

Relato de Caso

Doença veno-oclusiva pulmonar: alternativas diagnósticas e terapêuticas*

Pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic and therapeutic alternatives

Carlos Eduardo Galvão Barboza¹, Carlos Viana Poyares Jardim²,
André Luís Dressler Hovnanian³, Bruno Arantes Dias³, Rogério Souza⁴

Resumo

A doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP) é uma causa rara de hipertensão pulmonar. A biópsia cirúrgica era usualmente necessária para seu diagnóstico; entretanto, sua morbidade, mortalidade e seu impacto limitado levantou a discussão sobre o diagnóstico não-invasivo. Apresentamos um caso de uma paciente com dispnéia progressiva, hipoxemia e hipertensão pulmonar no cateterismo. A tomografia computadorizada revelou espessamento septal e micronódulos difusos. O lavado broncoalveolar revelou hemorragia alveolar oculta. Iniciou-se tratamento com antagonista da endotelina, que resultou em melhora clínica e funcional. A hemorragia alveolar oculta é uma característica da DVOP capaz de diferenciá-la da hipertensão pulmonar idiopática. Acreditamos que sua presença, associada à tomografia característica, seja suficiente para o diagnóstico de DVOP.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Pneumopatia veno-oclusiva; Lavagem broncoalveolar; Receptores de endotelina/antagonistas e inibidores.

Abstract

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is a rare cause of pulmonary hypertension. Surgical biopsy was usually required for diagnostic confirmation. However, the morbidity, mortality and limited benefit of this procedure have generated discussion regarding noninvasive diagnostic techniques. We present the case of a female patient with progressive dyspnea, hypoxemia and pulmonary hypertension, the last diagnosed via catheterization. Computed tomography revealed septal thickening and diffuse micronodules. Bronchoalveolar lavage revealed occult alveolar hemorrhage. Treatment with an endothelin antagonist was started, resulting in symptomatic and functional improvement. Occult alveolar hemorrhage differentiates PVOD from idiopathic pulmonary hypertension. We believe that this finding, in combination with characteristic tomographic findings, is sufficient to establish a diagnosis of PVOD.

Keywords: Hypertension, pulmonary; Pulmonary veno-occlusive disease; Bronchoalveolar lavage; Receptors, endothelin/antagonists & inhibitors.

Introdução

A hipertensão arterial pulmonar é uma condição clínica complexa que pode resultar de diversos processos distintos e, portanto, depende de extensa investigação para a correta classificação diagnóstica e instituição de tratamento.⁽¹⁾ Dentre as diversas formas de hipertensão arterial pulmonar, inclui-se a doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP),⁽²⁾ caracterizada pelo acometimento predominante do compartimento venoso do sistema vascular pulmonar. O diagnóstico definitivo da DVOP depende de biópsia pulmonar cirúrgica.⁽³⁾ Entretanto, as potenciais morbidade e mortalidade associadas ao procedimento nessa popu-

lação de pacientes, juntamente com o impacto limitado do diagnóstico no tratamento a longo prazo, têm estimulado o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas, compostas por procedimentos menos invasivos, tais como a combinação do lavado broncoalveolar com a tomografia computadorizada de tórax.

Relato de caso

Paciente feminina, 58 anos, previamente hígida, iniciou quadro de dispnéia aos grandes esforços e cianose de extre-

* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

1. Médico Residente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Médico Responsável pelo Ambulatório de Circulação Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração – InCor – do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Médico do Grupo de Hipertensão Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

4. Responsável pelo Grupo de Circulação Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração – InCor – do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Rogério Souza. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 7079, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 3069-5695. E-mail: rogerio.souza@incor.usp.br

Suporte financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/9/2007. Aprovado, após revisão, em 28/12/2007.

midades há 4 anos. Evoluiu com progressão dos sintomas nos últimos 18 meses, com dispnéia aos pequenos esforços (classe funcional III) há 6 meses. Negava edema em membros inferiores, dor torácica ou síncope. Referia antecedente de tabagismo, 24 anos-maço, tendo parado há 26 anos. O exame físico mostrava cianose, ritmo cardíaco regular em dois tempos com hiperfonese de segunda bulha, ausculta respiratória normal, saturação periférica de oxigênio (SpO_2) de 84% em ar ambiente, aferida por oximetria de pulso.

A radiografia de tórax evidenciou abaulamento de arco médio; a tomografia de tórax evidenciou dilatação de ramos arteriais, com relação artéria: brônquio > 1 , espessamento septal e micronódulos difusos (Figura 1). A avaliação funcional pulmonar não mostrou alteração de volumes ou fluxos pulmonares, mas evidenciou redução significativa da capacidade de difusão (30% do previsto). Ao ecocardiograma, constatou-se aumento de câmaras direitas e pressão sistólica de artéria pulmonar estimada em 84 mmHg. No teste de caminhada de seis minutos (TC6), a distância percorrida foi de 375 m. As investigações para doenças do tecido conectivo, AIDS, hipertensão portal e embolia pulmonar crônica tiveram resultados negativos.

Realizou-se cateterismo cardíaco direito, confirmando o diagnóstico de hipertensão pulmonar: pressão média da artéria pulmonar de 48 mmHg, pressão de átrio direito de 6 mmHg, pressão de oclusão de artéria pulmonar de 8 mmHg, débito cardíaco de 2,6 L/min e resistência vascular pulmonar de 15,3 unidades Wood, sem resposta ao óxido nítrico.

Em virtude do padrão tomográfico sugestivo, optou-se pela investigação de doença veno-oclusiva através da broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA). A análise citológica evidenciou predomínio de macrófagos (89% do total de células), sendo que havia acúmulo de hemossiderina em 50% destes (Figura 2). Desta forma, estabeleceu-se o diagnóstico presuntivo de DVOP.

Optou-se, então, por iniciar anticoagulação plena com warfarina e tratamento específico para hipertensão pulmonar com bosentano, antagonista não seletivo dos receptores de endotelina, na dose de 125 mg ao dia, por 4 semanas, aumentando-se para 250 mg ao dia a seguir. Após 6 meses de seguimento, a paciente apresentou melhora funcional significativa, evoluindo para classe funcional II,

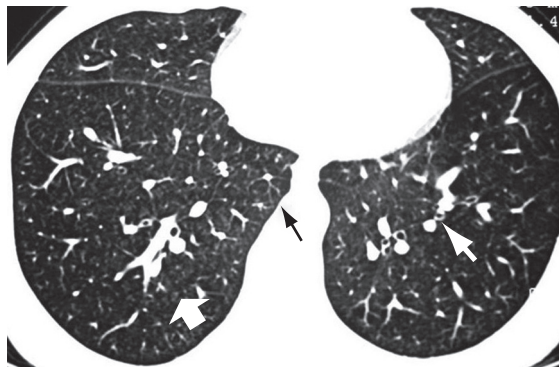


Figura 1 - Tomografia de tórax evidenciando espessamento septal (seta preta), relação artéria: brônquio > 1 (seta branca estreita) e micronódulos difusos (seta branca larga).

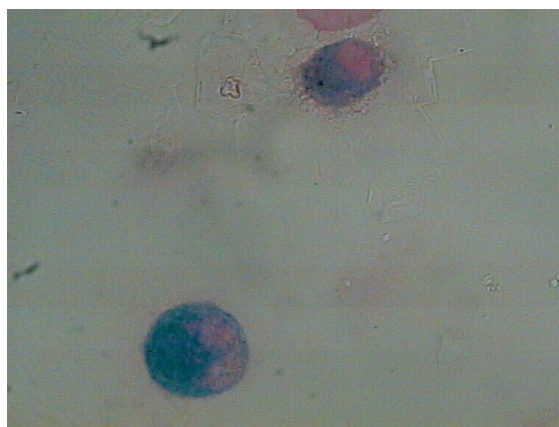


Figura 2 - Microscopia óptica do lavado broncoalveolar com macrófagos apresentando grande conteúdo de hemossiderina (aumento 1.000x).

com SpO_2 de 90% em ar ambiente e aumentando a distância percorrida no TC6 para 500 m.

Discussão

A DVOP é uma causa rara de hipertensão pulmonar, responsável por cerca de 10% dos casos considerados idiopáticos.^(3,4) Até o ano de 2003, era classificada como hipertensão pulmonar venosa, mas atualmente enquadra-se no grupo de hipertensão arterial por apresentar características clínicas e fatores de risco semelhantes à hipertensão arterial pulmonar idiopática.⁽²⁾ É mais freqüente em crianças e adultos jovens, podendo apresentar-se desde o primeiro ano até a sétima década de vida, com uma predominância de homens entre os pacientes adultos (aproximadamente 2:1).^(1,5)

Sua causa é desconhecida e pode representar um processo idiopático ou uma resposta patológica comum a vários estímulos lesivos.⁽³⁾ Entre as potenciais etiologias incluem-se fatores genéticos, havendo relatos de casos familiares, mutação do gene BMPRII,⁽⁶⁾ doenças auto-imunes e infecções,⁽³⁾ existindo dúvidas ainda sobre a existência ou não de algum papel relacionado ao tabagismo. Do ponto de vista anatomopatológico, a DVOP caracteriza-se por fibrose da íntima, hipertrofia da média e trombos em vênulas e veias pulmonares; as artérias podem apresentar hipertrofia da camada média sem, no entanto, a presença de lesões plexiformes; no parênquima, nota-se ainda edema intersticial e hemossiderose.⁽³⁾

O quadro clínico assemelha-se ao da hipertensão pulmonar de outras etiologias, com dispnéia aos esforços progressiva, com ou sem sinais de *cor pulmonale*.⁽⁷⁾ O diagnóstico deve basear-se na apresentação clínica e nas alterações radiológicas sugestivas de edema pulmonar, como linhas septais, opacidades reticulares basais e derrame pleural.^(3,5) Mais especificamente, os achados característicos na tomografia de tórax incluem espessamento septal liso, micronódulos difusos e opacidades em vidro fosco.⁽⁸⁾ As provas de função pulmonar caracteristicamente mostram redução da capacidade de difusão.⁽⁵⁾

Ao cateterismo, observa-se aumento das pressões em artéria pulmonar com pressão de oclusão normal.⁽⁹⁻¹¹⁾ Caracteristicamente, a DVOP não apresenta resposta ao teste de vasodilatador, podendo inclusive haver desenvolvimento de edema agudo de pulmão quando se utiliza a prostaciclina, o que tem sido considerado fortemente sugestivo do diagnóstico.⁽¹²⁾ Entretanto, na maior das séries de casos sobre o assunto, de 10 pacientes submetidos ao teste, 8 tiveram resposta favorável e apenas 1 apresentou edema pulmonar.⁽⁵⁾ Apesar de tais características clínicas, radiológicas e hemodinâmicas sugestivas, a confirmação diagnóstica depende de biópsia pulmonar cirúrgica.⁽³⁾

Devido ao componente predominantemente pós-capilar, considera-se que a hemorragia alveolar oculta seja uma característica desta doença, como observado pela presença de hemossiderose.⁽³⁾ Recentemente, demonstrou-se que a pesquisa de macrófagos com hemossiderina nas amostras de LBA pode diferenciar pacientes com DVOP daqueles com hipertensão pulmonar idiopática.⁽¹³⁾ Considerando a

limitação funcional destes pacientes e a morbidade e mortalidade da biópsia pulmonar, a combinação de achados tomográficos sugestivos e de hemorragia alveolar oculta ao LBA poderia ser utilizada para a definição de um diagnóstico presuntivo de DVOP.

Não existem trabalhos controlados sobre o tratamento da doença veno-oclusiva. Poucos são os relatos de casos isolados de melhora clínica e funcional com tratamento com medicamentos, como a nifedipina ou a prostaciclina.^(9,11) Ainda assim, deve-se ter grande cautela com o uso dos derivados de prostaciclina devido ao risco de edema pulmonar, conseqüente à vasodilatação preferencialmente arterial. Atualmente, o transplante pulmonar é considerado a única alternativa capaz de aumentar significativamente a sobrevida.⁽³⁾ Na ausência de tratamento, o prognóstico é reservado, com a maior parte dos pacientes evoluindo a óbito no período de 2 anos do diagnóstico.⁽⁴⁾

No caso em questão, optamos pela terapia com antagonista dos receptores de endotelina, pela predominância de seu papel anti-remodelação sobre seu efeito vasodilatador,⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ de forma a evitar tanto o risco de complicações hemodinâmicas agudas quanto a progressão da doença. Acreditamos que seja o primeiro caso de resposta clínica favorável a esta classe de medicamento na DVOP.

O caso relatado destaca a possibilidade de um diagnóstico presuntivo de DVOP de forma não invasiva por meio da broncoscopia, além da perspectiva de resposta aos inibidores de endotelina. Tal combinação pode apresentar vantagens aos pacientes tanto por oferecer uma opção terapêutica como por evitar os riscos relacionados à biópsia pulmonar.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar. J Bras Pneumol 2005;31(supl. 2):S1-S31.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):S5-S12.
3. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1964-73.
4. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. Circulation. 1989;80(5):1198-206.

5. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000;118(6):1671-9.
6. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):889-94.
7. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):S40-S47.
8. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(1):65-70.
9. Salzman GA, Rosa UW. Prolonged survival in pulmonary veno-occlusive disease treated with nifedipine. *Chest*. 1989;95(5):1154-6.
10. Davis LL, deBoisblanc BP, Glynn CE, Ramirez C, Summer WR. Effect of prostacyclin on microvascular pressures in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 1995;108(6):1754-6.
11. Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Fukuhara S, et al. Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 2002;122(3):1096-8.
12. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 1998;113(1):237-40.
13. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006;27(1):108-13.
14. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell*. 2004;15(6):2707-19.
15. Kunichika N, Landsberg JW, Yu Y, Kunichika H, Thistlethwaite PA, Rubin LJ, et al. Bosentan inhibits transient receptor potential channel expression in pulmonary vascular myocytes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1101-7.
16. Michel RP, Langleben D, Dupuis J. The endothelin system in pulmonary hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003;81(6):542-54.