

CASO CLINICO/CLINICAL CASE

# Hemorragia Alveolar Difusa - a propósito de um caso clínico de Hemossiderose Pulmonar Idiopática.

## Diffuse Alveolar Hemorrhage - with respect to a clinical case of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis.

PAULA ESTEVES\*, LUÍS TELO\*\*, FILIPE FROES\*\*, LEONARDO FERREIRA\*\*, CECÍLIA NUNES\*\*,  
PAULA DUARTE\*\*, RAUL AMARAL-MARQUES\*\*\*

### RESUMO

Devido à sua raridade, a Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) é muitas vezes um diagnóstico esquecido. Os autores apresentam uma revisão desta entidade a propósito do caso clínico de um homem de 71 anos, internado por febre, tosse seca, falência respiratória progressiva e com o diagnóstico de admissão de pneumonia da comunidade. Os exames efectuados foram compatíveis com HAD e após realização de biópsia pulmonar cirúrgica foi admitido Hemossiderose Pulmonar Idiopática como diagnóstico de exclusão.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (5): 499-505

**Palavras chave:** Hemorragia alveolar; Hemossiderose Pulmonar.

### ABSTRACT

Due to its rarity, the diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is very often a forgotten diagnosis. The authors present a revision of this entity, in relation to a clinical case of a 71 years old men, who was admitted by fever, dry cough, progressive respiratory failure and community-acquired pneumonia as admission's diagnostic. The exams performed suggested DAH and after chirurgical pulmonary biopsy, idiopathic pulmonary hemosiderosis was established by exclusion.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (5): 499-505

**Key - words:** Alveolar Hemorrhage; Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis.

\* Interna do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente (HPV).

\*\* Assistente Graduado de Pneumologia da Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos do HPV.

\*\*\* Responsável da Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos do HPV.

Recebido para publicação: 99.6.9

Aceite para publicação: 99.9.15

## INTRODUÇÃO

A Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) caracteriza-se pela existência de sangue nos espaços alveolares (1). O seu diagnóstico requer um elevado grau de suspeição, porque a triade clássica que a caracteriza — hemoptises, anemia e infiltrados na radiografia do tórax — nem sempre ocorre (2,3). A HAD pode surgir em vários contextos, como, por exemplo, doenças imunológicas, alterações da coagulação, doenças infecciosas, patologia cardíaca e renal (3).

Clinicamente apresenta-se com hemoptises cuja intensidade pode variar, de maciças a ligeiras. Alguns doentes não referem hemoptises, constatando-se apenas tosse seca, toracalgia e dispneia (2). No exame objectivo podemos encontrar febre, taquipneia, sinais de preenchimento alveolar e semiologia de outras doenças sistémicas, o que pode ser útil no diagnóstico diferencial da HAD (1,2).

Laboratorialmente verifica-se hipoxémia e anemia. Quando existe envolvimento renal pode ocorrer uremia, proteinúria e hematuria (3).

Em termos imagiológicos, manifesta-se tipicamente com infiltrados bilaterais, poupando os vértices e os ângulos costofrénicos, podendo estes infiltrados serem mais exuberantes de um dos lados ou mesmo unilaterais. Classicamente, consideram-se três padrões radiológicos característicos (1).

- condensação com broncograma aéreo, típico das HAD agudas, podendo ocorrer pulmão branco bilateral;
- padrão em vidro despolido, mais frequente em doentes com exacerbações hemorrágicas;
- micronodulação, característica sobretudo das formas crónicas, relacionada com a presença de aglomerados de macrófagos com hemossiderina.

Quando a HAD cessa, estes infiltrados começam a regredir em 48 horas com desaparecimento radiológico em duas semanas (1,3,4).

Deve ser sempre efectuada broncofibroscopia com Lavado Bronco-Alveolar (LBA). Em termos endoscópicos, pode existir apenas sangue no lúmen brôn-

quico. A contagem diferencial celular do LBA mostra normalmente subida dos eritrócitos e dos macrófagos (1). A existência de um valor superior a 20 a 30% de macrófagos com hemossiderina pela coloração de Perl's, estabelece o diagnóstico de HAD (1). Tendo em consideração que hemossiderina demora 50 a 72 horas para entrar nos macrófagos, se o LBA for feito numa fase muito precoce, podem ocorrer falsos negativos (1,5).

As provas funcionais respiratórias mostram frequentemente uma síndrome restritiva com hipoxémia e um aumento da difusão do monóxido de carbono em 30%, devido a captação aumentada deste gás pelos eritrócitos livres, normalizando 48 horas após a suspensão da HAD (2,4,6).

Quando a HAD se acompanha de insuficiência renal recente deverá ser efectuada biópsia renal (1). Em relação a biópsia pulmonar, este exame só deve ser realizado quando não existe outro meio de fazer o diagnóstico, uma vez que esta técnica apresenta alguns riscos (3). Nestes casos, o exame anatomo-patológico não apresenta aspectos muito específicos. Pode ser observado sangue nos alvéolos, macrófagos com hemossiderina e aspectos de capilarite, que consiste na infiltração de neutrófilos inteiros e fragmentados nos capilares pulmonares (3).

A imunofluorescência é uma técnica de extrema utilidade, que conjuntamente com a biópsia renal e pulmonar se revela muito rendível no diagnóstico diferencial das diferentes entidades clínicas que podem cursar com HAD (1,2,3,4).

No Quadro I apresenta-se uma proposta de abordagem diagnóstica da HAD assente em exames clínicos e laboratoriais facilmente acessíveis.

A conjugação dos resultados apresentados no Quadro I com exames histológicos e de imunofluorescência permitem estabelecer um diagnóstico mais preciso (Quadro II).

Actualmente, é consensual o recurso à corticoterapia em todas as causas de HAD (2,3,4). O que se preconiza é a metilprednisolona endovenosa, na dose de 1g/dia, durante 3 a 5 dias, seguida de prednisolona oral, 1-2 mg/Kg/d, até à supressão da HAD. Nessa

**QUADRO I**

HAD com envolvimento renal e Ac AMB ⊕
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Goodpasture.</li> <li>• Nas fases iniciais pode não haver evidência de lesão renal.</li> </ul>
HAD com envolvimento renal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sem evidência de doença imunológica.</li> <li>• Pneumonia a <i>Legionella</i> ou uremia.</li> <li>• com evidência de doença imunológica.</li> <li>• Glomerulonefrite idiopática rapidamente progressiva.</li> <li>• Vasculites e conectivites.</li> </ul>
HAD sem envolvimento renal e com evidência de doença imunológica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculites e conectivites.</li> </ul>
HAD sem evidência de envolvimento renal e imunológico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemossiderose pulmonar idiopática, diátese hemorrágica, fármacos, estenose mitral, imunossupressão, traumatismo torácico.</li> </ul>

(adaptado de 7)

(6). Quanto à plasmáfereze, os trabalhos existentes são unânimes, demonstrando a sua vantagem no Síndrome de Goodpasture. Contudo, são necessários mais estudos para se poder concluir do seu valor noutras entidades (3,6).

**CASO CLÍNICO**

Doente do sexo masculino, 71 anos, raça branca, arquitecto reformado, fumador de 50 UMA e com antecedentes pessoais de  $\beta$ -talassémia *minor* e episódios esporádicos de expectoração hemoptóica. Três anos antes, tinha efectuado terapêutica antibacilar para tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica.

Três dias antes do internamento, o doente inicia subitamente febre alta (39-40°C) e tosse seca. Por ausência de melhoria após terapêutica sintomática, recorreu a um Serviço de Urgência de um Hospital

**QUADRO II**

Patologias:	Pulmão		Rim		Serologia
	Histopatologia	Imunofluorescência	Histopatologia	Imunofluorescência	
Goodpasture	Capilarite	Depositos Lineares	Variável	Depositos Lineares	Ac AMB
Wegener	Capilarite + Granulomas	-	Necrose Segmentar	Pauci-imune	Anca <sub>c</sub> /Anca <sub>p</sub>
Poliangite Microscópica	Capilarite	-	Necrose Segmentar	Pauci-imune	Anca <sub>p</sub> /Anca <sub>c</sub>
LED	Capilarite	Depositos Granulares	Variável	Depositos Granulares	ANA
Hemossiderose	Capilarite	-	-	-	-

(adaptado de 1)

altura deverá ser iniciado o desmame da corticoterapia durante quatro a seis semanas (2,3).

É igualmente consensual a utilização de imunossupressores sempre que existe envolvimento renal

Central. Realizou radiografia do tórax (Fig. 1) e é decidido o seu internamento com o diagnóstico de pneumonia da comunidade. Inicia terapêutica com cefuroxima e claritromicina.



Fig. 1

Dois dias depois do internamento, ocorre agravamento clínico, radiológico (Fig. 2) e gasométrico (pH: 7,31, PaCO<sub>2</sub>: 36,2 mm Hg, PaO<sub>2</sub>: 42mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 18,4 mmol/L, SaO<sub>2</sub>: 73,9%, FIO<sub>2</sub>: 50%), tendo sido transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos e submetido a ventilação mecânica. Após a entubação endotraqueal documenta-se a presença de sangue vivo nas vias aéreas inferiores.

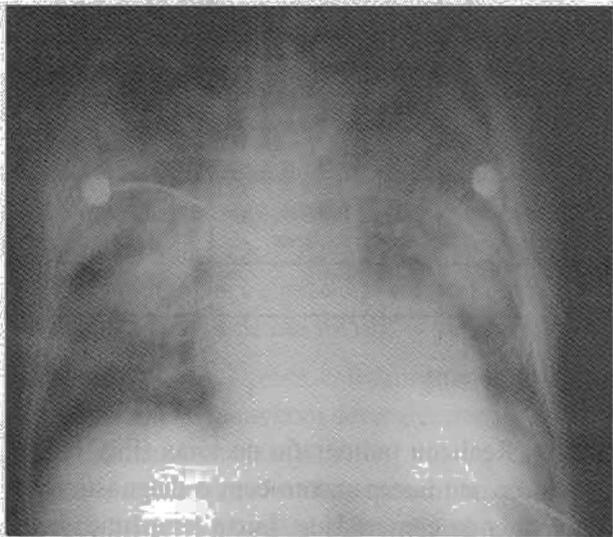


Fig. 2

A hipótese de pneumonia da comunidade foi mantida e alargou-se o espectro antibiótico, associando-se a piperacilina-tazobactam e a gentamicina à claritromicina. Foram colhidas amostras para exame bacteriológico das secreções brônquicas, hemoculturas e exames serológicos para a *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e vírus respiratórios. O hemograma revelou uma anemia microcítica e hipocrômica, tendo-se efectuado terapêutica de reposição.

Por persistência das hemoptises nos dois dias seguintes, admitiu-se a hipótese de se tratar de uma hemorragia alveolar difusa. Foi decidido, então, realizar estudo mais pormenorizado da função renal e cardíaca e doseamentos imuno-serológicos, entre outros, ANA, ANCA<sub>p</sub>, ANCA<sub>c</sub>, anticorpos antimembrana basal (Ac AMB) e imunoglobulinas. Realizou-se, igualmente, broncofibroscopia com LBA para pesquisa de macrófagos com hemossiderina. Inicia no mesmo dia corticoterapia com metilprednisolona na dose de 1g endovenoso diário.

Os exames da função renal e cardíaca não revelaram alterações significativas e a investigação bacteriológica e serológica foi negativa. Nos 10 dias seguintes ocorre melhoria clínica, pelo que é mudada a corticoterapia para via oral.

Cerca de 48 horas após o início da corticoterapia oral, verifica-se reaparecimento de hemoptises. A TAC torácica, entretanto realizada, revelou condensação de ambos os lobos inferiores com broncograma aéreo, mais exuberante à direita (Fig. 3). Os estudos desenvolvidos para as hipóteses diagnósticas de vasculites e conectivites foram negativos, o doseamento das imunoglobulinas estava dentro dos valores de referência e o estudo da anemia revelou uma sideremia e transferrina baixas com ferritina muito elevada.

Nesta altura, foram conhecidos os resultados dos exames ao LBA, que documentam 15% de macrófagos com hemossiderina. Apesar de ter sido realizado 48 horas após o início das hemoptises, este valor não excluía definitivamente a hipótese de se tratar de uma HAD, sendo reintroduzida a corticoterapia endovenosa.

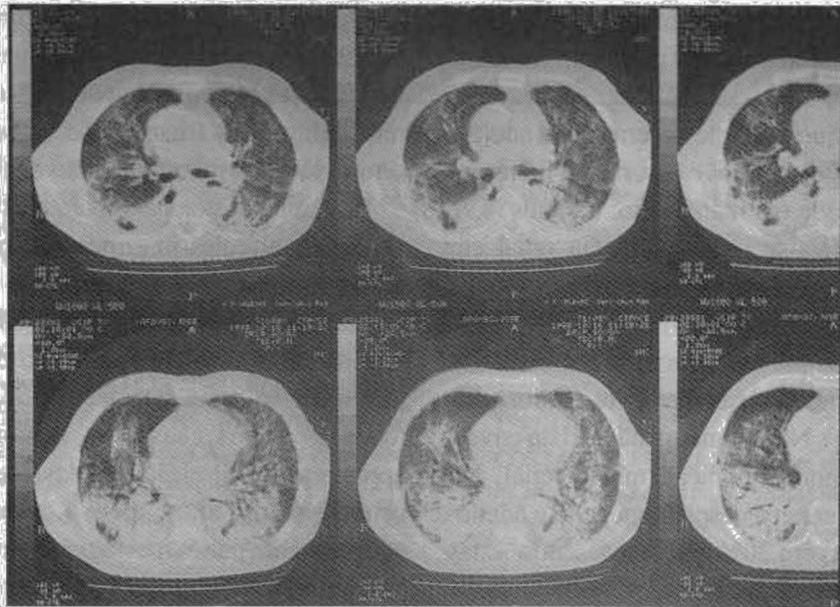


Fig. 3

O doente continuou ventilado com hemoptises persistentes. Repetiram-se os exames bacteriológicos das secreções brônquicas e a TAC torácica. Este exame mostrou um agravamento das lesões anteriormente descritas, esboçando cavitação (Fig. 4).

Isolam-se nas secreções brônquicas *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*, substituindo-se a

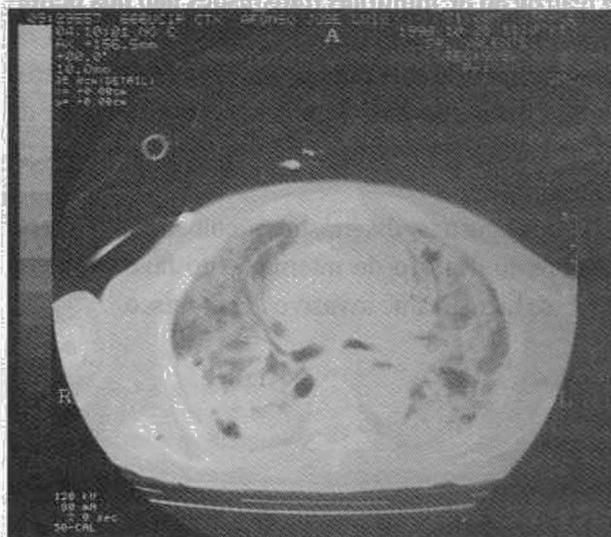


Fig. 4

antibioterapia por meropenem, amicacina e anfotericina B lipossômica, de acordo com o TSA.

A ausência de um diagnóstico conclusivo, as múltiplas hipóteses etiológicas ainda possíveis com implicações terapêuticas dispare e um valor inferior a 20% de macrófagos com hemossiderina no LBA motivaram a realização de biopsia pulmonar cirúrgica. Enviaram-se fragmentos para exame bacteriológico, micobacteriológico, histopatológico e imunofluorescência. Estes exames foram todos negativos e apenas a observação histopatológica mostrou evidência de hemorragia alveolar com múltiplos macrófagos com hemossiderina e aspectos de fibrose pulmonar.

O doente manteve-se com hemoptises e em situação clínica crítica, tendo iniciado imunossuppressores (azatioprina). O doente faleceu dois dias depois e após 40 dias de internamento hospitalar.

Admitiu-se hemossiderose pulmonar idiopática como diagnóstico final de exclusão.

#### DISCUSSÃO

A hemossiderose pulmonar é uma causa excepcionalmente rara de HAD (3). Pensa-se que esta doença

não tenha uma base genética, embora tenham sido descritos casos de hemossiderose pulmonar idiopática entre primos (3).

Ocorre mais frequentemente em crianças e adultos jovens (3,8). O doente mais novo descrito na literatura tem 4 meses de idade e o mais velho, 62 anos (8,9). Nas crianças verifica-se uma incidência igual em ambos os sexos, enquanto na idade adulta é mais frequente no sexo masculino (8,9).

A hemossiderose pulmonar é a causa de hemorragia alveolar que mais frequentemente evolui para fibrose pulmonar (8). Normalmente não existe envolvimento extrapulmonar, nomeadamente renal. No entanto, pode ocorrer hepatoesplenomegalia e adenopatias generalizadas em 20% dos casos, sendo estas mais frequentes ao nível dos hilos pulmonares e mediastino (4,8,9).

O quadro clínico destes doentes é variável, podendo-se distinguir quatro evoluções:

- cerca de 25% dos doentes apresentam remissão espontânea (7,9);
- alguns doentes evoluem com doença ligeira sem hemoptises, apresentando apenas anemia e dispneia (9);
- outros doentes podem cursar com hemoptises recorrentes com evolução para fibrose pulmonar e insuficiência respiratória progressiva (9);
- por fim, nalguns casos pode ser uma doença rapidamente evolutiva para a morte por hemorragia alveolar maciça (9).

Laboratorialmente esta entidade clínica apresenta uma anemia microcítica hipocrômica, com sideremia baixa, transferrina normal ou aumentada e depósitos de ferro normais (9). Os depósitos de ferro normais devem-se ao facto do ferro aprisionado à hemossiderina dentro dos macrófagos não estar disponível para

a síntese da hemoglobina (3). Alguns doentes podem apresentar uma subida da IgA, que é mais frequente nas crianças (9), em cerca de 50% dos doentes ocorrem aglutininas frias (8,9) e os resultados imunoserológicos são sempre negativos (3,8,9).

Os exames histológicos pulmonares podem mostrar sangue nos alvéolos, macrófagos dispersos com hemossiderina e aspectos inespecíficos de capilarite. A imunofluorescência é também negativa (8).

Em conclusão, o diagnóstico de hemossiderose pulmonar só pode ser efectuado após exclusão de todas as outras causas de hemorragia alveolar e aproximadamente 1/3 a 1/2 dos doentes morrem nos primeiros três anos após o início dos sintomas, normalmente por hemorragia alveolar severa (3).

Em relação ao caso clínico apresentado, merece-nos particular referência a idade avançada do doente, com idade superior ao caso do doente mais velho descrito na literatura. A semelhança com os dados encontrados na revisão bibliográfica, constatamos o facto do doente ser do sexo masculino, apresentar um quadro clínico com hemoptises recorrentes e evolução para fibrose pulmonar sem envolvimento extrapulmonar, os exames imuno-serológicos e de imunofluorescência serem negativos e o diagnóstico ter sido estabelecido por exclusão.

Os antecedentes pessoais de  $\beta$ -talassemia *minor* e a realização de múltiplas transfusões não nos permitem valorizar os resultados obtidos no estudo da anemia e podem justificar por si só as diferenças encontradas nos doseamentos da transferrina e da ferritina. De igual modo, a ferritina é um reagente de fase aguda.

As angústias diagnósticas colocadas por este doente no decurso do internamento favoreceram o recurso a um exame invasivo de alto risco.



---

**BIBLIOGRAFIA**

---

1. SOUSA M. Hemorragia alveolar-Manifestação de uma doença sistêmica. Metodologia diagnóstica. In: Costa MF (editor). 31º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados - Pulmão e doenças sistêmicas. Clínica de Pneumologia, Associação de Formação Pneumológica, Faculdade de Medicina de Lisboa 1998:99-107.
  2. TAJUDDIN J, POPESCU A. Managing the myriad causes of diffuse alveolar hemorrhage. *J Crit Illness* 1997;12:245-255.
  3. LYNCH III, JOSEPH P, LEATHERMAN JW. Alveolar hemorrhage syndromes. In: Fishman A (editor). *Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw Hill Inc. 1998:1193-1210.
  4. CORDIER JF. Syndromes hémorragiques alvéolaires. In: *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*, Pneumologie, 6-024-D40, 1997, 6p.
  5. LIPPMANN ML, HIGGINS NC. Hemoptysis. In: Feinsilver SH, Fein M (editors). *Textbook of Bronchoscopy*. Williams & Wilkins 1995:302-317.
  6. LEATHERMAN JW. Diffuse alveolar hemorrhage in immune and idiopathic disorders. In: Joseph P, Lynch III (editors). *Immunologically Mediated Pulmonary Disease*. J.B. Lippincott Company 1991:473-498.
  7. TAJUDDIN J, POPESCU A. How to identify the cause of diffuse pulmonary hemorrhage. *J Crit Illness* 1997;12:151-160.
  8. COSTABEL U, CORRIN B. Rare interstitial lung disorders. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ (editors). *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Company Ltd. 1995:1453-75.
  9. WATTERS LC. Chronic alveolar filling disease. In: Schwarz MI, King TE (editors). *Interstitial Lung disease*. Mosby Year Book 1993:309-23.
-