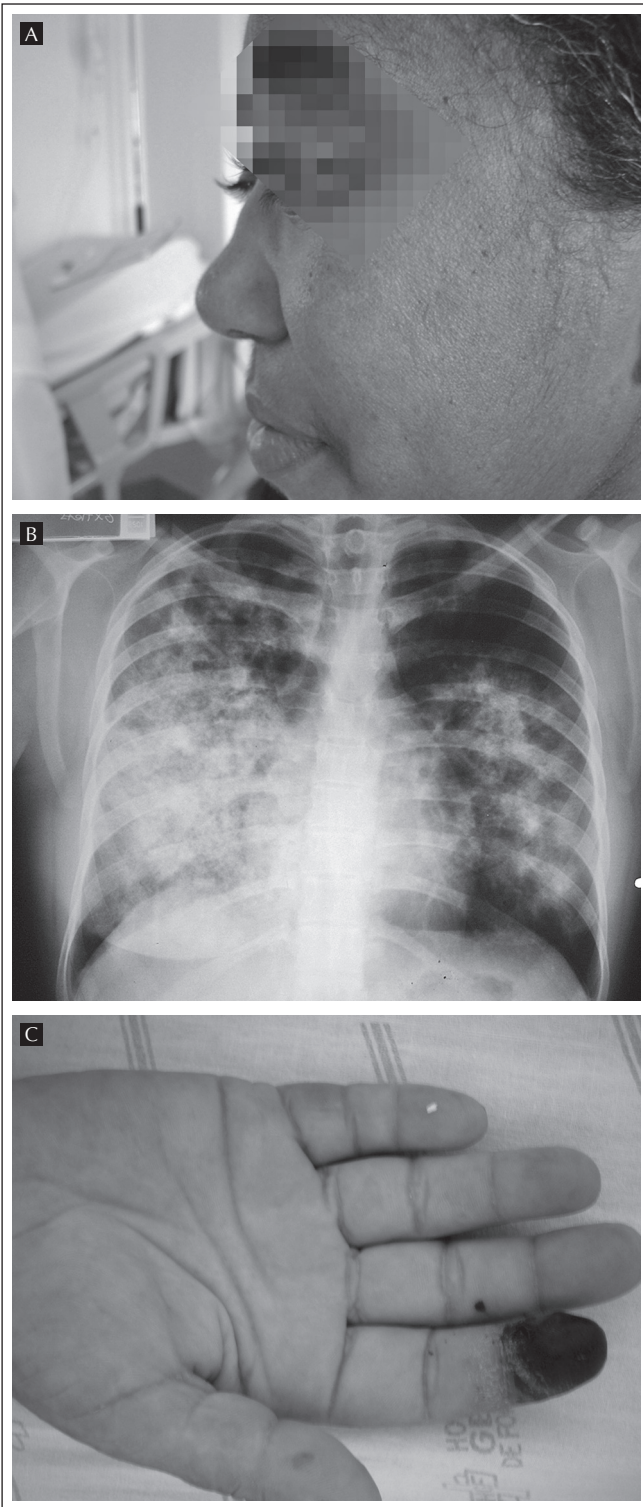


Figura 1
 Manifestações clínicas e radiológicas da GW. **A:** Proptose ocular e nariz “em sela” da paciente número dois; **B:** Infiltrado algodonoalveolar, reticulonodular, principalmente em hemitórax direito; **C:** Necrose da fálange distal do segundo quírodáctilo da mão direita.

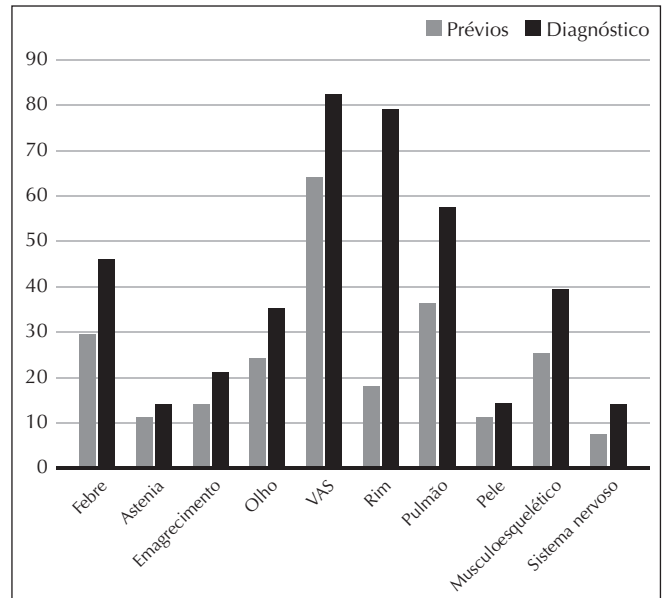


Figura 2
 Sintomas constitucionais e órgãos envolvidos na GW sistêmica do adulto (n = 28). Sintomas prévios ao diagnóstico há mais de três meses.

Destacam-se algumas particularidades do estudo realizado nos pacientes do HGF: 1) o primeiro caso apresentou parestesias de membros inferiores com a eletroneuromiografia evidenciando mononeuropatia axonal do nervo tibial posterior, sintoma raro na fase inicial da GW; 2) o caso número dois, com maior retardo no diagnóstico, ilustra uma evolução da forma limitada para sistêmica, com uma história natural da doença de forma indolente.¹¹ Essa paciente apresenta a deformidade de nariz “em sela”, que ocorre em 3,5% a 7% dos casos de GW;²⁶⁻³⁰ 3) o paciente número três estava em investigação para perda auditiva há seis meses, quando foi indicado implante de cóclea. A paciente evoluiu com lesão nodular em superfície extensora de cotovelo cujo laudo da biópsia foi compatível com granuloma de Churg-Strauss; 4) a quarta paciente, inicialmente tratada como tuberculose (TB), estava em acompanhamento há cinco anos devido à GW, com várias reagudizações. A paciente apresentou um novo surto e foi submetida a tratamento empírico com biológico (rituximabe), com base em pequena experiência internacional.⁵¹⁻⁵² É importante ressaltar a confusão diagnóstica com TB, nos pacientes com GW que apresentam manifestação pulmonar, e é um relato frequente em zonas endêmicas para TB;^{6,30} 5) Os dois últimos pacientes apresentaram hemorragia pulmonar, insuficiência renal e respiratória, evoluindo a óbito. Esse fato ilustra a alta morbimortalidade dessa doença, principalmente nas formas sistêmicas e agudas.⁵³

Tabela 3

Resumo dos casos de Granulomatose de Wegener do Brasil, publicados em periódicos (n = 49)

Autor, ano	Nº caso	Idade	Sexo	Forma	Quadro clínico	
					agudo	insidioso
Correa <i>et al.</i> , 1985 ¹⁹	1	65	M	S	x	
	2	49	F	S	x	
Azevedo <i>et al.</i> , 1985 ²⁰	1	22	M	S		x
Santiago <i>et al.</i> , 1987 ²¹	1	19	M	S	x	
Pedrini <i>et al.</i> , 1988 ²²	1	23	F	S	x	
Pacheco <i>et al.</i> , 1988 ²³	1	64	F	S		x
Fernandes <i>et al.</i> , 1992 ²⁴	1	64	F	S		x
	2	40	F	S		x
	3	58	M	S		x
Fernandes <i>et al.</i> , 1994 ²⁵	1	39	M	S		x
Esteves <i>et al.</i> , 1994 ²⁶	1	62	M	S	x	
Nascimento <i>et al.</i> , 1997 ²⁷	1	31	F	S		x
Furtado <i>et al.</i> , 1997 ²⁸	1	43	F	S	x	
Skare <i>et al.</i> , 1998 ²⁹	1	25	M	S	x	
Matozo <i>et al.</i> , 1998 ³⁰	1	51	M	S		x
Fernandes <i>et al.</i> , 1998 ³¹	1	63	M	L		x
Cachapuz <i>et al.</i> , 1999 ³²	1	40	M	L		x
	2	40	F	S	x	
Azevedo <i>et al.</i> , 2001 ³³	1	65	F	L		x
Neviani <i>et al.</i> , 2002 ³⁴	1	42	F	L	x	
Rezende <i>et al.</i> , 2003 ³⁵	1	18	F	S	x	
Souza <i>et al.</i> , 2003 ³⁶	1	48	F	L		x
Gomides <i>et al.</i> , 2004 ³⁷	1	30	M	L	x	
Guidolin <i>et al.</i> , 2004 ³⁸	1	31	F	S	x	
Ghanem <i>et al.</i> , 2004 ³⁹	1	35	F	S		x
Larrubia <i>et al.</i> , 2004 ⁴⁰	1	39	F	S	x	
Monteiro <i>et al.</i> , 2005 ⁴¹	1	32	M	L		x
Schmidt <i>et al.</i> , 2007 ⁴²	1	43	M	S		x
Gomides <i>et al.</i> , 2006 ⁴³	1*	30	M	L	x	
	2	42	F	S		x
	3	50	F	L	x	
Pereira <i>et al.</i> , 2007 ⁴⁴	1	40	F	L		x
	2	60	F	L		x
	3	46	M	S		x
	4	32	F	L		x
Scalcon <i>et al.</i> , 2008 ⁴⁵	1	21	F	L		x
Rodrigues <i>et al.</i> **	1	55	F	S		x
	2	35	F	S		x
	3	28	F	S		x
	4	39	F	S		x
	5	29	M	S	x	
Vecchi <i>et al.</i> , 2001 ⁴⁶	1	10a e 4m	F	S		x
	2	10a e 10m	F	S		x
	3	10a e 9m	F	S		x
	4	10a e 4m	F	L	x	
	5	6a e 2m	F	S	x	
Blanco <i>et al.</i> , 2001 ⁴⁷	1	10a	F	S	x	
Machado <i>et al.</i> , 2003 ⁴⁸	1	15a	F	S		x
Rodrigues <i>et al.</i> **	1	16a	F	S	x	

Nº: número; agudo: até três meses de sintomatologia; insidioso: mais de três meses de sintomatologia; M: masculino; S: sistêmica; F: feminino; L: limitada; *: referido anteriormente; **: presente estudo; a: anos; m: meses.

Tabela 4

Comprometimento inicial de órgãos e sistemas na Granulomatose de Wegener sistêmica obtido dos artigos analisados

	Morrow <i>et al.</i> , ⁴⁹ 1999	Antunes e Barbas, 2005 ² (n = 50)	Fernandes e Samara, 1991 ⁵⁰ (n = 10)	Rodrigues <i>et al.</i> * (n = 28)
Ouvido, nariz e garganta	70	80	50	64
Pulmão	45	60	40	36
Rim	18	45	10	18
Olho	NR	45	30**	25
Pele	25	40	30	11
Musculoesquelético	NR	40	50	25
Sistema Nervoso	Raro	30	30**	7

* = presente estudo; ** = relatadas em conjunto; NR = não relatado.

Na avaliação da GW na faixa etária pediátrica, que varia de 1 a 18 anos, três casos apresentaram quadro insidioso, com sintomas prévios há mais de três meses do diagnóstico; dois casos foram agudos e o outro caso foi a óbito após cinco dias do início do quadro clínico de síndrome pulmonar-renal, P-ANCA positivo, não se realizando biópsia para confirmar o diagnóstico de GW ou poliangeíte microscópica. Um caso de GW em adolescente apresentou poliartrite e púrpuras na planta dos pés e das mãos, três anos antes do diagnóstico de GW, sendo diagnosticado vasculite leucocitoclástica; evoluiu com estenose subglótica e insuficiência renal crônica, com remissão da doença após um ano do tratamento clássico para GW; o outro adolescente, da casuística do HGF, desenvolveu quadro de hemorragia pulmonar, evoluindo para óbito em 30 dias.

DISCUSSÃO

Raramente, a GW é descrita no Brasil. Os seis casos de GW diagnosticados no HGF, em aproximadamente três anos, motivaram a realização deste estudo.

A revisão bibliográfica demonstrou a raridade dessa enfermidade em nosso meio, evidenciada pela escassez de publicações, que registram apenas 109 pacientes brasileiros – 50 casos da Faculdade de Medicina da USP (período de 1985 a 2000), 10 casos da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (período 1982 a 1991) e os 49 pacientes deste levantamento,

pesquisados em artigos compreendidos entre 1966 e 2009. Esses últimos tiveram seus casos documentados em teses, séries de casos e relatos individuais.

O estudo das manifestações clínicas iniciais da GW permitiu as seguintes observações: o quadro renal que caracteriza a forma sistêmica acarreta alta morbimortalidade. A falta de especificidade das manifestações clínicas iniciais da GW com quadro clínico insidioso possibilitou a chegada dos pacientes aos serviços terciários para uma investigação adequada em 29/49 (59%) dessa casuística. Os pacientes restantes, com evolução mais aguda dos sintomas, tiveram dificuldade de receber um tratamento adequado.

A prevalência dos sintomas iniciais na GW sistêmica do adulto em vias aéreas superiores, pulmão e rim foi semelhante à literatura internacional resumida por Morrow *et al.*⁴⁹ em 1999. No estudo brasileiro de Antunes & Barbas,² em 2005, realizado com 50 pacientes acompanhados no período de 1985 a 2000, os sintomas foram avaliados no período do diagnóstico, evidenciando prevalências mais elevadas em todas as manifestações clínicas estudadas. Nos três estudos brasileiros, o registro de sintomas neurológicos na fase inicial da GW pode refletir particularidade populacional, retardo do diagnóstico no Brasil ou um viés de publicação de casos considerados relevantes. As manifestações cutâneas (Tabela 4) da GW foram referidas em percentual menor nessa casuística quando comparado aos dois estudos brasileiros e à literatura internacional. Os sintomas musculoesqueléticos foram pouco frequentes e ficaram abaixo de 32%, que é o menor valor da literatura. As manifestações oculares no início do quadro clínico em 25% dos pacientes acompanham os percentuais dos dois estudos brasileiros e são superiores ao estudo de Duna *et al.*,⁶ que varia de 8% a 16%. Esses resultados também podem refletir um viés de documentação pelos serviços de Oftalmologia.

Vecchi *et al.*⁴⁶ avaliaram cinco crianças brasileiras, do sexo feminino, com diagnóstico de GW, em um período de sete anos, e evidenciaram que a apresentação da GW é mais grave nessa faixa etária, pela alta incidência de comprometimento e insuficiência renal inicial. A hipertensão arterial ocorreu nos cinco pacientes, e pneumopatia e hematúria estiveram presentes desde o início do quadro clínico nas quatro crianças com forma sistêmica. O tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico variou de 15 dias a três anos (média de um ano e seis meses). Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Akikusa *et al.*,⁵⁴ que avaliaram 25 pacientes com GW pediátrico no período de 21 anos, em que a frequência homem/mulher foi de 1:4 e a duração média dos sintomas antes do diagnóstico foi de dois anos. Os sintomas constitucionais estiveram presentes em 100% dos pacientes na apresentação

da doença. Glomerulonefrite ocorreu em 88%, o envolvimento de vias aéreas superiores em 84% e o quadro pulmonar inicial foi registrado em 80% da casuística, com nódulos e hemorragia pulmonar em 44%.

A diversidade de manifestações clínicas e a forma de apresentação da doença (indolente ou fulminante) representam um desafio diagnóstico constante para o reumatologista. Observamos que, no Brasil, a prevalência das manifestações clínicas iniciais da GW foi semelhante aos resultados da literatura. É

importante ressaltar que a falta de especificidade dos sintomas pode retardar o diagnóstico na forma insidiosa da doença e aumentar a morbimortalidade das formas agudas. Com isso, destaca-se a importância da realização de novas pesquisas de âmbito nacional, enfocando as enfermidades reumáticas raras no Brasil, como GW e outras vasculites sistêmicas. Esses estudos poderiam facilitar o conhecimento de particularidades populacionais de cada região do país e comparar com os dados da literatura internacional.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Stone JH. Wegener granulomatosis. In *current rheumatology diagnosis & treatment*, 2nd ed. United States of America, Lange Medical Books/McGrawHill; 2007.
2. Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *J Bras Pneumol* 2005; 31(1):21-6.
3. Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*, v. 2, 2nd ed. United States of America. Mosby International; 1998.
4. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98:76-85.
5. Cordier JF, Valeyne D, Guillemin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97(4):906-12.
6. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(4):949-86.
7. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's Granulomatosis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2481-7.
8. Cid MC. New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 12(1):1-11.
9. Bloch DA, Michel BA, Hunder GC, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH *et al*. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1101-7.
10. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1:425-9.
11. Halpern ASR. Vasculites sistêmicas na população geriátrica. *Einstein* 2008; 6 (supl 1):S55-63.
12. Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-7.
13. Nölle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemec RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value. *Ann Intern Med* 1989; 111(1):28-40.
14. Homer RJ. Antineutrophil. Cytoplasmic. Antibodies as Markers for Systemic Autoimmune Disease. *Clin Chest Med* 1998; 19(4):627-39.
15. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:128.
16. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349(1):36-44.
17. Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(1):11-7.
18. Jennette CJ, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-23.
19. Correa JC, Azevedo AG, Rubens J, Rocha G. Granulomatose de Wegener: análise de dois casos. *J Bras Med* 1985; 48(6):34-8.
20. Azevedo LS, Ianhez LE, Sabbaga E, Saldanha LB. Granulomatose de Wegener e transplante renal. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1985; 40(2):94-8.
21. Santiago NM, Santiago CB, Queiroz AC. Granulomatose de Wegener. *J Pneumol* 1987; 13(2):119-23.
22. Pedrini H, Fernandes SR, Billis A. Glomerulonefrite granulomatosa com necrose papilar renal em granulomatose de Wegener. *J Bras Nefrol* 1998; 10(2):75-8.
23. Pacheco BEM. Granulomatose de Wegener. *Rev Imagem (São Paulo)* 1988; 10(1):33-5.
24. Fernandes SR, Moreira HN, Marques Neto JF, Gusmão RJ, Samara AM. Perfuração de septo nasal na granulomatose de Wegener. *Folha Med* 1992; 104(5):161-5.
25. Fernandes SR, Furuie SH, Amstalden EM. Granulomatose de Wegener e condrite de pavilhão auricular. *Rev Bras Reumatol* 1994; 34(4):203-5.
26. Esteves J, Justo DM, Raskin R, Edelweiss MI, Hemb R. Episclerite como primeira manifestação de Granulomatose de Wegener: relato de caso e revisão de literatura. *Rev AMRIGS* 1994; 38(2):117-9.
27. Nascimento VMV, Miranda NE, Branco BC, Sousa Leão A. Granulomatose de Wegener. *JBM* 1997; 72(6):93-101.
28. Furtado RN, Maia MB, Azevedo E, Franco M, Andrade LEC. Comprometimento renal e ocular como manifestações iniciais de granulomatose de Wegener. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37(6):343-7.
29. Skare TL, Zappi DM. Massa intracárdica em provável caso de granulomatose de Wegener. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71(4):609-11.
30. Matozo TM, Nakayama R, Ferreira RG, Ota JS, Pereira CA. Granulomatose de Wegener com comprometimento endobrônquico. *J Pneumol* 1998; 24(3):150-2.
31. Fernandes NC, Castilho M, Paes C, Maceira J. Granulomatose de Wegener localizada com manifestação ocular: relato de caso. *An Bras Dermatol* 1998; 73(2):107-10.
32. Cachapuz JCB, Pereira JCB. Granulomatose de Wegener. *Pulmão RJ* 1999; 8(2):137-45.
33. Azevedo FH, Correia CC, Lins O, Coutinho O, Almeida P, Vidal CH. Neuropatia vasculítica na granulomatose de Wegener: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(2A):270-1.
34. Neviani CB, Carcalho HA, Hossamu C, Aisen S, Nadalin W. Radiation therapy as an option for upper airway obstruction due to Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(2):195-6.
35. Rezende CE, Rodrigues RE, Yoshimura R, Uvo IP, Rapoport PB. Granulomatose de Wegener: relato de caso. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69(2):261-5.
36. Souza LJ, Gabriel Júnior A, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW. Granulomatose de Wegener e mononeurite múltipla. *Rev Soc Bras Clin Med* 2003; 1(5):137-40.
37. Gomides AP, Costa GL, Pena CR, Rosário EJ, Guimarães PN, Pádua PM. Paquimeningite hipertrófica e parotidite: manifestações raras da granulomatose de Wegener. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44(4):308-12.
38. Guidolin F, Magro CE, Bezerra Neto F, Skare TL. Granulomatose de Wegener e estenose subglótica: descrição de caso. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70(3):419-22.

39. Ghanem RC, Chang N, Aoki L, Santo RM, Matayoshi S. Vasculitis of the lacrimal sac wall in Wegener granulomatosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20(3):254-7.
40. Larrubia AFG, Keiralla LCB, Cardoso MB, Matos AC, Teixeira CO, Teixeira MAB. Granulomatose de Wegener associada a tireoidite de Hashimoto: correlação anátomo-clínica em caso com necropsia. *Rev Cienc Med (Campinas)* 2004; 13(3):273-9.
41. Monteiro ML, Borges WI, do Val Ferreira Ramos C, Lucato LT, Leite CC. Bilateral optic neuritis in Wegener granulomatosis. *J Neuroophthalmol* 2005; 25(1):25-8.
42. Schmidt L, Burkiewicz CJ, Silva MB, Skare TL. Esclerite como manifestação inicial de granulomatose de Wegener: descrição de caso. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(2):145-7.
43. Gomides APM, Rosário EJ, Borges HM, Vignoli MA, Pádua PM, Sousa RCA. Perda auditiva neurossensorial em pacientes com granulomatose de Wegener: relato de três casos e revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(3):234-6.
44. Pereira IC, Zacharias LC, Zagui R, Santo R, Matayoshi S. Granulomatose de Wegener: relatos de casos. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70(6):1010-5.
45. Scalcon MRR, Pereira IA, Rachid Filho A, Paiva ES. Manifestação otológica localizada em paciente com granulomatose de Wegener. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48(4):253-5.
46. Vecchi AP, Silva CAA, Liphhaus BL, Campos LMMA, Fujimura MD, Groszmann VHKK *et al.* Granulomatose de Wegener na faixa etária pediátrica: relato de cinco casos e revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol* 2001; 41(6):337-46.
47. Blanco Filho F, Ernesto LC, Rosa MA, Stuginski LA, Zlochevsky ER, Blanco F. Rapidly progressive antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with pulmonary-renal syndrome in a 10-year-old girl. *São Paulo Med J* 2001; 119(1):29-32.
48. Machado MC, Melo EC, Sá PM, Silva DA, G Júnior AR, Brasil OO. Estenose subglótica como manifestação clínica da granulomatose de Wegener em adolescentes: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69(5):709-13.
49. Morrow J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. *Autoimmune rheumatic disease*, 2nd ed, New York: Oxford University Press; 1999.
50. Fernandes SRM, Samara AM. Granulomatose de Wegener: análise clínica e histopatológica. *Rev Bras Reumatol* 1991; 31(6):218-22.
51. Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(3):622-5.
52. Stone JH. Vasculitides C. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and the Churg-Strauss Syndrome. In: *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed, New York: Springer; 2007.
53. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, Richards N, Michael J *et al.* Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993; 86(12):779-89.
54. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, Hebert D, Thorner PS, Laxer RM *et al.* Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5):837-44.