

# Relato de Caso

## Associação de bronquiolite obliterante pós-infecciosa e hemossiderose pulmonar na infância\*

Postinfectious bronchiolitis obliterans accompanied by pulmonary hemosiderosis in childhood

LEONARDO ARAÚJO PINTO<sup>1</sup>, ANICK OLIVEIRA<sup>2</sup>, SINTIA COLLAZIOL<sup>2</sup>, PAULO MÁRCIO PITREZ<sup>3</sup>,  
MARCUS JONES<sup>3</sup>, JOÃO CARLOS PROLLA<sup>3</sup>, MARISA DOLHNIKOFF<sup>4</sup>, RENATO T. STEIN<sup>3</sup>

### RESUMO

Descreve-se uma apresentação rara de bronquiolite obliterante associada a hemossiderose pulmonar, em paciente de nove anos com sintomas respiratórios persistentes iniciados após episódio de bronquiolite aguda grave aos sete meses. Após o episódio agudo, apresentou sintomas respiratórios persistentes, piorando significativamente aos sete anos, quando começou a apresentar dificuldade respiratória em pequenos esforços. A tomografia computadorizada de tórax demonstrou achados compatíveis com bronquiolite obliterante. A biópsia pulmonar a céu aberto demonstrou numerosos macrófagos corados com hemossiderina, além dos achados compatíveis com bronquiolite obliterante. O diagnóstico de hemossiderose pulmonar pode estar ocasionalmente associado a bronquiolite obliterante em crianças com seqüela pós-viral grave.

**Descritores:** Lavagem broncoalveolar; Bronquiolite obliterante; Hemossiderose; Relatos de casos [Tipo de publicação]

### ABSTRACT

In the present report, we describe an unusual presentation of post-infectious bronchiolitis obliterans accompanied by pulmonary hemosiderosis in a nine-year-old boy with persistent respiratory symptoms subsequent to an episode of acute bronchiolitis occurring at the age of seven months. After the episode, the persistent respiratory symptoms worsened significantly, and, by the age of seven, the patient began to have difficulty breathing after minimal exertion. Computed tomography of the chest presented findings consistent with bronchiolitis obliterans. Open lung biopsy revealed numerous hemosiderin-laden macrophages, as well as other findings consistent with bronchiolitis obliterans. Pulmonary hemosiderosis can occasionally be accompanied by bronchiolitis obliterans in children with severe sequelae after an episode of viral infection.

**Keywords:** Bronchoalveolar lavage; Bronchiolitis obliterans; Hemosiderosis; Case reports [Publication type]

### INTRODUÇÃO

A bronquiolite obliterante (BO) é caracterizada por intensa inflamação da via aérea inferior secundária a alguma agressão prévia, com obstrução ao fluxo das vias aéreas. É comum que ocorra nas crianças após um episódio de bronquiolite viral aguda.

A prevalência não é conhecida, mas não se trata de uma doença freqüente na prática clínica.<sup>(1-2)</sup> A BO tem sido descrita em lactentes, em geral, seguindo um episódio de bronquiolite viral aguda por adenovírus. Ocorre dano ao epitélio respira-

\* Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Mestre em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Médica especialista em Pneumologia Pediátrica Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil; Professor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Pós-Doutorado em Medicina pela McGill University, Montreal, Canadá; Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Retano Stein. Av. Ipiranga, 6690 - Centro Clínico - CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel: 55 51 3318-2464. Email: rstein@pucrs.br

Recebido para publicação em 11/7/05. Aprovado, após revisão, em 8/2/06.

tório com obliteração total ou parcial da via aérea secundária ao espessamento da mucosa por células inflamatórias e fibrose.<sup>(3)</sup>

A BO pode estar associada a vários desencadeantes além da bronquiolite por adenovírus, tais como toxinas inaladas, síndrome aspirativa e transplante pulmonar.<sup>(1)</sup> Estima-se que esta patologia apresente uma prevalência relativamente elevada na região Sul da América Latina, especialmente relacionada a infecções respiratórias.

A hemossiderose pulmonar (HP) é uma doença rara que pode se apresentar em qualquer faixa etária, desde o período neonatal até a idade adulta. Entretanto, em 80% dos casos a primeira manifestação ocorre na primeira década de vida, especialmente entre um e sete anos de idade.<sup>(4-5)</sup> A característica morfológica primária é a hemorragia intra-alveolar crônica e recorrente com conseqüente acúmulo de pigmentos de hemossiderina intra-alveolares e fibrose intersticial.<sup>(6)</sup> A maioria dos casos de HP é considerada idiopática. Existem relatos de casos de HP associada a patologias auto-imunes como alergia ao leite de vaca, algumas vasculites e doença celíaca. Alguns casos com herança familiar também foram relatados, sugerindo um impacto importante da predisposição genética.<sup>(4,7-8)</sup>

Neste relato, é descrita uma apresentação infreqüente de BO associada à HP em uma criança de nove anos de idade. Não foi encontrado nenhum relato prévio desta associação.

## RELATO DO CASO

Um paciente de nove anos de idade foi encaminhado ao Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul para avaliação dos sintomas respiratórios persistentes que iniciaram após um episódio de bronquiolite viral aguda grave aos sete meses de idade. Neste primeiro evento, o lactente foi admitido em uma unidade de cuidados intensivos pediátricos, permanecendo em ventilação mecânica durante três semanas por insuficiência respiratória, após um quadro de infecção das vias aéreas superiores. Durante o período de ventilação artificial, a maior complicação descrita foi um pneumotórax, prontamente tratado com drenagem torácica. Embora o patógeno não tenha sido identificado, o diagnóstico de bronquiolite viral aguda foi estabelecido com base em critérios clínicos.

Após o episódio agudo, o paciente apresentou uma melhora parcial dos sintomas e recebeu alta hospitalar sem necessidade de oxigênio suplementar. Seguiu com sintomas respiratórios persistentes, após a alta, com crises freqüentes caracterizadas principalmente por dificuldade respiratória, desencadeadas por infecção das vias aéreas superiores, mas não necessitou de novas admissões hospitalares até os seis anos de idade. Durante este período, recebeu vários tratamentos com antibióticos, corticosteróides e  $\beta_2$ -agonistas inalatórios, nunca obtendo resolução do quadro clínico basal.

O quadro clínico apresentou piora aos sete anos de idade quando o paciente recebeu novamente tratamento com corticosteróides sistêmicos durante as exacerbações. O caso foi encaminhado à Unidade de Pneumologia Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul pela dificuldade respiratória persistente, mesmo durante a realização de apenas pequenos esforços, e tosse produtiva persistente, que havia piorado especialmente durante os últimos quatro meses.

Ao exame físico, apresentava taquipnéia, dificuldade respiratória, aumento notável do diâmetro torácico ântero-posterior e hipocratismo digital significativo. A ausculta pulmonar demonstrava murmúrio vesicular rude e reduzido bilateralmente, especialmente à esquerda. A saturação de oxigênio foi de 87% e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial de 43 mmHg em ar ambiente.

Os exames laboratoriais demonstraram hematócrito de 41%, hemoglobina de 13,5 g% e plaquetas de 414.000/mm<sup>3</sup> (coletas subseqüentes também não revelaram sinais de anemia). Os testes de função pulmonar evidenciaram doença pulmonar obstrutiva grave com aprisionamento aéreo significativo: volume expiratório forçado no primeiro segundo de 0,5 L (21% do previsto), capacidade vital forçada de 0,6 L (22% do previsto), relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada de 87%, e volume residual de 1,5 L (207% do previsto). Os testes de função pulmonar persistiram com resultados semelhantes durante o acompanhamento.

A cintilografia perfusional pulmonar demonstrou alteração da perfusão pulmonar bilateralmente, com mais intensidade à esquerda. A tomografia computadorizada de tórax evidenciou áreas difusas de aprisionamento aéreo (padrão discreto em mosaico), atelectasias e bronquiectasias cilíndri-

cas do lobo superior esquerdo e segmento superior do lobo inferior esquerdo (Figura 1). Os achados da tomografia computadorizada de tórax foram compatíveis com BO.

O exame de medida dos eletrólitos no suor para fibrose cística e as provas de avaliação para imunodeficiências congênitas ou adquiridas apresentaram resultados normais. A avaliação cardiológica também não apresentou anormalidades e o ecocardiograma não demonstrou evidências de hipertensão pulmonar. Outros exames laboratoriais como fator antinuclear, anticorpo anti-DNA, fator reumatóide e anticorpo antiproteína do leite de vaca foram todos negativos. As histórias clínica e laboratorial não sugeriam quadro de aspiração pulmonar crônica, seja por distúrbio de deglutição ou por refluxo gastroesofágico (pHmetria esofágica normal).

Após duas semanas de tratamento com antibióticos de largo espectro, corticosteróides e broncodilatadores, o paciente recebeu alta hospitalar com oxigenoterapia domiciliar pela hipoxemia persistente. Como ele não apresentasse melhora com corticosteróides orais, foram realizadas duas sessões de pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa como tratamento para BO (1g/dia por três dias consecutivos), com intervalo de um mês entre elas.

O lavado broncoalveolar (LBA) realizado demonstrou perfil inflamatório predominantemente neutrofílico (55% de neutrófilos, 10% de linfócitos, 31% de macrófagos e 4% de eosinófilos). As culturas foram negativas para todos os patógenos pesquisados (bactérias, micobactérias e fungos). O LBA revelou macrófagos corados com hemossiderina em mais de 20% da amostra (Figura 2). O LBA foi realizado segundo as técnicas padronizadas pela *European Respiratory Society*.<sup>(9)</sup>

Um segundo LBA confirmou o achado compatível com HP, com um elevado número de macrófagos corados com hemossiderina (mais de 90%). Foi iniciado tratamento com cloroquina após o LBA e não foi observada melhora clínica ou da função pulmonar. Considerando-se a gravidade do caso e a dificuldade de diagnóstico, foi realizada biópsia pulmonar a céu aberto. Este exame demonstrou doença hemorrágica com elevada quantidade de macrófagos corados com hemossiderina.

A biópsia também evidenciou um espessamento peribrônquico e septal discreto secundário a um infiltrado inflamatório monocitário e fibrose septal. A microscopia eletrônica demonstrou grande

número de macrófagos e pneumócitos sem alterações significativas (Figura 3). Observaram-se áreas micro-hemorrágicas em ambos os pulmões. O tecido peribrônquico alveolar mostrou sinais de colapso e acúmulo intra-alveolar de macrófagos alveolares corados com hemossiderina. Os bronquíolos apresentaram aspecto constritivo com espessamento da mucosa e discreta inflamação com extensão ao parênquima pulmonar. Estes últimos achados são compatíveis com BO.

O paciente permaneceu com quadro obstrutivo grave, dependente de oxigênio, sem resposta a qualquer dos tratamentos realizados, e sob avaliação para a possibilidade de transplante pulmonar.

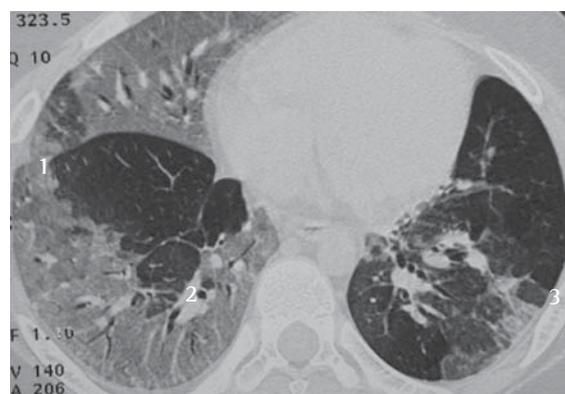


Figura 1 - Tomografia torácica apresenta áreas difusas de alçapamento aéreo (1), áreas de opacidade com sinais de "vidro esmerilhado", e atelectasias cilíndricas (2) no lobo superior esquerdo e segmento superior do lobo inferior esquerdo. Observa-se um padrão de mosaico (3) (áreas de hiper e hipopatuência pulmonar), compatível com quadro de bronquiolite obliterante pós-viral

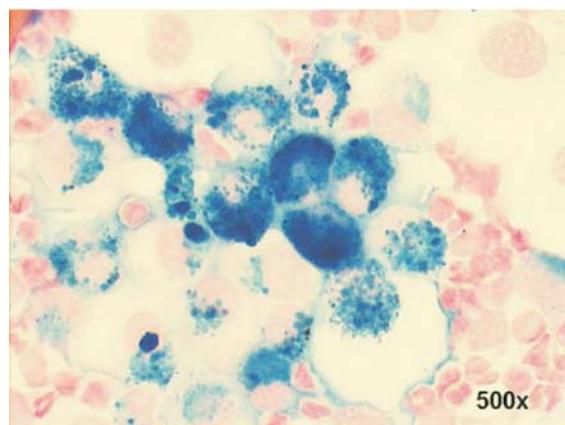


Figura 2 - Lâmina do lavado brônquico demonstrando macrófagos alveolares corados com hemossiderina

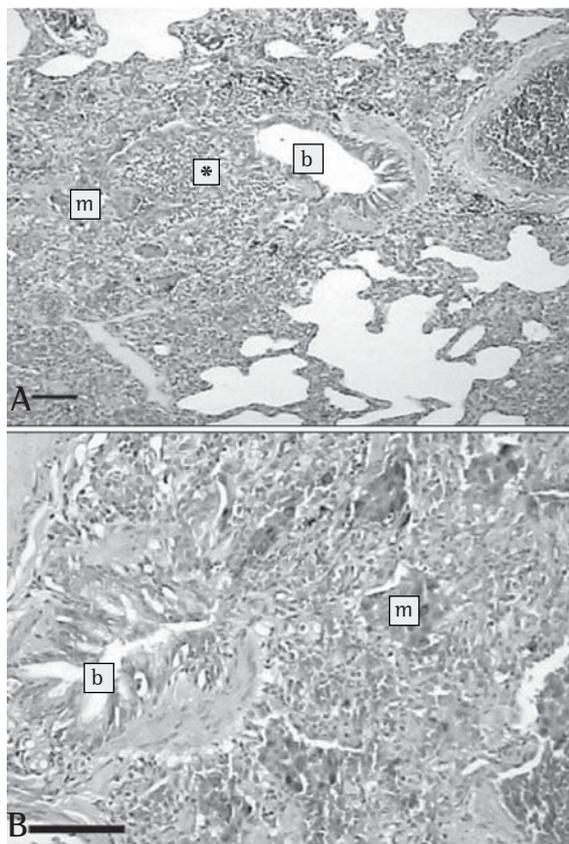


Figura 3 - Fotos de microscopia óptica de tecido pulmonar mostrando: A) Bronquíolo constricto (b) com redução parcial do lúmen e sinais de inflamação crônica leve/moderada nas paredes (\*), que se estende ao parênquima pulmonar; B) O tecido peribrônquico alveolar mostra sinais de colapso e acúmulo intra-alveolar de macrófagos alveolares corados com hemossiderina (m). A) H&E, 100x; B) H&E, 200x. Bar scale = 100 &#956;m

## DISCUSSÃO

O caso descrito recebeu inicialmente o diagnóstico de BO pós-viral pelo retrospecto clínico relacionado ao evento respiratório do primeiro ano de vida e por seus testes de função pulmonar aos nove anos e tomografia computadorizada de tórax compatíveis. O LBA e a biópsia pulmonar, entretanto, demonstraram sinais característicos de HP, além de alguns achados também compatíveis com BO.

Pode-se suspeitar que o dano pulmonar residual após o evento agudo do primeiro ano de vida tenha levado à hipoxemia persistente, a qual pode estar associada a um quadro de hemorragia localizada na parede brônquica. Por outro lado, também

se pode considerar que o insulto inicial, que desencadeou um quadro de BO, esteja relacionado a uma resposta inflamatória grave, relacionada à HP. É sabido que esta doença tem causas idiopáticas e talvez o insulto viral possa estar associado ao desencadeamento de sangramento de mucosa brônquica. Dessa forma, não é possível descartar a hipótese de que a HP estivesse presente desde o primeiro episódio, caracterizado inicialmente por insuficiência respiratória aguda.

A associação desses dois diagnósticos é inusitada e leva à suspeita de que o quadro crônico resultante dessa injúria inicial, geralmente denominado de BO pós-viral, pode predispor ou mascarar o diagnóstico de outras doenças. É importante considerar outros diagnósticos associados à BO pós-injúria viral, e com este caso sugerimos que a HP seja sempre incluída na lista de diagnósticos diferenciais de BO.

A HP manifesta-se freqüentemente por anemia por deficiência de ferro, hemoptise, tosse, dificuldade respiratória, sibilância recorrente, baixo peso e infiltrado pulmonar transitório na radiografia de tórax.<sup>(4)</sup> Entretanto, a tríade clássica anemia, hemoptise e infiltrado pulmonar não é freqüente em crianças.<sup>(8)</sup> Embora o achado de macrófagos alveolares corados com hemossiderina sugira HP, ele também deve ser interpretado com alguma cautela, pois pode ocorrer em outras patologias como insuficiência cardíaca, pneumonia bacteriana, hipertensão pulmonar primária e doença pulmonar veno-oclusiva.<sup>(7)</sup>

Pode-se também considerar que a lesão inflamatória crônica na BO<sup>(2)</sup> possa facilitar sangramentos na mucosa brônquica e os conseqüentes achados observados no lavado brônquico e biópsia pulmonar. Entretanto, estes achados nunca foram anteriormente descritos nos relatos de BO pós-infecciosa.

Muitos casos descritos como HP podem representar equívocos de diagnóstico, sendo na verdade uma hemorragia alveolar difusa causada por diversas doenças. Como os macrófagos com hemossiderina podem permanecer de quatro a oito semanas no pulmão, sugere-se que o termo HP seja reservado apenas para casos com sangramento alveolar persistente ou recorrente.<sup>(10)</sup> Considerando que este paciente apresentou este achado em três momentos diferentes (dois LBA e uma biópsia), achamos conveniente diagnosticá-lo também como HP.

A corticoterapia em doses altas pode modificar os achados citológicos, determinando um padrão predominantemente neutrofilico, ou predispor a hemorragia pulmonar, interferindo sistemicamente na produção de fatores de coagulação e na fragilidade capilar pulmonar. Entretanto, o uso de corticóide sistêmico nunca foi descrito como uma causa de hemorragia alveolar persistente ou recorrente e pode ser uma das primeiras opções terapêuticas para os casos de HP, principalmente as relacionadas a fenômenos auto-ímmunes.

O encontro destas duas doenças raras em uma mesma criança pode ser uma simples coincidência, mas que chama a atenção pela sua raridade. Dessa forma, um mecanismo patogênico comum não pode ser excluído. A associação de HP idiopática com doença celíaca foi descrita em pouco mais de dez casos. Entretanto, ainda não se conhece um mecanismo patogênico comum.<sup>(10)</sup>

Embora a biópsia pulmonar a céu aberto realizada neste paciente sugira o diagnóstico de BO,<sup>(11)</sup> seus achados isolados não explicam a gravidade do caso. A biópsia pulmonar é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de BO, porém tem sido pouco utilizada atualmente, considerando-se as altas sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada de tórax de alta resolução combinada com a história clínica,<sup>(12-13)</sup> para que se firme um diagnóstico final.

Com o caso aqui relatado suspeitamos que o diagnóstico associado de HP possa estar presente com maior frequência em crianças com seqüela de BO pós-viral. A partir desse achado sugerimos que, mesmo na ausência de anemia ou hemoptise, crianças com doenças pulmonares crônicas graves pós-agressão viral sejam investigadas para HP.

## REFERÊNCIAS

1. Ferkol Jr TW, Davis PB. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. St. Louis, Missouri: Mosby; 1998. p. 784-92.
2. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(5):341-50.
3. Mauad T, Dolhnikoff M; Sao Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(6):466-74.
4. Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(3):180-4.
5. Ferrari GF, Fioretto JR, Alves AFR, Brandão GS. Hemossiderose pulmonar idiopática. Relato de Caso. *J Pediatr (Rio de J)*. 2000;76(2):149-52.
6. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest*. 1999;116(3):721-5.
7. McCoy K. Hemosiderosis. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. St. Louis, Missouri: Mosby; 1998. p. 835-41.
8. Bush A, Sheppard MN, Warner JO. Chloroquine in idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Arch Dis Child*. 1992;67(5):625-7.
9. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society*. *Eur Respir J*. 2000;15(1):217-31.
10. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited. *Eur Respir J*. 2004;24(1):162-70.
11. Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, Ejzenberg B, Hiemstra PS, Rabe KF, Dolhnikoff M; Sao Paulo BO Study Group. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):233-9.
12. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol*. 2002;57(12):1078-85.
13. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*. 1988;93(3):460-6.