



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Faculdade de Ciências da Saúde

# **Manifestações nasossinusais de doenças sistémicas**

**Catarina da Silveira Fernandez Rodrigues**

Dissertação para obtenção de Grau Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Rosa Roque Farinha

**Covilhã, maio de 2016**

*Para a minha bisavó, Maria Alvarez  
que ao longo de gerações nos guiou com a sua sabedoria.*

## Agradecimentos

Na hora de agradecer a todos quantos contribuíram para que a conclusão desta etapa fosse possível evoco parte de um poema que se reveste de grande significado: ‘Nenhum homem é uma ilha, completo em si próprio; cada ser humano é uma parte do continente, uma parte de um todo...’. Somos o resultado da interação com os outros, da partilha contínua de experiências e conhecimento, nenhuma realização individual é fruto de um ato solitário.

Em primeiro lugar agradeço à Professora Doutora Rosa Roque Farinha por aceitar sem hesitação a orientação da presente dissertação. Pela disponibilidade e atenção que me dispensou nos momentos cruciais.

A todos os amigos, cujos nomes se encontram indelevelmente impressos em cada página deste trabalho, pela partilha de alegrias e tristezas.

À minha família, pela confiança inabalável que depositou em mim desde o início. Em especial aos meus pais e à minha irmã, que em todos os momentos desta árdua e gratificante jornada se mantiveram do meu lado e não me deixaram esmorecer nos momentos mais difíceis.

## Resumo

As doenças sistêmicas definem-se pela capacidade de envolver o organismo como um todo constituindo um grupo heterogéneo. Com padrão variável consoante a etiologia, são múltiplas as que se podem manifestar ao nível do aparelho otorrinolaringológico e, mais concretamente, nas cavidades nasais e seios perinasais através de sinais e sintomas diversificados. Apesar dos recentes avanços científicos verificados nas áreas diagnóstica e terapêutica, doenças sistêmicas com repercussões nasossinusais permanecem ainda pouco investigadas. As manifestações nasossinusais são invariavelmente inespecíficas e comuns na prática clínica sobrepondo-se a processos benignos habituais das vias respiratórias superiores. Neste contexto, o reconhecimento precoce, através de diagnóstico diferencial adequado, e instituição precoce de tratamento são fundamentais dado que podem constituir a primeira apresentação de doença sistémica subjacente. Pela diversidade de formas de apresentação sob as quais podem surgir, bem como potencial progressão severa, a colaboração interdisciplinar reveste-se da maior importância na prevenção de complicações e recidivas.

A presente dissertação, apoiada em revisão bibliográfica específica, tem como objectivo colocar o enfoque em manifestações nasossinusais no sentido de contribuir para um melhor conhecimento e organização das etiologias inerentes. Pretende clarificar linhas orientadoras de diagnóstico e tratamento pré-existentes tornando-as simultaneamente mais precisas através da integração de novos dados auxiliares da prática clínica. Propõe, por fim, um esquema simplificado de abordagem da doença nasossinusal a aplicar sempre que a mesma suscite dúvidas diagnósticas.

## Palavras-chave

Nariz, cavidade nasal, seios paranasais, manifestações e doenças sistêmicas.

## Abstract

Systemic diseases are defined by the involvement of different parts of, or even the whole body. Furthermore, they comprise a heterogeneous group of disorders, meaning that each of these diseases manifests in a very specific and unexpected way. Nose and paranasal sinuses frequently occur in association with many systemic diseases presenting through multiple signs and symptoms. Despite the fact that several scientific advances have been recently made concerning diagnostic and therapeutic methods, sinonasal manifestations of systemic diseases continue to be overlooked. Symptoms are usually non-specific and common in the clinical practice, overlapping benign diseases of the upper airways and resulting in great diagnostic challenges. Therefore, early recognition through differential diagnosis and appropriate diagnostic procedures, is crucial in order to prevent major complications. Since sinonasal manifestations may be the first presentation of underlying illness, their knowledge in clinical practice is of the utmost importance and should, in all circumstances, involve a multidisciplinary approach.

This dissertation, supported by specific bibliographic review, has as a main goal to put emphasis on sinonasal manifestations in order to contribute to a better understanding and organization of the inherent etiologies. It aims to clarify guidelines for diagnosis and pre-existing treatment by making them more accurate through the integration of new data. Finally, it proposes a simplified approach to the sinonasal disease to be applied whenever diagnostic doubts arise.

## Keywords

Nose, nasal cavity, paranasal sinuses, manifestations and systemic diseases.

# Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo .....	iv
Abstract .....	v
Índice .....	vi
Lista de Figuras .....	viii
Lista de Tabelas .....	ix
Lista de Acrónimos .....	x
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos .....	2
<b>2. Metodologia .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Manifestações nasossinusais de doenças do tecido conjuntivo.....</b>	<b>4</b>
3.1. Granulomatose com Poliangeíte .....	4
3.2. Sarcoidose .....	6
3.3. Granulomatose eosinofílica com poliangeíte .....	8
3.4. Lúpus Eritematoso Sistémico .....	9
3.5. Síndrome de Sjögren .....	11
3.6. Esclerose Sistémica .....	12
3.7. Poliarterite Nodosa .....	13
3.8. Doença de Behçet .....	13
3.9. Policondrite Recidivante .....	14
3.10. Síndrome Antifosfolípídica .....	15
3.11. Crioglobulinémia .....	16
<b>4. Manifestações nasossinusais de doenças mucociliares .....</b>	<b>18</b>
4.1. Fibrose Quística .....	18
4.2. Discinesia Ciliar Primária.....	19
<b>5. Manifestações nasossinusais de doenças infecciosas.....</b>	<b>20</b>
<b>5.1. Etiologia bacteriana .....</b>	<b>20</b>
5.1.1. Tuberculose .....	20
5.1.2. Lepra .....	21
5.1.3. Sífilis.....	22
5.1.4. Rinoscleroma .....	23
5.1.5. Actinomicose .....	24
<b>5.2. Etiologia parasitária .....</b>	<b>25</b>

5.2.1. Leishmaniose .....	25
<b>5.3. Etiologia fúngica.....</b>	<b>26</b>
<b>6. Manifestações nasossinusais de doenças dermatológicas .....</b>	<b>28</b>
6.1. Pênfigo vulgar.....	28
6.2. Penfigóide cicatricial .....	28
<b>7. Manifestações nasossinusais de doenças gastrointestinais .....</b>	<b>30</b>
7.1. Doença Inflamatória Intestinal - Doença de Crohn e Colite Ulcerosa .....	30
<b>8. Manifestações nasossinusais de doenças neoplásicas.....</b>	<b>32</b>
8.1. Linfoma nasossinusal.....	32
8.2. Leucemia linfocítica crónica .....	33
8.3. Melanoma Maligno.....	34
<b>9. Discussão .....</b>	<b>36</b>
9.1. Proposta de Abordagem .....	37
<b>10. Conclusão .....</b>	<b>39</b>
<b>11. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>40</b>

# Lista de Figuras

Figura 1. Proposta de abordagem para doença nasossinusal.....	38
---------------------------------------------------------------	----

# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Critérios diagnósticos de granulomatose com poliangéite.....	5
<b>Tabela 2.</b> Sistema de classificação e tratamento de sarcoidose nasossinusal.....	7
<b>Tabela 3.</b> Critérios diagnósticos de granulomatose eosinofílica com poliangéite.....	8
<b>Tabela 4.</b> Critérios diagnósticos de policondrite recidivante propostos por McAdam et. al....	15
<b>Tabela 5.</b> Sistema de classificação para envolvimento nasal na leishmaniose mucocutânea..	26
<b>Tabela 6.</b> Manifestações de infecções fúngicas com envolvimento multissistêmico.....	27

# Lista de Acrônimos

- ACR** - *American College of Rheumatology*
- AINE** - Anti-inflamatórios não-esteróides
- ANA** - Anticorpo Antinuclear
- ANCA** - Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos
- AJCC** - *American Joint Comitee on Cancer*
- BAAR** - Bacilos álcool-resistentes
- c-ANCA** - Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos com padrão citoplasmático
- CICCH2012** - Conferência Internacional de Consensos de Chapel Hill 2012
- CU** - Colite Ulcerosa
- DC** - Doença de Crohn
- DCP** - Discinesia Ciliar Primária
- DII** - Doença Inflamatória Intestinal
- EBV** - Vírus Epstein-Barr
- ECA** - Enzima Conversora da Angiotensina
- ES** - Esclerose Sistêmica
- FQ** - Fibrose Quística
- FR** - Fator Reumatóide
- GEPA** - Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte
- GPA** - Granulomatose com Poliangeíte
- RMN** - Ressonância Magnética Nuclear
- LES** - Lúpus Eritematoso Sistêmico
- LLC** - Leucemia Linfocítica Crônica
- LNH** - Linfoma não-Hodgkin
- Nk** - Natural killer
- p-ANCA** - Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos com padrão perinuclear
- PAN** - Poliarterite Nodosa
- PCR** - Reação em Cadeia da Polimerase
- PR** - Policondrite Recidivante
- PR3-ANCA** - Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos com afinidade pela proteinase-3
- PV** - Pênfigo Vulgar
- SAF** - Síndrome Antifosfolípida
- SS** - Síndrome de Sjögren
- SSA** - Anticorpos anti-Ro
- SSB** - Anticorpos anti-La
- TC** - Tomografia Computadorizada
- VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

# 1.Introdução

A prática clínica pressupõe, desde os seus primórdios, a perspectiva holística da doença. A par dos avanços científicos verificados assiste-se, contudo, à crescente subespecialização da Medicina com tendência a abordar problemas de forma compartimentada. As doenças sistêmicas, por oposição às restritas a regiões anatómicas específicas, caracterizam-se pela capacidade de envolver o organismo como um todo e apresentar um amplo espectro de sinais e sintomas. São múltiplas aquelas que, com maior ou menor prevalência, se associam a manifestações das cavidades nasais e seios paranasais podendo este sistema, inclusive, constituir local de acometimento primário<sup>1</sup>. Apesar dos recentes avanços científicos nos campos diagnóstico e terapêutico, as doenças sistêmicas com repercussões nasossinusais permanecem ainda pouco investigadas, particularmente no que diz respeito a mecanismos patofisiológicos<sup>2</sup>.

Os sistemas de classificação aplicáveis a doenças com envolvimento sistémico e passíveis de acometimento nasossinusal, variam amplamente consoante os critérios utilizados. Com base em estudos atuais, são descritas manifestações clinicamente relevantes, meios de diagnóstico e tratamento apropriado, das doenças cuja associação a sinais e sintomas nasossinusais foi sugerida e comprovada. Propõem-se a sua subdivisão, segundo o sistema de órgãos acometido, em seis grupos: doenças do tecido conjuntivo, doenças mucociliares, doenças infecciosas, doenças dermatológicas, doenças gastrointestinais e doenças neoplásicas. A transversalidade de processos fisiopatológicos a diferentes grupos, tal como o ainda franco desconhecimento constatado em várias áreas científicas, particularmente processos autoimunes, contribui de forma significativa para dificuldades de classificação<sup>2</sup>. Acresce que avanços científicos recentes, nomeadamente no âmbito da genética molecular, ditaram o abandono de termos desatualizados, na medida em que não refletiam processos subjacentes de forma precisa. Assim, embora em concordância com o conhecimento contemporâneo, admite-se que a nomenclatura utilizada, não se mantendo imutável, sofra novas atualizações num futuro próximo.

Os sintomas nasossinusais que condicionam a referência ou a procura de cuidados otorrinolaringológicos são invariavelmente inespecíficos e sobreponíveis a processos benignos específicos das vias respiratórias superiores<sup>3</sup>. Obstrução nasal, rinorreia, formação de crostas ou epistáxis constituem os mais comuns, sendo a prevalência com que se associam a enfermidades várias ainda pouco descrita na literatura. Podem constituir verdadeiros desafios diagnósticos dada a sua evolução frequentemente insidiosa e versátil. Por este motivo, atrasos diagnósticos são constatados com regularidade permitindo a progressão para formas severas. O diagnóstico diferencial deve ser ponderado e abrangente por forma a excluir patologias de carácter destrutivo ou associadas a complicações irreversíveis. Desta forma, a presença de antecedentes pessoais duvidosos ou evolução de sintomas não congruente com o

esperado, após a administração de tratamento adequado, deve implicar meticulosa investigação clínica. As manifestações nasossinusais podem integrar o quadro de apresentação inicial de doenças sistêmicas com evolução potencialmente severa pelo que o reconhecimento precoce permite adotar correta e precoce estratégia de abordagem, fundamental na prevenção de complicações e redução da morbidade e mortalidade.

Ressalva-se o papel das mudanças impostas pela atual estrutura socioeconómica no padrão de distribuição mundial de doenças. O crescimento exponencial da emigração e o aumento do fluxo de viagens intercontinentais constituem alguns dos fatores atribuíveis ao surgimento pontual de doenças infecciosas típicas de países em vias de desenvolvimento em localizações pouco habituais<sup>2</sup>. A anamnese é de extrema importância para o reconhecimento atempado evitando potencial progressão para formas severas que lhes são, por vezes, características. Apesar de incomuns, os clínicos devem permanecer atualizados e familiarizados com este tipo de doenças pela possibilidade de contacto com as mesmas. A imunossupressão, com etiologias várias, encontra-se implicada no aumento da suscetibilidade a patologias diversas. A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), cuja incidência se encontra estabilizada graças ao delineamento e implementação de planos preventivos eficazes, assume particular importância pela associação a diversos processos patogénicos. Destaca-se, porém, o contributo para o aumento do número de casos de doenças que se julgavam em retrocesso, como a tuberculose<sup>4</sup>.

A abordagem terapêutica da doença sistémica com repercussão nasossinusal deve, assim, decorrer de avaliação cuidadosa, contextualizada e individualizada. O acompanhamento por equipas multidisciplinares, onde se inclui o otorrinolaringologista, desde o diagnóstico até ao seguimento da administração terapêutica é essencial. As manifestações nasossinusais, numa perspectiva holística, não podem ser dissociadas de processos multissistémicos subjacentes dado que a resolução destes constitui, em muitas situações, chave terapêutica.

## 1.1. Objetivos

A presente revisão da literatura tem como objetivos:

- a) Identificar as patologias sistémicas relacionadas com doença das cavidades nasais e seios paranasais;
- b) rever sinais e sintomas nasossinusais de doenças sistémicas;
- c) esclarecer métodos diagnósticos e resultados a valorizar em contexto clínico;
- d) averiguar aspetos clínicos e diagnósticos a considerar no diagnóstico diferencial;
- e) apurar tratamentos disponíveis para doença nasossinusal conforme a etiologia;
- f) propor abordagem simplificada da doença nasossinusal.

## 2. Metodologia

Na elaboração da presente revisão da literatura foi efetuada pesquisa bibliográfica na base de dados Medline ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), sem restrições, com a expressão 'sinusal manifestations of systemic diseases'. Selecionaram-se os artigos com maior relevância para a temática a abordar, após o que se procedeu a nova pesquisa com os termos 'sinusal manifestations of...' associados, individualmente, a cada uma das doenças de caráter sistémico identificadas: 'granulomatosis with polyangiitis', 'sarcoidosis', 'churg-strauss syndrome', 'systemic lupus erythematosus', 'sjogren syndrome', 'sclerodermia', 'polyarteritis nodosa', 'behçet disease', 'relapsing polychondritis', 'antiphospholipid syndrome', 'cryoglobulinemia', 'cystic fibrosis', 'primary ciliary dyskinesia', 'tuberculosis', 'leprosy', 'syphilis', 'rhinoscleroma', 'actinomycosis', 'leishmaniasis', 'disseminated fungal infections', 'pemphigus vulgaris', 'cicatricial pemphigoid', 'inflammatory bowel disease', 'lymphoma', 'chronic lymphocytic leukemia' e 'malignant melanoma'. Foi dada preferência a artigos escritos em língua inglesa, maioritariamente datados a partir do ano 2000. Não obstante, foram considerados alguns artigos anteriores à data mencionada dado o caráter relevante dos mesmos para o tema em estudo.

A recolha da informação contemplou ainda a consulta de volumes médicos de conteúdo relacionado com as especialidades de otorrinolaringologia e medicina interna.

## 3. Manifestações nasossinusais de doenças do tecido conjuntivo

### 3.1. Granulomatose com Poliangeíte

De etiologia não esclarecida, a granulomatose com poliangeíte (GPA), anteriormente designada granulomatose de Wegener, caracteriza-se por inflamação granulomatosa necrosante e vasculite pauci-imune de vasos sanguíneos de pequeno e médio calibres<sup>5</sup>. A tríade clássica de apresentação inclui lesão inflamatória das vias respiratórias superiores, pulmões e rins embora qualquer sistema de órgãos possa ser acometido. Pode ser identificada sob duas formas: limitada ou severa. Formas limitadas de GPA não apresentam geralmente comprometimento funcional de órgãos vitais, sendo confinadas a localizações como as vias respiratórias inferiores ou superiores ou região ocular, com ou sem evidência de vasculite sistêmica associada<sup>5,6</sup>. Estima-se que surja com uma incidência anual de três casos por milhão, habitualmente em adultos entre 40-55 anos. Com preponderância em caucasianos, não apresenta preferência de género<sup>4,7</sup>.

A presença de sintomas otorrinolaringológicos, pelo envolvimento das vias respiratórias superiores, é muito frequente verificando-se o envolvimento nasossinusal em 75% dos casos e exclusivamente nasal em até 30%<sup>8</sup>. Obstrução nasal, dor referida ao dorso nasal, rinorreia mucopurulenta, epistáxis recorrente e hiposmia/anosmia constituem manifestações comuns devidas a vasculite da mucosa nasal. Inespecíficas e localizadas podem, no entanto, progredir para formas mais complexas com epífora, por obstrução granulomatosa ou compressão secundária do ducto nasolacrimal, perfuração septal ou deformação em sela. A perfuração, não se correlacionando com doença ativa, pode tornar-se evidente apenas no período de remissão após reabsorção de tecidos necrosados<sup>7</sup>. Em cerca de 50% dos casos com envolvimento nasal observa-se concomitantemente inflamação crónica dos seios paranasais, sobretudo maxilares e etmoidais, que frequentemente progride para pansinusite<sup>4</sup>. Com ou sem sintomas gerais associados, manifesta-se por corrimento nasal, dor facial, sensação de pressão e cefaleias. Mucocelo por obstrução crónica, ou extensão inflamatória orbital ou intracraniana são complicações possíveis.

O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, laboratoriais, imagiológicos e histológicos segundo critérios definidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) (tabela 1). A ocasional apresentação de GPA como doença nasossinusal limitada, para além do envolvimento frequente na forma disseminada, conferem ao otorrinolaringologista um papel determinante. Sendo que a expressão da doença se traduz em manifestações inespecíficas e transversais a outros distúrbios, estabelecer um diagnóstico diferencial adequado e abrangente é essencial<sup>9</sup>. A observação endoscópica, podendo não fornecer quaisquer

alterações relevantes, demonstra geralmente eritema da mucosa com tecido de granulação e crostas predominantemente no septo nasal e conchas inferiores<sup>7</sup>. Assim, outros exames complementares devem ser realizados para esclarecimento do diagnóstico. Serologias para anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) são específicas e suportam o diagnóstico de vasculite. Apesar da obtenção de resultados negativos não permitir a exclusão do diagnóstico, padrão citoplasmático difuso com afinidade pela proteinase-3 (c-ANCA/PR3-ANCA) é identificado na imunofluorescência em 80% dos casos<sup>4</sup>. Alterações analíticas dos parâmetros inflamatórios encontram-se frequentemente associadas. A biópsia de lesões, quando visualizáveis, deve ser realizada apesar da baixa sensibilidade. Os achados histológicos típicos incluem necrose, vasculite e inflamação granulomatosa, que raramente se observam conjuntamente<sup>7</sup>. Pelas múltiplas etiologias associadas a inflamação granulomatosa, agentes infecciosos devem ser excluídos mediante cultura.

Na tomografia computadorizada (TC), ou ressonância magnética nuclear (RMN), podem identificar-se alterações características de sinusite crônica. Espessamento nodular da mucosa por acumulação de tecido cicatricial, erosão óssea, alterações obliterativas ou neosteogênese, particularmente nos seios maxilares e etmoidais, constituem alguns dos achados comuns na fase crônica de GPA<sup>6</sup>. A diferenciação entre inflamação granulomatosa e inflamação/infeção não específica habitualmente não é possível na fase aguda<sup>9</sup>.

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos de granulomatose com poliangeíte (*American College of Rheumatology*, 1990)<sup>10</sup> - Pelo menos dois dos quatro seguintes:

<b>1. Inflamação oral ou nasal</b>	Úlceras orais, dolorosas, ou não, ou corrimento nasal sanguinolento
<b>2. Alterações na radiografia torácica</b>	Presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavidades
<b>3. Alterações do sedimento urinário</b>	Hematúria microscópica ou cilindros hemáticos detetáveis
<b>4. Inflamação granulomatosa na biópsia</b>	Inflamação granulomatosa em parede arterial, região perivascular ou extravascular de artérias ou arteríolas

Como vasculite autoimune, a administração de corticóides sistêmicos, associados a agentes imunossupressores como ciclofosfamida ou metotrexato, constituem a base terapêutica, especialmente no envolvimento nasal extenso ou doença sistêmica. As potenciais alterações estruturais explicitadas acarretam risco aumentado de infecções de repetição por agentes colonizadores da mucosa, contribuindo para reincidência de sintomas<sup>8</sup>. Tratamento adjuvante com irrigações salinas e corticóides tópicos é habitualmente necessário na desobstrução nasal e minimização da formação de crostas. A antibioterapia para erradicação de *Staphylococcus aureus* pode igualmente ser considerada tratando-se de um dos microrganismos frequentemente implicados nos casos de recidiva<sup>11</sup>.

Alterações estruturais, fragilidade tecidual e colonização crónica das cavidades nasais são fatores implicados no insucesso de procedimentos cirúrgicos que se encontram reservados a casos concretos após longos períodos de remissão<sup>12</sup>. Desta forma, o tratamento conservador é preferencial na manutenção de complicações como perfuração septal, epífora ou deformação nasal. Quaisquer decisões terapêuticas devem envolver equipa multidisciplinar para correta abordagem de manifestações multiorgânicas. Estima-se, contudo, que 15% dos casos evoluam para formas crónicas e 14% recidem em três meses após entrada em remissão<sup>7</sup>.

### 3.2. Sarcoidose

A sarcoidose, doença inflamatória sistémica crónica de etiologia desconhecida, manifesta-se pela presença histológica de granulomas não-caseosos. Qualquer sistema de órgãos pode ser acometido embora o envolvimento pulmonar e de gânglios intratorácicos seja típico. Surge habitualmente em adultos jovens, com idades compreendidas entre 20-49 anos, verificando-se ligeira preponderância no sexo feminino<sup>13</sup>. Constata-se incidência superior em afro-americanos e nórdicos podendo, inclusive, as manifestações clínicas variar consoante o grupo étnico<sup>4</sup>.

Na região da cabeça e pescoço verificam-se aproximadamente 9% dos casos de sarcoidose. O envolvimento nasossinusal encontra-se descrito em apenas 1-6% podendo, raramente, constituir forma de apresentação ou doença isolada<sup>1,13</sup>. Sintomas intranasais comuns são inespecíficos e incluem obstrução nasal, rinorreia, formação de crostas, epistáxis e anosmia. Na região nasal externa podem figurar, entre outras, em até 50% dos casos, lesões cutâneas violáceas designadas *lupus pernio*, muito sugestivas de sarcoidose<sup>13</sup>. Sinusite crónica por envolvimento dos seios paranasais costuma surgir simultaneamente.

O diagnóstico de sarcoidose, na ausência de sintomas característicos, é essencialmente de exclusão pelo amplo espectro de manifestações possíveis bem como de doenças com clínica sobreponível<sup>14</sup>. A presença de sintomas nasossinusais inespecíficos, ainda que sem antecedentes de doença sistémica, deve levar à ponderação da mesma no diagnóstico diferencial. A realização de endoscopia nasal reveste-se de particular importância podendo permitir a visualização de nódulos submucosos de coloração amarelada na região septal e conchas inferiores. Estes achados são característicos e associam-se a sinais inflamatórios da mucosa. A progressão da doença pode determinar o surgimento de pólipos, perfuração septal ou complicações mais severas como deformação em sela ou erosão do palato associada a fístula oronasal<sup>8</sup>. A biópsia de lesões demonstra histologicamente granulomas não-caseosos, característica partilhada por outras doenças granulomatosas que devem ser posteriormente excluídas.

Alterações nos parâmetros inflamatórios e aumento da enzima conversora de angiotensina (ECA) na avaliação laboratorial são indicativos de doença ativa em 85% dos casos<sup>1</sup>. A presença

de doença pulmonar em até 95% dos casos, traduzida imagiologicamente por adenopatias hilares ou fibrose, em conjugação com os restantes dados clínicos, pode sugerir fortemente o diagnóstico de sarcoidose<sup>15</sup>.

<b>Tabela 2.</b> Sistema de classificação e tratamento de sarcoidose nasossinusal (adaptado de Krespi et al, 1995) <sup>16</sup>		
<b>Estadio I - Doença limitada reversível</b> Hipertrofia das conchas nasais Edema da mucosa Obstrução nasal Sem envolvimento dos seios perinasais	<b>Estadio II - Doença moderada, potencialmente reversível</b> Formação de crostas Epistáxis Sinéquias limitadas Granulomas vestibulares <i>ou</i> Envolvimento limitado de um único seio perinasal <i>ou</i> Espessamento do mucoperiósteo, demonstrado em biópsia ou meios imagiológicos	<b>Estadio III - Doença irreversível</b> Ulceração da mucosa Sinéquias extensas Estenose Destruição de cartilagem nasal Deformação nasal em sela Fistulização cutânea <i>ou</i> Envolvimento extenso de múltiplos seios perinasais
Irrigações intranasais de soluções salinas Corticóides tópicos	Injeções intralesionais de corticóides (em adição ao esquema do estadio I)	Corticóides orais (em adição ao esquema do estadio II)

A evolução clínica de sarcoidose é variável verificando-se remissão de sintomas em cerca de metade dos casos, com ou sem tratamento<sup>15</sup>. Como na maioria dos distúrbios de origem autoimune, corticóides constituem a primeira linha de tratamento. Foi proposto um sistema de estadiamento baseado em sintomas nasossinusais relacionando-os, quanto a severidade e extensão, com a terapêutica a instituir (tabela 2). Verifica-se, no entanto, frequente tendência a refratariedade a doses elevadas de corticóides com evolução para doença severa e recidivante, associada a morbidade considerável, em cerca de 1/3 dos doentes<sup>14</sup>. Constituindo a presença simultânea de doença generalizada fator limitante, agentes imunossupressores como metotrexato devem ser ponderados em alternativa. Tratamento cirúrgico para alívio sintomático reserva-se a casos de comprometimento funcional grave.

Recentemente foi proposta nova classificação, ainda não validada, em quatro subtipos com base nas manifestações evidenciadas (hipertrófica, atrófica, destrutiva ou com alargamento nasal). Com diagnóstico diferencial próprio e implicações terapêuticas distintas poderá permitir uma abordagem mais direcionada e com menor número de recidivas<sup>14</sup>.

### 3.3. Granulomatose eosinofílica com poliangéite

Anteriormente designada síndrome de Churg-Strauss, a granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) define-se atualmente, segundo a Conferência Internacional de Consensos de Chapel Hill 2012 (CICCH2012), como inflamação granulomatosa eosinofílica com envolvimento frequente do aparelho respiratório e vasculite necrosante de vasos sanguíneos de pequeno e médio calibres, associada a asma e eosinofilia<sup>5</sup>. Trata-se de uma patologia rara e de etiologia não esclarecida cuja prevalência exata não é conhecida. Com idade média de diagnóstico aos 48 anos e sem preferência de gênero, ocorre anualmente numa incidência estimada de 1.3 a 6.8 casos por milhão<sup>17</sup>.

Caracteriza-se por três fases sequenciais<sup>15,17</sup>. Asma e rinite alérgica constituem a fase prodrômica precedendo habitualmente outros sintomas. Com início entre 20-30 anos, pode persistir e associar-se a complicações como polipose nasossinusal e rinosinusite recorrente. Manifestações como dor sobre a região nasal, rinorreia purulenta ou sanguinolenta, formação de crostas e perfuração septal ocorrem com menos frequência<sup>8,18</sup>. Eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica tecidual com envolvimento multiorgânico caracterizam a fase seguinte. Por último, as manifestações que compõem a terceira fase da doença decorrem de vasculite sistêmica com ou sem presença de sintomas gerais como febre, mialgias e perda ponderal. Ocasionalmente, asma pode estar ausente mas sintomas alérgicos são frequentes<sup>4</sup>.

Nariz, seios paranasais, pulmões e sistema nervoso constituem as localizações anatómicas predominantemente afetadas, com envolvimento nasossinusal descrito em cerca de 70% dos casos na fase prodrômica<sup>3</sup>. Manifestações clínicas relacionadas com todos estes sistemas de órgãos configuram nos critérios estabelecidos pelo ACR em 1990 (tabela 3), sendo a sua presença requerida para o diagnóstico.

**Tabela 3.** Critérios diagnósticos de granulomatose eosinofílica com poliangéite (*American College of Rheumatology, 1990*)<sup>19</sup> - Quatro ou mais dos seis seguintes:

1. História de asma
2. Eosinofilia >10%
3. Mono ou polineuropatia
4. Infiltrados pulmonares migratórios na radiografia do tórax
5. Alterações dos seios perinasais
6. Eosinofilia extravascular demonstrada por biópsia

Sem exames laboratoriais que confirmem, ou excluam, indubitavelmente GEPA, o diagnóstico baseia-se simultaneamente em evidências clínicas, serológicas, imagiológicas e histológicas. Antecedentes pessoais de asma e sintomas alérgicos com início tardio em indivíduos com manifestações sistêmicas de vasculite e eosinofilia são dados sugestivos do diagnóstico. A evolução pode, contudo, não ser linear dificultando o diagnóstico em otorrinolaringologia.

Sintomas relevantes como rinite alérgica e rinosinusite, com ou sem polipose, são inespecíficos e transversais a múltiplas patologias podendo tornar-se menos evidentes quando iniciado tratamento sintomático prévio, semelhante ao de GEPA. Acresce que sintomas de vasculite ocorrem, em média, nove anos após o diagnóstico de asma<sup>15</sup>. Assim, múltiplos fatores podem determinar atraso do diagnóstico e surgimento de complicações.

Analiticamente, eosinofilia periférica >10% constitui o achado típico encontrando-se presente em 80% dos casos na altura do diagnóstico<sup>15</sup>. Como vasculite, serologias para ANCA são positivas identificando-se padrão perinuclear (p-ANCA) em 70% dos casos. Por oposição a GPA, c-ANCA não costumam ser doseados. O valor diagnóstico é, no entanto, questionável dado que resultados negativos em ambos não excluem GEPA<sup>1</sup>. Alteração dos parâmetros inflamatórios, aumento da imunoglobulina E e positividade para fator reumatóide (FR), e anticorpos anti-nucleares (ANA), são comuns embora inespecíficos. A radiografia torácica denota, frequentemente, infiltrados bilaterais difusos sendo a identificação de nódulos e cavitações rara e sugestiva de diagnósticos alternativos. A angiografia pode igualmente estar indicada na pesquisa de sinais de vasculite bem como a eletromiografia para esclarecimento de neuropatia periférica. A realização de biópsia não é essencial observando-se muito raramente a tríade histológica clássica. O seu valor diagnóstico na região nasal não se encontra ainda definido<sup>17</sup>.

Os corticóides são indicados como primeira linha terapêutica na melhoria de sintomas e redução da contagem eosinofílica sendo as manifestações nasais habitualmente responsivas. Outros imunossuppressores, como ciclofosfamida, podem ser adicionados quando a monoterapia se revele insuficiente. A remissão verifica-se em 90% dos casos ao fim de seis semanas, com regressão de todos os sintomas à exceção da asma<sup>15,17</sup>. Contudo, o tratamento de manutenção deve ser continuado para prevenção recidivas. Atraso, ou inadequação, do tratamento pode resultar em complicações severas e potencialmente fatais.

### 3.4. Lúpus Eritematoso Sistémico

O lúpus eritematoso sistémico (LES), doença inflamatória do tecido conjuntivo, pode manifestar-se em qualquer sistema de órgãos embora mais frequentemente na pele, articulações, rins, pulmões e sistema nervoso. Resulta da ação desregulada de anticorpos contra antígenos intracelulares evoluindo de forma crónica e recidivante. Pelo amplo espectro de apresentações clínicas passíveis de abranger é, por vezes, referido como ‘camaleão’ constituindo um desafio em termos diagnósticos. Estima-se incidência anual em cinco casos por 100.000 indivíduos, superior em afro-americanos e hispânicos. Com idade média de diagnóstico entre 15-40 anos atinge, preferencialmente, o sexo feminino em idade fértil numa proporção relativa ao sexo masculino de 10:1<sup>4,8</sup>.

Sintomas nasossinusais como forma de apresentação são incomuns<sup>3</sup>. LES manifesta-se mais frequentemente na cabeça e pescoço por lesões cutâneas que podem, desta forma, envolver a região nasal. Entre outras possíveis, eritema malar surge em 30-60% dos casos<sup>4</sup>. De caráter transitório, poupa tipicamente os sulcos nasogenianos associando-se, ou não, à exposição solar. O envolvimento de mucosas pode verificar-se nas cavidades nasais e orofaringe sendo geralmente descrito conjuntamente. Por este motivo a frequência individual de manifestações nasais encontra-se provavelmente subestimada condicionando uma menor investigação das mesmas em contexto clínico<sup>20</sup>. Ulceração superficial indolor da mucosa nasal pode ser constatado configurando nos critérios diagnósticos de LES segundo o ACR. Sintomas inespecíficos como epistáxis, formação de crostas e corrimento mucopurulento de odor fétido podem acompanhar estas lesões. Sendo a sua etiologia desconhecida, isquemia, vasospasmo local, hiperviscosidade sanguínea ou deposição de imunocomplexos constituem alguns dos processos sugeridos como subjacentes. O envolvimento concomitante dos seios paranasais, com sinais de sinusite crónica, pode ser verificado em consequência das alterações estruturais induzidas e tratamentos imunossupressores que determinam o aumento da suscetibilidade a infeções bacterianas.

A avaliação de sintomas nasossinusais ocorre invariavelmente após o diagnóstico estabelecido de LES pelo que a investigação clínica não é habitualmente da responsabilidade do otorrinolaringologista. Baseando-se essencialmente no quadro clínico presente, achados laboratoriais, nomeadamente doseamento de ANA, assumem especial importância. Positivos em >95% dos casos, ANA identificam-se frequentemente a par dos primeiros sintomas<sup>15</sup>. Alterações analíticas inespecíficas congruentes com padrão inflamatório costumam estar presentes sustentando o diagnóstico.

Na observação endoscópica são visíveis sinais inflamatórios da mucosa com perfuração do septo nasal cartilaginoso em <5% dos casos. Por vezes assintomática, a perfuração pode não ser notada sem avaliação cuidadosa, particularmente na doença sistémica<sup>3,21</sup>. Por oposição a doenças granulomatosas, a biópsia não constitui procedimento indicado nestes doentes, raramente permitindo obtenção de características específicas na avaliação histológica<sup>22</sup>.

A abordagem diagnóstica e terapêutica de LES deve ser assegurada, sempre que possível, de forma multidisciplinar sendo o controlo de sintomas, prevenção de recidivas e melhoria da qualidade de vida do doente objetivos primordiais. O tratamento preconizado consiste na administração de corticoides sistémicos cuja dosagem varia em função da severidade do quadro clínico. Quando a remissão de sintomas não for obtida a associação de outros agentes imunossupressores deve ser ponderada. Tratamento de suporte para sintomas nasossinusais é habitualmente suficiente na resolução de sinais inflamatórios da mucosa e favorecimento da cicatrização sendo os procedimentos cirúrgicos reservados a casos de deformação grave com perturbação funcional<sup>3</sup>. Por último, a hidroxicloquina pode estar indicada em manifestações dermatológicas exuberantes, incluindo as localizadas na região nasal<sup>4</sup>.

### 3.5. Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren (SS), doença inflamatória crônica autoimune, relaciona-se com disfunção e destruição de glândulas exócrinas por infiltração linfocítica. Pode ocorrer como doença primária, com surgimento precoce e progressivo ou, posteriormente, associada a distúrbios autoimunes vários como artrite reumatóide, LES ou esclerodermia que dificultam a determinação da origem dos sintomas. Calcula-se a prevalência em 1-3%, amplamente variável consoante os critérios diagnósticos aplicados<sup>8</sup>. A lenta progressão do quadro clínico, de caráter inespecífico, e atraso diagnóstico de, em média, 6.5 anos contribuem para a provável subestimativa deste valor. Com idade de apresentação habitualmente entre 40-50 anos, o sexo feminino apresenta uma probabilidade nove vezes superior de desenvolvimento de SS, sobretudo após a menopausa por questões hormonais ainda pouco compreendidas<sup>4</sup>.

A presença de sinais e sintomas otorrinolaringológicos é frequente no quadro de apresentação inicial da SS. A síndrome seca constitui a manifestação cardinal caracterizando-se clinicamente por xerostomia com hipertrofia de glândulas salivares *major* e xeroftalmia. Apesar de típica, diferentes formas de apresentação podem surgir pelo acometimento de outras glândulas exócrinas e manifestações extraglandulares ocorrem em até 1/3 dos casos<sup>23</sup>. Poucos estudos descrevem o envolvimento nasossinusal na SS não sendo a sua prevalência conhecida<sup>24</sup>. Secura da mucosa nasal associada a epistáxis e formação de crostas parecem constituir sintomas comuns com evidência de atrofia na observação endoscópica em até metade dos casos. Complicações como perfuração do septo nasal verificam-se com menor frequência. A presença de sinusite crônica expressa o envolvimento dos seios paranasais como consequência de perturbação na eliminação de secreções. Hiposmia e hipogeusia podem coexistir.

O envolvimento nasossinusal, associado a sintomas inespecíficos, raramente constitui por si forma de apresentação tornando o diagnóstico pouco óbvio, particularmente na ausência de diagnóstico prévio de doença sistêmica. Xerostomia e xeroftalmia, sintomas clássicos e frequentes, são igualmente inespecíficos podendo múltiplos processos fisiopatológicos encontrar-se subjacentes. Acresce que, em formas secundárias, processos autoimunes concomitantes tornam o espectro de manifestações mais amplo dificultando a determinação da origem dos mesmos. Assim, o diagnóstico diferencial deve ser elaborado cuidadosamente por forma a excluir potenciais causas severas. Predisposição aumentada para neoplasias hematológicas, como linfoma não Hodgkin (LNH), encontra-se associada a SS. Deterioração acentuada do estado geral ou outras alterações sistêmicas devem fazer supor a progressão para quadro de malignidade<sup>3,23</sup>.

Como na maioria das doenças autoimunes, achados laboratoriais devem ser considerados em concordância com o quadro clínico presente. ANA e FR são doseados em até 90% dos casos embora, pela baixa especificidade, optando-se pela pesquisa de anticorpos anti-Ro/anti-La

(SSA/SSB)<sup>4</sup>. Após exclusão de outras etiologias, testes não invasivos como de Schirmer ou sialografia podem ser indicados. A biópsia de glândulas salivares *minor*, com exame histológico, permite a confirmação diagnóstica sendo, no entanto, desaconselhada na mucosa nasal pela inferioridade de valor diagnóstico<sup>2</sup>.

O tratamento dirige-se ao alívio sintomático com irrigações nasais salinas, lágrimas e saliva artificiais como opções adequadas para as manifestações mais proeminentes da cabeça e pescoço. Podem ser necessários anti-inflamatórios, corticóides ou imunossupressores, de forma escalonada, em casos de envolvimento extraglandular grave.

### 3.6. Esclerose Sistémica

A esclerose sistémica (ES), doença crónica autoimune do tecido conjuntivo, caracteriza-se pela síntese e deposição excessivas de fibras de colagénio com alterações estruturais da microvasculatura e constituição de tecidos. Rara, com prevalência estimada em 20 por 100.000 casos, apresenta pico de incidência entre 30-50 anos com preponderância no sexo feminino<sup>3,4</sup>.

Manifestações da cabeça e pescoço são muito comuns afetando predominantemente a pele e a cavidade oral. Alterações cutâneas iniciam-se por edema e prurido progredindo para espessamento e perda de flexibilidade. A fâcies torna-se frequentemente característica com microstomia e alterações da mímica facial por desaparecimento de rugas. Posteriormente, sobrevém atrofia e alterações dispersas da pigmentação, como padrão ‘sal e pimenta’ pelo intercalar de hipo e hiperpigmentação. O fenómeno de Raynaud, habitualmente observado nas extremidades e presente na maioria dos casos de ES, pode, transitoriamente, ocorrer noutras regiões expostas como a extremidade nasal e pavilhões auriculares. Telangiectasias, achado cutâneo proeminente, podem ser observadas na mucosa nasal, entre outras, e constituir causa de epistáxis<sup>1</sup>. Foram ainda descritas, perfuração septal e, raramente, calcinose nasal<sup>4</sup>. Apesar da exuberância de sintomas cutâneos, a severidade da ES é determinada pelo grau de envolvimento de órgãos internos. Manifestações pulmonares, renais, gastrointestinais ou cardíacas precoces são frequentes e podem cursar com aumento da morbilidade e mortalidade associadas.

Sintomas nasais podem ser identificados com, ou sem, doença documentada. Na ausência de diagnóstico prévio a presença de manifestações cutâneas pode sugerir ES. A biópsia e exame histológico da mucosa respiratória podem demonstrar alterações como hiperplasia de células caliciformes, perda de cílios e microvilosidades, exfoliação epitelial e aumento da atividade glandular. Analiticamente, ANA são detetados em >90% dos casos com outros marcadores sugestivos incluindo anticorpos anti-ADN topoisomerase I e anti-ribonucleoproteínas. A biópsia cutânea e exames complementares direcionados para sintomas evidenciados devem ser realizados para determinação da extensão do envolvimento multiorgânico.

A abordagem terapêutica, não consensual, consiste na administração individualizada de agentes imunossupressores com base na severidade das manifestações presentes. Lesões nasais devem ser abordadas de forma sintomática sendo o tratamento cirúrgico indicado em raros casos de deformação severa.

### **3.7. Poliarterite Nodosa**

A poliarterite nodosa (PAN) foi definida, segundo a CICCH2012, como ‘inflamação necrosante das artérias de pequeno e médio calibres sem glomerulonefrite ou vasculite de arteríolas, capilares ou vénulas’<sup>5</sup>. Com incidência de 1.6-4.6 casos por milhão de indivíduos afeta maioritariamente o sexo masculino, sem variação com idade ou raça<sup>3</sup>.

Verifica-se, tipicamente, um período prodrômico de semanas a meses com febre e sintomas gerais. O envolvimento vascular, preferencialmente em locais de bifurcação, determina o surgimento de microaneurismas cuja rotura leva a hemorragia, trombose, isquémia local e enfarte multiorgânico. As manifestações são amplamente variáveis apesar das renais, cutâneas, articulares, digestivas e do sistema nervoso periférico constituírem as mais frequentes. O envolvimento do sistema respiratório é raro e vasculite da mucosa nasal traduz-se por sintomas inespecíficos como ulceração, hemorragia e formação de crostas<sup>25</sup>. Perfuração septal e sinusite foram pontualmente descritas<sup>8</sup>.

A biópsia deve ser efetuada sempre que o local afetado seja acessível dado que o diagnóstico depende de demonstração histológica de vasculite com necrose da parede arterial e proliferação celular. À semelhança de GPA e GEPA, trata-se de uma vasculite associada a ANCA pelo que a deteção de p-ANCA e aumento de parâmetros inflamatórios são achados comuns embora inespecíficos. A angiografia pode ser ponderada em lesões menos acessíveis mostrando estenoses irregulares e/ou aneurismas múltiplos.

Os corticóides sistémicos são usados como primeira linha de tratamento em associação a ciclofosfamida em casos severos. Lesões nasossinusais devem ser abordadas de modo conservador com irrigações salinas ou tamponamento, no caso de epistáxis. A correção de perfuração septal não se encontra recomendada.

### **3.8. Doença de Behçet**

A doença, ou síndrome, de Behçet constitui vasculite com envolvimento multissistémico de etiologia não esclarecida. A nível mundial, a proporção de género é semelhante apenas com algumas variações geográficas. Na maioria dos casos, admite-se idade de apresentação entre 20-30 anos<sup>4</sup>.

A tríade clínica clássica engloba ulcerações orais e genitais recidivantes e inflamação ocular. Úlceras aftosas, cuja presença é necessária ao diagnóstico, constituem o achado clínico mais característico surgindo em >95% dos casos<sup>4</sup>. Superficiais, dolorosas e de dimensões variáveis resolvem num período de três semanas com cicatriz. Uveíte anterior bilateral recorrente constitui a apresentação ocular mais comum podendo evoluir para hipópion quando severa. Manifestações sistêmicas diversas acompanham os sintomas cardinais. O envolvimento de outras mucosas é raramente descrito desconhecendo-se a prevalência dos sintomas nasais<sup>26</sup>. Ulceração aftosa semelhante à da região oral pode ser encontrada, com rinorreia e dor como sintomas acompanhantes. As lesões tipicamente cicatrizam de forma espontânea seguindo um curso recidivante.

O diagnóstico baseia-se na apreciação clínica dada a indisponibilidade de testes laboratoriais específicos podendo tornar-se complexo na ausência de sintomas habituais como ulceração orogenital e inflamação ocular<sup>27</sup>. A presença de manifestações nasais como forma de apresentação é rara e inespecífica devendo suscitar uma avaliação meticulosa com exclusão de outras etiologias. A identificação laboratorial de ANA, ANCA ou FR não é habitual pelo que, quando presentes, sugerem outros processos autoimunes subjacentes ou diagnóstico alternativo. O exame histológico de lesões mucosas biopsadas, orais ou nasais, demonstra vasculite leucocitoclástica com infiltrado linfocítico perivascular que, não exclusivos da doença em questão, podem ser indicativos. Outras manifestações decorrentes de envolvimento multiorgânico devem ser avaliadas apropriadamente.

O tratamento da doença de Behçet é instituído conforme a severidade das manifestações presentes. Alívio sintomático de formas localizadas, ou imunossupressão nas mais extensas e passíveis de originar complicações, constituem opções adequadas.

### 3.9. Policondrite Recidivante

A policondrite recidivante (PR), doença sistêmica autoimune, de etiologia desconhecida, caracteriza-se por episódios recorrentes de inflamação e progressiva destruição de tecido cartilaginoso. Não sendo a sua prevalência conhecida, trata-se de uma enfermidade rara com incidência estimada em três casos por milhão de habitantes. Apresenta-se tipicamente entre os 40-60 anos embora possa surgir em qualquer faixa etária, sem preferência de género<sup>28</sup>.

A evolução clínica pode variar de relativamente benigna até letal em poucos meses após a apresentação. São especialmente acometidas as porções cartilaginosas do ouvido, nariz, laringe, traqueia e articulações pelo que um amplo espectro de manifestações otorrinolaringológicas pode constituir o quadro clínico. Condrite nasal apresenta-se em 25-30% dos casos à data do diagnóstico surgindo em até 48-72% com a progressão da doença<sup>4</sup>. Deformação em sela pode surgir, a longo prazo, na sequência de disrupção da arquitetura

nasal induzida por episódios inflamatórios severos recorrentes. Sintomas de envolvimento da mucosa nasal, por extensão do processo inflamatório, incluem rinorreia, hiposmia, formação de crostas e epistáxis<sup>28</sup>. Manifestações não específicas como febre, mal-estar geral e perda ponderal podem ser evidentes na apresentação ou em episódios de exacerbação.

A inexistência de achados laboratoriais específicos torna o diagnóstico maioritariamente clínico (tabela 4) e pouco óbvio. Estima-se que em cerca de 30% dos casos se encontrem associadas a PR outras doenças sistêmicas de modo que o diagnóstico diferencial pode ser vasto<sup>28</sup>. Pela diversidade de potenciais sintomas nasais, otológicos e laríngeos a intervenção do médico otorrinolaringologista é fundamental quer na abordagem inicial, quer no seguimento. Antecedentes pessoais de sintomas inflamatórios recorrentes com objetivação dos mesmos pode ser suficiente para o diagnóstico de PR. Sempre que necessário, a biópsia de cartilagem septal, embora não patognomónica, pode auxiliar no esclarecimento pela demonstração de redução do número de condrócitos e infiltração predominantemente linfocítica<sup>3</sup>. Na suspeita de envolvimento multissistémico, exames complementares adequados devem ser realizados.

---

**Tabela 5.** Critérios diagnósticos de policondrite recidivante propostos por McAdam et al (1976)<sup>29</sup>

---

1. Três dos seguintes achados clínicos:
    - Condrite auricular bilateral
    - Poliartrite inflamatória não erosiva e seronegativa
    - Condrite nasal
    - Inflamação ocular
    - Condrite das vias respiratórias
    - Disfunção vestibular e/ou coclear
  2. Um ou mais dos achados clínicos referidos com confirmação histológica
  3. Condrite de dois locais anatomicamente díspares com resposta a corticóides ou dapsona
- 

Como doença incomum, não estão ainda definidas normas orientadoras do tratamento, sendo este iniciado habitualmente de forma empírica<sup>28</sup>. Para o controlo de sintomas localizados, anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) podem ser suficientes. No entanto, sempre que tal não se verifique ou ocorra envolvimento multiorgânico com compromisso funcional, corticóides ou, em situações mais severas, outros agentes imunossuppressores, devem ser considerados.

### 3.10. Síndrome Antifosfolípídica

Também designada *síndrome de Hughes*, a síndrome antifosfolípídica (SAF), distúrbio autoimune raro pressupõe tendência pró-trombótica dos sistemas arterial e venoso. Envolve

pequenos e grandes vasos sanguíneos de forma que, virtualmente, qualquer sistema de órgãos pode ser afectado. Classifica-se como primária ou secundária dependendo da associação a outros distúrbios autoimunes, sendo LES ou artrite reumatóide os mais frequentes<sup>30</sup>.

Eventos isquémicos multiorgânicos dão origem às manifestações clínicas. Abortos espontâneos de repetição, trombose venosa profunda ou doença neurológica isquémica são formas de apresentação comuns. O envolvimento nasal é raramente descrito sob a forma de perfuração septal assintomática, por trombose de vasos da mucosa, ou epistáxis no contexto de diátese hemorrágica<sup>31</sup>.

O diagnóstico pode ser particularmente difícil devendo, a SAF, ser considerada em doentes com alterações nasossinusais inflamatórias e necróticas, especialmente na presença de outras doenças autoimunes concomitantes. Antecedentes pessoais de trombozes de repetição multiorgânicas em adultos jovens, sem fatores de risco, são dados consistentes. Analiticamente, a elevação de marcadores como o anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina e anti-B2-glicoproteína I são indicativos apesar de não específicos<sup>3</sup>.

O tratamento deve contemplar a correção de fatores de risco modificáveis associada a prevenção de eventos trombóticos com antiagregação plaquetária e controlo de distúrbios associados. A cirurgia reconstrutiva do septo nasal é desaconselhada pela origem isquémica e potenciais complicações.

### 3.11. Crioglobulinémia

Doença autoimune caracterizada por níveis séricos aumentados de crioglobulinas que precipitam a baixas temperaturas. A deposição intravascular de imunocomplexos e hiperviscosidade sanguínea com trombose de pequenos vasos originam um processo inflamatório sistémico, responsável pelas manifestações observadas. A apresentação da doença verifica-se nas formas primária ou secundária, associada a outros distúrbios, tendo sido descrita forte relação com a infeção pelo vírus da hepatite C. Com prevalência estimada em um caso por cada 100.000, o sexo feminino apresenta três vezes maior probabilidade de ser afetado<sup>3</sup>.

As manifestações presentes podem variar consoante o tipo de crioglobulinas em circulação sendo mais frequentes as cutâneas e renais. Vasculite da mucosa nasal induz manifestações muito inespecíficas como obstrução nasal, rinorreia posterior, epistáxis ou formação de crostas<sup>8</sup>. Casos de perfuração septal foram raramente descritos podendo surgir de forma assintomática.

O diagnóstico definitivo de crioglobulinémia pressupõe o doseamento e tipificação de imunoglobulinas séricas. Análise das funções renal e hepática, parâmetros inflamatórios e

doseamentos de FR e complemento podem fornecer dados sugestivos. O envolvimento multiorgânico deve ser estudado mediante a realização de exames complementares adequados.

Limitação dos níveis circulantes de crioglobulinas, controlo de sintomas inflamatórios e de patologias associadas constituem os objetivos do tratamento da crioglobulinémia. A administração de AINEs é adequada no controlo de sintomas inflamatórios ligeiros e agentes imunossupressores, ou biológicos, na vasculite de órgãos vitais com potencial progressão severa. A plasmaferese pode, igualmente, encontrar-se indicada na diminuição de crioglobulinas circulantes.

## 4. Manifestações nasossinusais de doenças mucociliares

### 4.1. Fibrose Quística

A fibrose quística (FQ), doença hereditária autossômica recessiva, resulta de mutações no gene do cromossoma 7 que codifica a proteína reguladora do transporte transmembranar de íões cloreto. O aumento da viscosidade resultante da alteração na composição de secreções mucosas origina exocrinopatia generalizada cujas manifestações são, predominantemente, pulmonares e pancreáticas. Mais comum em caucasianos, afeta um em cada 2000 recém-nascidos associando-se a elevada morbilidade e mortalidade decorrentes de complicações inerentes à progressão da doença<sup>1</sup>.

O espessamento de secreções mucosas e perturbação da drenagem mucociliar induz inflamação nasossinusal generalizada, exacerbada pela colonização crônica de microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. Sem que qualquer padrão inflamatório seja característico, estudos apontam para uma prevalência de rinossinusite próxima de 100%<sup>32</sup>. Sintomas de congestão nasal, rinorreia purulenta, cefaleias e alterações do olfato são comuns na FQ.

A endoscopia nasal identifica pólipos obstrutivos em até cerca de 50% dos casos, com incidência crescente até à adolescência, encontrando-se raramente presentes em idade adulta<sup>33</sup>. Edema das conchas nasais e hiperplasia adenoideia podem ser igualmente visualizados. Imagiologicamente, achados comuns incluem panopacificação dos seios paranasais com exceção dos frontais, que raramente se desenvolvem, desmineralização do processo uncinado e desvio medial da parede nasal lateral. Não se correlacionam com a severidade das manifestações clínicas provavelmente pelo seu início muito precoce. A confirmação diagnóstica é obtida através da prova do suor ou estudo molecular.

A abordagem das manifestações nasossinusais, ainda controversa, é necessária para manutenção da permeabilidade das vias aéreas e prevenção de infecções recorrentes. O tratamento, conservador, baseia-se na administração de anti-inflamatórios tópicos, ou sistêmicos, e antibioterapia sendo que em 20-25% dos casos os sintomas de sinusite são refratários<sup>32</sup>. Cirurgia endoscópica pode estar indicada, apesar dos frequentes episódios de recorrência associados.

## 4.2. Discinesia Ciliar Primária

A discinesia ciliar primária (DCP), doença rara, de transmissão autossômica recessiva, apresenta como mecanismo fisiopatológico subjacente a disrupção da função ciliar e da depuração de secreções mucosas. A incidência estima-se em cerca de um para 20.000 nascimentos embora se encontre provavelmente subestimada<sup>37</sup>.

Sintomas inflamatórios das vias respiratórias superiores e inferiores são proeminentes na apresentação clínica. Rinossinusite e otite média crônicas, com início na infância, são manifestações otorrinolaringológicas descritas frequentemente, embora a sua prevalência e sintomas acompanhantes se encontrem pouco estudados. Cerca de 50% dos casos são diagnosticados concomitantemente a síndrome de Kartagener, cuja tríade clássica inclui bronquiectasias, sinusite crónica e *situs inversus*<sup>8</sup>. Outras formas de heterotaxia podem ainda estar presentes em raros casos. Infertilidade, comum em ambos sexos, é detetada frequentemente em idade adulta.

Manifestações nasossinusais isoladas são muito inespecíficas sendo a presença de sintomas de envolvimento pulmonar ou alterações na radiografia do tórax, como bronquiectasias ou *situs inversus*, mais sugestivas de DCP, no âmbito de outras especialidades médicas. O aumento do tempo de transporte mucociliar no teste da sacarina é consistente e deve ser confirmado através da avaliação estrutural e funcional de tecidos ciliados, obtidos por biópsia nasal. Hipoplasia dos seios paranasais, em particular dos frontais, pode ser notada imagiologicamente.

A gestão e prevenção de complicações deve envolver uma equipa multidisciplinar. A administração de antibioterapia, dirigida ao agente específico, é adequada em exacerbações da doença. Cirurgia endoscópica dos seios paranasais pode ser necessária no contexto de sinusite crónica refratária ao tratamento médico.

## 5. Manifestações nasossinusais de doenças infecciosas

### 5.1. Etiologia bacteriana

#### 5.1.1. Tuberculose

Apesar do desenvolvimento de programas de vacinação e esquemas de tratamento eficazes ao longo das últimas décadas assiste-se, atualmente, ao aumento de novos casos de tuberculose na população. Imunossupressão associada a infeção por VIH, surgimento de estirpes multirresistentes, pobreza e grandes agregados populacionais em meios urbanos são algumas causas apontadas para a dificuldade no controlo da doença. Prevalente em países subdesenvolvidos mas com ampla distribuição mundial, constitui grave problema de saúde pública e segunda causa de mortalidade por doença infecciosa<sup>4</sup>.

Com prevalência cerca de três vezes superior no sexo feminino, trata-se de uma doença granulomatosa crónica transmitida pela inalação de partículas infetadas por micobactérias *M. tuberculosis* e, raramente *M. bovis*<sup>35</sup>. A inoculação digital traumática foi apontada como causa menos comum de transmissão sendo outras muito raras. Os pulmões constituem o sistema de órgãos preferencialmente acometido, com infeção extrapulmonar, anteriormente pouco frequente, apresentando uma incidência de 40% do total de casos<sup>36</sup>.

O envolvimento nasal é incomum e quase sempre secundário a tuberculose pulmonar surgindo, muito raramente, na sua ausência. Mecanismos protetores da mucosa como cílios e microvilosidades, que promovem a filtração de partículas, e propriedades bactericidas das secreções nasais são tidos como provável explicação<sup>37</sup>. Obstrução nasal e rinorreia anterior são sintomas comuns, habitualmente unilaterais. Outros, como sensação de desconforto nasal, epistáxis, crostas e rinorreia posterior podem estar presentes<sup>35</sup>. Na observação da mucosa observa-se, tipicamente, espessamento nodular eritematoso, com ou sem ulceração ou pólipos, localizados na porção cartilaginosa do septo ou concha nasal inferior. Lesões do tipo granulomatoso exofítico são, com mais frequência, identificadas em relação a ulcerativas ou infiltrativas<sup>35,36</sup>. A progressão pode ser rápida, com perfuração septal ou fibrose extensa descritas como complicações. *Lupus vulgaris*, variante clínica da infeção por *M. tuberculosis*, pode estar presente numa minoria de casos. Caracteriza-se por placa eritemato-acastanhada, nodular e ulcerativa da face cuja evolução pode cursar com deformação nasal em sela por destruição da cartilagem<sup>21</sup>.

Antecedentes pessoais de tuberculose ou doença pulmonar ativa, demonstrável por caseação, cavitações e fibrose na radiografia do tórax, podem ser sugestivos da origem dos sintomas nasais. As manifestações presentes na fase inicial são, no entanto, muito inespecíficas e

resultam, frequentemente, no adiamento do diagnóstico pela pesquisa de outras patologias mais comuns. Lesões granulomatosas da cavidade nasal devem levar à inclusão de tuberculose no diagnóstico diferencial, requerendo sempre um elevado grau de suspeita clínica.

A visualização microscópica de bacilos álcool-resistentes (BAAR) em amostras com coloração Ziehl-Neelsen embora muito específica apresenta baixa sensibilidade por corar, de igual forma, micobactérias atípicas. Histologicamente, observam-se granulomas caseosos com infiltrado de células gigantes e epitelióides, que sendo indicativos, podem figurar em diferentes patologias. Esfregaços ou colheitas de secreções nasais têm baixa sensibilidade e não devem ser utilizados em detrimento da biópsia<sup>37</sup>. O isolamento de *M. tuberculosis* em cultura confirma definitivamente o diagnóstico e permite realização de testes de sensibilidade antibiótica. Estudos referem, no entanto, elevado número de casos com coloração e cultura falsamente negativos. A relativa escassez de bacilos em localizações extrapulmonares foi apontada como uma das prováveis causas condicionando dificuldades diagnósticas<sup>36</sup>. O realização do teste de Mantoux pode ser útil na identificação de tuberculose latente apesar de fatores como imunização prévia ou exposição a micobactérias atípicas, poderem produzir falsos positivos. Métodos imunológicos ou de amplificação de ácidos nucleicos, ainda não validados para tuberculose extrapulmonar, aparentam-se prometedores em termos diagnósticos.

O tratamento da tuberculose nasal é semelhante ao da doença pulmonar. Esquemas de associação dos tuberculostáticos rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por período mínimo de 6 meses constituem a terapêutica preconizada podendo, inclusive, ser iniciada empiricamente quando a suspeita for elevada. Multirresistência a antibióticos, esquemas inadequados ou fraca adesão podem condicionar insucesso terapêutico e perpetuar a problemática da tuberculose em termos de saúde pública. O diagnóstico atempado e tratamento precoce podem induzir a completa regressão da doença nasossinusal, rara localização de tuberculose extrapulmonar<sup>35</sup>.

### 5.1.2. Lepra

Conhecida pelos surtos epidêmicos de grandes proporções ao longo da história, atualmente encontra maior expressão em regiões tropicais da Ásia, África e América do Sul<sup>4</sup>. Também designada doença de Hansen, consiste em infecção granulomatosa crônica induzida pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. Apesar de pouco frequente, a emigração e viagens intercontinentais podem constituir fatores determinantes do surgimento de casos noutras localizações geográficas. Transmitindo-se por partículas respiratórias, apresenta período de incubação médio de 10 anos, dificultando a identificação da fonte infecciosa<sup>3,38</sup>.

A maioria dos indivíduos expostos não desenvolve a doença<sup>39</sup>. Nos restantes, um largo espectro de apresentações clínicas de lepra, preferencialmente cutâneas e neurológicas,

pode apresentar-se consoante o grau de imunidade celular. De particular interesse, a lepra lepromatosa caracteriza-se pela resposta diminuída do sistema imunitário à infecção e lesões cutâneas múltiplas, ricas em bacilos detetáveis na microscopia.

A mucosa nasal, constituindo um meio propício ao crescimento de bacilos e uma via de eliminação importante, pode encontrar-se envolvida em 95% dos casos<sup>21</sup>. Manifestações nasais são precoces e frequentemente precedem as restantes. Obstrução nasal bilateral, rinorreia sanguinolenta, crostas e hiposmia são sintomas comuns de apresentação. A observação da mucosa denota lesões eritematosas e edemaciadas e, posteriormente, ulceração e infiltração granulomatosa extensa. Na doença intranasal severa, a tríade clássica é composta por rinite atrófica, perfuração septal e deformação em sela em consequência de consecutivos processos de destruição e regeneração da cartilagem e septo nasal. Adicionalmente, a invasão bacilar da inervação da mucosa pode contribuir para diminuição da sensibilidade e aumento do risco traumático<sup>38</sup>. A infiltração bacilar difusa da face origina um fácies característico, designado leonino.

Estima-se um adiamento diagnóstico de 2-5 anos fora de áreas endémicas devendo, O otorrinolaringologista, deve ter conhecimento das possíveis formas de apresentação de lepra pela frequência com que se manifesta na região nasal<sup>39</sup>. A pesquisa de BAAR em tecidos cutâneos biopsados e esfregaço nasal, com recurso a colorações específicas, são habitualmente suficientes para o diagnóstico. O tratamento engloba esquemas de antibioterapia com rifampicina, dapsona e clofazimina, durante 12-24 meses. Quando iniciado precocemente, confere excelente prognóstico, com raras recidivas e minimização da desfiguração associada<sup>38</sup>. A reconstrução nasal, se necessária, poderá ser ponderada após um longo período de remissão.

### 5.1.3. Sífilis

Causada pela espiroqueta gram-negativa *T. pallidum* é intitulada ‘a grande simuladora’ dadas as apresentações clínicas sob as quais se pode manifestar. Transmissível por contacto sexual ou via transplacentária, a sífilis encontra-se novamente em ascensão, com número crescente de casos a nível mundial. Afeta sobretudo indivíduos com vida sexual ativa, entre 15-30 anos, verificando-se uma maior prevalência em afro-americanos<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas variam com a progressão da doença ao longo de quatro estádios: primário, secundário, latente e terciário. Sífilis primária caracteriza-se pela presença de cancro duro, lesão ulcerada, endurecida e indolor, correspondente ao local de inoculação. O acometimento nasal é raro ocorrendo na junção mucocutânea do vestibulo nasal associado a adenopatias cervicais habitualmente palpáveis. Sífilis secundária resulta de disseminação hematogénica determinando o surgimento de manifestações multiorgânicas. O envolvimento mucocutâneo, expresso na região nasal através de rinite aguda e escassas secreções espessas,

acompanha-se de sintomas gerais e constitui o achado predominante em 90% dos casos<sup>4</sup>. Gomas sífilíticas, lesões inflamatórias localmente destrutivas, surgem na sífilis terciária após a fase de latência acometendo qualquer sistema de órgãos. Perfuração septal, nariz em sela e perfuração do palato são algumas das complicações potencialmente observáveis<sup>40</sup>. A sífilis congênita resulta da apresentação da doença no recém-nascido, por transmissão transplacentária, caracterizando-se pelo surgimento precoce de rinorreia, que inicialmente aquosa, se torna progressivamente purulenta e sanguinolenta. Obstrução nasal e interferência na amamentação são comuns podendo verificar-se erosão septal com comprometimento da estabilidade das estruturas nasais.

Os testes serológicos são amplamente utilizados no diagnóstico. Os não-treponémicos são úteis na triagem inicial permitindo a quantificação de anticorpos. Quando positivos devem ser confirmados com os treponémicos, mais específicos. Numa fase inicial, ainda sem anticorpos detetáveis, a microscopia de campo escuro pode constituir uma alternativa adequada para observação direta de espiroquetas em amostras de lesões. Outros testes estão disponíveis, embora os custos associados não permitam a sua utilização como rotina.

A administração intramuscular de penicilina G benzatínica permanece como tratamento de escolha.

#### 5.1.4. Rinoscleroma

O rinoscleroma constitui uma infecção granulomatosa crônica das vias respiratórias, lentamente progressiva e transmissível por inalação de partículas contaminadas com o bacilo gram-negativo *Klebsiella rhinoscleromatis*. Focos endêmicos existem na Europa Oriental, Egito, Índia, Indonésia, México, América Central e África tropical. Pela raridade de ocorrência não é conhecida a sua prevalência, nem impacto em termos de saúde pública, reconhecendo-se apenas como fatores de risco a má higiene, desnutrição e habitação em zonas sobrepovoadas<sup>41</sup>. Afeta tendencialmente adultos jovens com idades entre 20-30 anos, sem preferência de gênero. Casos descritos em países desenvolvidos foram atribuídos à emigração a partir de regiões endêmicas.

Qualquer área do aparelho respiratório pode encontrar-se envolvida embora a cavidade nasal seja acometida com maior frequência, em 95-100% dos casos<sup>42</sup>. Apresenta-se em três fases clínicas, por vezes sobreponíveis<sup>41</sup>. A fase atrófica, assemelha-se a rinite inespecífica, com secreções purulentas e crostas de odor fétido. Pode perdurar por muitos meses e, pela inespecificidade do quadro, contribuir para atraso no diagnóstico. Na fase granulomatosa observam-se nódulos granulomatosos na cavidade nasal com possível extensão faríngea e laríngea. Sintomas menores, como obstrução nasal, alterações funcionais, anosmia e epistáxis são comuns. O envolvimento extenso pode determinar deformação nasal com destruição da cartilagem e, numa minoria de casos, nariz de Hebra. A última fase, esclerótica, resulta da

substituição de nódulos por tecido fibroso, com consequente estreitamento das vias aéreas e acentuação da deformação externa. Raramente se verifica acometimento dos seios perinasais<sup>42</sup>.

Antecedentes de viagem a países endémicos pode ser sugestivo do diagnóstico. A biópsia de lesões ativas, habitualmente no septo e concha nasal inferior, permite o diagnóstico definitivo pela identificação histológica de células de Mikulicz e corpos de Russell, tal como positividade na coloração Whartin-Starry. A cultura permite frequentemente o isolamento de *K. rhinosclerosmatis*, agente não comensal da mucosa, embora quando realizadas a partir de secreções nasais ou crostas se apresentem positivas em apenas 50-60% dos casos<sup>42</sup>. A TC pode demonstrar lesões irregulares, ‘semelhantes a criptas’, sem invasão de planos adjacentes.

O tratamento de primeira linha inclui a administração de tetraciclina constituindo a rifampicina e ciprofloxacina alternativas eficazes. A antibioterapia deve ser instituída por longos períodos de tempo, até que os resultados da biópsia e cultura se tornem negativos, dada a elevada probabilidade de recidiva dos sintomas. Em complemento, intervenções cirúrgicas podem, em casos concretos, ser ponderadas na correção de deformação facial. A presença de lesões irregulares concêntricas na laringe e traqueia com risco de estreitamento das vias respiratórias pode contribuir para a rara mortalidade que se verifica associada a rinoscleroma.

### 5.1.5. Actinomicose

Actinomicose é uma infeção bacteriana tipicamente causada por *Actinomyces israelii*, gram-positivo, anaeróbio, comensal dos aparelhos respiratório e digestivo. Apesar do baixo potencial patogénico, lesões da mucosa ou presença de outros patógenos causadores de diminuição local da tensão de oxigénio, podem permitir o acesso a tecidos subcutâneos e determinar a progressão, supurativa e granulomatosa, através de planos anatómicos. Frequentemente insidiosa, crónica e indolor, atinge a região cervicofacial em <60% dos casos, particularmente a mandíbula, por causas odontológicas<sup>43</sup>. Trata-se de uma infeção rara, com menos de 100 casos por ano.

O envolvimento nasossinusal é muito raro, sendo os seios maxilares acometidos com mais frequência pela proximidade anatómica com a cavidade oral<sup>44</sup>. A apresentação assemelha-se a rinosinusite crónica e sintomas comuns incluem obstrução nasal, rinorreia purulenta e sensação de pressão, persistentes e de predomínio unilateral. Edema facial sobre a região afetada pode ser visível.

Antecedentes de procedimentos dentários ou infeção da cavidade oral podem orientar a cultura de secreções nasais que, de outro modo, se revelam infrutíferas dada a raridade da infeção. Opacificação sinusal unilateral e massas granulomatosas com calcificações focais

constituem achados imagiológicos característicos demonstrando potencial erosão óssea severa. A realização de biópsia com análise histológica permite estabelecer o diagnóstico definitivo<sup>43</sup>.

O tratamento recomendado para a actinomicose engloba antibioterapia e correção cirúrgica. O uso de penicilina é tido como tratamento farmacológico de escolha embora outros, como tetraciclina ou clindamicina, sejam igualmente eficazes, com regimes variáveis consoante o local e severidade da infeção<sup>44</sup>. A remoção cirúrgica de tecidos anómalos, com reposição da ventilação sinusal, parece ter um papel essencial no alívio de sintomas, com efeito bactericida pelo aumento local da tensão de oxigénio.

## 5.2. Etiologia parasitária

### 5.2.1. Leishmaniose

A leishmaniose compreende um grupo de doenças causadas por diferentes espécies do protozoário *Leishmania*, transmitidas ao ser humano, hospedeiro acidental, por intermédio de mosquitos hematófagos. Apresenta incidência anual de dois milhões de casos, maioritariamente em países subdesenvolvidos, onde em muitos é endémica. Fatores como a emigração e crescente volume de tráfego intercontinental contribuem para o surgimento de novos casos em localizações não habituais tornando-o problema de saúde pública a nível mundial. Um grande número de casos foi reportado em associação com imunodepressão, constituindo a infeção por VIH uma causa importante<sup>45</sup>.

Três formas clínicas podem estar presentes: cutânea, mucocutânea e visceral. Lesões cutâneas caracterizam-se por pápulas ulcerativas indolores cicatrizando em 2-12 meses após o que, pode surgir a forma mucosa, num período de tempo variável, por disseminação hematogénica, linfática ou extensão cutânea direta. A mucosa nasal é o local mais frequentemente acometido apresentando-se, à observação, eritematosa com crostas e lesões nodulares ou ulcerativas predominantemente na porção septal cartilaginosa, conchas inferiores e pavimento nasal<sup>46</sup>. Sintomas comuns, com início precoce, incluem obstrução nasal, rinorreia, desconforto e epistáxis. Em casos severos, perfuração septal e necrose da cartilagem podem ocorrer com destruição da arquitetura nasal. Fácies leishmaniótica, conhecida por 'nariz de tapir', pode ser notada decorrendo da infiltração edematosa do revestimento e estruturas de sustentação com conseqüente alargamento do volume da pirâmide nasal. Foi proposta a classificação em estádios quanto à severidade da doença nasal (tabela 5). A cicatrização de lesões não ocorre espontaneamente aumentando o risco de infeções bacterianas secundárias.

**Tabela 7.** Sistema de classificação para envolvimento nasal na leishmaniose mucocutânea<sup>47</sup>

Estadio	Achados clínicos
I	Nodulação sem ulceração
II	Ulceração superficial
III	Ulceração profunda
IV	Perfuração septal
V	Destruição da arquitetura nasal e deformação facial

O diagnóstico de leishmaniose mucocutânea requer a detecção do parasita em biópsia sujeita a análise histológica, cultura e reação em cadeia da polimerase (PCR), com identificação da espécie envolvida. A observação de corpos Leishman-Donovan com coloração específica é um achado característico<sup>3</sup>. Podem ser realizados testes serológicos, embora com sensibilidade variável. História de viagem ou habitação em regiões endêmicas, particularmente em indivíduos imunodeprimidos, deve levar à inclusão de leishmaniose no diagnóstico diferencial em presença sintomas nasais refratários ao tratamento habitual.

Antimonial pentavalente, anfotericina B ou pentamidina constituem opções farmacológicas disponíveis prevenindo surgimento de complicações sempre que instituídas precocemente. Correção cirúrgica de deformações pode ser considerada em casos específicos após período de remissão.

### 5.3. Etiologia fúngica

Rinossinusite, definida como inflamação das mucosas da cavidade nasal e seios perinasais, afeta >13% da população<sup>48</sup>. Apesar de causas virais e bacterianas serem mais frequentes, a presença natural de esporos no meio ambiente expõe inevitavelmente as vias respiratórias superiores e inferiores a agentes potencialmente patogênicos sob condições propícias. Com padrões clínicos e histológicos próprios, as infecções fúngicas caracterizam-se quanto à duração como agudas (<4 semanas) ou crônicas (>12 semanas) variando entre formas localizadas a invasivas e fulminantes. Doença invasiva, passível de envolvimento multissistêmico, deve-se maioritariamente a diabetes *mellitus* insuficientemente controlada (50-70%) e a estados de imunodepressão associados a transplantes, neoplasias malignas, neutropenia iatrogénica, infecção por VIH em fase avançada, diálise e, raramente, hemocromatose e desnutrição<sup>4</sup>. Diferentes espécies fúngicas podem ser implicadas no processo patológico (tabela 6). A mucormicose constitui uma das infecções mais comuns pela relação com estados de cetoacidose metabólica.

Os sinais e sintomas de rinossinusite fúngica são frequentemente sobreponíveis aos de infecção bacteriana<sup>3</sup>. Apresentações atípicas e inespecíficas podem, no entanto, verificar-se no contexto de imunossupressão devendo o diagnóstico ser considerado em presença de febre e

sinais sugestivos de inflamação dos seios perinasais. Epistáxis, ulceração nasossinusal ou palatal, edema facial, proptose e diminuição da acuidade visual constituem sinais de progressão invasiva. A extensão para a base do crânio pode determinar o surgimento de alterações neurológicas com consequências potencialmente fatais.

**Tabela 6.** Manifestações de infecções fúngicas com envolvimento multissistêmico

Infeção/agente etiológico	Manifestações nasossinusais	Características da mucosa	Envolvimento sistêmico
<b>Aspergilose</b> <sup>1,3</sup> ( <i>Aspergillus sp.</i> )	Obstrução nasal, rinorreia mucopurulenta/sanguinolenta, dor/edema faciais	Ulceração e necrose	Extensão para órbita, palato e base do crânio, febre, manifestações pulmonares
<b>Blastomicose</b> <sup>3,49</sup> ( <i>Blastomyces dermatidis</i> )	Obstrução nasal, dor/edema referidos à região dos seios perinasais acometidos	Lesões ulcerativas ou verrucosas	Manifestações pulmonares, cutâneas, osteoarticulares
<b>Histoplasmose</b> <sup>2,3</sup> ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	Obstrução nasal, rinorreia, dor/sensação de pressão faciais	Ulceração com formação extensa de crostas	Manifestações pulmonares variáveis consoante a evolução
<b>Mucormicose</b> <sup>1,3,4</sup> ( <i>Rhizopus, Absidia, Mucor sp.</i> )	Rinorreia sanguinolenta, diminuição local da sensibilidade, dor/edema faciais	Ulceração e necrose (predominantemente das conchas nasais), perfuração septal	Febre, proptose, celulite periorbitária, neuropatia central, manifestações pulmonares
<b>Rinosporidiose</b> <sup>50,51</sup> ( <i>Rhinosporidium seeberi</i> )	Obstrução, rinorreia serosa, epistáxis, sensação de corpo estranho	Lesões polipóides friáveis ou papilomatosas	Lesões equivalentes no palato e conjuntiva

A endoscopia nasal com biópsia de áreas ulceradas ou necrosadas é essencial permitindo habitualmente a confirmação de infecção fúngica pela identificação histológica de hifas. Colorações e meios de cultura específicos podem identificar a espécie embora fungos como *R. seeberi* não sejam cultiváveis ou apresentem crescimento excessivamente lento<sup>51</sup>. A extensão das lesões pode ser avaliada na TC dos seios perinasais que demonstra frequentemente sinais de erosão óssea. Manifestações, para além da região da cabeça e pescoço, particularmente pulmonares, devem ser abordadas adequadamente.

Após o reconhecimento diagnóstico, antifúngicos dirigidos à espécie em questão e desbridamento cirúrgico devem ser iniciados de imediato. O restabelecimento da função imunológica, pela suspensão de fármacos imunossupressores ou correção de distúrbios subjacentes, é igualmente prioritário constituindo importante fator preditivo de sobrevivência<sup>4</sup>. O prognóstico da infecção nasossinusal fúngica é desfavorável associando-se a grave desfiguração e mortalidade na ordem dos 10-40%. A abordagem multidisciplinar atempada foi, recentemente, sugerida como determinante na melhoria de resultados<sup>48</sup>.

## 6. Manifestações nasossinusais de doenças dermatológicas

### 6.1. Pênfigo vulgar

Pênfigo vulgar (PV) constitui a forma clínica mais comum de um conjunto de entidades autoimunes raras designadas, coletivamente, pênfigo. Caracteriza-se pelo surgimento de bolhas intraepiteliais resultantes da síntese de autoanticorpos dirigidos a componentes específicos de ligação de células epidérmicas. Podem ser visíveis na pele e mucosas oral, faríngea, laríngea, esofágica, nasal, conjuntiva e genital sem envolvimento de outros órgãos ou sistemas.

Em mais de metade dos casos os sintomas iniciais decorrem do envolvimento das mucosas<sup>52</sup>. A cavidade oral é habitualmente o local primariamente afetado manifestando-se através de ardor, halitose, sialorreia e disfagia. A mucosa nasal pode igualmente ser afetada apresentando sinais de congestão e epistaxis ou rinorreia sanguinolenta. Ulceração e crostas podem ser observadas, com perfuração do septo anterior descrita<sup>1</sup>. A prevalência das manifestações no PV não se encontra ainda esclarecida dada a escassez de estudos nesse sentido tendo-se sugerido envolvimento assintomático em muitos casos<sup>52,53</sup>. A região nasal externa encontra-se frequentemente afetada por lesões cutâneas sendo erosões superficiais dolorosas causadas por fragilidade e rompimento de tetos bolhosos.

O descolamento epidérmico com pressão digital cutânea, sinal de Nikolsky, embora não patognomónico, é característico. Pesquisa histológica de acantólise suprabasal de queratinócitos nas cavidades bolhosas e técnicas de imunofluorescência podem ser utilizadas na confirmação do diagnóstico. A avaliação otorrinolaringológica em doentes com PV pode ser útil permitindo estudar a extensão dos sintomas e frequência com que se verificam. Não foi possível até à data estabelecer relação entre envolvimento nasal e severidade da doença<sup>52</sup>. O alívio sintomático é obtido com doses elevadas de corticosteróides associadas, ou não, a outros agentes imunossupressores prevenindo a formação de aderências fibrosas e obstrução das vias aéreas<sup>53</sup>.

### 6.2. Penfigóide cicatricial

Penfigóide cicatricial, doença sistémica crónica, caracteriza-se pelo surgimento de bolhas cutâneas e lesões mucosas com tendência a cicatrizar e involuir. De presumível origem autoimune, resulta da disrupção da junção dermoepidérmica por deposição de imunocomplexos. Desconhece-se a incidência com que ocorre constituindo distúrbio raro duas

vezes superior no sexo feminino. Com idade de apresentação compreendida entre 60-70 anos, aparentemente não variável com a raça ou localização geográfica<sup>54</sup>.

Erosões persistentes e dolorosas das membranas mucosas por rompimento bolhoso são típicas e originam manifestações clínicas variáveis conforme a localização. As regiões oral e ocular são habitualmente acometidas, em 85-90% e 66% dos casos, respetivamente. Sintomas como gengivite descamativa ou conjuntivite crónica, com sinéquias corneanas e diminuição da acuidade visual, são frequentemente observados. O envolvimento da mucosa nasal, particularmente da região anterior, ocorre em 15-23% dos casos<sup>55</sup>. Rinorreia serosa crónica ou sanguinolenta e formação de crostas são característicos podendo culminar em estenose cicatricial e obstrução à ventilação aérea, por vezes bilateral. A extensão a outras porções das vias aéreas superiores e tubo digestivo costuma verificar-se simultaneamente, com complicações potencialmente fatais decorrentes de estenose traqueal ou esofágica. Lesões cutâneas, localizadas maioritariamente na face, pescoço e membros, são menos comuns (10-30%) relativamente às mucosas podendo, quando presentes, sugerir penfigóide<sup>55</sup>.

O diagnóstico, essencialmente clínico, pode ser auxiliado pelo estudo imunohistológico de tecidos biopsados. Achados histológicos são pouco específicos traduzindo a origem subepidérmica das bolhas com infiltrado misto. A imunofluorescência direta pode permitir o esclarecimento ao demonstrar anticorpos anti-membrana basal e complemento.

O tratamento, não sendo específico ou curativo dado o desconhecimento da etiologia do penfigóide, varia com a extensão das formações bolhosas<sup>54</sup>. Lesões localizadas e de pequenas dimensões podem resolver com medidas de suporte ou agentes tópicos contudo, a maioria dos casos requer corticóides sistémicos ou outros imunossuppressores, em esquemas isolados ou de associação, para prevenção de recidivas e complicações. Procedimentos cirúrgicos podem ser indicados, após remissão prolongada, para remoção de aderências.

## 7. Manifestações nasossinusais de doenças gastrointestinais

### 7.1. Doença Inflamatória Intestinal - Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

De etiologia não esclarecida, doença inflamatória intestinal (DII) refere-se a um grupo de distúrbios crónicos do aparelho digestivo onde se incluem a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU). A DC caracteriza-se por inflamação transmural e granulomas não-caseosos podendo envolver qualquer segmento do tubo digestivo de forma não contínua, mais frequentemente íleo distal e cólon. Ao invés, a CU encontra-se restrita à mucosa do cólon, sem inflamação transmural. Sem preferência de género, apresenta distribuição bimodal entre os 15-40 anos e, em menor escala, 55-65 anos. Constituem, ambos, causa importante de morbilidade a nível mundial, particularmente na Europa e América do Norte<sup>56</sup>.

Manifestações extraintestinais surgem em até 20% dos casos de DII podendo inclusive preceder a doença intestinal<sup>2</sup>. Anemia e osteoporose devidas a má absorção, uveíte, eritema nodoso, artrite e estomatite aftosa são algumas das mais comuns. O envolvimento nasossinusal é, pelo contrário, muito raro e pouco relatado na literatura. Sintomas inespecíficos de rinosinusite crónica como rinorreia, obstrução nasal, epistáxis ou perfuração septal podem estar presentes e anteceder os sintomas clássicos. Foi descrita maior prevalência de rinosinusite em indivíduos com DC obstrutiva, especialmente envolvendo o intestino delgado, não sendo as causas para tal conhecidas<sup>57</sup>. Raramente, sobretudo na DC, ocorre associação a outras doenças multissistémicas, originando apresentações clínicas atípicas por sobreposição de sintomas.

O envolvimento nasossinusal na DII reflete-se por sintomas muito inespecíficos, sendo a associação sugerida apenas na presença de história de doença intestinal ou doença ativa. A análise histopatológica da mucosa pode auxiliar na exclusão de outras etiologias, apresentando sinais inflamatórios incaracterísticos. Refratariedade ao tratamento médico com episódios de recorrência deve alertar para eventual doença multissistémica subjacente a investigar. Antecedentes pessoais de sintomas gastrointestinais, pesquisa de alterações nas fezes, testes serológicos e achados histológicos obtidos endoscopicamente, constituem a base diagnóstica da DII.

A regressão de manifestações de rinosinusite é habitualmente conseguida com corticóides, tópicos ou sistémicos. O controlo e prevenção de recidivas na DII resulta de esquemas farmacológicos incluindo aminosalicilatos, corticosteróides e/ou agentes imunomoduladores podendo, ocasionalmente, ser necessários procedimentos cirúrgicos. Efeitos colaterais destas

terapêuticas devem ser conhecidos tendo a azatioprina sido associada a um aumento de neoplasias nasais e a mesalazina a rinite<sup>5,56</sup>.

## 8. Manifestações nasossinusais de doenças neoplásicas

### 8.1. Linfoma nasossinusal

Os linfomas, resultantes da proliferação desregulada de linfócitos, classificam-se em Hodgkin, raramente extraganglionares, e não Hodgkin. Os LNH englobam cerca de 90% de todos os linfomas surgindo, mais frequentemente, na cavidade nasal e seios perinasais, como linfomas de grandes células B ou linfomas extraganglionares de células T/natural killer (Nk) do tipo nasal. A localização nasossinusal é incomum em países ocidentais ocorrendo em apenas 1.5% dos casos com idade média de diagnóstico aos 60 anos<sup>58</sup>. Por motivos que não são claros, a incidência de LNH continua a aumentar. O estado de imunossupressão causado pela infecção por VIH parece contribuir de forma pouco significativa, enquanto que a associação entre o vírus Epstein-Barr (EBV) e o linfoma de células T/Nk se encontra há muito estabelecida<sup>59</sup>.

Tipicamente, linfomas de células T/Nk têm origem na cavidade nasal e linfomas de células B nos seios perinasais, particularmente maxilares e etmoidais<sup>60</sup>. Sinais e sintomas iniciais desenvolvem-se de forma insidiosa, como resultado do efeito massa e progressiva disfunção mucociliar, simulando processos inflamatórios benignos. A obstrução nasal, de predomínio unilateral, constitui a forma de apresentação habitual, sendo que rinorreia, epistáxis, hiposmia ou edema nasal são manifestações acompanhantes comuns. Sintomas B sistémicos surgem numa minoria de casos.

Na investigação clínica, a endoscopia nasal pode demonstrar uma mucosa incharacterística ou, por outro lado, lesões ulceradas, polipóides, granulomatosas ou submucosas. Embora a apresentação de LNH seja clinicamente semelhante a rinosinusite crónica, o linfoma de células T/Nk, anteriormente designado ‘granuloma letal da linha média’, pode evoluir de forma destrutiva estendendo-se a estruturas adjacentes e ipsilaterais como o palato, seios maxilares e região orbital<sup>59</sup>. Perfuração do septo nasal e formação de fístulas oronasais verificam-se com alguma frequência.

Imagiologicamente, opacificação dos seios paranasais e espessamento da mucosa são comuns e compatíveis com quadro inflamatório benigno. Pode, em algumas situações, ser evidente massa de tecidos moles, com ou sem erosão óssea associada, cuja ausência não permite excluir linfoma. Para o diagnóstico definitivo é necessária a realização de biópsia com exame histopatológico. Podem ser identificados padrões distintos sendo o de linfoma de células B mais frequente seguido pelo de células T/Nk. Falsos negativos, resultantes de interposição de necrose ou inflamação secundárias, podem tornar necessária a repetição do procedimento<sup>58,60</sup>. Devem, ainda, ser pedidas serologias para VIH com a restante avaliação laboratorial protocolada para identificação de eventual síndrome de imunodeficiência concomitante.

O prognóstico e resposta ao tratamento do LNH variam consoante as características histológicas e grau de evolução da doença à data do diagnóstico. Na ausência de indicação cirúrgica, a realização de quimioterapia constitui a terapêutica de primeira linha. Formas localizadas e severas podem beneficiar de radioterapia devendo a decisão envolver um especialista em oncologia.

## 8.2. Leucemia linfocítica crónica

A leucemia linfocítica crónica (LLC) constitui o subtipo de leucemia mais comum em países ocidentais sendo responsável por cerca de 30% dos casos existentes<sup>8</sup>. Tal como na maioria das neoplasias não tem causa estabelecida resultando da expansão monoclonal de linfócitos B funcionalmente incompetentes. Com maior prevalência em indivíduos mais velhos é diagnosticada, em média, aos 65 anos<sup>61</sup>.

Mais de 60% dos diagnósticos ocorrem de forma acidental em doentes assintomáticos<sup>61</sup>. Manifestações da doença são habitualmente insidiosas, e resultantes da acumulação de linfócitos não funcionais na corrente sanguínea, medula óssea e tecidos linfáticos. Assim, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, petéquias, hemorragia mucocutânea ou fadiga são sintomas comuns. O comprometimento do sistema imunitário com predisposição aumentada a infeções oportunistas é quase sempre verificável contribuindo, de forma significativa, para a morbimortalidade associada a LLC. O envolvimento dos seios perinasais é muito raro e traduz-se habitualmente por sintomas de sinusite crónica, quer no contexto de imunossupressão, quer no de infiltração da mucosa. Epistáxis ou epífora, por obstrução neoplásica do canal nasolacrimal, podem de igual forma estar presentes. Em 10% dos casos ocorre transformação para linfoma, designada síndrome de Richter, com evidente deterioração do estado geral<sup>61</sup>.

A identificação de alterações analíticas como anemia, trombocitopenia e linfocitose podem sugerir o diagnóstico e dar início à investigação clínica. A citometria de fluxo do sangue periférico denota expansão monoclonal de linfócitos não funcionais podendo ser confirmada por biópsia da medula óssea. No que concerne ao esclarecimento de sintomas nasais, a biópsia da mucosa constitui o método mais indicado ao demonstrar histologicamente um infiltrado linfocítico. Achados imagiológicos são inespecíficos e semelhantes aos de sinusite.

O tratamento não deve ser iniciado até que a LLC se torne sintomática ou haja evidência de progressão rápida. A quimioterapia constitui opção terapêutica amplamente utilizada, apesar de não curativa, uma vez que o transplante autólogo de medula óssea se encontra indicado numa minoria de casos. O envolvimento sinusal em contexto de imunossupressão é, com frequência, severo devendo o tratamento cirúrgico deve ser objeto de ponderação quando necessário.

### 8.3. Melanoma Maligno

Por oposição à maioria das neoplasias, o melanoma maligno caracteriza-se pela capacidade de metastização a qualquer sistema de órgãos apresentando uma ampla variabilidade de sinais e sintomas associados. Lesões primárias são mais comuns na pele, podendo ainda ocorrer na região da cabeça sob as formas ocular ou mucosa. O melanoma da mucosa nasal e seios perinasais é raro, representando 0.7-1% do total de casos de melanoma. A exposição ocupacional ao formaldeído foi sugerida como fator de risco apesar da etiologia precisa não ter ainda sido determinada. Pela natureza insidiosa da doença o diagnóstico é habitualmente tardio, entre os 65-70 anos sem preferência de gênero<sup>62</sup>.

Dentro dos melanomas nasossinusais, 81% tem origem na mucosa nasal e 19% nos seios perinasais sendo a sua origem exata difícil de determinar na doença extensa<sup>5</sup>. Na maioria dos casos surge como uma lesão *de novo*, com morfologia muito variável na observação da mucosa. Aspeto polipóide e ulceração superficial, são detetados frequentemente localizando-se preferencialmente no septo e parede lateral no melanoma da cavidade nasal e seios maxilares, no sinusal. Habitualmente pigmentadas, podem ser acrómicas até cerca de 1/3 dos casos<sup>62</sup>. Sintomas mais frequentes incluem obstrução nasal, unilateral e de caráter progressivo e epistáxis, de abundância variável. Rinorreia purulenta na sobreinfecção, dor ou epífora, por infiltração maligna do meato médio e canal lacrimal, podem constituir manifestações acompanhantes. A progressão invasiva da doença pode ainda determinar, a longo prazo, o surgimento de edema malar, deformação nasal ou exoftalmia. À data do diagnóstico é comum a deteção de metástases cervicais e, por vezes, hematogénicas. A região nasossinusal pode, por si, constituir um local de metastização secundária, apesar de pouco frequente, apresentando sintomas sobreponíveis àqueles da lesão primária.

A presença de manifestações não específicas condiciona geralmente longos períodos de tempo até ao diagnóstico, particularmente aquando do envolvimento dos seios perinasais. Sintomas unilaterais devem suscitar avaliação endoscópica e biópsia de lesões, quando visíveis podendo, os polimorfismos dificultar o exame histológico, especialmente na apresentação amelanótica ou ulcerada. A confirmação do diagnóstico é habitualmente obtida pelo recurso a imunohistoquímica com marcadores tumorais específicos. Imagiologicamente, a TC da região nasossinusal, demonstra opacificação associada, ou não, a erosão óssea podendo a IRM permitir o esclarecimento das alterações e identificação de extensão para a base do crânio. O exame imagiológico das regiões torácica, abdominal e pélvica avalia a presença de metastização à distância complementando a abordagem diagnóstica. Segundo a classificação da *American Joint Comitee on Cancer* (AJCC), o estadiamento não compreende T1 e T2 refletindo a tendência invasiva do melanoma da mucosa<sup>63</sup>.

A resseção cirúrgica, com margens amplas, constitui a base do tratamento. Apesar do intuito curativo a recorrência local ocorre em cerca de metade dos casos conferindo ao melanoma

mau prognóstico e curta sobrevida. Radioterapia adjuvante pode ser associada para controlo local não se encontrando ainda esclarecido o seu papel.

## 9. Discussão

Os quadros clínicos de apresentação e expressão de doenças sistêmicas são habitualmente diversificados descrevendo padrões de envolvimento multiorgânico típicos ou, por vezes, atípicos. Manifestações otorrinolaringológicas, mais concretamente as nasossinusais, não sendo achados frequentes na grande maioria deste tipo de enfermidades podem evidenciar características específicas e determinar o reconhecimento da doença subjacente adquirindo particular importância, quando traduzem acometimento primário. Comprovou-se, ao rever a literatura mais recente sobre a temática, a associação entre sintomas nasossinusais e doenças multissistêmicas. Torna-se, contudo, menos clara em patologias com menor prevalência na população não se encontrando, a incidência de manifestações nasossinusais, frequentemente estimada. Constatou-se grande diversidade de entidades nosológicas. Não obstante, semelhanças clínicas entre formas de apresentação tornam o processo diagnóstico desafiante.

No que concerne a doenças do tecido conjuntivo, identificou-se na literatura grande disparidade de sistemas de classificação. Considera-se pertinente breve menção a este tópico dada a relevância em contexto clínico. Embora todas as patologias abordadas sob este título apresentem como mecanismo subjacente disfunção do sistema imunitário, designações como doença granulomatosa ou vasculite sistémica podem igualmente ser atribuídas a algumas delas. Doenças granulomatosas conferem alguma ambiguidade em termos de classificação dado que englobam etiologias inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. Vasculites sistêmicas impõem outro tipo de questões referindo-se a recente revisão da nomenclatura face aos progressos verificados no entendimento de processos fisiopatológicos<sup>17</sup>. Independentemente da especialidade médica com a qual se realize o primeiro contacto, os clínicos devem estar familiarizados com as particularidades destas patologias e ser conhecedores de terminologias precisas. Verificou-se desatualização de critérios diagnósticos, em muitos dos quais figuram manifestações nasossinusais, cuja atualização poderia clarificar questões relacionadas com o reconhecimento clínico de sinais e sintomas específicos.

A localização anatómica do sistema nasossinusal pressupõe a exposição continuada a microrganismos potencialmente patogénicos sob circunstâncias apropriadas. Constatou-se, na revisão da literatura, o importante contributo da imunossupressão no desenvolvimento de infeções com manifestações nasossinusais, sobretudo de etiologia fúngica. Destaca-se o papel do VIH pelo favorecimento da suscetibilidade a infeções oportunistas de ordens várias encontrando-se implicado no aumento da incidência de doenças que se julgavam em regressão, como a tuberculose. Encontraram-se descritas alterações nos padrões de distribuição mundial de doenças infecciosas, atribuíveis a fatores como a emigração e aumento do fluxo de viagens intercontinentais com conseqüente surgimento de casos em localizações atípicas. Tratando-se de patologias não habituais em países desenvolvidos, o conhecimento

das suas características e respetiva abordagem não podem ser descurados na prática clínica dada a potencial progressão severa a que frequentemente se encontram associadas.

À semelhança de outras neoplasias, aquelas passíveis de envolver o sistema nasossinusal em contexto sistémico não apresentam causa estabelecida pertencendo, na sua maioria, ao foro hematológico. Avanços científicos permitiram um maior conhecimento destas entidades com abandono de terminologias que não designavam com clareza a fisiopatologia subjacente. Identificam-se, no entanto, dificuldades diagnósticas pela natureza insidiosa e inespecífica dos sintomas com sobreposição a etiologias mais comuns. A colaboração com a especialidade de oncologia é essencial em todas as etapas clínicas na medida em que com alguma frequência ocorre evolução para processos destrutivos eventualmente preveníveis com acompanhamento adequado.

Verificou-se, por fim, escassez de informação na literatura no que diz respeito a doenças mucociliares, dermatológicas e gastrointestinais com repercussões nasossinusais. Como etiologias raras, poucos estudos se encontram ainda realizados sendo fundamental a investigação neste âmbito para clarificação da sintomatologia associada, prevalência na população e estabelecimento de critérios diagnósticos adequados que permitam a sua correta identificação.

## 9.1. Proposta de Abordagem

Propõe-se esquema simplificado de abordagem da doença nasossinusal caracterizada por sintomas crónicos e inespecíficos não responsivos à terapêutica instituída (figura 1). Tendo presente a diversidade de doenças sistêmicas com manifestações nasossinusais e respetiva variabilidade na apresentação e evolução, pretende traçar linhas orientadoras gerais da fase diagnóstica aplicáveis a qualquer grupo nosológico.

A realização de anamnese meticulosa e exame físico global é essencial após exclusão de fatores com interferência na eficácia do tratamento de doença eventualmente benigna, tal como o não cumprimento terapêutico. Deve existir o cuidado de pesquisar sintomas como artrite, neuropatia e doença renal ou das vias respiratórias inferiores, sugestivos de envolvimento sistémico. Assim, a presença de manifestações não otorrinolaringológicas várias, e especialmente aquelas com expressão na região da cabeça e pescoço, deve ser valorizada e integrada na avaliação clínica. Apenas neste contexto pode o exame das cavidades nasais e seios perinasais ser apropriadamente interpretado<sup>11</sup>.

A TC dos seios perinasais não se encontra habitualmente entre os exames complementares de primeira linha reservando-se a casos de rinosinusite refratária ao tratamento ou doença atípica severa com rinorreia sanguinolenta, dor severa, deslocamento ocular ou sintomas unilaterais. Sem diagnóstico prévio, dados laboratoriais ou manifestações sugestivas, a

interpretação de achados torna-se complexa e frequentemente sobreponível a outros processos de doença. Seios maxilares e etmoidais são mais frequentemente acometidos não sendo incomum a extensão orbitária ou intracraniana, detetada imagiologicamente<sup>64</sup>.

A endoscopia nasal com biópsia de tecidos, associada, ou não, a estudo tomográfico prévio deve ser realizada podendo a observação da mucosa evidenciar alterações características e sugestivas de diagnósticos específicos. Exames histológico e microbiológico subsequentes podem restringir as hipóteses diagnósticas ou confirmar processos clinicamente ambíguos. Contudo, o diagnóstico definitivo em contexto de doença sistêmica constitui geralmente processo moroso dada a natureza insidiosa dos sintomas requerendo, na maioria dos casos, exames complementares mais específicos para esclarecimento. O reconhecimento precoce de sinais é da máxima importância de forma a evitar a progressão da doença para formas severas e destrutivas. Ulceração, perfuração septal ou destruição da arquitetura nasal com deformação facial grave são desfechos característicos da evolução de determinadas patologias sendo potencialmente preveníveis pela instituição atempada de tratamento adequado. A natureza multiorgânica e crônica das manifestações devem implicar o envolvimento de equipas multidisciplinares sendo a participação do otorrinolaringologista fundamental em doentes que se encontrem sob terapêuticas sistêmicas para identificação de recidivas ou persistência de doença ativa.

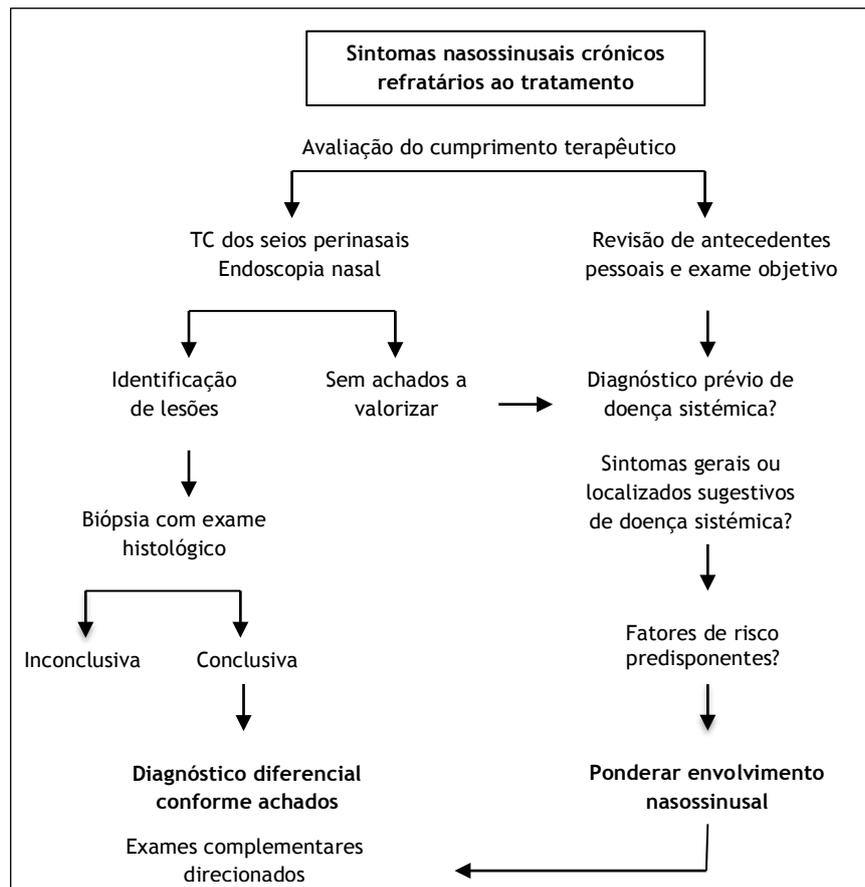


Figura 1. Proposta de abordagem para doença nasossinusal

## 10. Conclusão

Sinais e sintomas das cavidades nasais e seios perinasais são extremamente comuns na prática clínica apresentando-se num grupo heterogêneo de doenças. Habitualmente representativos de processos patogênicos benignos e localizados, podem resultar de doença multissistêmica subjacente e, por vezes, constituir forma de apresentação da mesma. A revisão de doenças sistêmicas passíveis de acometimento nasossinusal com ênfase em características clinicamente distintivas, meios diagnósticos e tratamento apropriado denota a importância do conhecimento aprofundado na abordagem clínica. Sendo a maioria das manifestações inespecíficas e transversais a outros distúrbios, estabelecer um diagnóstico diferencial adequado e abrangente é da maior importância na prevenção de diagnósticos tardios e surgimento de complicações. A não regressão de sintomas de acordo com o previsto, presença de sintomas gerais ou identificação de lesões multiorgânicas concomitantes típicas devem sempre fazer suspeitar de doença sistêmica subjacente. Todo o processo clínico desde a fase diagnóstica, ao tratamento e seguimento subsequente deve envolver uma equipa multidisciplinar de acordo com a fisiologia da patologia em questão, na qual o médico otorrinolaringologista desempenha um papel essencial.

Face à escassa informação descrita na literatura no que concerne a uma temática tão vasta considera-se pertinente a realização de investigações futuras em diferentes áreas com interesse clínico e académico. Propõem-se as seguintes:

- a) Investigar com maior rigor a prevalência de sintomas nasossinusais nas doenças sistêmicas a que se podem encontrar associados;
- b) clarificar sinais e sintomas nasossinusais que podem ser identificados, especialmente em patologias menos frequentes;
- c) aprofundar o conhecimento sobre o papel crescente da imunossupressão na desenvolvimento e evolução de doenças sistêmicas com repercussão nasossinusal;
- d) estabelecer linhas atuação diagnósticas mais claras para a abordagem da doença nasossinusal refratária ao tratamento;
- e) rever e atualizar critérios de diagnóstico existentes com base nos avanços científicos mais recentes, particularmente de doenças autoimunes;
- f) investigar e padronizar esquemas de tratamento farmacológico e cirúrgicos adequados à doença em questão e respetivas complicações.

Por último, ressalva-se que a doença sistêmica deve ser encarada de forma holística e individualizada. As manifestações nasossinusais não podem ser dissociadas dos processos multissistêmicos subjacentes constituindo a resolução dos mesmos frequentemente chave terapêutica.

# 11. Referências Bibliográficas

1. McCaffrey TV. Nasal manifestations of systemic diseases. *Otolaryngologia polska - The Polish otolaryngology*. 2009;63(3):228-35.
2. Cummings CW, Haughey BH, Thomas JR. *Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery*. Fourth Edition Review: Elsevier Mosby; 2005.
3. Prokopakis E, Nikolaou V, Vardouniotis A, Jorissen M. Nasal manifestations of systemic diseases. *B-ent*. 2013;9(3):171-84.
4. Harris JP, Weisman MH. *Head and Neck Manifestations of Systemic Disease*: CRC Press; 2007.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(1):1-11.
6. Pakalniskis MG, Berg AD, Policeni BA, Gentry LR, Sato Y, Moritani T, et al. The Many Faces of Granulomatosis With Polyangiitis: A Review of the Head and Neck Imaging Manifestations. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;205(6):W619-29.
7. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2003;36(4):685-705.
8. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. *Current allergy and asthma reports*. 2004;4(3):208-16.
9. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmunity reviews*. 2013;12(4):501-5.
10. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(8):1101-7.
11. Fuchs HA, Tanner SB. Granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009;17(1):23-7.
12. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(1):3-11.
13. Zeitlin JF, Tami TA, Baughman R, Winget D. Nasal and sinus manifestations of sarcoidosis.

American journal of rhinology. 2000;14(3):157-61.

14. Lawson W, Jiang N, Cheng J. Sinonasal sarcoidosis: A new system of classification acting as a guide to diagnosis and treatment. American journal of rhinology & allergy. 2014;28(4):317-22.

15. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2): McGraw-Hill Education; 2015.

16. Krespi YP, Kuriloff DB, Aner M. Sarcoidosis of the sinonasal tract: a new staging system. Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1995;112(2):221-7.

17. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. Acta oto-laryngologica. 2006;126(5):503-9.

18. Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Clinical and experimental rheumatology. 2004;22(4):485-94.

19. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis and rheumatism. 1990;33(8):1094-100.

20. Kusyairi KA, Gendeh BS, Sakthiswary R, Shaharir SS, Haizlene AH, Yusof KH. The spectrum of nasal involvement in systemic lupus erythematosus and its association with the disease activity. Lupus. 2016;25(5):520-4.

21. Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. Clinics in dermatology. 2014;32(6):817-26.

22. Lerner DN. Nasal septal perforation and carotid cavernous aneurysm: unusual manifestations of systemic lupus erythematosus. Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1996;115(1):163-6.

23. Mahoney EJ, Spiegel JH. Sjogren's disease. Otolaryngologic clinics of North America. 2003;36(4):733-45.

24. Midilli R, Gode S, Oder G, Kabasakal Y, Karci B. Nasal and paranasal involvement in primary Sjogren's syndrome. Rhinology. 2013;51(3):265-7.

25. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. Clinical and experimental rheumatology. 2006;24(2 Suppl 41):S48-59.

26. Shahram F, Zarandy MM, Ibrahim A, Ziaie N, Saidi M, Nabaei B, et al. Nasal mucosal involvement in Behcet disease: a study of its incidence and characteristics in 400 patients.

Ear, nose, & throat journal. 2010;89(1):30-3.

27. Webb CJ, Moots RJ, Swift AC. Ear, nose and throat manifestations of Behcet's disease: a review. *The Journal of laryngology and otology*. 2010;90(1):30-3.

28. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heemann U, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(8):540-6.

29. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine*. 1976;55(3):193-215.

30. Kim JE, Amin SH, Fong D, Gupta SK. Severe nasal presentation of antiphospholipid syndrome. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011;137(3):298-301.

31. Banerjee SS, Lammin K, Carpentier J. Nasal septal perforation and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *The Journal of laryngology and otology*. 2007;121(12):1197-200.

32. Oomen KP, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *International journal of otolaryngology*. 2012;2012:789572.

33. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Current allergy and asthma reports*. 2012;12(2):163-74.

34. Sommer JU, Schafer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2011;268(3):383-8.

35. Kamath MP, Bhojwani KM, Prabhu S, Naik R, Ninan GP, Chakravarthy Y. Multifocal tuberculosis of the nose and lymph nodes without pulmonary involvement: a case report. *Ear, nose, & throat journal*. 2007;86(5):284-6.

36. Masterson L, Srouji I, Kent R, Bath AP. Nasal tuberculosis-an update of current clinical and laboratory investigation. *The Journal of laryngology and otology*. 2011;125(2):210-3.

37. Butt AA. Nasal tuberculosis in the 20th century. *The American journal of the medical sciences*. 1997;313(6):332-5.

38. Gupta A, Seiden AM. Nasal leprosy: case study. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;129(5):608-10.

39. Camacho ID, Burdick A, Benjamin L, Casiano R. Chronic rhinitis: a manifestation of leprosy.

Ear, nose, & throat journal. 2011;90(9):E1-3.

40. Pletcher SD, Cheung SW. Syphilis and otolaryngology. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2003;36(4):595-605, vi.

41. Mukara BK, Munyarugamba P, Dazert S, Lohler J. Rhinoscleroma: a case series report and review of the literature. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2014;271(7):1851-6.

42. Bailhache A, Dehesdin D, Francois A, Marie JP, Choussy O. Rhinoscleroma of the sinuses. *Rhinology*. 2008;46(4):338-41.

43. Vorasubin N, Wu AW, Day C, Suh JD. Invasive sinonasal actinomycosis: case report and literature review. *The Laryngoscope*. 2013;123(2):334-8.

44. Woo HJ, Bae CH, Song SY, Choi YS, Kim YD. Actinomycosis of the paranasal sinus. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;139(3):460-2.

45. Menten K, Soentjens P, Caenepeel P, Lemkens P. Mucocutaneous leishmaniasis of the nose: a case report. *B-ent*. 2015;11(1):77-80.

46. Marra F, Chiappetta MC, Vincenti V. Ear, nose and throat manifestations of mucocutaneous Leishmaniasis: a literature review. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2014;85(1):3-7. Lessa HA,

47. Lessa MM, Guimaraes LH, Lima CM, Arruda S, Machado PR, et al. A proposed new clinical staging system for patients with mucosal leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012;106(6):376-81.

48. Thompson GR, 3rd, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):321-6.

49. Rucci J, Eisinger G, Miranda-Gomez G, Nguyen J. Blastomycosis of the head and neck. *American journal of otolaryngology*. 2014;35(3):390-5.

50. Bandyopadhyay SN, Das S, Majhi TK, Bandyopadhyay G, Roy D. Disseminated rhinosporidiosis. *The Journal of laryngology and otology*. 2013;127(10):1020-4.

51. Thompson LD. Rhinosporidiosis. *Ear, nose, & throat journal*. 2016;95(3):101.

52. Kavala M, Altintas S, Kocaturk E, Zindanci I, Can B, Ruhi C, et al. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011;25(11):1324-7.

53. Hale EK, Bystryjn JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(4):609-11.
54. Whiteside OJ, Martinez Devesa P, Ali I, Capper JW. Mucous membrane pemphigoid: nasal and laryngeal manifestations. *The Journal of laryngology and otology*. 2003;117(11):885-8.
55. Miziara ID, Sperandio F, Bohadana SC, Braga N, Romano FR, Miniti A. Cicatricial pemphigoid: report of five cases. *Ear, nose, & throat journal*. 2002;81(7):442-8.
56. Zois CD, Katsanos KH, Tsianos EV. Ear-nose-throat manifestations in Inflammatory Bowel Diseases 2008.
57. Book DT, Smith TL, McNamar JP, Saeian K, Binion DG, Toohill RJ. Chronic sinonasal disease in patients with inflammatory bowel disease. *American journal of rhinology*. 2003;17(2):87-90.
58. Peng KA, Kita AE, Suh JD, Bhuta SM, Wang MB. Sinonasal lymphoma: case series and review of the literature. *International forum of allergy & rhinology*. 2014;4(8):670-4.
59. Cleary KR, Batsakis JG. Sinonasal lymphomas. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1994;103(11):911-4.
60. Yen TT, Wang RC, Jiang RS, Chen SC, Wu SH, Liang KL. The diagnosis of sinonasal lymphoma: a challenge for rhinologists. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2012;269(5):1463-9.
61. Johnston R, Altman KW, Gartenhaus RB. Chronic lymphocytic leukemia manifesting in the paranasal sinuses. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;127(6):582-4.
62. Gilain L, Houette A, Montalban A, Mom T, Saroul N. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2014;131(6):365-9.
63. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. New York, NY: Springer; 2010
64. Nwawka OK, Nadgir R, Fujita A, Sakai O. Granulomatous disease in the head and neck: developing a differential diagnosis. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*. 2014;34(5):1240-56.