

# Caso Clínico

## Case Report

Natália Melo<sup>1</sup>  
Carla Damas<sup>2</sup>  
Conceição Souto Moura<sup>3</sup>  
António Morais<sup>2</sup>

### Exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática

### *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis*

Recebido para publicação/received for publication: 08.04.11

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.11.07

#### Resumo

Alguns doentes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) apresentam durante a sua evolução fases de agravamento clínico sem causa conhecida, designadas como “exacerbação aguda” ou “fase acelerada” da doença (EA). Caracterizam-se pelo agravamento marcado da dispneia, hipoxemia e pelo aparecimento de novas opacidades pulmonares ou pelo agravamento das já existentes no estudo imagiológico. Os achados histológicos típicos são o dano alveolar difuso (DAD) sobreposto a alterações de pneumonia intersticial usual (UIP). Esta entidade clínica associa-se a uma mortalidade elevada, não havendo até ao momento nenhuma terapêutica de comprovada eficácia.

Os autores descrevem os casos clínicos de cinco doentes que apresentaram alterações clínicas, funcionais e

#### Abstract

Some patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) have disease accelerated deterioration without identifiable cause referred as “acute exacerbation” or “accelerated stage”. It is characterized by severe worsening of dyspnea, hypoxemia and new or progressive opacities on imaging studies. The typical histological findings are diffuse alveolar damage in addition to the features of usual interstitial pneumonia pattern. Mortality in this clinical entity is very high and no efficacious therapeutic have been described.

The authors describe the clinical, functional and radiological features, treatment and evolution of five patients with IPF acute exacerbation. A discussion will be carry out concerning the IPF acute exacerba-

<sup>1</sup> Interna Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia

Serviço de Pneumologia do Hospital S. João – Director de Serviço: Prof. Dr. Venceslau Hespagnol

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica

Serviço de Anatomia Patológica do Hospital S. João – Directora de Serviço: Prof. Dra. Fátima Carneiro

Natália Melo

Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4202-451 Porto

Telefone: 919371855

e-mail: nataliafmelo@hotmail.com

radiológicas sugestivas de EA-FPI, assim como o tratamento efectuado e a evolução observada, enquadrando-os na discussão das características normalmente apresentadas por esta entidade.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (2): 305-312**

**Palavras-chave:** Fibrose pulmonar idiopática, exacerbação aguda.

tion usual features comparing with the alterations noticed in those patients.

**Rev Port Pneumol 2009; XV (2): 305-312**

**Key words:** Idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation.

### Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das doenças pulmonares intersticiais de etiologia desconhecida mais comuns, sendo a mais frequente das pneumonites intersticiais idiopáticas<sup>1</sup>. Apresenta uma distribuição global, sendo no entanto a maioria dos doentes de raça caucasiana<sup>2</sup> e com idade superior a 50 anos. É uma entidade associada a mau prognóstico, com uma sobrevivência mediana de 3 anos, não havendo nenhuma terapêutica de comprovada eficácia<sup>3</sup>. A apresentação da doença é caracteristicamente evidenciada através de dispneia, de início gradual, com ou sem tosse seca associada<sup>1</sup>. O exame físico é geralmente parco, observando-se com alguma frequência a presença de dedos em baqueta de tambor e crepitações inspiratórias bibasais na auscultação pulmonar. O estudo funcional respiratório revela, na maioria das vezes, um defeito ventilatório restritivo, uma redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono e uma hipoxemia arterial desencadeada ou agravada pelo exercício<sup>1</sup>. As opacidades reticulares periféricas e basais associadas a bronquiectasias de tracção e ao padrão em “favo-de-mel” são os achados radio-

lógicos típicos da FPI<sup>4</sup>. O estudo celular do lavado broncoalveolar (LBA) mostra geralmente um aumento dos neutrófilos e dos eosinófilos<sup>1</sup>. O padrão histopatológico típico é o de pneumonia intersticial usual (UIP)<sup>4</sup>. Segundo os critérios da *European Respiratory Society* (ERS) / *American Thoracic Society* (ATS)<sup>4</sup>, na ausência de biópsia pulmonar cirúrgica, o diagnóstico presuntivo de FPI pode ser efectuado com base em critérios clínicos, radiológicos e fisiológicos.

A história natural da FPI ainda não está estabelecida, sendo motivo de controvérsia. Apesar de o curso da doença ser tipicamente descrito como um agravamento progressivo e gradual da função respiratória, o curso individual da doença é altamente variável<sup>1</sup>. A discordância entre a taxa de declínio da função pulmonar e a mortalidade sugere que o curso clínico poderá ser menos um processo gradual e mais um processo “em escada”, com períodos de relativa estabilidade pontuada com períodos de descompensação aguda que podem estar associados a alta mortalidade<sup>1</sup>.

Estes períodos de descompensação aguda da FPI caracterizam-se, por vezes, por um agra-

vamento rápido e inesperado da doença pulmonar. Quando não existe uma causa identificável para estes episódios (como por exemplo infecção, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax ou insuficiência cardíaca<sup>5</sup>), são designados como exacerbação aguda<sup>6-8</sup>. Esta é caracterizada pelo agravamento marcado da dispneia, deterioração da função pulmonar, sobretudo da capacidade de difusão do CO, e pelo aparecimento de novas opacidades pulmonares ou pelo agravamento das já existentes no estudo imagiológico<sup>6,8</sup>. O LBA mostra aumento da celularidade e neutrofilia marcada. Os achados histológicos típicos são o dano alveolar difuso (DAD) sobreposto a alterações de UIP<sup>6,8</sup>. Os autores descrevem as alterações clínicas, funcionais, radiológicas e histopatológicas, para além do tratamento e evolução de cinco doentes com exacerbação aguda da FPI (EA-FPI), enquadrando-os na discussão das características geralmente demonstradas por esta entidade.

## Casos clínicos

### Caso 1

Doente do sexo masculino, 57 anos, ex-fumador, com diagnóstico de FPI (segundo critérios da ERS/ATS) há cerca de três anos, medicado com prednisolona e azatioprina. Recorreu ao SU por agravamento de dispneia e tosse com expectoração mucosa com uma semana de evolução e febre há um dia. Ao exame físico evidenciava sinais de dificuldade respiratória e crepitações inspiratórias dispersas. Analiticamente apresentava leucocitose com neutrofilia, PCR elevada e ainda hipóxia grave ( $paO_2/FiO_2 - 175$ ) na gasimetria arterial.

Realizou TC torácica que mostrou alterações de fibrose pulmonar (padrão em “favo-de-mel”) e opacidades em “vidro despolido” difuso e bilateral. Verificou-se agravamento franco da insuficiência respiratória instituindo-se ventilação não invasiva (VNI). O estudo microbiológico foi negativo. Foi medicado com antibiótico de largo espectro e altas doses de corticóides.

Apesar de todas as medidas instituídas, verificou-se uma deterioração progressiva, falecendo ao 8.º dia de internamento.

### Caso 2

Doente do sexo masculino, 65 anos, ex-fumador, com diagnóstico de FPI (segundo critérios da ERS/ATS) há cerca de três anos, medicado com deflazacort.

Recorreu ao SU por agravamento franco de dispneia e tosse seca com alguns dias de evolução, sem febre. Ao exame físico evidenciava sinais de dificuldade respiratória e crepitações inspiratórias dispersas. Analiticamente apresentava leucocitose com neutrofilia, PCR elevada e insuficiência respiratória grave ( $paO_2/FiO_2 - 223$ ).

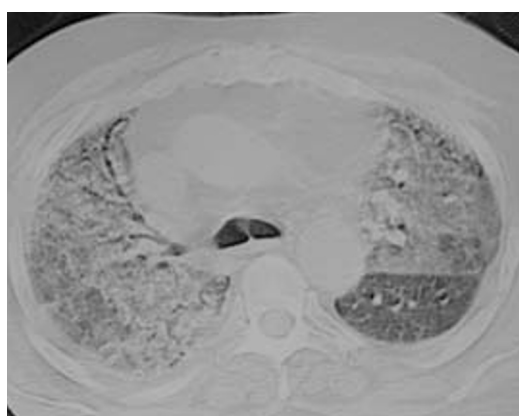
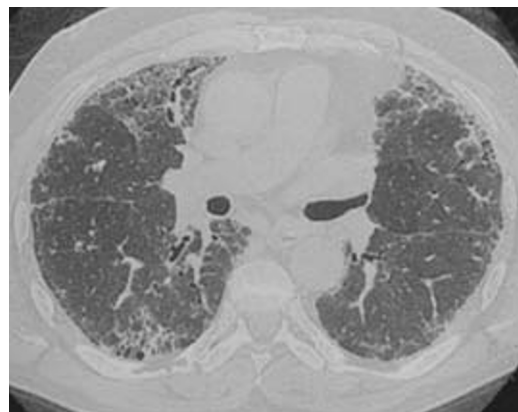
Realizou TC torácica que mostrou alterações de fibrose pulmonar (padrão em “favo-de-mel”) e opacidades em “vidro despolido” difuso e bilateral (Fig. 1). Verificou-se agravamento franco da insuficiência respiratória, instituindo-se VNI.

O estudo microbiológico foi negativo. Foi medicado com antibiótico de largo espectro, altas doses de corticóides e pulsos de ciclofosfamida.

Apesar de todas as medidas instituídas, verificou-se uma deterioração progressiva, falecendo 15 dias depois da alta hospitalar (38 dias após o início de internamento).



FPI (2003)



EA-FPI (2004)

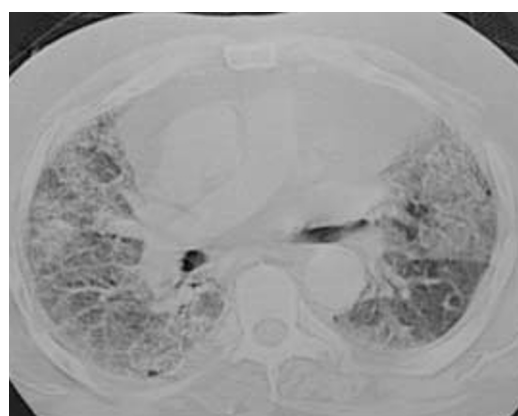


Fig. 1 – TCAR torácica (Caso 2)

### Caso 3

Doente do sexo feminino, 72 anos, não fumadora, com dispneia de esforço de agravamento progressivo e tosse seca desde há vários meses. Recorreu ao SU por agravamento do padrão habitual de dispneia, tosse seca e febre. Ao exame físico apresentava sinais de dificuldade respiratória (taquipneia e tiragem intercostal) e crepitações inspiratórias dispersas à auscultação pulmonar. Na admissão, apresentava leucocitose e aumento da proteína C reactiva. Gasometricamente

evidenciava hipóxia grave ( $paO_2/FiO_2 = 148$ ).

Realizou TC torácica que mostrou alterações de fibrose pulmonar e opacidades em “vidro despolido” difuso e bilateral. Dado o agravamento franco da insuficiência respiratória, instituiu-se ventilação invasiva (VI). O estudo microbiológico inicial foi negativo (isolamento de *Staphylococcus aureus* em secreções brônquicas ao 10.º dia de internamento). Para esclarecimento do quadro clínico e radiológico realizou biópsia pulmonar cirú-

gica que mostrou UIP e alterações típicas de DAD (Fig. 2).

Foi medicada com antibiótico de largo espectro e altas doses de corticóides.

Apesar de todas as medidas instituídas, verificou-se uma deterioração progressiva, falecendo ao 20.º dia de internamento.

#### Caso 4

Doente do sexo masculino, 76 anos, não fumador, com dispneia de esforço de agravamento progressivo e tosse seca desde há vários meses. Recorreu ao SU por agravamento do padrão habitual de dispneia, tosse seca e febre. Ao exame físico evidenciava sinais de dificuldade respiratória (taquipneia e tiragem intercostal) e crepitações inspiratórias dispersas à auscultação pulmonar. Na admissão, apresentava leucocitose, aumento da proteína C reactiva e insuficiência respiratória grave ( $paO_2/FiO_2 = 163$ ).

Realizou TC torácica que mostrou alterações de fibrose pulmonar e opacidades em “vidro despolido” difuso e bilateral. Por agravamento franco da insuficiência respiratória, instituiu-se VI.

Realizou broncofibroscopia com LBA, cujo estudo citológico mostrou neutrofilia marcada. O estudo microbiológico inicial foi negativo (isolamento de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em secreções brônquicas ao 19.º dia de internamento).

Para esclarecimento do quadro clínico e radiológico realizou biópsia pulmonar cirúrgica que mostrou UIP e alterações típicas de DAD (Fig. 3).

Foi medicado com antibiótico de largo espectro e altas doses de corticóides.

Apesar de todas as medidas instituídas verificou-se uma deterioração progressiva, falecendo ao 17.º dia de internamento.

#### Caso 5

Doente do sexo masculino, 64 anos, não fumador, com diagnóstico de FPI (por análise histológica de biópsia pulmonar) há cerca de quatro meses e medicado com prednisona e azatipoprina.

Recorreu ao SU por síncope após esforço. Apresentava agravamento de dispneia com cinco dias de evolução, tosse com expecto-

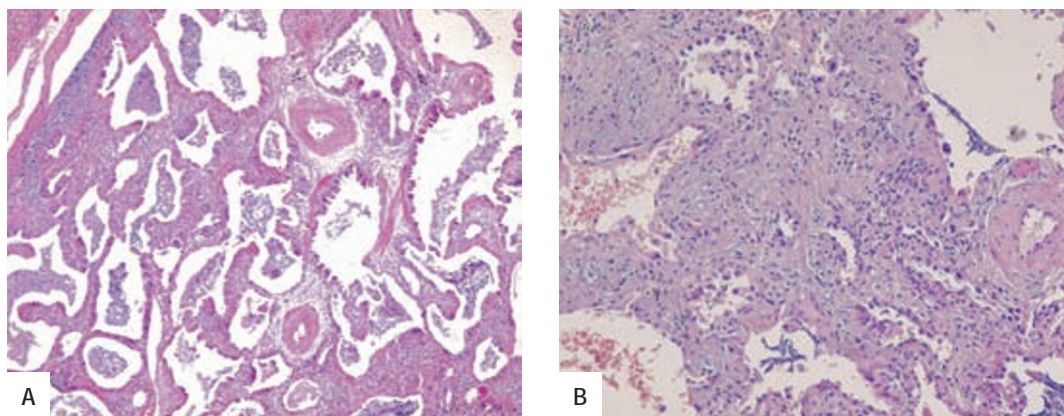


Fig. 2 – Biópsia pulmonar: A – (HE 40X): Padrão em “favo-de-mel”; B – (HE 100X): DAD em fase de organização: marcado espessamento septal à custa de proliferação de fibroblastos

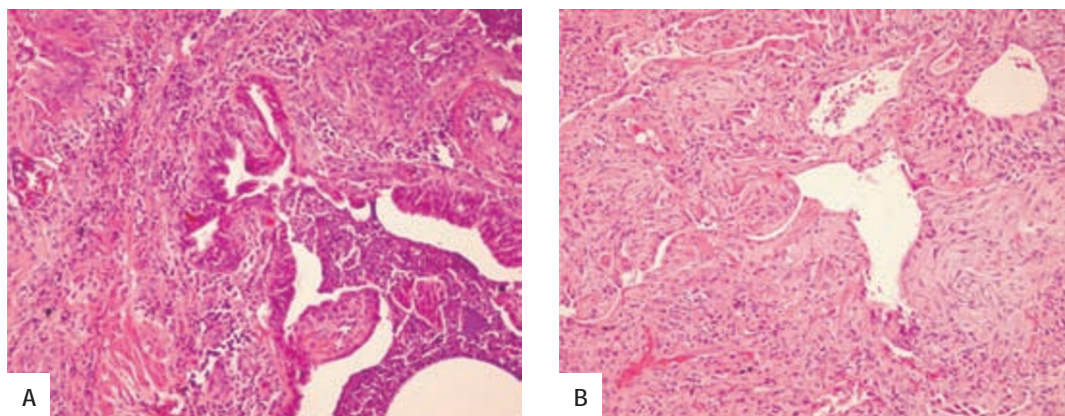


Fig. 3 – Biópsia pulmonar: A – ( HE 100X): Espaços císticos revestidos por epitélio de tipo bronquiolar contendo muco e polimorfonucleares – padrão em “favo-de-mel”; B – ( HE 100X): DAD em fase de organização: marcado espessamento septal à custa de proliferação de fibroblastos

ração mucosa e febre. Ao exame físico evidenciava sinais de dificuldade respiratória e crepitações inspiratórias dispersas, mais evidentes nas bases. Analiticamente apresentava neutrofilia, embora sem leucocitose e PCR elevada. Gasometricamente apresentava hipóxia grave ( $paO_2/FiO_2 = 193$ ).

Realizou TC torácica que mostrou alterações de fibrose pulmonar (padrão em “favo-de-mel”) e opacidades em “vidro despolido” difuso e bilateral. Verificou-se agravamento franco da insuficiência respiratória, instituindo-se VI. Realizou broncofibroscopia, cujo estudo citológico mostrou neutrofilia marcada e eosinofilia. O estudo microbiológico foi negativo. Foi medicado com antibiótico de largo espectro e altas doses de corticóides.

Apesar de todas as medidas instituídas, verificou-se uma deterioração progressiva, falecendo ao 36.º dia de internamento.

### Discussão

Apesar de ser cada vez mais reconhecida, a EA-FPI mantém ainda controvérsia na sua

definição, nomeadamente no que concerne à gravidade e à rapidez de instalação. Por outro lado, a sua incidência permanece desconhecida, dada a variabilidade dos critérios de diagnóstico, apresentando as séries publicadas casos geralmente seleccionados. Contudo, segundo os dados disponíveis, a incidência parece apontar para valores entre os 5 a 19% por ano<sup>9-11</sup>.

Os doentes incluídos na série descrita neste artigo apresentavam os critérios de Kondoh<sup>6</sup> de EA-FPI. Tal como noutras descrições, verificou-se uma clara predominância de doentes do sexo masculino<sup>8,11</sup>. O quadro clínico apresentado pelos doentes foi também semelhante ao previamente descrito, destacando-se com grande frequência a dispneia, a tosse e a febre<sup>8,11</sup>.

O tempo entre o diagnóstico da FPI e o aparecimento de EA é irregular, sendo referida uma variação entre os 3 e os 60 meses<sup>11</sup>, não estando identificado nenhum factor de risco como possível indutor deste processo. Contudo, existem referências em alguns estudos de que determinados procedimentos de diag-

nóstico, como a broncoscopia<sup>11,12</sup>, a biópsia pulmonar cirúrgica<sup>11,13</sup> e a ressecção pulmonar<sup>14</sup> poderão contribuir para o desencadear da EA-FPI. As razões para esta eventual associação permanecem desconhecidas. A EA pode igualmente ser a manifestação inicial da doença<sup>15</sup>. Nos doentes estudados, o diagnóstico de FPI foi simultâneo com a EA em dois e nos outros três casos o intervalo de tempo variou entre os 4 e 36 meses.

Embora nos doentes descritos, a presença de leucocitose e proteína C reactiva (PCR) elevada sugeriram infecção, o estudo microbiológico foi negativo em todos os casos. O isolamento de *Staphylococcus aureus* em secreções brônquicas ao 10.º dia de internamento (Caso 3), bem como o isolamento de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* igualmente em secreções brônquicas ao 19.º dia de internamento (Caso 4), com exames previamente negativos, sugere que estes agentes infecciosos não foram a causa da agudização. Adicionalmente, o agravamento clínico progressivo, apesar de antibioterapia de largo espectro, contraria a etiologia infecciosa como causa da exacerbação.

As alterações radiológicas foram semelhantes nos cinco casos clínicos, ao evidenciarem opacidades em “vidro despolido” difusas bilateralmente sobrepostas a densificações reticulares e em “favo-de-mel” de predomínio periférico e basal. Existem estudos<sup>7,11</sup> em que os doentes que apresentavam opacidades em “vidro despolido” difusas apresentaram pior prognóstico do que aqueles com alterações mais periféricas, resultados coincidentes com os dados observados nos doentes estudados. Em situações em que a sua realização é possível, o LBA pode ser um exame relevante na exclusão de outras causas de insuficiência respiratória, tal como infecção ou hemorra-

gia alveolar. Por outro lado, a presença de celularidade aumentada associada a marcada neutrofilia são dados a favor deste diagnóstico<sup>8</sup>, na ausência de infecção pulmonar associada (estudo microbiológico do LBA negativo). Do grupo de doentes apresentado neste artigo apenas dois realizaram LBA segundo as normas de actuação para estudo da contagem celular total e diferencial, tendo ambos apresentado alveolite neutrofílica intensa.

Durante o internamento observou-se um agravamento progressivo da insuficiência respiratória em todos os casos. Nos doentes com diagnóstico prévio de FPI foi decidido instituir sedação e VNI para conforto do doente, com excepção do Caso 5. Neste doente, por apresentar uma curta duração da doença e um grau de severidade ligeira, de acordo com os parâmetros funcionais e radiológicos previamente a este episódio, decidiu-se instituir VI, embora esta atitude seja discutível. Os doentes que não apresentavam diagnóstico prévio de doença pulmonar (Casos 3 e 4) foram admitidos em unidade de cuidados intensivos e submetidos a VI. Para o esclarecimento do quadro clínico, estes doentes foram submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica, cujo resultado foi compatível com UIP associado a sinais de DAD. Embora estes achados sejam os mais frequentes na EA, alguns doentes apresentam o padrão histológico de pneumonia organizativa<sup>15-16</sup>. A distinção entre estes dois padrões histológicos pode ser importante porque o prognóstico a curto prazo parece ser mais favorável naqueles que apresentam um padrão histológico de pneumonia organizativa<sup>16</sup>.

Devido ao declínio agudo e ao mau prognóstico de doentes com EA-FPI, várias es-

tratégias terapêuticas têm sido usadas, incluindo altas doses de corticóides e agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida ou a ciclosporina. Os tratamentos efectuados nos cinco doentes aqui apresentados incluíram, em todos, altas doses de corticosteróides (administração de pulsos de metilprednisolona num caso) e num deles ciclofosfamida inicialmente em pulsos (5 pulsos de 2 mg/kg/dia), seguidos de 150 mg/dia por via oral. Nos presentes casos esta terapêutica revelou-se ineficaz, dada a evolução clínica desfavorável, com a morte de todos os doentes (8 a 38 dias), resultado este que coincide com os descritos na literatura.

### Conclusão

Os doentes descritos nesta pequena série confirmam a relevância desta entidade na evolução da FPI, nomeadamente pelo facto de geralmente determinar a morte dos doentes afectados. O desconhecimento de factores de risco para a ocorrência da EA-FPI associada à ineficácia das terapêuticas preconizadas são as principais causas do pessimismo que envolve esta entidade. A necessidade de estudos que se debrucem quer sobre a apresentação clínica quer sobre a terapêutica esbarra na imprevisibilidade, na raridade e na habitual curta duração associadas à EA-FPI.

### Bibliografia

1. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of idiopathic interstitial pneumonias. The proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3:285-292.
2. Smith C, Feldman C, Levy H, *et al.* Cryptogenic fibrosing alveolitis: a study of an indigenous African population. *Respiration (Herrlisheim)* 1990; 57:364-371.
3. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315
4. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664.
5. Panos RJ, Mortenson R, Niccoli SA, *et al.* Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88:396-404.
6. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, *et al.* Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-1812.
7. Akira M, Hamada H, Sakatani M, *et al.* CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168:79-83.
8. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22:821-826.
9. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142:963-967.
10. Azuma A, Nukwa T, Tsuboi E, *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1040-1047.
11. Kim DS, Park JH, Park BK, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Resp J* 2006; 27:143-150.
12. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, *et al.* Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174:379-386.
13. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100:1753-1759.
14. Yüksel M, Özyurtkan MO, Bostanci K, *et al.* Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:336-338.
15. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128:3310-3315.
16. Dallari R, Foglia M, Paci M, Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23:792.