

# Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente. Caso clínico

## *Subglottic stenosis as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis in a teenager. Case report*

Dra. Giselle Cuestas<sup>a</sup>, Dra. Verónica Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Flavia Doormann<sup>a</sup>, Dra. Alejandra Pringe<sup>b</sup>, Dr. Patricio Bellia Munzón<sup>a</sup>, Dr. Gastón Bellia Munzón<sup>c</sup>, Dr. Carlos Ortega<sup>d</sup> y Dr. Rubén Álvarez<sup>e</sup>

### RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante de origen autoinmune que afecta, principalmente, a la vía aérea superior e inferior y los riñones. Es muy rara en los niños y adolescentes. Cuando se inicia a edad temprana, se asocia, con frecuencia, a estenosis subglótica.

La estenosis subglótica es una manifestación potencialmente fatal de la granulomatosis de Wegener. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha porque puede desarrollarse en ausencia de otros signos de actividad y, en ocasiones, es la manifestación inicial de la enfermedad. Se confirma mediante la visualización endoscópica de la lesión. El tratamiento es complejo; requiere, a menudo, de repetidas intervenciones, debido a reestenosis.

Presentamos a una paciente de 13 años de edad con estenosis subglótica secundaria a granulomatosis de Wegener. Describimos las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de esta rara causa de dificultad respiratoria en la población pediátrica.

**Palabras clave:** *laringostenosis subglótica, granulomatosis de Wegener, pediatría.*

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a necrotizing granulomatous vasculitis of autoimmune origin that primarily affects the upper and lower airways and kidneys. It is very rare in children and adolescents. When started at a young age it is often associated with subglottic stenosis.

Subglottic stenosis is a potentially fatal manifestation of Wegener's granulomatosis. Its diagnosis requires a high index of suspicion since it might develop in the absence of other signs of activity. Occasionally, subglottic stenosis may present as the initial manifestation of the disease. Diagnosis is confirmed by endoscopic visualization of the lesion. The treatment is complex, and it often requires repeated interventions due to restenosis. We present a 13-year-old patient with subglottic stenosis secondary to Wegener's granulomatosis. We describe the clinical manifestations, diagnosis and treatment of this rare cause of respiratory distress in the pediatric population.

**Key words:** *subglottic laryngostenosis, Wegener granulomatosis, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e120>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e120-e125.

### INTRODUCCIÓN

El 90% de las estenosis subglóticas (ES) resultan de la intubación endotraqueal, pero también pueden ocurrir como resultado de enfermedades inflamatorias.<sup>1</sup>

La granulomatosis con poliangeítis (o granulomatosis de Wegener, GW) es poco frecuente en la infancia. La incidencia se estima en 0,1 cada 100 000 niños.<sup>2</sup> La ES se presenta en el 8%-23% de los pacientes con GW, principalmente, en menores de 20 años y en el sexo femenino.<sup>2-5</sup> Puede manifestarse en el debut o en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>6</sup> Los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo, el estridor, la tos y los cambios en la voz. Hasta en el 25% de los casos, el compromiso de la vía aérea es la única manifestación de la enfermedad, por lo que es de utilidad el hallazgo de granulomas en la biopsia y la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) para arribar al diagnóstico.<sup>5,6</sup>

El tratamiento de la ES en pacientes con GW es complejo. El 25% responde al tratamiento sistémico inmunodepresor; el resto requiere intervención local y son de elección los procedimientos endoscópicos en el manejo de esta enfermedad.

- Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Reumatología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital "Santa Lucía", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas, [giselle\\_cuestas@yahoo.com.ar](mailto:giselle_cuestas@yahoo.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016

Aceptado: 30-11-2016

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 13 años de edad, sin antecedentes patológicos, que presenta estridor bifásico y disnea de esfuerzo de 5 meses de evolución y ojo rojo unilateral (inflamación y dolor ocular derecho). El resto del examen físico es normal. La paciente no presenta antecedentes de intubación ni de instrumentación de la vía aérea. En otra institución, recibió tratamiento médico por broncoespasmos y por conjuntivitis infecciosa, sin respuesta.

La paciente es evaluada por Oftalmología, quien diagnostica epiescleritis anterior aguda, y por Pediatría. Las pruebas de función pulmonar informan una disminución significativa de los flujos y una curva flujo/volumen con patrón en cajón. La tomografía computada evidencia un estrechamiento de la luz subglótica sin compromiso del parénquima pulmonar (Figura 1).

Con los estudios efectuados, consulta a los Servicios de Reumatología y Endoscopia Respiratoria del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

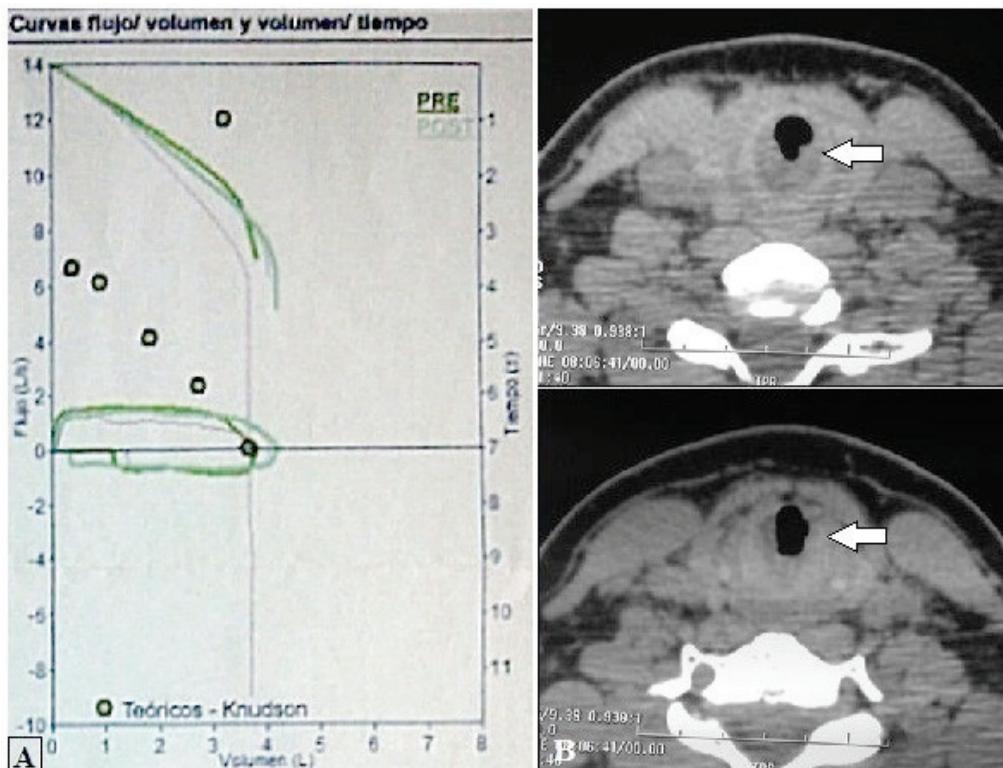
Se realizan estudios de laboratorio, y se destaca la presencia del subtipo c de ANCA (c-ANCA) positivo. La función renal es normal.

Se realiza una evaluación endoscópica de la vía aérea con anestesia local (con fibra óptica flexible) y se observa la indemnidad de las estructuras supraglóticas y el movimiento de las cuerdas vocales conservado. Con anestesia general (con instrumental rígido), se evalúan las características de la lesión: grado, tipo, localización y extensión de la estenosis. Se evidencia ES grado 3 de la clasificación de Cotton-Myer<sup>1</sup> (compromiso de la luz mayor del 70%), sin extensión a la tráquea, blanda y friable ante la palpación (Figura 2).

Se efectúa una resección de la lesión con instrumental frío bajo control endoscópico; se logra permeabilizar la vía aérea y se envían muestras a Anatomía Patológica. La anatomía patológica informa la presencia de vasculitis leucocitoclástica e inflamación granulomatosa.

Por los hallazgos clínicos y serológicos y la anatomía patológica, se confirma el diagnóstico de GW.

FIGURA 1. A. Prueba de función pulmonar. Curva flujo/volumen con patrón en cajón. B. Tomografía computada, corte axial. Estenosis laríngea con engrosamiento de partes blandas circunferencial que afecta, fundamentalmente, la región subglótica (flecha)



Se inicia un tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona (1 g/dosis endovenoso, en 3 días alternos) y meprednisona oral (1 mg/k/día), y se indican gotas oftálmicas con esteroides. La paciente evoluciona favorablemente. Se indica metrotexato (15 mg/m<sup>2</sup> por semana) y corticoides en dosis decrecientes.

Después de 4 meses de enfermedad estable, la paciente presenta estridor y disnea por recurrencia de la lesión. Se realiza una microcirugía laríngea, que consiste en la inyección intralesional submucosa de 0,8 ml de metilprednisolona a 100 mg/ml (80 mg), seguida por la dilatación con tubo endotraqueal hasta el número 5,5 (diámetro externo de 7 mm) y la aplicación local de mitomicina-C (2 mg/ml).

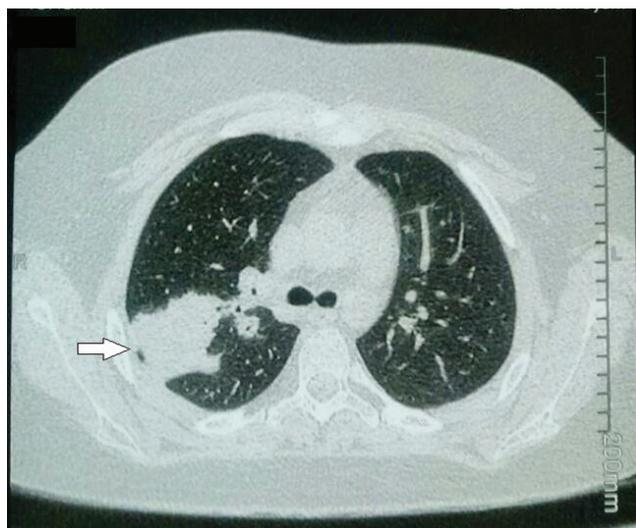
Dada la gravedad del compromiso laríngeo, se indica metilprednisolona (1 g/dosis endovenoso, 3 dosis), meprednisona oral (1 mg/k/día) y ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup>/dosis en pulso mensual). A pesar del tratamiento inmunosupresor, desarrolla, a los dos meses, un cuadro de tos crónica y se detecta compromiso pulmonar con presencia de granuloma en el lóbulo superior derecho (Figura 3), por lo que se indica asociar rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 15 días, mes 0 y mes 6).

A los 6 meses del tratamiento endoscópico, la paciente se encuentra asintomática, sin recidiva de la lesión laríngea. No presenta compromiso ocular ni mayor extensión de la GW. Continúa en seguimiento por los servicios de Endoscopia y Reumatología.

FIGURA 2. Endoscopia. A. Se visualiza estenosis de la vía aérea por debajo de las cuerdas vocales. B. Imagen endoscópica ampliada de la estenosis subglótica



FIGURA 3. Tomografía computada de tórax, corte axial. Compromiso pulmonar (flecha)



## DISCUSIÓN

La GW es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre, con formación de granulomas necrotizantes.<sup>7</sup> Se asocia con frecuencia a los ANCA, especialmente el subtipo c (c-ANCA), útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento.<sup>3</sup> Es más común en la raza caucásica.<sup>2,3</sup> Generalmente, se manifiesta entre la quinta y la sexta década con igual frecuencia en ambos sexos.<sup>3,8</sup> En los niños, la edad media de inicio de los síntomas es de 12 años, y la proporción varón/mujer es de 1:1 a 1:4.<sup>2,8</sup>

Existen dos formas clínicas de GW: localizada o generalizada.<sup>9</sup> Si bien puede afectar a cualquier órgano, compromete, habitualmente, los senos paranasales, el parénquima pulmonar y los riñones. La lesión característica del compromiso laringotraqueal es la ES.<sup>3,5</sup> La prevalencia de ES y de deformidad nasal es mayor en los niños.<sup>8,9</sup> Los pacientes con ES y GW tienden a padecer mayor compromiso sinusal y menor compromiso renal y pulmonar.<sup>3,9</sup> Nuestra paciente presentó ES y compromiso ocular y, posteriormente, compromiso pulmonar.

A lo largo del proceso de la enfermedad, la incidencia de manifestaciones oftálmicas alcanza del 20% al 50% de los casos.<sup>7</sup> Pueden ser secundarias a la presencia de sinusitis crónica y manifestarse como pseudotumor orbitario o celulitis orbitaria, o ser secundarias a la vasculitis, que incluye conjuntivitis, escleritis y queratitis ulcerativa periférica.<sup>10</sup> La escleritis, en general, es la primera manifestación ocular de GW al momento del comienzo de la enfermedad; se caracteriza por ojo rojo, dolor ocular y disminución de la visión.<sup>11</sup> La forma necrotizante es un hallazgo infrecuente pero grave.<sup>11</sup>

La ES es una causa poco frecuente de una presentación clínica muy común (disnea de esfuerzo, ruidos respiratorios y reducción de flujo espiratorio máximo).<sup>12</sup> La dificultad en el diagnóstico aumenta en situaciones en las que la estenosis se produce de forma insidiosa, como en la GW. El retraso y el error diagnóstico ocurren con frecuencia, lo que puede evitarse en gran medida mediante un índice apropiado de sospecha clínica y un examen de la función pulmonar, sobre todo, si el paciente no responde a la terapia inicial de asma.<sup>12</sup>

Las pruebas de función pulmonar son anormales en el 60% de los pacientes con ES, y se observa en la curva flujo/volumen un aplanamiento de la curva en inspiración y en espiración que conforma la curva cajón característica, presente en nuestra paciente.<sup>3</sup>

La endoscopia de la vía aérea es la mejor herramienta para el diagnóstico. Permite observar directamente la lesión, evaluar el grado de obstrucción de la luz, las características (edema o fibrosis), la extensión y el compromiso glótico. A su vez, permite obtener la biopsia de la lesión y, eventualmente, reestablecer la permeabilidad de la vía aérea.

Los estudios por imágenes, como la tomografía computada, son útiles para evaluar de manera precisa el estrechamiento de la vía aérea.

En general, las biopsias de las lesiones subglóticas no son sensibles para la detección de GW.<sup>3</sup> Solo del 5% al 15% de las biopsias de la subglotis realizadas en pacientes con ANCA positivo y ES resultan en cambios consistentes con GW. Por el contrario, las biopsias nasales son sensibles en el 82%.<sup>3</sup> La histopatología se caracteriza por la presencia de vasculitis, granulomas necrotizantes y células gigantes.<sup>3</sup>

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la granulomatosis con poliangeítis en pediatría\*

1. Histopatología (inflamación granulomatosa)
2. Compromiso de la vía aérea superior (inflamación sinusal, perforación septal o deformidad nasal en silla de montar, descarga nasal, epistaxis, costras)
3. Compromiso laringotraqueobronquial (estenosis subglótica, traqueal o bronquial)
4. Compromiso pulmonar (por radiografía o tomografía)
5. ANCA positivo
6. Compromiso renal (proteinuria, hematuria, glomerulonefritis necrotizante paucimune)

\* Criterios de EULAR/PRINTO/PRES (*European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society*). Tienen que estar presentes 3 de los 6 criterios.<sup>13</sup>

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

El diagnóstico de estenosis debe complementarse con la medición del c-ANCA.<sup>4</sup> En presencia de enfermedad activa, el c-ANCA tiene sensibilidad del 90%-95% y especificidad del 90%.<sup>5</sup> La sensibilidad disminuye hasta el 65% o menos en la enfermedad inactiva o en la fase inicial, y puede hacerse positivo con posterioridad.<sup>3,10</sup> El subtipo p de ANCA (p-ANCA) puede estar presente en el 20%.<sup>5</sup>

Se debe evaluar la función renal y determinar el compromiso pulmonar.

En la *Tabla 1*, se mencionan los criterios para el diagnóstico de GW en la infancia.<sup>13</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial de ES, se deben considerar otras causas, tales como estenosis posintubación, estenosis posinfecciosa, compromiso extrínseco, y otras enfermedades sistémicas (sarcoidosis, enfermedad de Crohn, Behcet).<sup>6</sup>

El abordaje de la ES por GW requiere un equipo multidisciplinario, que incluye pediatras, otorrinolaringólogos y reumatólogos.<sup>9</sup>

El manejo va a depender de si la ES ocurre y progresa de manera independiente a la actividad de la enfermedad o si es parte de ella. En el primer caso, el tratamiento local está indicado por sobre el sistémico, y cuando es parte de la enfermedad, ambos tratamientos son utilizados.<sup>6</sup> La participación de la vía aérea sería más resistente a la terapia sistémica, por lo que la intervención endoscópica debe ser considerada el tratamiento de elección en la ES sintomática.<sup>9</sup>

El tratamiento sistémico consiste en la combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida, y, más recientemente, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) para inducir la remisión, seguido por una fase de mantenimiento con dosis más bajas de corticoesteroides combinados con azatioprina u otro agente modificador de la enfermedad durante varios años.<sup>2</sup> La terapia convencional inmunosupresora produce la remisión en el 90% de los pacientes.<sup>2</sup> Sin embargo, las recaídas son comunes y las complicaciones relacionadas con la terapia son de preocupación significativa.

Dentro de la terapia local, se incluye dilatación endoscópica, escisión endoscópica de la lesión (con láser o instrumental frío), inyección intralesional de corticoides, aplicación de mitomicina-c (por su actividad antifibroblástica) y colocación de prótesis endoluminales.<sup>4-6,14,15</sup> A menudo, requiere repetidas intervenciones por la alta tasa de recurrencia.<sup>6</sup> Si los procedimientos endoscópicos no son satisfactorios, debe evaluarse

la cirugía abierta (resección local o laringoplastia con injerto de cartílago), la cual debe diferirse hasta que el paciente esté en fase quiescente de la enfermedad y sin medicación inmunosupresora.<sup>3</sup> Aproximadamente, la mitad de los pacientes con compromiso laríngeo requieren traqueotomía en algún momento de la evolución.<sup>3,6</sup>

La ES de etiología desconocida debe incluir la evaluación de GW, incluso cuando sea la única manifestación de esta enfermedad o el c-ANCA sea negativo.<sup>4</sup> El diagnóstico debe ser realizado lo más rápido posible para evitar el daño irreversible de un órgano o, incluso, la muerte. La estrategia terapéutica debe ser individualizada. ■

## REFERENCIAS

- Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, Cocciaglia A, et al. Estenosis subglótica postintubación en niños. Diagnóstico, tratamiento y prevención de las estenosis moderadas y severas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64(5):339-44.
- Bohm M, González Fernández MI, Ozen S, Pistorio A, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:18.
- Olavarría C, Muñoz D. Estenosis subglótica secundaria a granulomatosis de Wegener. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2009;69(2):137-44.
- Pajor A, Kwiatkowska S, Kroczy ska-Bednarek J, Piotrowski W. Acute laryngeal dyspnea as first presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83(3):216-9.
- Rodrigues A, Jacomelli M, Baldow R, Valente Barbas C, et al. Laryngeal and tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):231-5.
- Massa M, Emery N, Bosio M, Finn B, et al. Estenosis subglótica y granulomatosis con poliangeítis (Wegener) en dos casos. *Rev Med Chile* 2014;142(3):382-5.
- López-González R, Martínez-González O, Luquero Ibañez M, Valdazo de Diego JP. Ojo rojo como manifestación primaria de vasculitis sistémica. *Reumatol Clin* 2014;10(3):193-4.
- Kosalka J, Bazan-Socha S, Ignacak M, Zugaj A, et al. Clinical manifestation of pediatric granulomatosis with polyangiitis - the experience of two regions in Poland. *Folia Med Cracov* 2014;54(1):5-12.
- Fowler NM, Beach JM, Krakovitz P, Spalding SJ. Airway manifestations in childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(3):434-40.
- García C, Voorduin S, Pedroza-Seres M. Diagnóstico de granulomatosis de Wegener en pacientes con enfermedades oculares inflamatorias. *Gac Méd Méx* 2006;142(6):477-82.
- Muñoz SA, Garmendia C, Bustuoaabá V, Dodds E. Escleritis necrotizante asociada a poliangeítis con granulomatosis (Granulomatosis de Wegener): descripción de 3 casos. *Rev Argent Reumatol* 2014;25(4):44-7.
- Nunn AC, Nouraei SA, George PJ, Sandhu GS, et al. Not always asthma: clinical and legal consequences of delayed diagnosis of laryngotracheal stenosis. *Case Rep Otolaryngol* 2014;2014:325048.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakaloglu A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener

- granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806.
14. Arebro J, Henriksson G, Macchiarini P, Juto JE. New treatment of subglottic stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Acta Otolaryngol* 2012;132(9):995-1001.
  15. Wolter NE, Ooi EH, Witterick IJ. Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2010;120(12):2452-5.