

Relato de Caso

## Hemorragia alveolar difusa associada ao uso de propiltiouracil.

Diffuse alveolar haemorrhage associated with propylthiouracil.

*Agnaldo José Lopes<sup>1</sup>, Ana Lucia Duque Pereira<sup>2</sup>, Vania Benevides Zanela<sup>2</sup>, Arnaldo José Noronha<sup>3</sup>, Domenico Capone<sup>4</sup>, José Manoel Jansen<sup>5</sup>.*

### RESUMO

Propiltiouracil pode causar um número de reações adversas, incluindo leucopenia, rash, febre e artrite; entretanto, complicações pulmonares são extremamente raras. Recentemente, o propiltiouracil tem sido descrito como causa de vasculite associada à presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), resultando em hemorragia alveolar e síndrome pulmão-rim. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 81 anos, que desenvolveu hemorragia alveolar e microhematúria, durante tratamento com propiltiouracil.

**Descritores:** hemorragia; alvéolos pulmonares/fisiopatologia; toxicidade de drogas.

### ABSTRACT

Propylthiouracil can cause a number of adverse reactions including leucopenia, rash, fever and arthritis; however, pulmonary complications are extremely rare. Propylthiouracil has recently been observed to be associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis, resulting in alveolar haemorrhage and pulmonary-renal syndrome. The authors report the case of a 81-year-old woman who developed alveolar haemorrhage and microhaematuria whilst treated with propylthiouracil.

**Keywords:** hemorrhage; pulmonary alveoli/physiopathology; drug toxicity.

### INTRODUÇÃO

Capilarite pulmonar resultando em hemorragia alveolar difusa ocorre, principalmente, em associação com vasculites sistêmicas (mais freqüentemente, a granulomatose de Wegener e a poliangeíte microscópica), mas também pode estar associada a doença vascular do colágeno, síndrome de Goodpasture e uso de medicamentos, dentre eles a difenilhidantoína, a penicilamina e o propiltiouracil.

Coube a Dolman e colaboradores,<sup>1</sup> em 1993, os primeiros relatos de caso de vasculite auto-imune associada ao uso de propiltiouracil. Desde então, cerca de 30 casos foram descritos na literatura, a maioria deles apresentando quadros de vasculite e nefrite, associados com a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) com padrão perinuclear (ANCA-p).<sup>2</sup>

O objetivo deste trabalho foi descrever um caso de hemorragia alveolar difusa, associada à lesão renal e pre-

1. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória, do Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

2. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

3. Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

5. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Trabalho realizado Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não há conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405, Grajaú, CEP: 20560-160, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (21) 2587-6537, (21) 9853-6162, e-mail: phel.lop@uol.com.br

Recebido em 23/05/2006 e aceito em 19/06/2006, após revisão.

sença de ANCA com padrão clássico (ANCA-c), em paciente feminina de 81 anos, que desenvolveu síndrome pulmão-rim, durante tratamento com propiltiouracil.

### RELATO DO CASO

Paciente feminina, 81 anos, branca, viúva, do lar, natural de Sergipe, internada no Hospital Universitário Pedro Ernesto para investigação de hemoptóicos, infiltrado pulmonar difuso e hematúria. Referia início do quadro com fadiga, queda do estado geral e alguns episódios de hemoptóicos, cinco dias antes da internação. Relatava ainda picos febris esporádicos, durante este período, tendo feito uso de amoxicilina e posteriormente moxifloxacina, tornando-se afebril. Negava sudorese noturna, dispnéia, dor torácica, sintomas urinários ou edema de membros inferiores.

Hipertensa de longa data, a paciente fazia uso de losartan, hidroclorotiazida e propranolol. Apresentava vitiligo há 10 anos e relatava diagnóstico recente de hipertireoidismo, um mês antes da internação, descoberto, provavelmente, devido a "arritmia"; desde então, vinha em uso de propiltiouracil e cloridrato de propafenona. Ex-tabagista há 25 anos, com carga tabágica de cinco maços-ano e etilista social.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se lúcida, orientada, hipocorada (2+/4+), hidratada, acianótica, anictérica, eupnéica e sem linfonodomegalias palpáveis. A pressão arterial era de 120 x 70mmHg, a frequência cardíaca de 90bpm e a frequência respiratória de 24irpm. A ausculta respiratória apresentava murmúrio vesicular universalmente diminuído, com alguns sibilos em terço médio, bilateralmente. O restante do exame físico não mostrava alteração.

Exames laboratoriais, realizados um mês antes da internação, apresentavam: hematócrito = 36%; hemoglobina = 12g/dl; uréia = 29mg/dl; creatinina = 0,6mg/dl. Exames da admissão na enfermaria: hemácias = 2,95 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina = 8,8g/dl; hematócrito = 24,8%; leucócitos = 5.800/mm<sup>3</sup> com 1% de bastões; plaquetas = 408.000/mm<sup>3</sup>; VHS = 52mm/h; TAP = 92%; uréia = 62mg/dl; creatinina = 1,28mg/dl. Gasometria arterial (ar ambiente): pH = 7,46; PO<sub>2</sub> = 67mmHg; PCO<sub>2</sub> = 28mmHg; HCO<sub>3</sub> = 19,9mmEq/L; BE = -3.3; SatO<sub>2</sub> = 94%. EAS com hemácias incontáveis e presença de proteínas (1+).

A radiografia de tórax mostrava infiltrado pulmonar difuso do tipo alveolar, poupando a periferia (Figura 1). A tomografia de tórax evidenciava opacidades em vidro fosco, entremeadas por espessamento de septos interlobulares (Figura 2). Radiografia simples de seios da face: sem alterações. Provas de função respiratória: distúrbio ventilatório obstrutivo leve e difusão do CO ajustada para a hemoglobina sérica de 103% do teórico. Na broncofibroscopia não foi observado sítio de sangramento ativo, porém havia resquício de sangue em árvore brônquica, principalmente em lobo inferior direito. BAAR do lavado brônquico negativo. Exame de escarro (duas amostras) também BAAR negativo.



Figura 1 – Radiografia de tórax em PA mostrando infiltrado pulmonar difuso do tipo alveolar, poupando a periferia.

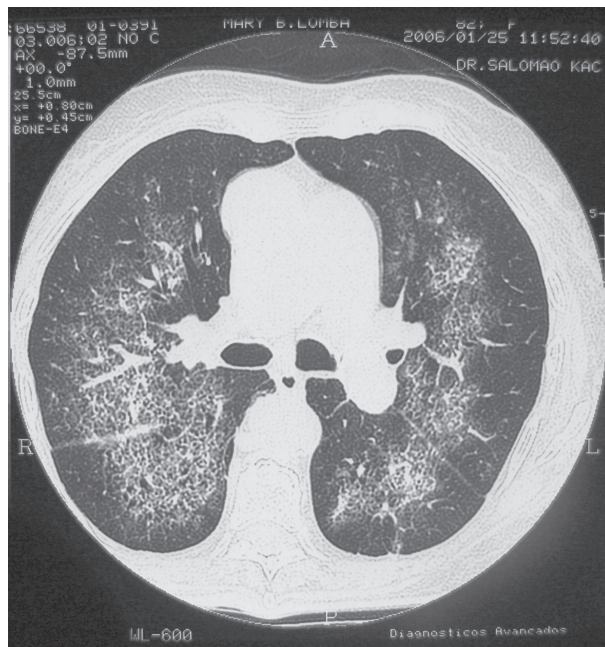


Figura 2 – TCAR: opacidades em vidro fosco associadas a septos espessados ("pavimentação irregular"). Notar a perfeita distinção dos vasos pulmonares em meio às opacidades.

Durante a internação, a paciente evoluiu com piora progressiva da função renal, chegando a apresentar valores de creatinina sérica de 2,56mg/dl. Foi realizada ultrassonografia de vias urinárias, que mostrou rins com espessura do parênquima e dissociação córtico-sinusal preservadas, com rim direito medindo 111 x 43mm e rim esquerdo 107 x 51mm, sem evidências de hidronefrose ou litíase; havia também a presença de cisto cortical, no terço superior do rim direito, medindo 44 x 30mm. Urina de 24h com clearance de creatinina de 14ml/min e proteinúria de 389mg.

Novos exames laboratoriais mostraram os seguintes resultados: fator anti-nuclear não-reagente; fator

reumatóide negativo; anticorpo anticitoplasma de neutrófilo reagente pela técnica da imunofluorescência indireta com título de 1:640 e padrão citoplasmático (valor de referência de até 1:40); VHS = 26mm.

Devido à suspeita de vasculite com síndrome pulmão-rim, a paciente foi submetida a pulsoterapia com metilprednisolona e, posteriormente, mantida com dose de manutenção de prednisona (40mg/dia) e ciclofosfamida (75mg/dia). O uso de propiltiouracil foi suspenso no início da internação devido à hipótese diagnóstica de vasculite induzida por esta droga.

A paciente permaneceu com estabilidade hemodinâmica durante toda a internação, sem novos episódios de hemoptóicos, com radiografia de tórax mostrando melhora evolutiva do infiltrado (Figura 3), discreta queda dos níveis de creatinina sérica, recebendo alta com creatinina de 2,1mg/dl, em uso de prednisona e ciclofosfamida, nas doses acima citadas. A avaliação da função tireoideana, após suspensão do propiltiouracil, revelou quadro compatível com hipertireoidismo subclínico, o qual deve ser acompanhado por serviço especializado e, se necessário, instituído radioiodoterapia.

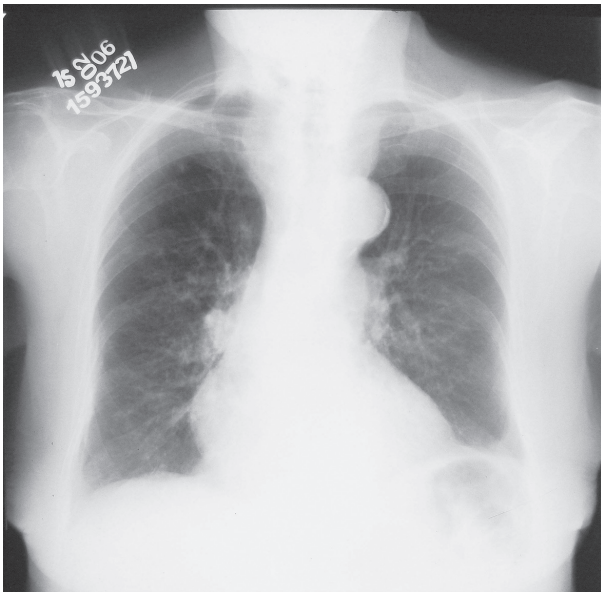


Figura 3 – Radiografia de tórax em PA realizada 15 dias após admissão mostrando o desaparecimento das anormalidades anteriormente descritas.

## DISCUSSÃO

Este relato de caso refere-se a uma paciente idosa que apresentou, como manifestação inicial de doença, síndrome de hemorragia alveolar difusa (HAD), caracterizada pela presença de hemoptóicos, anemia e infiltrado pulmonar difuso. Nessa situação, a confirmação diagnóstica do sangramento alveolar pode ser feita por meio do lavado broncoalveolar (LBA) ou da medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $D_{CO}$ ).<sup>3</sup> O LBA é bastante útil pois, além de poder detectar sangramento ativo e firmar o diagnóstico, a lavagem seqüencial dos alvéolos pode recuperar flui-

dos progressivamente mais hemorrágicos, em casos de novos episódios de hemorragia. Já a medida seriada da  $D_{CO}$  também pode auxiliar na identificação de um novo episódio de sangramento, especialmente naqueles casos onde se observa aumento maior que 30% do valor basal ou medida única com 130% ou mais do valor teórico. Entretanto, a perda de sensibilidade deste teste, caso o exame não seja realizado até 48 horas após o episódio de sangramento, constitui-se em limitação importante do método.<sup>4</sup>

No raciocínio diagnóstico do caso em questão, partindo-se do ponto inicial – a hemorragia alveolar difusa – as principais causas podem ser divididas em dois grandes grupos, dependendo da associação ou não com capilarite pulmonar (Quadro 1).<sup>5</sup> Entretanto, durante a sua investigação, dois achados tornaram-se fundamentais para afunilar as possibilidades diagnósticas: 1) a concomitância de lesão renal, constituindo a síndrome pulmão-rim; 2) a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Quadro 1 – Principais causas de hemorragia alveolar difusa (HAD).

- HAD com capilarite pulmonar:
  - granulomatose de Wegener
  - poliangeíte microscópica
  - síndrome de Churg-Strauss
  - doenças do tecido conjuntivo
  - crioglobulinemia mista
  - doença de Behçet
  - púrpura de Henoch-Schönlein
  - síndrome de Goodpasture
  - capilarite pulmonar pauci-imune
  - medicamentos (propiltiouracil, difenilhidantoína, penicilamina)
  - drogas (cocaína)
- HAD sem capilarite pulmonar:
  - hemossiderose pulmonar idiopática
  - estenose mitral
  - distúrbios da coagulação
  - doença pulmonar veno-oclusiva
  - hemangiomatose capilar pulmonar
  - linfangioleiomiomatose
  - esclerose tuberosa
  - medicamentos (abciximab)

ANCAs são um grupo de anticorpos contra enzimas neutrofílicas, extremamente úteis no diagnóstico das vasculites sistêmicas de pequenos vasos e de certas glomerulonefrites necrosantes. Há, pelo menos, dois padrões distintos de imunofluorescência: o padrão clássico (ANCA-c) e o padrão perinuclear (ANCA-p). O padrão clássico decorre de anticorpos contra a proteinase 3, uma enzima que tem alta capacidade de digerir a elastina e produzir enfisema em *hamsters*; apesar de ser altamente específico para granulomatose de Wegener, também pode ser encontrado em outras vasculites multissistêmicas, como a síndrome de Churg-Strauss e a poliangeíte microscópica.<sup>2,6</sup> O padrão perinuclear, por sua vez, apresenta grande variedade de especificidades antigênicas, como a mielo-

peroxidase, elastase, lactoferrina e catepsina G, sendo, na realidade, conseqüência de um artefato técnico causado pela fixação dos neutrófilos com o etanol; esse padrão ocorre em vasculites de pequenos vasos, glomerulonefrites necrosantes e outras doenças fora do espectro das vasculites, sendo, portanto, pouco específico.<sup>7</sup> Considerando, então, a especificidade do ANCA-c, restringe-se, mais ainda, o diagnóstico diferencial do presente caso.

A granulomatose de Wegener é caracterizada por uma vasculite granulomatosa necrosante, com acometimento preferencial dos tratos respiratórios superior e inferior e dos rins. A doença acomete homens e mulheres, sem predileção por sexo, mas, com maior freqüência, indivíduos na quinta década de vida.<sup>8</sup> Nos pulmões, apesar do padrão de nódulos com cavitação ser o mais freqüente, opacidade alveolar do tipo consolidação ou em vidro fosco, secundária à hemorragia alveolar, também pode ser observada, mesmo na ausência de nódulos.<sup>9</sup> O ANCA-c relaciona-se com a enfermidade, com especificidade de até 95%.<sup>10</sup> No caso apresentado, entretanto, a ausência de acometimento das vias aéreas superiores é achado altamente contrário à hipótese de granulomatose de Wegener, já que sintomas respiratórios altos são descritos em até 93% desses pacientes.<sup>11</sup>

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrosante que afeta os pequenos vasos (capilares, vênulas e arteríolas). As principais alterações pulmonares incluem nódulos cavitários, infiltrados intersticiais difusos e extensas áreas de opacidade em vidro fosco, que denunciam a presença de hemorragia alveolar. Apesar da predileção pelo acometimento de pulmões e rins, manifestações cutâneas (púrpuras e nódulos) e neurológicas (mononeurite múltipla) são muito freqüentes<sup>9</sup>, o que torna improvável esse diagnóstico, no caso em questão. Além do mais, na poliangeíte microscópica, 50-75% dos pacientes possuem ANCA-p, sendo o ANCA-c observado em somente 10-15% dos casos.<sup>12</sup>

A síndrome de Churg-Strauss é uma angeíte granulomatosa de natureza auto-imune e etiologia indeterminada, caracterizada pela presença de asma moderada a grave, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, mono ou polineuropatia e comprometimento dos seios paranasais.<sup>13</sup> A doença afeta homens e mulheres, na mesma proporção, com faixa etária média de 44 anos.<sup>9</sup> As anormalidades radiográficas estão presentes em cerca de 60% dos casos e incluem opacidades segmentares e infiltrados intersticiais ou alveolares, comprometendo, principalmente, os lobos superiores, na região peri-hilar. Pacientes com síndrome de Churg-Strauss têm ANCA-c ou ANCA-p em apenas 30% dos casos.<sup>14</sup>

Sabe-se que alguns medicamentos e drogas ilícitas podem desencadear reação auto-imune (Quadro 1). No caso em questão, o que nos chamou a atenção foi o propiltiouracil, utilizado durante um mês para tratamento de doença tireoidiana.

Desde 1993, o uso do propiltiouracil tem sido descrito como causa de vasculite imunomediada, geralmente associada à presença de ANCA-p.<sup>1,2</sup> Embora a origem de formação desses anticorpos não esteja totalmente elucidada, acredita-se que o propiltiouracil possa acumular-se nos neutrófilos e ligar-se à mieloperoxidase, alterando a sua estrutura. Essa mudança na configuração da enzima pode permitir o início da formação de autoanticorpos.<sup>15</sup> Adicionalmente, doenças auto-imunes associadas, *per se*, poderiam contribuir para a produção de ANCA. Na doença de Graves, por exemplo, anticorpos para antígenos tireoidianos microsomais (especialmente a peroxidase tireoidiana) poderiam apresentar reação cruzada com a mieloperoxidase. Entretanto, diversos trabalhos não mostraram correlação entre os títulos de ANCA-p e os títulos de peroxidase tireoidiana, sugerindo que essa reação cruzada não desempenha papel na prevalência do ANCA-p.<sup>2</sup>

A vasculite induzida pelo propiltiouracil geralmente ocorre nas primeiras semanas após o início da terapêutica, embora haja relatos de casos que só desenvolveram a doença meses ou anos após a instituição do medicamento.<sup>16</sup> É mais freqüentemente diagnosticada em mulheres, uma vez que a principal enfermidade associada a estes casos – a doença de Graves – predomina no sexo feminino. Além do envolvimento renal e hemorragia pulmonar, outras manifestações clínicas também podem vir acompanhadas, incluindo rash cutâneo, artrite e lesão ocular.<sup>17</sup>

A doença vascular associada ao uso do propiltiouracil não é necessariamente dose-dependente e, usualmente, melhora após a descontinuação do medicamento. Entretanto, em alguns casos (como neste aqui apresentado), torna-se necessária a introdução de terapia imunossupressora com corticosteróide e ciclofosfamida.

Chama a atenção, neste caso, a associação com ANCA-c (e não ANCA-p, encontrado na grande maioria dos casos até então descritos). Pillinger & Staud,<sup>18</sup> em 1998, relataram um caso de granulomatose de Wegener ANCA-c em paciente recebendo propiltiouracil para doença de Graves. Considerando a alta especificidade desse anticorpo para granulomatose de Wegener, especula-se uma forma da doença primariamente desencadeada pelo uso do propiltiouracil, que alguns pesquisadores referenciam como “granulomatose de Wegener induzida por medicamentos”.<sup>2,10</sup>

Concluindo, os autores enfatizam a possibilidade de hemorragia alveolar e síndrome pulmão-rim ser uma complicação associada ao uso do propiltiouracil. Nesses casos, torna-se imperiosa a descontinuação imediata do medicamento, antes que outras medidas terapêuticas sejam tomadas. Na investigação diagnóstica, o ANCA pode ser um marcador útil para detecção precoce da vasculite.

## REFERÊNCIAS

1. Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993;342:651-2.
2. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves's disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4270-3.
3. Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(2):395-410.
4. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118(4):1083-90.
5. Schwarz MI, Cherniack RM, King Jr TE. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Murray JF, Nadel JA (ed.). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p 1889-912.
6. Bini P, Gabay JE, Teitel A, Melchior M, Zhou JL, Elkon KB. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Wegener's granulomatosis recognize conformational epitope(s) on proteinase 3. *J Immunol* 1992;149(4):1409-15.
7. Gallicchio MC, Savige JA. Detection of anti-myeloperoxidase and anti-elastase antibodies in vasculitides and infections. *Clin Exp Immunol* 1991;84(2):232-7.
8. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(4):729-49.
9. Capone D, Rufino R, Costa CH, Mogami R, Miyagui T, Pires ARC, et al. Colagenoses e vasculites pulmonares. In: Capone D, Mogami R, Miyagui T. *Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica*. São Paulo – Rio de Janeiro – Ribeirão Preto – Belo Horizonte: Atheneu; 2003. p.165-208.
10. Homer RJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies as markers for systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998;19(4):627-39.
11. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1021-32.
12. Borges ER, Ab'Saber AM, Barbas CSV. Síndromes hemorrágicas pulmonares. *J Bras Pneumol* 2005;31(Supl 1):S36-S43.
13. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129(5):345-52.
14. Radu AS, Levi M. Anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos. *J Bras Pneumol* 2005;31(Supl 1):S16-S20.
15. Lee E, Miki Y, Katsura H, Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1467-71.
16. Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S. Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur Respir J* 1997;10:1405-7.
17. Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:437-45.
18. Pillinger M, Staud R. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:124-9.