



Hemorragia pulmonar e insuficiência renal

Pulmonary hemorrhagy and kidney failure

Gilmar Alves Zonzin*, Rogério Rufino**, Daurita Paiva***,
Renata Paes Paulo****, Telma Goldemberg*****,
Otacílio Vidal Mourão*****

RESUMO

Os autores descrevem um caso de hemorragia pulmonar com falência renal. Este paciente apresentava altos títulos de ANCAp sem evidências de vasculite, com dificuldade de definição diagnóstica.

ABSTRACT

The authors describe one case about pulmonary bleeding with kidney failure. This patient has got high P-ANCA without evidence of vasculitis, with difficult in the determination of her pathology.

Palavras-chaves: hemorragia pulmonar, falência renal, ANCAp, vasculite.

Key-words: pulmonary hemorrhage, kidney failure, p-ANCA, vasculitis.

Relato de Caso

Mulher de 66 anos, natural de MG, merendeira. Aos 26 anos de idade, teve tuberculose pulmonar tratada em sanatório, desde então, referia tosse seca esporádica, evoluindo ocasionalmente para purulência e hemoptóicos. Em 1998, apresentou episódio de hemoptise de grande vulto, sendo necessária internação hospitalar. Foi realizada prontamente a broncofibroscopia, que demonstrou sangramento difuso na árvore brônquica. A radiografia

de tórax demonstrava infiltrado alveolar nas bases pulmonares (Figura 1). Na tomografia de tórax computadorizada de alta resolução, visualizou-se preenchimento alveolar difuso (Figura 2). Nesta ocasião, foi identificada insuficiência renal. Não havia história de *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial. Obteve alta com acompanhamento pneumológico e nefrológico. Após alguns meses, fez biópsia renal por causa da piora gradativa das escórias nitrogenadas, com o seguinte resultado: três

*Pneumologista da Casa de Saúde Santa Maria - Barra Mansa, Professor Assistente de Fisiologia e Farmacologia e Terapêutica Experimental da Escola de Ciências Médicas e Odontologia de Volta Redonda - Fundação Oswaldo Aranha.

**Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

***Professora Adjunta da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

****Residente de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

*****Pós-Graduada de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

*****Nefrologista da Santa Casa da Misericórdia de Barra Mansa.

Artigo recebido para publicação no dia 18/01/2000 e aceito no dia 08/02/2000, após revisão.

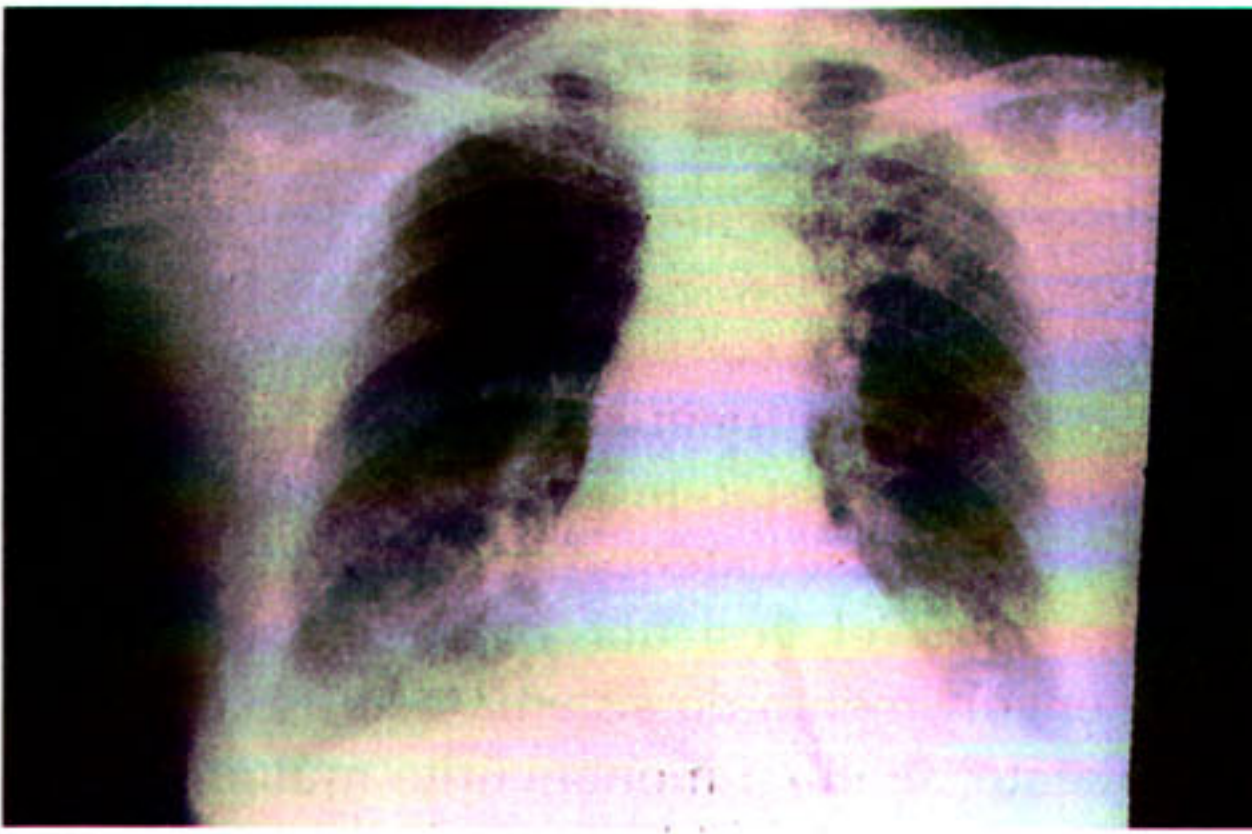


Figura 1

Radiograma torácico com infiltrado pulmonar de característica acinar nas bases pulmonares e seqüela de tuberculose pulmonar no lobo superior esquerdo.

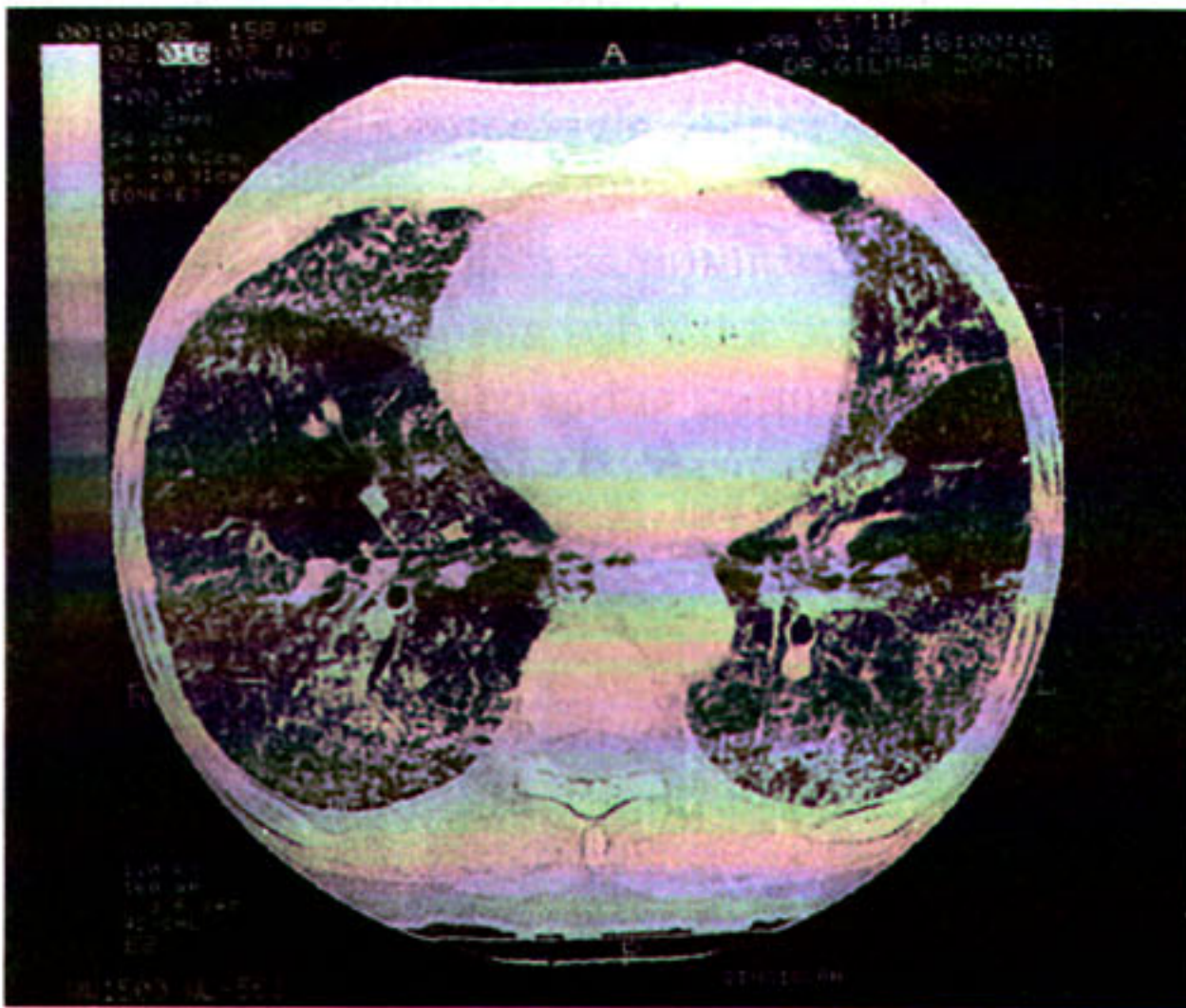


Figura 2

Na tomografia computadorizada de tórax observa-se preenchimento alveolar bilateral em algumas áreas segmentares por sangramento pulmonar.

glomérulos hialinizados. Permaneceu durante todo este período com hemoptóicos e dispnéia aos grandes esforços. Novamente, apresentou hemoptise de maior vulto sendo encaminhada para internação no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Durante o período em que esteve internada, foram realizados vários exames (Quadro 1), chegando a ser submetida à biópsia pulmonar a céu aberto, após 21 dias do sangramento pulmonar, com o seguinte resultado: hemorragia pulmonar difusa sem evidência de vasculites e ausência de lesões granulomatosas (Figura 3).

Discussão do caso

As hemorragias pulmonares difusas podem ser classificadas de duas formas: a primeira, quando há presença de vasculites, e, a segunda, quando

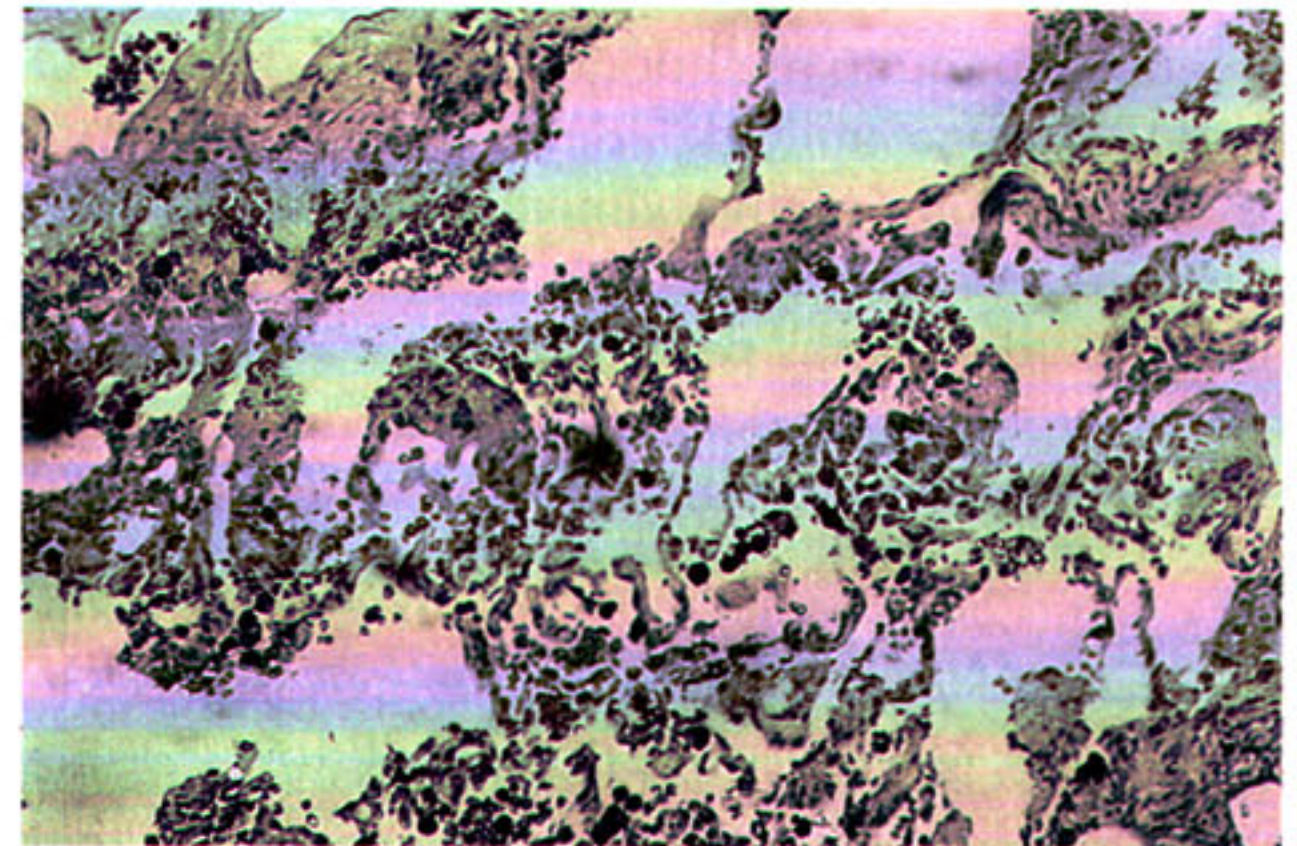


Figura 3

Biópsia pulmonar, corada pela hematoxilina e eosina, demonstrando espessamento do septo alveolar com áreas de hemorragia, sem lesões granulomatosas ou arterite.

Quadro 1

Exames Complementares

Hemoglobina	9,1g/dL	Cálcio sérico	9,3 mg/dL
Hematócrito	26,6%	TGO	8u/L
Leucograma	8500 mm ³ 0/1/2/84/9/6	TGP	19u/L
Creatinina	6,1mg/dL	LDH	374UI
Uréia	295mg/dL	TAP	100%
VHS	103 mm/h	EAS	Proteínas +; piócitos 30-40; pH 5,0
ANCAp (n: negativo)	1:2560	Clearance Creatinina	7ml/min/1,73m ²
ANCAc	Negativo	Citologias do escarro	4 negativos
Anticorpos	328 U/mL	Broncoscopia	hemossiderina fagocitada por macrófagos alveolares
Anti-fosfolipídeos (n: < 600U/mL)			Investigação microbiológica negativa
Anti-MBG	Negativo		Citologia sem células neoplásicas
FAN	Negativo	BAAR do escarro	6 negativos
FR (63,2%)	Positivo (<20)	Ecocardiograma	Dentro da normalidade
Células LE	Negativo	PFR	IT 57,4% , CVF 2,10 L (89,4%) , VEF1 1,20L
		Negativa	Anticardiolipina IgG Não reagente
		US	Normal

não se consegue detectar a presença laboratorial ou anatomopatológica dessa.

As causas de hemorragia pulmonar difusa com capilarite são granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica, doenças do tecido conjuntivo, crioglobulinemia mista, síndrome de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goodpasture, glomerulonefrite pauci-imune e glomerulonefrite associada a complexos imunes⁽¹⁾ (Quadro2). A granulomatose de Wegener (GW) foi descrita pela primeira vez em 1931 por Klinger e, posteriormente definida por Wegener em 1939. É caracterizada por uma granulomatose necrosante do trato respiratório superior e inferior e glomerulonefrite necrosante focal. Na sua forma clássica é reconhecida por acometimento dos seios paranasais (pansinusite), lesões pulmonares nodulares e insuficiência renal. A forma limitada desta doença (sem acometimento renal) apresenta um prognóstico muito melhor que a forma clássica. O termo "doença limitada" deve ser utilizado com reservas, já que o envolvimento renal pode estar presente sem manifestações clínicas, sendo somente evidenciados pela biópsia renal, ou surgir com a evolução da doença. Outros órgãos, como o trato gastrintestinal, sistema osteomuscular, pele e olhos, também podem ser afetados.

A faixa etária mais acometida é a partir dos 45 anos, sendo a maior incidência, para os homens, na doença clássica, e, para as mulheres, na doença limitada. Alguns autores não consideram que existam estas diferenças. Os caucasianos têm maior incidência da GW.

O pulmão está acometido em 85 a 94% dos casos de GW. Inicialmente, a doença pulmonar é silenciosa, mas, com a sua progressão, sintomas como tosse e dispnéia tornam-se marcantes. Disp-

néia severa ou hemoptise podem estar ocorrer no início da doença e, em algumas vezes, ser ameaçadoras à vida. Mialgias, artralguas e artrites são comuns e ocorrem em 45 a 70% dos pacientes. Doenças oculares, como conjuntivite, episclerite, irite, dacrocistite, neurite óptica e ulcerações córneo-esclerais estão presentes em 40 a 60%. A doença cutânea se exterioriza através de pápulas, púrpura palpável, vesículas e nódulos subcutâneos. O envolvimento do sistema nervoso central é infreqüente, sendo a mononeurite múltipla a sua manifestação mais evidente^(2,3).

O radiograma de tórax clássico é de nódulos múltiplos bilaterais bem circunscritos que freqüentemente cavitam; ocasionalmente, podem desaparecer e ressurgir em outras regiões. Há também achados radiográficos de infiltrado intersticial reticular e hemorragias alveolares difusas. Alguns pacientes apresentam alterações radiográficas sem manifestações de sintomas respiratórios, isto pode acontecer em até 34% dos casos^(2,4).

Na broncoscopia, achados de estenose brônquica, hemorragia isolada, lesões inflamatórias sem estenose, pseudotumores e ulcerações são encontradas em 55% dos casos⁽⁵⁾.

O exame laboratorial mais utilizado para a GW é o anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo (ANCA). Este anticorpo foi descrito primeiramente em 1982 por Davis e cols. em 8 pacientes com glomerulonefrite necrosante segmentar. Atualmente, já existem mais de 1300 publicações⁽⁶⁾.

O ANCA pode apresentar um padrão de granulação citoplasmático (ANCAc) ou perinuclear (ANCAp). A proteína PR3 é a que mais se cora quando o ANCAc é positivo, aproximadamente 90%. Já o ANCAp reage com maior freqüência a mieloperoxidase. Na GW, o ANCAc possui sensibilidade de 80 a 95% na forma clássica e 55-66% na doença limitada. O ANCAp apresenta 5 a 25% de positividade⁽²⁾. Não está clara a correlação entre os títulos do ANCA e a gravidade da doença. Alguns trabalhos sugerem que os títulos de anticorpos não devem ser utilizados para mensurar a gravidade da doença e como consequência não nortear a sua terapêutica⁽⁷⁾.

A paciente apresentava acometimento renal, pulmonar, cutâneo e dos seios paranasais. Todavia, a ausência do ANCAc e das lesões granulomatosas à luz da biópsia renal e pulmonar tornam improvável o diagnóstico de GW.

As doenças do tecido conjuntivo que têm na sua apresentação hemorragia pulmonar são artrite

Quadro 2
Classificação das Vasculites

- Em vasos de médio e pequeno calibre;
- Grupo da poliarterite nodosa — poliarterite nodosa clássica, doença de Kawasaki, doenças do colágeno;
- Grupo com granulomas — Granulomatose de Wegener e de Churg-Strauss;
- Poliangeíte microscópica;
- Em pequenos vasos (por hipersensibilidade) - Púrpura de Henoch-Schönlein, doenças do colágeno, por drogas e crioglobulinemias;
- Em grandes vasos — arterite temporal e arterite de Takayassu.

reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e dermatopolimiosite^(8,9). O diagnóstico dessas doenças é feito através da verificação de anticorpos sérico sem títulos elevados associados a um quadro de envolvimento multissistêmico. O único dado laboratorial deste caso era do fator reumatóide presente em títulos baixos, não permitindo a inferência desse diagnóstico, havendo também a ausência do cortejo clínico e das manifestações cutâneas.

Na crioglobulinemia mista as manifestações clássicas são hepatite, artrite, púrpura e glomerulonefrite. A hemorragia pulmonar é raríssima, com somente um caso descrito na literatura⁽¹⁰⁾.

A doença de Behçet é caracterizada por ulcerações orais e genitais, iridociclites, tromboflebitides e vasculites cutâneas. Em poucos casos, pode cursar com encefalite e sinovite. A doença ocular está presente em até 85%, sendo que em torno de 25% destes evoluem para cegueira. A reação patérgica ao trauma é típica da doença. O envolvimento pulmonar ocorre em 5 a 10% dos casos, podendo afetar vasos de qualquer tamanho⁽¹¹⁾. A doença renal se apresenta como vasculite necrosante segmentar e focal. Quando a doença de Behçet promove vasculites em grandes vasos no pulmão, pode levar ao desenvolvimento de aneurismas das artérias brônquicas, que ocasionalmente se rompem para dentro da árvore brônquica, levando à hemoptise maciça. A hemoptise também pode ser em decorrência dos infartos pulmonares. A síndrome de Hughes-Stovin, trombose venosa profunda associada a aneurismas múltiplos da árvore pulmonar, é uma forma da Doença de Behçet. A hemoptise, quando presente, determina pior prognóstico, levando à morte 30% dos pacientes, usualmente, em dois anos. Esta paciente não apresentava nenhuma evidência de possuir Doença de Behçet⁽¹⁰⁾.

A púrpura de Henoch-Schönlein ou púrpura anafilactóide afeta pequenas vênulas e capilares glomerulares. Púrpura leucocitoclástica, artralgias, dores abdominais e hematúria são características da doença. A primeira publicação desta doença foi feita por Henoch em 1874, em pacientes pediátricos. Com o passar dos anos, verificou-se que a faixa etária mais acometida seria a dos até os 15 anos de idade, sendo bastante incomum o envolvimento pulmonar em pessoas mais idosas. O aspecto radiográfico mostra infiltrados transitórios e/ou pneumonia. A nossa paciente não apresenta critérios clínicos dessa doença⁽¹²⁾.

A síndrome de Goodpasture (SGP) foi descrita em 1919, em um homem de 18 anos que faleceu com hemorragia pulmonar difusa, infartos esplênicos, glomerulonefrite, pleurite e vasculite do intestino delgado, durante uma epidemia de influenza. Em 1967, foi identificado um anticorpo contra a membrana basal glomerular, em pacientes com hemorragia alveolar difusa e glomerulonefrite. A partir de então, a SGP refere a tríade de anticorpo contra a membrana basal glomerular, hemorragia pulmonar e glomerulonefrite. A SGP possui o antimembrana basal glomerular em mais de 90% dos casos, e quanto mais elevados os títulos, mais severa é a apresentação da doença renal, embora, em geral, seu título não seja considerado como índice acurado da atividade da doença. Outros anticorpos, como o ANCAc ou ANCAp, estão presentes em 20 a 30 % dos pacientes. Quando presentes, se correlacionam com a formação de crescentes e vasculites sistêmicas, sugerindo um sinergismo entre o ANCA e os imunocomplexos na indução de processos inflamatórios mais graves⁽¹³⁾. Os homens são mais afetados que as mulheres (de 2 a 9:1). A hemorragia alveolar correlaciona-se com o tabagismo, isto é, o fumo leva à maior permeabilidade dos vasos no pulmão e, conseqüentemente, facilita a hemorragia alveolar. No trabalho de Donaghy e Rees com fumantes e SGP, todos os pacientes apresentaram hemorragia alveolar e glomerulonefrite, e, no caso dos não fumantes, somente 20% cursavam com hemorragia alveolar⁽¹⁴⁾. A ausência do anticorpo antimembrana glomerular neste caso exclui a possibilidade desse diagnóstico.

A poliangeíte microscópica é caracterizada pelo acometimento de pequenos vasos (capilares, vênulas e arteríolas) e pela ausência de granulomas. A hemorragia alveolar é bastante frequente nesta doença, podendo ser o seu primeiro sintoma através da exteriorização de hemoptise. As manifestações sistêmicas são mais comuns em pacientes com doença severa, como, por exemplo mononeurite múltipla (57,6%), dor abdominal, hemorragia digestiva e lesões cutâneas (nódulos e púrpuras). A taxa de mortalidade é de 32,9%, semelhante à da periarterite nodosa, SCS e GW. A doença desenvolve falência renal em 70,1% dos pacientes, porém pode ocorrer reversão desse quadro após a instituição da terapia apropriada. Proteinúria e hematúria microscópica nem sempre estão presentes. A poliangeíte microscópica é a segunda vasculite pulmonar

mais freqüente^(15,16,17). A sua apresentação histopatológica é de vasculite necrosante sistêmica sem granuloma, diferindo da poliarterite nodosa (PAN) pela ausência de hipertensão arterial sistêmica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, positividade do ANCAp e da sua associação com o vírus da hepatite B ou Anti-HIV. Outro dado importante é a raridade do acometimento pulmonar pela PAN.

As vasculites de pequenos vasos (aproximadamente 90%) apresentam ANCAp positivo, isto é, reagem corando regiões perinucleares. As drogas como o propiltiouracil, anti-hipertensivos e quimioterápicos podem levar à hemorragia pulmonar. Neste caso, a paciente não fazia uso prévio de nenhum medicamento.

A história pregressa de tuberculose pulmonar não justifica hemorragias difusas de origem alveolar. Ocasionalmente, após o tratamento para tuberculose, seqüelas como bronquiectasias e cavidades podem levar a sangramentos localizados.

Conclusão

A paciente encontra-se em uso de corticóide (prednisona 1mg/Kg/dia, inicialmente) e em terapêutica dialítica há 18 meses. O seu perfil sorológico e anatomopatológico (renal e pulmonar) não permitiram o enquadramento de sua doença nos diagnósticos conhecidos e descritos na literatura médica. As vasculites pulmonares podem ter curso fugaz, o que dificulta o diagnóstico histológico. Infelizmente, as vasculites pulmonares ainda são de difícil diagnóstico e, em alguns casos, como o nosso, a investigação ampla e completa (biópsias em áreas acometidas) não é conclusiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Albelda SM, Geftter WB, Epstein DM, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. *Radiology* 1985; 154: 289-297.
- 2-Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. In: Matthay RA. *Clinics in chest medicine*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 19(4): 759-776.
- 3-Hoffman GS, Specks U. *Arthritis Rheuma* 1998, 41(9): 1521-1545.
- 4-Fauci AS, Wolf SM. Wegener's granulomatosis: studies in

eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; 52: 535-561.

- 5-Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906-912.
- 6-Falk RJ, Jennete JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(2): 314-322.
- 7-Kerr GS, Fleisher TA, Halahan CW. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheuma* 1993; 36: 365-371.
- 8-Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculites. In: Matthay RA. *Clinics in chest medicine: thoracic manifestations of the systemic autoimmune diseases*. 1ed. Philadelphia: Saunders Company 1998, 19(4): 759-776.
- 9-Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, et al. Pulmonary hemorrhage. *Chest* 1998; 113(6): 1609-1615.
- 10-O'Duffy J. Vasculitis in Behçet's Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 423-431.
- 11-Raz JK, Weiberger M, Oddone EZ, et al. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome 1989; 95: 585-589.
- 12-Kathuria S, Chejfec G. Fatal pulmonary Henoch-Schönlein syndrome. *Chest* 1982; 82: 654-656.
- 13-Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. In: _____. *Life-threatening complications of autoimmune disease. Rheumatic diseases clinics of North America*. 1ed. Philadelphia: Saunders Company, 1997; 23(2): 395-410.
- 14-Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2: 1390-1393.
- 15-Hagen C, Ballieux BEPB, Van Es LA, et al. Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-753.
- 16-Guillevin L, Lhote F. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 22-23.
- 17-Jantz MA, Sahn AS. Corticosteroids in acute respiratory failure 1999; 160: 1079-1100. ■