

# Hemorragia Alveolar Maciça como Manifestação Inicial de Poliangéite Microscópica

## *Diffuse Alveolar Hemorrhage as Initial Manifestation of Microscopic Polyangiitis*

Cristiano Barbosa Campanholo<sup>(1)</sup>, Leonardo de Oliveira Cavalcante<sup>(1)</sup>, Dawton Yukito Torigoe<sup>(2)</sup>,  
Branca Dias Batista de Souza<sup>(3)</sup>

### RESUMO

Hemorragia alveolar (HA) é uma manifestação clínica com alta taxa de mortalidade que deve ser investigada, reconhecida e estabilizada. Causas possíveis para a HA incluem infecções respiratórias ou sistêmicas, malformações arteriovenosas, estenose mitral, discrasias sangüíneas e doenças auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Goodpasture e as vasculites sistêmicas primárias, principalmente aquelas associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), como a granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e a poliangéite microscópica.

Relatamos o caso de uma paciente jovem que apresentou quadro grave de HA necessitando ventilação mecânica assistida com pressão expiratória final positiva (PEEP). Na ausência de evidências de infecção, discrasias sangüíneas ou malformações arteriovenosas, a paciente foi submetida à corticoterapia e à imunossupressão, com controle satisfatório da atividade da doença, que persiste após 24 meses de seguimento. Os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos permitiram estabelecer o diagnóstico de poliangéite microscópica.

**Palavras-chave:** vasculite, hemorragia alveolar, poliangéite microscópica.

### INTRODUÇÃO

Poliangéite microscópica (PAM) é uma vasculite sistêmica, pauci-imune, descrita inicialmente por Davson *et al*<sup>(1)</sup>, em 1948, em um grupo de pacientes com poliarterite nodosa (PAN), com elevada taxa de mortalidade precoce. A doença é rara, com incidência discretamente maior no sexo masculino (1,2 ♂:1,0 ♀) e idade média ao diagnóstico de 55 anos<sup>(2,3,4)</sup>. Histologicamente, caracteriza-se por

### ABSTRACT

*Alveolar hemorrhage (AH) is a clinical manifestation with high mortality rate that must be promptly investigated, recognized and stabilized. Causes of AH include systemic and respiratory tract infections, arterio-venous malformations, blood dyscrasias and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, Goodpasture syndrome and primary systemic vasculitis, specially the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis such as Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. We report the case of a young female patient who developed severe AH necessitating orotracheal intubation and mechanic assisted ventilation with positive end expiratory pressure. Since no evidence of infection, malformation or blood dyscrasia was found, immediate therapy with glucocorticoids and cytotoxic drugs was started and a satisfactory control of the disease activity was achieved and has persisted for 24 months of follow-up. The clinical, laboratorial and histological data allowed establishing the diagnosis of microscopic polyangiitis.*

*Keywords:* vasculitis, alveolar hemorrhage, microscopic polyangiitis.

necrose fibrinóide de parte ou de toda a parede vascular de pequenas artérias, arteríolas e capilares, e infiltrado perivascular com proporção variável de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, sem evidências de granulomas<sup>(1,4)</sup>.

Séries de casos demonstram haver diferentes manifestações clínicas iniciais e cerca de 30% dos pacientes podem permanecer até um ano sem diagnóstico da doença. Manifestações inespecíficas iniciais são comuns, entre elas febre (55-62%), perda de peso (45-50%), artralgia (45-50%),

Disciplina de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Recebido em 05/01/06. Aprovado, após revisão, em 23/10/06.

1. Médico residente da Disciplina de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

2. Professor assistente da Disciplina de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

3. Professora titular da Disciplina de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Endereço para correspondência: Cristiano Barbosa Campanholo, Rua Dr. Cesário Motta Jr, 112, Vila Buarque, CEP 01221-020, São Paulo, SP, Brasil, telefone/fax (11) 2176-7281, e-mail: cristiano.campanholo@terra.com.br.

mononeurite multiplex (57%), mialgia (21- 48%), hipertensão arterial (25-34%), artrite (14%), púrpura (14-41%), livedo reticular (12%), nódulos (3-13%), pericardite (10%) e urticária (3%). O acometimento renal ocorre em 78-97% dos casos, manifestando-se por hematúria microscópica isolada, síndrome nefrítica ou nefrótica e até insuficiência renal dialítica. Manifestações pulmonares, como tosse e dispnéia, são freqüentes (90%), dor torácica (17%) e hemoptise discreta (79%); esta última, na maioria das vezes, é associada à imagem radiológica de opacidade ou infiltrado alveolar e por achados de hemácias em número significativo ao lavado bronco-alveolar (LBA). A hemorragia alveolar maciça é grave, ocorre em apenas 10% dos casos e raramente é manifestação inicial da doença<sup>(2,3,5)</sup>.

O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pode ser o responsável pelo dano endotelial e pelas lesões vasculíticas e tem sido utilizado como marcador sorológico para o diagnóstico e também para monitoramento da doença. O padrão perinuclear (P-ANCA), associado ao anticorpo antimieloperoxidase (anti-MPO), é mais prevalente (90%) que o padrão citoplasmático (C-ANCA), associado ao anticorpo antiproteinase-3 (anti-PR3)<sup>(2,3)</sup>.

## RELATO DE CASO

Paciente LKPSS, sexo feminino, 16 anos, branca, estudante, natural e procedente de São Bernardo do Campo, hígida até setembro de 2003, quando inicia fadiga, mialgia difusa, dor em grandes articulações e artrite de punhos. Após 30 dias apresenta tosse e dispnéia intensa com hemoptise e três episódios de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas com liberação esfinteriana, necessitando entubação orotraqueal (EOT), suporte ventilatório e cuidados intensivos. Não foi detectada discrasia sangüínea, já que o número de plaquetas era de 155.000/dl, a atividade de protrombina era de 79% com INR de 1,25, e o tempo de tromboplastina parcial ativado de 37 segundos, com RT de 1,32). Tampouco havia evidências epidemiológicas ou laboratoriais para doenças infecciosas (leucócitos = 5700, segmentados: 49% linfócitos: 35%), hemoculturas negativas. Imagens obtidas por RX (Figura 1) e CT tórax de alta resolução (Figura 2) evidenciaram infiltrado intersticial difuso e nodulação cavitada em lobo inferior do pulmão direito. Realizada biópsia pulmonar percutânea, cujo resultado apenas confirmou hemorragia alveolar, sem evidências de granulomas (Figura 3). Nessa ocasião a paciente apresentava ainda hematúria, leucocitúria e proteinúria (urina tipo I: proteínas: +++/4+, sangue ++/4+, leucócitos: 10-12 e hemácias: 36-38), além



Figura 1 - RX de tórax AP: opacidade difusa de parênquima pulmonar em seguimentos inferiores de pulmões.



Figura 2 - CT de tórax, alta resolução: espessamento de septos interalveolares, com lesão cavitada em lobo inferior de pulmão direito.

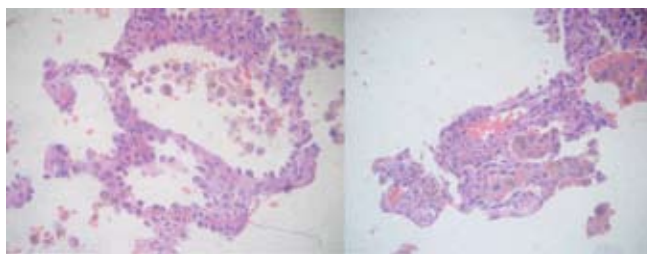


Figura 3 - Cortes histológicas de biópsia pulmonar: septos interalveolares conservados com numerosos macrófagos com pigmento de hemossiderina no citoplasma preenchendo os alvéolos.

de anemia Hb: 9,6, Ht: 28%. Optado por terapêutica com metilprednisolona 1 g endovenoso por 3 dias consecutivos, o que contribuiu para a melhora do quadro hematológico e pulmonar, persistindo a hematuria e proteinúria discretas (urina tipo I: proteínas: ++/4+, sangue: +/4+, leucócitos: 6-8, hemácias: 16-18), com preservação da função renal (uréia: 38mg/dl, creatinina: 0,8 mg/dl).

As sorologias para sífilis, HIV, hepatite B, hepatite C e o fator antinuclear (FAN) foram negativas, evidenciando apenas a presença do P-ANCA e de anti-MPO positivos, sendo C-ANCA e anti-PR3 negativos. Nessa ocasião as hipóteses diagnósticas eram relacionadas à síndrome pulmão-rim (síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica).

Em seguida, iniciamos terapêutica associada de prednisona oral 1 mg/kg/dia e ciclofosfamida endovenosa mensal 15 mg/kg/mês por 6 meses, e a paciente evoluiu com melhora clínica e radiológica significantes, permanecendo apenas a hematuria microscópica (hemácias: 30-32) e proteinúria discreta (0,5 g/24horas).

Após 8 meses do início da doença, a paciente apresentou febre, adinamia, uveíte anterior e piora dos níveis de hematuria (hemácias: maior que 100) e proteinúria, agora nefrótica (3 g/24h). Reiniciada a tentativa de indução de remissão da atividade de doença com esquema semelhante ao anterior, prednisona oral e ciclofosfamida endovenosa, e a paciente evoluiu com melhora do estado clínico geral, sem alterações da função renal, porém com hematuria (bima: 50) e aumento progressivo dos níveis de proteinúria, chegando a 5 g/24h ao fim do sexto mês de ciclofosfamida. Nessa ocasião foi realizada biópsia renal para melhor compreensão do acometimento pela doença e da não-resposta à ciclofosfamida. O anatomopatológico (Figura 4) evidenciou glomerulonefrite difusa com crescentes endo e extra glomerulares, cuja imuno-histoquímica foi negativa para pesquisa de anticorpos (C1q, C3 e C4, membrana basal, IgM, IgG), interpretado como glomerulonefrite pauci-imune, quando se confirmou o diagnóstico de poliangeíte microscópica.

Iniciamos ciclofosfamida oral diária 100 mg/d e, após 60 dias, a paciente tinha negativada a hematuria, persistindo com proteinúria 2 g/24h. Por apresentar herpes zoster, sinusite purulenta e infecção do trato urinário simultâneas, e em um segundo momento cistite hemorrágica com polaciúria, disúria e hematuria francas, suspendemos a ciclofosfamida oral e substituímos por azatioprina 150 mg/d. Após 60 dias, a paciente tem proteinúria de 4g/24h, sedimento urinário normal e função renal preservada (uréia: 35 mg/dl, creatinina: 0,9 mg/dl).

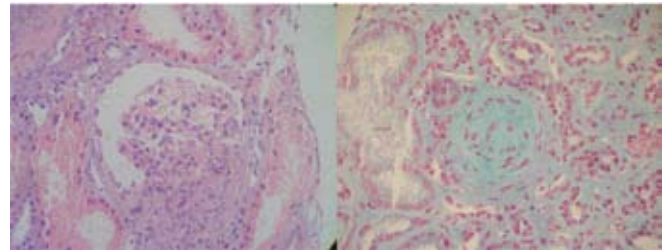


Figura 4 – Corte histológico de biópsia renal: glomérulo com lesões proliferativas segmentares (à esquerda) e presença de crescentes fibrocelulares (à direita).

## DISCUSSÃO

Relatamos um caso de poliangeíte microscópica em que a manifestação principal foi a HA, precedida apenas por manifestações inespecíficas, insuficientes para permitir diagnóstico em tão curto período de tempo (30 dias).

A HA caracteriza-se pelo aparecimento de dispnéia progressiva, acompanhada de queda concomitante de hematócrito, que, na maioria das vezes, é diagnosticada pelo achado de infiltrado interstício-alveolar no parênquima pulmonar, cuja pesquisa por LBA revela-se positiva para hemácias<sup>(3)</sup>.

Cerca de 10% dos indivíduos apresentam hemorragia maciça, e, nesses doentes, muitas vezes, o diagnóstico de PAM é estabelecido com a identificação da glomerulonefrite necrotizante por biópsia renal, evidenciando vasculite de pequenos vasos.

Em nosso caso, a manifestação pulmonar precoce e grave foi prontamente estabilizada com preservação da via aérea por EOT e ventilação mecânica com pressão expiratória final positiva (PEEP) elevada, permitindo tempo para pesquisa etiológica da hemorragia.

Entre as principais causas de hemorragia pulmonar, tem-se a discrasia sangüínea e infecções como hantavirose, febre amarela e leptospirose, que foram descartadas por não haver comemorativos clínico-laboratoriais e história epidemiológica compatível.

Apesar de achados clínicos de artrite, anemia, hematuria e proteinúria, a paciente apresentou FAN negativo, tornando improvável o diagnóstico de LES. A síndrome de Goodpasture tem história natural agressiva, evoluindo com rápida perda da função renal e presença de anticorpo antimembrana basal, o que não se evidenciou à imuno-fluorescência neste caso.

Vasculites de pequenos vasos, como granulomatose de Wegener (GW), síndrome de Churg-Strauss e PAM, podem ter muitas semelhanças, porém na GW cerca de 90% dos indivíduos têm C-ANCA positivo, acometi-

mento de sistema nervoso central, vias aéreas superiores e presença de granulomas ao estudo histopatológico. Esses indivíduos evoluem com recuperação completa da função pulmonar em cerca de 70% dos casos. A síndrome de Churg-Strauss geralmente inicia-se com sintomas alérgicos respiratórios seguidos de infiltração eosinofílica tecidual e, finalmente, com vasculites de veias e artérias de pequeno calibre<sup>(6,7)</sup>.

Em nosso caso, apesar de haver lesão cavitada em lobo inferior do pulmão direito, a ausência de granuloma, o achado histopatológico de glomerulonefrite pauci-imune e P-ANCA positivo, além da indolência do acometimento renal, apontam a favor da evolução clínica de PAM.

As séries de casos relatados na literatura não observaram a associação entre o padrão do ANCA (C ou P), gravidade de doença e sobrevida<sup>(3)</sup>. Também demonstram não haver associação entre intensidade da HA e a gravidade do acometimento renal<sup>(2)</sup>.

A HA é a principal causa de morte na PAM. Os principais fatores de risco são idade avançada ao diagnóstico, necessidade de ventilação mecânica, níveis séricos de creatinina maiores que 1,58 mg/dl, proteinúria maior que 1 g/24h, envolvimento de trato gastrintestinal, sistema nervoso central e miocardiopatia<sup>(2)</sup>, em que o número de fatores de risco é inversamente proporcional ao prognóstico dos indivíduos. Registros de séries de casos descritos na literatura demonstram taxa de sobrevida ao fim de 1 ano, entre 54-82%, e ao fim de 5 anos, entre 38-68%<sup>(3,4,5,8)</sup>.

Em nosso caso a HA fez-se presente no início da doença em uma mulher jovem, fora da faixa etária mais prevalente para as vasculites associadas ao ANCA, e, apesar da dificuldade diagnóstica, o pronto reconhecimento da HA, a assistência ventilatória em regime de terapia intensiva e o tratamento imunossupressor agressivo nesse momento crítico permitiram a obtenção de evolução favorável.

*Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.*

#### REFERÊNCIAS

1. Davson J, Ball J, Platt R: The kidney in periarteritis nodosa. *QJM* 17: 175-202, 1948.
2. Guillev L, Dourand-Gasselín B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42: 421-430, 1999.
3. Lauque D, Cradanel J, Lazor R, et al: Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage: A study of 29 cases and review of the literature. *Medicine* 79: 222-33, 2000.
4. Adu D, Howie AJ, Scott DGI, Bacon PA, McGonigle RJS, Michael J: Polyarteritis and the kidney. *Q J Med* 62: 221-37, 1987.
5. Savage CS, Wienarls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM: Microscopic Polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 56: 467-83, 1985.
6. Lightfoot Jr RW: Overview of the inflammatory vascular diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA: *Rheumatology*. 2. ed. Londres: Mosby 17: 1-6, 1998.
7. Valente RM, Conn DL: Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Klippel JH, Dieppe PA: *Rheumatology*. 2. ed. Londres: Mosby 20: 1-10, 1998.
8. Serra A, Cameron JS, Turner DR, et al: Vasculitis affecting the kidney: Presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med* 210: 187-201, 1984.