

Lesões destrutivas da linha média induzidas por cocaína com ANCA positivo mimetizando a granulomatose de Wegener

Letícia Stahelin¹, Sonia Cristina de Magalhães Souza Fialho², Fabrício Souza Neves², Larissa Junckes¹, Gláucio Ricardo Werner de Castro³, Ivânio Alves Pereira⁴

RESUMO

O uso crônico de cocaína por inalação pode causar lesões destrutivas de linha média (LDLMIC), que podem ser difíceis de distinguir das lesões da granulomatose de Wegener (GW) nos ouvidos, nariz e garganta. Descrevemos o caso de uma paciente de 43 anos admitida com história de dois anos de obstrução nasal e rinorreia. Ela havia recebido o diagnóstico de GW há cinco meses e estava em tratamento com prednisona e ciclofosfamida. Ao exame físico apresentava perfuração de septo nasal e palato. Exames de laboratório mostraram elevação das proteínas de fase aguda e teste p-ANCA positivo. Ensaio ELISA antiproteinase 3 e mieloperoxidase foram negativos. Tomografia computadorizada (TC) dos seios paranasais mostrou destruição de septo nasal e palato, bem como sinusite maxilar bilateral. TC de tórax resultou normal. Biópsia da mucosa nasal revelou infiltrado inflamatório sem granuloma ou vasculite. Quando questionada, admitiu ser usuária de cocaína há cinco anos. Os imunossupressores foram suspensos e a paciente não mais fez uso da droga. Ela está sendo monitorada há seis meses e não desenvolveu novas lesões ou sintomas de outros órgãos. O diagnóstico diferencial em pacientes com LDLMIC pode ser desafiador. A avaliação deve incluir pesquisa de uso intranasal de cocaína. Embora o teste de ANCA não diferencie claramente o ANCA encontrado em alguns pacientes com LDLMIC daqueles em pacientes com GW, o envolvimento localizado e os achados de biópsia não típicos de vasculite granulomatosa de pequenos vasos devem ser reconhecidos como características das lesões induzidas por cocaína.

Palavras-chave: cocaína, granulomatose de Wegener, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, vasculite.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A perfuração do septo nasal ou do palato é uma complicação causada pelo uso crônico de cocaína,¹ que pode mimetizar várias condições médicas, tais como leishmaniose, sífilis, linfoma, blastomicose e granulomatose de Wegener (GW).² A GW é uma vasculite sistêmica caracterizada por inflamação e necrose de pequenos vasos sanguíneos, afetando mais comumente as vias aéreas superior e inferior (parênquima pulmonar e brônquios), mas também os rins, onde causa glomerulonefrite, podendo progredir para insuficiência renal.³

A cocaína é um alcaloide que aumenta a atividade dos neurotransmissores monoamínicos no sistema nervoso central e periférico, bloqueando as bombas de recaptção (transportadores) de dopamina, norepinefrina e serotonina. A cocaína pode ser usada por via oral, intranasal (inalação), intravenosa, subcutânea ou pela mucosa genital, podendo ainda ser fumada (*crack*). Cada via de administração apresenta diferenças quanto a gravidade e qualidade dos efeitos e riscos de complicações associadas a seu uso. A cocaína inalada pode causar inflamação e ulceração da mucosa nasal com perfuração do septo (lesões destrutivas da linha

Recebido em 28/12/2010. Aprovado, após revisão, em 05/03/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

1. Residente de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

2. Doutor em Ciências; Médico-Assistente do Núcleo de Reumatologia, UFSC

3. Pós-graduando, UFSC; Médico-Assistente do Núcleo de Reumatologia, UFSC

4. Doutor em Ciências; Chefe do Núcleo de Reumatologia, UFSC

Correspondência para: Sonia Cristina de Magalhães Souza Fialho. Virgílio Várzea, 1510/ 101 – Bloco H. Florianópolis, SC, Brasil. CEP: 88032-001. E-mail: fialhoson@gmail.com

média induzidas por cocaína – LDLMIC). O mecanismo de inflamação e necrose nasal é multifatorial, incluindo efeito vasoconstritor isquêmico local, trauma local, irritação da mucosa devido à mistura de outras substâncias, déficit no transporte mucociliar e, raramente, infecção bacteriana secundária.⁴ A inalação frequente e prolongada pode causar necrose ósseo-cartilaginosa, que pode se estender aos cornetos e ao seio maxilar. Em circunstâncias raras, os ossos do palato sofrem necrose e perfuram.⁵

Descrevemos o caso de uma paciente com perfuração nasal/palatal induzida por cocaína, que também apresentava um teste positivo para o anticorpo perinuclear antineutrofílico citoplasmático (p-ANCA). A investigação diagnóstica e o diagnóstico diferencial com GW limitada são também discutidos.

RELATO DE CASO

Paciente de 43 anos de idade foi admitida em nosso hospital com história de obstrução nasal, voz anasalada e rinorreia há dois anos. Informou ter recebido o diagnóstico de GW cinco meses antes da admissão, tendo utilizado oralmente prednisona 60 mg/dia e ciclofosfamida 100 mg/dia desde então. Seu exame físico revelou perfuração de septo nasal e de palato de 1,5 cm de extensão (Figura 1). Os exames laboratoriais mostraram: hematócrito, 30,2%; hemoglobina, 9,9 g/dL; volume corpuscular médio (VCM), 63,7 fL; leucócitos, 8.500 células/mm³; plaquetas, 521.000/mm³; velocidade de hemossedimentação (VHS), 120 mm/h; proteína C-reativa (PCR), 31,2 mg/L; e creatinina, 0,6 mg/dL. Os seguintes testes foram negativos: ANA; fator reumatoide; vírus da hepatite C; vírus HIV; vírus da hepatite B; VDRL; e FTA-ABS. Seu PPD foi não reator. As sorologias para leishmaniose e blastomicose foram negativas. O teste ANCA (imunofluorescência indireta) foi positivo (diluição 1:360) com padrão p-ANCA. Os ensaios ELISA para ANCA antígeno-específico direcionado contra proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO) foram negativos. A tomografia computadorizada (TC) dos seios paranasais mostrou destruição de septo nasal e palato, assim como sinusite maxilar bilateral. A TC de tórax foi normal. A biópsia de mucosa nasal revelou infiltrado inflamatório sem granuloma e sem vasculite (Figura 2). Ao ser questionada, admitiu ser usuária de cocaína (inalação nasal) por pelo menos cinco anos. A prednisona e a ciclofosfamida foram suspensas, tendo-se estabelecido uma relação causal entre cocaína e lesões destrutivas. A paciente não usou mais a droga. Está em seguimento há seis meses, não tendo ocorrido nenhuma outra lesão nem nenhum outro sintoma.



Figura 1
Defeito palatal com extensa ulceração.

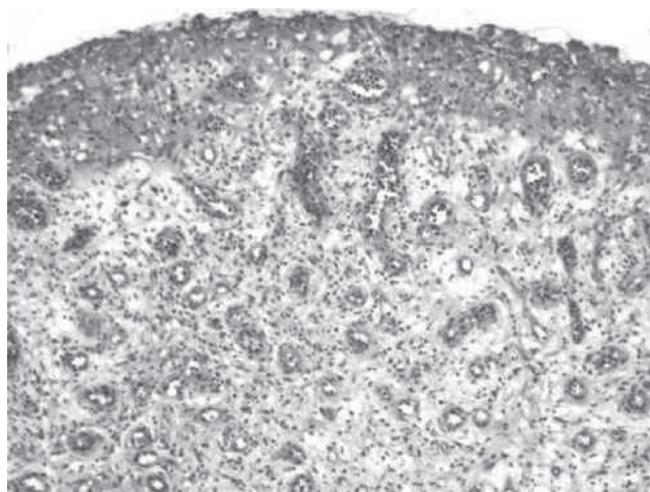


Figura 2
Biópsia mostrando inflamação aguda e crônica com tecido de granulação. Não há evidência de vasculite nem de formação de granuloma.

DISCUSSÃO

O uso de cocaína pode causar lesões destrutivas faciais que imitam o quadro clínico de outras doenças associadas a lesões necrotizantes da região média da face. Trata-se de importante achado clínico, que pode se tornar mais frequente com o aumento mundial do uso da droga.

O ANCA direcionado contra PR3 ou MPO é um marcador sensível e específico para vasculite idiopática de pequenos vasos, incluindo GW. Acredita-se que a positividade de um teste ANCA para qualquer uma das especificidades antigênicas facilite o diagnóstico diferencial de vasculite. A sensibilidade

de c-ANCA para o diagnóstico de GW varia de 34%–92%, dependendo da extensão do comprometimento da doença, e a especificidade varia de 88%–100%.⁶ O padrão p-ANCA, que em geral corresponde à presença de anticorpos anti-MPO (em pacientes com vasculite), ocorre em apenas 5% daqueles com GW. Quando o alvo antigênico não é a MPO, como ocorreu com nossa paciente, uma variedade de outros alvos, tais como catepsina G, lactoferrina, elastase e lisozima, foi relatada. O *International Consensus Statement on testing and reporting of ANCA* informa que os anticorpos ANCA são mais prontamente demonstrados ao se usar uma combinação de imunofluorescência indireta de neutrófilos normais de sangue periférico e ELISAs que detectem ANCA específico para PR3 ou MPO.⁷ De acordo com esse consenso, um resultado positivo para p-ANCA e negativo para MPO-ANCA pode ocorrer em poliangeíte microscópica (PAM) tratada, inativa, ou recidivante (e sua variante limitada ao rim), GW e síndrome de Churg-Strauss. Esse resultado também é comum na doença intestinal inflamatória e outras doenças autoimunes, nas quais seu significado clínico não é claro.⁷

Resultados positivos do teste ANCA também foram relatados em pacientes com lesões atribuídas ao abuso de cocaína.^{2,8} Trimarchi *et al.*,⁹ avaliando 25 pacientes com necrose de seios paranasais e nariz secundária ao uso de cocaína, mostraram que 14 (56%) desses pacientes eram positivos para ANCA, dos quais nove com o padrão p-ANCA e cinco c-ANCA, e alguns deles também apresentaram reatividade contra PR3. Em outro estudo, Wiesner *et al.*¹⁰ avaliaram ANCA com especificidade para elastase neutrofílica humana (HNE ANCA) em pacientes com LDLMIC, GW e PAM e em voluntários saudáveis. Os autores relataram que 19 pacientes (76%) com destruição do septo nasal secundária ao uso de cocaína eram positivos para ANCA (a maioria, p-ANCA) e 12 (57%) apresentavam reatividade contra PR3. Entre os pacientes com LDLMIC, detectou-se HNE ANCA em 84%. Cinquenta e sete por cento dos soros de LDLMIC com positividade para HNE ANCA também eram positivos para PR3 ANCA. Soros obtidos de pacientes com GW ou PAM foram universalmente negativos para HNE ANCA, como foram aqueles obtidos de controles saudáveis. Os autores concluíram que os HNE ANCA podem diferenciar LDLMIC de GW, enquanto um resultado positivo para PR3 ANCA não pode.¹⁰ Infelizmente, não pudemos testar nossa paciente quanto aos HNE ANCA, pois estão disponíveis apenas para uso experimental.

Como alguns pacientes, especialmente aqueles com GW limitada, podem apresentar resultado positivo para p-ANCA e negativo para MPO, e a história de uso de droga fornecida por

pacientes é sabidamente não confiável, a diferenciação entre lesões induzidas por cocaína e inflamação granulomatosa necrotizante do trato respiratório superior associada à GW pode ser um desafio. Além disso, especificamente em nosso caso, a paciente apresentava anemia e elevados níveis de VHS e PCR, que poderiam representar outros fatores de confusão. Não se pode ter certeza quanto à causa desses achados, mas anemia com baixo VCM é extremamente comum em mulheres em idade fértil, sendo os testes inflamatórios muito inespecíficos. O mecanismo de inflamação e necrose nasal é multifatorial, incluindo ainda infecção bacteriana secundária. Portanto, é possível que o achado de testes inflamatórios altos possa representar apenas inflamação e necrose locais. Felizmente, embora as biópsias de nariz e seios paranasais tenham menos de 30% de chance de mostrar inflamação granulomatosa devido ao diminuto tamanho dos espécimes obtidos, certos achados de biópsia não característicos podem alertar para um ou outro diagnóstico.

Trimarchi *et al.*⁸ compararam os exames histopatológicos de 18 usuários de cocaína com lesões destrutivas da linha média com aqueles de 21 pacientes com GW. Em resumo, biópsias com alterações inespecíficas foram mais frequentes nos pacientes com LDLMIC (44%) em relação àqueles com GW (24%), apesar de a diferença não ter sido estatisticamente significativa. As frequências de microabscessos de parede vascular e perivenulite foram semelhantes nos dois grupos. Vasculite leucocitoclástica e necrose fibrinoide pareceram ser mais frequentes na GW ($P = 0,02$). Entretanto, quando a análise dos dados baseou-se mais na ocorrência de lesão nos pacientes que nas biópsias, não se detectou diferença: ela ocorreu em seis de 18 pacientes com LDLMIC e em nove de 21 pacientes com GW ($P = 0,11$). Em contraste, alterações extravasculares consistindo em granulomas estromais com células gigantes, microabscessos e necrose profunda foram características exclusivas da GW ($P = 0,001$).⁸

Concluindo, embora o teste de rotina para ANCA não diferencie claramente os ANCA encontrados em alguns pacientes com LDLMIC daqueles encontrados em pacientes com GW, investigações mais detalhadas sugerem a existência de interessantes diferenças entre os ANCA das duas populações de pacientes. Anormalidades vasculares que mimetizam vasculite são frequentemente encontradas em espécimes de biópsia de pacientes com LDLMIC, não sendo úteis para o diagnóstico diferencial. Entretanto, necrose extravascular, microabscessos, granulomas e células gigantes são características histopatológicas que diferenciam a GW. A avaliação completa dos pacientes com perfuração de septo nasal e/ou palato deve sempre incluir uma investigação sobre o uso de cocaína, testes para ANCA e exame histopatológico, para evitar erros diagnósticos e possíveis tratamentos danosos.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Simsek S, de Vries XH, Jol JA, Spoelstra-de Man AM, Nanayakkara PW, Smulders YM *et al*. Sino-nasal bony and cartilaginous destruction associated with cocaine abuse, *S. aureus* and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Neth J Med* 2006; 64(7):248–51.
2. Armstrong M Jr, Shikani AH. Nasal septal necrosis mimicking Wegener's granulomatosis in a cocaine abuser. *Ear Nose Throat J* 1996; 75(9):623–6.
3. Al Maini M, Carette S. Diagnosis of Wegener's granulomatosis in the ANCA era. *Journal Rheumatol* 2006; 33(10):1923–5.
4. Rachapalli SM, Kiely PD. Cocaine-induced midline destructive lesions mimicking ENT-limited Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37(6):477–80.
5. Seyer BA, Grist W, Muller S. Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(4):465–70.
6. Schönemarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross, WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(2):178–84.
7. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jenette JC *et al*. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120(3):312–8.
8. Trimarchi M, Gregorini G, Fachetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R *et al*. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(6):391–404.
9. Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi D, Facchetti F, Morassi ML, Maroldi R *et al*. Sinonasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: experience in 25 patients. *Am J Rhinol* 2003; 17(1):33–43.
10. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G *et al*. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9):2954–65.