

Relato de Caso

Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória *

Respiratory bronchitis-associated interstitial lung disease

SÍLVIA CS. RODRIGUES, MAURI M. RODRIGUES, ESTER MC COLLETA,
NAILÊ S ROCHA, CARLOS AC PEREIRA^(TE SBPT)

A doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória faz parte do espectro anatomopatológico das lesões pulmonares infiltrativas difusas induzidas pela fumaça de cigarro. Raramente tem apresentação clínico-funcional exuberante. Descrevemos dois casos diagnosticados por biópsia pulmonar aberta, caracterizados por dispnéia de evolução insidiosa, baqueteamento digital, lesões císticas à tomografia computadorizada e hipoxemia ao exercício. Enfatizamos considerar, em indivíduos tabagistas, a doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória no contexto das pneumopatias intersticiais císticas, juntamente com a linfangioleiomiomatose, o granuloma eosinofílico e a fibrose pulmonar idiopática.

Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease is one of many within the spectrum of smoking-related diffuse infiltrative lung diseases. The clinical and functional characteristics are typically subtle. Herein, we describe two cases of diagnosed through open-lung biopsy, and characterized by insidious evolution of dyspnea, digital clubbing, cystic lesions on computed tomography scans, and hypoxemia upon exertion. We emphasize that, when smokers are evaluated, it is important to consider a diagnosis of respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease in the context of interstitial cystitis, as well as in that of lymphangioleiomyomatosis, eosinophilic granuloma and idiopathic pulmonary fibrosis.

J Bras Pneumol 2004; 30(6) 585-7.

Descritores: Tabagismo. Doenças pulmonares intersticiais.

Key words Smoking. Interstitial lung diseases. Bronchiolitis.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite respiratória é a alteração intersticial mais comum em indivíduos tabagistas⁽¹⁾, e pode ser um achado eventual em análise anatomopatológica de tecido pulmonar de fumantes assintomáticos. Caracteriza-se pela presença de macrófagos na luz de bronquíolos respiratórios e membranosos⁽²⁾. Em alguns casos, o paciente apresenta sintomas respiratórios e alterações tomográficas que podem regredir totalmente com a cessação do tabagismo. A doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória (DPI-BR) caracteriza-se por maior acúmulo de macrófagos nos bronquíolos e acentuação do processo inflamatório intersticial

peribronquiolar⁽³⁾. Os sintomas respiratórios são mais frequentes, porém insidiosos. O comprometimento da função pulmonar é discreto. Só raramente a doença causa repercussão clínico-funcional exuberante⁽⁴⁾. As alterações tomográficas mais comuns são espessamento brônquico, aspecto de vidro fosco e presença de nódulos centrolobulares. Infiltrado reticular e lesões císticas também podem ser observados⁽⁵⁾.

O objetivo deste trabalho é descrever dois casos de DPI-BR caracterizados por dispnéia, baqueteamento digital, hipoxemia ao exercício e lesões císticas à tomografia computadorizada de alta resolução do tórax e, então, discutir as formas de apresentação clínica da doença.

* Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual - São Paulo
Endereço para correspondência - Dra. Sílvia Carla Sousa Rodrigues. Av. Onze de Junho, Nº 625 - AP. 85 - Vila Clementino - CEP 04041-052 - São Paulo, SP, Brasil. Tel.: 55-11-5539 1732 - E-mail: rodsi@hotmail.com
Recebido para publicação, em 13/1/04. Aprovado, após revisão, em 13/4/04.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Uma paciente do sexo feminino, branca, com 53 anos, auxiliar de cozinha, referia dispnéia de evolução lenta havia oito anos associada a tosse produtiva e sibilância noturna. Relatava tabagismo atual de 42 maços-ano bem como diabetes e hipertensão arterial sistêmica controlados com metformin e captopril, respectivamente. Ao exame físico, observava-se baqueteamento digital com semiologia pulmonar e cardíaca normais. O radiograma simples e tomografia computadorizada de alta resolução do tórax são mostrados na Figura 1. A paciente foi submetida a hemograma completo, bioquímica sanguínea e perfil reumatológico, e todos os exames apresentaram-se dentro dos limites da normalidade. A função pulmonar foi avaliada através da espirometria, em que não houve alterações, e teste de caminhada de seis minutos, o qual revelou dessaturação significativa à oximetria de pulso (Tabela 1). A difusão pulmonar para o monóxido de carbono não era disponível. O diagnóstico de DPI-BR foi estabelecido através da análise microscópica do tecido pulmonar obtido por biópsia cirúrgica (Figura 2).

Caso 2

Uma paciente do sexo feminino, branca, com 45 anos, costureira, apresentava baqueteamento digital de evolução havia dez anos. Referia dispnéia aos moderados esforços (Mahler 9) e tosse seca. Relatava tabagismo atual de 30 maços-ano. Não apresentava co-morbidades.

TABELA 1
Teste de função pulmonar e SpO₂ (antes e após teste de caminhada de seis minutos)

	Caso 1		Caso 2	
	absoluto	%	absoluto	%
CVF (L)	2,22	88	2,91	90
VEF1(L)	1,70	81	2,43	98
VEF1/CVF (%)	76		83	
DL _{co} (ml/min/mmHg)			10,1	39
CPT (L)			3,45	71
VR (L)			1,00	62
VR/CPT (%)			29	
SpO ₂ (%)	inicial	final	inicial	final
	96	87	98	94

SpO₂: oximetria de pulso; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DL_{co}: difusão pulmonar para o monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual.

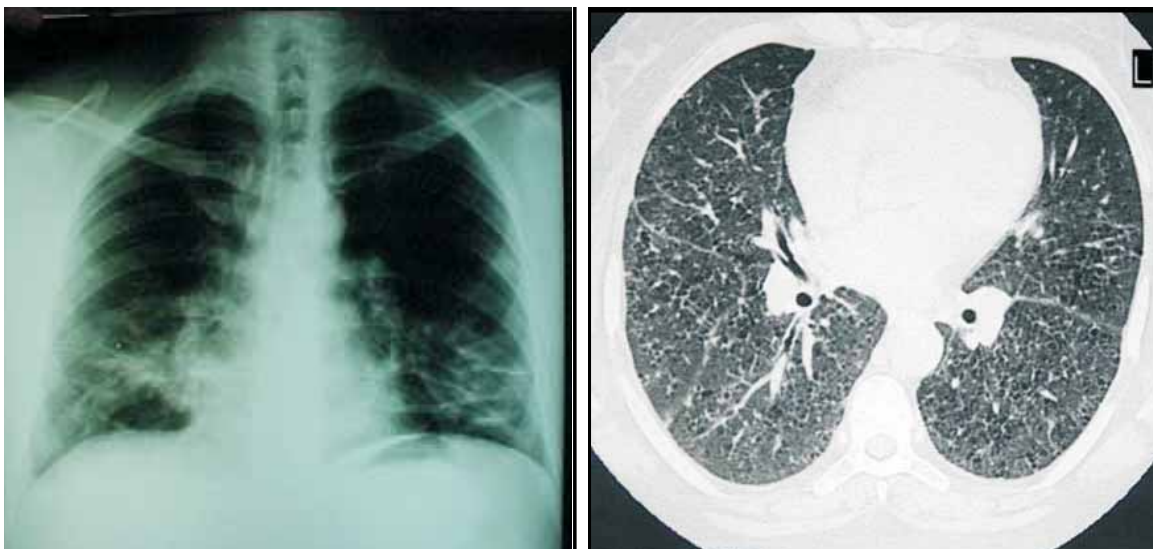


Figura 1. Radiograma simples do tórax (à esquerda) - opacidades em faixa nas bases pulmonares; TCAR (à direita) - vidro despolido, nódulos centro-lobulares e pequenos cistos de paredes mal-definidos nas bases.

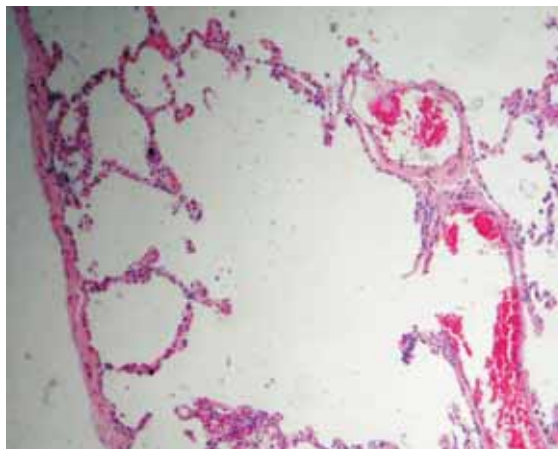
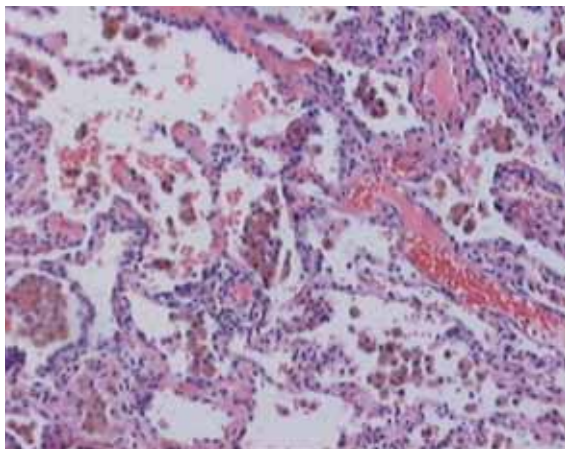


Figura 2 (a) Discreto espessamento septal por fibrose e mínimo infiltrado de mononucleares (seta fina). Espaços alveolares contendo numerosos macrófagos pigmentados (seta grossa). HE, 100X. (b) Septos alveolares rotos (seta), caracterizando áreas de enfisema pulmonar. HE, 100X.

À ectoscopia, observava-se baqueteamento digital exuberante (Figura 3) e à ausculta dos pulmões, estertores em “velcro” nas bases. O estudo radiológico dos pulmões está representado na Figura 4. A doente foi submetida à avaliação completa da função pulmonar, incluindo pletismografia, e observou-se distúrbio ventilatório restritivo leve com redução acentuada na difusão pulmonar para o monóxido de carbono (Tabela 1). A investigação diagnóstica continuou através de biópsia transbrônquica, que foi inconclusiva, e, posteriormente, biópsia pulmonar cirúrgica com estudo anatomopatológico, que definiu o quadro como DPI-BR (Figura 5).



Figura 3. Baqueteamento digital exuberante

DISCUSSÃO

A bronquiolite respiratória é o tipo mais comum de alteração intersticial pulmonar associada ao tabagismo, tendo em geral pouca ou nenhuma repercussão clínico-funcional⁽¹⁾. O aspecto radiológico varia de normal a um padrão nodular ou em vidro-fosco ao radiograma simples de tórax, e apresenta nódulos, com distribuição centrolobular, e aspecto de vidro fosco, à tomografia computadorizada de alta resolução⁽⁶⁾. A principal característica anatomopatológica é o acúmulo de macrófagos pigmentados na luz de bronquíolos respiratórios e membranosos (achado obrigatório), com extensão aos ductos alveolares e alvéolos adjacentes⁽²⁾. A lesão pode estar associada a um mínimo processo inflamatório na

submucosa e região peribronquiolar. Em alguns pacientes, quase exclusivamente grandes tabagistas, observa-se uma forma mais grave, a DPI-BR. Nestes casos, a microscopia pulmonar evidencia maior depósito de macrófagos pigmentados e um excesso de tecido conjuntivo e/ou maior infiltração por células inflamatórias junto ao interstício peribronquiolar e espaços alveolares⁽³⁾. Habitualmente, o enfermo refere sintomas⁽⁵⁾. A pneumonia intersticial descamativa é também caracterizada pela presença de macrófagos intra-alveolares. No entanto, neste caso, as lesões perdem a preferência bronquiocêntrica, e são mais difusas do que aquelas descritas na DPI-BR. Os septos estão

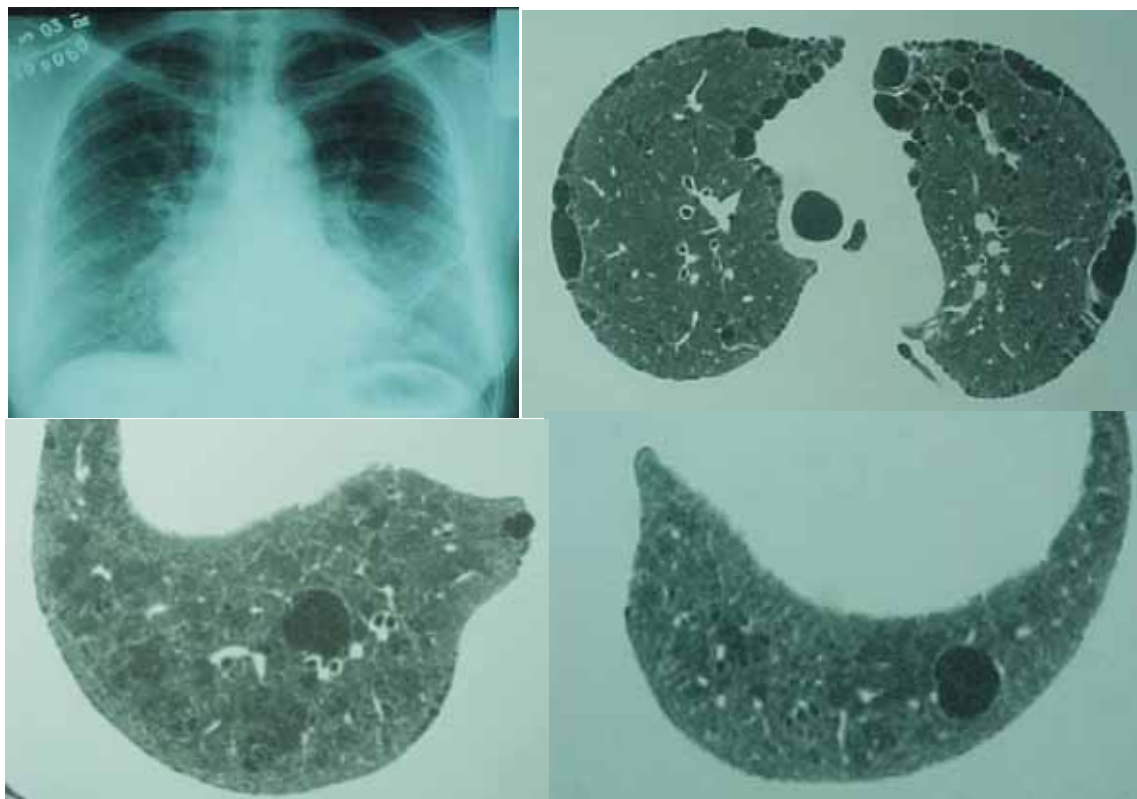


Figura 4. Radiografia do tórax (demonstra acima, à esquerda) infiltrado reticular difuso e vidro fosco nas bases: TCAR (demais figuras) - áreas em vidro despolido, cistos com paredes mal-definidas e enfisema para septal nos ápices e nódulos centro-nobulares, enfisema centro-lobular e cistos nas bases.

espassados por fibrose, sendo a inflamação intersticial mínima. O tabagismo contribui para a pneumonia intersticial descamativa em 90% dos casos⁽¹⁾.

A bronquiolite respiratória está invariavelmente associada ao hábito atual ou progresso de uso do tabaco. Fraig *et al.* examinaram 156 amostras de tecido pulmonar cirúrgico obtido por diversas condições, e observaram achados típicos de bronquiolite respiratória em 109 delas⁽³⁾. Dos 109 casos, 107 eram fumantes ou ex-fumantes. Estes achados confirmam que a bronquiolite respiratória é um marcador morfológico altamente sensível e específico da lesão pulmonar provocada pelo fumo do tabaco. Os autores observaram também correlação entre a intensidade tabágica e o grau de pigmentação dos macrófagos e a fibrose peribronquiolar, e que, em alguns doentes, a lesão pode persistir até muitos anos após a cessação do hábito de fumar. Outro estudo⁽²⁾ identificou sinais

de bronquiolite respiratória em 70 de 79 pessoas tabagistas (88,6%) submetidas a algum tipo de tratamento cirúrgico para pneumotórax espontâneo; alterações intersticiais estavam presentes em 53 dos 79 casos (67%). Em 9 pacientes as lesões anatomopatológicas foram consideradas graves e compatíveis com pneumonia intersticial descamativa⁽²⁾. Os dois trabalhos mostram que a bronquiolite respiratória é comumente um achado incidental em tabagistas assintomáticos e que, mesmo nestes, lesões intersticiais já podem ser evidentes, e podem corresponder à DPI-BR ou pneumonia intersticial descamativa.

A forma de apresentação clínica da DPI-BR é similar à de outras doenças pulmonares difusas. Os doentes são tipicamente jovens, entre a terceira e a quinta décadas de vida, sendo a enfermidade mais comum no sexo masculino⁽¹⁾, embora dados epidemiológicos apontem aumento da incidência na população

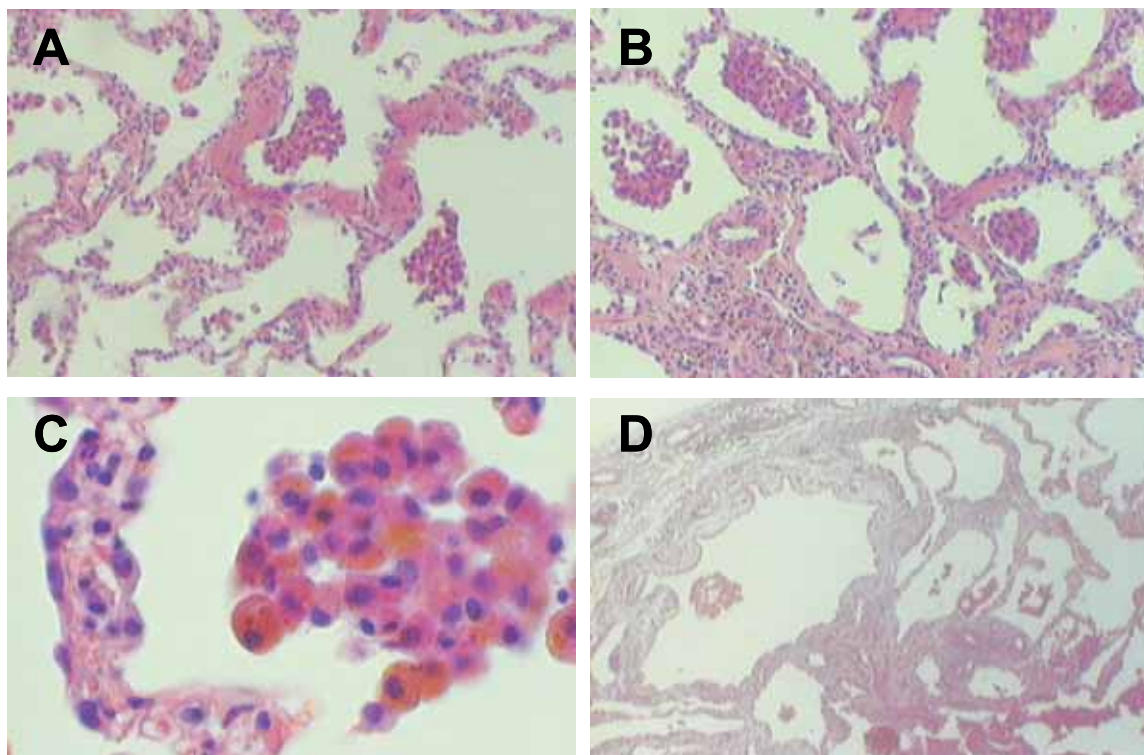


Figura 5. (a) Bronquíolo respiratório contendo macrófagos na luz. HE, 100x. (b) Alvéolos adjacentes às vias aéreas terminais contendo numerosos macrófagos. HE, 100X. (c) Detalher dos macrófagos contendo pigmento castanho dourado ocupando espaços alveolares. HE, 400x. (d) Região sub-pleural com cisto de parede fibrosa e espaços aéreos adjacentes preenchidos por macrófagos. HE, 40x.

feminina. Quando presentes, os sintomas são insidiosos e caracterizados por tosse e dispnéia. Estertores em “velcro” são audíveis em 76% dos pacientes⁽⁵⁾. Raramente, a doença tem expressão clínico-funcional exuberante. A literatura descreve dois indivíduos portadores de DPI-BR com dispnéia incapacitante e hipoxemia ao exercício⁽⁴⁾. Baqueteamento digital, como ilustrado neste estudo, foi relatado em apenas quatro casos^(4, 7). A presença de hipocratismo digital em casos de DPI-BR, embora rara, chama a atenção para a inclusão da doença no diagnóstico diferencial das pneumopatias que cursam com este sinal à ectoscopia.

Em um trabalho que estudou 21 indivíduos com DPI-BR⁽⁵⁾, as alterações mais comuns à tomografia computadorizada de alta resolução do tórax foram espessamento brônquico central (90%), espessamento brônquico periférico (86%), presença de nódulos centrolobulares (71%) e aspecto de vidro fosco (67%). Outros achados foram enfisema centrolobular, predominantemente

nos lobos superiores (57%) e áreas de baixa atenuação (38%), preferencialmente nas bases. Linhas septais e reticulares foram vistas em 7 pacientes (33%) e faveolamento, em apenas 1 caso⁽⁵⁾. Apesar de incomuns, lesões císticas também são descritas na DPI-BR^(8, 9). Koyama *et al.*, revisando 92 imagens de tomografia referentes à doença pulmonar cística crônica, observaram oito casos de DPI-BR/ pneumonia intersticial descamativa⁽⁹⁾. Scully *et al.*⁽¹⁰⁾ publicaram um caso de uma jovem tabagista com obstrução ao fluxo aéreo e achado de cistos na tomografia do tórax. Durante a discussão clínica, linfangioleiomiomatose foi considerada a primeira hipótese diagnóstica. Entretanto, o patologista estabeleceu o diagnóstico de bronquiolite respiratória e não constatou cistos no parênquima pulmonar. Os autores interpretaram as imagens tomográficas de hipoatenuação como enfisema centrolobular do fumante. Fibrose habitualmente não faz parte das áreas de enfisema,

mas sua presença pode resultar em aparência tomográfica de cistos, com formação de paredes⁽¹¹⁾.

O caso 1 aqui apresentado assemelha-se ao relato de Scully⁽¹⁰⁾. Observamos lesões císticas em meio às áreas com aspecto de vidro fosco que a análise por microscopia pulmonar considerou enfisema centrolobular (Figura 2b). No caso 2, havia coexistência de grandes “cistos” subpleurais – enfisema para-septal – e uma imagem de cisto verdadeiro (caracterizado por parede bem definida e fina) à tomografia computadorizada de tórax (Figura 4), o qual foi confirmado pela análise histopatológica do pulmão (Figura 5). Estes dados enfatizam a obrigatoriedade de se colocar a DPI-BR no diagnóstico diferencial das pneumopatias císticas crônicas. Cistos são um marcador radiológico na histiocitose de células de Langerhans (ou granuloma eosinofílico), outra doença que mantém estreita relação com o tabagismo⁽⁹⁾. Radiologistas observaram sobreposição de achados entre a bronquiolite respiratória, a DPI-BR e a pneumonia intersticial descamativa⁽¹²⁾, o que foi ratificado por patologistas, quando estes encontraram, numa mesma amostra de tecido pulmonar, áreas com sinais de DPI-BR, pneumonia intersticial descamativa e histiocitose de células de Langerhans⁽¹⁾. A tendência atual é, portanto, considerar as quatro síndromes apenas como expressões diferentes da mesma agressão em pequenas vias aéreas e parênquima pulmonar, provocada pelo uso do tabaco.

Funcionalmente, a DPI-BR não demonstra alterações significativas e a espirometria pode variar de normal a qualquer tipo de distúrbio ventilatório, a depender das inter-relações entre a pressão de retração elástica dos pulmões e caixa torácica e a complacência total do sistema respiratório (um balanço entre a bronquiolite e a alveolite). No trabalho de Park *et al.*, dos 21 casos de DPI-BR, 38% tinham espirometria e capacidade pulmonar total normais, 35% apresentavam um padrão restritivo (capacidade pulmonar total < 75%) e 24% tinham obstrução ao fluxo aéreo. Medidas da pressão parcial de oxigênio e da difusão pulmonar para o monóxido de carbono encontravam-se reduzidas⁽⁵⁾. Idealmente, como já é sugerido para outras doenças intersticiais pulmonares, o paciente deve ser submetido à prova ventilatória completa, incluindo pletismografia de

corpo inteiro e medida da difusão pulmonar para o monóxido de carbono, para quantificação real do tipo e da gravidade do distúrbio ventilatório. O estudo da fisiologia respiratória da paciente descrita no caso 2 é um bom exemplo disto. A espirometria foi considerada normal, no entanto a pletismografia revelou discreta diminuição na capacidade pulmonar total, ou seja, distúrbio ventilatório restritivo leve, além de redução acentuada na medida de difusão do monóxido de carbono. É interessante salientarmos a redução na capacidade pulmonar total sem alteração concomitante na capacidade vital forçada, já que esta última é responsável por até 70% a 75% do volume pulmonar total. Isto é explicado pelo fato de a medida da capacidade pulmonar total ser determinada pelo equilíbrio entre a força inspiratória e a distensibilidade do sistema respiratório e não por análise isolada de qualquer um de seus componentes⁽¹³⁾. A redução na difusão pulmonar para o monóxido de carbono documentada no caso 2 pode ser devida tanto ao enfisema, como à doença intersticial associada à lesão bronquiolar ou à própria bronquiolite. Não é claro o mecanismo pelo qual a bronquiolite *per se* pode comprometer a capacidade de difusão pulmonar⁽¹⁴⁾. As duas pacientes apresentaram dessaturação de pulso significativa após o teste de caminhada de seis minutos, o que é mais um indicador da gravidade dos casos e demonstrativo do valor deste exame para complementação do estudo da troca gasosa. A pletismografia e o estudo da difusão pulmonar para o monóxido de carbono não foram realizados no caso 1 porque ambos os exames não eram disponíveis na instituição de origem da paciente.

O diagnóstico da DPI-BR segue a rotina das doenças pulmonares difusas, sendo geralmente estabelecido por biópsia pulmonar cirúrgica, além de uma boa interação entre pneumologista, radiologista e patologista. O tratamento fundamental é a cessação do tabagismo, o que irá determinar o prognóstico da doença⁽¹⁾. Prescrição de corticóide é discutível, mas nas apresentações exuberantes é prudente o uso de prednisona, ou correlato, na dose de 0,5 mg/kg/dia, por um período de seis a doze meses. Raramente, drogas imunossupressoras podem ser necessárias. A evolução da doença costuma ser boa com a cessação do hábito de fumar, observando-se

melhora ou estabilidade nos sintomas respiratórios, achados tomográficos e na prova de função pulmonar^(4,7). Recuperação completa é possível⁽¹⁾.

Enfatizamos considerar, em indivíduos tabagistas, a DPI-BR no contexto das pneumopatias intersticiais císticas, juntamente com a linfangioleiomiomatose, o granuloma eosinofílico e a fibrose pulmonar idiopática. A enfermidade tem apresentação clínica variável, e pode ser um achado incidental em radiograma simples de tórax ou em estudo anatomopatológico de tecido pulmonar obtido através de biópsia ou ressecção pulmonar (procedimentos indicados por outra causa que não a bronquiolite). Outro espectro de apresentação, mais raro, caracteriza-se por sintomas e sinais de comprometimento respiratório exuberante, inclusive baqueteamento digital, tal como nos dois casos relatados neste estudo. Funcionalmente, seu comportamento dependerá do balanço entre a bronquiolite e a alveolite e, portanto, qualquer tipo de distúrbio ventilatório e de troca gasosa pode ser observado.

REFERÊNCIAS

1. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
2. Cottin V, Streichenberger N, Gamondès J-P, Thévenet F, Loire R, Cordier J-F. Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1998; 12: 702-4.
3. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AA. Respiratory bronchiolitis study in current smokers, ex-smokers and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-53.
4. Sadikot RT, Johnson D, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest* 2000; 117: 282-5.
5. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VAE, King Jr. TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.
6. Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD. *Radiologic Diagnosis of Diseases of the Chest*. W.B. Saunders Company. 2001; 452-520.
7. Moon J, Du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009-14.
8. Lee K, Lee JS, Lynch DA, Song K, Lim T. The radiologic differential diagnosis of diffuse lung diseases characterized by multiple cysts or cavities. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 5-12.
9. Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Akira M, Ichikado K, Fujimoto K, Rikimaru T, Tateishi U, Müller NL. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR* 2003; 180: 827-35.
10. Scully RE, Mark EJ, Ebeling SH, Phillips LD. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1998; 338: 1051-7.
11. Cardoso WV, Sekhon HS, Hyde DM, Thurlbeck WM. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1382-3.
12. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR* 1999; 173: 1617-22.
13. Barreto SM. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Volumes Pulmonares. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002; 28: 83-94.
14. Gelb AF, Zamel N, Hogg JC, Muller NL, Schein MJ. Pseudophysiological emphysema resulting from severe small-airways disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 815-9.