

Panbronquiolite difusa em paciente do nordeste brasileiro sem ascendência asiática

Diffuse panbronchiolitis in Brazilian Northeast patient without Asian ascendancy

Glaydson Teixeira Oliveira¹. Ricardo Coelho Reis². Fernanda Capelo Barroso³.

1 Médico Residente em Clínica Médica, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Mestre em Medicina, Clínica Médica, pela Universidade Federal do Ceará (UFC) e Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Mestre em Pneumologia pela Universidade de São Paulo, Médica Pneumologista do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes e Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

A panbronquiolite difusa é uma doença inflamatória, crônica e idiopática dos bronquíolos respiratórios, raramente observada em ocidentais sem ascendência asiática. O achado histopatológico principal é o acúmulo de macrófagos xantomatosos nas paredes dos bronquíolos respiratórios e a apresentação radiológica típica é o padrão de “árvore em brotamento”, difuso. Descreve-se um incomum caso da doença em uma paciente de 21 anos, natural de Quixadá no Ceará, sem ascendência asiática ou histórico de viagem para países endêmicos. Em áreas não endêmicas e em casos com apresentação clínica, radiológica e laboratorial atípicas, o diagnóstico pode se tornar muito desafiador, especialmente tendo em vista a elevada prevalência de doenças das vias aéreas associadas à bronquiolite e bronquiectasias.

Palavras-chave: Tosse. Dispneia. Bronquíolo respiratório. Bronquiolite. Bronquiectasia. Macrófago. Linfócito.

ABSTRACT

Diffuse panbronchiolitis is a chronic, idiopathic and inflammatory disease of the respiratory bronchioles, rarely observed in Westerners without Asian ascendancy. The main histopathological finding is accumulation of xanthomatous macrophages on the walls of the respiratory bronchioles and the typical radiological presentation is a diffuse “tree-in-bud” pattern. We describe an unusual case of the disease in a 21-year old patient from the Quixadá in Ceará without Asian ascendancy or history of traveling in endemic countries. The diagnosis of diffuse panbronchiolitis can be very challenging in non-endemic regions and in cases with atypical clinical presentation and radiological and laboratory findings, especially in view of the high prevalence of diseases of the airways associated with bronchiolitis and bronchiectasis.

Keywords: Cough. Dyspnea. Respiratory bronchiole. Bronchiolitis. Bronchiectasis. Macrophage. Lymphocyte.

Autor correspondente: Glaydson Teixeira Oliveira, Rua Valdemiro Cavalcanti, Nº 259, Bloco A, Apartamento 301, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-370. Telefone: +55 85 3281-9611/99736-2685. E-mail: glaydsonteixeira@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 18 Nov 2015; Revisado em: 07 Jan 2016; Aceito em: 24 Feb 2016.

INTRODUÇÃO

Em meados de 1960, uma nova condição clinicopatológica caracterizada por tosse crônica com expectoração purulenta, sibilância, rinorreia e dispneia aos esforços foi descrita a partir de investigação de *Homma e Yamanaka*.¹ Em 1969, nomeada de panbronquiolite difusa e definida como doença inflamatória crônica, progressiva e idiopática, localizada predominantemente nos bronquíolos respiratórios distais, que exibem acúmulo de macrófagos xantomatosos nas suas paredes como achado histopatológico principal.

A doença apresenta prevalência de 11 casos para cada 100.000 pessoas em países asiáticos como o Japão, com razão de 1,4 caso nos homens para cada caso nas mulheres.² No Brasil, segundo revisão de literatura foram encontrados 5 casos, dos quais somente em 2 não havia ascendência asiática.³⁻⁴ Na região nordeste e no estado do Ceará este é o primeiro caso relatado, apresentando a particularidade da inexistência de viagem para a Ásia ou de ascendência asiática.

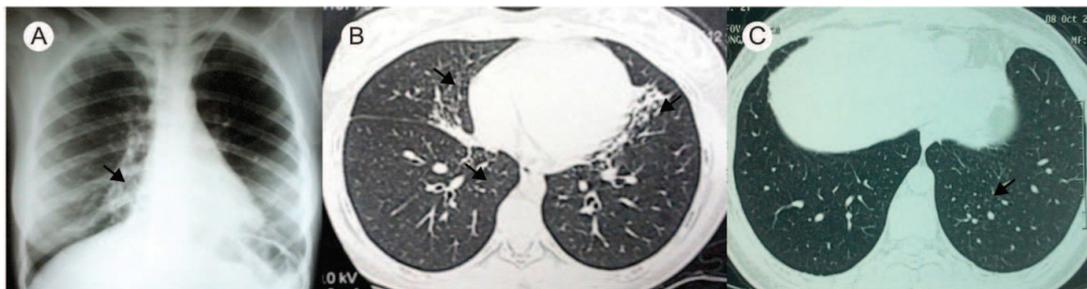
O termo “pan” faz referência à presença de inflamação em todas as camadas do bronquíolo respiratório e “difusa” remete à distribuição das lesões ao longo de ambos os pulmões,⁵ que na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) aparecem caracteristicamente como padrão de “árvore em brotamento”, difuso e bilateral. É importante, porém, estarmos

atentos a casos sem epidemiologia característica e com distinta apresentação radiológica, possivelmente subdiagnosticados na prática clínica diária.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 21 anos, natural de Quixadá, região do sertão central no Ceará, apresentando queixas de dispneia aos médios esforços, “chiado no peito” e tosse com expectoração mucopurulenta desde a infância, além de história de rinorreia hialina, hiporexia e perda ponderal relevante nos últimos dois meses. Não havia histórico de ascendência asiática e sintomatologia semelhante em outros familiares. Negava tabagismo e outras exposições ambientais. O exame físico mostrava sibilos inspiratórios difusos, crepitações e roncospiratórios nos dois terços inferiores dos pulmões, sem outras alterações. A investigação radiológica identificou hiperinsuflação na radiografia de tórax convencional (Figura 1), bronquiectasias predominantemente em lobos médio e língula, com leve micronodularidade centrilobular de baixa densidade proeminente em base pulmonar esquerda na TCAR (Figura 1) e TC de seios da face normal, tendo a broncoscopia evidenciado processo inflamatório difuso, com moderada quantidade de secreção mucopurulenta traqueobrônquica.

Figura 1. (A) Radiografia de tórax em incidência posteroanterior mostrando hiperinsuflação, infiltrado reticular paracardíaco direito (seta) e nódulo de aspecto residual em terço superior esquerdo. (B) TC de tórax de alta resolução demonstrando bronquiectasias em lobo médio e língula e nódulos centrilobulares de baixa densidade esparsos em lobos inferiores (setas). (C) TC de tórax de alta resolução revelando detalhe dos nódulos centrilobulares de baixa densidade mais proeminentes em região basal posterior esquerda (seta).



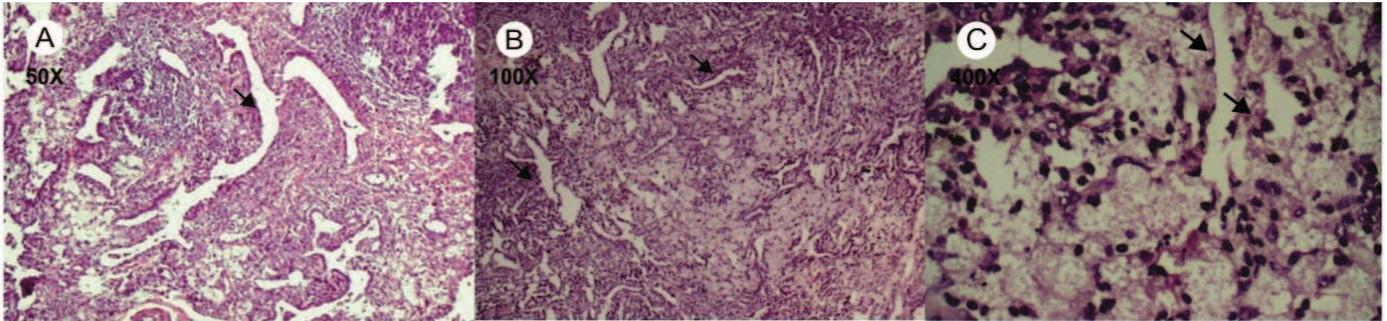
Fonte: Elaborado pelos autores.

A propedêutica diagnóstica laboratorial da etiologia da bronquiectasia, incluindo sorologias para hepatites virais, sífilis, vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) em escarro, cultura para fungos, germes piogênicos e micobactérias do lavado broncoalveolar, dosagem de cloro no suor, imunoglobulinas, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, fator reumatoide e pesquisa de crioglobulinas não identificou causa secundária. A função pulmonar demonstrou distúrbio ventilatório obstrutivo leve com variação significativa após prova broncodilatadora.

Como não houve controle clínico da bronquiectasia, realizou-se ressecção cirúrgica da língula e do lobo médio. O exame macroscópico da lobectomia média mostrou pequenos

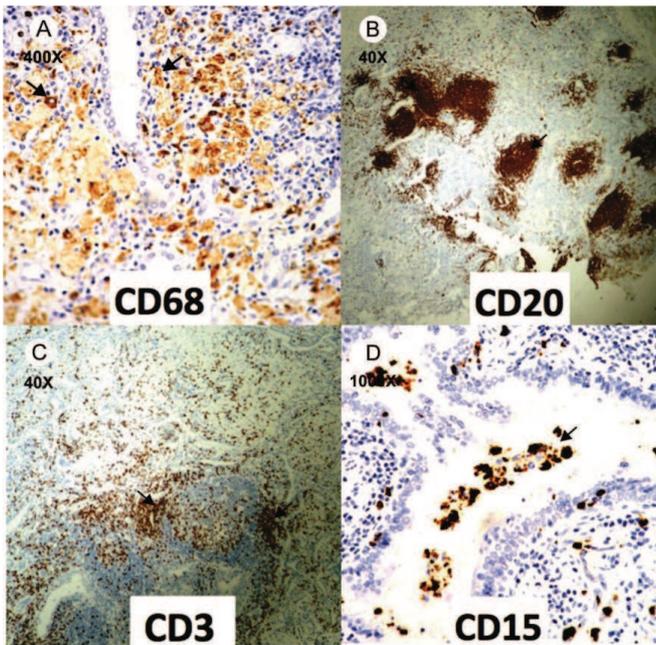
nódulos pardacentos, medindo cerca de 2-3 mm centrados em pequenas vias aéreas, associado à leve dilatação do brônquio. À microscopia, com cortes corados pela hematoxilina e eosina (HE), observou-se infiltrado inflamatório linfomononuclear com agregados linfóides distribuídos ao longo dos brônquios, bronquíolo terminal e respiratório, com extensão para septos alveolares. Os bronquíolos respiratórios apresentavam agregados de macrófagos xantomatosos extensos e o lúmen das vias aéreas evidenciava exsudato fibrinoleucocitário (Figuras 2 e 3). Pesquisas de fungos e de BAAR pelos métodos de Grocott e Wade, resultaram negativas. Não houve identificação de micobactéria, utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostra de tecido em blocos de parafina.

Figura 2. Fotomicrografias de fragmento de lobectomia média. Via aérea distal apresentando alargamento de sua luz e envolvida por agregados linfoides (painel A, seta). Notam-se bronquíolos respiratórios com infiltrado inflamatório linfomononuclear (painel B, setas) e com predomínio de macrófagos xantomatosos em toda a sua extensão (painel C, setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (vários aumentos; vide barra de escalas nos painéis).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 3. Fotomicrografias de fragmento de lobectomia média. Macrófagos teciduais com expressão antigênica em paredes de bronquíolos respiratórios (painel A, setas). Linfócitos T com imunomarcagem difusa, porém com agregados linfoides bem demarcados, adjacentes aos histiócitos (painel B, setas). Linfócitos B com imunomarcagem difusa (painel C, setas). Neutrófilos no lúmen da via aérea (painel D, seta). Estudo imunohistoquímico (vários aumentos; vide barra de escalas nos painéis).



Fonte: Elaborado pelos autores.

O estudo imunohistoquímico com soluções para recuperação de epítopes com PT Link™ DAKO com anticorpos anti-CD3 (clone F7.2.38), anti-CD15 (clone SP19), anti-CD20 (clone L26), anti-CD30 (clone Ber-H2) e anti-CD68 (clone KP1) evidenciou a expressão do CD68 em 90% dos macrófagos localizados nos agregados histiocitários da submucosa do bronquíolo respiratório. A imunomarcagem de linfócitos T pelo CD3 foi leve e difusa, enquanto a do linfócito B pelo CD20 foi forte e predominante nos folículos linfoides e o CD15 representou expressão de neutrófilos no lúmen brônquico (Figura 3). O conjunto de achados histopatológicos

e imunohistoquímicos associado ao quadro clínico foi compatível com panbronquiolite difusa e bronquiectasia secundária.

Após o esclarecimento da etiologia foi iniciada terapêutica específica com azitromicina na dose de 250 mg/dia com manutenção desta medicação até os dias atuais. Após 12 meses de terapia, houve controle clínico da doença caracterizado pela ausência de exacerbações com necessidade de internamentos, desaparecimento da dispneia e normalização das provas de função pulmonar.

DISCUSSÃO

A panbronquiolite difusa é uma síndrome clinicopatológica, inflamatória, crônica e idiopática que acomete o trato respiratório com sinais e sintomas de sinusite e envolvimento bronquiolar difuso. A elevada prevalência em países asiáticos indica que fatores genéticos e ambientais influenciam na sua ocorrência. Dos relatos de casos diagnosticados fora do continente asiático,⁶ cerca de metade dos pacientes apresentavam algum grau de ascendência asiática.⁷⁻⁸ No Brasil, mais recentemente houve a descrição de quatro casos no sudeste do país, sendo um ascendente de africanos, um japonês e dois ascendentes de japoneses.⁴

Fatores genéticos, ambientais e sistêmicos parecem contribuir para a ocorrência da doença,⁹ como haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) específicos, a exemplo do HLA-B54 no Japão e do HLA-11 na Coreia.¹⁰ A interação com fatores ambientais parece desempenhar importante papel patogênico, visto que a doença apresenta menor incidência em pacientes com ascendentes asiáticos que residem fora da Ásia.⁹ No caso descrito, não há histórico de ascendência asiática ou de viagem para países orientais com alta prevalência da doença, sugerindo assim que fatores ambientais distintos dos encontrados nestes países poderiam também desencadear a doença em associação a uma possível susceptibilidade genética. Por motivos técnicos, não foi possível a pesquisa do HLA da paciente.

A participação de linfócitos na ocorrência da doença é evidenciada pela proeminência destas células nos bronquíolos

respiratórios. Os macrolídeos, que são agentes terapêuticos nesta condição, reduzem significativamente o número de linfócitos CD8+ ativados no lavado broncoalveolar e aumentam a relação CD4/CD8.¹¹

Nos países com alta prevalência desta condição, biópsia pulmonar é desnecessária para o diagnóstico, visto que é realizado de acordo com os seguintes critérios clínicos (tosse persistente com expectoração, dispneia aos esforços, histórico ou sintomas atuais de sinusite crônica e crepitações), radiológicos (opacidades nodulares à radiografia de tórax ou micronódulos centrilobulares ramificados difusos à TCAR) e laboratoriais (VEF₁/CVF inferior a 70%, PaO₂ inferior a 80 mmHg e títulos de crioaglutininas frias superiores a 64), sendo obrigatório pelo menos um critério dentre os três primeiros e dois dentre os demais.¹² No entanto, em regiões não endêmicas para a doença, a exemplo do Brasil, o diagnóstico deve incluir obrigatoriamente amostra histopatológica para estudo.

Nos testes de função pulmonar, distúrbio obstrutivo é achado comum, embora seja também observado padrão restritivo ou misto.⁷ A radiografia de tórax pode demonstrar volumes pulmonares normais, hiperaeração, nódulos difusos mal definidos e aumento da trama broncovascular com padrão reticular das vias aéreas, já a TCAR pode evidenciar nódulos centrilobulares com aspecto de “árvore em brotamento” associados à bronquiectasias e bronquiolectasias.¹³⁻¹⁴ No caso em questão, o padrão de “árvore em brotamento” difuso e bilateral normalmente descrito não foi observado, estando mais proeminente apenas na região basal posterior do pulmão esquerdo.

As características patológicas típicas das lesões da panbronquiolite difusa são espessamento das paredes dos bronquíolos respiratórios com infiltração de linfócitos, células plasmáticas e histiócitos com extensão destas alterações inflamatórias para tecidos peribronquiolares.¹

REFERÊNCIAS

1. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S, et al. Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest*. 1983;83(1):63-9.
2. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J*. 2006;28(4):862-71.
3. Martinez JA, Guimarães SM, Ferreira RG, Pereira CA. Diffuse Panbronchiolitis in Latin America. *Am J Med Sci*. 2000;319(3):183-5.
4. Souza R, Kairalla RA, Santos UP, Takagaki TY, Capelozzi VL, Carvalho CR. Diffuse panbronchiolitis: an underdiagnosed disease? Study of 4 cases in Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002;57(4):167-74.
5. Poletti V, Chilosi M, Casoni G, Colby TV. Diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21(2):94-104.
6. McGrath EE, McLaughlin AM, Fitzgerald MX. Diffuse panbronchiolitis: East meets West. *Eur Respir J*. 2007;29(4):817-8.
7. Fitzgerald JE, King TE Jr, Lynch DA, Tuder RM, Schwarz MI. Diffuse panbronchiolitis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):497-503.
8. Brugiere O, Milleron B, Antoine M, Carette MF, Philippe C, Mayaud C. Diffuse panbronchiolitis in an Asian immigrant. *Thorax*. 1996;51(10):1065-7.
9. King TE Jr. Diffuse panbronchiolitis [Internet]. (Filadélfia, PA): UpToDate; 2014. [2016 Mar; acesso 2014 Out 17]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diffuse-panbronchiolitis>
10. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzaki H, Takaku F. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(6):1459-62.
11. Mukae H, Kadota J, Kohno S, Kusano S, Morikawa T, Matsukura S, et al. Increase in activated CD8+ cells in bronchoalveolar lavage fluid in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):613-8.

O acúmulo de neutrófilos no interior da via aérea sugere apenas resposta à colonização bacteriana. No estudo imunohistoquímico deste caso, a presença de macrófagos xantomatosos nas paredes dos bronquíolos respiratórios foi evidenciada por anticorpos monoclonais anti-CD68, folículos peribronquiolares hiperplásicos foram demonstrados por imunomarcagem com anticorpos monoclonais anti-CD20, linfócitos T maduros foram imunomarcados com anti-CD3 e neutrófilos no lúmen dos bronquíolos respiratórios imunomarcados com anti-CD15.

A introdução de macrolídeos no tratamento da doença provocou uma mudança importante no prognóstico, decorrente principalmente de efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos.¹² A duração ótima da terapia ainda é desconhecida, no entanto a maioria dos pacientes é tratada por um período mínimo de seis meses,² sendo que a terapêutica deve ser continuada até a melhora dos sintomas, dos achados radiológicos e das medidas de função pulmonar.⁹

Em virtude do extenso envolvimento das vias aéreas, outras condições associadas ao complexo bronquiolite/bronquiectasias devem ser excluídas, como a micobacteriose atípica, as vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), principalmente a granulomatose com poliangiíte e a granulomatose eosinofílica com poliangiíte, as imunodeficiências e colagenoses, como a artrite reumatoide com bronquiolite obliterante que pode ter apresentação radiológica semelhante à da panbronquiolite difusa.

Assim, a descrição deste caso em uma paciente do nordeste brasileiro sem ascendência asiática e com quadro radiológico atípico deve chamar a atenção para inclusão da doença no diagnóstico diferencial das condições que cursam com envolvimento extenso das vias aéreas e que se manifestam com bronquiectasias associadas ou não à bronquiolite, principalmente pela possibilidade de controle com terapia específica.

12. Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med. 2012;33(2):297-305.

13. Akira M, Higashihara T, Sakatani M, Hara H. Diffuse panbronchiolitis: follow-up CT examination. Radiology. 1993;189(2):559-62.

14. Ichikawa Y, Hotta M, Sumita S, Fujimoto K, Oizumi K. Reversible airway lesions in diffuse panbronchiolitis. Detection by high-resolution computed tomography. Chest. 1995;107(1):120-5.

Como citar:

Oliveira GT, Reis RC, Barroso FC. Panbronquiolite difusa em paciente do nordeste brasileiro sem ascendência asiática. Rev Med UFC. 2016 jan-jun;56(1):55-59.