Granuloma de Linha Média: Revisão de 17 Casos

Midline Granuloma: Review of 17 Cases

Marcus M. Lessa, Médico Residente da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Elder Y. Goto, Médico Residente da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Richard L. Voegels, Médico Assistente Doutor da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Henry U. Koishi, Médico Pós Graduando da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Luiz U. Sennes, Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.
Ossamu Butugan, Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.
Aroldo Miniti, Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

Trabalho realizado na Divisão de Clínica de Otorrinolaringologica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Trabalho apresentado no 34º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia realizado de 18 a 22 de novembro de 1998, em Porto Alegre /RS.
Endereço para correspondência: Departamento de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP - Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 6º andar – sala 6021 – CEP 05403-000 - São Paulo /SP – Telefone: (11) 3069-6288 – Fax: (11) 3079-0299.
Artigo recebido em 8 de novembro de 2000. Artigo aceito em 20 de novembro de 2000.

Resumo

Granuloma de linha média é uma síndrome bastante rara, associada a uma constante e progressiva ulceração do parte central da face, nariz e seios paranasais. O diagnóstico é difícil, devido ao quadro clínico inespecífico e muitas vezes são necessárias várias biópsias para se estabelecer o diagnóstico correto. Apresentamos uma revisão dos casos atendidos e tratados no Hospital das Clínicas da FMUSP, nos últimos vinte anos. Foram revisados os prontuários de 17 pacientes, nos últimos 20 anos, com diagnóstico sindrômico de granuloma de linha média, onde foram analisados: o tipo histológico, sexo, idade, quadro clínico, tratamento e evolução destes pacientes. Encontramos 3 pacientes com granulomatose de Wegener, 4 com reticulose polimórfica, 3 com linfoma não Hodgkin e 7 com granuloma de linha média idiopático. A idade média foi de 39 anos, com 14 pacientes do sexo masculino (82%). As queixas principais foram obstrução nasal, infecção local, deformidade facial e sangramentos. O tratamento variou de acordo com o tipo histológico, desde cirurgia a tratamento radio e quimioterápico. Quanto à evolução, 3 pacientes foram a óbito, 4 apresentaram recidiva da doença, 5 permanecem sem recidiva e em 5 perdeu-se o acompanhamento. O granuloma de linha média é uma doença extremamente agressiva, de difícil diagnóstico e prognóstico ruim. A suspeita clínica inicial é importante para instituição de terapêutica específica contribuindo para melhor evolução possível destes pacientes.

Unitermos: granuloma de linha média, granulomatose de Wegener, reticulose polimórfica, linfoma não Hodgkin, granuloma de linha média idiopático.

Summary

Midline granuloma is a very rare syndrome, associated with a constant and progressive ulceration of the centrofacial tissues and paranasal sinuses. The diagnosis is difficult due to inespecific clinical aspects and sometimes is necessary several biopsies to confirm the exact diagnosis. Analyse 17 patients diagnosticated and treated in the HC FMUSP in the last twenty years. The charts of 17 patients with syndromic diagnosis of midline granuloma were reviewed and we analysed the hystologic type, sex, age, clinical aspects, treatment and follow up of these patients.

We found 3 patients with Wegener's granulomatosis, 4 with polymorphic reticulosis, 3 with non Hogdkin lymphoma and 7 with idiopathic midline granuloma. The mean age was 39 years and 82% were male. The principal clinical aspects were nasal obstruction, local infection, facial deformity and bleeding. Treatment includes surgery and/or radio or chemotherapy depending on the hystologic type. During follow up, 3 patients died, 4 had recurrence of the disease, 5 did not recurrence, and in 5 patients we lost the follow up. Midline granuloma is an extremaly agressive disease, with difficult diagnosis and bad prognosis. The initial clinical suspect is important to start a specific treatment improving the survival of these patients.

Uniterms: midline granuloma, Wegener's granulomatosis, polymorphic reticulosis, non Hodgkin lymphoma, idiopathic midline granuloma.

Introdução

O termo granuloma de linha média foi originalmente usado para descrever uma síndrome clínica bastante rara, associada a uma constante e progressiva ulceração e erosão da parte central da face, nariz, seios paranasais, palato e estruturas profundas. O processo pode ser muito mutilante, com acometimento de partes moles, osso, cartilagem, e estruturas contíguas como a órbita, a laringe e a traquéia. O diagnóstico é difícil, pois o quadro clínico é inespecífico e os métodos de imagem como a radiografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética não mostram lesões específicas[1]. As afecções implicadas na gênese da síndrome foram por algum tempo divididas em quatro quadros histológicos: granulomatose de Wegener, reticulose polimórfica, linfoma não Hodgkin e granuloma de linha média idiopático. Atualmente, acredita-se que fazem parte desta síndrome somente a granulomatose de Wegener e o linfoma não Hodgkin, uma vez que a reticulose polimórfica seria um estágio inicial do linfoma e os casos de granuloma de linha média idiopático na verdade seriam casos nos quais o diagnóstico não pôde ser realizado adequadamente. O diagnóstico é confirmado através de biópsia, porém sua análise é prejudicada pela presença de vários tipos celulares e pela grande quantidade de tecido necrótico, o que muitas vezes leva a necessidade de várias biópsias para se conseguir fazer o diagnóstico correto e oferecer o tratamento adequado[1,2]. Técnicas recentes de imunohistoquímica vieram contribuir bastante para a confirmação do tipo histológico.

O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão de 17 casos atendidos e tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo nos últimos 20 anos.

Metodologia e Resultados

Foram levantados os prontuários de 17 pacientes internados no Hospital das Clínicas da FMUSP nos últimos 20 anos, com diagnóstico sindrômico de granuloma de linha média, onde buscou-se analisar dados epidemiológicos, quadro clínico e tratamento oferecidos a estes pacientes (Tabela 1).

Quanto ao tipo histológico, foram encontrados 3 pacientes com granulomatose de Wegener (17,6%), 4 pacientes com reticulose polimórfica (23,5%), 3 pacientes com linfoma não Hodgkin (17,6%) e 7 pacientes com granuloma de linha média idiopático (41,5%).

A idade destes pacientes variou de 11 a 68 anos com uma média de 39 anos (desvio padrão de 14,3) (Tabela 2). Quanto ao sexo, foi verificado que 14 eram homens (82%) e 3 eram mulheres (18%).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 1 a 9 meses, com média de 3,75 meses (desvio padrão de 1,9). Os principais sintomas clínicos encontrados foram: obstrução nasal em 12 pacientes (70%), infecção local em 10 pacientes (58%), deformidade facial em 8 pacientes (47%), emagrecimento em 8 pacientes (47%), sangramentos em 7 pacientes (41%), algia facial em 7 pacientes (41%) e outros sintomas em 10 pacientes (58%).

A respeito da localização da lesão, foi verificado que muitos pacientes apresentavam mais de uma lesão, sendo que em 9 pacientes (52%) a lesão localizava-se em fossa nasal, 9 em palato (58%), 7 em septo nasal (41%), 6 em seio maxilar (35%), 4 em rinofaringe (23%) e 2 em etmóide (11%).

Em relação ao tratamento, os pacientes com granulomatose de Wegener foram tratados com imunossupressores associado a corticosteróides (2 pacientes) e um foi tratado somente com corticosteróide. Os pacientes com reticulose polimórfica foram tratados com radioterapia (3 pacientes) e radioterapia associado a quimioterapia (1 paciente). Os pacientes com linfoma foram tratados com quimioterapia (2 pacientes) e com quimioterapia associado a radioterapia em 1 paciente. Nos pacientes com granuloma idiopático, 5 foram tratados com radioterapia, 1 com quimioterapia e 1 com cirurgia associada a radioterapia.

Durante o seguimento dos pacientes, foram constatados 3 óbitos (um paciente com reticulose polimórfica, um com granuloma idiopático e um com Wegener), 4 pacientes apresentaram recidiva (um com Wegener, um com linfoma e 2 com granuloma idiopático), 5 pacientes não apresentaram recidivas até o momento (2 com linfoma, um com reticulose, um com Wegener e um idiopático) e 5 pacientes (2 com reticulose e 3 com granuloma idiopático) ficaram sem seguimento (Tabela 3).

Paciente	Idade	Sexo	Sintomas principais	Tipo histológico	Tratamento	Evolução
JBS	36	M	Sangramento, deformidade facial, algia facial, infecção, emagrecimento	GLM	QT	Óbito
AHH	22	F	Obstrução nasal, infecção, lesão palato, emagrecimento	GLM	RT	Recidiva
MS	40	F	Infecção, emagrecimento	Reticulose	RT + QT	Sem recidiva
JOAO	35	M	Obstrução nasal, algia facial	GLM	RT	Sem seguimento
IAS	27	F	Obstrução nasal, deformidade facial, infecção	GLM	RT	Sem seguimento
JFS	52	M	Obstrução nasal, algia facial, infecção, otalgia	GLM	RT	Sem seguimento
TO	68	M	Sangramento, infecção, emagrecimento, disfagia	Wegener	corticóide	Sem recidiva
JAZ	46	M	Obstrução nasal, deformidade facial	GLM	Cirurgia + RT	Recidiva
MM	57	M	Obstrução nasal, deformidade facial, emagrecimento,	GLM	RT	Sem seguimento
JBRS	11	M	Obstrução nasal, sangramento, deformidade facial	Reticulose	RT	Sem seguimento
JBO	50	M	Deformidade facial, infecção	Wegener	Ciclofosfamida e corticóide	Recidiva
JJC	25	M	Obstrução nasal, infecção	Reticulose	RT	Óbito
JFS	39	M	Obstrução nasal, sangramento, deformidade facial, algia facial, infecção, emagrecimento	Linfoma	QT	Recidiva
MSR	31	M	Obstrução nasal, sangramento, algia facial, infecção	Reticulose	RT	Sem seguimento
JGL	45	M	Obstrução nasal, defromidade facial, algia facial, infecção, emagrecimento	Linfoma	QT	Sem recidiva
JP	51	M	Sangramento, algia facial, dor cervical e lombar	Wegener	Ciclofasfamida e corticóide	Óbito
JS	29	M	Obstrução nasal, infecção, emagrecimento.	Linfoma	QT e RT	Sem recidiva

Tabela 1. Quadro clínico, tipo histológico, tratamento e evolução dos pacientes com diagnóstico de Granuloma de Linha Média. GLM = granuloma de linha média; RT = radioterapia; QT = quimioterapia.

Discussão

No presente estudo verificamos que a distribuição por quadro histológico mostrou uma predominância de granuloma idiopático (41,5%), seguido de reticulose polimórfica (23,5%) e de granulomatose de Wegener e linfoma não Hodgkin (17,6%). Provavelmente esta distribuição deveu-se à dificuldade dos métodos diagnósticos empregados na época. Com relação à faixa etária e ao sexo, encontrou-se uma distribuição semelhante ao descrito em literatura (idade média de 39 anos e predomínio masculino de 82%)[3]. Quanto ao quadro clínico, os nossos resultados também foram compatíveis com a literatura, com predomínio de sintomas nasais como obstrução nasal (70%), deformidades faciais (47%), sinais infecciosos (58%) e sangramentos (41%)[1,3].

A granulomatose de Wegener pode atingir qualquer faixa etária, com predomínio dos 30 aos 40 anos e acometendo principalmente o sexo masculino (3 homens para 2 mulheres)[2]. A etiologia é desconhecida, porém supõe-se que seja auto-imune. Classicamente apresenta-se como uma tríade incluindo granuloma necrotizante de trato aéreo superior e pulmão, glomerulonefrite focal e vasculite

FAIXA ETÁRIA	PACIENTES
11-20 anos	1
21-30 anos	4
31-40 anos	5
41-50 anos	3
51-60 anos	3
61-70 anos	1

Tabela 2. Faixa etária dos pacientes com granuloma de linha média.

SEGUIMENTO	PACIENTES
Óbitos	3
Recidivas	4
Sem recidiva	5
Sem seguimento	5

Tabela 3. Seguimento dos pacientes com granuloma de linha média.

	Granulomatose de Wegener	Reticulose polimórfica	Linfoma não Hodgkin	Granuloma idiopático
Pacientes	3	4	3	7
Idade média	56,4 anos	26,7 anos	37,6 anos	39,3 anos
Sexo (proporção)	3 homens	3 homens : 1 mulher	3 homens	5 homens : 2 mulheres
Tempo médio de diagnóstico Tratamento	4 meses imunossupressão/corticóide (2); corticóide (1)	5 meses RDT (3); RDT e QT (1).	3 meses QT (2); RDT e QT (1)	3,3 meses RDT (5); QT (1); cirurgia e RDT (1)
Evolução	óbito (1); recidiva (1); sem recidiva (1).	óbito (1); sem recidiva (1); sem seguimento (2);	recidiva (1); sem recidiva (2).	óbito (1); recidiva (2); sem recidiva (1); sem seguimento (3).

Tabela 4. Comparação entre os tipos histológicos encontrados.

disseminada. Os sintomas principais em cabeça e pescoço incluem sinusite, úlcera mucosa, perfuração septal, epistaxe e obstrução nasal. Otite média com efusão e perda auditiva neurossensorial têm sido descritos (não encontrados no nosso estudo) e, na laringe, as lesões ulceradas podem levar a estenose subglótica. A pesquisa do ANCA é útil no diagnóstico[2]. O tratamento pode ser realizado com imunosupressores (ciclofosfamidas e azatioprina) associado a corticosteróides[4]. No nosso estudo, a idade média dos pacientes foi de 56,4 anos, e todos eram do sexo masculino. Os sintomas principais encontrados foram sangramento nasal e infecção (66%), além de deformidade facial, algia facial e emagrecimento (33%). O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 4 meses. Dois pacientes foram tratados com imunossupressores associado com corticosteróides (um evoluindo para óbito e outro com recidiva em 36 meses) e um apenas com corticosteróides (sem recidiva até o momento).

A reticulose polimórfica, atualmente considerada um estágio inicial de linfoma de células T, ocorre primariamente em tecidos extranodais como pulmão, pele, sistema nervoso central e rins[1]. Ocorre em qualquer faixa etária, com pico entre os 40 e 50 anos de idade e apresenta proporção de 1,7 homens para cada mulher, mas quando há envolvimento de cabeça e pescoço, a proporção torna-se de 3,5 homens para cada mulher[3]. Os sintomas principais são obstrução nasal, epistaxe, edema facial e sintomas constitucionais. As lesões típicas são ulcerações no trato respiratório alto, geralmente confinados no nariz e seios paranasais[5]. O tratamento baseia-se na radioterapia quando a lesão é localizada e no uso de imunossupressores e corticóides nas lesões disseminadas[4]. Neste estudo, encontramos idade média de 26,7 anos e uma proporção de três homens para uma mulher. Os sintomas principais foram obstrução nasal e infecção (75%), sangramento (50%), algia e deformidade facial e emagrecimento (25%), sendo que entre o início do quadro e o diagnóstico houve um intervalo médio de 5 meses. Quanto ao tratamento, 3 receberam radioterapia (um evoluindo para óbito e 2 ficaram sem seguimento) e um recebeu radioterapia e quimioterapia (sem recidiva até o momento).

O linfoma não Hodgkin (linfoma nasal) acomete principalmente a faixa etária dos 50 aos 60 anos, com predomínio de 2,5 homens para 1 mulher[6]. Alguns autores acreditam estar relacionado com o vírus Epstein Barr[6, 7]. Normalmente está localizado no nariz e seios paranasais e mais raramente na nasofaringe. Os sintomas típicos são principalmente obstrução nasal e epistaxe. Sintomas sistêmicos como febre, calafrios, sudorese noturna e emagrecimento podem ser encontrados mas não são

típicos. Os achados clínicos incluem necrose com destruição local de cartilagem, osso e partes moles do centro da face[6]. O tratamento pode ser feito com radioterapia, porém com pouco sucesso ou com quimioterapia. Verificamos que a idade média dos pacientes com linfoma foi de 37,6 anos, e todos do sexo masculino. Os sintomas mais freqüentes foram obstrução nasal, infecção e emagrecimento (100%), seguidos de algia e deformidade facial (66%) e sangramento (33%). O tempo decorrido até o diagnóstico foi, em média, de 3 meses. Dois pacientes receberam quimioterapia (um sem recidiva até o momento e um com recidiva em 36 meses), e um recebeu quimioterapia mais radioterapia (sem recidiva até o momento).

Quanto ao granuloma de linha média idiopático, por algum tempo acreditou-se ser de etiologia desconhecida e os principais sintomas clínicos incluiriam pansinusite, erosão do nariz, septo nasal, palato duro, seios paranasais e tecidos moles faciais[8]. Observamos que a idade média destes pacientes foi de 39,3 anos com predomínio de 5 homens para 2 mulheres. Quanto aos sintomas, os principais foram obstrução nasal (85%), deformidade facial e infecção (71%), algia facial e emagrecimento (42%) e sangramentos (28%), sendo que até o diagnóstico, levou-se uma média de 3,3 meses. Cinco pacientes receberam radioterapia (um com recidiva em 3 meses, um sem recidiva e 3 ficaram sem seguimento), um recebeu quimioterapia (evoluindo para óbito) e um recebeu cirurgia e radioterapia (recidiva em 4 meses). Nestes pacientes, uma vez que nos casos mais antigos o tipo histológico era difícil de ser determinado e simplesmente classificados como granuloma de linha média idiopático, acreditamos ter havido uma falha diagnóstica.

Conclusão

O granuloma de linha média é uma doença extremamente agressiva e de diagnóstico muitas vezes difícil, fazendo com que seja feito tardiamente. Nosso trabalho vem confirmar os dados acima, mostrando a importância da suspeita clínica inicial e do diagnóstico precoce, visando instituir uma terapia específica e contribuindo para melhor evolução possível destes pacientes.

Referências Bibliográficas

1. GRANGE, C.; CABANE, J.; DUBOIS, A. et al. – Centrofacial malignant granulomas. Clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature. Medicine, 1992; 71(4): 179-196.
2. ROTHACHER, U. M.; RUMP, J. A.; HERBST, E. W. et al. –[Differerential aspects of lethal midline granulomas]. Immun Infekt, 1994; 22(4):158-160.
3. SAMUELSON, T.; BAILEY, B. J. – Degenerative and idiophatic disease. In Bailey, Byron J. Head and Neck Surgery - Otolaryngology, second edition, Philadelphia, J.B. Lippincott Company editors, 1998, pp. 179-191.
4. Fireside conference 19 - Wegener's granulomatosis and lethal midline granuloma. Rhinol Suppl., 14p: 269-273, 1992.
5. HATTA, C.; ISHIDA, M.; MATSUMOTO, T. et al. – [Cases of lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) at our department in a recent 10-year period]. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 1993; 96(6):879-885.
6. HARTIG, G.; MONTONE, K.; WASIK, M. et al. – Nasal T-cell lymfoma and the lethal midline granuloma syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg, 1996; 114(4): 653-656.
7. LEE, P. Y.; FREEMAN, N. J.; KHORSAND, J. et al. – Angiocentric T-cell lymfoma presenting as lethal midline granuloma. Int J Dermatol, 1997; 36(6):419-427.
8. HAYNES, B. F. – Granulomatose de Wegener e granuloma de linha média - In Wyngaarden, JB; Smith, LH. - Cecil - Tratado de Medicina Interna. 18 edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1990, pg: 1774-1776.
9. COSTA, E. G.; CHUNG, S.; SOUSA, R. M. A. et al. – Granuloma de linha média: apresentação de um caso e revisão de literatura. Rev Bras Otorrinolaringol, 1994; 60: 313-315.

O século XXI será, sem dúvida, a era da comunicação e o ouvido é essencial na comunicação humana. No Brasil estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas apresentem algum tipo de perda auditiva, sendo 350.000 pessoas com surdez profunda. Além do tratamento dos processos infecciosos e suas complicações, será de extrema importância a reabilitação dos processos que levam à surdez.

Este Tratado de 498 páginas, amplamente ilustrado, estuda a anatomia, embriologia, fisiologia, semiologia e as doenças do aparelho auditivo e vestibular. Pela primeira vez no Brasil temos um tratado especializado em otologia, mostrando a abordagem do diagnóstico e da terapêutica em nosso meio.

R$ 110,00

Indicado para o prêmio "Jaboti" de Literatura Médica

Informações na Fundação Otorrinolaringologia
Tel.: (0xx11) 3068-9855