

Pneumonite Crónica da Infância

C. CASTRO CORREIA¹, C. SOUTO MOURA², S. CADINHA¹
S. FREITAS³ J. SOBRINHO SIMOES⁴, I. AZEVEDO¹

¹ Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

² Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de S. João

³ Serviço de Pediatria, Hospital de S. Sebastião

⁴ Serviço de Microbiologia, Hospital de S. João

Resumo

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) crónicas caracterizam-se por persistência ou recorrência de dispneia e/ou tosse, de desenvolvimento insidioso e duração superior a um mês, pela presença de infiltrados pulmonares bilaterais e por alterações das trocas gasosas. A prevalência na idade pediátrica é muito baixa e o diagnóstico etiológico e o tratamento são, em regra, difíceis. Em 1995, Katzenstein e colegas descreveram uma nova variante histológica, que ocorre exclusivamente em lactentes e crianças pequenas, e designaram-na por Pneumonite Crónica da Infância (PCI). Pela sua raridade os autores apresentam um caso clínico desta doença, manifestada aos 3 meses de idade por síndrome intersticial persistente, e discutem o possível papel da infecção por vírus de Epstein-Barr na sua génese.

Palavras-Chave: Pneumonite Crónica da Infância, Doenças Pulmonares Intersticiais, vírus Epstein-Barr

Summary

Chronic Pneumonitis of Infancy

Chronic interstitial lung diseases are characterized by cough and dyspnoea of insidious onset and persistence for more than a month as well as bilateral pulmonary interstitial infiltrates and disordered gas exchange. In the paediatric age group they are very rare and comprise a heterogeneous group of disorders that are difficult to diagnose and to treat. In 1995, Katzenstein *et al* described a new histological type, occurring exclusively in infants and small children designated as Chronic Pneumonitis of Infancy. The authors report a case of this new entity, in an infant, and discuss the role of early Epstein-Barr virus infection on the pathogenesis of this syndrome.

Key-Words: Chronic pneumonitis of infancy; Intertistial pneumonia; Epstein-barr virus

Correspondência: Inês Azevedo
Serviço de Pediatria Hospital de S. João
Alameda Hernani Monteiro 4202 - 451 Porto
e-mail: inesfazevedo@clix.pt
tel: 22 551 21 00 – extensão 1418
Fax 22 550 59 19

Recebido: 05.06.03 Aceite: 28.12.04

Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) crónicas caracterizam-se por persistência ou recorrência de dispneia e/ou tosse, de desenvolvimento insidioso e duração superior a um mês, com incapacidade física progressiva, e pela presença concomitante de infiltrados pulmonares bilaterais, anomalia das trocas gasosas e padrão funcional restritivo.^{1,2,3} A nível histológico existem alterações dos septos alveolares e das unidades funcionais alveolo-capilares, mas os mecanismos fisiopatogénicos permanecem incompreendidos na grande maioria dos casos.¹

Estas doenças representam um desafio, não só pela sua raridade e elevada morbilidade e mortalidade, mas também pela dificuldade em estabelecer um diagnóstico definitivo preciso, pela controvérsia na sua classificação e pelas dúvidas sobre o tratamento a instituir.^{2,3} Na criança os problemas são ainda mais complexos, pois as DPI são mais raras e heterogéneas. Durante anos os Pediatras classificaram-nas segundo os critérios adoptados para o adulto e atribuíram-lhes idênticos prognósticos mas, nas últimas décadas, o melhor estudo destas situações e a descrição de formas próprias da criança levaram à revisão deste conceito.^{1,4}

Tem-se discutido cada vez mais o papel de infecções no desencadear da proliferação fibroblástica e da deposição de colagénio em algumas das DPI. Os vírus, principalmente o adenovírus, têm sido os agentes infecciosos mais vezes implicados na génese de alguns tipos, sobretudo em imunodeficientes.⁵ A propósito de um caso clínico de Pneumonite Crónica da Infância (PCI), variante histológica rara que ocorre exclusivamente em lactentes e crianças pequenas e descrita por Katzenstein *et al* em 1995,⁴ os autores revêem a abordagem destas doenças e discutem o possível papel etiológico do vírus de Epstein-Barr (VEB) no seu desenvolvimento.

Caso clínico

A.F.S.O, sexo feminino, caucasiana, nascida em 31/08/99. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Aos 3½ meses inicia febre, recusa alimentar, tosse e gemido progressivos. Foi internada no hospital distrital da área de residência, onde apresentava febre, exantema macular inespecífico, cianose, taquipneia e tiragem. A auscultação cardiopulmonar era normal e o restante exame era irrelevante. Saturação de O₂ 89%. Do estudo complementar destacam-se: hemograma e proteína C reactiva normais; hemocultura, urocultura e pesquisas de adenovirus e de vírus influenza, parainfluenza e sincicial respiratório negativas; radiografia de tórax com padrão intersticial difuso; ecocardiograma normal. Foi instituída antibioticoterapia com ceftriaxone. A criança manteve grave dificuldade respiratória; a segunda radiografia torácica demonstrou a existência adicional de pneumomediastino (figura 1). Teve

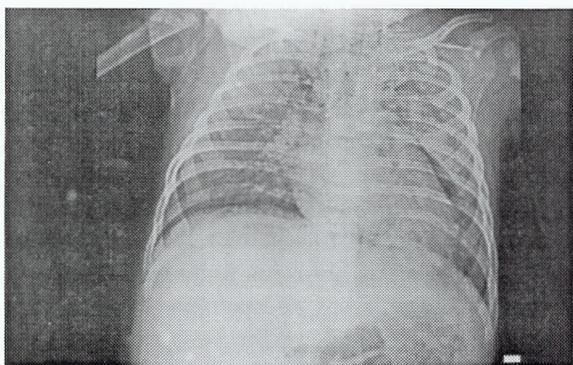


Fig. 1 - Radiografia do tórax: infiltrado alveolo-intersticial difuso e pneumomediastino.

alta ao 12º dia melhorada mas, após 4 dias, foi reinternada por agravamento e tratada com eritromicina. Ficou apirética ao 2º dia, mas manteve hipoxemia. A tomografia axial computadorizada torácica (TAC) confirmou a presença de padrão misto, de predomínio intersticial (figura 2).

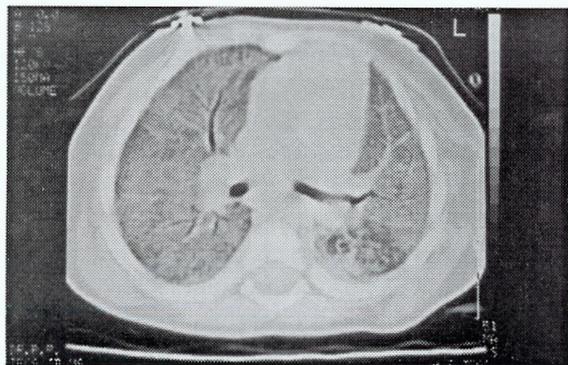


Fig. 2 - Tomografia axial computadorizada: padrão difuso em vidro despolido.

Pesquisa de vírus respiratórios (Adenovírus, Influenza, Parainfluenza e Vírus Sincicial Respiratório), doseamento de anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis*, citomegalovírus, vírus da hepatite B (VHB), vírus de imunodeficiência humana (VIH) tipo 1 e 2 e IgE anti-proteínas do leite de vaca negativos.

Um mês após o início dos sintomas foi transferida para Hospital de S. João. Estava desnutrida, taquipneica (80 ciclos por minuto), com cianose em ar ambiente, mas a auscultação pulmonar mantinha-se normal. O exame oftalmológico foi normal. Dos estudos efectuados destacam-se: Hemoglobina - 12,2g/dL, Glóbulos Brancos 15790x10⁹/L (Neutrófilos - 42%; Linfócitos - 35%; Eosinófilos - 18%) e 547x10⁹/L plaquetas; proteína C reactiva negativa; glicemia, electrólitos, ureia, creatinina, proteínas e aminotransferases normais; desidrogenase láctica (DHL) - 731 UI/L; prova de Mantoux e exame directo e cultural de *Mycobacterium tuberculosis* no aspirado gástrico negativos; positividade para a IgG anti-VCA (*Viral Capsid Antigen*) do VEB; IgM anti-VCA e anticorpos anti-EBNA (antígeno nuclear do VEB) negativos; imunoglobulinas, subclasses de IgG, complemento, imunofenotipagem de linfócitos, anticorpos antinucleares, factor reumatoide e prova de suor normais; aminoácidos séricos, ácidos orgânicos séricos e urinários, amónia, lactato e piruvato, e transferrina normais; antitripsina α -1 normal; trânsito esofagogastroduodenal e ecografias transfontanelar e abdominal sem anomalias. Broncofibroscopia sem alterações morfológicas. O lavado broncoalveolar mostrou alveolite neutrofílica (30% Neutrófilos); os exames bacteriológico, micobacteriológico e fúngico foram negativos. Foi submetida a biópsia pulmonar por toracotomia. O exame histológico mostrou parênquima pulmonar com espessamento septal difuso, temporalmente uniforme, à custa de células ovais ou fusiformes e hiperplasia de pneumócitos na superfície luminal (fig.3); infiltrado inflamatório, pouco abundante, intersticial, constituído predominantemente por linfócitos; ausência de deposição significativa de colagénio;

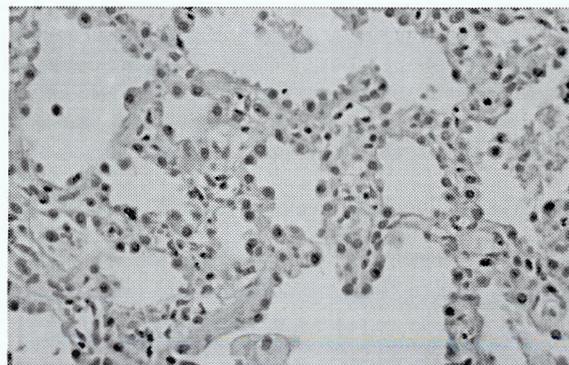


Fig. 3 - Fragmento de biópsia pulmonar. HE: espessamento septal difuso, à custa de células ovais ou fusiformes. Hiperplasia de pneumócitos.

numerosos macrófagos, alguns com citoplasma xantelasmizado, nos espaços alveolares; material eosinofílico granular, predominantemente em espaços alveolares subpleurais (figura 4). Estes achados são compatíveis com o dia-

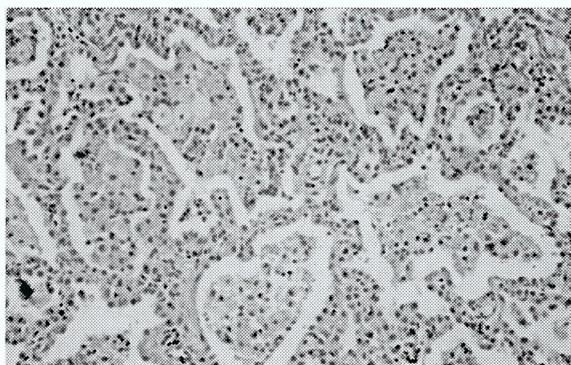


Fig. 4 - Fragmento de biópsia pulmonar. HE: presença de macrófagos xantelasmizados, em localização intra-alveolar.

gnóstico de PCI, o que foi confirmado por perito internacional (M Sheppard, *Royal Brompton Hospital*). Posteriormente, foi excluída a deficiência de proteínas do surfactante (F Capron, *Hôpital de la Pitié*). A reação em cadeia da polimerase (PCR) do fragmento pulmonar revelou a presença de DNA do VEB. O estudo imuno-histoquímico com anticorpos anti-VEB, no fragmento do tecido pulmonar, foi negativo. Foi instituída terapêutica sistêmica com prednisolona, na dose de 2 mg/kg/dia. Observou-se melhoria progressiva e a A.F. teve alta ao 90º dia de doença, mantendo oxigeni-dependência, taquipneia e peso < P5. O valor de DHL aproximava-se já dos valores de referência para a idade. No ambulatório manteve melhorias clínicas, analíticas e radiológicas graduais; passou a necessitar de O₂ suplementar apenas à noite, e não houve intercorrências. Quando da tentativa de redução da dose de corticosteróides sistêmicos, assistiu-se a reagramento clínico-radiológico, que motivou reinternamento por período curto. A criança estava apirética, e os exames subsidiários não permitiram diagnóstico específico de nova infecção. Aumentaram-se as doses de prednisolona de novo para 2 mg/kg/dia e instituiu-se tratamento com cloroquina, na dose de 10 mg/kg/dia, no intuito de, mais tarde, se conseguir reduzir ou suspender a corticoterapia sistêmica. Com este esquema terapêutico assistiu-se a melhoria rápida e significativa dos sintomas. Aos 4 anos de idade, a criança encontra-se estável, no domicílio, sem qualquer tratamento específico ou de suporte.

Discussão

As doenças pulmonares intersticiais crônicas evoluem insidiosamente ao longo de meses ou anos e os sintomas

mais precoces são, habitualmente, a tosse e a dispneia de esforço.¹ Mais tarde surgem taquipneia, tiragem, cianose, hipocratismo e deficiente desenvolvimento estatura-ponderal.¹ É, ainda, frequente a presença de crepitações finas, sobretudo basais, na auscultação pulmonar, mas esta pode ser normal.^{1,2,3} Contudo, no primeiro ano de vida, apresentam-se muitas vezes como doença respiratória infecciosa aguda de evolução atípica. No nosso caso, foram a negatividade dos estudos etiológicos iniciais, a progressão dos sintomas e a persistência do infiltrado radiológico que fizeram rever o diagnóstico.

A delimitação de exames complementares, neste tipo de patologia, é extremamente complexa, já que são mais de cem as doenças que podem cursar com esta apresentação. Fan *et al*¹ propõe a divisão em dois grandes grupos, doenças de etiologia conhecida e formas idiopáticas, mas a clínica só muito raramente é útil na orientação do estudo. A radiografia torácica mais típica mostra infiltrados pulmonares difusos e a TAC é útil para determinar a extensão das lesões, a sua relação com as diversas estruturas anatómicas e para excluir algumas patologias.

Fan e colaboradores¹ recomendam a realização de estudo inicial extenso adequado a cada caso e que engloba, entre outros, hemograma, estudos serológicos, incluindo testes imunológicos e infecciosos, exames virológicos e bacteriológicos de secreções respiratórias, trânsito esôfago-gástrico contrastado e/ou ph-metria e ecocardiograma. Pretende-se, através desta abordagem, identificar etiologias menos raras e potencialmente tratáveis, como sejam infecções, imunodeficiências, doenças auto-imunes e síndromes aspirativos.⁶ Alguns destes estudos, a executar em função da apresentação clínica, destinam-se a procurar factores predisponentes para a doença e não contribuem, no sentido estrito do termo, para um diagnóstico específico.

Na nossa doente a apresentação inicial apontava para possível etiologia infecciosa, como causa primária ou favorecedora da doença, razão pela qual se deu ênfase ao seu estudo. Para além da prova tuberculínica, recomendada no contexto do estudo de doença pulmonar intersticial, efectuou-se pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no aspirado gástrico, por suspeita remota de contacto, ulteriormente não confirmada. Pela sua idade, investigaram-se raras doenças metabólicas passíveis de provocar atingimento pulmonar difuso. O doseamento de antitripsina α -1 não teve, obviamente, intuito diagnóstico, mas destinou-se a excluir deficiência com possíveis repercussões no prognóstico a muito longo prazo. Tal como se verificou na nossa doente, um inquérito multicêntrico europeu,⁷ no qual participamos, mostrou que todos estes estudos são, em regra, insuficientes no esclarecimento da situação clínica e são necessários exames mais invasivos.

A colheita de lavado bronco-alveolar nas DPI pediátricas é questionável pela escassez de padrões de normalidade

para as diferentes faixas etárias e, sobretudo, porque só em casos excepcionais conduz a diagnóstico preciso.⁸ Nós defendemos a sua execução sistemática, pois é um método seguro que permite diminuir o leque de diagnósticos diferenciais possíveis.^{7,8} Na nossa doente foi necessário realizar biópsia pulmonar, técnica imprescindível na maioria dos casos e chave diagnóstica em cerca de 80 a 90% deles.^{7,9} Tal como a maior parte dos autores, optamos pela biópsia pulmonar aberta, em detrimento das transtorácica ou transbrônquica, pois extraem-se fragmentos maiores, que permitem uma visualização clara da arquitectura do tecido e da distribuição da fibrose e dos infiltrados celulares.⁹

A biópsia pulmonar permitiu colocar o diagnóstico de PCI, uma das formas de DPI exclusivas da criança, que se caracteriza por espessamento septal, hiperplasia de pneumócitos tipo II e exsudado alveolar contendo numerosos macrófagos e eosinófilos.⁴ Curiosamente, embora este tipo histológico seja considerado raro, em Portugal foram referenciados pelo menos dois outros casos, num período curto de tempo (dados não publicados). A sua existência poderá estar relacionada com a hipótese de infecção crónica em pulmão imaturo ou com anomalia do desenvolvimento pulmonar.⁴

Em doentes adultos tem-se vindo a correlacionar a DPI com patologia infecciosa⁵ mas, na criança, só recentemente surgiram alguns estudos que demonstram uma provável associação entre a DPI e infecções. Os agentes até agora implicados foram o *Mycoplasma pneumoniae*, o adenovírus, o vírus influenza B e o VEB. Em crianças imunocompetentes, a relevância do VEB na patogénese de doenças intersticiais crónicas foi confirmada pela primeira vez há poucos anos, pelo grupo de Zach.¹⁰ Eles descreveram dois casos clínicos de DPI em lactentes, em que conseguiram detectar a presença de VEB por técnicas de PCR no LBA, e de hibridização *in situ*, em peças de biópsia. Em ambos houve seroconversão, com positividade apenas dos anticorpos de tipo IgG contra antígenos da cápsula do VEB. Mais recentemente, Ankermann e colaboradores relataram um novo caso de doença intersticial, com evolução para fibrose pulmonar, numa criança infectada por VEB.¹¹

No caso apresentado, é tentador discutir que possa ter sido a infecção por VEB a condicionar a evolução para PCI. Demonstramos IgG positiva e IgM negativa para o VEB, mas a resposta serológica incompleta, já descrita, não auxilia no esclarecimento da dúvida, pois pode reflectir a imaturidade imunológica típica do lactente.¹⁰ Tendo em conta a idade da criança, a presença de DNA de VEB, pela técnica de PCR aplicada ao fragmento extraído por biópsia pulmonar, torna razoável admitir que tenha ocorrido uma infecção recente por este agente, e não represente mera latência. No entanto, a negatividade do estudo imunohistoquímico com anticorpos anti-VEB obriga a ponderar

a hipótese de um falso positivo do método de PCR.

O tratamento óptimo para as DPI não está estabelecido porque, devido ao pequeno número de casos, não existem ensaios clínicos controlados. Ele deve incluir, naturalmente, medidas de suporte adequadas, tais como tratamento das intercorrências infecciosas, cinesioterapia respiratória, suporte nutricional e de oxigénio, vacina anti-influenza e uso de broncodilatadores.¹ As restantes opções terapêuticas permanecem alvo de controvérsia. Como se pressupõe que a inflamação pulmonar contribua para o desenvolvimento de fibrose, utilizam-se com frequência corticosteroides.³ O fármaco mais usado é a prednisolona, na dose de 2mg/Kg/dia, por um período de pelo menos 8 semanas, e posteriormente ajustada de acordo com a evolução. Embora não exista evidência científica segura da sua eficácia, na maioria dos casos a resposta é favorável.¹² Na nossa doente a melhoria clínica rápida após instituição deste tratamento, bem como a recaída quando se reduziu a dose do fármaco, são argumentos a favor do seu papel benéfico neste caso concreto.

Embora nos adultos, em casos graves, se utilizem outros imunossuppressores, em Pediatria a experiência é mais escassa. Quando a resposta à prednisolona é nula ou inferior à desejada, ou quando surgem efeitos laterais graves, deve ponderar-se a adição de hidroxocloroquina, que tem boa acção anti-inflamatória, sobretudo quando associada aos corticosteroides.¹³ Neste caso, é importante manter uma vigilância apertada da função hepática e do fundo ocular, onde pode manifestar-se a toxicidade retiniana deste fármaco, mesmo alguns anos após a sua suspensão.¹³ No nosso caso, a opção por este fármaco, em segundo tempo, teve o intuito de tentar nova remissão parcial dos sintomas, evitando tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroides. A indicação para o uso de antiviricos é questionável. Pflieger *et al* utilizaram ganciclovir, num dos dois casos atrás referidos, sem benefício aparente.¹⁰

As DPI na criança têm prognóstico pouco claro e extremamente variável e a mortalidade oscila entre os 30 a 90%, nas séries publicadas. A PCI tem elevada mortalidade; este foi, felizmente, um caso de sucesso, pois foi possível, depois de um ano de estabilidade clínico-radiológica, retirar gradualmente toda a medicação anti-inflamatória e de suporte. Actualmente, a criança está assintomática e apresenta estatura e peso adequados à idade. É desejável que os diferentes centros de referência em DPI congreguem esforços, no sentido de realizarem ensaios clínicos controlados que permitam escolher, com segurança, esquemas de tratamento eficazes.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr^a Mary Sheppard, do *Royal Brompton Hospital*, em Londres e à Professora Frédérique

Capron, do *Hôpital de la Pitié*, em Paris, a prestimosa colaboração no estudo deste caso.

Bibliografia

1. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
2. Crystal RG, Bitteman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts). *N Engl J Med* 1984; 310: 150-66.
3. Crystal RG, Bitteman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (second of two parts). *N Engl J Med* 1984; 310: 244-53.
4. Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy: a unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (4): 439-47.
5. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1336-41.
6. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82-85.
7. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, de Blic J, Dinwiddie R, Zach M. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur Respir J* 2000; 16: 509-13.
8. Fan LL, Lung MLC, Wagener JS. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrates. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 8-13.
9. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-69.
10. Pflieger A, Eber E, Popper H, Zach MS. Chronic interstitial lung disease due to Epstein-Barr infection in two infants. *Eur Resp J* 2000; 15: 803-06.
11. Ankermann T, Claviez A, Wagner H-J, Krams M, Riedel F. Chronic interstitial lung disease with lung fibrosis in a girl: Uncommon sequelae of Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 234-38.
12. Nicholson A G , Kim H , Corrin B , Bush A , du Bois R M , Rosenthal M , Sheppard M N. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology* 1998; 33: 203-11.
13. Avital A, Godfrey S, Maayan C, Diamant Y, Springer C. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 356-60.