

Pneumonite de hipersensibilidade subaguda

Subacute hypersensitivity pneumonitis

Data de receção / Received in: 29/11/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 24/01/2013

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (2): 125-130

Jandira Helena Lima¹, Patrícia Maria Carvalho¹, Maria Auxiliadora Molina¹, Marta Carvalho Rebelo¹, Patrícia Glória Dias^{1,2}, José Diniz Vieira¹, José Nascimento Costa^{1,2}

¹ Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

RESUMO

A pneumonite de hipersensibilidade, ou alveolite alérgica extrínseca, é uma síndrome heterogénea com sintomas e achados físicos inespecíficos, sendo, provavelmente, subdiagnosticada por confundimento com doenças infecciosas e outras doenças pulmonares. As formas atípicas constituem um desafio diagnóstico, podendo a anatomia patológica dar um contributo importante para a presença de pneumonite de hipersensibilidade. A propósito do tema, apresenta-se o caso clínico de uma mulher, ex-fumadora, internada por suspeita de sépsis, com história de dispneia progressiva e exposição ao ar livre a papagaios desde 2000. O estudo complementar inicial é sugestivo de pneumonia intersticial usual, mas o lavado broncoalveolar mostra linfocitose de 43%. Por achados clínicos díspares, faz biópsia pulmonar, cujo exame histopatológico é compatível com pneumonite de hipersensibilidade subaguda. Após cessação da exposição a papagaios e instituição de corticoterapia, há resolução clínica e radiológica.

Palavras-chave: Alveolite alérgica extrínseca, doença pulmonar intersticial, pneumonite de hipersensibilidade.

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis, also known as extrinsic allergic alveolitis, is a heterogeneous syndrome with nonspecific symptoms and physical findings, and probably under-diagnosed due to confusion with infectious diseases and other lung diseases. Atypical forms are a diagnostic challenge and the histological findings may provide a major contribution to the presence of hypersensitivity pneumonitis. We present a case report of a woman, ex-smoker, recently hospitalized for suspected sepsis, with a past medical history of progressive dyspnea and outdoor exposure to parrots since 2000. Initial work-up is suggestive of usual interstitial pneumonia, but bronchoalveolar lavage showed lymphocytosis 43%. To resolve apparent contradictory findings a lung biopsy was performed and showed histopathological changes suggestive of subacute hypersensitivity pneumonitis. After cessation of the exposure and treatment with corticosteroids, both clinical and radiological resolution occurred.

Keywords: *Extrinsic allergic alveolitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung disease.*

INTRODUÇÃO

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) designa um grupo de doenças inflamatórias do interstício pulmonar, granulomatosas, resultantes da inalação repetida de determinado antigénio por indivíduos sensibilizados, que provoca inflamação linfocítica nas vias aéreas periféricas e tecido intersticial circundante. Durante vários anos, foi considerada uma doença exclusivamente profissional, mas novos casos surgem por exposição residencial aos pássaros de estimação¹.

CASO CLÍNICO

Mulher de 53 anos, empresária na área de restauração, é proveniente da Clinique Guenin, Hospital da República do Congo, em Janeiro de 2011, onde esteve internada durante quatro dias, com os diagnósticos de sépsis e síndrome de dificuldade respiratória aguda. É internada por dispneia progressiva, tosse e expectoração mucóide com mês e meio de evolução, acompanhada nas duas últimas semanas de fadiga, opressão torácica e febre (máximo 40°C), sem resposta a antibioterapia empírica.

Dos antecedentes pessoais, destacam-se internamento na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital do Congo em 2005 por choque séptico secundário a pneumonia com insuficiência respiratória hipoxémica grave e necessidade de ventilação mecânica invasiva, fumadora (12 UMA) até 2005 e “bronquite” com episódios recorrentes de dispneia desde 2008. História medicamentosa irrelevante. Reside no Congo desde 1992, tendo no exterior da sua habitação papagaios (três) em gaiolas desde 2000, não sendo responsável pelos cuidados prestados a estes animais, negando qualquer tipo de contacto próximo.

No exame objectivo apresenta febre, diminuição do murmúrio vesicular e fervores bibasais. Avaliação complementar inicial revela elevação da proteína C reactiva (11,63 mg/dl, valor referência 0 a 0,5), velocidade de sedimentação (55mm/h, valor referência 1 a 20) e desidrogenase láctica (288 U/L, valor referência inferior 247), e hipoxemia (pO₂ 55mmHg em ar ambiente). Radiografia do tórax (Figura 1a) mostra padrão de acentuação reticular de predomínio bibasal e densificação periférica. Pesquisa de *plasmodium*, VIH, auto-imunidade, factor reumatóide, complementos, SACE e culturas microbiológicas séricas são negativas. Realiza tomografia de alta resolução do tórax (TCAR) (Figura 1b) que sugere pneumonia intersticial usual (UIP). A

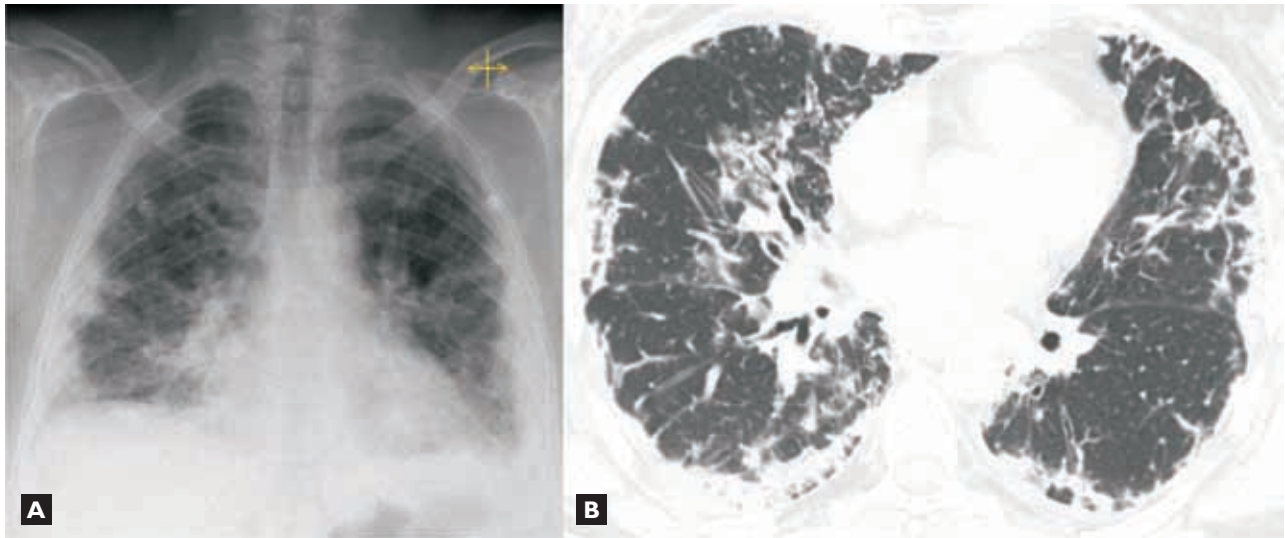


Figura 1. Distribuição subpleural e basal. (a) Radiografia torácica. (b) Tomografia de alta resolução do tórax: formações quísticas milimétricas subpleurais com reticulação intra-lobular; bronquiectasia de tracção, espessamento do interstício peri-broncovascular e discretas áreas dispersas com atenuação em vidro despolido.

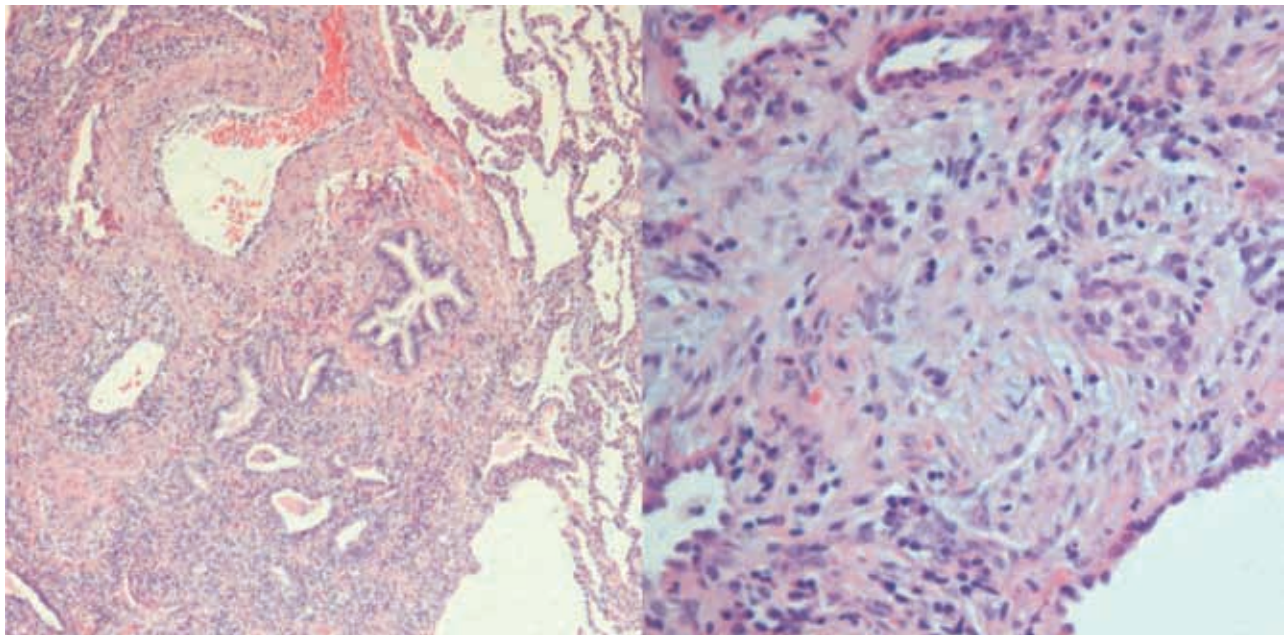


Figura 2. Infiltrado linfoplasmocitário, com pólipos inflamatórios miofibroblásticos, descamação macrófaga alveolar e formação de células gigantes de corpo estranho. Sem fibrose.

pesquisa de precipitinas é positiva para IgG específica para papagaio (48,8 mg_A/L, normal <10). A broncofibroscopia óptica (BFO) com lavado broncoalveolar (LBA) mostra

cultura do aspirado positiva para *Streptococcus pneumoniae*, linfocitose de 43% e razão CD4/CD8 de 0,63. O estudo funcional ventilatório (EFV) revela capacidade vital forçada

(CVF) de 61,8% e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) de 37,7% compatível com síndrome restritivo moderado. Faz biópsia pulmonar por toracotomia cujo exame histopatológico revela “Infiltrado linfoplasmocitário ao longo dos eixos broncovasculares, com formação de pequenos pólipos inflamatórios miofibroblásticos e descamação macrófaga alveolar, por vezes com fusão e formação de células gigantes de corpo estranho. Nalguns lóbulos, há fusão inflamatória com bronquialização do epitélio alveolar e retenção de muco. Focalmente também se observa hiperplasia do BALT” compatível com PH (Figura 2).

Face o diagnóstico histopatológico, inicia tratamento com prednisolona oral 60mg (1mg/kg/dia) durante seis semanas, seguido de redução progressiva de 5mg/semana. O seguimento aos 4 meses, medicada com prednisolona 5mg/dia, mostra gasometria em ar ambiente com pO_2 98 mmHg, EFV normal com DLCO de 80% e TCAR com raras bronquiectasias de tracção e algumas estrias fibróticas.

DISCUSSÃO

Tal como a maioria das doenças pulmonares intersticiais, a PH é uma doença rara². A sua prevalência é incerta e varia entre países e entre as séries, sendo a variabilidade secundária a condições laborais, climáticas e sazonais, costumes locais e tabagismo^{2,3}.

Quanto à sua fisiopatologia, é caracterizada pela proliferação de linfócitos citotóxicos CD8+ e por uma produção exuberante de anticorpos, especialmente IgG, presumivelmente por proliferação de células plasmáticas estimuladas por linfócitos, sendo a fase inicial mediada por imunocomplexos (tipo III) e a tardia por células T (tipo IV). Após inalação do antigénio, os imunocomplexos precipitados no interstício pulmonar activam a cascata de complemento, resultando na activação de macrófagos alveolares. Estes libertam quimiocinas (IL-8, IL-6, IL-12, proteína inflamatória de macrófagos $\alpha 1$ (MIP $\alpha 1$), RANTES) e citocinas (IL-1 e TNF- α) que promovem recrutamento de neutrófilos, atraem e activam linfócitos T e monócitos e

promovem a diferenciação das células CD4+ Th0 em Th1. No interstício, os neutrófilos fagocitam os imunocomplexos e promovem libertação de substâncias tóxicas como elastase e colagenase. Após dias ou semanas de exposição antigénica, ocorre intensa proliferação de linfócitos T CD8+, de macrófagos alveolares activados, plasmócitos e células gigantes que produzem citocinas responsáveis pela reacção tipo IV fundamental para a formação de granulomas não caseosos e fibrose pulmonar em diferentes graus. Os macrófagos alveolares activados possuem ainda capacidade de gerar lesão tecidual pela libertação de estimuladores de fibrose e angiogénese (ex: TGF- β)^{1,3-5}.

Tendo em conta que apenas 5-15% de indivíduos expostos a um antigénio desenvolvem doença³, colocou-se a hipótese de que factores genéticos são importantes para determinar a susceptibilidade para desenvolvimento de PH^{1,3,5,6}.

A apresentação clínica pode variar consoante a frequência, o tipo e duração da exposição, concentração e solubilidade do antigénio, susceptibilidade do hospedeiro, gravidade da resposta imunológica e sequelas da reacção inflamatória^{1,3,4}. Tradicionalmente apresenta-se sob as formas aguda, subaguda e crónica. O caso clínico apresentado refere-se a uma doente ex-fumadora, exposta durante anos a antigénios das aves, com episódios recorrentes de dispneia interpretados como bronquite, e que é internada por insuficiência respiratória grave. A sintomatologia é sugestiva da PH subaguda, que se apresenta tipicamente de um modo insidioso com episódios discretos de sintomas agudos. Usualmente, ocorre por exposição no ambiente doméstico (pássaros em gaiolas), de forma menos intensa mas contínua. Os sintomas estão presentes por vários dias ou semanas. Provavelmente, os episódios de “bronquite” descritos pela doente, nada mais seriam do que episódios discretos de sintomas agudos secundários a períodos de maior exposição ao antigénio.

Da avaliação adicional, constata-se nesta doente infecção por *Streptococcus pneumoniae* que, provavelmente, poderá ter despoletado a PH. Alguns indícios sugerem que em indivíduos sensibilizados, o início da PH pode ser precipitado por inflamação pulmonar adicional inespecífica, e

isso pode, em parte, explicar porque a doença pode desenvolver-se em alguns doentes após vários anos de exposição, durante os quais o indivíduo parece ter permanecido em um estado de equilíbrio com o antigénio, sem sintomas. McGavin descreveu dois agricultores que tiveram exposição ao feno a longo prazo, mas que desenvolveram pulmão de fazendeiro somente após infecção por *Mycoplasma pneumoniae*³. Por outro lado, o facto de ser ex-fumadora poderá também explicar porque desenvolve doença apenas após cessação tabágica. Tem sido demonstrado que o fumo do tabaco protege contra o desenvolvimento de PH, uma vez que a nicotina diminui a produção de IgG e de citocinas pelos macrófagos^{5,7}.

Como se revelou importante no caso clínico, é importante uma abrangente investigação ambiental e ocupacional. O diagnóstico pode ser difícil por não existir nenhum teste radiológico, imunológico e fisiológico específico^{1,3,4}.

As precipitinas séricas não são encontradas na totalidade dos casos. Verifica-se que cerca de 40 a 50% de indivíduos assintomáticos expostos ao mesmo antigénio desenvolvem anticorpos IgG no soro, o que corrobora o facto de que o teste é razoavelmente sensível, mas inespecífico, e deve ser pedido de forma selectiva¹.

Os achados imagiológicos são inespecíficos e variam de acordo com a fase da doença^{1,4}. Em caso de doença

aguda e subaguda, a radiografia do tórax pode apresentar opacidades nodulares ou reticulares, geralmente difusas, mas muitas vezes poupando as bases na fase subaguda. Os principais achados na TCAR são infiltrados micronodulares bilaterais, opacidades em vidro despolido, atenuação diminuída e perfusão em mosaico¹⁻⁴.

A análise do LBA, geralmente, revela linfocitose (valores podem atingir 60 a 80%)⁸ com predomínio de CD8¹⁻⁴. No entanto, a sua presença não determina o diagnóstico, por si só, porque indivíduos expostos e assintomáticos podem ter linfocitose no LBA^{1-3,5}.

As alterações histológicas da PH são distintas e não patognomónicas. Se há suspeita, recomenda-se reservar a biopsia cirúrgica para casos atípicos, e com evolução clínica e resposta inadequada ao tratamento. Esta recomendação não é baseada em evidências, mas enfatiza as limitações da biopsia cirúrgica e necessidade de uma investigação clínica que compreende um alto índice de suspeição e uma história exposicional cuidadosa².

Uma série de critérios de diagnóstico têm sido publicados, mas nenhum desses foram validados e todos têm limitações na sua aplicação. A precisão diagnóstica é desconhecida e correspondem na verdade a definição da doença². De acordo com Schuyler e Cormier, que reviram os critérios de diagnóstico propostos pela Aca-

Quadro 1. Critérios de diagnóstico para PH adaptados por Schuyler e Cormier

Critérios maiores
1) História de sintomas que apareceram ou pioraram horas após a exposição ao antigénio 2) Confirmação de exposição ao agente agressor através da história, investigação ambiental, teste de precipitinas séricas e/ou presença de anticorpo no lavado broncoalveolar 3) Alterações compatíveis visualizadas em radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de alta resolução 4) Linfocitose no lavado broncoalveolar 5) Alterações histológicas compatíveis na biopsia pulmonar 6) Reprodução dos sintomas e anormalidades laboratoriais após exposição ambiental ao antigénio ou através de inalação controlada
Critérios menores
1) Crepitações basais 2) Capacidade de difusão do monóxido de carbono diminuída 3) Hipoxemia arterial, em repouso ou após exercício

demia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (Quadro I), o diagnóstico é confirmado se preencher no mínimo 4 critérios maiores e 2 critérios menores, após exclusão de outras doenças^{1,8}. Em virtude da ausência ou baixa especificidade e sensibilidade da clínica e dos testes de diagnóstico, consideramos que o valor preditivo positivo e negativo destes critérios de diagnóstico é baixo. Assim, é essencial que se considere o diagnóstico de PH em qualquer tipo de doença intersticial, desde aguda até doenças fibrosantes.

Por análise retrospectiva do caso clínico exposto, constata-se que a doente preenche como critérios maiores: exposição ao antigénio revelado pela história e teste de precipitinas séricas positivo, alterações radiológicas e histológicas pulmonares compatíveis com PH e linfocitose no LBA; e como critérios menores: crepitações basais, DLCO diminuído e hipoxemia arterial. Analisando os exames radiológicos realizados, verifica-se que a radiografia do tórax e a TCAR demonstram uma distribuição subpleural e apico-basal muito sugestiva de UIP^{9,10}. Embora a distribuição seja incaracterística da PH, tem-se constatado a sua presença em alguns doentes com PH crónica, mas não na forma subaguda. Por resultado do LBA (linfocitose 43% e relação CD4/CD8 inferior a 1) e história exposicional sugestiva de PH incongruentes com o padrão imagiológico de UIP, foi realizada biópsia pulmonar cirúrgica. As alterações da biópsia, caracterizadas por um infiltrado linfoplasmocitário, formação de células gigantes e sem nenhuma fibrose, são sugestivas de PH subaguda.

Atendendo que a doente se encontrava sintomática e que a corticoterapia é o único tratamento farmacológico reconhecido^{2,4}, optou-se por instituir prednisolona, verificando-se boa resposta clínica, espirométrica e radiográfica. Enquanto na PH aguda, se preconiza prednisolona 0,5mg/Kg/dia durante 2 a 4 semanas, com redução progressiva, na PH subaguda, as doses são mais altas e o tratamento por vários meses¹. A evicção da exposição causadora da doença é de carácter obrigatório e interfere com o prognóstico.

Conclui-se que o diagnóstico de PH necessita de extensa investigação para confirmar este diagnóstico e afastar outros possíveis diagnósticos diferenciais.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Jandira Helena Lima
Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Praceta Professor Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: limajandira@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:661-70.
2. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 25:1-9.
3. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl 32):81-92.
4. Ismail T, Mcsharry C, Boyd G. Extrinsic allergic alveolitis. *Respirology* 2006; 11:262-8.
5. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:792-8.
6. Navarro C, Mejia M, Gaxiola M, Mendoza F, Carrillo G, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a broader perspective. *Treat Respir Med* 2006; 5:167-79.
7. Blanchet M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis *in vivo* and *in vitro*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:903-9.
8. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111:534-6.
9. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:807-11.
10. Mang-Mueller C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007; 27:595-615.