

Hemorragia alveolar difusa no lúpus sistêmico: adversário duro, não imbatível!

Diffuse alveolar hemorrhage in the systemic lupus erythematosus: a hard, but not invincible opponent!

Gustavo Henrique Moreira Gomes¹, Yara Mariana Alvim Santos¹, Olívio Brito Malheiro², Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos³, Maria Raquel Costa Pinto³, Cristina Costa Duarte Lanna⁴

RESUMO

Hemorragia alveolar é afecção clínica grave e com alta taxa de mortalidade. Pode ocorrer em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico e a instituição de imunossupressão precoce é medida salvadora. Como é de diagnóstico difícil, sua condução clínica é um desafio. No presente artigo relata-se a experiência recente com dois pacientes e as recomendações de terapêutica, segundo revisão de literatura médica.

Palavras-chave: Alvéolos Pulmonares; Hemorragia; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Lúpus Eritematoso Sistêmico/complicações; Terapêutica.

¹ Residente (R2) de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Reumatologista, pós-graduando da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Reumatologista do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

Alveolar hemorrhage is a severe clinical disease with high rate of mortality. It can affect individuals with systemic lupus erythematosus, and early immunosuppression is a life-saving measure. However, the difficulty of diagnosis is a challenge for clinical handling of the disease. This paper reports on a recent experience with two patients, and provides treatment recommendations drawing on a review of the literature.

Key words: Pulmonary alveolus, Hemorrhage; Systemic lupus erythematosus; Systemic lupus erythematosus/complications; Treatment.

INTRODUÇÃO

Hemorragia alveolar no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é afecção gravíssima, que leva a óbito precoce em 50 a 90% dos pacientes. O difícil diagnóstico atrasa o manejo adequado dos pacientes. Nos últimos anos, surgiram alternativas promissoras para o seu tratamento.

CASO 1

MVRS, 17 anos, masculino, previamente hígido. Iniciou manifestações subagudas de fadiga, prostração, mialgia, febre, hiporexia e emagrecimento.

Admitido no Hospital Life Center em 19/05/2009 com linfadenopatia cervical e inguinal, esplenomegalia e febre. Exames mostraram bicitopenia (hemoglobina 5,5 g/dL; plaquetas 25.000/mm³; leucócitos 4.200/mm³). Foi considerada pouca a probabilidade de se tratar de infecção viral devido a várias sorologias negativas.

Recebido em: 17/08/2011
Aprovado em: 13/12/2011

Instituição
Serviços de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG e do Hospital Life Center
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Cristina Costa Duarte Lanna
Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena, 190
Bairro: Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-100
E-mail: duartelanna@gmail.com

Evoluiu com febre, insuficiência respiratória e necessidade de terapia intensiva (CTI). Foi identificada hemorragia pulmonar (Tabela 1) secundária a LES (FAN +1:5120, pontilhado nuclear, AntiDNA 1:160, AntiSm1:800, linfopenia e plaquetopenia, nefrite, consumo de complemento).

Tabela 1 - Exames complementares

Rx tórax	infiltrado alveolar difuso bilateral e aumento difuso da área cardíaca
Ecocardiograma	derrame pericárdico moderado, sem tamponamento
TC tórax	opacidades em vidro fosco predominando em lobos superiores compatível com hemorragia alveolar. Pequeno derrame pleural e moderado derrame pericárdico
Lavado broncoalveolar	sangramento e hemossiderófilos (hemossiderina +). Cultura negativa para Bacilo de Koch, fungos e bactérias

Recebeu pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por três dias e infusão de 1 g de ciclofosfamida, com melhora parcial respiratória. Duas semanas após, usando 60 mg/dia de prednisona, apresentou dor torácica súbita, hemoptise, dispneia e dessaturação. Novo ecocardiograma revelou derrame pericárdico volumoso, miocardiopatia dilatada e sinais de miocardite. Foi submetido a novo curso de metilprednisolona 1 g/dia por três dias, e cinco seções de plasmáfese. Houve melhora e alta do CTI. Uma semana depois, reiniciou tosse seca, febre e dispneia leve, com abafamento de bulhas à ausculta cardíaca. Recebeu imunoglobulina humana 400 mg/kg/dia em cinco dias de infusão e nova pulsoterapia com corticosteroide associada a outra dose de ciclofosfamida (1.200 mg), após exclusão de processo infeccioso.

No decorrer dos 30 dias subsequentes, houve remissão dos sintomas, com boa resposta à medicação oral (antimalárico e prednisona 1 mg/kg/dia).

Encontra-se em acompanhamento ambulatorial, após conclusão de ciclofosfamida venosa (seis infusões mensais e seis bimestrais), em uso de 5 mg/dia de prednisona e hidroxicloroquina 400 mg/dia. Sua doença permanece estável há 18 meses.

CASO 2

LBS, 18 anos, masculino, previamente hígido, iniciou em setembro de 2010, dor torácica posterior e dispneia. Após alguns dias, procurou reumatologista, que identificou artrite em joelhos e derrame pleural

em base direita. Estabeleceu diagnóstico de lúpus sistêmico, baseado na positividade de FAN, antiDNA e AntiSm, consumo de complemento, serosite, artrite; hematúria e proteinúria em sedimento urinário, constituindo síndrome nefrítica. Não foi possível excluir pneumonia bacteriana, motivo pelo qual foram iniciados levofloxacina e prednisona 1 mg/kg/dia. Dois meses após, foi admitido no Hospital das Clínicas/UFGM em 27/11/2010, com tosse produtiva associada a hemopticos, febre com três dias de evolução, sudorese noturna e dispneia.

À admissão, apresentava-se taquipneico (28 irpm), com discretos estertores em base do hemitórax direito, com artrite em joelho direito, taquicárdico (106 bpm) e hipertenso (150x90 mmHg). Presença de anemia, sem leucocitose, BAAR de escarro negativo e infiltrado reticular em base de hemitórax direito à radiografia. A tomografia computadorizada de tórax mostrou derrame pleural bilateral e infiltrado em vidro fosco em dois terços basais de pulmão direito (Figuras 1 A e B). Substituiu-se levofloxacina por ceftriaxona e claritromicina e prednisona por metilprednisolona (dose equivalente a 1 mg/kg/dia), com melhora da curva térmica.

Permaneceu taquidispneico, com hemoptise e dependente de oxigenioterapia. Exibiu queda de hematócrito, sem hemólise. Iniciada pulsoterapia com metilprednisolona por suspeita de hemorragia pulmonar. A piora do padrão respiratório indicou intubação orotraqueal, ocorrendo grande sangramento pelo tubo. A pulsoterapia com metilprednisolona foi mantida e associou-se imunoglobulina humana endovenosa. Em 07/12/2010, sem melhora, foi submetido à plasmáfese. Nesse mesmo dia, houve aumento do sangramento pulmonar, além de volumosa hematória. Evoluiu com instabilidade hemodinâmica, piora da hipoxemia, acidose metabólica, disfunção orgânica e óbito.

DISCUSSÃO

Hemorragia pulmonar difusa constituiu-se em condição clínica gravíssima que acomete aproximadamente 2% dos pacientes com LES, causada por deposição de imunocomplexos nos pequenos vasos pulmonares, com capilarite, ruptura da barreira alvéolo-capilar e extravasamento de sangue para os espaços aéreos. Há preenchimento alveolar e de vias aéreas inferiores por sangue, prejuízo da troca gasosa alvéolo-capilar e hipoxemia.^{1,2}



Figura 1 - A e B – Tomografia computadorizada do tórax, corte axial ao nível dos lobos inferiores mostrando condensações parenquimatosas pulmonares bilaterais e líquido livre pleural

Nas doenças não autoimunes, o mecanismo de sangramento é diferente. Em algumas delas, a hemorragia pode ser explicada pelo aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, o que provoca o extravasamento de hemácias pelos espaços em suas paredes, levando normalmente à secreção mais rósea, como na insuficiência cardíaca e na doença veno-oclusiva pulmonar. Em outras, como nos distúrbios de coagulação graves, principalmente na coagulação intravascular disseminada (CIVD), há sangramento por incapacidade do sistema de coagulação em conter extravasamento causado por pequenas rupturas que ocorrem espontaneamente nos capilares alveolares. Já em afecções como embolia pulmonar e pneumonia bacteriana podem acontecer sangramentos por ruptura da barreira interstício-alveolar,

causada por infarto ou inflamação pulmonar. Todas essas afecções devem ser lembradas no diagnóstico diferencial de pacientes com hemorragia pulmonar.^{1,3}

O lúpus é a causa em 5% das hemorragias pulmonares, menos comum que vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e síndrome de Goodpasture. Em séries de pacientes com LES, cerca de 90% dos casos apresentam concomitância de nefrite e aproximadamente 80% possuem alto índice de atividade do lúpus.²

O diagnóstico é difícil, pois as manifestações clínicas são inespecíficas, incluindo hipoxemia, dispneia, tosse e febre, também presentes em pneumonia e tromboembolismo pulmonar.^{1,3} Hemoptise está ausente em quase um terço dos pacientes. Elementos para suspeitar dessa síndrome incluem rápida mudança de opacificações em exames de imagem, queda inexplicável de hemoglobina, teste de espirometria revelando aumento da difusão de monóxido de carbono. No lúpus, são frequentes anticorpos antiDNA em altos títulos e consumo de complemento. Propedêutica para infecção pulmonar é comumente negativa.

O teste diagnóstico padrão-ouro para hemorragia pulmonar é o lavado broncoalveolar que constata sangramento em vias aéreas e/ou macrófagos embebidos com hemossiderina. Pode ser realizada biópsia pulmonar, que além de evidenciar o sangramento pode confirmar a sua etiologia inflamatória e mostrar imunocomplexos e anticorpos antiDNA na imunofluorescência.^{1,3}

Devido à raridade e gravidade dessa manifestação no lúpus, estudos randomizados e controlados são escassos. Os pacientes que evoluem para óbito geralmente são aqueles com necessidade de ventilação mecânica ou concomitância de infecção na sua evolução. O corticosteroide em doses elevadas, frequentemente em pulsoterapia venosa, é o tratamento mais antigo e mais estudado e deve ser iniciado precocemente. Os imunossuppressores, em especial a ciclofosfamida, parecem reduzir a mortalidade a longo prazo, apesar de a maioria dos estudos não mostrar evidência estatística. O hiato entre a administração da ciclofosfamida e a resposta terapêutica pode chegar a até três meses.^{1,2}

A plasmaférese é procedimento empregado com sucesso em muitos pacientes com doenças autoimunes. Atua na remoção de autoanticorpos, complemento e imunocomplexos da circulação, com consequente redução da inflamação. Possui vantagens de não causar grande prejuízo à imunidade, o que permite a sua realização mesmo em vigência de in-

fecção. Apresenta efeito mais precoce, promovendo estabilização do paciente até o efeito adequado do corticoide e dos imunossuppressores.⁴⁻⁶ A imunoglobulina endovenosa pode ser usada mesmo na suspeita de infecção, pois tem ação imunomodulatória sem causar imunossupressão grave. Pode ser administrada após a plasmaférese ou isoladamente, quando esta não está disponível.⁷

O rituximabe, anticorpo monoclonal contra receptores CD20 dos linfócitos B, é opção para o tratamento do LES, mas estudos randomizados e controlados realizados até o momento não evidenciaram eficácia superior ao placebo, tanto para nefrite quanto para manifestações extrarrenais. No entanto, há séries e relatos de casos que mostram provável eficácia da medicação, inclusive na hemorragia pulmonar. Pode ser considerado como alternativa, principalmente para casos refratários à ciclofosfamida.⁸

É possível que a miocardite tenha contribuído para o sangramento no paciente relatado no caso 1, mas provavelmente houve predominância de capilarite associado ao processo inflamatório do lúpus, pois se fosse manifestação decorrente apenas de repercussões cardíacas, haveria melhora com medidas de suporte para insuficiência cardíaca, complementado por pulsoterapia com metilprednisolona. Quanto ao mesmo paciente, não se acredita que a plaquetopenia tenha sido o motivo do sangramento, visto que o sangramento visceral espontâneo geralmente é visto com níveis de plaquetas abaixo de 10.000/mm³. A única maneira efetiva de se confirmar com certeza a contribuição de cada processo patogênico no sangramento seria a realização de biópsia pulmonar,

não realizada devido à gravidade clínica do paciente e pela resposta ao tratamento da doença de base.

A hemorragia alveolar no LES constitui-se, portanto, condição gravíssima, com alta morbimortalidade. Diagnóstico precoce e o rápido início de terapêutica específica e agressiva são de extrema importância. Em casos de forte suspeita da síndrome, deve-se considerar o início de terapêutica com plasmaférese e/ou imunoglobulina, além da pulsoterapia venosa com corticosteroide.

REFERÊNCIAS

1. Schwarz MI. The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. In: Up to date, King Jr TE (Ed). CD-ROM: versão 19.1. UptoDate, Waltham, MA, 2011.
2. Shen M, Zeng X, Tian X, *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage in lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus*. 2010; 19(11):1326-30.
3. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010; 137:1164-71.
4. Pagnoux C. Plasma exchange for systemic lupus erythematosus. *Transfus Apher Sci*. 2007; 36(2):187-93.
5. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus*. 2005; 14(11):871-7.
6. Verzegnassi F, Marchetti F, Zennaro F, Saccari A, Ventura A, Lepori A. Prompt efficacy of plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar haemorrhage. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28(3):445-6.
7. Vaitla PM, McDermott EM. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology*. 2010; 49:1040-8.
8. Narshi CB, Haider S, Ford CM, Isenberg DA, Giles IP. Rituximab as early therapy for pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010; 49:392-4.