



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tuberculose Laríngea

Eduardo Pontes de Santana

ABRIL'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tuberculose Laríngea

Eduardo Pontes de Santana

Orientado por:

Dr. Paulo Rocha Pereira

ABRIL'2020

RESUMO

O presente artigo de revisão pretende sensibilizar os profissionais de saúde, para que equacionem a Tuberculose (TB) laríngea nos seus diagnósticos diferenciais e, assim, possam prevenir o contágio e morbidade associados ao frequente atraso diagnóstico e terapêutico. A TB laríngea é uma doença infecciosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, muito rara, mas que tem vindo a aumentar de incidência. As suas características epidemiológicas e clínicas modificaram-se muito ao longo do século XX, graças à implementação dos antibacilares. Deste modo, um vasto número de médicos, hoje em dia, não está devidamente familiarizado com a sua nova forma de apresentação e o nível de sensibilidade para com esta entidade é reduzido. Os fatores de risco para esta doença são semelhantes aos da TB pulmonar. A clínica atual assenta, sobretudo, em alterações locais: disфонia com várias semanas de evolução e lesões laríngeas inespecíficas e variáveis na laringoscopia. O diagnóstico é, muitas vezes, difícil e requer um elevado grau de suspeição. O erro diagnóstico mais comum deve-se à semelhança clínica e endoscópica entre a TB laríngea e o carcinoma da laringe. Alguns exames complementares de diagnóstico, caso positivos, são uma boa ferramenta para direcionar o diagnóstico, nomeadamente testes imunológicos, radiografia simples de tórax e análises laboratoriais à expetoração. Um resultado negativo destes exames não exclui o diagnóstico. O diagnóstico é confirmado através da avaliação histopatológica das lesões laríngeas, sendo fundamental a biópsia das mesmas por via laringoscópica. O relatório anatomopatológico permite, ainda, excluir etiologia maligna. O tratamento é idêntico ao da TB pulmonar com habitual remissão completa do quadro, após terapêutica com antibacilares. Mais estudos e com maiores amostras devem ser feitos, de modo a caracterizar, mais fidedignamente, o padrão clínico desta entidade.

Palavras-chave: Tuberculose Laríngea; Disфонia; Abordagem Diagnóstica; Biópsia.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

This review article intends to raise healthcare professionals' awareness, so they can more easily consider laryngeal tuberculosis (TB) in their differential diagnoses and, thus, avoiding the contagion and morbidity associated with frequently delayed diagnosis and treatment. Laryngeal TB is a very rare infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, but with an increasing incidence. Its epidemiological and clinical characteristics have changed throughout the 20th century, thanks to the implementation of the antituberculous therapy. In this way, a large number of doctors, today, is not properly familiarized with its new form of presentation and their level of sensitivity for this entity is reduced. The risk factors for this disease are similar to those of pulmonary TB. The current clinic is based mainly on local changes: dysphonia with several weeks of evolution and nonspecific and variable laryngeal lesions on laryngoscopy. Diagnosis is often difficult and requires a high degree of suspicion. The most common diagnostic error occurs due to the clinical and endoscopic similarities between laryngeal TB and laryngeal carcinoma. Some complementary diagnostic tests, if positive, are useful tools to better guide the diagnosis, especially immunological tests, simple chest radiography and laboratory analysis of sputum. A negative result on these tests does not exclude the diagnosis. Since the diagnosis is confirmed through the histopathological evaluation of the laryngeal lesions, biopsy of these lesions is mandatory during laryngoscopy. The anatomopathological report also allows the exclusion of malignant aetiology. The treatment is identical to that of pulmonary TB, generally with complete remission, after antituberculous therapy. Further and larger studies are needed, in order to better characterize the clinical pattern of this entity.

Keywords: Laryngeal Tuberculosis; Dysphonia; Diagnostic Approach; Biopsy.

ÍNDICE

SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS	7
INTRODUÇÃO.....	8
EPIDEMIOLOGIA.....	9
APRESENTAÇÃO.....	11
DIAGNÓSTICO.....	15
TRATAMENTO.....	21
CONCLUSÃO.....	24
AGRADECIMENTOS	26
BIBLIOGRAFIA	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Alterações laringoscópicas. Fonte: Reis et al., 2016	13
Figura 2 - Lesão exofítica. Fonte: Benwill e Sarria, 2014.....	13
Figura 3 - Corte histológico da biópsia de uma lesão laríngea. Fonte: El Ayoubi et al., 2014	18
Figura 4 - Microscopia de lesão laríngea. Fonte: Benwill e Sarria, 2014	19
Figura 5 - Análise microscópica de lesões laríngeas. Fonte: Agarwal et al., 2019	19
Figura 6 – Lesões laringoscópicas. Fonte: Wang et al., 2007	21
Figura 7 - Achados laringoscópicos. Fonte: Kurokawa et al., 2015.....	22
Figura 8 - Proposta de esquema de decisão para a Tuberculose laríngea. Fonte: Kurokawa et al., 2015	25

SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS

TB – Tuberculose;

% – Percentagem;

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana;

TST – Teste de Sensibilidade à Tuberculina;

IGRA – *Interferon- γ Release Assay*;

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*;

BAAR – Bacilo(s) Ácido-Álcool Resistente(s);

ZN – Ziehl-Neelsen;

ADN – Ácido Desoxirribonucleico;

TAAN – Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta doença afeta maioritariamente os pulmões, mas pode ter afeção extrapulmonar, como é o caso da laringe. O paradigma da TB laríngea alterou-se radicalmente com o passar do século passado: nomeadamente, no que toca à sua incidência e apresentação clínica. Antes da era antibacilar, tinha uma incidência de cerca de 40%, secundariamente a quadros pulmonares avançados, sendo um preditor de mau prognóstico, e com manifestações sistémicas graves e locais marcadas (como disfagia, dispneia e estridor) (1). Com a instituição dos antibacilares e estratégias de prevenção da TB, houve um decréscimo abrupto da incidência da TB laríngea (para menos de 1%), passando a cursar com manifestações localizadas e mais frustres como disфонia, odinofagia leve ou sensação de corpo estranho e, muitas vezes, sem afeção pulmonar concomitante (2). No entanto a nível mundial, a TB tem vindo a recrudescer nas últimas décadas por diversas razões: infeção VIH, doenças e tratamentos imunossupressores, emergência de resistências aos antibacilares, emergência de micobactérias atípicas e imigração proveniente de áreas endémicas de alto risco (3,4). Portugal, apesar de manter uma incidência considerada baixa, tem uma forte concentração de imigrantes – sobretudo provenientes de países dentro dos 30 com carga mais alta de TB no mundo (Angola, Brasil e Moçambique) - nas principais zonas urbanas de Lisboa e Porto (5). Acresce-se, ainda, que a inespecificidade das lesões laríngeas dificulta o diagnóstico, sendo muito importante a distinção entre causas mais comuns, como o carcinoma da laringe. Este recrudesimento da TB, aliado à raridade da TB laríngea (e consequente desconhecimento das suas manifestações clínicas pela maioria dos profissionais de saúde) e à variabilidade da apresentação laringoscópica, leva a um erro e/ou atraso diagnóstico e terapêutico. Isto tem implicações prognósticas negativas nos doentes, pelas complicações associadas, e na comunidade, devido ao contágio que não é mitigado (6). Deste modo, o presente artigo de revisão tem como principal objetivo sensibilizar os profissionais de saúde a equacionar e suspeitar desta hipótese diagnóstica (que é altamente contagiosa, mas benigna e curável), perante as novas formas de apresentação da TB laríngea que se foram estabelecendo e que serão melhor discutidas, em seguida.

EPIDEMIOLOGIA

A TB é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a primeira causa de morte infecciosa a nível mundial. O órgão mais frequentemente afetado é o pulmão, mas a doença pode ocorrer virtualmente em qualquer órgão. Em 2018, a TB foi causa de morte para 1.2 milhões de pessoas VIH-negativas e 251 mil pessoas VIH-positivas, mundialmente (5). Em Portugal, a incidência da TB tem vindo a reduzir 5% por ano, de forma estável nos últimos anos. Em 2017, a incidência foi de cerca de 15,6 por 100.000 habitantes, com uma grande concentração de casos nos distritos de Lisboa e Porto (57,3% das notificações). A taxa de incidência na população estrangeira foi 5,4 vezes superior, tendo-se verificado um aumento progressivo nos últimos anos (7). A TB laríngea é a única outra forma contagiosa da doença (para além da pulmonar), sendo altamente contagiosa (3). Antes do advento dos antibacilares, a incidência da TB laríngea (em casos de TB) rondava os 37.5% (1). Hoje em dia, é rara, representando menos de 1% de todos os casos de TB (2,3).

As características epidemiológicas da TB laríngea têm vindo a alterar-se com o passar das décadas. Esta mudança deve-se, sobretudo, à criação e sucesso terapêutico dos antibacilares. Na primeira metade do século passado, era tipicamente prevalente em jovens (20-40 anos) do sexo masculino (1,8). A maior incidência desta entidade no sexo masculino foi corroborada em vários estudos com rácios masculino:feminino de 2.7-3.6:1 (1,9,10). No entanto, numa revisão sistemática de casos de TB laríngea reportados nos Estados Unidos da América, Benwill e Sarria demonstram um desaparecimento gradual desta tendência, ao longo das décadas: 5:1 (anos 70), 2:1 (anos 80), 1.1:1 (1990-2012) (11). A faixa etária afetada também se alterou, sendo agora mais comum entre os 40 e os 60 anos de idade (9,11,12). A TB laríngea pediátrica é bastante rara. Ramadan e Wax, apenas encontraram 6 casos descritos na literatura mundial, entre 1960 e 1991 (13).

Existem duas teorias propostas que tentam explicar a patogénese da TB laríngea: broncogénica e hematogénea (9,10,14). A teoria broncogénica afirma que há disseminação direta de grandes quantidades de bacilos, através da árvore traqueobrônquica, na doença pulmonar avançada. A teoria hematogénea sugere que a disseminação ocorre por via sanguínea, provenientes de outras regiões infetadas (via linfática parece ser menos relevante). Verificou-se, em inúmeras autópsias realizadas no início do século XX, que a TB laríngea estava quase sempre associada a doença pulmonar

avançada (698 em 700 casos de TB laríngea), com uma alta concentração de microrganismos na expetoração – favorecendo a primeira teoria (1). No entanto, este paradigma alterou-se, com estudos mais recentes a relatarem cada vez mais casos de TB laríngea sem envolvimento pulmonar comprovado (15,16). Em 2017, Zhao et al. observaram que apenas 11 dos 61 casos de TB laríngea tinham doença pulmonar ativa – favorecendo a segunda teoria (17). Os dados mais recentes também denotam um aumento relativo do número de casos de TB laríngea primária (ou seja, casos sem história de TB nem achados clínicos/imagiológicos de TB) (3,12,17). Esta divergência clínica e epidemiológica entre a TB pulmonar e laríngea, parece estar relacionada com o uso generalizado (e a longo-prazo) de antibacilares e à variação do *Mycobacterium tuberculosis* tipo L (16).

Há vários fatores de risco associados à TB. A infecção por VIH é um dos mais determinantes, estando 8.6% dos doentes com TB infetados pelo vírus (5). Outras doenças ou terapêuticas que induzam imunossupressão também contribuem para o risco. O consumo de tabaco é, também, classicamente descrito como um fator de risco determinante para desenvolvimento de TB pulmonar, pois altera os mecanismos naturais de defesa do trato respiratório (18). Apesar de esta relação não estar tão bem descrita para a TB laríngea, há evidências de que o consumo de tabaco causa inflamação crónica nociva na mucosa laríngea que predispõe ao desenvolvimento de lesões de TB mais extensas neste órgão (19–21). Outros fatores de risco relevantes são a diabetes, o consumo de álcool, subnutrição e baixas condições socioeconómicas (5,6,21).

APRESENTAÇÃO

Os sintomas clínicos e as queixas associadas à TB laríngea também se modificaram (15). No passado, as manifestações laríngeas ocorriam mais frequentemente no contexto de doença pulmonar avançada sendo, portanto, acompanhadas de tosse produtiva (com ou sem hemoptises), febre e sintomas constitucionais (como perda ponderal, suores noturnos e astenia) (15,16,22). As queixas laríngeas mais frequentes eram, então, dor, odinofagia e, por vezes, disfagia (23). Atualmente, os sintomas na TB laríngea refletem alterações locais menos exuberantes, e com raros ou ausentes sintomas sistémicos à apresentação (24). Dito isto, a disфонia (ou rouquidão) é claramente a queixa mais frequente, nas séries mais recentes (9,11,12,15–17,21,25,26). Os seguintes sintomas mais frequentes continuam a ser tosse, odinofagia e perda ponderal, embora com uma preponderância menor e com proporções muito variáveis. A dispneia ou estridor são formas de apresentação raras e mais comuns em idades pediátricas, estando geralmente associadas a lesões hipertróficas nas cordas vocais ou a paralisia/imobilidade das mesmas (9,11). Hoje em dia, perante tal sintomatologia, a hipótese diagnóstica de TB pode não ser tão óbvia, dada a ausência de um quadro clássico pulmonar associado e à presença de sintomas mais ligeiros e locais. A conjugação de sintomas como a disфонia e perda ponderal ou disфонia e linfadenopatia cervical podem levar os otorrinolaringologistas a pensar em causas mais frequentes como o carcinoma da laringe ou o linfoma, que devem também fazer parte do diagnóstico diferencial, mas sem excluir a hipótese de TB (que até poderá ocorrer concomitantemente) (9,11,27). Esta distinção entre carcinoma e TB na patologia laríngea tem-se demonstrado cada vez mais relevante.

O carácter ligeiro, vulgar e inespecífico desta sintomatologia, muitas vezes, leva o doente a adiar a visita ao médico assistente, potenciando o contágio da doença (6). Kurowaka et al. compararam o tempo que os doentes tardaram a acudir a um médico assistente, consoante os hábitos tabágicos. O grupo dos fumadores foi mais célere a acudir a um médico, após o início dos sintomas, que os não-fumadores (13 semanas e 27 semanas, respetivamente) (25). Esta diferença parece ser explicada pela maior progressão da doença observada no primeiro grupo (21,25).

A laringoscopia é, obviamente, um exame muito importante na abordagem destes doentes, sendo útil no processo de diagnóstico diferencial (TB, doença maligna, etc.) mas, sobretudo, porque permite a biópsia de lesões suspeitas (28). Os achados laringoscópicos

também têm vindo a alterar-se com o passar das décadas. No passado, e com a disseminação direta broncogénica secundária a doença pulmonar avançada, a TB laríngea cursava, classicamente, com múltiplas lesões (geralmente ulcerativas) na laringe posterior, como as cartilagens aritenóideas e região interaritenóidea (10). Esta predileção para afetar regiões mais posteriores da laringe estava associada ao posicionamento dos doentes acamados (em decúbito dorsal), com doença avançada, condicionando uma acumulação de expectoração rica em micobactérias nesta zona da laringe (29). Apesar de ainda se observarem lesões nesta região, já não é considerado um sinal cardinal da TB laríngea (9,14). Ainda que alguns estudos não reportem nenhuma tendência na localização destas lesões laríngeas, podendo afetar qualquer porção do órgão (30,31), muitas séries parecem indicar que o local anatómico mais frequentemente afetado são as verdadeiras cordas vocais (9,10,12,21,32). Este dado permitirá explicar o porquê das principais queixas destes doentes serem relacionadas com alterações da voz. Outros locais como as falsas cordas vocais, a epiglote e as pregas arriepiglóticas são, também, comumente afetados. Esta alteração de apresentação endoscópica pode, mais uma vez, corroborar o aumento proporcional dos casos de TB laríngea por via hematogénea/linfática (3,6,33). As descrições e os tipos de lesão laríngea encontrados na literatura variam muito consoante os autores e as séries. Podendo ser únicas ou múltiplas, mistas ou coexistentes, destacam-se os seguintes tipos de lesão: edema esbranquiçado; lesão ulcerativa; lesão granulomatosa; lesão polipóide; lesão pericondrítica; lesão hipertrófica/exofítica; lesão erosiva; inflamação inespecífica. As figuras 1 e 2 ilustram algumas das lesões supramencionadas (Reis et al., 2016 (21) e Benwill e Sarria, 2014 (11)).

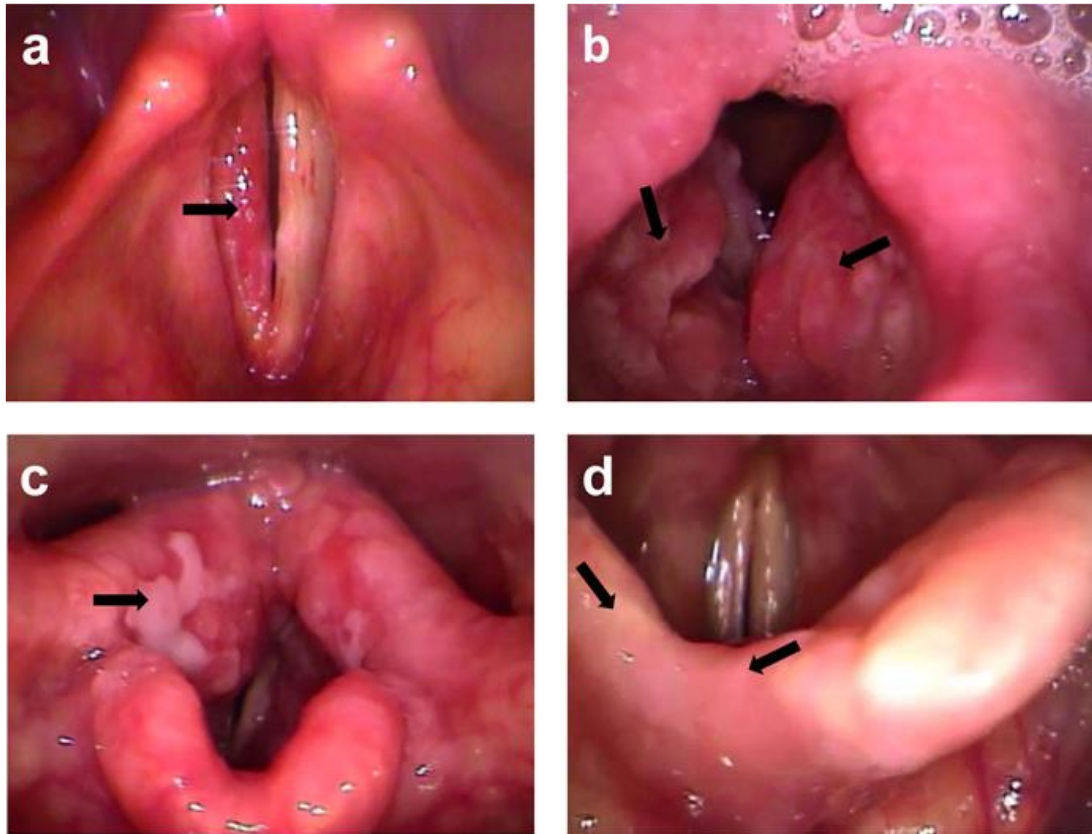


Figura 1 - Alterações laringoscópicas (setas):
a) Lesão inflamatória não-específica; b) Lesões granulomatosas; c) Lesão ulcerativa; d) Lesão erosiva.
Fonte: Reis et al., 2016 (21)

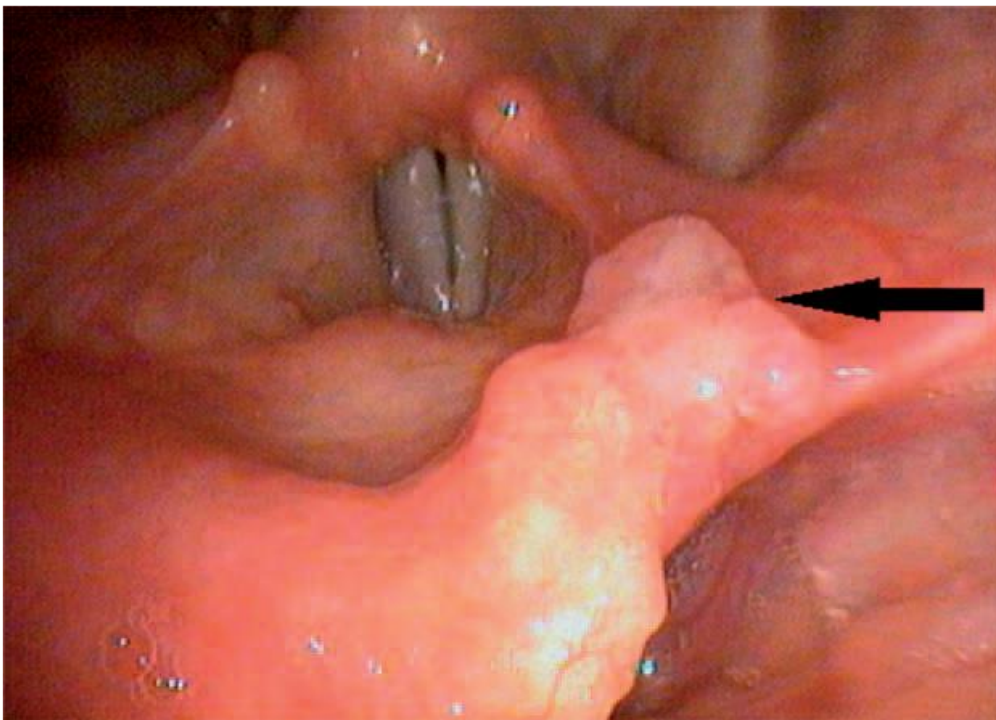


Figura 2 - Lesão exofítica na banda ariepiglótica esquerda (seta).
Fonte: Benwill e Sarria, 2014 (11)

Continuam a ser reportadas lesões de todo o tipo na TB laríngea, mas alguns autores sugerem haver um aumento da incidência de lesões do tipo hipertrófica/exofítica, difíceis de distinguir de outras causas de laringite crónica (6,15,16). Tendo em conta a variabilidade e inespecificidade de muitas das lesões encontradas por laringoscopia, mimetizando outras doenças, é de salientar a importância de um alto índice de suspeição para o diagnóstico de TB laríngea (32,34,35). Hoje em dia, a doença maligna da laringe (pelo menos 40 vezes mais comum) é a principal hipótese diagnóstica levantada pelos otorrinolaringologistas, aquando da observação de muitas destas lesões laríngeas. Isto deve-se, também, à forte redução de incidência de TB neste órgão, com o decorrer do século passado. Levenson et al. reportaram um aumento do diagnóstico presuntivo de malignidade (em casos de TB laríngea), na segunda metade do século XX: entre 1950 e 1964 – 27%; entre 1965 e 1981 – mais de 50% (30). Deve-se, também, ressaltar a possibilidade destas duas entidades coexistirem (10,36–38).

DIAGNÓSTICO

Pela sua apresentação clínica variável e inespecífica e por ser uma forma de doença rara, a TB laríngea é uma hipótese diagnóstica poucas vezes considerada na prática clínica. Este facto leva, inevitavelmente, a um erro diagnóstico considerável (3,11). Os estudos sugerem que a TB laríngea é assumida como principal suspeita diagnóstica em cerca de 15-25% dos casos (9,17,32,39). Como foi dito anteriormente, o carcinoma laríngeo é a primeira opção diagnóstica mais frequente (em cerca de 67-80% dos casos de TB laríngea) - pela sua maior incidência e devido às queixas e apresentações laringoscópicas sobreponíveis (6,9). Outros diagnósticos laríngeos erroneamente efetuados incluem laringite, pólipos das cordas vocais, epiglottites, queratinização, leucoplasia ou até refluxo gastroesofágico (17).

Pelas razões acima referidas, o atraso diagnóstico (desde o início dos sintomas até ao diagnóstico definitivo de TB laríngea) é comum perante esta patologia. Benwill e Sarria referem uma média de duração dos sintomas até ao diagnóstico de 19 semanas (11). Este intervalo é consideravelmente maior comparativamente ao intervalo na TB pulmonar: 5 a 10 semanas (40). Ressalva-se que o atraso diagnóstico leva, inevitavelmente, ao maior risco de contágio e propagação da doença. Outros fatores conhecidos que alteram o tempo de diagnóstico da TB (em geral) são o nível socioeconómico do doente, país de origem, acesso aos cuidados de saúde e o nível de alerta do médico para com a TB (9,40).

O diagnóstico da TB laríngea é, portanto, difícil, sendo essencial conjugar uma boa história clínica (anamnese e exame objetivo) com vários métodos complementares de diagnóstico: laringoscopia, raio-X de tórax, testes imunológicos (TST e/ou IGRA), análise da expetoração e recolha e análise de biópsias das lesões laríngeas (3,24).

A radiografia de tórax pode ser um exame de grande importância aquando da abordagem diagnóstica destes doentes. É um exame simples, barato e altamente acessível nos cuidados de saúde que, caso apresente alterações radiográficas compatíveis com TB pulmonar, facilita o diagnóstico. Não descurando nunca da avaliação endoscópica da laringe, e dados os diferentes quadros clínicos possíveis e disponibilidades dos vários meios complementares de diagnóstico, a radiografia de tórax poderá ser realizada antes ou depois da laringoscopia. Caso seja realizada previamente, e estando alterada, a radiografia permitirá prevenir o contágio da TB, aumentar o índice de suspeição diagnóstica durante a inspeção laringoscópica e evitar eventuais intervenções

desnecessárias (como a excisão radical de lesões com características de malignidade). Caso se realize posteriormente, e apresente alterações sugestivas, permitirá esclarecer dúvidas levantadas frequentemente no diagnóstico diferencial destas lesões (mais uma vez, face à hipótese de carcinoma da laringe). Alguns estudos recentes enfatizam veementemente a importância do raio-X de tórax, na abordagem da TB laríngea, devido à elevada proporção de casos (secundários a TB pulmonar) com alterações radiográficas observadas: 86-97% - apoiando a via de infecção broncogénica da laringe (9,11,21,25). Benwill e Sarria sublinham a importância da realização deste exame complementar numa fase precoce da investigação, defendendo, inclusive, que seja efetuado antes da laringoscopia (11). Em concordância, Nedwicki alterou protocolos do seu hospital, priorizando o raio-X de tórax e diminuindo, assim, a necessidade imediata de laringoscopia, minimizando também o risco de contágio (41). Não obstante, uma radiografia de tórax normal não exclui o diagnóstico de TB laríngea. Esta regra é realçada por muitos autores cujos estudos apoiam a hipótese de que a TB laríngea primária ou hematogénica/linfática é, agora, mais preponderante (com radiografias de tórax normais em 53-85% dos casos) (6,12,15–17).

Os testes imunológicos (TST e IGRA) também podem ser ferramentas úteis no diagnóstico inicial da TB laríngea. São já conhecidas as suas vantagens e desvantagens na abordagem ao doente com TB, sendo amplamente utilizados na prática clínica (sobretudo no rastreio da infecção latente). Será importante ressaltar que, apesar de poderem ser bons indicadores de infecção, estes testes não confirmam o local da infecção (11). O TST tem algumas desvantagens, comparativamente ao IGRA: é um teste subjetivo que necessita de uma segunda visita ao médico; tem reatividade cruzada com a vacina BCG e com outras estirpes do *Mycobacterium* – reduzindo a sua especificidade; o grau de resposta (em milímetros) é variável consoante o estado imunitário do doente. Aplicando o TST no contexto específico de TB laríngea, os estudos demonstram resultados variáveis: com taxas de positividade entre os 45% e 91% (17,31,32,34,42,43). Como tal, realça-se que um resultado negativo não exclui o diagnóstico de TB laríngea (6,16,42). O IGRA é um teste imunológico mais recente (e sem muitas das desvantagens que o TST possui, embora seja mais caro), sendo globalmente melhor: com sensibilidade e especificidade de cerca de 90% e 93%, respetivamente – na TB pulmonar ativa em adultos (44,45). Um estudo chinês comparou as sensibilidades e especificidades destes dois testes em adultos imunocompetentes com TB laríngea primária (ou seja, sem doença

pulmonar associada) que demonstrou uma significativa superioridade do IGRA - sensibilidade de 93% e especificidade de 92% - face ao TST – sensibilidade de 51% e especificidade de 62% (46). Apesar de ser um exame mais fiável e uma ajuda valiosa na abordagem diagnóstica da TB laríngea, um IGRA negativo não exclui o diagnóstico. Acrescenta-se que o papel do IGRA no diagnóstico de TB em crianças, ainda não está bem definido, carecendo de mais investigação (46).

Diversas avaliações podem ser realizadas à expetoração (quando possível), caso haja suspeita de TB como etiologia de lesões laríngeas: pesquisa de BAAR (pela coloração de ZN); cultura de *Mycobacterium tuberculosis* (em meio líquido ou de Löwenstein-Jensen); pesquisa de ADN do *Mycobacterium tuberculosis* (por TAAN). Muitos dos estudos realizados, geralmente, não investigam todas estas propriedades, e os seus resultados são variáveis consoante as características das amostras observadas – sendo de especial preponderância a existência (ou não) de um quadro pulmonar acompanhante. Conclui-se que, muitos dos estudos que demonstraram taxas de positividade altas nestes exames à expetoração, são os mesmos que estudaram grupos com uma elevada proporção de casos secundários a TB pulmonar (9,11,21,25). Não obstante, parece ser consensual que a realização destes exames é uma mais-valia, sobretudo pelo resultado dos testes de sensibilidade antibiótica e de resistências genéticas (que são fornecidos pela cultura e pesquisa de ADN, respetivamente), com implicação terapêutica. Transversalmente à maioria das séries, na TB laríngea, as taxas de positividade dos exames são crescentes, com a seguinte ordem: pesquisa de BAAR; cultura; pesquisa de ADN. Na literatura, relativamente à pesquisa de BAAR na expetoração, os números oscilam entre os 40%-64% (9,12,17) e os 80%-94% (11,21,25) – destacando-se a facilidade, rapidez e preço reduzido associados. O exame cultural da expetoração é positivo para *Mycobacterium tuberculosis* em, aproximadamente, 62% a 85% (9,12) dos casos de TB laríngea, podendo chegar aos 94%-100% em algumas séries (21,25) – com a desvantagem de ser muito moroso. Por ser um exame caro e que não está acessível globalmente, a pesquisa de ADN do *Mycobacterium tuberculosis* nestes doentes nem sempre é realizada. Apesar da sensibilidade e especificidade das TAAN serem influenciadas pelo resultado da pesquisa de BAAR, a pesquisa do ADN costuma ser positiva em 89%-100% dos casos de TB laríngea (12,25). No entanto, mais uma vez, caso a expetoração dê resultados negativos em todos estes testes, não podemos excluir em definitivo o diagnóstico de TB laríngea –

até porque a tosse produtiva é uma característica mais típica da TB pulmonar e, como foi dito, os casos de TB laríngea primária têm aumentado em proporção nas últimas décadas.

Portanto, na abordagem de um doente com a apresentação clínica supramencionada deve ser feita biópsia das lesões suspeitas durante a laringoscopia, para que estas sejam caracterizadas histopatologicamente – independentemente em que fase da escala diagnóstica se encontre (relativamente a outros exames complementares de diagnóstico). A análise histopatológica das lesões laríngeas é, então, o exame complementar de diagnóstico mais importante na abordagem diagnóstica da TB laríngea, pois permite confirmar o diagnóstico e, simultaneamente, excluir causas malignas (9,21,39,46,47). O padrão histológico clássico da TB – representado nas figuras 3 e 4 (El Ayoubi et al., 2014 (48) e Benwill e Sarria, 2014 (11)) - consiste no folículo tuberculoso: granuloma composto por uma zona central de necrose (tipicamente caseosa) rodeada por células epitelioides, acompanhado de infiltrado mononuclear linfocítico e com dispersas células gigantes de Langhans (15,49).

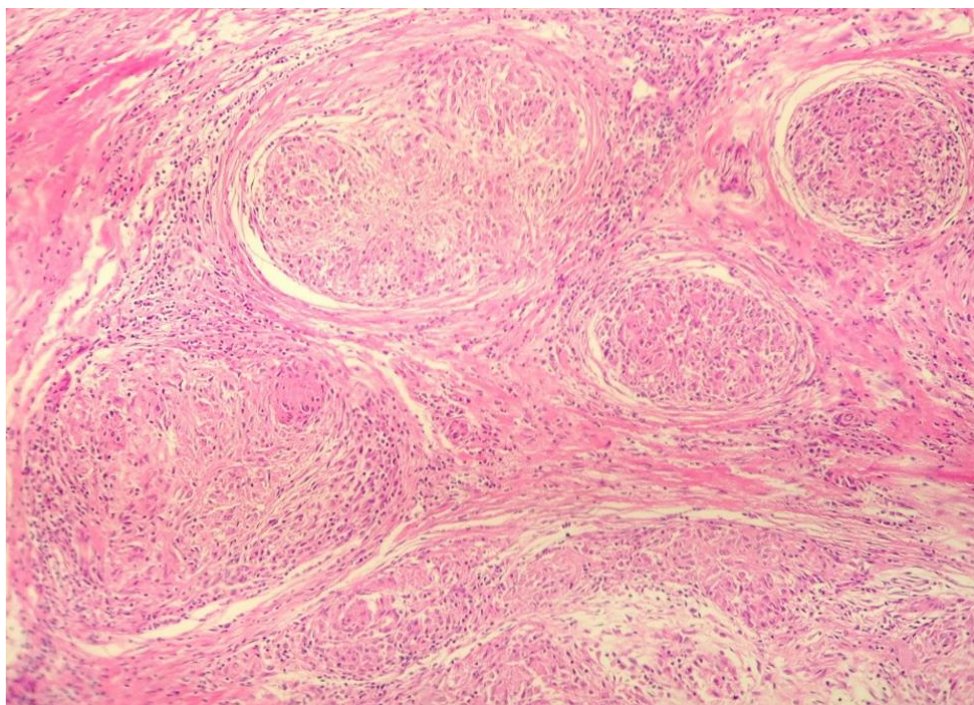


Figura 3 - Corte histológico da biópsia de uma lesão laríngea, onde se observam granulomas de células gigantes.
Fonte: El Ayoubi et al., 2014 (48)

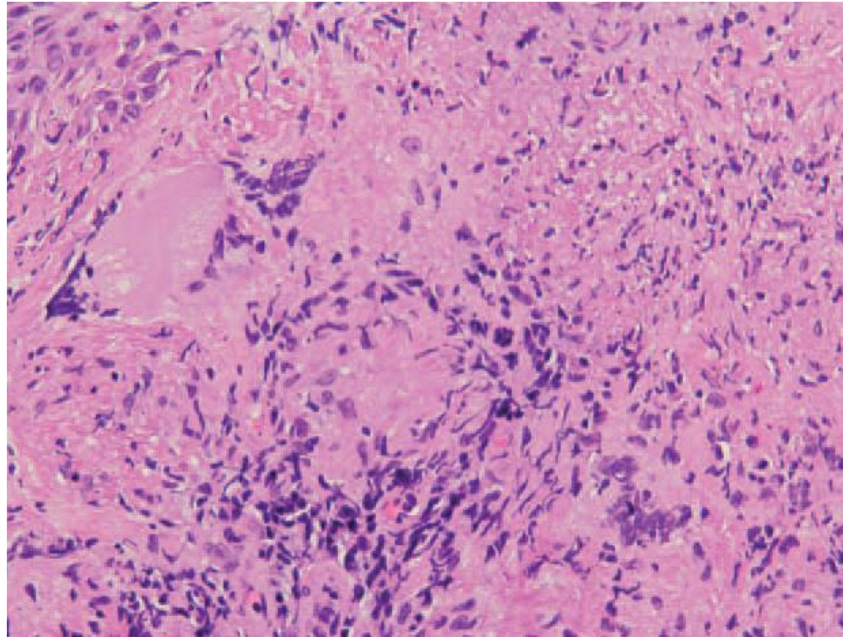


Figura 4 - Microscopia de lesão laríngea. Granuloma caseoso: visualização de alta resolução de granuloma necrótico com epitélio pavimentoso reativo (superior esquerdo), necrose caseosa (superior direito), e células mononucleares e macrófagos epitelioides (inferior esquerdo e inferior centro); hematoxilina e eosina, x 200.

Fonte: Benwill e Sarria, 2014 (11)

Nem sempre se encontram granulomas especificamente caseosos nestes doentes, surgindo em 43% a 100% dos casos, consoante as séries (15,17). Os três testes anteriormente mencionados (usados na análise da expetoração) são, também, aplicáveis ao tecido laríngea biopsado. Perante uma lesão laríngea com histologia típica de TB, estes exames podem ajudar a confirmar o diagnóstico, mas nunca isoladamente (24). E, devido às variáveis taxas de positividade destes exames, mais uma vez, não podem excluir o diagnóstico de TB laríngea quando são negativos. Na Figura 5, observam-se 2 cortes histológicos de peças laríngeas de doentes distintos, corados com a técnica de ZN (Agarwal et al., 2019 (39)).

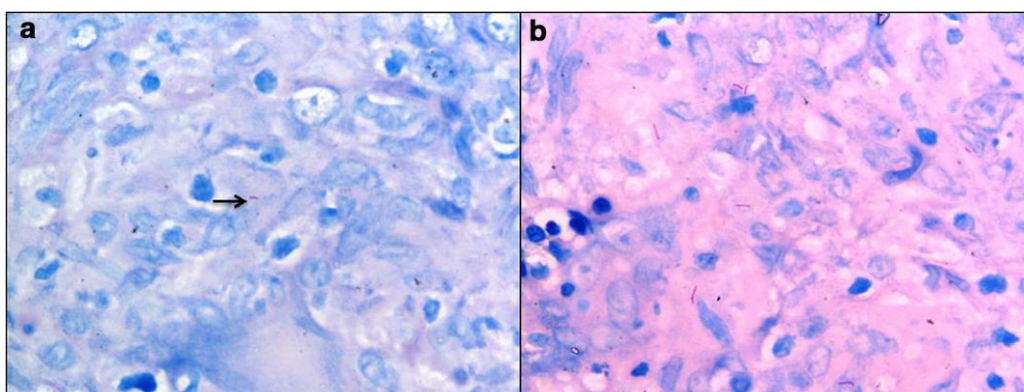


Figura 5 - Análise microscópica de lesões laríngeas (Coloração Ziehl-Neelsen, x 1000):

a) BAAR único (seta); b) múltiplos BAAR.

Fonte: Agarwal et al., 2019 (39)

Em alguns casos, o relatório histopatológico pode não ser tão óbvio ou esclarecedor, indicando uma inflamação inespecífica sem sinais de malignidade. Nesses casos incertos e dúbios devem ser feitas novas biópsias que acedam a níveis mais profundos, já que a lesão laríngea poderá corresponder a um processo que esteja a ocorrer mais profundamente (nomeadamente, maligno ou infeccioso – sendo crucial esta distinção) (39,48). A TB laríngea é a doença granulomatosa mais comum da laringe (11). Excecionalmente, outros diagnósticos a considerar na presença de lesões granulomatosas da laringe seriam os seguintes: sarcoidose, sífilis, amiloidose, actinomicose, blastomicose e granulomatose com poliangéite (48). Caso não se consiga chegar a um diagnóstico claro após repetidas biópsias, pode-se considerar a realização de uma prova terapêutica diagnóstica (em doentes com clínica e histologia sugestivas de TB). Muitos autores, inclusive, consideraram esta prova terapêutica com resposta a antibacilares como critério diagnóstico de TB laríngea (ou seja, como critério de inclusão) nos seus estudos (9,17).

TRATAMENTO

O tratamento da TB laríngea é sobreponível ao da TB pulmonar. São utilizados esquemas terapêuticos semelhantes e com os antibacilares habituais. Geralmente, começa-se com uma fase de indução de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol; seguindo-se uma fase de manutenção com isoniazida e rifampicina durante um mínimo de 4 meses, podendo prolongar-se até aos 7 meses – perfazendo um total de 6 a 9 meses de tratamento, consoante os centros e casos (9,11,12,21,25,26,48). Excecionalmente, poderá ter que ser prolongado até 1 ano. Habitualmente, os doentes com TB laríngea respondem bem ao tratamento antibacilar, com melhoria dos sintomas e das lesões ao fim de 2/3 meses, com resolução completa ao fim de 2 a 9 meses (consoante os casos) – taxa de cura a rondar os 100% (9,12,37). Nas figuras 6 e 7, observam-se algumas comparações endoscópicas que demonstram a regressão das lesões, em diversos doentes com TB laríngea (Wang et al., 2007 (9) e Kurokawa et al., 2015 (25)).

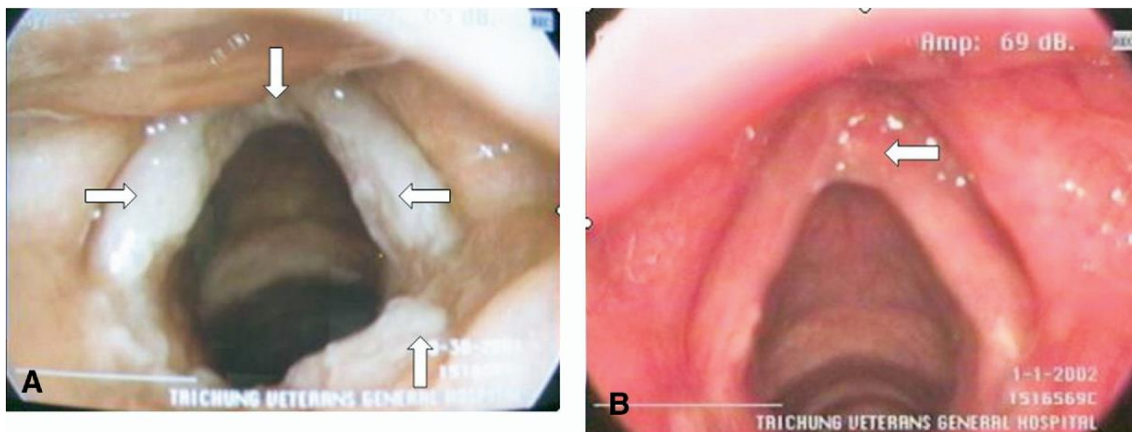


Figura 6 - (A) Lesões esbranquiçadas difusas (setas), ao início do tratamento. (B) Regressão das lesões, 2 meses depois. Fibrose glótica remanescente na comissura anterior (seta).

Fonte: Wang et al., 2007 (9)

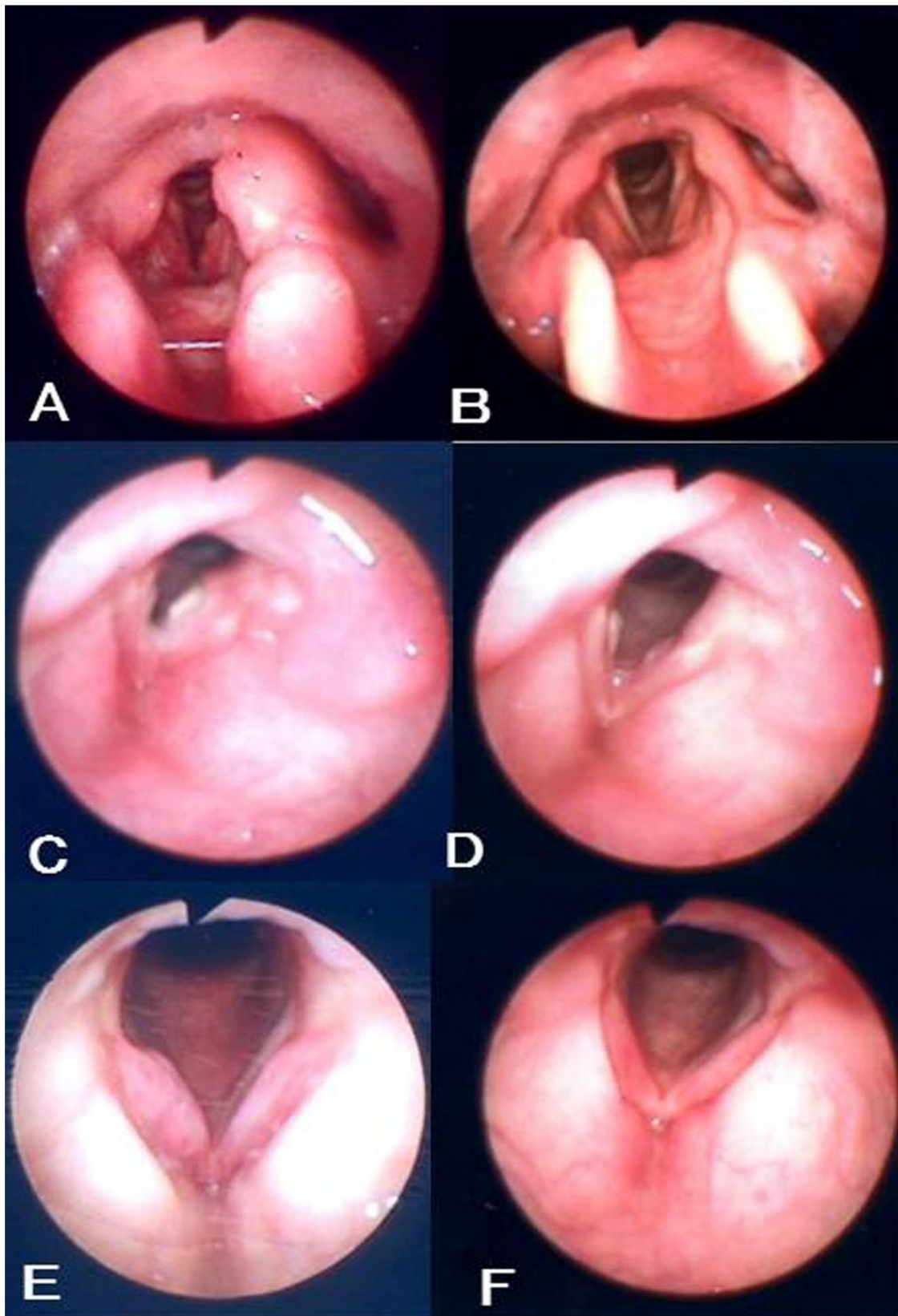


Figura 7 - Achados laringoscópicos.
(A, B) Lesões pericondríticas. (A) Ao início do tratamento. (B) 5.5 meses depois.
(C, D) Lesões ulcerativas. (C) Ao início do tratamento. (D) Após melhoria.
(E, F) Lesões granulomatosas. (E) Ao início do tratamento. (F) 4 meses depois.
Fonte: Kurokawa et al., 2015 (25)

No entanto, caso não seja tratada atempadamente, a TB laríngea pode causar fibrose dos tecidos laríngeos, podendo provocar várias complicações: estenose glótica posterior e subglótica, ter envolvimento muscular ou causar parésia das cordas vocais com consequente disфонia persistente (por afeção da articulação cricoaritenóideia ou do nervo laríngeo recorrente) (12,50). Existem casos reportados de doentes com TB laríngea que recuperaram a mobilidade total das cordas vocais após instituição da terapêutica médica atempadamente (antes de permitir a fibrose dos tecidos) (9). A abordagem cirúrgica no tratamento da TB laríngea já não é uma realidade, sendo importante apenas em quadros de dispneia grave com obstrução aérea associada ou na correção das complicações laríngeas acima referidas (decorrentes da fibrose resultante do processo regenerativo) (9,25,48,51).

CONCLUSÃO

A TB laríngea é uma doença rara, mas com um tratamento dirigido, relativamente simples e muito eficaz. É uma entidade que parece estar a aumentar a sua incidência pelo recrudescimento da TB, a nível mundial. As suas manifestações clínicas têm-se alterado com o passar das décadas, com quadros cada vez mais frustrantes e pouco evidentes, e com cada vez menos envolvimento pulmonar associado: o seu diagnóstico é, portanto, difícil. Portanto, é fulcral os profissionais de saúde manterem um certo nível de suspeição perante achados clínicos e endoscópicos pouco específicos. Realça-se o perfil de doente com um quadro arrastado e progressivo de alteração da voz e presença de lesão inflamatória ou tumoral nas cordas vocais. Devem, então, conjugar-se uma série de exames complementares de diagnóstico para avaliar uma eventual afeção pulmonar e exames imunológicos que poderão apoiar a hipótese de TB laríngea (mas que, se negativos, não excluem o diagnóstico). A biópsia é obrigatória nestes doentes pelos seus achados histológicos típicos e confirmatórios (na grande maioria dos casos) e para exclusão de patologia maligna subjacente (principal etiologia responsável pelo elevado erro diagnóstico). Em casos dúbios, uma prova terapêutica poderá ser equacionada. Uma sugestão de abordagem a estes doentes com TB laríngea é apresentada por Kurokawa et al., 2015 (25) (Figura 8). Ressalva-se que, devido à raridade da doença, a maioria dos estudos da TB laríngea apresentam amostras muito pequenas (com poucas dezenas de casos), reduzindo, inevitavelmente, a robustez dos resultados estatísticos daí inferidos. Estudos com amostras maiores são necessários para melhor caracterização da TB laríngea no século XXI.

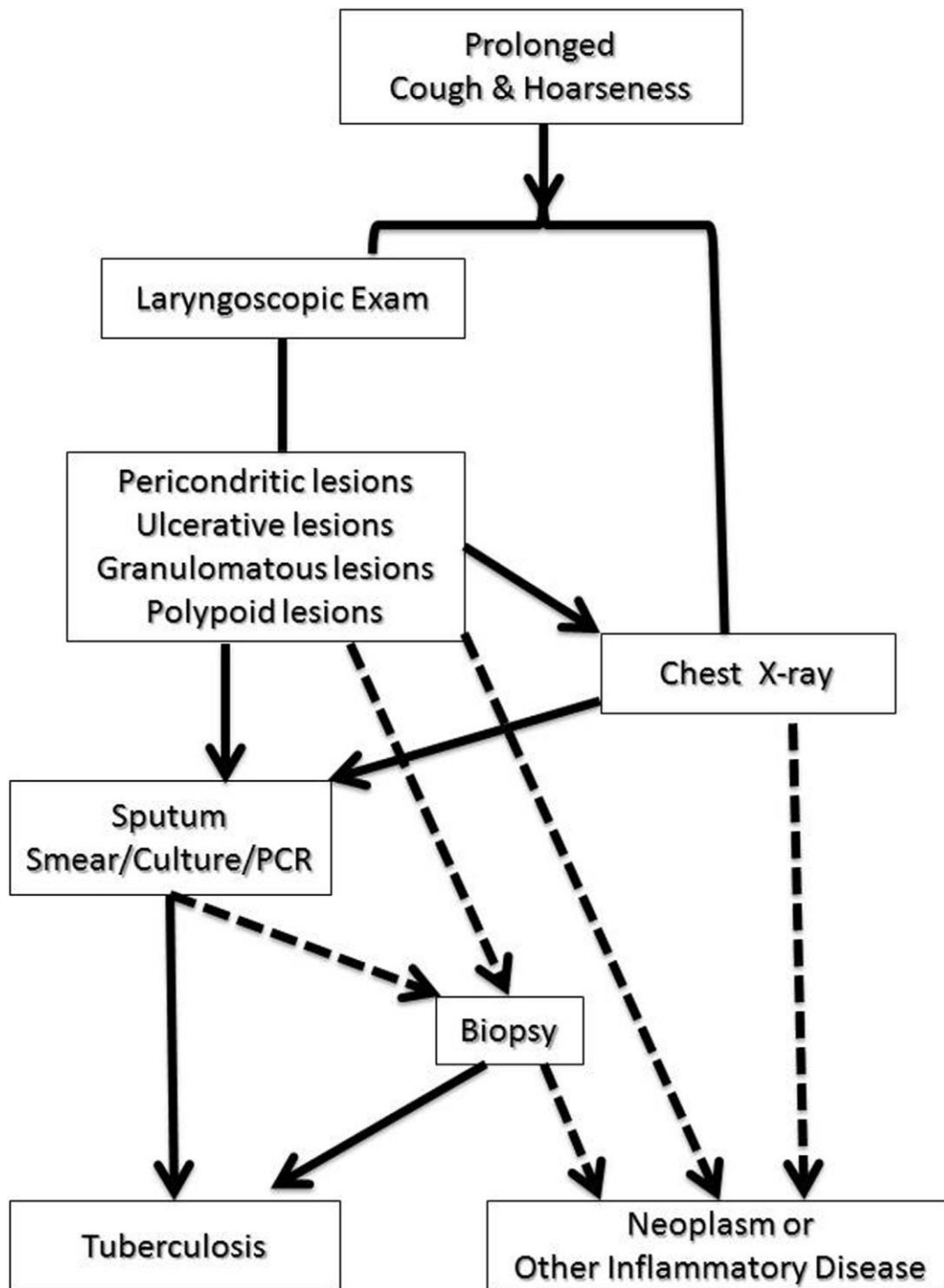


Figura 8 - Proposta de esquema de decisão para a TB laríngea.
Setas contínuas: achados positivos; setas a tracejado: achados negativos.
Fonte: Kurokawa et al., 2015 (25)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho fosse realizado, em particular ao Professor Dr. Óscar Dias e ao Dr. Paulo Rocha Pereira pelo acompanhamento e orientação ao longo deste percurso. Um agradecimento final à minha família e amigos que demonstram diariamente um apoio incondicional, a todos os níveis.

BIBLIOGRAFIA

1. Auerbach O. Laryngeal tuberculosis. *Arch Otolaryngol*. Agosto de 1946;44:191–201.
2. Williams RG, Douglas-Jones T. Mycobacterium marches back. *J Laryngol Otol*. Janeiro de 1995;109(1):5–13.
3. Rizzo PB, Da Mosto MC, Clari M, Scotton PG, Vaglia A, Marchiori C. Laryngeal tuberculosis: an often forgotten diagnosis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Junho de 2003;7(2):129–31.
4. Cleary KR, Batsakis JG. Mycobacterial disease of the head and neck: current perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Outubro de 1995;104(10 Pt 1):830–3.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2019. S.l.: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2019.
6. Kandiloros DC, Nikolopoulos TP, Ferekidis EA, Tsangaroulakis A, Yiotakis JE, Davilis D, et al. Laryngeal tuberculosis at the end of the 20th century. *J Laryngol Otol*. Julho de 1997;111(7):619–21.
7. Programa Nacional para a Tuberculose. Tuberculose em Portugal | Desafios e Estratégias 2018. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2018.
8. Travis LW, Hybels RL, Newman MH. Tuberculosis of the larynx. *The Laryngoscope*. Abril de 1976;86(4):549–58.
9. Wang C-C, Lin C-C, Wang C-P, Liu S-A, Jiang R-S. Laryngeal tuberculosis: A review of 26 cases. *Otolaryngol Neck Surg*. Outubro de 2007;137(4):582–8.
10. Bailey CM, Windle-Taylor PC. Tuberculous laryngitis: a series of 37 patients. *The Laryngoscope*. Janeiro de 1981;91(1):93–100.
11. Benwill JL, Sarria JC. Laryngeal tuberculosis in the United States of America: A forgotten disease. *Scand J Infect Dis*. Abril de 2014;46(4):241–9.
12. Lim J-Y, Kim K-M, Choi EC, Kim Y-H, Kim HS, Choi H-S. Current clinical propensity of laryngeal tuberculosis: review of 60 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Setembro de 2006;263(9):838–42.
13. Ramadan HH, Wax MK. Laryngeal Tuberculosis: A Cause of Stridor in Children. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1 de Janeiro de 1995;121(1):109–12.
14. Ramadan HH, Tarazi AE, Baroudy FM. Laryngeal tuberculosis: presentation of 16 cases and review of the literature. *J Otolaryngol*. Fevereiro de 1993;22(1):39–41.
15. Shin JE, Nam SY, Yoo SJ, Kim SY. Changing trends in clinical manifestations of laryngeal tuberculosis. *The Laryngoscope*. Novembro de 2000;110(11):1950–3.
16. Ling L, Zhou S-H, Wang S-Q. Changing trends in the clinical features of laryngeal tuberculosis: a report of 19 cases. *Int J Infect Dis*. Março de 2010;14(3):e230–5.

17. Zhao N, Zhang Y, Li K. Rigid laryngoscope manifestations of 61 cases of modern laryngeal tuberculosis. *Exp Ther Med* [Internet]. 21 de Setembro de 2017 [citado 5 de Fevereiro de 2020]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.5167>
18. Kolappan C. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1 de Novembro de 2002;57(11):964–6.
19. Myerson MC. Smoker's Larynx: A Clinical Pathological Entity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Junho de 1950;59(2):541–6.
20. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*. 1 de Agosto de 1994;49(8):825–34.
21. Reis JGC, Reis CSM, Costa DCS da, Lucena MM, Schubach A de O, Oliveira R de VC, et al. Factors Associated with Clinical and Topographical Features of Laryngeal Tuberculosis. Kumar S, editor. *PLOS ONE*. 14 de Abril de 2016;11(4):e0153450.
22. Yenchu MW, Linfesty R, Blackmon A. Laryngeal Tuberculosis. *Am J Otolaryngol*. Março de 2000;21(2):122–6.
23. Hunter AM, Millar JW, Wightman AJA, Horne NW. The changing pattern of laryngeal tuberculosis. *J Laryngol Otol*. Abril de 1981;95(4):393–8.
24. Rieder HL. The infectiousness of laryngeal tuberculosis: appropriate public health action based on false premises. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. Janeiro de 2009;13(1):4–5.
25. Kurokawa M, Nibu K, Ichimura K, Nishino H. Laryngeal tuberculosis: A report of 17 cases. *Auris Nasus Larynx*. Agosto de 2015;42(4):305–10.
26. Swain SK, Behera IC, Sahu MC. Primary Laryngeal Tuberculosis: Our Experiences at a Tertiary Care Teaching Hospital in Eastern India. *J Voice*. Setembro de 2019;33(5):812.e9-812.e14.
27. Qian X, Albers AE, Nguyen DTM, Dong Y, Zhang Y, Schreiber F, et al. Head and neck tuberculosis: Literature review and meta-analysis. *Tuberculosis*. Maio de 2019;116:S78–88.
28. Chodosh PL, Willis W. Tuberculosis of the upper respiratory tract. *The Laryngoscope*. Maio de 1970;80(5):679–96.
29. Kenmochi M, Ohashi T, Nishino H, Sato S, Tanaka Y, Koizuka I, et al. A case report of difficult diagnosis in the patient with advanced laryngeal tuberculosis. *Auris Nasus Larynx*. Fevereiro de 2003;30:131–4.
30. Levenson MJ, Ingerman M, Grimes C, Robbett WF. LARYNGEAL TUBERCULOSIS: REVIEW OF TWENTY CASES. *The Laryngoscope*. Agosto de 1984;94(8):1094-1097.
31. Nishiike S, Irifune M, Doi K, Sawada T, Kubo T. Laryngeal tuberculosis: a report of 15 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Outubro de 2002;111(10):916–8.

32. Hasibi M, Yazdani N, Asadollahi M, Sharafi M, Dehghan Manshadi SA. Clinical features of laryngeal tuberculosis in Iran. *Acta Med Iran.* 2013;51(9):638–41.
33. Singh B, Balwally AN, Nash M, Har-El G, Lucente FE. Laryngeal tuberculosis in HIV-infected patients: a difficult diagnosis. *The Laryngoscope.* Outubro de 1996;106(10):1238–40.
34. Porras Alonso E, Martín Mateos A, Perez-Requena J, Avalos Serrano E. Laryngeal tuberculosis. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol.* 2002;123(1):47–8.
35. Barbosa de S Á LC, Meirelles RC, Tavares Atherino CC, Carvalhaes Fernandes JR, Ferraz FR. Laryngo-pharyngeal Tuberculosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* Dezembro de 2007;73(6):862–6.
36. Chaturvedi P, Pai PS, Pathak KA, D’cruz AK. Radiology quiz case 3: laryngeal tuberculosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Agosto de 2005;131(8):740, 743–4.
37. Thaller SR, Gross JR, Pilch BZ, Goodman ML. Laryngeal tuberculosis as manifested in the decades 1963-1983. *The Laryngoscope.* Julho de 1987;97(7 Pt 1):848–50.
38. Morse JO. Letter: Laryngeal tuberculosis or tumor. *Ann Intern Med.* Novembro de 1974;81(5):711–2.
39. Agarwal R, Gupta L, Singh M, Yashaswini N, Saxena A, Khurana N, et al. Primary Laryngeal Tuberculosis: A Series of 15 Cases. *Head Neck Pathol.* Setembro de 2019;13(3):339–43.
40. Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in Clinical Presentation among Persons with Pulmonary Tuberculosis: A Comparison of Documented and Undocumented Foreign-Born versus US-Born Persons. *Clin Infect Dis.* 15 de Novembro de 2008;47(10):1277–83.
41. Nedwicki EG. Laryngeal tuberculosis simulating carcinoma of the larynx. *Med Times.* Junho de 1970;98(6):181–7.
42. Prasad KC, Sreedharan S, Chakravarthy Y, Prasad SC. Tuberculosis in the head and neck: experience in India. *J Laryngol Otol.* Outubro de 2007;121(10):979–85.
43. Agarwal P, Bais AS. A clinical and videostroboscopic evaluation of laryngeal tuberculosis. *J Laryngol Otol.* Janeiro de 1998;112(1):45–8.
44. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest.* Junho de 2007;131(6):1898–906.
45. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 5 de Agosto de 2008;149(3):177–84.
46. Fei B, Wu Z, Min K, Zhang J, Ding C, Wu H. Interferon- γ release assay in the diagnosis of laryngeal tuberculosis. *Acta Otolaryngol (Stockh).* Março de 2014;134(3):314–7.

47. Richter B, Fradis M, Köhler G, Ridder GJ. Epiglottic tuberculosis: differential diagnosis and treatment. Case report and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Fevereiro de 2001;110(2):197–201.
48. El Ayoubi F, Chariba I, El Ayoubi A, Chariba S, Essakalli L. Primary tuberculosis of the larynx. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. Dezembro de 2014;131(6):361–4.
49. Schluger NW. Changing approaches to the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de Dezembro de 2001;164(11):2020–4.
50. Rupa V, Bhanu TS. Laryngeal tuberculosis in the eighties--an Indian experience. *J Laryngol Otol*. Setembro de 1989;103(9):864–8.
51. Herzog JA, Donovan DT. Complete subglottic stenosis secondary to tuberculosis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Outubro de 1985;93(5):666–9.