

HEMOSSIDEROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

MOREIRA PINTO, JOÃO CORREIA, IRENE LEAL, ABILIO REIS, BARBOSA LEÃO,
SERAFIM DE CARVALHO, C. SOARES SOUSA

Serviço de Medicina 1. Departamento de Medicina. Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO

Os autores apresentam o caso de um homem de 23 anos, internado por tosse, hipertermia e episódios repetidos de hemoptises. A investigação exaustiva efectuada, incluindo estudo imunológico e biopsia pulmonar, permitiu o diagnóstico, por exclusão, de hemossiderose pulmonar idiopática (HPI). Apesar de múltiplos estudos morfológicos, imunológicos e ultraestruturais, a etiologia e patogénese da HPI continuam desconhecidas. O diagnóstico é de exclusão, depois de afastadas todas as doenças associadas a hemorragia pulmonar. A hemossiderose pulmonar idiopática é uma doença rara, sendo-o ainda mais quando na idade adulta. A propósito apresentam uma curta revisão da literatura disponível sobre o assunto, contemplando os aspectos que consideram fundamentais no diagnóstico e tratamento desta doença.

SUMMARY

Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis

We report a case of a 23 year - old man admitted to hospital with cough, fever and recurrent episodes of haemoptysis. Laboratory findings, which included a pulmonary biopsy, established the diagnosis of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis (IPH). Despite a number of morphologic, immunologic and ultrastructural studies, the etiology and pathogenesis of this disease remain indetermined. To diagnose an IPH all the other causes of pulmonary hemorrhage must be excluded. This is a rare disease, even more rare in adults. Based on these facts the authors publish this article, which includes the case report and a literature review.

INTRODUÇÃO

Tendo tido oportunidade de estudar e tratar um caso de hemoptises de repetição num adulto jovem, que consideramos ser devido a hemossiderose pulmonar idiopática (HPI), achamos por bem dele dar um conhecimento mais alargado. Tal nos parece justificável pela raridade desta entidade nosológica, não tendo até encontrado descrição de caso análogo na bibliografia nacional e também porque, tratando-se de um diagnóstico de exclusão, implica ter em conta um grande número de doenças que apresentam características clínicas similares.

CASO CLÍNICO

Um homem de 23 anos, desempregado (ex. motorista de camião durante 2 meses) foi admitido para internamento hospitalar em 21/9/93, por tosse, hipertermia e episódios repetidos de hemoptises pouco abundantes.

Considerava-se saudável até poucos dias antes do internamento, altura em que inicia astenia e anorexia. Nos seus hábitos é de referir tabagismo acentuado (50-60 cigarros/dia), e o facto de não usar drogas. Antecedentes familiares irrelevantes, nomeadamente sem contactos conhecidos com tuberculose.

Apresentava-se apirético, taquipneico, emagrecido, com palidez de pele e mucosas, ocupando uma posição indiferente no leito. Não tinha alterações à palpação e percussão do torax. A auscultação cardíaca era normal, revelando a auscultação pulmonar discretas crepitações inspiratórias nas bases. O restante exame físico foi normal.

A telerradiografia cardiopulmonar (*Fig.1*) revelou infiltrado alveolar bilateral, demonstrando o hemograma anemia (Hb = 11,6 g/dl) normocítica, normocrómica e leucocitose com neutrofilia (leucócitos = 13.900; neutrófilos = 89,7%). Apresentava hipoxémia (paO₂ = 69%, SatO₂ = 89%), sendo a bioquímica e o sedimento urinário normais.

Durante a primeira semana de internamento, o doente queixava-se de cansaço fácil, toracalgia direita e trepopneia. Admitindo tratar-se de pneumonia atípica, foi medicado com eritromicina, não se registando melhoria. Cerca de quinze dias depois, apresenta icterícia, com bilirrubina indirecta elevada (1,6 mg/dl) e agravamento sensível da anemia (H_g = 6.8g/dl), que se revelou ferri-

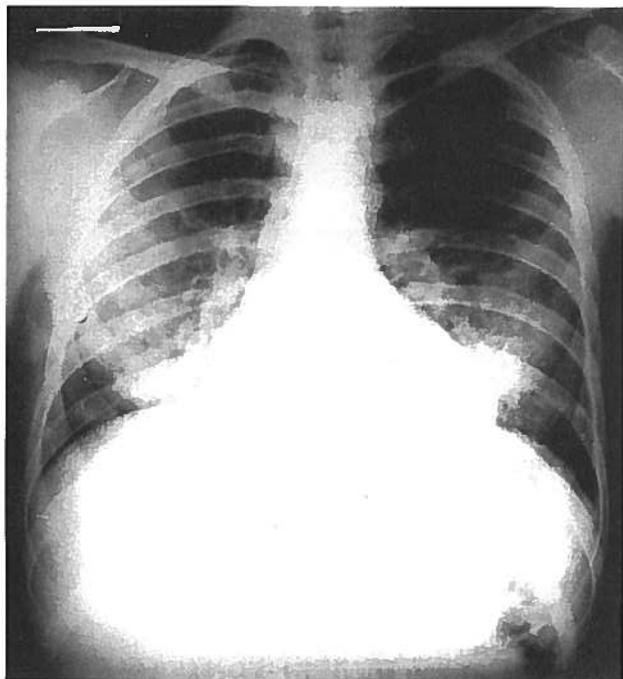


Fig. 1 - Hemossiderose pulmonar idiopática (um caso) - teleradiografia cardiopulmonar - infiltrado alveolar difuso bilateral

priva (ferro <10g/dl; taxa saturação de transferrina < 4%), e da hipoxia (paO₂ = 59% com O₂ por ventimask a 31%), sem ocorrência de perdas hemáticas visíveis. O doente foi transfundido com duas unidades de papa de glóbulos.

Procedeu-se à investigação das múltiplas causas possíveis de hemoptises. O electrocardiograma e o ecocardiograma foram normais. Os exames microbiológicos (sangue, urina e lavado brônquico) foram uniformemente negativos, inclusivé para o bacilo da tuberculose. A serologia para *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *cytomegalovirus* e *virus de Epstein-Barr*, foi negativa.

Os marcadores víricos das hepatites B e C, e do HIV foram também negativos. Dos vários estudos bioquímicos efectuados, apenas há a referir aumento discreto da bilirrubina indirecta. O sedimento urinário foi normal em determinações repetidas. O estudo imunológico foi normal, sem consumo de complemento, sem elevação da proteína C ou do orosomucoide, com ausência de anticorpos antinucleares, anticitoplasma dos neutrófilos ou antimembrana basal.

A tomografia axial computadorizada (Fig.2) revelou infiltrado alveolar difuso de todo o parênquima pulmonar,

bilateralmente, com áreas poupadas nos lobos inferiores e superior do pulmão esquerdo. As provas de função respiratória revelaram síndrome ventilatório restritivo e intersticial com amputação de 24% da capacidade vital, e diminuição da difusão alveolo-capilar do CO (77,8% do valor teórico). A broncofibroscopia apenas revelou palidez generalizada da mucosa, sendo detectada grande quantidade de macrófagos com pigmento hemossidérico (Perls positivo), no estudo citológico do lavado alveolar. A biopsia transbrônquica mostrou fragmento de parênquima pulmonar com alvéolos contendo macrófagos carregados de hemossiderina (Fig.3), sendo patente a ausência de infiltrado inflamatório. O estudo por imunofluorescência foi negativo para todos os anticorpos ensaiados (fibrinogénio, C3, C4, IgG, IgA e IgM).

Neste contexto, admitimos o diagnóstico de hemossiderose pulmonar idiopática. O doente foi medicado com ferro, por via oral, tendo alta sem queixas. Cerca de nove meses após o início da doença, o doente mantinha-se assintomático, com valores analíticos normais.

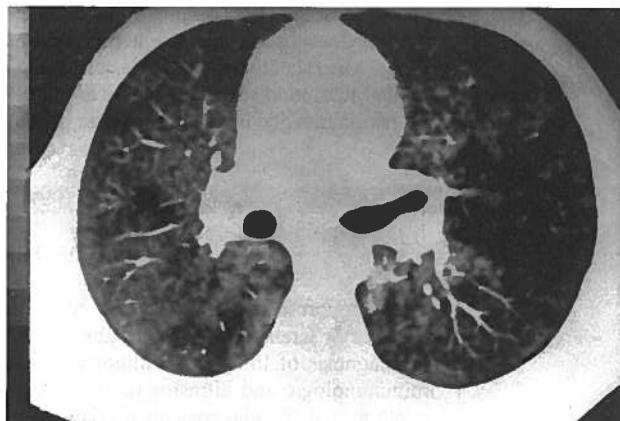


Fig. 2 - Hemossiderose pulmonar idiopática (um caso) - Tomografia axial computadorizada - infiltrado alveolar difuso bilateral com área poupadas

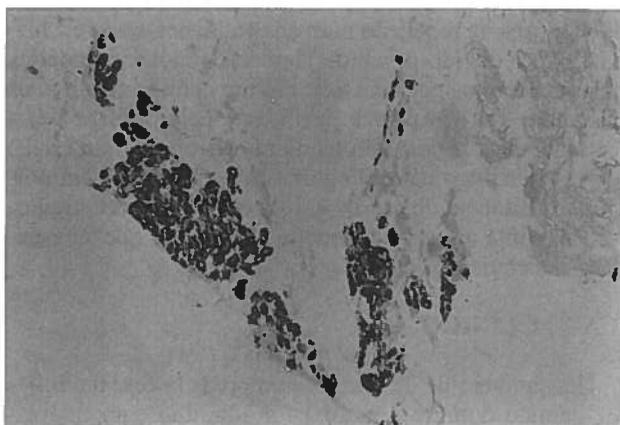


Fig. 3 - Hemossiderose pulmonar idiopática (um caso) - Biópsia transbrônquica - tecido pulmonar com alveolos contendo macrófago carregados de hemossiderina

DISCUSSÃO

A hemossiderose pulmonar idiopática (HPI) é uma doença rara que surge predominantemente em crianças e adultos jovens, com evolução clínica muito variável, caracterizada por episódios de hemorragias pulmonares multifocais, definindo-se por insuficiência respiratória e uma tríade clássica constituída por hemoptises, infiltrados parenquimatosos e anemia ferripriva, na ausência de doença cardíaca primária ou outras doenças associadas com hemorragia intrapulmonar¹.

A doença é mais frequente em idades inferiores a vinte anos², habitualmente em crianças, sendo adultos 20% dos casos³. Embora não esteja provada uma base genética, a doença está descrita em dois gémeos homozigóticos, numa mãe e seu filho, e em duas irmãs, tornando o estudo familiar obrigatório¹.

Não há dados seguros quanto à incidência da HPI. Na Suécia, registaram-se 0-24 novos casos por milhão de crianças⁴ e numa revisão de dez anos, envolvendo dezoto casos de hemorragia alveolar do Hospital da Universidade de Zurique, apenas um caso veio a provar tratar-se de HPI⁵.

Apesar de variados estudos morfológicos, imunológicos e ultraestruturais, a etiologia e patogénese da HPI são ainda desconhecidas. Foram propostas bases alérgicas, autoimunes e víricas, mas nenhuma tem grande consistência¹.

As alterações ultraestruturais parecem indicar que há lesão ao nível da barreira alveolar-capilar, admitindo-se que possam ocorrer na membrana basal, na célula endotelial ou em ambas. O resultado final do processo é a fibrose, de grau variável, dos capilares e do interstício pulmonar³.

Numa revisão de doze casos⁷ de HPI (nove crianças e três adultos), os resultados anatomopatológicos foram variados: a microscopia óptica demonstrou hemossiderose, muitas vezes hiperplasia linfoide (onze casos), mastócitos no interstício (7 casos), marcação férrica das fibras elásticas (4 casos) e graus variáveis de necrose do interstício (4 casos); o estudo ultraestrutural revelou edema das células do endotélio capilar (5 casos), interrupção do endotélio (3 casos), *impregnação* férrica das membranas basais e fibras elásticas (3 casos) e agregados plaquetários intracapilares (2 casos); a imunofluorescência foi negativa para depósitos de imunocomplexos nos quatro casos em que foi realizada⁷.

Anemia ferripriva, clínica e biópsia pulmonar compatíveis, na ausência de doenças extrapulmonares ou sistémicas conhecidas como associadas a hemorragias pulmonares, suportam fortemente o diagnóstico de HPI^{8,9}. De facto, a hemossiderose do pulmão pode ocorrer em associação com hemorragias pulmonares nas seguintes situações: estenose mitral, hipertensão venosa crónica, periarterite nodosa, granulomatose de Wegener, lúpus eritematoso disseminado, síndrome de Goodpasture e pneumonia vírica. O diagnóstico de HPI implica, assim, a exclusão, de todas as patologias referidas¹⁰. O entendimento da HPI como entidade patológica distinta fundamenta-se na demonstração de hemossiderose pulmonar, na ausência de inflamação, vasculite ou necrose, e de

complexos imunes, imunoglobulinas ou complemento, dirigidos contra a membrana basal¹⁰.

Actualmente, três em cada quatro casos de HPI são diagnosticados em vida, o que indica que os clínicos estão mais atentos a esta doença, apesar dela permanecer sem etiologia, patogenia ou histologia definidas¹¹.

Caracteristicamente, há episódios recorrentes de dispneia, tosse com hemoptises e hipertermia². A HPI é habitualmente menos grave nos adultos do que nas crianças, estando descritas remissões com mais de vinte anos¹².

O quadro clínico mais frequente é o de tosse seca durante anos, desde a infância, com desenvolvimento progressivo de anemia ferripriva. Depois, surgem pequenas hemoptises e dor subesternal ou epigástrica¹¹. A telerradiografia pulmonar mostra infiltrados transitórios, confluentes ou de padrão miliar², uni ou bilaterais, raramente envolvendo as regiões apicais¹¹. Decorridas uma a duas semanas, a telerradiografia de torax volta ao normal. Mais tarde, poderão ocorrer alterações permanentes, com acentuação do retículo peri-hilar, estrias lineares finas e cardiomegalia. A maioria dos doentes tem insuficiência respiratória, mas apenas uma minoria virá a desenvolver *cor pulmonale*¹¹. O fígado, o baço e gânglios linfáticos são palpáveis em 20 a 25% dos casos³.

A anemia ferripriva deve-se ao facto de o ferro armazenado nos pulmões não ser reutilizado para a síntese da hemoglobina¹¹. A bilirrubina indirecta pode estar aumentada, sendo as reacções de Coombs negativas e os tempos de coagulação normais³. Em um de cada oito casos aparece eosinofilia superior a 20%¹¹. Num estudo, foram detectadas aglutininas frias em dez de vinte doentes testados¹¹. Todos os estudos imunológicos são normais³.

Os testes de função pulmonar são típicos de doença do interstício, embora a difusão do CO possa ser falsamente elevada, por captação do gás pela hemoglobina no parênquima pulmonar². Habitualmente, manifesta-se um síndrome restritivo, com difusão de CO marcadamente reduzida, verificando-se relação directa destas alterações com o estado clínico do doente¹³.

A biópsia pulmonar é essencial para o diagnóstico, não existindo dados histológicos que possam considerar-se patognomónicos. Os aspectos presentes, antes descritos, podem ocorrer em todas as situações em que há hemorragia alveolar. Alguns autores afirmam que o cintilograma pulmonar com Cr 51 tem especificidade semelhante à da biópsia^{11,12}.

No pressuposto de haver uma origem autoimune para a doença, foi advogada a terapêutica com imunossuppressores e corticoides cuja eficácia é difícil de avaliar, dada a possibilidade de períodos por vezes longos de remissão espontânea⁸. Da revisão de vinte e oito casos tratados com corticoides, estes revelaram-se benéficos no tratamento da hemorragia aguda, admitindo-se que possam aumentar a sobrevida¹¹. Há casos isolados que sugerem a vantagem do uso de budesonide por via inalatória⁴, azatioprina⁶ e ciclofosfamida¹⁴. Entretanto, outros autores concluem que os doentes tratados apenas com sulfato ferroso, com vista à correcção da anemia, têm evolução idêntica à dos que foram tratados com corticoides ou imunossuppressores⁸.

A evolução é imprevisível. Alguns doentes morrem no episódio agudo, outros mantêm doença activa, podendo vir a falecer por insuficiência respiratória, outros aparentemente em fase de remissão queixam-se de dispneia.

A sobrevida média é de 2,5 - 3 anos, mas por vezes há doentes com evolução de 40 anos².

COMENTÁRIOS FINAIS

O caso clínico que serviu de pretexto à revisão desta patologia, justifica em si este trabalho. A raridade da doença, em geral e, em particular, no adulto, leva a que nem sempre nos lembremos dela, no diagnóstico diferencial de hemorragia alveolar. Com nove meses de evolução, o nosso doente continua bem, assintomático e sem qualquer alteração renal. Esperemos que pertença ao grupo daqueles que experimentam longos anos de remissão.

BIBLIOGRAFIA

1. ROBERT L BRETCENRIDGE, JR MD, JEFFREY S RESS, MD: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis - A Report of Familial Occurrence CHEST 1979; 75:5
2. RONALD JG CRYSTAL: Interstitial Lung Disease In Cecil Textbook of Medicine, 19 the Edition 1992; 405
3. FRASER, PARÉ, PARÉ FRASER, GENERAUX: In Diagnosis of Diseases of the Chest, third edition 1991; 181 - 1188
4. ELINDER G: Budesonide inhalation to treat idiopathic pulmonary Hemosiderosis. Lancet 1985; 1 (8435): 981-2
5. KRONANER CM, NEUSCH G et al: Alveolare Hamonhagien. Schweiz Med. Wochenscher 1989; 119 (42): 454-65
6. HENRY YEAGER J MD, DEBORAH POWELL et al: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis - Ultrastructural Studies and Response to Azathioprine. Arch Intern Med 1976; 136
7. DANIEL C, LE BOURGEOIS M et al: Approche anatomoclinique de l'hemosiderose pulmonaire idiopathique. A propos de douze cas. Arch Anat Cytol Pathol 1989; 37 (4): 160-5
8. CHARLES J DOULAN JR, LCDR, MC, VSN, CHARLES H. SRODES, LCDR, MC, USNR; AND F DANIEL DUFFY, LCDR, MC, USNC: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis - Electron Microscopic, Immunofluorescent, and Iron Kinetic Studies 1975; 68: 4
9. F GONZALEZ CRUSSI, MEREDITH T HULD, JAY L GROSFELD: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. Evidence of Capillary Basement Membrane Abnormality. American Review of Respiratory Disease 1976; 114: 689-697
10. RICHARD S IRWIN MD, THOMAS V COTTRELL MD et al: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: An Electron Microscopic and Immunofluorescent Study. CHEST 1974; 65: 41-45
11. KONRAD H SOERGEL MD, SHELDON C SOMMERS MD: Boston, Massachusetts. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis and Related Syndromes. Am J Med 1962, 499:511
12. DENNIS L BUSCHMAN MD, FCCP, ROBERT BALLARD, MD: Progressive Massive Fibrosis Associated with Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. CHEST 1993; 104: 293 - 95
13. V ALLUE, MB WISE, P.H. BEAUBRY: Pulmonary Function Studies in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Children. American Review of Respiratory Disease 1973; 107: 410-414
14. FEDER D, FIGUEIREDO MS, DA SILVA GP, ROMALDINI H: Hemosiderose Pulmonar Idiopática do Adulto: Descrição de um caso. Rev Paul Med 1990; 108(2): 95-6
15. RW HYATT, MD, ER ADELSTEM, MD et al: Ultrastructure of the lung in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. Am J Med 1972; 52: 822-29