

## Hemorragia alveolar difusa por capilarite pulmonar pauci-imune\*

### Diffuse alveolar hemorrhage resulting from pauci-immune pulmonary capillaritis

ANDREIA SALARINI MONTEIRO<sup>1</sup>, GABRIELA ADDOR<sup>2</sup>, DAVID HENRIQUE NIGRI<sup>2</sup>,  
WILHERMO TORRES<sup>3</sup>, CARLOS ALBERTO DE BARROS FRANCO<sup>4</sup>

Paciente de 27 anos, usuária de cocaína, apresentando hemoptise e dispnéia progressiva de início 48 horas antes da internação, sem outros sinais e sintomas. Sorologias para doenças infecciosas, doenças do colágeno e vasculites negativas. Exame de urina tipo I. Tomografia computadorizada de tórax com infiltrado alveolar difuso, principalmente em lobo inferior esquerdo. Submetida a biópsia pulmonar por toracoscopia para esclarecimento diagnóstico. Histopatológico mostrou capilarite e hemorragia alveolar difusa. Tratada com pulsoterapia com esteroide e ciclofosfamida, obteve boa resposta clínica e radiológica. Recentemente descrita, a capilarite pulmonar pauci-imune é caracterizada pela presença de capilarite pulmonar isolada e sorologias para doenças auto-imunes negativas. (*J Pneumol* 2003;29(4):217-20)

A 27 year-old female patient, cocaine user, presenting hemoptysis and progressive dyspnea with onset 48 hours prior to hospital admission, without any other signs or symptoms. Serum tests for infectious diseases, collagen disorders and vasculitis were negative. Urinalysis was type I. Computed tomography of the chest showed diffuse alveolar infiltrate, affecting mainly the lower left lobe. A thoracoscopic lung biopsy was performed to clarify the diagnosis. The histopathological findings showed capillaritis and diffuse intra-alveolar hemorrhage. Treated with steroid and cyclophosphamide pulse therapy, a good clinical and radiographical response was obtained. The recently described pauci-immune pulmonary capillaritis is characterized by the presence of isolated pulmonary capillaritis and negative serum testing for auto-immune diseases.

*Descritores* – Hemorragia. Alvéolos pulmonares/fisiopatologia.

*Key words* – Hemorrhage. Pulmonary alveoli/physiopathology.

#### INTRODUÇÃO

Capilarite pulmonar resultando em hemorragia alveolar difusa ocorre, principalmente, em associação com vasculites sistêmicas (mais freqüentemente, a granulomatose de Wegener e a poliangiíte microscópica), mas também associada a doença vascular do colágeno (particularmente, o lúpus eritematoso sistêmico), a doença anticorpo antimentbrana basal glomerular e a agentes exógenos (por

#### *Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho*

ANCA – Antineutrophil cytoplasmic antibodies

BAAR – Bacilo álcool-acidorrresistente

EAS – Exame de urina

FAN – Fator antinuclear

FR – Fator reumatóide

LBA – Lavado broncoalveolar

PCR – Polymerase chain reaction

TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução

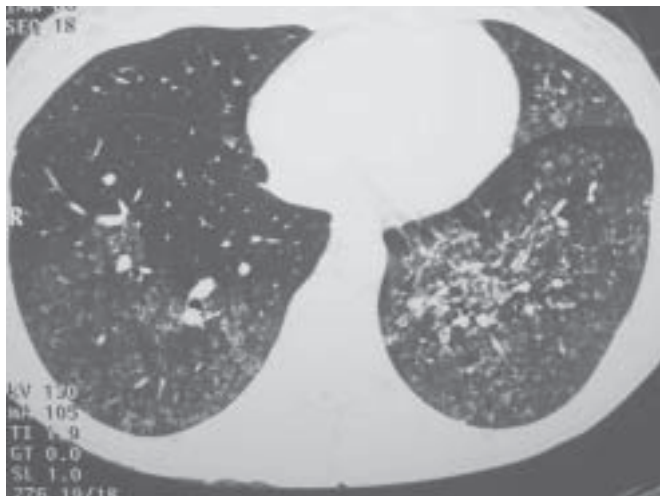
\* Trabalho realizado na Clínica Barros Franco – Consultoria em Aparelho Respiratório, Rio de Janeiro/RJ. Curso de Pneumologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC/RJ.

1. Pneumologista. Médica do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Municipal Miguel Couto.
2. Médico. Instrutor do Curso de Pneumologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC/RJ.
3. Chefe da Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense.

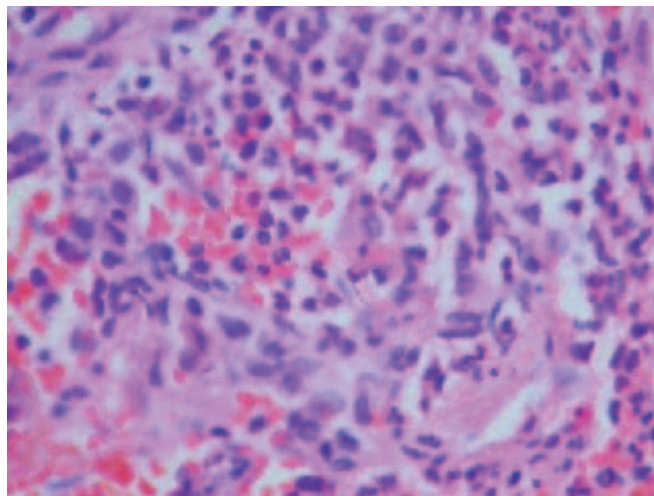
5. Diretor da Clínica Barros Franco. Diretor de Saúde do Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ. Professor Titular de Pneumologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC/RJ. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

*Endereço para correspondência* – Andreia Salarini Monteiro, Rua Sorocaba, 464/402 – 22271-110 – Rio de Janeiro, RJ. Tels. 2266-7392, 2527-5277 (fax); e-mail: andreiamonteiro@domain.com.br/respirar@pobox.com

**Recebido para publicação em 11/3/03. Aprovado, após revisão, em 15/5/03.**



**Figura 1** – TCAR com infiltrado misto difuso predominante em lobos inferiores



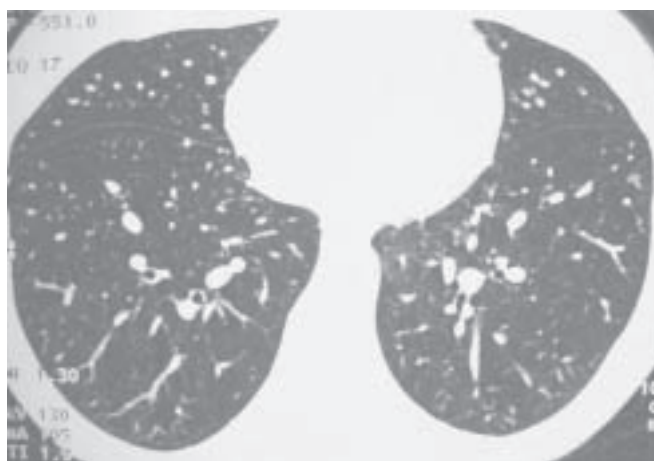
**Figura 2** – Septo alveolar com evidente exsudato neutrofílico com apagamento da parede capilar, associado a hemorragia (HE, 400x)

exemplo, isocianatos) ou a drogas (como a D-penicilamina).<sup>(1)</sup> Capilarite pulmonar pauci-imune ocorre na ausência de manifestações clínicas extrapulmonares e com sorologias para doenças auto-imunes negativas.<sup>(2,3)</sup>

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 27 anos, publicitária, sem relato de doença prévia, não tabagista, com história de tosse e hemoptóicos de início 48 horas antes da internação. Cerca de seis meses antes havia apresentado os mesmos sintomas, com remissão espontânea. Na anamnese dirigida referia uso esporádico de cocaína, inclusive coincidente com os dois episódios de hemoptise.

A radiografia de tórax mostrava infiltrado misto em lobos inferiores, predominantemente à esquerda. Internada para investigação diagnóstica, realizou tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, que evidenciou infiltrado misto difuso, principalmente em lobos inferiores (Figura 1). Na broncofibroscopia observaram-se sangue em toda a árvore respiratória e lavado broncoalveolar hemorrágico. Evoluiu com hemoptise e dispnéia progressiva, necessitando de internação em unidade de terapia intensiva. Os testes sorológicos para doenças do colágeno (FAN, FR), vasculites sistêmicas (ANCA, anticorpo anti-membrana basal) e doenças infecciosas, incluindo anti-HIV, foram negativos. Anticorpo antifosfolípideo negativo. Complemento normal. Pesquisa de BAAR, PCR para *Mycobacterium tuberculosis* e pesquisa direta para fungos, no LBA, foram negativas. EAS, bioquímica e coagulograma sem anormalidades. O hemograma mostrava anemia. Ecocardiograma sem alterações. A paciente foi, então, submetida à biópsia pulmonar (lobos médio e inferior) atra-



**Figura 3** – TCAR realizada seis meses após a alta hospitalar com regressão do infiltrado

vés de videotoracoscopia. O laudo histopatológico foi compatível com vasculite de pequenos vasos (capilarite) e hemorragia alveolar (Figura 2).

Iniciada, a seguir, pulsoterapia com 1g/dia de metilprednisolona. Após três dias de tratamento, devido à gravidade do caso e persistente piora clínica, optou-se pelo início de pulsoterapia com ciclofosfamida associada a prednisona 1mg/kg/dia. A realização de plasmaférese foi considerada, mas não iniciada devido à melhora clínica. Utilizou fluxos elevados de oxigênio (sob macronebulização), não havendo necessidade de ventilação mecânica. Evoluiu com melhora progressiva dos sintomas e do infiltrado pulmonar, obtendo alta hospitalar após 17 dias de internação.

TCAR (Figura 3) realizada seis meses após a alta mostrou regressão completa do infiltrado pulmonar e, após 10 meses de acompanhamento, a paciente se mantém assintomática.

## DISCUSSÃO

Este relato de caso refere-se a uma paciente jovem que apresentou, como manifestação inicial de doença, síndrome de hemorragia alveolar difusa, caracterizada pela presença de hemoptise, tosse, anemia, infiltrado pulmonar difuso e lavado broncoalveolar hemorrágico.

A hemorragia alveolar difusa é uma manifestação clínica grave associada ou não a uma doença auto-imune, podendo ser a primeira manifestação de doença. A hemoptise é o sintoma mais característico, porém está ausente em 33% dos casos.<sup>(3,4)</sup>

A investigação dos pacientes com suspeita de vasculite envolve desde a história clínica, exame físico, exames laboratoriais, sorologias para doenças auto-imunes e, frequentemente, a biópsia, que representa o padrão ouro no diagnóstico. Não há evidência na literatura que sugira aumento da morbidade ou da mortalidade desses pacientes, quando submetidos a biópsia pulmonar.<sup>(3)</sup> Considerando a necessidade de tratamentos prolongados e a toxicidade dos mesmos, é fundamental a busca do diagnóstico correto. Neste caso, todos os exames realizados para esclarecimento diagnóstico foram negativos, incluindo testes sorológicos para vasculites ou doenças do colágeno, e não havia manifestação clínica extrapulmonar (como sinusite, hematuria, púrpura palpável), sendo indicada a biópsia pulmonar por toracoscopia.

Descrita recentemente, a capilarite pulmonar pauci-imune é uma vasculite de pequenos vasos restrita ao pulmão e sem evidências clínicas ou sorológicas de doença do colágeno ou vasculite sistêmica associada.<sup>(2-4)</sup> No exame histopatológico observam-se infiltração de neutrófilos e edema da parede alveolar com necrose fibrinóide da parede dos capilares, resultando em extravasamento de hemácias, fibrina e fragmentos de neutrófilos para os espaços alveolares.<sup>(5)</sup> Os achados histopatológicos desta paciente foram de capilarite necrosante pulmonar e hemorragia alveolar difusa sem evidência de doença infecciosa, o que, associado a testes sorológicos negativos, permitiu firmar esse diagnóstico.

Pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia IV por três a cinco dias é o tratamento de escolha. Pode ser associada, ainda, ciclofosfamida oral ou, nos casos mais graves, pulsoterapia.<sup>(3,6)</sup> A plasmaférese tem sido utilizada nos casos resistentes ao tratamento clínico, apesar de sua eficácia em casos de hemorragia alveolar difusa não relacionada à síndrome de Goodpasture ainda estar sem comprovação científica.<sup>(1)</sup> No caso apresentado, a resposta

ao tratamento ocorreu poucos dias após o início da terapia imunossupressora. Apesar da ciclofosfamida tradicionalmente ter efeito mais tardio, a possibilidade de ação sinérgica com o corticóide justificou seu uso sob a forma de pulsoterapia.<sup>(7)</sup> Mesmo com boa resposta clínica, o tratamento desses pacientes deve ser prolongado, devendo-se estar atento aos efeitos colaterais das drogas e também à possibilidade de recidiva.

Os relatos existentes na literatura associando hemorragia alveolar difusa ao uso de cocaína referem-se apenas a sua forma ácida e termoestável (*crack*). Embora hemoptise ocorra em 6 a 26% dos usuários de *crack*, a patogênese da hemorragia alveolar difusa relacionada a esta droga ainda não está bem estabelecida.<sup>(8-10)</sup> Existem relatos recentes de vasculite associada ao uso de 3,4-metilenodioximetanfetamina, conhecida como *ecstasy*. Como os usuários de drogas ilícitas comumente fazem uso de mais de uma substância em curto período, identificar um único responsável pode ser difícil.<sup>(10)</sup> Esta paciente admitiu apenas o uso de cocaína inalada. Devemos lembrar que a hemorragia alveolar difusa relacionada ao *crack* se resolve espontaneamente de forma rápida e que sua relação com o achado histopatológico de vasculite ainda não está bem definida na literatura, o que torna este diagnóstico improvável.<sup>(9)</sup>

Concluindo, nos casos de hemorragia alveolar difusa com sorologias negativas, a biópsia pulmonar deve ser realizada pela possibilidade de vasculites soronegativas (vasculite pauci-imune). Nesse caso, a associação de pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida parece ter sido benéfica, justificando sua consideração em casos graves.

Em casos semelhantes, a investigação do uso de drogas ilícitas deve sempre ser feita.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Marcelo Kalichsztein, pela realização da primeira broncoscopia, à equipe de cirurgia torácica do Dr. Paulo de Biasi, pela realização da biópsia pulmonar a céu aberto, e ao Dr. Antônio G. Nascimento e Dr. Jeffrey Myers, da *Mayo Clinic* (Rochester, Minnesota), pela revisão histopatológica da lâmina de biópsia.

## REFERÊNCIAS

1. Lynch JP 3<sup>rd</sup>. Alveolar hemorrhage syndromes. In: Fishman AP, editor. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1998;79:1193-210.
2. Jennings CA, King TE Jr, Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1101-9.
3. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. Thorax 2000;55:502-10.

4. Schwartz MI. Pulmonary vasculitis and hemorrhage. In: Khan M, Almond G, editors. *Comprehensive respiratory medicine*. Basildon: Mosby, 1999;52:1-9.
5. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft AS, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage – Update on diagnosis and management. *Chest* 1996;110:1305-16.
6. Merkel PA, Choi R, Roth MD, Shay AH, Kleerup EC, Simmons MS, et al. Evaluation and treatment of vasculitis in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:321-44.
7. Lynch JP 3<sup>rd</sup>, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am Respir Crit Care* 1997;155:395-420.
8. Baldwin GC, Choi R, Roth MD, Shay AH, Kleerup EC, Simmons MS, Tashkin DP. Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloidal (“crack”) cocaine. *Chest* 2002;121:1231-8.
9. Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine – A comprehensive review. *Chest* 1995;107:233-40.
10. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:849-62.