

# Comprometimento da árvore respiratória na granulomatose de Wegener

Ascedio Jose Rodrigues<sup>1</sup>, Marcia Jacomelli<sup>2</sup>, Renata Xavier Baldow<sup>3</sup>,  
Carmen Valente Barbas<sup>4</sup>, Viviane Rossi Figueiredo<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A granulomatose de Wegener (GW) é uma forma de vasculite sistêmica que envolve primariamente as vias aéreas superiores e inferiores e os rins. As manifestações mais frequentes nas vias aéreas são estenose subglótica e inflamações, estenoses da traqueia e dos brônquios. A visualização endoscópica das vias aéreas é a melhor ferramenta para avaliação, diagnóstico e manejo dessas alterações. **Objetivos:** Descrever as alterações endoscópicas encontradas na mucosa das vias aéreas de um grupo de pacientes com GW submetido à broncoscopia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e relatar as intervenções terapêuticas broncoscópicas utilizadas em alguns casos. **Métodos:** Foram estudados 15 pacientes com diagnóstico de GW provenientes do Ambulatório de Vasculites da Disciplina de Pneumologia do HC-FMUSP, encaminhados para a realização de broncoscopia no serviço de Endoscopia Respiratória do HC-FMUSP no período de 2003 a 2007. **Resultados:** Dos 15 pacientes avaliados, 11 eram mulheres (73,33%) com idade média de  $34 \pm 11,5$  anos. Foram encontradas alterações das vias aéreas em 80% dos pacientes, e o achado endoscópico mais frequente foi estenose subglótica ( $n = 6$ ). Realizou-se broncoscopia terapêutica em três pacientes com estenose subglótica e em outros três com estenose brônquica, todos apresentando bons resultados. **Conclusão:** A broncoscopia permite diagnóstico, acompanhamento e tratamento das lesões de vias aéreas na GW, constituindo-se um recurso terapêutico pouco invasivo em casos selecionados.

**Palavras-chave:** granulomatose de Wegener, estenose traqueal, laringostenose, broncoscopia.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita em 1936,<sup>1</sup> a granulomatose de Wegener (GW) é caracterizada por inflamação granulomatosa e vasculite necrosante que afetam predominantemente pequenas artérias, arteríolas, capilares e vênulas das vias aéreas superiores e inferiores e dos rins.<sup>2,3</sup> O envolvimento das vias aéreas é uma das principais características da GW, e ocorre em 15%–55% dos pacientes.<sup>4-7</sup> Os sintomas incluem tosse, hemoptise, estridor, sibilos e dispneia.<sup>7,8</sup> As manifestações da GW no sistema respiratório incluem estenose nasal, necrose de cartilagem nasal, estenose subglótica, estenose da traqueia

e dos brônquios, nódulos e massas granulomatosas, infiltrados alveolares e cavitações.<sup>9,10</sup> Pode haver, ainda, acometimento cutâneo, musculoesquelético e ocular. Lesões cardíacas e do sistema nervoso central são mais raras.

Laboratorialmente, a análise do sedimento urinário com hematuria e cilindros hemáticos indica lesão renal associada. Na vigência de doença generalizada em atividade, o ANCA-c tem sensibilidade de 90%–95% e especificidade de 90%. O ANCA-p pode estar presente em 20% dos casos. Provas de atividade inflamatória devem estar elevadas. Nos casos de ANCA-c negativo e dúvida diagnóstica, deve-se tentar biópsia tecidual. Apesar da

Recebido em 12/07/2011. Aprovado, após revisão, em 14/12/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Comitê de Ética: 341/2011. Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HC-FMUSP.

1. Médico-Assistente do Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HC-FMUSP

2. Doutora em Pneumologia, FMUSP; Médica-Assistente do Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas, HC-FMUSP

3. Médica-Estagiária do Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas, HC-FMUSP

4. Doutora em Pneumologia, FMUSP; Médica-Assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas, HC-FMUSP

5. Doutora em Pneumologia, FMUSP; Médica Diretora do Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas, HC-FMUSP

Correspondência para: Ascedio Jose Rodrigues. Serviço de Endoscopia Respiratória HC-FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – Cerqueira César. Prédio dos Ambulatórios, 6º andar – bl.3. CEP: 05017-000. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: ascedio@gmail.com

menor sensibilidade, as biópsias das lesões cutâneas e das vias aéreas superiores devem preceder a pulmonar, por serem menos invasivas. No caso de acometimento renal, a biópsia dos rins evidencia glomerulonefrite focal necrosante pauci-imune.<sup>2,3</sup>

Os achados radiológicos mais frequentes são infiltrados pulmonares (67%) e nódulos (58%) – estes geralmente múltiplos, bilaterais e com cavitação em cerca de 50% dos casos. A tomografia computadorizada de tórax revela infiltrados e nódulos não observados na radiografia convencional em 43%–63% dos pacientes. Áreas de consolidação e vidro fosco são vistos em até 50% dos casos e podem seguir diversos padrões, dentre os quais destacam-se: consolidação com distribuição peribrônquica, consolidação focal com ou sem cavitação, bandas parenquimatosas, áreas de consolidação periférica mimetizando infartos pulmonares e áreas de vidro fosco difusas e bilaterais, em geral representando hemorragia alveolar. Manifestações menos frequentes incluem derrame pleural (5%–20%), massas mediastinais e aumento de linfonodos, em geral associados a infiltrados parenquimatosos.<sup>2,3</sup>

A endoscopia respiratória permite avaliação, diagnóstico e tratamento minimamente invasivo de algumas alterações das vias aéreas na GW. Nosso trabalho teve como objetivos descrever as alterações endoscópicas encontradas nas vias aéreas de um grupo de pacientes com GW submetido à broncoscopia em nosso serviço, e relatar as intervenções terapêuticas broncoscópicas utilizadas em alguns casos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP.

Avaliamos retrospectivamente os prontuários de pacientes com diagnóstico de GW (baseado nos critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos propostos pelo *American College of Rheumatology*) provenientes do Ambulatório de Vasculites da Disciplina de Pneumologia do HC-FMUSP, encaminhados para a realização de broncoscopia no Serviço de Endoscopia respiratória do HC-FMUSP no período de 2003 a 2007. As principais indicações para o procedimento endoscópico foram dispnéia persistente ou progressiva, investigação de infiltrado pulmonar e hemoptise.

Todos os pacientes foram submetidos à broncoscopia flexível com broncoscópio de 5 mm e canal de trabalho de

2,0 mm (Olympus, P20D), sob sedação endovenosa com midazolam e fentanila, anestesia tópica com lidocaína 1%, oxigênio suplementar e monitoração de saturação de oxigênio na hemoglobina. Foram avaliadas as cavidades nasais, a laringe e a árvore traqueobrônquica.

Os pacientes com indicação de tratamento endoscópico foram submetidos à broncoscopia terapêutica sob anestesia geral e receberam acompanhamento mensal até a resolução ou a estabilidade do quadro, quando então foram avaliados apenas clinicamente.

Laringoscopia de suspensão e sondas metálicas foram utilizadas para dilatação das estenoses subglóticas. As estenoses brônquicas foram dilatadas com sondas metálicas e cateter-balão.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS versão 12.0, e a estatística descritiva deu-se por meio da distribuição de frequências. As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão (SD), e as variáveis categóricas, em porcentagens.

## RESULTADOS

Foram avaliados 15 pacientes com diagnóstico de GW, dos quais 11 eram mulheres e quatro eram homens, com média de idade  $34 \pm 11,5$  anos.

A Tabela 1 apresenta a frequência e as características das lesões de via aérea. Nas cavidades nasais houve ocorrência de destruição nasal completa com áreas extensas de necrose em cinco casos (33,3%), inflamação intensa da mucosa em quatro casos (26,7%) e estenose bilateral de fossas nasais, tratada com dilatação e colocação de prótese nasal de silicone em apenas um caso (6,7%).

Na laringe, a estenose subglótica foi a alteração mais frequente ( $n = 6$ , 40%). Um paciente foi submetido a três sessões de dilatação mecânica com injeção de corticosteroide intralesional (dexametasona 2 mg), com resolução completa da estenose nas avaliações endoscópicas posteriores. Dois pacientes com estenoses subglóticas complexas, refratárias ao tratamento com dilatações mecânicas com sondas metálicas de Chevalier Jackson, receberam endopróteses de silicone, um Dumon e um tubo T de Montgomery. Os demais pacientes apresentaram inflamação de mucosa ( $n = 1$ ) e ulceração ( $n = 2$ ).

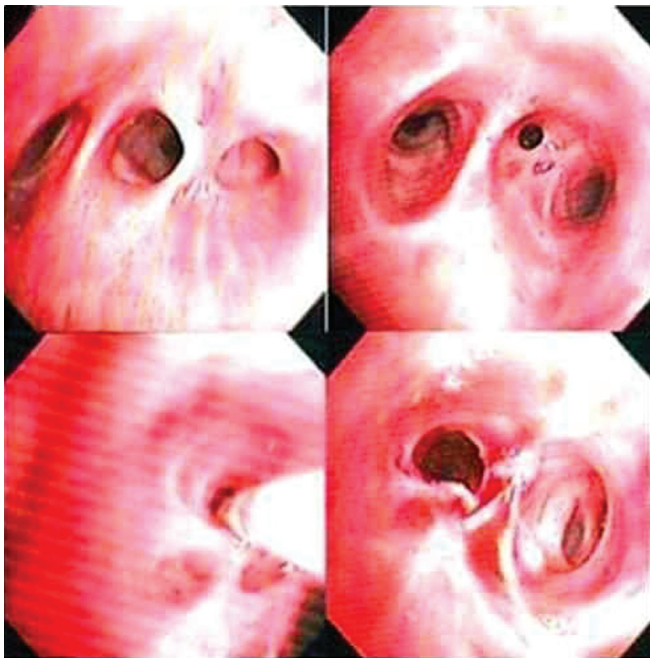
Na árvore traqueobrônquica, a manifestação mais comum em nossos pacientes foi a inflamação. Quatro pacientes (26,7%) apresentavam áreas de edema e eritema, dilatação de ductos glandulares e atrofia de mucosa; quatro (26,7%)

encontravam-se com processo inflamatório exuberante da mucosa brônquica, áreas de ulceração difusa e lesões elevadas descritas como “pedra de calçamento”. Observou-se estenose brônquica em três casos (20%), que foram tratados com dilatação mecânica com sondas metálicas tipo olivas (Figuras 1–3). Uma paciente realizou dilatação brônquica complementar com cateter-balão de um subsegmento brônquico do lobo inferior direito.

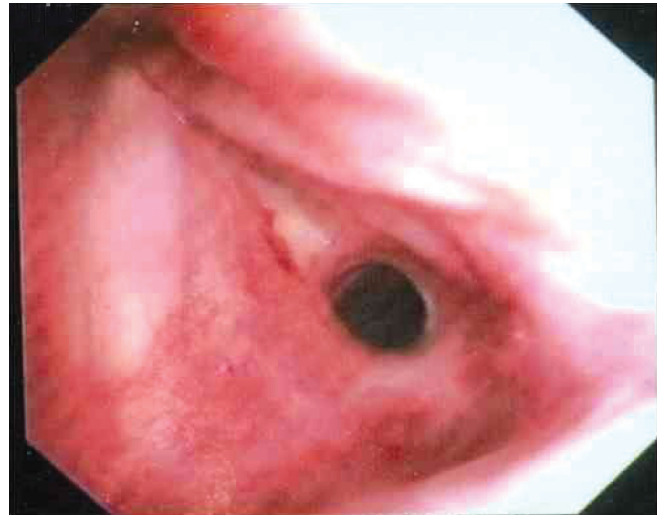
**Tabela 1**

Frequência e características das lesões de via aérea

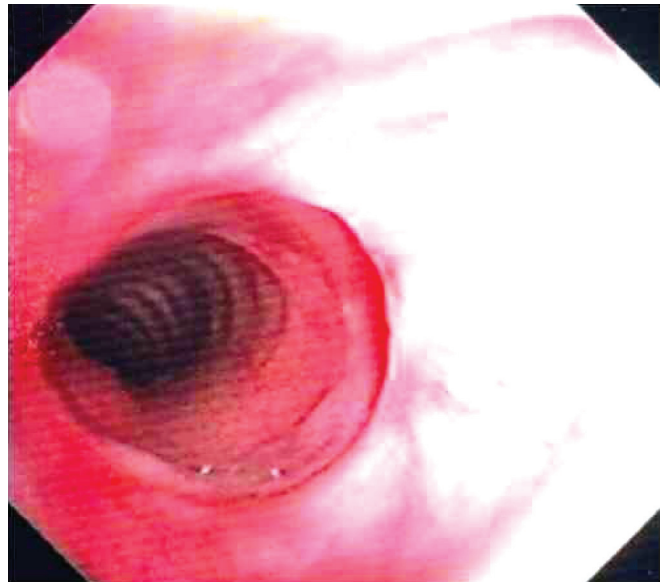
| Localização da lesão    | Característica da lesão (n = 15) | Frequência (%) |
|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| Cavidades nasais        | Normal                           | n = 5 (33,3)   |
|                         | Destruição nasal/necrose         | n = 5 (33,3)   |
|                         | Inflamação                       | n = 4 (26,7)   |
|                         | Estenose                         | n = 1 (6,7)    |
| Laringe                 | Normal                           | n = 6 (40)     |
|                         | Estenose da subglote             | n = 6 (40)     |
|                         | Ulceração                        | n = 2 (13,3)   |
|                         | Inflamação                       | n = 1 (6,6)    |
| Árvore traqueobrônquica | Normal                           | n = 3 (20)     |
|                         | Edema e eritema da mucosa        | n = 4 (26,7)   |
|                         | Ulceração/pedra em calçamento    | n = 4 (26,7)   |
|                         | Estenose brônquica               | n = 3 (20)     |
|                         | Cavitação brônquica              | n = 1 (6,6)    |



**Figura 1**  
Estenose brônquica dilatada com cateter-balão com abertura do pertuito, permitindo bom fluxo aéreo.



**Figura 2**  
Estenose subglótica.



**Figura 3**  
Estenose subglótica após dilatação com sonda metálica.

## DISCUSSÃO

O comprometimento da mucosa respiratória pode ocorrer em toda a extensão das vias aéreas superiores e inferiores em 15%–55% dos pacientes com GW.<sup>4-7</sup> Em aproximadamente 25% dos casos de GW o envolvimento das vias aéreas pode ser a única manifestação da doença.<sup>11</sup>

Pacientes jovens, com idade inferior a 30 anos, são mais propensos a apresentar manifestações nas vias aéreas.<sup>12</sup> A idade média dos nossos pacientes foi de  $34 \pm 11,5$  anos. Essas manifestações também são mais observadas em mulheres,<sup>6,13</sup> concordando com nossa casuística, na qual 73,3% dos pacientes eram do gênero feminino.

A endoscopia respiratória auxilia no diagnóstico e no acompanhamento dessas alterações, possibilitando também, por meio da broncoscopia terapêutica, o restabelecimento da patência funcional das vias aéreas.<sup>14</sup>

As cavidades nasais merecem especial atenção, pois estão frequentemente comprometidas nos pacientes com GW. Em nosso grupo, 10 pacientes apresentavam algum tipo de lesão nasal (66,7% dos casos).

Fauci *et al.*<sup>15</sup> encontraram anormalidades endobrônquicas em 12 (15%) de 80 pacientes com GW e doença pulmonar. Cordier *et al.*<sup>7</sup> encontraram anormalidades endobrônquicas ou hemorragia em 41 (55%) de 74 pacientes com GW.

A estenose subglótica foi a manifestação mais encontrada em nossa casuística ( $n = 6$ ; 40%), o que é compatível com a literatura.<sup>14,16,17</sup> A estenose cicatricial fibrótica encontrada na GW não responde à terapia imunossupressora,<sup>18</sup> e o tratamento endoscópico é uma boa alternativa. Outras causas de estenose subglótica devem ser afastadas, como pós-intubação, pós-infecciosa e outras doenças sistêmicas, como Crohn, sarcoidose e Behçet.<sup>19,20</sup> Nosso estudo encontrou inflamação das vias aéreas inferiores em quatro casos (26,7%), ulceração e mucosa em “pedras de calçamento” na árvore traqueobrônquica em outros quatro (26,7%) e estenose brônquica em mais três casos (20%).

Injeção intralesional de corticosteroides, dilatação por balão, dilatação por sondas metálicas, laser, endoprótese, traqueostomia, ressecção cirúrgica e reanastomose são opções no tratamento das estenoses.<sup>8,16,18,21–27</sup> Na série de Gluth *et al.*,<sup>5</sup> dos 27 pacientes com GW e estenose subglótica, 11 (40,7%) sofreram traqueostomia e 13 (48,1%) necessitaram de múltiplos procedimentos cirúrgicos. O diagnóstico endoscópico das estenoses laringotraqueobrônquicas permite, em alguns casos, tratamento minimamente invasivo como alternativa para o tratamento cirúrgico. Em nossa casuística, todas as estenoses foram tratadas endoscopicamente: uma estenose subglótica com dilatação mecânica por sondas metálicas e injeção de corticosteroide intralesional, com resolução completa da estenose; duas estenoses subglóticas complexas com tratamento endoscópico com dilatação mecânica por sondas metálicas e colocação de endopróteses; e três estenoses brônquicas dilatadas com sondas metálicas do tipo olivas, das quais uma

necessitou de dilatação complementar com cateter-balão por ser subsegmentar.

Não houve complicações relacionadas com o procedimento de dilatação. Todos os pacientes ficaram em observação na recuperação anestésica, e foram dispensados após duas horas.

A principal limitação do estudo é que todos os pacientes incluídos apresentavam indicação de avaliação endoscópica, principalmente por dispneia progressiva ou persistente. A ausência de pacientes com GW sem sintomas respiratórios nos impede de explorar os resultados para todos os pacientes com GW.

A GW pode acarretar alterações em qualquer segmento das vias aéreas do paciente, incluindo inflamação, ulceração, pseudomembranas, traqueobroncomalácia, destruição de cartilagens, massas endobrônquicas e estenoses laringotraqueobrônquicas. A endoscopia respiratória permite o diagnóstico e o tratamento de diversas manifestações de modo minimamente invasivo, evitando procedimentos cirúrgicos.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Wegener F. 50 years of Wegener's granulomatosis. *Immun Infekt* 1990; 18(1):11–9.
2. See CQ, Jaffe HA, Schraufnagel DE. Dyspnea and hemoptysis develop in a young man with prostatitis. *Chest* 2005; 128(5):3625–8.
3. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 1992; 116(6):488–98.
4. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB *et al.* Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1):522–6.
5. Gluth MB, Shinnors PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2003; 113(8):1304–7.
6. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 2003; 30(5):1017–21.
7. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97(4):906–12.
8. McDonald TJ, Neel HB 3rd, DeRemee RA. Wegener's granulomatosis of the subglottis and the upper portion of the trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91(6 Pt 1):588–92.
9. McCallister JW, Bowling M, Chin R, Conforti J, Haponik E. Bronchoscopy in the Diagnosis of Wegener Granulomatosis. *Clin Pulm Med* 2007; 14(3):179–82.
10. Summers RM, Aggarwal NR, Sneller MC, Cowan MJ, Wood BJ, Langford CA *et al.* CT virtual bronchoscopy of the central airways in patients with Wegener's granulomatosis. *Chest* 2002; 121(1):242–50.

11. Lee AS, Finkielman JD, Peikert T, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL *et al.* Agreement of anti-neutrophil cytoplasmic antibody measurements obtained from serum and plasma. *Clin Exp Immunol* 2006; 146(1):15–20.
12. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Travis WD, Kammerer W *et al.* The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102(12 Pt 1):1341–5.
13. Alaani A, Hogg RP, Drake Lee AB. Wegener's granulomatosis and subglottic stenosis: management of the airway. *J Laryngol Otol* 2004; 118(10):786–90.
14. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4):755–75, vi.
15. 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(1):76–85.
16. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, Hoffman GS, Kammerer WA, Talar-Williams C *et al.* Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(10):1754–60.
17. Screaton NJ, Sivasothy P, Flower CD, Lockwood CM. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol* 1998; 53(11):809–15.
18. Strange C, Halstead L, Baumann M, Sahn SA. Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis: development during cyclophosphamide treatment with response to carbon dioxide laser therapy. *Thorax* 1990; 45(4):300–1.
19. Prince JS, Duhamel DR, Levin DL, Harrell JH, Friedman PJ. Nonneoplastic lesions of the tracheobronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radiographics* 2002; 22 Spec No:S215–30.
20. Hervier B, Pagnoux C, Renaudin K, Masseau A, Pottier P, Planchon B *et al.* Endobronchial stenosis in Wegener's granulomatosis. *La Revue de médecine interne/fondée* 2006; 27(6):453–7.
21. Shapshay SM, Valdez TA. Bronchoscopic management of benign stenosis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(4):749–68.
22. Watters K, Russell J. Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis and the nitinol stent. *Laryngoscope* 2003; 113(12):2222–4.
23. 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(5):961–6.
24. Eliachar I, Chan J, Akst L. New approaches to the management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2:SII149–51.
25. Sheski FD, Mathur PN. Long-term results of fiberoptic bronchoscopic balloon dilation in the management of benign tracheobronchial stenosis. *Chest* 1998; 114(3):796–800.
26. Utzig MJ, Warzelhan J, Wertz H, Berwanger I, Hasse J. Role of thoracic surgery and interventional bronchoscopy in Wegener's granulomatosis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(6):1948–52.
27. Stappaerts I, Van Laer C, Deschepper K, Van de Heyning P, Vermeire P. Endoscopic management of severe subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19(4):315–7.