

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

(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 β-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 _c /Anca _p
Poliangite Microscópica	Capilarite	-	Necrose Segmentar	Pauci-imune	Anca _p /Anca _c
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, PaCO₂: 36,2 mm Hg, PaO₂: 42mmHg, HCO₃⁻: 18,4 mmol/L, SaO₂: 73,9%, FIO₂: 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.

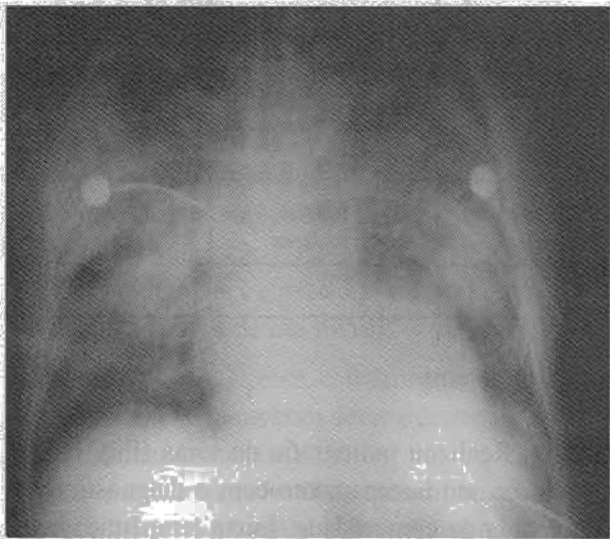


Fig. 2

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_p, ANCA_c, 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.

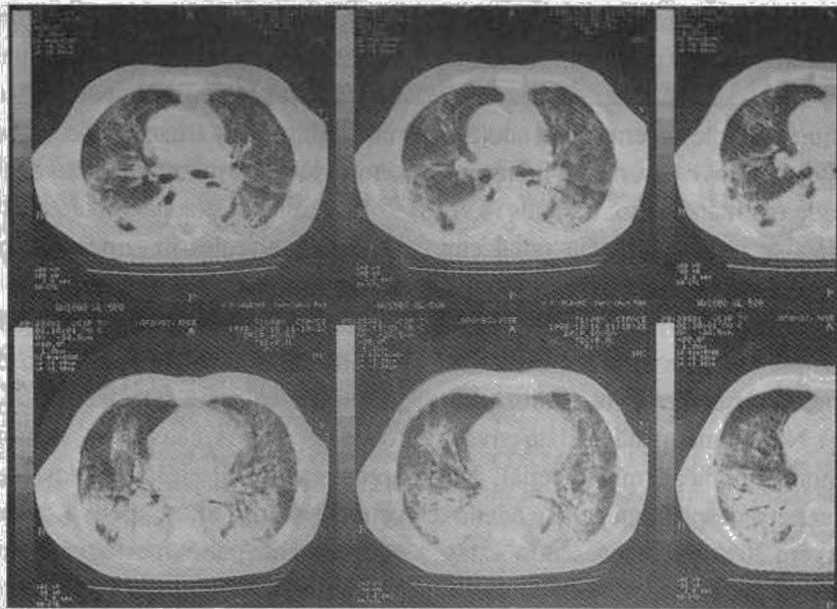


Fig. 3

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

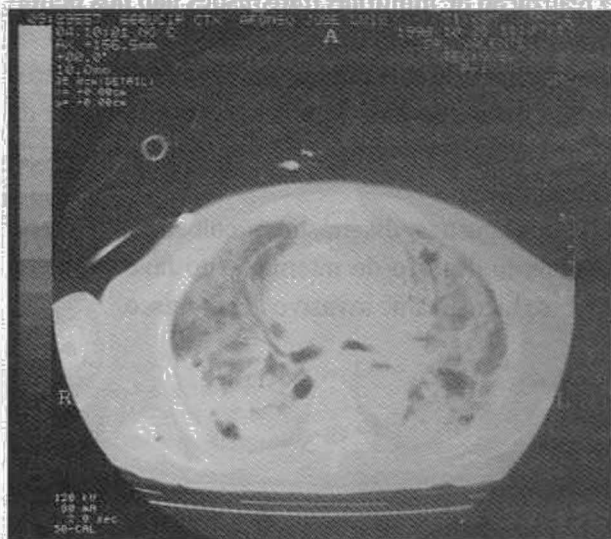


Fig. 4

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 biópsia 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 imunossupressores (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 β -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.
-