

Correlação Anatomo-clínica

Caso 6/2010 - Mulher de 70 Anos, Hipertensa e Diabética, com Infiltrado Intersticial e Alveolar Pulmonar Bilateral, Tosse Seca, Dispneia, Inapetência e sem Febre

Case 6/2010 - 70-year-old Hypertensive and Diabetic Female Patient with Interstitial and Bilateral Pulmonary Alveolar Infiltrate, Dry Cough, Dyspnea, Loss of Appetite and no Fever

Augusto Celso de Araújo Júnior, Reno Holanda Furtado, Jussara Bianchi Castelli

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Mulher de 70 anos de idade, hipertensa, diabética, procurou atendimento médico por tosse seca, dispneia, inapetência e desânimo.

A paciente sabia ser portadora de hipertensão arterial desde a idade de 37 anos, de diabetes melito desde os 56 anos e de hipertrigliceridemia.

No primeiro atendimento no hospital (junho/92), então com 56 anos de idade, queixou-se de palpitações taquicárdicas com duração de 20 minutos, sem síncope. Fazia uso de 75 mg de captopril, 50 mg de clortalidona, 600 mg de quinidina e 0,25 mg de digoxina.

O exame físico revelou peso de 54 kg, altura de 1,49 m, pressão arterial de 170/110 mmHg. No exame físico, foi identificado sopro sistólico +/4+ em área mitral. O restante do exame físico não revelou alterações. O eletrocardiograma (junho/92) mostrou ritmo sinusal, sobrecarga ventricular esquerda, infradesnivelamento de ST em V₅ e V₆ e presença de onda U (Figura 1).

A radiografia de tórax (junho/92) revelou aumento +/4+ da área cardíaca. A avaliação laboratorial (junho/92) apresentou: creatinina de 0,8 mg/dl, sódio de 143 mEq/l, potássio de 3 mEq/l, glicemia de 178 mg/dl, colesterol total de 203 mg/dl e triglicérides 536 de mg/dl. Foram prescritos 25 mg de hidroclorotiazida, 20 mg de enalapril, 25 mg de espironolactona e 240 mg de verapamil diários.

O ecocardiograma (ago/92) mostrou hipertrofia concêntrica discreta (Tabela 1). Avaliação laboratorial na evolução (1995) revelou glicemia de 145 mg/dl, colesterol de 253 mg/dl, HDL de 28 mg/dl e triglicérides de 702 mg/dl. Foram introduzidos 05 mg de glibenclamida, 400 mg de bezafibrato e 20 mg de sinvastatina.

Palavras-chave

Bronquiolite Obliterante, neoplasias pulmonares, metástase neoplásica, pneumonia por pneumocystis.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: anpvera@incor.usp.br

Na evolução, os registros de pressão arterial obtidos nas consultas revelavam pressão arterial elevada apesar da prescrição de alfa metildopa, hidralazina, clonidina e anlodipino. O diabetes manteve-se também sem controle e foi aumentada a dose de glibenclamida para 10 mg, sendo, posteriormente, introduzida a insulina NPH. Segundo a própria paciente, era difícil seguir a prescrição medicamentosa.

A cintilografia renal dinâmica (DTPA) (2001) foi normal. O eletrocardiograma dinâmico (Holter de 24 h, em 2001) mostrou 100 extrasístoles atriais isoladas e 04 taquicardias atriais de curta duração, com máximo de três batimentos. O ecocardiograma (2002) não revelou informações adicionais na evolução (Tabela 1). Nesse período, a paciente permaneceu assintomática.

A um mês da internação, a paciente passou a apresentar tosse seca e dispneia, inapetência e desânimo. Negou febre e procurou novamente atendimento médico no Hospital.

O exame físico (27/out/2005) revelou frequência respiratória de 28 respirações por minuto, pulso de 90 batimentos por minuto, pressão arterial de 120 / 80 mmHg. O exame dos pulmões apresentou estertores de bases pulmonares. O exame do coração foi considerado normal e o do abdome não revelou alterações. Havia edema do membro superior direito com diminuição de pulso radial direito.

O eletrocardiograma (27/out/2005) revelou ritmo sinusal, frequência de 88 batimentos por minuto e alterações discretas da repolarização ventricular (Figura 2). A radiografia de tórax apresentou infiltrados intersticial e alveolar bilateralmente, sugestivos de pneumonia.

A avaliação laboratorial mostrou taxas de: hemoglobina, 14,1 g/dl; hematócrito, 43,0%; leucócitos, 11.100/mm³ (neutrófilos 77,0%, eosinófilos 0,0%, linfócitos 13,0%, monócitos 10,0%); plaquetas, 183.000/mm³; ureia, 55 mg/dl; creatinina, 0,7 mg/dl; potássio, 4,1 mEq/l; sódio, 144 mEq/l; glicose, 187 mg/dl; INR 1,2; e TTPa (relação paciente/controle) 1. A saturação sanguínea de oxigênio em ar ambiente era 80,0%.

O ecocardiograma revelou hipertrofia acentuada de ventrículo esquerdo, com função sistólica normal e insuficiência tricúspide moderada (Tabela 1).

Foram administradas ceftriaxona 02 g e claritomicina 01 g diários. Não houve melhora do quadro respiratório e os antibióticos foram substituídos por 12 g de piperacilina,

1,5 g de tazobactama e inibidor de complemento drotrecogina alfa ativada (Xigris®).

Houve piora progressiva do quadro com broncoespasmos intensos e insuficiência respiratória levando à intubação traqueal para suporte respiratório. Seguiu-se instabilidade hemodinâmica,

hipotensão e parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso depois de 12 dias de hospitalização.

Aspectos clínicos

Este trabalho apresenta o caso de uma paciente do sexo feminino, de 70 anos de idade, que veio a falecer após quadro respiratório de instalação subaguda, culminando em instabilidade hemodinâmica e óbito no 12º dia de internação. O passado médico revelava diabetes melito, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial sistêmica mal controlados, além de atendimentos prévios no serviço de saúde com queixa de palpitações.

A princípio, a queixa mencionada de palpitações poderia ser devida à arritmia supraventricular (extrassístoles atriais). Durante a evolução clínica da paciente, não houve menção a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva e seus exames ecocardiográficos sempre mostravam função sistólica ventricular preservada. O exame mais recente apontava, no entanto, ventrículo esquerdo com hipertrofia concêntrica e diâmetros cavitários dentro da normalidade, o que seria esperado em uma paciente idosa portadora de hipertensão arterial sistêmica de longa data. Fato de destaque no último exame ecocardiográfico foi também a insuficiência tricúspide moderada, que poderia ser correlacionada com quadro de pneumopatia que se desenvolveu antes da evolução para o óbito.

Há de se notar que os fatores de risco cardiovascular mal controlados e a idade avançada faziam da paciente uma

Tabela 1 - Dados obtidos nos ecocardiogramas na evolução

	Agosto 1992	Outubro 2000	Novembro 2005
Septo interventricular (mm)	11	11	14
Parede posterior do VE (mm)	11	11	12
Diâmetro diastólico do VE (mm)	46	45	39
Diâmetro sistólico do VE (mm)	-	-	-
Massa VE (g/m ²)	140	130	-
Fração de ejeção VE (%)	72	Normal	Normal
Aorta (mm)	32	36	30
Átrio esquerdo (mm)	30	36	35
Ventrículo direito (mm)	20	20	-
Valva mitral	Normal	Normal	Normal
Valva aórtica	Normal	Normal	Normal
Valva tricúspide	Normal	Normal	Insuficiência moderada

VE - ventrículo esquerdo.

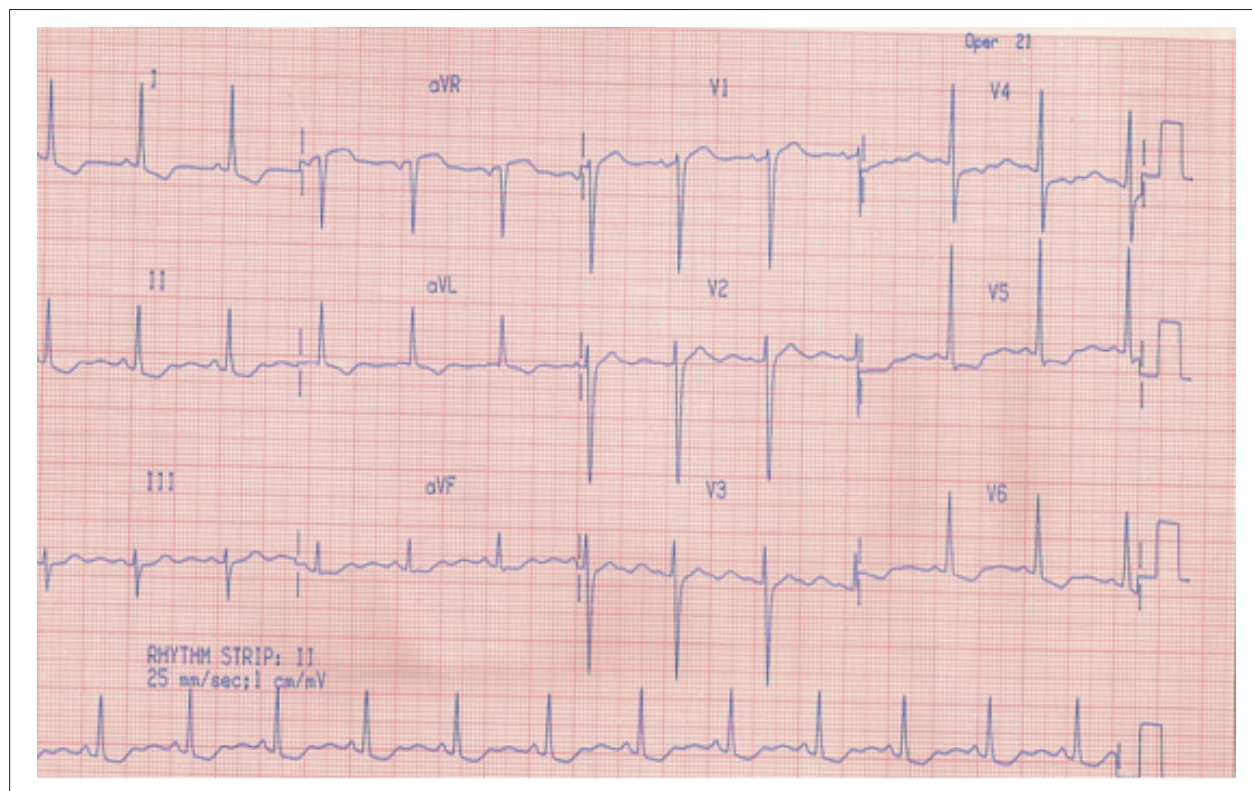


Fig. 1 - ECG: ritmo sinusal, sobrecarga ventricular esquerda, infradesnivelamento de ST em V5 e V6 e presença de onda U.

Correlação Anatomo-clínica

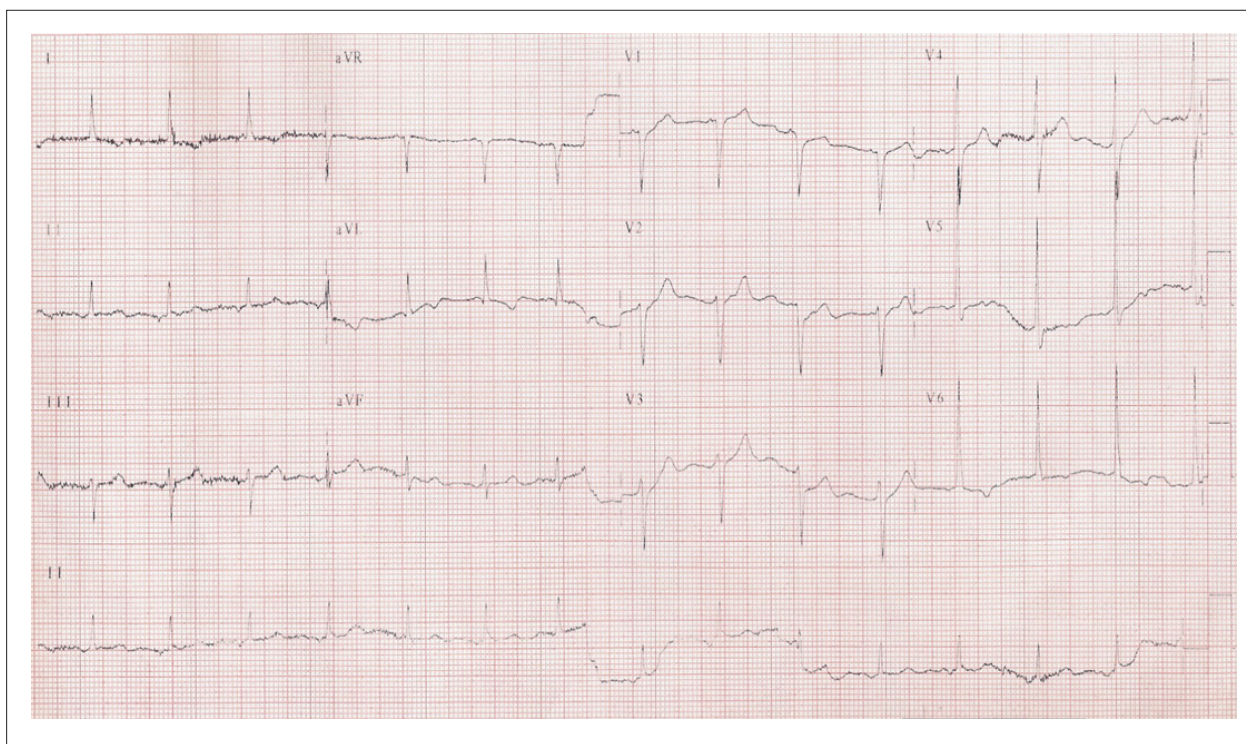


Fig. 2 - ECG: ritmo sinusal, frequência de 88 batimentos por minuto e alterações discretas da repolarização ventricular.

potencial portadora de doença arterial coronariana, embora tal fato não deva estar relacionado à doença que culminou na sua morte. Cabe lembrar que, apesar de não haver menção no presente caso a sintomas típicos de insuficiência coronariana, tal possibilidade não pode ser descartada, uma vez que sintomas atípicos, como palpitações, fadiga, tontura e dispneia de causa não esclarecida, são mais prevalentes nos pacientes idosos e nos diabéticos. Portanto, a doença arterial coronariana poderia se apresentar como um diagnóstico no presente caso, porém não foram citadas provas de isquemia miocárdica ou angiografia coronariana.

Por fim, como doença que levou à última internação da referida paciente, apresenta-se um quadro respiratório de início subagudo (um mês) acompanhado por sintomas constitucionais (adinamia, anorexia). O quadro radiológico e clínico aponta para pneumopatia parenquimatosa difusa com infiltrado de padrão misto, alvéolo-intersticial. As primeiras causas que vêm à tona diante desse quadro são infecciosas. A evolução arrastada, o leucograma inexpressivo, o acometimento difuso e a má resposta à antibioticoterapia colocam o diagnóstico de pneumonia bacteriana como pouco provável. Pneumonites e pneumonias por vírus (como o citomegalovírus) e *Pneumocystis jirovecii* poderiam se manifestar dessa maneira, mas geralmente acometem hospedeiros com deficiência de imunidade celular¹, o que aparentemente não era o caso dessa paciente. A etiologia tuberculosa merece menção em nosso meio, além de doenças pulmonares causadas por fungos, porém, em ambos os casos, esperaria-se um contexto epidemiológico propício, o que não foi citado no presente caso.

Causas inflamatórias ou autoimunes também justificariam o quadro pulmonar apresentado. Bronquiolite obliterante pode se manifestar com curso subagudo e sintomas sistêmicos, radiografia lembrando padrão misto e constitui uma possibilidade para o presente caso². Outra hipótese a ser discutido é a de neoplasias. Carcinoma bronquíolo-alveolar comum em mulheres não fumantes, como é o caso dessa paciente, pode evoluir com disseminação alveolar, podendo se apresentar como infiltrado pulmonar³. Outro fato que corrobora tal hipótese é o edema de membro superior direito e diminuição do pulso radial direito que podem ser secundários à compressão regional pelo tumor. A linfangite carcinomatosa pode se apresentar como infiltrado pulmonar difuso, como no presente caso, tendo apresentação clínica de tosse e dispneia de rápida evolução. Está comumente associada à neoplasia de mama, pulmão, estômago, cólon, próstata e pâncreas⁴. Assim, a pesquisa de outras neoplasias primárias estaria indicada nesse caso.

Pneumopatias agudas podem se associar também a doenças autoimunes como lúpus e artrite reumatoide, embora a paciente estivesse fora da faixa etária característica de tais doenças. Por último, não se pode deixar de mencionar as pneumopatias associadas a drogas, sendo as mais características a amiodarona e o metotrexate. Entretanto, a paciente não fazia uso de tais drogas.

Como causa final do óbito, a paciente evoluiu com quadro de choque refratário, que poderia ser explicado pela ocorrência de infecção nosocomial superajuntada culminando em sepse, ou, menos provável, pela ocorrência de tromboembolismo pulmonar, ou ainda por fenômeno

isquêmico miocárdico agudo, não se relacionando, necessariamente, com a doença pulmonar.

Dr. Augusto Celso de Araújo Júnior
Dr. Reno Holanda Furtado

Hipótese diagnóstica: Assim, no presente caso, como diagnóstico sindrômico, temos o infiltrado pulmonar bilateral associado a grave hipoxemia, tendo como possíveis etiologias: bronquiolite obliterante, neoplasia pulmonar, metástase pulmonar ou, por último, causa infecciosa como pneumocistose.

Dr. Augusto Celso de Araújo Júnior
Dr. Reno Holanda Furtado

Necropsia

Na necropsia, o coração apresentava aumento do peso (395 g; normal para mulher entre 250 a 300 g) à custa de hipertrofia concêntrica, entre leve e moderada,

do ventrículo esquerdo, que resultava numa cavidade quase virtual (Figura 3). Foram também observados rins atróficos, com a superfície bastante granulosa, devido à arteriosclerose renal intensa ou nefrosclerose benigna. Tais aspectos, cardíaco e renal, foram associados à história clínica de hipertensão arterial sistêmica. Havia ainda, no pólo superior do rim esquerdo, tumor nodular medindo 6 x 5,5 x 4,5 cm, constituído por tecido macio, acinzentado, com áreas de necrose e hemorragia. A histologia mostrou tratar-se de carcinoma de células renais, padrão papilar (Figura 4). O exame dos demais órgãos demonstrou ainda disseminação neoplásica maciça via linfática com linfangite carcinomatosa pulmonar e múltiplas metástases em linfonodos paratraqueais e para-aórticos mediastinais (Figura 5). Detectou-se ainda, em consequência disso, derrames cavitários: ascite e hidropericárdio (1.000 ml e 100 ml de líquido amarelo citrino, respectivamente).

Outros achados de necropsia foram: adenoma da suprarenal direita (3,5 x 2,5 x 1,5 cm) e cistadenoma mucinoso do ovário esquerdo (3 x 2,5 x 2 cm), ambos sem sinais de malignidade.

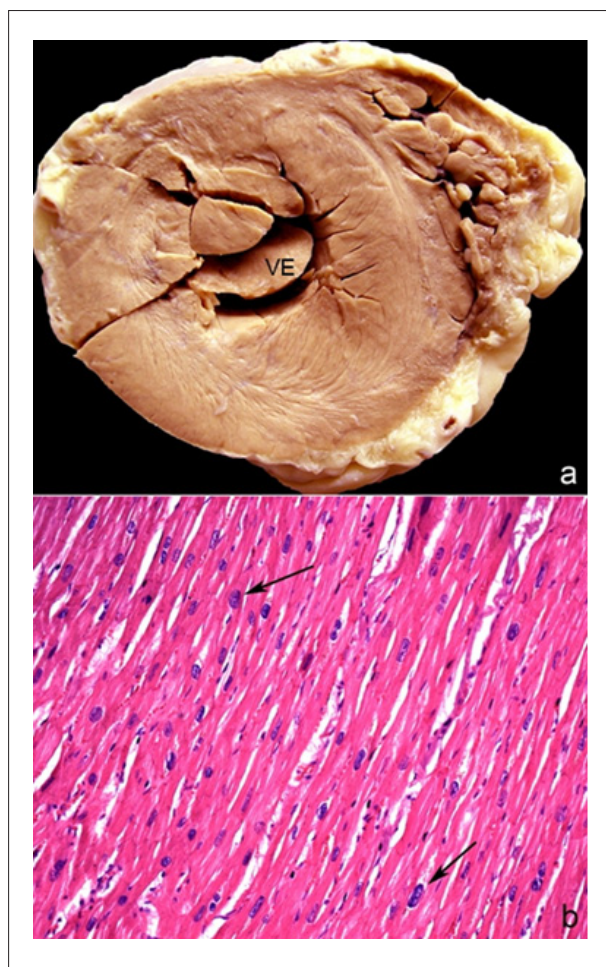


Fig. 3 - a) Macroscopia do coração em corte transversal. Note a espessura aumentada da parede do ventrículo esquerdo (VE) e a cavidade reduzida. **b)** Histologia do miocárdio que apresenta cardiomiócitos hipertróficos, com aumento e irregularidade nuclear (alguns apontados pelas setas). [Hematoxilina & eosina; objetiva de 20X].

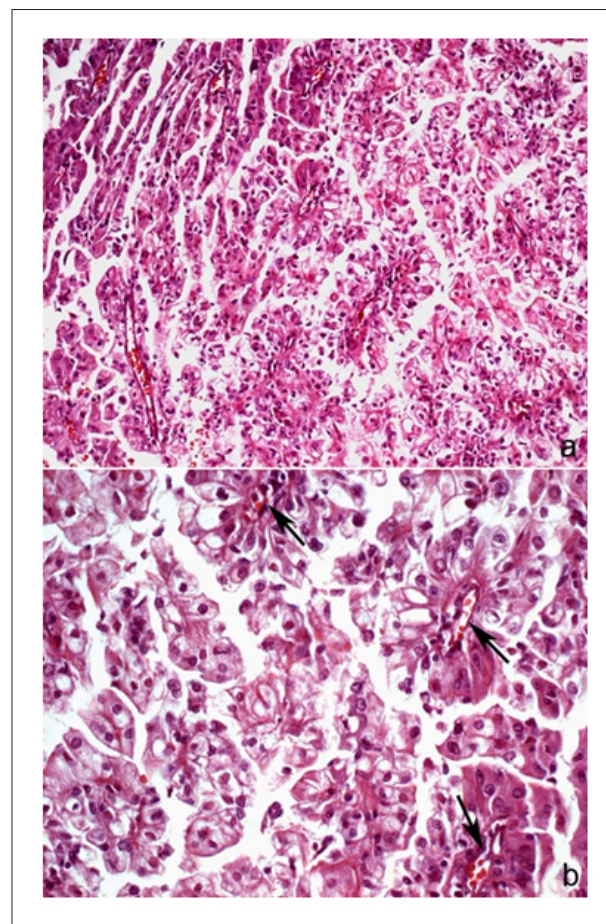


Fig. 4 - Histologia do carcinoma renal. a) Trata-se de neoplasia epitelial que apresenta difusamente formações papilares. b) Note os arranjos papilares com eixo vascular central (setas) e as células tumorais no revestimento contendo núcleos hiper cromáticos e pleomórficos. [Hematoxilina & eosina; objetivas de 20X e 40X, respectivamente].

Correlação Anátomo-clínica

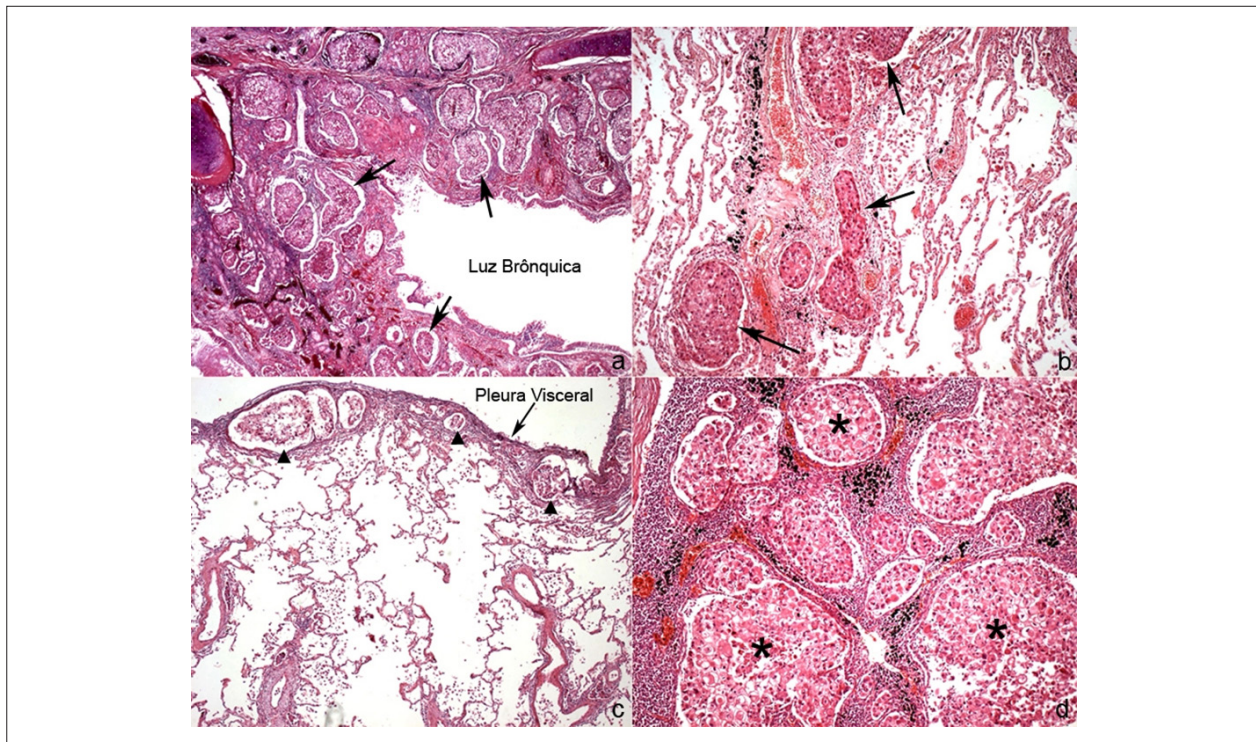


Fig. 5 - Histologia pulmonar (a, b e c) e de linfonodo do hilo pulmonar (d). a) Corte transversal de brônquio mostrando inúmeros êmbolos de carcinoma em vasos linfáticos de sua parede (alguns apontados pelas setas). b) Pulmão em região de tecido alveolado exibindo múltiplos êmbolos neoplásicos em vasos linfáticos (alguns apontados pelas setas), aspecto difusamente observado. c) Pulmão em região periférica, mostrando linfáticos pleurais preenchidos por êmbolos tumorais (cabeças de seta). d) Linfonodo com metástase do carcinoma renal representada por diversos êmbolos carcinomatosos (alguns indicados pelos asteriscos). [Hematoxilina & eosina; objetivas de 2,5X, 10X, 5X e 10X, respectivamente].

A causa do óbito foi carcinomatose e choque misto, com repercussões em: sistema nervoso central (edema cerebral difuso, com herniação de amígdalas cerebelares); pulmões de choque; necrose centrolobular hepática; provável necrose tubular aguda renal; e enantema difuso em trato digestivo, com segmentos hemorrágicos em jejuno, íleo e cólon ascendente.

Dra. Jussara Bianchi Castelli

Diagnósticos anatomopatológicos: cardiopatia hipertensiva; nefrosclerose benigna; carcinoma de células renais, padrão papilar; linfangite carcinomatosa pulmonar; múltiplas metástases de carcinoma em linfonodos paratraqueais e para-aórticos mediastinais; adenoma da suprarenal; cistadenoma mucinoso do ovário; choque misto.

Dra. Jussara Bianchi Castelli

Comentários

O carcinoma de células renais (CCR) representa 85,0% dos cânceres renais⁵, sendo mais frequente na 6ª e 7ª décadas de vida, com prevalência masculina de 2:1⁶. Geralmente, apresenta-se como massa única centrada no córtex, mas aparece na forma de múltiplos nódulos em 5,0% dos casos e, em 1,0%, é bilateral⁶. A classificação dos CCR foi feita com base em estudos citogenéticos, genéticos e histológicos, sendo os principais: células claras (a maioria), papilar, como no

paciente aqui descrito (cerca de 15,0%) e cromóforo (5,0%), este último de melhor prognóstico^{6,7}.

Na maior parte dos casos, o CCR é tumor esporádico. Nas formas familiares autossômicas dominantes [síndrome de von Hippel-Lindau, resultante de uma mutação no gene VHL: *hemangioblastomas no encéfalo, medula espinhal e/ou retina, cistos renais e carcinoma de células renais, cistos e tumores pancreáticos, tumores neuroendócrinos e, ainda, cistoadenomas de epidídimo e ligamento redondo*], ocorre geralmente em pacientes mais jovens. Os critérios diagnósticos para casos isolados são: existência de dois hemangioblastomas (de sistema nervoso central ou retina) ou de um hemangioblastoma somado a uma manifestação visceral. Nos casos familiares, só uma manifestação já é suficiente para o diagnóstico⁸. Assim sendo, apesar da detecção neste caso de lesões císticas em ovário e adenoma de suprarenal, alterações mais raras também descritas nesta síndrome, o não achado de anormalidades importantes para o critério diagnóstico, tais como o hemangioblastoma, carcinoma renal do “tipo células claras” (não o papilar), e o feocromocitoma, associando-se ainda a idade desta paciente, favorecem tratar-se de tumor esporádico. O gene VHL atualmente está implicado na carcinogênese do carcinoma renal de células claras, tanto familiar quanto esporádico. Já o carcinoma papilar hereditário (herança autossômica dominante) apresenta uma série de anomalias gênicas e mutações no proto-oncogene MET⁹.

Os fatores de risco, entre outros, incluem: tabagismo, exposição ambiental ou ocupacional a produtos de petróleo e metais pesados, obesidade, hipertensão arterial, doença renal crônica adquirida (associada à diálise) e analgésicos⁵.

Clinicamente, o CCR apresenta-se com a tríade de dor costovertebral, massa abdominal e hematuria (a mais confiável, que pode ser intermitente e microscópica) em apenas em 9,0% dos casos⁶. Esse tumor pode permanecer silencioso até alcançar grandes dimensões, para depois produzir febre e sintomas constitucionais (mal-estar, fraqueza, emagrecimento). Muitas vezes sua detecção é incidental, através de exames radiológicos não invasivos de ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética, realizadas por razões não renais, com um aumento acima de 30,0% no diagnóstico precoce¹⁰. O CCR é considerado um dos grandes "simuladores", pois, além de febre e de sintomas constitucionais, produz grande variedade de sintomas sistêmicos não relacionados com o rim devido à secreção de peptídeos e fatores humorais, as síndromes paraneoplásicas: anemia (diminuição da eritropoetina); policitemia (hiperprodução de eritropoetina); hipercalemia

(paratormônio-símile); hipertensão (aumento da renina); disfunção hepática (síndrome de Stauffer - doença hepática na ausência de metástase, nefrogênica transitória, com colestase, níveis altos de fosfatase alcalina, alfa2-globulina, prolongamento do tempo de tromboplastina e hipoalbuminemia); feminilização e masculinização; síndrome de Cushing; eosinofilia; reações leucemoides e amiloidose. Tem a tendência a metastatizar extensamente antes de produzir quaisquer sinais e sintomas, sendo os locais mais comuns: os pulmões (mais de 50,0%); ossos (33,0%); linfonodos regionais; fígado; suprarrenal; e sistema nervoso central⁶.

Quanto ao prognóstico, a sobrevida global em 05 anos depende do estágio do tumor após nefrectomia, existindo também outros fatores prognósticos bem definidos na evolução do CCR, como arquitetura sarcomatoide, grau histológico nuclear, o tamanho do tumor e a presença de invasão microvascular intratumoral. A sobrevida é melhor nos casos de achado incidental. O único tratamento potencialmente curativo existente é a nefrectomia^{6,10}.

Dra. Jussara Bianchi Castelli

Referências

1. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA*. 2001;286(19):2450-60.
2. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1277-92.
3. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piccirillo JF, Govidan RI. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer*. 2004;45(2):137-42.
4. Martynychen MC, Rabelo LM, Silva RLF, Esquiassato DL. Carcinomatous lymphangitis as the initial manifestation of ovarian adenocarcinoma. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):609-11.
5. Laber DA. Risk factors, classification, and staging of renal cell cancer. *Med Oncol*. 2006;23(4):443-54.
6. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. New York: Elsevier; 2004. p. 1251-63.
7. Epstein JI, Eble JN, Sauter G, Sesterhenn IA. (eds). *World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 110.
8. Gatti R, Pereira MAA, Giannella Neto D. Síndrome de von Hippel-Lindau. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(5):377-88.
9. Merino MJ. What is new in renal pathology? *Int J Surg Pathol*. 2010; 18 (3 Suppl): 98S-100S.
10. Dall'Oglio M, Srougi M, Ortiz V, Nesrallah L, Gonçalves PD, Leite KM, et al. Carcinoma de células renais incidentais e sintomáticos: fatores patológicos e sobrevida. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):27-31.