

APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE ANCA-NEGATIVO: RELATO DE CASO

ATYPICAL PRESENTATION OF GRANULOMATOSIS WITH ANCA-NEGATIVE POLYANGIITIS: CASE Report

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS ANCA NEGATIVA: REPORTE DE CASO

Enzo May de Mio¹
René Scalet dos Santos Neto²
Maria Cecilia da Lozzo Garbelini³
Plínio Rafael Veríssimo Thom⁴

RESUMO: A vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) é uma doença inflamatória sistêmica, cujo diagnóstico frequentemente se baseia em uma apresentação clínica compatível e na positividade para ANCA. Alguns casos, especialmente as formas limitadas aos rins, podem ser ANCA-negativos, o que pode atrasar o reconhecimento e o tratamento. Relata-se o caso de uma mulher de 73 anos com múltiplas comorbidades e rim único que apresentou astenia, náuseas e piora rápida e progressiva da função renal. Apesar do tratamento de suporte e da exclusão de causas infecciosas, obstrutivas e hemodinâmicas, a função renal continuou a declinar, levando à dependência de hemodiálise. A investigação autoimune mostrou níveis normais de complemento e anticorpos antinucleares, imunofixação e ANCA negativo. Na ausência de um diagnóstico e diante da evolução clínica progressiva, foi realizada biópsia renal, apesar das dificuldades técnicas relacionadas ao rim único direito. O exame histopatológico revelou glomerulonefrite crescêntica pauci-imune com vasculite arterial, confirmando o diagnóstico de granulomatose com poliangeíte ANCA-negativa. A paciente recebeu pulsoterapia com metilprednisolona seguida de ciclofosfamida, com melhora gradual e recuperação parcial da função renal, permitindo a suspensão da diálise após 2 a 3 meses. Após 8 meses de acompanhamento, a função renal permaneceu estável com imunossupressão em baixa dose. Este caso enfatiza que a sorologia ANCA negativa não exclui vasculite associada a ANCA grave e ilustra como a biópsia pode ser o ponto de virada que possibilita o tratamento oportuno e específico para a doença, mesmo em cenários clínicos frágeis e de alto risco.

Palavras-chave: Nefrectomia. Granulomatose com Poliangeíte. Vasculite Associada a Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos.

¹ Graduado em Medicina pela UP (2017-2022). Participou de diversas ligas, estágios acadêmicos e de um grupo de pesquisa na área de genética médica. Diretor científico do Centro Acadêmico Zilda Arns (Medicina UP) durante o ano de 2020 e responsável pela organização da Semana Acadêmica e outros cursos de formação.

² Graduado em Medicina pela PUC/PR (2007), com especialização em Nefrologia (2011). Especialista pela SBN (2020); Mestre em Ensino nas Ciências da Saúde pelas FPP (2022). Docente do ambulatório acadêmico multiprofissional das FPP, presidente da Sociedade Paranaense de Nefrologia (biênio 2025/2026) e vice-diretor do Departamento de Ensino e Titulação da SBN. Médico nefrologista na Fundação Pró-Renal e no Núcleo de Atenção Especializada da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba e Médico Regulador na Central de Regulação de Urgências do município.

³ Graduada em Ciências Biológicas pela UFPR, Mestre em Biologia Celular e Molecular pela UFPR e Doutora em Ciências pela USP. Professora titular das FPP. Orientadora no programa de mestrado Ensino nas Ciências da Saúde da FPP. Membro do Comitê de Ética em Pesquisa das FPP. Coordenadora do projeto de extensão Educar para Prevenir Saúde do Adulto e do Idoso.

⁴ Graduado em medicina pela UNINGÁ (2018). Especialista em Clínica Médica do Hospital Angelina Caron - Curitiba. (2019 - 2021). Perito Judicial desde o ano de 2019, atuando em 26 estados do Brasil e o Distrito Federal. Hospitalista do serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Cruz de Curitiba-PR (2021 - atual). Pós Graduação *Lato Sensu* em Medicina Legal e Perícia Médica - USP. (2022-2023). Preceptor da Residência Médica de Clínica Médica do Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba-PR (agosto/2023 - atual) CRM-PR 41.092 / RQE 28.591.

ABSTRACT: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis are systemic inflammatory diseases in which diagnosis often relies on a compatible clinical presentation and ANCA positivity. Some cases, especially forms limited to the kidneys, may be ANCA-negative, which can delay recognition and treatment. We report the case of a 73-year-old woman with multiple comorbidities and a solitary kidney (left nephrectomy in 2008) who presented with asthenia, nausea, and rapidly progressive worsening of renal function. Despite supportive management and exclusion of infectious, obstructive, and hemodynamic causes, kidney function continued to decline, leading to hemodialysis dependence. Autoimmune investigation showed normal complement levels and negative antinuclear antibodies, immunofixation, and ANCA. In the absence of a diagnosis and the progressive clinical course, renal biopsy was performed despite the technical concerns related to a solitary right kidney. Histopathology revealed pauci-immune crescentic glomerulonephritis with arterial vasculitis, supporting a diagnosis of ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. The patient received pulse methylprednisolone followed by cyclophosphamide, with gradual improvement and partial recovery of renal function, allowing dialysis discontinuation after 2–3 months. At 8 months of follow-up, renal function remains stable on low-dose immunosuppression. This case emphasizes that negative ANCA serology does not exclude severe AAV and illustrates how biopsy can be the turning point that enables timely, disease-specific treatment, even in fragile and high-risk clinical scenarios.

Keywords: Nephrectomy. Granulomatosis with Polyangiitis. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.

RESUMEN: La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es una enfermedad inflamatoria sistémica cuyo diagnóstico suele basarse en una presentación clínica compatible y positividad para ANCA. Algunos casos, especialmente aquellos limitados a los riñones, pueden ser ANCA negativos, lo que puede retrasar el reconocimiento y el tratamiento. Presentamos el caso de una mujer de 73 años con múltiples comorbilidades y un solo riñón que presentó astenia, náuseas y empeoramiento rápido y progresivo de la función renal. A pesar del tratamiento de soporte y la exclusión de causas infecciosas, obstructivas y hemodinámicas, la función renal continuó deteriorándose, lo que llevó a la dependencia de hemodiálisis. La investigación autoinmune mostró niveles normales de complemento y anticuerpos antinucleares, inmunofijación y ANCA negativos. En ausencia de un diagnóstico y dada la evolución clínica progresiva, se realizó una biopsia renal, a pesar de las dificultades técnicas relacionadas con el riñón derecho único. El examen histopatológico reveló glomerulonefritis semilunar pauciinmune con vasculitis arterial, lo que confirmó el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis ANCA negativa. El paciente recibió terapia en pulsos con metilprednisolona seguida de ciclofosfamida, con mejoría gradual y recuperación parcial de la función renal, lo que permitió la interrupción de la diálisis después de 2 a 3 meses. Tras 8 meses de seguimiento, la función renal se mantuvo estable con inmunosupresión a dosis bajas. Este caso destaca que la serología negativa para ANCA no descarta vasculitis grave asociada a ANCA e ilustra cómo la biopsia puede ser el punto de inflexión que permite un tratamiento oportuno y específico para la enfermedad, incluso en escenarios clínicos frágiles y de alto riesgo.

Palabras clave: Nefrectomía. Granulomatosis con poliangeítis. Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

INTRODUÇÃO

A vasculite associada (VAA) a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) compreende um grupo de doenças inflamatórias sistêmicas potencialmente graves, cujo diagnóstico geralmente se baseia na combinação de manifestações clínicas e positividade

sorológica. O envolvimento renal e/ou pulmonar é frequente; no entanto, em alguns casos, a doença se apresenta exclusivamente com anormalidades laboratoriais inespecíficas, o que pode dificultar o reconhecimento precoce. Aproximadamente 5 a 10% dos casos confirmados de VAA são ANCA-negativos, particularmente na doença limitada aos rins (Eisenberger et al., 2005).

De acordo com a nomenclatura revisada de 2012, da Conferência Internacional de Consenso de Chapel Hill, a VAA inclui três entidades principais: granulomatose com poliangeíte (GPA), poliangeíte microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Jennette et al., 2013). Embora a poliangeíte microscópica e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte estejam mais comumente associadas a ANCA perinuclear direcionado contra a mieloperoxidase, a GPA está classicamente associada a ANCA citoplasmático direcionado contra a proteinase 3 (Bossema; Stegeman; Jayne, 2017).

Este relato descreve um paciente com múltiplas comorbidades que apresentou lesão renal aguda de etiologia inicialmente incerta. A ausência de positividade sorológica e a dificuldade técnica na realização da biópsia renal atrasaram a confirmação diagnóstica. No entanto, a avaliação histopatológica acabou sendo decisiva, demonstrando glomerulonefrite crescêntica pauci-imune compatível com GPA ANCA-negativo, ressaltando a importância da biópsia renal mesmo em cenários clínicos de alto risco (Eisenberger et al., 2005; Floyd et al., 2025).

RELATO DE CASO

Uma mulher de 73 anos com rim único (nefrectomia esquerda em 2008), hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipotireoidismo e histórico de trombose venosa profunda (veia cava inferior e veias ilíacas em 2019; membro inferior esquerdo em 2024), foi internada devido a astenia, náuseas e piora acentuada da função renal. Seus medicamentos de uso contínuo incluíam apixabana, pregabalina, anti-hipertensivos, antidiabéticos, ácido acetilsalicílico e levotiroxina. Uma semana antes da internação, ela havia sido hospitalizada em outra instituição por dispneia e dor no membro inferior, submetida a exames de imagem com contraste e recebeu alta com diagnóstico de fibromialgia.

Na admissão, os exames laboratoriais revelaram anemia microcítica com níveis elevados de ferritina e lesão renal aguda. Inicialmente, suspeitou-se de nefropatia induzida por contraste. No entanto, os marcadores inflamatórios permaneceram persistentemente elevados na ausência de um foco infeccioso identificável. Devido à falta de melhora clínica, iniciou-se uma

investigação mais aprofundada para etiologias autoimunes, paraneoplásicas e infecciosas atípicas, envolvendo consultas de nefrologia, reumatologia e hematologia.

Os exames complementares incluíram ultrassonografia Doppler renal mostrando uma artéria renal direita pérvia; tomografia computadorizada do abdome e da pelve demonstrando alterações vasculares crônicas e uma hérnia incisional; angiotomografia computadorizada do tórax excluindo embolia pulmonar; ecocardiografia transtorácica mostrando fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (69%) sem anormalidades relevantes; e endoscopia digestiva alta e colonoscopia revelando gastrite erosiva e diverticulose. A imunofixação foi negativa, os níveis de complemento estavam normais e os anticorpos antinucleares e ANCA foram negativos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba, PR (CAAE: 92654025.1.0000.0269).

Manejo e Desfecho

Durante a hospitalização, a paciente recebeu manejo e tratamento de suporte direcionados às principais hipóteses diagnósticas, incluindo nefropatia induzida por contraste, causas pré e pós-renais e infecção. Apesar dessas medidas, a função renal deteriorou-se progressivamente, necessitando de início de hemodiálise, com marcadores inflamatórios inespecíficos persistentemente elevados.

Considerando a possibilidade de etiologia autoimune, causas infecciosas foram reavaliadas e excluídas, e iniciou-se terapia com corticosteroides como teste terapêutico com prednisona a 1 mg/kg/dia, posteriormente escalonada para pulsoterapia com metilprednisolona (500 mg/dia por 3 dias).

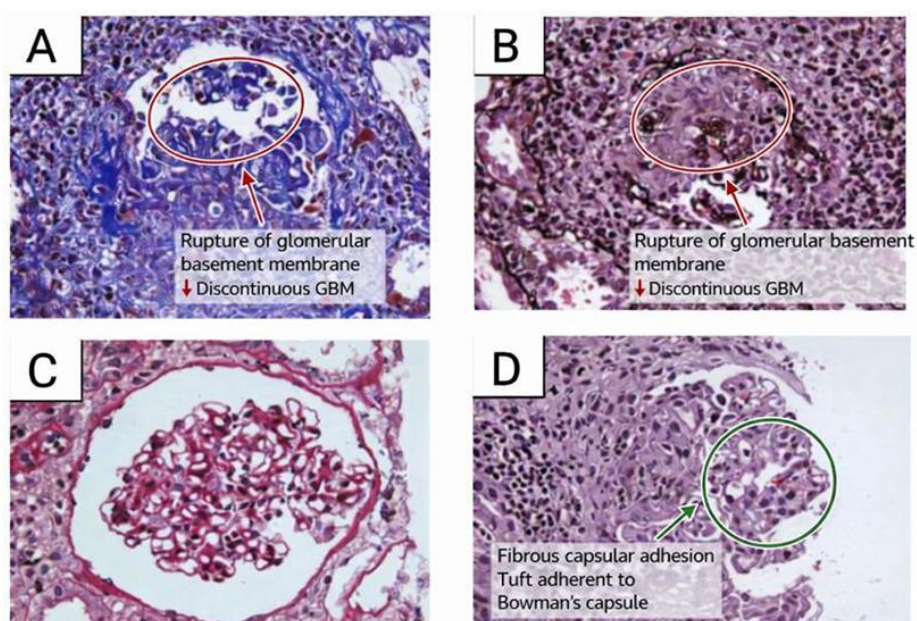
Apesar de leve melhora clínica, a dependência de diálise persistiu. Durante uma sessão de hemodiálise, a paciente apresentou parada cardíaca, que foi revertida com sucesso após dois ciclos de ressuscitação cardiopulmonar. A avaliação cardiológica subsequente, incluindo angiografia coronária e ecocardiografia, não revelou anormalidades estruturais, e a embolia gasosa relacionada à diálise foi considerada a causa mais provável. A paciente recuperou seu quadro clínico basal anterior. No contexto de disfunção renal progressiva e ausência de um diagnóstico definitivo, foi realizada biópsia renal apesar do alto risco técnico associado a um rim único e à anatomia complexa. O procedimento transcorreu sem intercorrências. A análise

patológica preliminar demonstrou crescentes pauci-ímmes, sugerindo envolvimento glomerular compatível com granulomatose com poliangeíte.

Com base nesses achados, a terapia com pulsoterapia de metilprednisolona foi reiniciada na dose de 1 g/dia por 3 dias, seguida de imunossupressão com ciclofosfamida (15 mg/kg; dose total de 1.000 mg). O paciente recebeu alta após completar o ciclo imunossupressor, recebendo prednisona na dose de 1 mg/kg/dia com redução gradual e acompanhamento ambulatorial para terapia imunossupressora adicional. Após 2 a 3 meses, a recuperação parcial da função renal permitiu a suspensão da diálise. Após 8 meses de acompanhamento, a função renal permanece estável com baixa dose de imunossupressão. Resultados da Biópsia Renal

A biópsia renal demonstrou glomerulonefrite crescêntica pauci-ímmune (tipo III), com quatro glomérulos apresentando crescentes (dois celulares e dois fibrocelulares), ausência de deposição de imunocomplexos e evidência de vasculite arterial, compatível com GPA ANCA-negativa (Gupta; Aung; Tulsidas, 2024; Floyd et al., 2025). Os achados histológicos estão apresentados abaixo. O painel A demonstra ruptura da membrana basal glomerular. O painel B ilustra um crescente celular. O painel C mostra um glomérulo preservado e o painel D demonstra um crescente fibrocelular (Figura 1).

Figura 1. Biópsia renal demonstrando glomerulonefrite crescêntica pauci-ímmune. (A) Ruptura da membrana basal glomerular. (B) Crescente celular. (C) Glomérulo preservado. (D) Crescente fibrocelular.



Fonte: Instituto de Nefropatologia, Belo Horizonte, Brasil – Laudo anatomopatológico nº 04035-24 (26 de dezembro de 2024).

DISCUSSÃO

A glomerulonefrite necrosante pauci-imune ANCA-negativo representa um desafio diagnóstico significativo, particularmente em apresentações limitadas aos rins, nas quais a ausência de soropositividade pode atrasar o diagnóstico e o tratamento adequado. Aproximadamente 5 a 10% dos casos de vasculite associada a ANCA são ANCA-negativos, com maior prevalência relatada em doença limitada aos rins (Hoffman et al., 1992; Eisenberger et al., 2005; Bossema; Stegeman; Jayne, 2017).

Histologicamente, a doença ANCA-negativo é caracterizada por necrose glomerular focal e formação de crescentes, frequentemente acompanhada por um maior grau de dano crônico, incluindo glomerulosclerose e fibrose intersticial. A biópsia renal, portanto, desempenha um papel fundamental no diagnóstico e na avaliação prognóstica, especialmente em pacientes soronegativos (Gupta; Aung; Tulsidas, 2024; Floyd et al., 2025). Mesmo em cenários de alto risco, marcados por fragilidade e complicações potencialmente fatais, como parada cardiorrespiratória, a biópsia renal é frequentemente necessária para confirmar a glomerulonefrite crescêntica e justificar a terapia de indução agressiva. As diretrizes atuais da KDIGO (*Current Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) e da EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) enfatizam que a biópsia renal é obrigatória em casos suspeitos de glomerulonefrite crescente, mesmo em cenários técnicos de alto risco, como rim único, para orientar a terapia imunossupressora e excluir diagnósticos alternativos (KDIGO, 2024; Robson; Encarnación; Verhoeven, 2024). Embora a ciclofosfamida tenha sido usada neste caso, o rituximabe é atualmente preferido como terapia de indução em muitos cenários devido à eficácia comparável e menor toxicidade; no entanto, as decisões de tratamento individualizadas permanecem essenciais (Robson; Encarnación; Verhoeven, 2024). Até 30% dos pacientes que necessitam de diálise devido à vasculite associada a ANCA podem recuperar a função renal após terapia imunossupressora apropriada, particularmente quando as lesões inflamatórias ativas predominam sobre a fibrose crônica, como observado no presente caso (Lee et al., 2014).

CONCLUSÃO

A glomerulonefrite crescente pauci-imune ANCA-negativo continua sendo um desafio diagnóstico substancial, particularmente em doenças limitadas aos rins, onde a ausência de marcadores sorológicos pode atrasar o reconhecimento e piorar o prognóstico. Este caso ilustra

que a sorologia ANCA negativo não exclui a vasculite associada ao ANCA grave e potencialmente reversível.

Apesar do risco técnico significativo, a biópsia renal foi decisiva para estabelecer o diagnóstico de granulomatose com poliangeíte ANCA-negativo, permitindo terapia imunossupressora direcionada e subsequente recuperação renal. Este relato reforça a importância de manter alta suspeita clínica, realizar biópsia renal em tempo hábil e aderir a estratégias de tratamento baseadas em evidências para otimizar os resultados na lesão renal aguda de etiologia incerta.

REFERÊNCIAS

BOSSEMA, E. R.; STEGEMAN, C. A.; JAYNE, D. R. W. The clinical spectrum of ANCA-negative vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplant*. v. 32, n. 1, p. 15-23, 2017.

EISENBERGER, Ute; FAKHOURI, Fadi; VANHILLE P, hilippe; BEAUFILS Hélène et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrology Dialysis Transplant*. v. 20, n. 7, p. 1392-9, 2005.

FLOYD, Lauren; SHETTY, Anamay; MORRIS Adam D.; et al. Clinical presentation and outcomes of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. v. 10, n. 5, p. 1450-9, 2025.

GUPTA, R.; AUNG, T.; TULSIDAS, H.; et al. Clinicopathologic features of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Kidney International Report*. v. 9, n. 2, p. 200-10, 2024.

HOFFMAN Gary S.; KERR, Gail S.; LEAVITT Randi Y.; et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine*. v. 116, n. 6, p. 488-98, 1992.

JENNETTE, J.C.; FALK, R. J.; BACON, P. A.; BASU, N.; et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheumatology*. v. 65, n. 1, p. 1-11, 2013.

KIDGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int Suppl*. v. 14, n. 1, p. 1-120, 2024.

LEE, Taewoo; GASIM, Adil; DEREBAİL, Vimal K.; et al. Prognostic factors for renal recovery after dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clinical Journal American Society Nephrology*. v. 9, n. 6, p. 905-13, 2014.

ROBSON, Joanna C.; ENCARNACIÓN, Montserrat M Díaz; VERHOEVEN, Peter;

et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals Rheumatic Diseases*. v. 83, p. 30-47, 2024. DOI:10.1136/ard-2024-225583.