

Pneumonia intersticial descamativa em doente com conectivite indiferenciada

Helder N Bastos^{1,2}, Luzia Sampaio³, Patrícia Mota¹, Rui Cunha⁴,
Joana Pardal⁵, Conceição Souto Moura⁵, António Morais¹

ACTA REUMATOL PORT. 2012;37:355-360

RESUMO

Homem caucasiano de 49 anos de idade, fumador (15 UMA), com quadro clínico inicial de poliartrite simétrica e aditiva, envolvendo predominantemente as pequenas articulações das mãos, punhos, ombros e tibio-társicas. O estudo auto-imune revelou positividade para ANA e anticorpo anti-proteína P ribossômica. Foi diagnosticada conectivite indiferenciada e iniciou terapêutica com deflazacorte, naproxeno e hidroxicloroquina. Dois anos após, iniciou dispneia para grandes esforços, sem outros sintomas associados. Realizou tomografia computadorizada torácica de alta resolução, evidenciando zonas difusas com padrão em «vidro despolido». No estudo funcional respiratório foi constatado déficit da capacidade de difusão. O lavado broncoalveolar (LBA) revelou uma alveolite neutrofílica e eosinofílica (20%), não tendo no entanto sido observada eosinofilia do sangue periférico. O diagnóstico definitivo foi obtido através de biópsia pulmonar cirúrgica, que revelou alterações compatíveis com Pneumonia Intersticial Descamativa (PID). Esta entidade é rara e é referida como uma doença relacionada com o consumo tabágico. Discute-se a eventual associação da PID com as doenças auto-imunes e a eosinofilia no LBA como uma característica de alguns casos com este diagnóstico.

Palavras-chave: Pneumonia intersticial descamativa; Eosinofilia pulmonar; Tabagismo; Doenças auto-imunes; Conectivite indiferenciada.

ABSTRACT

A 49 year-old Caucasian male, smoker (15 pack-year), had at the beginning of his disease an additive, symmetric polyarthritis, affecting predominantly the small joints of the hands, wrists, shoulders and tibiotarsal joints. The autoimmune study revealed ANA and anti-ribosomal P protein antibodies positivity. An undifferentiated connective tissue disease was diagnosed and treatment with deflazacort, naproxen and hydroxychloroquine was begun. Two years later, he starts exertional dyspnea, without other respiratory symptoms. A chest high-resolution computerized tomography scan was performed, evidencing diffuse «ground-glass» opacities. Respiratory functional study showed low diffusion capacity. The bronchoalveolar lavage (BAL) revealed a neutrophilic and eosinophilic (20%) alveolitis, which was not associated with peripheral blood eosinophilia. The definitive diagnosis was obtained by a surgical lung biopsy, which showed features consistent with Descamative Interstitial Pneumonia (DIP). This rare entity is referred as a smoke-related disease. The debate about an eventual association of DIP with autoimmune diseases and BAL eosinophilia is discussed by the authors based on the present clinical case features.

Keywords: Descamative interstitial pneumonia; Lung eosinophilia; Tobacco smoke; Autoimmune diseases; indifferntiated connective tissue disease.

INTRODUÇÃO

O envolvimento pulmonar pelas doenças do tecido conjuntivo adquire frequentemente a forma de pneumonite intersticial, sendo a Pneumonite Intersticial Não Específica (PINE), de tipo fibrosante, a mais comum. A Pneumonite Intersticial Descamativa (PID) é uma for-

1. Serviço de Pneumologia do Hospital São João
2. Escola de Ciências da Saúde e Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS) da Universidade do Minho
3. Serviço de Reumatologia do Hospital São João
4. Serviço de Radiologia do Hospital São João
5. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital São João

ma de pneumonite induzida essencialmente pela inalação de tabaco. No entanto, algumas descrições desta entidade em doentes com conectivite, aventam a hipótese de, embora raramente, poder ser uma forma de pneumonite neste contexto.

CASO CLÍNICO

Um homem caucasiano de 49 anos de idade, electricista, morador em ambiente urbano, fumador (15 UMA), foi referenciado à consulta de Pneumologia por dispneia de esforço. Três anos antes, tinha sido avaliado em consulta de Reumatologia por poliartrite simétrica e aditiva, com rigidez matinal de cerca de 1 hora e envolvimento predominante das pequenas articulações das mãos, punhos, ombros e tibio-társicas. Não apresentava deformidades articulares, fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud, rash cutâneo, úlceras orais, olho vermelho, espessamento cutâneo ou lombalgia. No mesmo ano, esteve internado por pericardite e na avaliação por tomografia computadorizada (TC) torácica detectou-se igualmente derrame pleural esquerdo de pequeno volume. Negava outros antecedentes pessoais patológicos ou terapêuticos relevantes, destacando-se no entanto como antecedente familiar uma irmã de 51 anos com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). O estudo auto-imune detectou título elevado de ANA (1/320), com padrão nucleolar e presença de anticorpo anti-proteína P ribossómica. Não se detectaram anticorpos anti-centrómero, anti-ENA, anti-dsDNA, anti-nucleossomas, anti-cardiolipina, anti-histonas, anti-KLM, anti-mitocondriais, anti-músculo liso, anti-CCP e Factor Reumatóide. Apresentava igualmente elevação da IgG (1780mg/dL) e IgA (440mg/dL), com correspondente elevação da fracção da globulina gama (19.9%) na electroforese de proteínas séricas, em padrão policlonal, que também mostrava discreta elevação da globulina beta (13.6%) e nível de proteínas totais normal. A análise das cadeias κ e λ séricas e urinárias e das fracções do complemento não revelou alterações. O exame à urina de 24h mostrou microalbuminúria (99mg/dia). Analiticamente não havia outras alterações com significado relevante, incluindo no hemograma com fórmula leucocitária e biomarcadores inflamatórios (VS 8mm/1^ah e PCR 8mg/L). Dado não preencher os critérios de classificação para uma doença auto-imune definida, foi-lhe diagnosticado Conectivite Indiferenciada (CI). O doente foi então medicado com deflazacorte, napro-

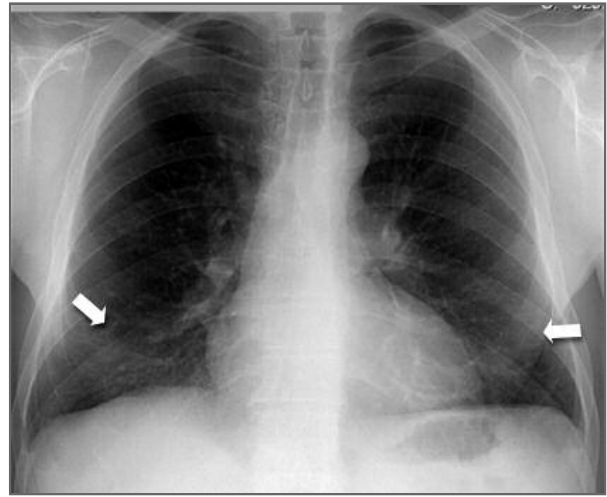


FIGURA 1. Telerradiografia do tórax em incidência pósterio-anterior mostrando ténues hipotransparências reticulares de predomínio basal bilateral (seta)

xeno e hidroxicloroquina, com controlo sintomático.

Dois anos após, iniciou dispneia para grandes esforços, de carácter não progressivo, não se tendo verificado outros sintomas respiratórios ou constitucionais. Ao exame físico, apresentava bom estado geral e nutricional e parâmetros vitais normais. Na avaliação torácica destacavam-se finas crepitações inspiratórias dispersas na auscultação pulmonar, não se notando outras alterações relevantes. Realizou uma radiografia do tórax que revelou hipotransparências reticulares difusas, de predomínio basal bilateral. Para melhor caracterização, realizou Tomografia Computadorizada torácica de Alta Resolução (TCAR) (Figura 1), onde se observavam adenomegalias mediastínicas, as maiores em localização para-traqueal e de 13,5 mm de dimensão, evidenciando algumas delas calcificações. No parênquima pulmonar verificavam-se alterações enfisematosas de predomínio apical e para-septal, bem como áreas de densificação em 'vidro despolido' de predomínio basal e periférico com discreta reticulação igualmente periférica. Realizou também um ecocardiograma transtorácico, que não mostrou qualquer alteração significativa.

O estudo funcional respiratório mostrou diminuição nos débitos expiratórios (FEF75%=44%), sendo normais os volumes mobilizáveis e estáticos, observando-se ainda uma diminuição ligeira da transferência alvéolo-capilar (Tabela I). A gasimetria arterial não mostrava alterações e na prova da marcha dos 6 minutos percorreu 535 metros com dessaturação de 2% (Sat.O₂ inicial 98%). Na prova de exercício cardio-pul-

TABELA I. ???

	Unidades	Valor teórico	Valor absoluto	% do previsto
FVC	Litros	4,32	3,90	90
FEV1	Litros	3,51	3,01	86
FEV1/FVC	%	79	77	
FEF 25-75%	Litros/sec	3,97	2,63	66
FEF 25%	Litros/sec	7,53	7,25	96
FEF 50%	Litros/sec	4,68	3,67	78
FEF 75%	Litros/sec	1,90	0,83	44
TLC	Litros	6,66	5,53	83
RV	Litros	2,08	1,54	74
RV/TLC	%	33	28	
DLCO	mmol/ /min/kPa	3,9	5,2	53
DLCO/VA	mmol/min/ /kPa/L	1,49	1,07	72

FVC – Capacidade Vital Forçada; FEV1 – Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo; FEF – Fluxo Expiratório Forçado; TLC – Capacidade Pulmonar Total; RV – Volume Residual; DLCO – Capacidade de Transferência do Monóxido de Carbono; VA – Volume Alveolar

monar, o VO_2 máximo foi de 68% do previsto. Realizou broncofibroscopia, que não mostrou alterações morfológicas ou topográficas, evidenciando a análise do lavado broncoalveolar (LBA) uma alveolite neutrofílica e eosinofílica (celularidade total $7,6 \times 10^5$ /mL, macrófagos 59,8%, linfócitos 2,6%, neutrófilos 14,8%, eosinófilos 20%, mastócitos 0,4%, multinucleados 2,4%), não se tendo isolado microorganismos ou observado células malignas (Figura 2).

Dados os resultados obtidos não permitirem concluir nenhum diagnóstico, nomeadamente o de envolvimento pulmonar no contexto da CI, o doente foi orientado para a realização de biopsia pulmonar cirúrgica. A avaliação histológica da biopsia efectuada revelou alterações características de PID (Figura 3). A avaliação multidisciplinar efectuada em consulta de Grupo de Doenças Pulmonares Difusas, considerando o quadro clínico, as alterações imagiológicas, do LBA e histológicas concluiu o diagnóstico de PID. Dado que o doente não apresentava sintomas ou alterações funcionais significativas, foi orientado para cessação tabágica, não tendo sido efectuada qualquer outra intervenção terapêutica adicional. Manteve monitorização clínica, estando após um ano assintomático e com alterações funcionais respiratórias e imagiológicas sobreponíveis.

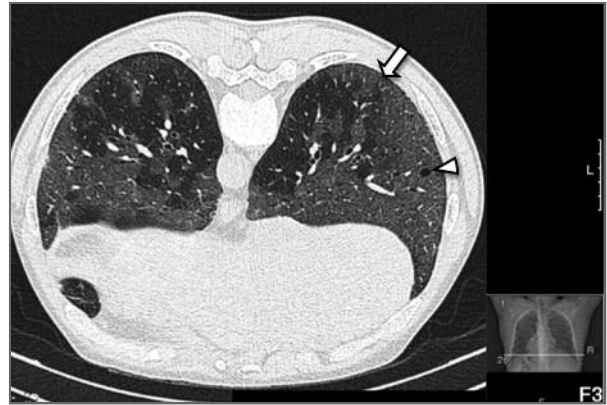


FIGURA 2. Tomografia Computadorizada de Alta Resolução do Tórax mostrando áreas de densificação em vidro despolido de predomínio basal e periférico com discreta reticulação periférica (seta). Destaca-se nesta imagem uma provável lesão cística (cabeça de seta)

DISCUSSÃO

Apresenta-se um caso de um doente com diagnóstico de CI, que iniciou dispneia de esforço e que no estudo efectuado nesse contexto, foi observada a presença de um padrão em «vidro despolido» na TCAR. Perante a hipótese mais provável de se tratar de um envolvimento pulmonar no contexto da sua conectivite, foi realizado um LBA que demonstrou uma alveolite eosinofílica intensa e neutrofílica. Dado o facto de a avaliação multidisciplinar não ter permitido englobar todos os dados disponíveis numa conclusão diagnóstica, o doente foi orientado para a realização de uma biopsia pulmonar cirúrgica que revelou alterações compatíveis com PID. A PID é uma doença rara que se encontra associada ao consumo tabágico, não sendo habitualmente considerada em associação com conectivites.

As pneumonites intersticiais são a forma mais frequente de envolvimento pulmonar por parte das doenças do tecido conjuntivo, podendo raramente ser inclusive a sua forma de apresentação. Ocorrem mais frequentemente na Esclerose Sistémica Progressiva (ESP) e Artrite Reumatóide (AR), sendo menos habituais na síndrome de Sjögren (SS), na polimiosite/dermatomiosite, LES e conectivites indiferenciadas ou mistas¹. Estima-se que 15 a 20% dos doentes com doenças pulmonares difusas (DPD) tenham uma doença auto-imune oculta ou que a venham a manifestar no futuro². Homma *et al*, detectou em 68 doentes com DPD seguidos durante 11 anos, que cerca de 19% desenvolveu uma doença reumática específica³. O estudo deste en-

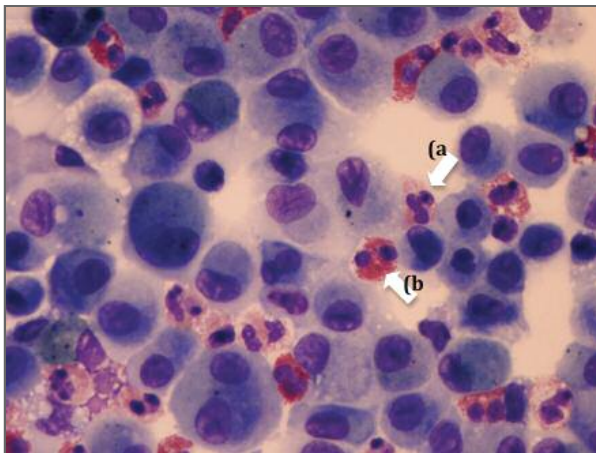


FIGURA 3. Exame do lavado broncoalveolar em detalhe microscópico, apresentando numerosos neutrófilos (a) e eosinófilos (b)

volvimento pulmonar engloba habitualmente o estudo funcional respiratório e do exercício, de forma a detectar e analisar a gravidade da doença respiratória, bem como a TCAR, que permite avaliar o tipo de pneumonite e a sua extensão. Estes exames tornam possível o diagnóstico do envolvimento pulmonar ainda em doentes sem sintomas respiratórios, sem que se saiba até ao momento qual o seu significado, nomeadamente no que concerne a eventuais implicações terapêuticas.

Quando avaliada por radiologistas experientes, a TCAR pode sugerir determinado tipo de pneumonite com elevada especificidade. O tipo que mais frequentemente se associa às doenças do tecido conjuntivo é a PINE², nomeadamente de tipo fibrosante. Estão também descritas a Pneumonite Intersticial Usual (PIU), sendo que alguns autores defendem ser esta entidade a forma mais frequente na AR e a Pneumonite Intersticial Linfocítica (PIL), principalmente no contexto do SS². A concomitância do padrão imagiológico observado, que poderia ser enquadrado numa PINE, com a manifestação neste doente de serosite/pleurite, sugeria a presença de envolvimento pulmonar pela CI. Contudo, uma correcta avaliação da TCAR, sugeria igualmente outros diagnósticos, como a PIL pela presença de padrão em «vidro despolido» e alguns cistos, embora o seu predomínio nos campos inferiores pulmonares não fosse típico. Importa também considerar a hipótese de toxicidade pulmonar farmacológica na abordagem de doentes com patologia auto-imune, dado neste contexto serem usados vários fármacos que podem produzir DPD^{4,5}, como são os casos do metotrexato,

ciclofosfamida ou os anti-TNF-alfa. No presente caso, dos fármacos prescritos destacava-se o naproxeno para o qual existem descrições de toxicidade sob a forma de eosinofilia pulmonar^{4,6}.

Fora do contexto da conectivite, poderíamos ainda pôr como hipótese a presença de uma Pneumonite de

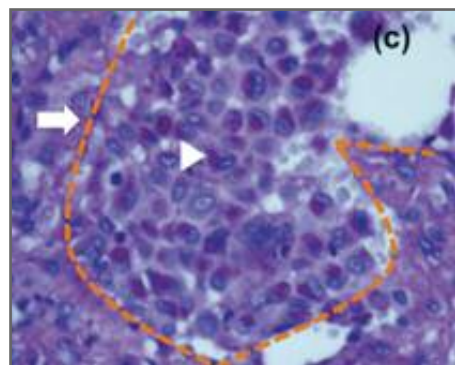
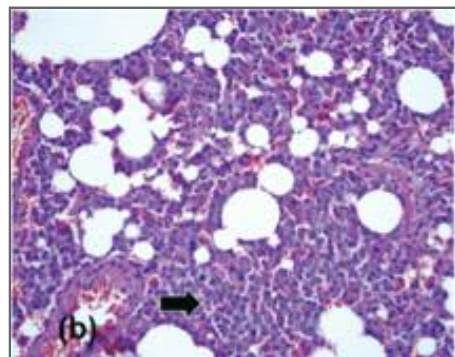
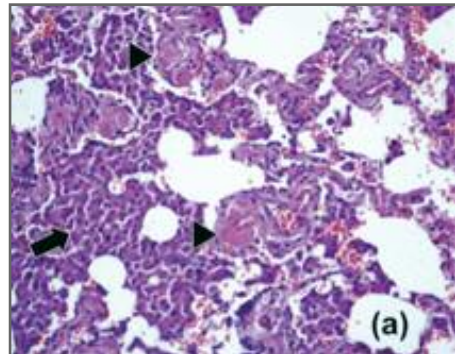


FIGURA 4. Biópsia pulmonar cirúrgica mostrando parênquima pulmonar de arquitetura globalmente preservada, com extenso preenchimento dos espaços alveolares (seta branca) por toalgas de macrófagos (setas pretas), característico da pneumonite intersticial descamativa, com citoplasma abundante e pigmento castanho-dourado finamente granular PAS positivo (ponta branca). Associadamente observa-se moderado espessamento septal à custa de fibrose, hiperplasia de pneumócitos e discreto infiltrado inflamatório mononucleado

Hipersensibilidade (PH), pela presença de áreas em «vidro despolido», embora sem a distribuição centrilobular habitual ou a presença de áreas com padrão em «mosaico», para além da ausência de exposição ambiental compatível. A PID seria outra das hipóteses a considerar, dada a sua associação ao tabagismo, a presença de áreas de opacificação em «vidro despolido» na TCAR, com distribuição predominante periférica e basal, podendo raramente detectar-se a presença de cistos.

Para esclarecer melhor o diagnóstico, o doente realizou broncofibroscopia com LBA. Este, não só permite despistar situações de infecção ou neoplasia, como através da contagem celular total e diferencial, obter um padrão que possa sugerir alguns destes diagnósticos⁷. No presente caso, a análise do LBA detectou uma alveolite neutrofílica e eosinofílica (Figura 2). Com este resultado, as hipóteses de PIL e PH passaram a ser muito remotas, dada a ausência de linfocitose^{7,8}. Por outro lado, a presença de eosinofilia intensa, na ordem dos 20%, considerada por alguns autores como identificadora de um síndrome eosinofílica⁹, tornou ainda o diagnóstico mais enigmático. Embora a presença de neutrofilia e eosinofilia seja um resultado que se associa a vários casos de PINE, nomeadamente de tipo fibrosante^{7,8}, habitualmente não é observado um número tão elevado de eosinófilos. Por outro lado, apesar da prescrição de naproxeno, as alterações imagiológicas não sugeriam a presença de uma pneumonia eosinofílica¹⁰. Na PID, existe habitualmente um aumento da celularidade à custa dos macrófagos alveolares, com abundante pigmento intracitoplasmático relacionada com partículas inaladas do tabaco. Pode igualmente observar-se um aumento do número de neutrófilos e eosinófilos, porém habitualmente não na dimensão que este caso apresentou^{7,8}. Refira-se este caso como exemplo da relevância que a contagem celular total e diferencial no LBA pode ter no contexto das conectivites. O facto de a TCAR apresentar frequentemente padrões imagiológicos característicos, adicionado ao padrão celular no LBA não ser determinante na decisão ou resposta terapêutica, pode levar à sua desvalorização. No entanto o LBA apresenta indiscutível valor no despiste de diagnósticos diferenciais, auxiliando a evitar erros diagnósticos e atitudes terapêuticas igualmente erradas ou desnecessárias. Dado o estudo não ter sido conclusivo, o doente foi orientado para a realização de biópsia pulmonar cirúrgica. A razão de não ter sido considerada a realização de biópsia pulmonar transbrônquica por broncofibroscopia teve a ver com o facto de esta

não permitir a obtenção de tecido em dimensão e condições suficientes para obter um resultado que pudesse ser conclusivo.

O diagnóstico obtido merece alguns pontos de análise. Uma das questões é a discordância entre o número elevado de macrófagos e a paucidade de eosinófilos na biópsia pulmonar, comparado com o nível de eosinofilia e a percentagem diminuída de macrófagos no LBA. Dada a raridade da PID, é possível que não esteja reunido um número de casos suficientes para definir o padrão de celularidade no LBA. Apesar de se encontrar estabelecido o aumento da celularidade total à custa do aumento do número de macrófagos como a alteração característica na análise do LBA no contexto da PID, existem no entanto várias descrições de eosinofilia pulmonar. Ishiguro *et al.*¹¹, numa revisão de 11 casos de PID, notou que 9 deles apresentavam eosinofilia no LBA, tendo 5 (45,5%) um valor acima de 20%. Por sua vez Kawabata *et al.*¹², mostrou ser a eosinofilia no LBA uma característica da PID, independentemente da contagem de eosinófilos no sangue periférico ou no tecido pulmonar. Efectivamente, os 17 casos com LBA analisados revelaram uma eosinofilia média de 18%, sendo que em 6 casos se verificou uma percentagem acima de 25%, contrastando com a contagem de eosinófilos no sangue periférico normal ou apenas ligeiramente elevada. O significado da eosinofilia no LBA mantém-se indeterminada, tendo sido posta como hipótese a activação da migração de eosinófilos causada por um estímulo intra-alveolar desconhecido. Por outro lado, a avaliação histológica do pulmão apresenta habitualmente um número diminuto de eosinófilos, como se observa no presente caso. Este estudo mostra por análise de microscopia electrónica, a existência de pontes intercelulares que mantêm coesas as toalhas de macrófagos que preenchem os espaços alveolares, sugerindo ser esta a explicação, pela dificuldade de os macrófagos serem removidos pelo lavado.

Outra questão da maior pertinência é a presença de PID num doente com o diagnóstico de conectivite e a sua eventual relação. Embora ligada ao consumo tabágico⁸, existem raras descrições em doentes não fumadores. Apesar de não ser considerada como uma das pneumonites no contexto das conectivites, existem na literatura internacional alguns casos descritos de PID neste contexto, mais concretamente 4 casos em doentes com ESP, 3 com AR, 2 com LES e 5 de conectivites inespecíficas¹³⁻¹⁷. No entanto, a grande maioria destes doentes, à semelhança do caso por nós descrito, eram fumadores, o que poderia ser apontado como a sua cau-

sa. No entanto, dois destes doentes, um com ESP e outro com LES, não tinham história de consumo tabáxico^{17,18}, levantando a hipótese de, embora raramente, a PID poder ser uma pneumonite a considerar no contexto das doenças do tecido conjuntivo. Adicionalmente, Ishii *et al.*¹⁹ observou nos casos de associação de PID a doenças auto-imunes, títulos elevados de ANA, hipergamaglobulinemia, sobretudo à custa de IgG e IgE, para além da neutrofilia ou eosinofilia no LBA, que sugere ser a mediação imunológica um processo fundamental na fisiopatologia deste processo. Torna-se necessário um maior número de descrições de casos clínicos de PID no contexto das doenças auto-imunes, de forma a estabelecer de forma mais precisa uma eventual relação entre estas duas entidades.

CORRESPONDÊNCIA PARA

António Morais
Serviço de Pneumologia do Hospital São João,
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal
E-mail: amorais3@hotmail.com

REFERÊNCIAS

- Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther* 2010;12:213-223.
- Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008;31:11-20.
- Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration* 1995;62:248-251.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration* 2004;71:301-326.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-1259.
- Foucher P, Camus P. Pneumotox® Website. 1997 [updated 1997; cited Março 2011]; Available from: <http://www.pneumotox.com>.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63:1-58.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- Ryan F. Eosinophilic lung diseases. A clinical overview. *The Canadian Journal of CME*. 2001;12:53-66.
- Jeong YJ, Kim K, Seo IJ, et al. Eosinophilic Lung Diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview. *Radiographics* 2007; 27:617-639.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, et al. Desquamative Interstitial Pneumonia with a Remarkable Increase in the Number of BAL Eosinophils. *Inter Med* 2008;47:779-784.
- Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2008;52:194-202.
- Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999;54:1009-1014.
- Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-1380.
- Hakala M, Paakko P, Huhti E, et al. Open lung biopsy of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9:452-460.
- Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-809.
- Remenyik E, Meszaros C, Vezendi S, et al. Simultaneous occurrence of lupus erythematosus and desquamative interstitial alveolitis. *Orv Hetil* 1990;131:2043-2045.
- Swartz JS, Chatterjee S, Parambil JG. Desquamative Interstitial Pneumonia as the Initial Manifestation of Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:284-286.
- Ishii H, Iwata A, Sakamoto N, Mizunoe S, Mukae H, Kadota J. Desquamative Interstitial Pneumonia (DIP) in a Patient with Rheumatoid Arthritis: Is DIP Associated with Autoimmune Disorders? *Inter Med* 2009;48:827-830.