

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Importância da nova classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas

A propósito de um caso clínico

Impact of the idiopathic interstitial pneumonia's new classification

With respect to a clinical case

FERNANDA PAULA*, FRANCISCO GAMITO**, LEONARDO FERREIRA***

Serviço de Insuficientes Respiratórios (Director: Dr. Pontes da Mata)
Departamento de Pneumologia (Directora: Prof.^a Maria João Marques Gomes)

RESUMO

A nova classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas (PI), de Katzenstein, foi de primordial importância, ao considerar a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) como uma entidade particular, a mais grave, com a pior resposta à terapêutica e o pior prognóstico, dentro daquele grupo.

ABSTRACT

The new Katzenstein classification of Idiopathic Interstitial Pneumonia (IIP), was of major interest, because it focus the Idiopathic Pulmonary Fibrosis as a particular entity, with bad response to therapy and the worst prognosis in that group. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, became a parti-

* Assistente Eventual de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente

** Interno do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente

*** Assistente Graduado de Pneumologia da Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos do Hospital de Pulido Valente

Recebida para publicação: 00.11.08

Aceite para publicação: 01.01.10

A FPI passou a ser uma entidade clínica distinta, com características histológicas próprias.

Neste contexto, e após uma breve introdução teórica, os autores apresentam um caso clínico de Pneumonia Intersticial Não Específica (NSIP), que antes da classificação actual foi diagnosticada como FPI.

O diagnóstico definitivo foi por biópsia cirúrgica (toracoscopia).

É discutida a importância do diagnóstico diferencial entre FPI e NSIP.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (1): 49-56

Palavras-chave: Idiopathic Interstitial Pneumonia; Non Specific Interstitial Pneumonia.

cular clinical entity, with its own histology.

Thus, after a short theoretical introduction, the authors present a clinical case of Non Specific Interstitial Pneumonia, that before the new classification has emerged, was considered an Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

The final diagnosis was made by surgical biopsy (thoracoscopy).

Finally, the importance of the differential diagnosis between those entities, is considered.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (1): 49-56

Key-words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Non Specific Interstitial Pneumonia.

INTRODUÇÃO

A FPI, também designada frequentemente como Alveolite Fibrosante Criptogénica ou Pneumonia Intersticial do tipo Comum (UIP), é uma doença intersticial progressiva, cuja origem se desconhece.

É desde há muito encarada como tendo aspectos histológicos não específicos, de inflamação e fibrose, sendo o seu diagnóstico feito por exclusão de outras entidades.

Surge em indivíduos com mais de 50 anos, que apresentam frequentemente dispneia e/ou tosse com mais de 6 meses de evolução. Ao exame objectivo surgem crepitações, em cerca de 80% dos casos e hipocratismo digital, em 25 a 50% dos casos^{1,2}.

Em relação ao diagnóstico, destaca-se a importância crescente da Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução (TACAR), na avaliação da resposta à terapêutica e na detecção mais precoce dos casos, ainda com Radiografias do tórax normais. É possível um diagnóstico seguro de FPI, apenas por TACAR, em cerca de 70% dos casos^{3,4}.

Pode-se dizer que, em doentes com uma apresentação clínica típica da doença, uma TACAR compatível, aumenta a probabilidade diagnóstica podendo, em alguns casos particulares, evitar uma biópsia⁴.

As lesões encontradas são periféricas, sub-pleurais, bi-basilares, tipo reticular, com áreas de "pulmão em favo" e vidro despolido. Será um maior número destas últimas lesões que prediz uma melhor resposta à terapêutica, enquanto que, uma maior extensão da área de fibrose, se associará a uma pior sobrevida³.

O diagnóstico definitivo é obtido por biópsia pulmonar cirúrgica, correspondendo ao padrão da UIP. Esta técnica invasiva é recomendada nos casos em que não há contra-indicação cirúrgica e sobretudo nos doentes, em que os aspectos radiológicos, fisiológicos ou clínicos não sejam os esperados para o diagnóstico^{3,5}.

Não existindo biópsia cirúrgica, a existência de vários critérios *major* e 3 *minor*, aumenta a probabilidade de um diagnóstico clínico correcto³ (Quadro I).

A nova classificação anatomo-patológica de Katzenstein⁶, em relação à classificação de Liebow⁷, reconhece a Pneumonia Intersticial Comum (UIP), como o padrão histopatológico da FPI, sendo as restantes PI consideradas separadamente.

É uma classificação baseada na biópsia cirúrgica (por toracotomia ou videotoracoscopia), em doentes imunocompetentes.

O Quadro II mostra os diferentes aspectos histopatológicos das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas.

QUADRO I

Critérios de diagnóstico de FPI, sem biópsia cirúrgica (adaptado de 3)

| CRITÉRIOS <i>MAJOR</i> | CRITÉRIOS <i>MINOR</i> |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Exclusão de outras causas de doença intersticial • Função pulmonar anormal (restrição, aumento da diferença alveolo-capilar, difusão diminuída..) • Anomalias reticulares bi-basilares com lesões mínimas em vidro despolido na TACAR • Biópsia trans-brônquica ou Lavado Bronco-alveolar excluindo outras alternativas de diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> • Idade superior a 50 anos • Início insidioso de dispneia de esforço, sem outra causa • Duração de doença superior ou igual a 3 meses • Fervores inspiratórios bi-basilares |

QUADRO II

Aspectos anatomo-patológicos das PI Idiopáticas (adaptado de 6)

| Lesões | UIP | DIP/RBILD | AIP | NSIP |
|-----------------------------|------------------------------------|--|------------------|-------------------|
| Aspecto temporal | variável | Uniforme | Uniforme | Uniforme |
| Inflamação intersticial | Escassa | Escassa | Escassa | Proeminente |
| Fibrose / colagénico | Sim, focal | Variável, difusa (DIP) ou focal, ligeira (RBILD) | Não | Variável, difusa |
| Proliferação fibroblástica | Focos de fibroblastos proeminentes | Não | Difusa | Ocasional, difusa |
| BOOP | Não | Não | Não | Ocasional, focal |
| Áreas de pulmão em favo | Sim | Não | Não | Raras |
| Macrófagos intra-alveolares | Ocasional, focal | Sim, difuso (DIP) ou peri-bronquiolar (RBILD) | Não | Ocasional, focal |
| Membranas hialinas | Não | Não | Ocasional, focal | Não |

Mantém-se a designação de Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP), surgindo a Pneumonia Intersticial Aguda (AIP) e a NSIP como entidades distintas.

A Pneumonia Intersticial de Células Gigantes (GIP) e a Pneumonia Intersticial Linfóide (LIP), não são englobadas por estarem associadas a situações específicas (pneumoconiose a metais pesados e Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, respectivamente). A Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (BOOP), não é englobada por ser um quadro predominantemente alveolar, radiológica e histologicamente (Quadro III).

É o reconhecimento, por parte destes autores, das diferenças qualitativas na natureza da fibrose (fibrose antiga coexistindo com fibrose activa), bem como a distribuição não uniforme das alterações, que permite o diagnóstico de UIP^{3,8}.

O tratamento, (corticoterapia e imunossuppressores), deve ser o mais precoce possível, não deve ser iniciado em todos os doentes, nomeadamente no "pulmão em favo" e se existem grandes probabilidades de complicações da terapêutica: idades superiores a 70 anos, Diabetes, Osteoporose, Obesidade marcada³.

Não existem estudos que permitam concluir sobre

QUADRO III
Classificação da FPI (adaptado de 6)

| |
|--|
| Pneumonia Intersticial do tipo comum (UIP) |
| Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP) / Doença Intersticial com Bronquiolite Respiratória (RBILD) |
| Pneumonia Intersticial Aguda (AIP, doença de Hamman-Rich) |
| Pneumonia Intersticial não Específica (NSIP) |

a associação medicamentosa mais eficaz, o tempo de tratamento, as repercussões na sobrevivência e na qualidade de vida.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 37 anos, raça caucasiana, empregada de balcão, natural e residente em Alenquer.

Antecedentes de Asma Brônquica e Polipose Nasal, com indicação cirúrgica. Não fumadora.

Em **Dezembro de 1996**, iniciou quadro de dispneia de grandes esforços, tosse produtiva, com expectoração purulenta e febre, acompanhada de quebra do estado geral. Realizou vários cursos de antibioterapia, sem melhoria e com a telerradiografia do tórax da Fig. 1.

É internada no Hospital Distrital de Vila Franca de Xira, tendo realizado vários exames dos quais se destacam, Bacteriologia da expectoração com *Streptococcus pneumoniae*, sendo as pesquisas de BK negativas (directo e cultural).

As serologias para as conectivopatias foram negativas.

A Broncofibroscopia com Lavado Bronco-alveolar revelou uma Alveolite Neutrófila, com uma relação CD4/CD8 = 0.54. A Biópsia Pulmonar trans-brônquica revelou "infiltrado inflamatório inespecífico".

A Tomografia Axial Computorizada (TAC) mostrou "...condensações periféricas com broncograma aéreo, nos andares médios e inferiores, bilateral-



Fig. 1

mente. Ausência de adenopatias mediastínicas..." (Figs. 2 e 3).

No internamento fez vários antibióticos e corticoterapia, tendo tido alta com melhoria clínica, medicada com 20 mg de Prednisolona, mantendo contudo dispneia de esforço.

Em **Julho de 97**, cerca de um mês após a alta, iniciou novamente um quadro febril e agravamento da dispneia, pelo que é enviada à Consulta de Pneumologia para esclarecimento.

Ao exame objectivo não havia alterações relevantes, nomeadamente crepitações ou hipocratismo digital.

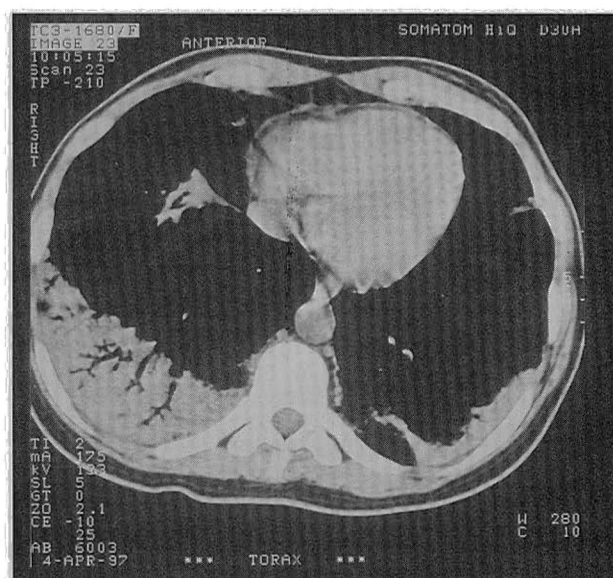


Fig. 2

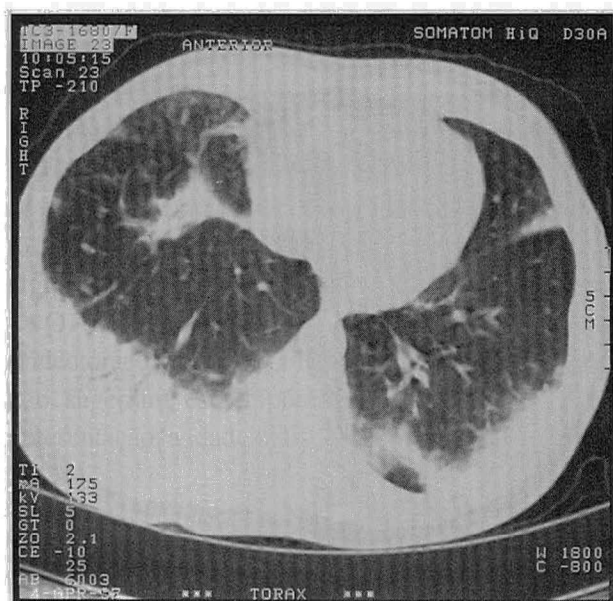


Fig. 3

Laboratorialmente, hemograma normal, nomeadamente sem leucocitose ou eosinofilia. velocidade de sedimentação de 100 na 1ª hora, AMA, ASMA, ANA, Ac anti DNA e Factor LE negativos. Ac anti HIV 1,2 e Ag Hbs negativos. Imunoglobulinas normais.

Provas funcionais respiratórias, com Síndrome Obstrutiva- CVF-86%, VEMS-54%, Tiff-54%, VR-194%, CPT-120%; Gasometria, Ph-7.44, PaCO₂-38 mmHg, PaO₂-95 mmHg, HCO₃-26.3 mEq/l, Sat-97.7%.

A TAC e a Radiografia do tórax, realizadas nesta altura (Setembro de 97), mostraram "resolução praticamente total nas bases. Aparecimento *de novo*, de condensações nos andares superiores, com predomínio esquerdo" (Figs. 4 e 5).

A Broncofibroscopia foi normal, tendo sido a histologia semelhante à anterior e exame micobacteriológico da expectoração negativo.

É submetida a Biópsia Pulmonar Cirúrgica em Setembro de 97, que mostrou "Alteração da arquitetura alveolar por alargamento dos septos inter-alveolares por fibrose e moderado infiltrado inflamatório Linfocitário (formação de agregados Linfóides), Plasmócitos e Histiócitos esponjosos. Espaços alveolares preenchidos por Histiócitos esponjosos, Linfócitos e Plasmócitos. Hiperplasia do tecido muscular liso peri-brônquico e Bronquiectasias supuradas" (Fig. 6).

O diagnóstico foi de "Pneumonia Intersticial do tipo Comum, não se podendo afastar o diagnóstico de Pneumonite de Hipersensibilidade".

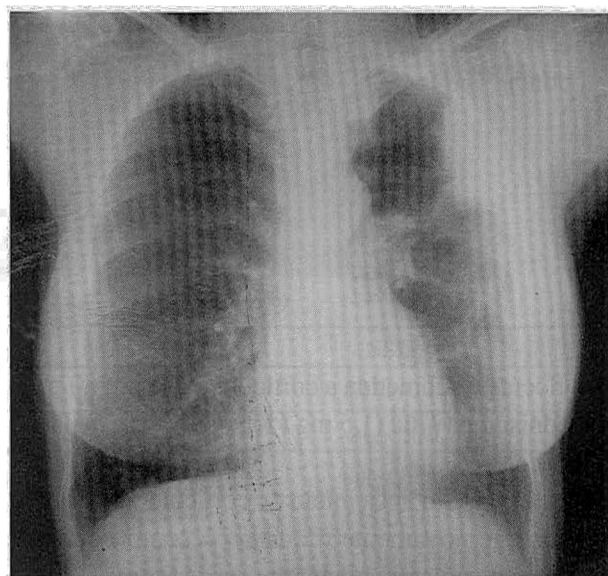


Fig. 4

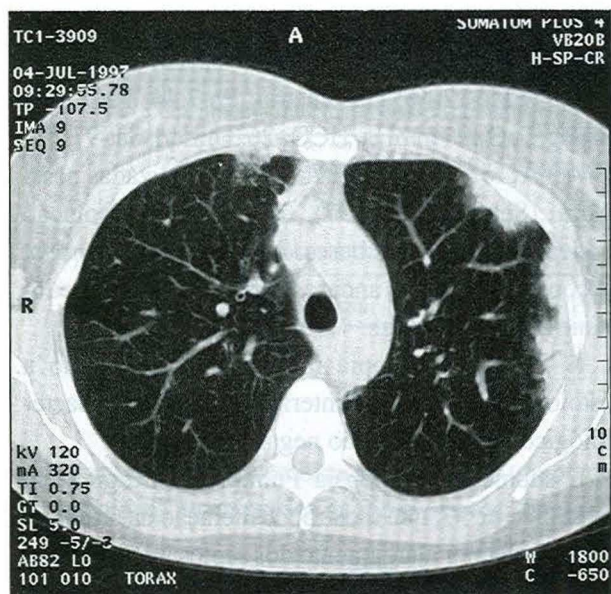


Fig. 5

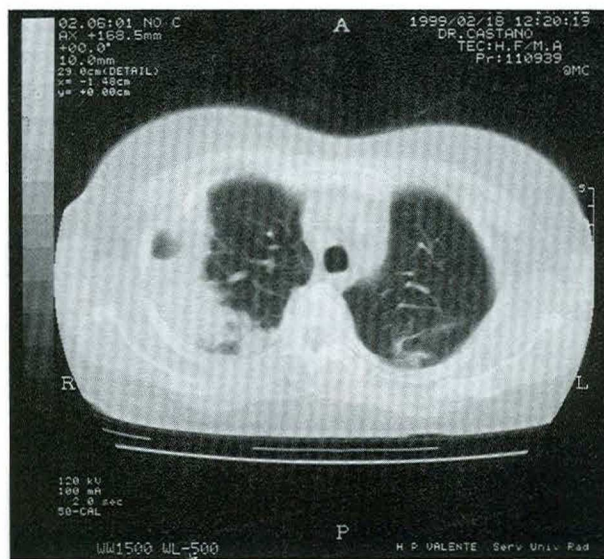


Fig. 7

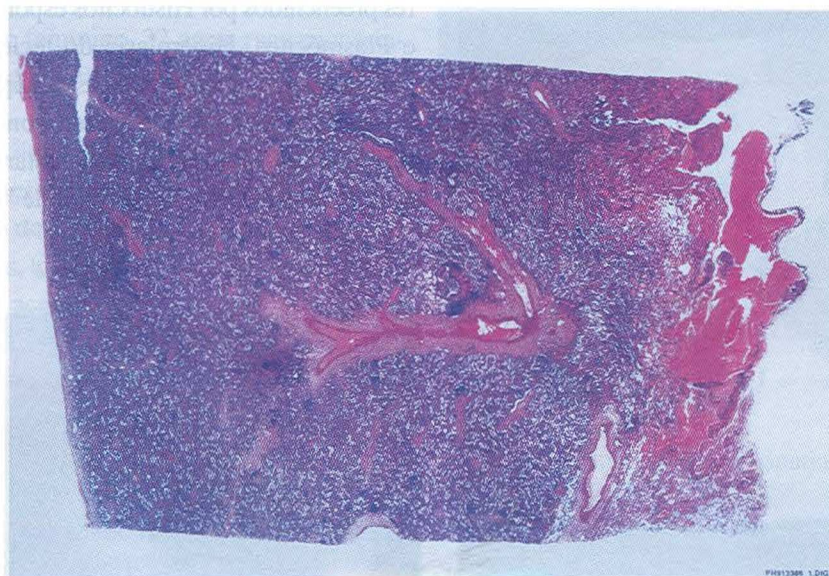


Fig. 6

A doente é submetida a corticoterapia com 60 mg de Prednisolona / dia (1.5 mg / Kg / dia), com melhoria clínica.

Cerca de 1 ano após início de corticoterapia (com 5 mg), surge novamente o quadro descrito e novos infiltrados alveolares, bilaterais, periféricos, no lobo superior direito e lobo inferior esquerdo (Fig. 7).

Em **Março de 99**, além do aumento da dose de corticoterapia para 30 mg, é adicionado um imunossupressor – Azatioprina –, na dose de 100 mg/dia.

Actualmente a doente está sem queixas respiratórias, radiologicamente sem alterações relevantes, medicada com Azatioprina (100 mg / dia) e Deflazacort 6 mg / dias alternados.

Apresenta no entanto várias complicações da corticoterapia: Depressão do eixo Hipófise-suprarrenal, Gastrite erosiva, Osteoporose, Catarata do olho esquerdo, "fácies" Cushingóide, Síndrome depressivo e Diabetes iatrogénica.

COMENTÁRIO

Inicialmente, os diagnósticos clínico e radiológico colocados foram: Pneumonia Eosinófila e Pneumonia de Hipersensibilidade, numa doente asmática. As doenças do tecido conjuntivo e a Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (BOOP) também foram equacionadas.

Imagiologicamente, os infiltrados densos, periféricos e recorrentes, o aspecto de preenchimento alveolar e a resolução completa das lesões prévias corroboravam aquelas hipóteses. Também, a existência de Polipose Nasal e Asma, faziam pensar na primeira hipótese. Contudo, a não existência de eosinofilia periférica ou no Lavado Bronco-alveolar, a ausência de exposição conhecida a alérgenos ou medicamentos e as serologias negativas, eram factores que, de algum modo, as punham em causa.

O diagnóstico histológico obtido por biópsia (videotoracoscopia), foi FPI; contudo, vários aspectos não sugeriam esta hipótese: a própria clínica de apresentação, a idade mais jovem da doente, a distri-

buição generalizada das alterações radiológicas, o seu aspecto de preenchimento alveolar e o seu carácter migratório, a resolução completa das lesões, bem como a resposta favorável à terapêutica imunossupressora.

Assim, foi feita a revisão das lâminas, pelo Dr. Jeffrey Myers, numa reunião de patologia do interstício e, com base na nova classificação, foi feito o diagnóstico de NSIP.

Este diagnóstico ajusta-se mais adequadamente ao caso clínico em questão, pelas razões atrás apontadas e pelo início sub-agudo, melhor prognóstico, e resolução completa da doença em alguns casos (Quadro IV).

A NSIP ocorre em adultos de meia idade (média 49 anos), podendo surgir em crianças.

Há um predomínio ligeiro no sexo feminino (1:1.4), e clinicamente é indistinguível das outras PI.

Por vezes encontram-se associadas doenças como a Artrite Reumatóide, S. Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico ou algumas drogas.

Radiologicamente (TAC), existe consolidação dos espaços aéreos, ou lesões focais, em vidro despolido.

O prognóstico é bom, podendo haver recuperação completa em 45% dos casos e melhoria ou estabilização em 42% das situações⁸.

Este caso clínico, corresponde eventualmente a uma resolução completa (?) da doença e trata-se de uma forma rara de apresentação da NSIP, pois comporta-se radiologicamente como uma Pneumonia Eosinófila.

QUADRO IV

UIP/NSIP – Semelhanças e diferenças clínicas (adaptado de 6)

| Aspectos clínicos | UIP | NSIP |
|---------------------------|-------------------|-----------|
| Idade média | 57 | 49 |
| Crianças | Não | Ocasional |
| Início | Insidioso | Sub-agudo |
| Mortalidade (5 anos) | > 68% | 15-20% |
| Resposta à corticoterapia | Má (só 30% casos) | Boa |
| Recuperação | Não possível | Provável |

CONCLUSÃO

A nova classificação permite uma melhor compreensão das grandes variações da evolução clínica e da sobrevida a que se assistia na FPI, quando esta englobava as outras PI.

Esta distinção das patologias não é um preciosismo, pois tem implicação na sobrevida (mortalidade de 68% aos 5-6 anos na FPI vs 11% na NSIP)⁸.

A NSIP deve pois ser encarada, não como um termo englobando PI não classificáveis, mas sim como uma inflamação intersticial exuberante, diferente das outras PI, com um bom prognóstico na maioria dos doentes, sobretudo na sua forma mais celular^{6,9,10}.

BIBLIOGRAFIA

1. ROLAND DU BOIS. Cryptogenic Fibrosing Alveolitis and Cryptogenic Organizing Pneumonia. In: Respiratory Medicine, R. A. Brewis, B. Corrin, D. Geddes, G. Gibson, 2nd Edition, W. B. Saunders Company Ltd 1995; 1376-1393.
2. TALMADGE E. KING JR. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Interstitial Lung Disease, Marvin Schwarz, 2nd Edition, Mosby Year Book 1993; 367-403.
3. IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.
4. ATHOL WELLS. Clinical Usefulness of High Resolution Computed Tomography in Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. Thorax 1998; 53: 1080-1087.
5. MORDECHAI KRAMER, NEVILLE BERKMAN, BELLA MINTZ, SIMON GODFREY, MILTON SANTE AND GAIL AMIR. The Role of Open Biopsy in the Management and Outcome of Patients with Diffuse Lung Disease. Ann Thorac Surg 1998; 65: 198-202.
6. ANNA-LUISE KATZENSTEIN AND JEFFREY L MYERS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-1315.
7. LIEBOW A. Definition and Classification of Interstitial Pneumonias in Human Pathology. Prog Respir Res 1975; 8: 1-33.
8. ANNA LUISE KATZENSTEIN, AND ROBERT FIORELLI BS. Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis: histologic patterns and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 2: 136-147.
9. S NAGAI, M KITAICHI, H ITOH, K NISHIMURA, T IZUMI, TV COLBY. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. Eur Respir J 1998; 12: 1010-1019.
10. ZOE DANIL, FRANCES C. GILCHRIST, ANDREW NICHOLSON, DAVID HANSELL, JESSICA HARRIS, THOMAS COLBY AND ROLAND DU BOIS. A Histologic Pattern of Nonspecific Interstitial Pneumonia is Associated with a better Prognosis Than Usual Interstitial Pneumonia in Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 899-905.