

¹Servicio de Clínica Médica,
²Servicio de Neumonología,
Hospital Británico de Buenos
Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener
conflictos de intereses.

Recibido el 18 de junio de 2013,
aceptado el 7 de enero de 2014.

Correspondencia a:
Pablo Young

Hospital Británico. Perdriel 74
(1280) Buenos Aires, Argentina.
Tel 5411 43096400
Fax 5411 43043393
pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Estenosis subglótica y granulomatosis con poliangeítis (Wegener) en dos casos

MARÍA MASSA¹, NICHOLAS C. EMERY¹, MARTÍN BOSIO²,
BÁRBARA C. FINN¹, JULIO E. BRUETMAN¹, PABLO YOUNG¹

Subglottic tracheal stenosis in Wegener disease. Report of two cases

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) or Wegener's disease is characterized by a granulomatous vasculitis of the upper and lower airways and kidney. It involves the lower respiratory tract causing subglottic tracheal stenosis, which occurs in approximately 22% of patients. We report two females aged 40 and 52 years, admitted to the hospital with a subglottic tracheal stenosis. Their symptoms and management are reviewed. The first patient responded to rituximab. The second patient required a tracheostomy.

(Rev Med Chile 2014; 142: 382-385)

Key words: Microscopic polyangiitis; Vasculitis; Wegener granulomatosis.

La enfermedad de Wegener o granulomatosis con poliangeítis (GPA), como se la denomina actualmente, se caracteriza por vasculitis granulomatosa de vías aéreas superiores, inferiores y riñón¹⁻⁵. Compromete el tracto respiratorio inferior produciendo estenosis traqueal sub-glótica (ESG) que se presenta en promedio en 22% de los pacientes⁶⁻⁹. Presentamos dos casos de pacientes internados en el Hospital Británico desde el año 1995 hasta el 2012 con ESG asociada a GPA, y una revisión de literatura.

Caso clínico 1

Mujer de 40 años de edad, con antecedentes de tabaquismo suspendido, enfermedad celiaca, hipotiroidismo luego de tratamiento con iodo radioactivo por enfermedad de Graves.

En julio de 2007 se realizó diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA (GPA), en contexto de compromiso de vías aéreas superiores (VAS), masa palpable supraclavicular derecha y en la pared abdominal a nivel del hipogastrio¹⁰. Los hallazgos de laboratorio incluyen un valor de eritrosedimentación (VSG) mayor a 120 mm, ANCA

c positivos, el enzimoimmunoensayo (ELISA) reveló especificidad para el antígeno proteinasa 3 (PR3), sin microhematuria o insuficiencia renal. Presentó masa pulmonar apical izquierda con necrosis central sin cavitación. Se tomó biopsia de masa supraclavicular cuya anatomía patológica informó inflamación granulomatosa necrotizante. En base a lo expuesto previamente se realizó el diagnóstico de GPA temprana sistémica del EU-VAS (Registro Europeo de vasculitis) o localizada dado la ausencia de compromiso renal. Recibió tratamiento con ciclofosfamida y prednisolona con mejoría de la clínica.

Presentó recaídas con síntomas respiratorios y nódulos pulmonares, pero con curva flujo volumen (CFV) normal, estando bajo tratamiento inmunosupresor durante los años 2008, 2009 y 2010. Se interpretó como enfermedad refractaria y se rotó el tratamiento a micofenolato 3 g/día que es con lo que está en la actualidad.

A inicios de mayo de 2011 comenzó con disnea de esfuerzo, estridor inspiratorio, sibilancias y expectoración hemoptoica. Presentó analítica normal que incluyó VSG y ANCA. Se realizó CFV que mostró aplanamiento de los flujos inspiratorio y espiratorio, descripto como curva cajón (Figura 1).

La tomografía computarizada (TAC) de laringe y tráquea mostró ESG con indemnidad de los anillos traqueales. La fibrobroncoscopia mostró indemnidad de cuerdas vocales y a nivel subglótico mucosa friable con múltiples granulomas y signos de actividad local con una luz de 7 mm.

A pesar de encontrarse con altas dosis de inmunosupresores, presentó una intercurencia con una ESG, siendo dificultoso diferenciar, si se trataba de una nueva recaída o la cicatrización de una lesión preexistente. Ante la duda se instauró tratamiento con tres pulsos de solumedrol de un gramo e inició plasmáferesis con el objetivo de remover complejos antígeno-anticuerpo. En la analítica tuvo recuento de CD20 normales por lo cual se administraron 4 dosis de rituximab a dosis de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas con excelente tolerancia. Se realizó broncoscopia rígida terapéutica (con dilatación y electrocauterio). Normalizó la clínica y la espirometría y se encuentra asintomática a dos años del evento.

Caso clínico 2

Mujer de 52 años edad, no fumadora, con antecedentes de GPA diagnosticada en 1995. Al diagnóstico presentó compromiso de VAS, pulmón (cuya biopsia de masa pulmonar por videotoroscopia mostró inflamación granulomatosa necrotizante), y micro-hematuria asociado a astenia, pérdida de peso y fiebre, por lo que se diagnosticó GPA generalizada. Al diagnóstico la VSG fue de 113 mm, el ANCA c positivos (no se realizó PR3) y la CFV normal. Recibió tratamiento con esteroides y ciclofosfamida con remisión completa de los síntomas, analítica e imágenes. Se realizó mantenimiento con ciclofosfamida.

A lo largo de la evolución, presentó múltiples recaídas que respondieron a terapéutica específica. Las recaídas siempre fueron en VAS, con otitis, sinusitis y epistaxis recurrentes. Presentó perforación del tabique nasal y mielosupresión por ciclofosfamida, por lo cual se rotó el tratamiento a micofenolato en dosis de tres gramos día.

Al año del diagnóstico comenzó con disnea y estridor laríngeo. Se realizó EFR que evidenció curva cajón y TAC de tráquea y laringe que mostró una ESG. Requiere tratamiento con radiofrecuencia y dilatación. Durante los años 2003, 2005, 2006 se efectuaron dilataciones, llegando a realizar tra-

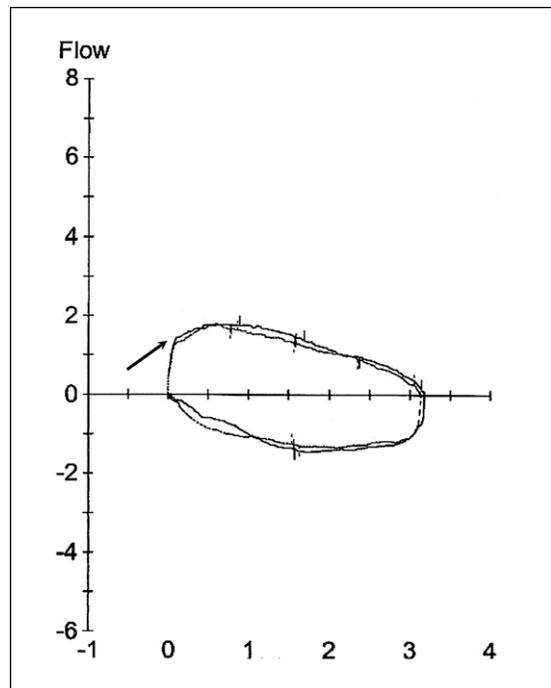


Figura 1. Curva flujo volumen. El flujo inspiratorio y espiratorio está proporcionalmente disminuido y no está influido por los gradientes de presión transmural. Corresponde a una obstrucción fija (flecha).

queostomía en el 2008. Falleció en el año 2009 en contexto de una neumonía nosocomial.

Discusión

La GPA es una vasculitis que afecta principalmente pequeños vasos. Se caracteriza por la producción de granulomas necrotizantes y vasculitis necrotizante. Tiene una amplia gama de presentaciones que van desde una enfermedad limitada a los senos paranasales hasta una enfermedad multisistémica con falla orgánica potencialmente fatal²⁻⁴.

Recientemente se ha descrito la asociación de PR3 a HLA-DP y de mieloperoxidasa (MPO) a HLA-DQ lo que avala que la GPA y la poliangiitis microscópica son síndromes autoinmunes distintos¹¹.

El 92% de los pacientes con GPA tienen compromiso de la vía aérea y esta puede comprometerse en toda su extensión^{12,13}. En la vía aérea baja,

se han descrito, entre otros, nódulos y masas, pólipos y pseudo-pólipos, formación de membranas, estenosis traqueo-bronquial, necrosis de la vía aérea, traqueo-malacia, fistula traqueo-esofágica y ESG, siendo esta última la manifestación más común⁵.

La ESG aparece entre 8 y 50% de los pacientes, dependiendo de las series, con una media de 22%⁶⁻⁹. Esta complicación es más frecuente en mujeres y en promedio por debajo de los 35 años. Se define como una estrechez de la luz traqueal a nivel del cartílago cricoides y/o los primeros anillos traqueales. Puede presentarse al debut de la enfermedad o en estadios más avanzados, ser asintomática (hasta 75% de los pacientes), o tener síntomas mínimos hasta la disnea súbita y estridor, lo que depende del grado de compromiso de la luz, así como también, de si existe o no compromiso de las cuerdas vocales. Se hace clínicamente manifiesta cuando se compromete más de 80% de la luz traqueal y los síntomas más frecuentes son tos, disnea, y cambios en la voz y entre los menos comunes estridor, sibilancia y hemoptisis⁶⁻⁹. La ESG puede ser simple (localizada) o compleja (múltiples estrechamientos) y a su vez fija o reversible.

La ESG puede producirse durante la fase activa de la enfermedad secundaria a la inflamación o más frecuentemente como producto de la fibrosis cicatrizal (proceso de curación de la inflamación) meses a años luego de la remisión, con una media de 60 meses^{2, 6-9, 13}. Cuando la ESG es causada por fibrosis cicatrizal, se desarrolla de manera independiente de otras manifestaciones y de la actividad de la enfermedad. Generalmente durante la fase activa se produce afectación de la mucosa traqueobronquial, en esta etapa la mucosa se encuentra eritematosa, edematosa y friable, pudiendo encontrarse lesiones ulcerosas. Las lesiones son en su mayoría circunferenciales⁴. El sistema mucociliar se altera y las secreciones traqueobronquiales quedan atrapadas resultando en infecciones secundarias recurrentes que producen posteriormente cicatrización y estenosis progresiva⁵.

Es importante su sospecha, ya que los primeros síntomas pueden ser mínimos o pasar inadvertidos. Hasta en 25% de los casos de GPA el compromiso de la vía aérea es la única manifestación de la enfermedad y en estos casos es de utilidad el hallazgo de granulomas en la biopsia y la presencia de un ANCA positivo, aunque esto último sólo se

observa en 20% de los pacientes⁹. En una serie de 189 pacientes con GPA se documentó ESG en 43 (23%) de ellos, esta complicación con frecuencia se desarrolló en ausencia de otros signos de actividad, y en ocasiones es la manifestación inicial de la enfermedad¹⁴. Hay que tener en cuenta los diagnósticos diferenciales: estenosis postinfecciosa, postraumática, el compromiso extrínseco, policondritis recidivante, amiloidosis, Crohn, sarcoidosis, Behçet, urticaria vasculitis hipocomplementemica y la ESG idiopática, entre otros⁶.

La CFV es útil para determinar el compromiso de la vía aérea, pero posee baja sensibilidad con alta especificidad, así como para determinar la severidad y evaluar respuesta terapéutica. En la ESG se observa aplanamiento de las curvas inspiratorias y espiratorias conformando la curva cajón característica como se ve en los pacientes presentados. Los estudios por imágenes tanto TAC como resonancia magnética nuclear son útiles para evaluar de manera más precisa el estrechamiento de la luz⁷. Es de utilidad también, la broncoscopia virtual por TAC, lo que crea imágenes en tridimensión⁵.

La broncoscopia es una herramienta muy útil, ya que permite estudiar, diagnosticar y eventualmente tratar las alteraciones de la vía aérea. Esta permite observar directamente la lesión, evaluar extensión, nivel de compromiso de la luz y afectación de cuerdas vocales. A su vez, permite tomar biopsia para realizar diagnóstico y tratamiento endoscópico⁸⁻¹⁰.

El manejo va a depender de si la ESG ocurre y progresa de manera independiente con la actividad de la enfermedad, o si es parte de ella y es en el primer caso donde el tratamiento local está indicado por sobre el tratamiento convencional o sistémico, y cuando es parte de la actividad de la enfermedad ambos tratamientos son utilizados^{6-9, 14-17}. El 25% responde a tratamiento inmunodepresor. Sin embargo, 75% requerirá también tratamiento local. La ESG subclínica se identifica en el EFR, y se confirma con posterior broncoscopia, es importante el seguimiento para una potencial intervención.

Dentro del tratamiento sistémico se encuentran los esteroides u otros agentes inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, etc.). Existen algunos reportes de casos que apoyan la utilización de rituximab en este contexto, como en nuestro primer paciente^{18, 19}. Algunos autores proponen dejar al paciente con corticoides inhalados, tipo

fluticasona en dosis de 440 a 880 µg dos veces cuando la dosis de corticoides sistémicos se disminuye por debajo de 30 mg^{6-9,14-16}.

Dentro de la terapéutica local (cuando el paciente está sintomático) se pueden utilizar corticoides tópicos o intra-lesionales, desbridamiento de la vía aérea (con láser, electrocauterio, etc.), dilataciones locales con balón o bujías, *stent* y, ocasionalmente resección local con anastomosis termino-terminal. Según las series en 50% de casos se debe repetir el procedimiento⁵. La elección del tipo y tiempo del procedimiento depende de la experiencia del equipo tratante y sólo debe ser hecha en centros de referencia. Las diferentes terapéuticas disponibles hacen que la realización de traqueostomía se demore o no sea necesaria, a pesar de que en algunas series hasta 40% de los pacientes la requieren por progresión irreversible de la estenosis¹⁴⁻¹⁷.

Referencias

1. Young P. Granulomatosis con poliangeítis. *Medicina (B Aires)* 2014; en prensa.
2. Langford CA. Update on the treatment of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14: 164-76.
3. Erickson VR, Hwang PH. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15: 170-6.
4. Thompson LD. Wegener granulomatosis. *Ear Nose Throat J* 2013; 92: 18-22.
5. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis (Review). *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 755-75.
6. Alan DS, Seth R, Sindwani R, Woods EA, Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: S16-21.
7. Zycinska K, Wardyn K, Zielonka TM, et al. Subglottic and tracheal stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 221-4.
8. Martínez Del Pero M, Rasmussen N, Chaudhry A, Jani P, Jayne D. Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 345-54.
9. Rodrigues AJ, Jacomelli M, Baldow RX, Barbas CV, Figueiredo VR. Laryngeal and tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 231-5.
10. Young P, Finn BC, Ceballos ME, Iturraspe M, Forrester M. Masas múltiples como presentación de enfermedad de Wegener. *Nefrología* 2009; 29: 376-9.
11. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-23.
12. García-Valladares I, Espinoza LR. Subglottic stenosis is a form of limited Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2268.
13. Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, Schindler JS. Clinical manifestations and treatment of idiopathic and Wegener granulomatosis-associated subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 76-81.
14. Schokkenbroek AA, Franssen CFM, Dikkers FG. Dilatation tracheoscopy for laryngeal and tracheal stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 549-55.
15. 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: 1754-60.
16. Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008; 17: 832-6.
17. Wolter NE, Ooi EH, Witterick IJ. Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2010; 120: 2452-5.
18. Malm IJ, Mener DJ, Kim J, Seo P, Kim YJ. Otolaryngological Progression of Granulomatosis with Polyangiitis after Systemic Treatment with Rituximab. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149: 603-7.
19. Martínez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol* 2009; 34: 328-35.