

Estenose subglótica como manifestação clínica da granulomatose de Wegener em adolescentes: relato de caso e revisão de literatura

Subglottic stenosis as a clinical manifestation of Wegener's granulomatosis in adolescents: report of a case and review of literature

Márcia C. Machado¹, Erich C. M. de Melo²,
Paula M. de Sá¹, Danielle A. da Silva¹,
Antônio Rafael G. Jr.¹, Osiris de O. C. do Brasil³

Palavras-chave: granulomatose de Wegener, laringe, estenose subglótica.
Key words: Wegener's granulomatosis, larynx, subglottic stenosis.

Resumo / Summary

A Granulomatose de Wegener é uma patologia caracterizada por vasculite sistêmica e inflamação granulomatosa necrotizante que compromete o trato respiratório alto, pulmões e rins, cujas manifestações iniciais, na maioria das vezes, ocorre em maiores de 20 anos de idade. As queixas clínicas otorrinolaringológicas estão, com frequência, presentes nas fases iniciais da doença, sendo rinite, sinusopatia de repetição e epistaxe as mais comuns. A estenose subglótica parece estar correlacionada com a Granulomatose de Wegener em adolescentes. Relatamos o caso de uma paciente portadora de Granulomatose de Wegener cujo início dos sintomas foi na infância, tendo evoluído com estenose laríngea durante o curso da doença.

Wegener's Granulomatosis is a well-characterized systemic vasculitis and necrotising granulomatous inflammation of the upper, lower respiratory tracts and the kidneys. The initial manifestations of the disease usually occur in patients over than twenty years old. The otolaryngologic symptoms like rhinorrhea, recurrent sinusitis and epistaxis are commonly present in early course of the disease. It seems that subglottic stenosis is correlated to Wegener's granulomatosis in adolescents. We describe a case of a patient that developed subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis in childhood during the course of the disease.

¹ Médico Residente do Serviço de Otorrinolaringologia/Cabeça e Pescoço do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo.

² Médico Colaborador da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.

³ Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

Instituição: Serviço de Otorrinolaringologia/Cabeça e Pescoço do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo.

Endereço para correspondência: Márcia Costa Machado - Rua das Biobedas nº 39 apt. 43

Parque Imperial São Paulo 04302-010

Tel (0xx11) 5587-4638 / 9670-8206 – E-mail: macmachado@hotmail.com / macmacma@terra.com.br

Artigo recebido em 17 de setembro de 2002. Artigo aceito em 12 de dezembro de 2002.

INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener caracteriza-se por vasculite sistêmica e inflamação granulomatosa necrotizante de etiologia desconhecida, comprometendo classicamente o trato respiratório alto, pulmões e rins. A faixa etária de maior incidência oscila entre 25 e 50 anos, com idade média de apresentação correspondendo à quarta década de vida.¹ Ainda, 85% das manifestações clínicas iniciais ocorrem em maiores de 20 anos de idade, sendo estas raras na população pediátrica, cuja incidência varia de 6 a 14%.^{2,3} As formas clínicas podem variar de localizadas ao acometimento multissistêmico. Critérios para definição de doença incluem: comprometimento nasal ou oral; alterações radiográficas características; microhematúria ou cilindros hemáticos em exames de urina e alteração histológica compatível com inflamação granulomatosa de parede arterial ou perivascular. A presença de pelo menos dois dos critérios referidos permite sensibilidade e especificidade superiores a 88% no diagnóstico da Granulomatose de Wegener.⁴ Os exames laboratoriais têm utilidade na evolução da patologia. Dentre os exames complementares, o anticorpo anti-citoplasmático (cANCA) vem sendo atribuído à atividade de doença, estando presente em 90% dos casos clínicos.^{5,6} Os protocolos de tratamento medicamentoso incluem a utilização de glicocorticóides e/ou imunossupressores, dentre eles a ciclofosfamida, permitindo índices satisfatórios de remissão da doença.^{1,3,5,7,8}

As manifestações otorrinolaringológicas têm elevada prevalência, tanto em apresentações clínicas iniciais, como fazendo parte do curso habitual da doença. Sintomas nasofaríngeos e laríngeos podem estar presentes em até 73% dos casos.³ Rinite resistente ao tratamento medicamentoso habitual incide em 65% das fases iniciais da Granulomatose de Wegener.¹ Labovics et al.³ relataram sinusopatia com incidência de 85%. Outras manifestações incluem otite média aguda de repetição, úlceras orais, epistaxe, dispnéia e hipoacusia secundária à otite média secretora.

A obstrução laríngea ocorre com maior frequência como complicação tardia da doença^{1,3,5,9,10}, contudo, formas laringotraqueais isoladas foram descritas anteriormente.^{7,11} A incidência de estenose laríngea por Granulomatose de Wegener varia de 2% a 16%.^{1,3,5,12} É incomum apresentações juvenis da Granulomatose de Wegener. Um estudo longitudinal comparou a frequência de estenose subglótica em dois grupos divididos por faixa etária e concluiu que pacientes com Granulomatose de Wegener menores que vinte anos de idade apresentavam risco aumentado em cinco vezes de desenvolver a complicação.³ O tratamento clínico preconizado, quando instituído precocemente, parece diminuir o risco desta condição, muitas vezes letal.⁷ O diagnóstico diferencial da estenose subglótica pode ser difícil, devendo ser excluídas outras patologias como estenose pós-

entubação traqueal, tuberculose, sífilis, sarcoidose, amiloidose, policondrite recidivante, granuloma de Stewart e neoplasias.¹³

RELATO DE CASO

S.S.S., sexo feminino, 15 anos de idade, foi admitida no Serviço de Otorrinolaringologia/Cabeça e Pescoço do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo em setembro de 1998 com história de dispnéia progressiva nos quatro meses anteriores, tendo evoluído para dispnéia aos pequenos esforços, estridor laríngeo e rouquidão. Foi realizada traqueotomia, à admissão, devido ao quadro de insuficiência respiratória aguda. Ao exame da laringe, através de videolaringoscopia indireta, observou-se a presença de obstrução da luz laríngea em 80% por tecido localizado em subglote, concêntrico, de aparência eritematosa e friável (Figura 1). Exames de imagem mostraram ausência de comprometimento distal do trato respiratório, estando a patologia restrita à altura da quinta vértebra cervical.

Antecedentes médicos revelaram interações consecutivas nos três anos anteriores por quadro de vasculite sistêmica não específica. O quadro clínico apresentou-se inicialmente em dezembro de 1995 como poliartrite de pequenas e grandes articulações, simétrica e lesões purpúreas em planta dos pés, mãos e lóbulo de orelha esquerda, cuja biópsia revelou apenas vasculite leucocitoclástica. Aventura a suspeita diagnóstica de Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ), foi instituído tratamento medicamentoso, durante as crises de exacerbação, com glicocorticóides em doses elevadas e metotrexate. Recidivas do quadro agudo ocorriam com a tentativa de regressão progressiva da dosagem de glicocorticóide. Evoluiu com insuficiência renal crônica em um ano, cuja biópsia renal foi compatível com glomeruloesclerose difusa. As primeiras manifestações otorrinolaringológicas foram espirros, prurido nasal, coriza, obstrução nasal e epistaxe com início em março de 1998. Não houve melhora dos sintomas clínicos com o tratamento instituído, glicocorticóide tópico, frente a então suspeita de rinite alérgica. Sinusopatia de repetição, resistente ao tratamento habitual esteve presente durante o curso da doença. A paciente cursou ainda com epiglotite em agosto de 1998.

A biópsia de múltiplos fragmentos da lesão em subglote revelou tecido de granulação com ausência de vasculite e granulomas. Devido ao comprometimento do trato respiratório alto, outras suspeitas diagnósticas foram aventadas, principalmente, a Granulomatose de Wegener. Foi então instituído tratamento empírico com glicocorticóide e ciclofosfamida, havendo uma melhora clínica geral e diminuição do estreitamento subglótico substancial progressivo nos meses subseqüentes. Exames laboratoriais demonstraram leucocitose com neutrofilia, elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Fator Reumatóide (FR), alfa-1 glicoproteína e Proteína C Reativa (PCR). Exames de raios-X de tórax foram normais. Os valores de



Figura 1. Videolaringoscopia indireta através de telescópio rígido de laringe de 70°, na admissão hospitalar da paciente, evidenciando estenose subglótica. Orifício pontual indicado por seta.

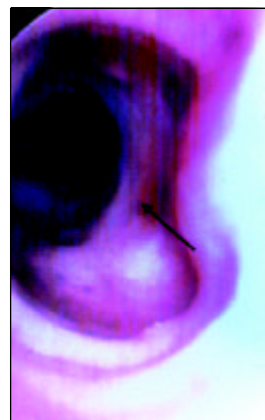


Figura 2. Visão retrógrada da laringe obtida com a introdução do nasofibrocópio flexível de 3,2 mm através da cânula metálica de traqueotomia, após o tratamento clínico. Bordas inferiores de pregas vocais livres de comprometimento. Estenose residual inferior a 10% em parede posterior de subglote indicada por seta.

Anticorpo anti-citoplasmático (cANCA) e Fator Anti-Nuclear (FAN) estavam dentro dos limites da normalidade. Hematúria pôde ser observada ao sumário de urina. Foi realizada, posteriormente, biópsia dos seios paranasais através de acesso endoscópico, cujo resultado anatomopatológico foi compatível com os achados típicos da Granulomatose de Wegener em fragmentos de mucosa do seio maxilar direito.

Após um ano de tratamento, durante a tentativa de regressão progressiva das medicações em uso, a paciente cursou com recidiva da estenose laríngea, sendo realizada dilatação manual da mesma, sem intercorrências clínicas. Glicocorticóides e ciclofosfamida em dose preconizada para doença ativa foram reintroduzidos. Optou-se por manter traqueotomia com cânula metálica até a remissão completa da fase aguda da patologia de base. Desde então apresenta, aos exames de videolaringoscopia, apenas estreitamento residual em parede posterior de laringe subglótica inferior a 10% (Figura 2). A remissão da atividade da doença foi obtida com o tratamento clínico. Em março de 2000 procedeu-se o fechamento da traqueotomia.

DISCUSSÃO

Pacientes em fases iniciais da Granulomatose de Wegener relatam, na maioria das vezes, sintomas do trato respiratório superior. Rinite, sinusite, otite e epistaxe são manifestações iniciais na doença em 75% dos casos.¹⁴ Fauci et al.¹ relataram o acometimento de seios da face em 91%. Dispnéia esteve presente em 7% dos pacientes como sintoma inicial da doença. Dezesete em 108 pacientes portadores de Granulomatose de Wegener apresentaram estenose subglótica ou traqueal durante algum período da

doença.¹⁵ Incidência semelhante, em percentual, foi encontrada por outro estudo com 158 pacientes.³

A diversidade de apresentações clínicas da enfermidade contribui para dificuldades na confirmação diagnóstica. No presente relato, diferentes manifestações articulares e dermatológicas representaram o quadro clínico inicial. O intervalo entre os sintomas iniciais da doença e desenvolvimento de patologia otorrinolaringológica foi de 40 meses. Artralgia como manifestação inicial da Granulomatose de Wegener ocorre em 38% dos casos, sendo a artrite responsável por 28%.¹ Durante o curso da doença, até 70% dos pacientes apresentarão algum comprometimento articular, na forma de poliartralgia simétrica de grandes e pequenas articulações, com ou sem artrite. Carrington et al.² relataram que de 16 pacientes com Granulomatose de Wegener apenas um apresentou artrite. Patologia dermatológica inclui pápulas, púrpuras, vesículas, úlceras e nódulos subcutâneos conforme descrito anteriormente.¹⁶ Estudos revelam incidência de 2% a 15% de formas dermatológicas como sinal inicial de doença.¹⁹

A obstrução laríngea pode apresentar-se clinicamente como rouquidão, dispnéia progressiva, estridor laríngeo e, em casos graves, insuficiência respiratória aguda. O diagnóstico precoce evita complicações graves na maioria das vezes. A incidência do comprometimento laríngeo na Granulomatose de Wegener varia de 2% a 16%.^{1,3,5,9} Observa-se que estenose subglótica frequentemente está associada à patologia pulmonar. Fauci et al.¹ relataram 7% de estenose subglótica em 85 pacientes portadores de Granulomatose de Wegener sendo que a totalidade destes apresentou pneumopatia associada ao quadro laríngeo. Quatro em

dezessete pacientes portadores de obstrução laríngea apresentaram comprometimento pulmonar.⁹ Observamos discordância com dados de literatura visto que a paciente apresentada neste relato vem sendo acompanhada há 6,5 anos, não tendo manifestado sinais ou sintomas de acometimento pulmonar.

Apresentações clínicas iniciais da Granulomatose de Wegener são incomuns na infância e adolescência. Poucos trabalhos relataram a estenose subglótica em crianças e adolescentes como manifestação clínica da patologia. Hellmann et al.⁷ concluíram que o comprometimento laríngeo isolado na Granulomatose de Wegener ocorre em faixa etária inferior aos casos de doença com acometimento multissistêmico. É difícil determinar se existe correlação entre formas da doença juvenil e estenose subglótica. Lebovics et al.³ afirmaram que pacientes com apresentação inicial de Granulomatose de Wegener em idade inferior a 20 anos têm risco significativamente aumentado em cinco vezes de desenvolver estenose subglótica quando comparados ao grupo com idade superior a esta. McDonald et al.⁹ relataram três pacientes com obstrução laríngea e idade inferior a nove anos em 17 pacientes portadores da doença. Aos doze anos de idade, nossa paciente também iniciou as manifestações da Granulomatose de Wegener em uma faixa etária precoce. Traqueotomia foi necessária devido ao quadro de insuficiência respiratória aguda. O período de decanulação foi de 1,8 anos. Optou-se pela manutenção de vias aéreas pérvias através de cânula metálica até a remissão completa e o controle da patologia de base, visto que, no primeiro ano após traqueotomia apresentou um episódio de recidiva da doença, sendo posteriormente realizada dilatação manual do segmento estenótico. Desde então, não apresentou sintomatologia obstrutiva até a presente data. O tempo de decanulação, de acordo com a literatura, varia estando relacionado ao controle da Granulomatose de Wegener através do tratamento medicamentoso. Outras modalidades terapêuticas são utilizadas na ausência de regressão do tecido estenótico com o tratamento clínico.³ A dilatação manual é um procedimento de simples execução, com resultados satisfatórios.

O diagnóstico da estenose subglótica na Granulomatose de Wegener é realizado através da visualização de estreitamento da luz laríngea, concêntrico, na forma difusa ou restrito à parede posterior desta, na forma localizada, limitado à subglote, sem extensão distal importante. A mucosa, infiltrada, tem aspecto eritematoso. Ulcerações não são incomuns. A biópsia do tecido laríngeo, diferente de amostras de tecido pulmonar suspeito, raramente confirma o diagnóstico de Granulomatose de Wegener.^{5,7,9} Resultados anatomopatológicos revelam apenas tecido inflamatório crônico nestes casos, com ausência de elementos fundamentais como presença de vasculite e granulomas no material estudado.^{1,5,7,9} Os pulmões correspondem ao sítio de maior positividade nos exames anatomopatológicos.¹

O tratamento clínico pode, por vezes, ser retardado devido à dificuldade de confirmação diagnóstica, seja por ausência de quadro clínico clássico ou de métodos complementares confiáveis. Em revisão de literatura, Gans et al.¹⁷ afirmam que até 50% das biópsias realizadas são inconclusivas. Van der Woude et al.¹⁸ concluem que a presença de cANCA é marcador específico de doença em atividade. Anticorpos anti-citoplasmáticos estão ausentes ou em níveis não detectáveis em formas localizadas da doença, ou quando do controle clínico da fase aguda.⁶ A diminuição dos níveis séricos destes é considerado sinal de controle de atividade. O cANCA pode estar presente em pacientes portadores de outras patologias, como a poliarterite microscópica, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico.¹⁹ Neste caso, o diagnóstico diferencial deve levar em consideração o quadro clínico, bem como outros achados característicos de cada doença. No caso relatado, não houve a detecção de anticorpos do tipo cANCA em nenhum momento da doença, apesar do comprometimento sistêmico, mesmo nas fases iniciais. O tratamento com glicocorticóides nos anos que precederam à confirmação diagnóstica talvez tenha provocado uma diminuição até níveis séricos indetectáveis de cANCA. Hellman et al.⁷ sugerem que formas localizadas da Granulomatose de Wegener podem evoluir para doença disseminada quando o tratamento da doença é feito apenas com glicocorticóides; observaram ainda que quando associados a imunossupressores, como a ciclofosfamida, quatro dos oito pacientes relatados apresentaram melhora.

COMENTÁRIOS FINAIS

A morbidade e mortalidade da Granulomatose de Wegener estão relacionadas à presença de doença severa do trato respiratório inferior e glomerulonefrite rapidamente progressiva. O tratamento clínico com imunossupressores e corticóides aumentam a sobrevida destes pacientes. O diagnóstico precoce permite instituir terapêutica apropriada em fases iniciais da doença, reduzindo riscos de complicação severa como a estenose subglótica.

Existe correlação entre formas de apresentação inicial da doença juvenil e desenvolvimento de estenose laríngea, seja como manifestação isolada ou durante o curso da patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Carrington CB, Liebow AA. Limited Forms of Angiitis and Granulomatosis of Wegener's Type. *Am J Med* 1966; 41:497-527.
3. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Travis WD, Kammerer W, Hallahan C, Rottem M, Fauci AS. The Management of Subglottic Stenosis in Patients With Wegener's Granulomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102:1341-5.

-
4. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch TA, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for The Classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism* 1990;33:1101-7.
 5. Herridge MS, Pearson FG, Downey GP. Subglottic Stenosis Complicating Wegener's Granulomatosis: Surgical Repair as a Viable Treatment Option. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:961-6.
 6. Savage COS, Jones S, Winearls CG, Marshall PD, Lockwood CM. Prospective Study of Radioimmunoassay for Antibodies Against Neutrophil Cytoplasm in Diagnosis of Systemic Vasculitis. *Lancet* 1987; i:1389-93.
 7. Hellmann D, Laing T, Petri M, Jacobs D, Crumley R, Stulbarg M. Wegener's Granulomatosis: Isolated Involvement of the Trachea and Larynx. *Ann Reum Dis* 1987; 46:628-31.
 8. Reza MJ, Dornfield L, Goldberg LS, Bluestone P, Pearson CM. Wegener's Granulomatosis: Long-Term Follow-up of Patients Treated With Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1975; 18:501-6.
 9. McDonald TJ, Neel H B III, DeRemee RA. Wegener's Granulomatosis of the Subglottis and The Upper Portion of The Trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:588-92.
 10. Okamura HO, Anzai T, Misawa T. Recurrent Wegener's Granulomatosis With Subglottic Granulation. *Fukushima J Med Sci* 2000;46:25-30.
 11. Talerma A, Wright D. Laryngeal Obstruction Due to Wegener's Granulomatosis. *Arch Otolaryngol* 1972; 96:376-9.
 12. Waxman J, Bose WJ. Laryngeal Manifestations of Wegener's Granulomatosis: Case Reports and Review of The Literature. *J Rheumatol* 1986;13:408-11.
 13. Hoare TJ, Rhys Evans PH. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Assay in Diagnosis of Recurrent Subglottic Stenosis. *Lancet* 1988; i:1360.
 14. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
 15. McDonald TJ. Nasal Manifestations of Wegener's Granulomatosis. *Laryngoscope* 1974;84:2101-11.
 16. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: Pathology and Review of The Literature. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:535-61.
 17. Gans R, Vries N de, Donker AJM, Goldschmeding R, Hoorntje SJ. Circulating Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Subglottic Stenosis: a Useful Aid in Diagnosing Vasculitis in This Condition? *Quarterly Journal of Medicine* 1991;291:565-74.
 18. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibody against Neutrophils and Monocytes: Tool for Diagnosis and Marker of Disease Activity in Wegener's Granulomatosis. *Lancet* 1985;i:425-9.
 19. Freehally J, Wheeler DC, Walls J, Jones S, Lockwood CM, Savage COS. A Case of Microscopic Polyarteritis Associated With Anti-neutrophil Cytoplasmic Components in Systemic Vasculitides. *Clin Nephrol* 1987 (in press).