

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS – ABOUT A CLINICAL CASE

Autores:

Mariana Costa Pereira¹, Marta Fontes Ferreira¹, Olga Couto Cardoso¹

RESUMO

Introdução: A pneumonite de hipersensibilidade (PH), classificada como doença pulmonar intersticial, é caracterizada por uma reação imunológica complexa do parênquima pulmonar em resposta à inalação repetida de partículas orgânicas. Pode ser classificada como aguda, subaguda ou crônica. A PH relacionada com aves, sobretudo pombos e periquitos, é a forma mais frequente da doença e é descrita, maioritariamente, em homens de meia-idade. O tratamento consiste na evicção do antigénio causador da doença, podendo ser necessária terapêutica anti-inflamatória e/ou imunossupressora.

Descrição do caso: Homem de 57 anos, transportador de carnes, iniciou há alguns meses um quadro de dispneia para médios esforços e tosse seca associada a perda de peso de 2-3 kg. Ao exame objetivo, apresentava crepitações bibasais e baqueteamento digital, sem outras alterações de relevo. Foi solicitada uma radiografia (Rx) do tórax e, posteriormente, uma tomografia computadorizada (TC) do tórax que levantaram a suspeita de doença intersticial pulmonar. Foi realizada visita domiciliária para aferir possíveis exposições de risco do utente, na qual foi possível perceber que o mesmo era cuidador de um corvo há cerca de 20 anos. Foi referenciado para consulta de Pneumologia, estabelecendo-se o diagnóstico de PH crônica fibrosante. O doente iniciou terapêutica imunossupressora, mas, devido à progressão rápida da doença, foi referenciado para transplante pulmonar, acabando por falecer enquanto aguardava pelo mesmo.

Comentário: Este caso clínico permitiu chamar a atenção para a rápida evolução da patologia neste utente, destacando a importância de uma rápida referenciação para os cuidados de saúde secundários. De salientar, também, a visita domiciliária realizada pelo médico de família (MF) que se revelou fulcral em todo o processo diagnóstico. Esta permitiu pesquisar a presença de animais no domicílio que, neste caso, resultou na identificação da etiologia da doença.

Palavras-chave: pneumonite de hipersensibilidade; médico de família; visita domiciliária.

ABSTRACT

Introduction: Hypersensitivity pneumonitis (HP), classified as an interstitial lung disease, is characterized by a complex immune reaction of the lung parenchyma in response to repeated inhalation of organic particles. It can be classified as acute, subacute or chronic. Bird-related HP, especially pigeons and parakeets, is the most common form of the disease and is mostly described in middle-aged men. Treatment consists of avoidance of the antigen that causes the disease, and anti-inflammatory and/or immunosuppressive therapy may be required.

Case description: A 57-year-old man, a meat carrier, presented with dyspnea on moderate effort and a dry cough with a few months of evolution associated with weight loss of 2-3 kg. On physical examination, he presented bibasal crepitations and digital clubbing, with no other significant changes. A chest X-ray and later a computed tomography scan (CT) of the chest were requested, which raised the suspicion of interstitial lung disease. A home visit was conducted to assess possible risk exposures of the user, in which it was possible to realize that he had been a caretaker of a crow for about 20 years. The patient was referred to the pulmonology department and a diagnosis of chronic fibrosing HP was established. The patient was started on immunosuppressive therapy, but due to the rapid progression of the disease he was referred for lung transplantation and died while awaiting it.

Comment: This clinical case drew attention to the rapid progression of the pathology in this patient, highlighting the importance of a rapid referral to secondary health care. It should also be noted that the home visit made by the family physician was crucial to the whole diagnostic process. This allowed us to investigate the presence of animals in the home, which in this case resulted in the identification of the disease's etiology.

Keywords: hypersensitivity pneumonitis; family physician; home visit.

1. Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar na USF Ribeirão, ACeS Ave-Famalicão

INTRODUÇÃO

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é um síndrome complexo causado pela exposição a uma vasta variedade de partículas orgânicas de pequenas dimensões, capazes de atingir os alvéolos (<5 µm). Em indivíduos suscetíveis, estes antigénios provocam uma resposta imunitária exagerada das pequenas vias aéreas e do parênquima pulmonar.¹⁻⁷ Foram descritos mais de 300 antigénios como potenciais causadores de PH. Estes podem ser classificados em bactérias, fungos, proteínas animais, proteínas vegetais, produtos químicos de baixo peso molecular e metais. A exposição aos mesmos geralmente ocorre em profissões ou *hobbies* específicos, mas também pode ocorrer em ambientes domésticos.^{1,3,5} Os antigénios mais frequentemente implicados na doença são espécies de actinomicetos termofílicos, fungos e proteínas de aves. Os actinomicetos termofílicos (*Saccharopolyspora retivirgula*) e os fungos (espécies de *Aspergillus* e *Penicillium*) são causadores de PH em variadas profissões, nomeadamente na agricultura. Para além disso, proteínas de alto e baixo peso molecular do soro, fezes e penas de aves podem causar o “pulmão do criador de pássaros”.^{3,4} Um exemplo de produto químico causador de PH são os isocianatos que são usados para a produção em larga escala de polímeros de poliuretano, amplamente utilizados no fabrico de espumas de poliuretano, tintas e plásticos.³

Somente uma pequena proporção de pessoas expostas a esses antigénios desenvolve a doença, pelo que será necessária uma interação complexa entre fatores genéticos do hospedeiro e agentes ambientais.¹⁻⁸ Epidemiologicamente, a PH é mais frequente em homens de meia-idade. Registos efetuados na Europa demonstram que esta doença representa cerca de 1,5% a 12% de todas as doenças pulmonares intersticiais. Globalmente, a PH relacionada com aves é a forma mais frequente, tendo sido mais comumente descrita em criadores de pombos e periquitos, apesar de também poder ocorrer com outras aves.^{4,5}

Pode classificar-se em aguda, subaguda e crónica com base no tempo de evolução da doença e na forma de apresentação. A forma aguda surge 4 a 8 horas após contacto com o antigénio, sendo que uma exposição prolongada no tempo (meses ou anos) resultará em formas de doença subagudas ou crónicas. No entanto, recentemente foi proposta a classificação de PH aguda ou inflamatória e PH crónica ou fibrosante, com base nas características clínicas, radiológicas e patológicas.^{1,3-5}

A tosse é um sintoma predominante devido às alterações de natureza inflamatória que ocorrem nas vias aéreas. Também são descritos sintomas como dispneia, mal-estar e perda de peso. Sendo assim, é muito importante a realização de uma história clínica completa, que inclua os *hobbies* e a profissão do doente, de forma a poder identificar exposições ambientais específicas no ambiente deste, que possam ser causadoras da doença. O exame físico é normal, no entanto na auscultação pulmonar poderão existir crepitações inspiratórias que refletem a inflamação existente nas pequenas vias aéreas. Na PH crónica, as crepitações poderão ser mais proeminentes e poderá ser observado baqueteamento digital.^{1,3-5}

A avaliação funcional respiratória é de grande importância para estudo da função pulmonar, demonstrando, na maioria das vezes, diminuição dos volumes pulmonares, traduzindo um padrão funcional restritivo. Também se observa uma redução moderada a grave da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) torácica, um achado clássico são as opacidades em vidro despolido, no entanto, com a progressão da doença, poderá ser observado um aumento da reticulação (indicativo de fibrose) e bronquiectasias de tração. O lavado broncoalveolar (LBA) é outro método que habitualmente fornece pistas acerca do diagnóstico. Na PH existe um aumento mais acentuado de linfócitos no LBA, geralmente, com uma predominância relativa de linfócitos T CD8, sendo que a relação CD4/CD8 se apresenta diminuída. Por outro lado, na PH crónica, em pacientes expostos a antigénios de aves, a razão CD4/CD8 é frequentemente aumentada. A contagem de linfócitos é geralmente superior a 50% do total de células, mas poderá ser inferior nas formas crónicas fibrosantes. Também poderá ser útil na marcha diagnóstica a pesquisa de precipitinas séricas para um antigénio em questão.^{1,3-5,8} A presença de anticorpos imunoglobulinas (Ig) G específicos (precipitinas séricas) para um antigénio demonstra que existe sensibilização, mas não necessariamente doença. Uma grande percentagem de indivíduos saudáveis expostos a certos antigénios produzem anticorpos específicos contra estes. Por outro lado, entre 10% e 15% dos pacientes com PH não desenvolvem precipitinas séricas, portanto um achado negativo não exclui a presença de doença. Apesar dessas limitações, a pesquisa de precipitinas é um teste laboratorial adicional útil na avaliação diagnóstica, em particular para sugerir uma exposição potencial não reconhecida.^{1,4,8}

O diagnóstico precoce e a evicção à exposição ao

antigénio são os pontos chave no tratamento e prognóstico da PH.^{1,3-6} Não há um tratamento farmacológico totalmente eficaz para a PH crónica e, portanto, apenas o transplante pulmonar poderá melhorar a taxa de sobrevivência destes pacientes com formas mais graves e refratárias a outras medidas terapêuticas.⁽⁷⁾ Embora os mecanismos inflamatórios e fibróticos subjacentes a esta doença sejam complexos, os linfócitos B e T desempenham um papel fulcral, pelo que está indicado o uso de terapêutica anti-inflamatória ou imunossupressora, como os corticosteroides sistêmicos.^{1,3-5,8} Em pacientes com PH crónica poderá existir indicação para o uso de azatioprina e micofenolato-mofetil, como agentes poupadores de corticosteroides, mas também em casos resistentes, uma vez que estes demonstraram melhoria na função pulmonar em doentes com sintomas persistentes, além da corticoterapia.⁹ O rituximab e a leflunomida também foram relatados em alguns estudos como terapêutica benéfica nestes pacientes.² Nos casos de PH crónica com fibrose progressiva poderá haver indicação para a realização de anti-fibróticos.⁸

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente do sexo masculino, 57 anos, casado, com dois filhos, transportador de carnes. Como antecedentes pessoais apresentava hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2 controlados, estenose aórtica severa, tendo sido realizada substituição valvular mecânica em 2009. Era ex-fumador de 10 unidades maço ano (UMA) e consumia 20 g de álcool por semana. Como medicação habitual fazia varfarina segundo esquema, perindopril 5 mg, amlodipina 5 mg (uma vez por dia) e metformina 500 mg (duas vezes por dia). Não apresentava antecedentes familiares de relevo. Da avaliação familiar realizada pelo médico de família (MF) resultou que o utente pertencia a uma família nuclear, apresentando-se no estágio VII do ciclo de *Duvall*, classe III da *classificação social de Graffar* e *APGAR* familiar de *Smilkstein* de nove.

Em 2019, numa consulta programada de vigilância da diabetes com o MF, o doente referiu dispneia para médios esforços com agravamento progressivo, tendo sido classificada na escala *modified Medical Research Council* (mMRC) com um valor de dois. Da história clínica realizada foi possível obter que apresentava tosse seca com três meses de evolução, acompanhada de perda de peso estimada em 2 - 3 kg, relativamente à consulta anterior realizada seis meses antes, apesar da ausência de anorexia. O utente negava outra sintomatologia cardiorrespiratória ou cutânea, febre, astenia, mialgias, existência

de infeções respiratórias nos meses anteriores ou qualquer outro acontecimento adverso. Ao exame objetivo apresentava bom estado geral, obesidade (com índice de massa corporal de 30.5 kg/m²) e tensão arterial controlada. Encontrava-se eupneico em ar ambiente, sem sinais de dificuldade respiratória, auscultação cardíaca sem alterações, frequência cardíaca de 91 bpm; no entanto, na auscultação pulmonar eram audíveis discretas crepitações bibasais, com saturação periférica de oxigénio (SpO₂) de 95%. O utente não apresentava alterações cutâneas nem edemas periféricos, porém foi possível objetivar hipocratismo digital, que foi descrito pelo utente como sendo já habitual. Tendo em conta estes achados foi solicitado eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtorácico e radiografia (Rx) do tórax. O ECG e o ecocardiograma não apresentavam alterações que justificassem o quadro clínico. Contudo, o Rx tornou-se revelador, pois mostrou diminuição do volume pulmonar à esquerda e padrão reticular nas metades inferiores, mais à direita, como demonstra a figura 1.



Figura 1. Radiografia de tórax com padrão reticular nas metades inferiores.

O passo seguinte foi a realização de tomografia computadorizada (TC) torácica que confirmou os achados, apresentando reticulação periférica bilateral com distribuição assimétrica (mais exuberante à direita), associada a discretas bronquiectasias de tração, sendo estas alterações sugestivas de patologia intersticial pulmonar, e adenomegalias hilares direitas. Foi solicitado estudo analítico com hemograma, bioquímica, perfil tiroideu, alfa-1 antitripsina, velocidade de sedimentação, Ig A, G e M, complemento e estudo autoimune completo, não tendo apresentado alterações. O *Phadiotop*[®] inalatório também se revelou negativo. Quando questionado sobre os seus hábitos e

possíveis exposições, além de ser ex-fumador de 10 UMA, não evidenciou exposições de risco no ambiente de trabalho ou em casa. O utente referiu que tinha um cão doméstico com todas as vacinas e cuidados veterinários, negando a existência de outros animais no domicílio. O MF realizou visita domiciliária para avaliar as condições de habitação, tendo averiguado que a casa apresentava boas condições de habitabilidade, com paredes e telhado com isolamento, sem sinais de humidade ou infiltrações. No entanto, durante esta visita, foi possível observar que o utente possuía, para além do cão, um corvo. Após questionado, mencionou que era o seu cuidador já há 20 anos e que se havia esquecido de mencionar. Foi pedido ao utente que não mantivesse contacto com o corvo, tendo este sido adotado por outra família.

Com toda esta informação e achados, o utente foi referenciado para consulta de Pneumologia, para continuação do estudo.

No ano de 2020, o utente teve a primeira consulta de Pneumologia, na qual foram pedidos diversos meios complementares de diagnóstico: gasimetria em ar ambiente que revelou hipóxia em repouso, provas de função respiratória que identificaram padrão restritivo moderado com diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e da capacidade vital forçada (CVF) com a relação VEF1/CVF normal e, ainda, diminuição grave da DLCO. A prova de marcha de 6 minutos confirmou a existência de dessaturação durante a marcha (SpO2 inicial de 95%; SpO2 final 84%) e a TCAR evidenciou um aumento do calibre do tronco da artéria pulmonar, sugestivo de hipertensão pulmonar. Confirmou, também, os achados já evidenciados na TC de tórax, com a presença de reticulação periférica, sendo já evidente algumas áreas de fibrose com padrão em favo de mel (sobretudo à direita) e várias bronquiectasias de tração, tendo sido observadas também várias áreas de opacificação em vidro despolido, como se observa na figura 2.

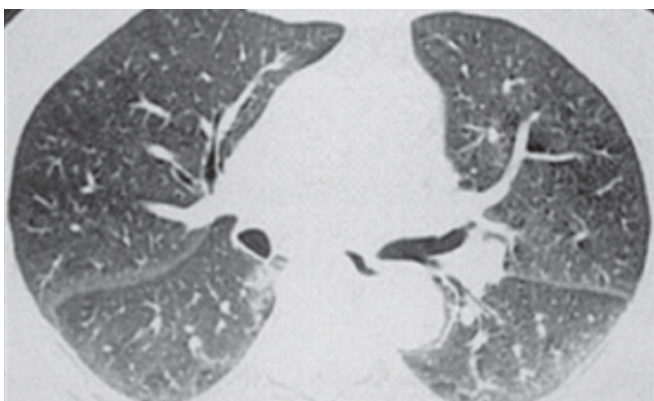


Figura 2. Tomografia computadorizada de alta resolução tórax evidenciando reticulação periférica, bronquiectasias de tração e áreas de opacificação em vidro despolido.

Por fim, realizou um LBA que demonstrou a ausência de células malignas e revelou um predomínio linfocitário com uma relação CD4/CD8 aumentada. O doseamento de precipitinas séricas referentes a periquito e a papagaio resultaram negativas. Foi aconselhado ao utente a realização das vacinas da gripe e anti-pneumocócica. Este manteve consultas regulares com o seu MF e com o pneumologista durante todo o restante ano de 2020.

Durante o ano de 2021, o utente referiu um agravamento progressivo das suas queixas iniciais: a dispneia apresentou-se cada vez mais intensa e para esforços cada vez menores e a tosse tornou-se mais frequente, com maior intensidade e com produção de expectoração mucosa de moderada quantidade. Numa das consultas de Pneumologia o utente mostrou-se polipneico com SpO2 de 88% após uma marcha de curta distância. Desde então, iniciou oxigénio domiciliário 3 L/min e reabilitação respiratória. Este caso foi discutido na reunião multidisciplinar de doenças difusas do pulmão e, tendo em conta a história de exposição ao corvo durante 20 anos e a idade jovem do utente, assumiu-se como diagnóstico mais provável o de PH crónica, já num estadio avançado/fibrótico. O doente iniciou imunossupressão com corticoterapia sistémica e ciclos de ciclofosfamida, com o objetivo de obter uma rápida supressão do componente inflamatório, completando seis ciclos de ciclofosfamida com razoável tolerância e com benefício clínico descrito pelo doente (melhoria da dispneia durante o tratamento). No entanto, na reavaliação funcional e radiológica realizada após seis meses de tratamento constatou-se progressão da doença com uma queda significativa na CVF, apresentando, nesse momento, um padrão restritivo grave com diminuição grave da DLCO. Imagiologicamente, na TCAR, para além do anteriormente descrito, apresentava áreas de opacificação em vidro despolido mais extensas. Sendo assim, optou-se por alterar a imunossupressão do doente para micofenolato-mofetil e foi proposto realização de anti-fibrótico. O doente foi inscrito para transplante pulmonar, tendo em conta a progressão rápida da doença, acabando por falecer enquanto aguardava pelo mesmo.

Nas consultas com o seu MF, que se realizavam com regularidade para seguimento clínico do utente, foi prioritário avaliar o grau de adaptação do utente à doença e foi possível constatar que o doente não se estava a conseguir aceitar esta realidade. O MF procurou compreender o contexto em que o utente se inseria, a sua relação familiar e qual o seu suporte emocional face à doença, de modo a apoiar no processo de luto

associado ao diagnóstico e à aceitação do mesmo. Através das escalas de avaliação familiar, verificou-se que o utente detinha um grande suporte familiar e todas as condições necessárias para prosseguir com os tratamentos necessários para a doença. Foi reforçada a importância do cumprimento do oxigénio domiciliário e de todos os restantes tratamentos, tendo sido prestados ao utente e à família apoio e suporte pelo seu MF e pelo psicólogo do agrupamento de centros de saúde.

COMENTÁRIO

O presente caso clínico permite alertar para dois pontos fundamentais: a evolução rápida da PH neste utente e a importância da visita domiciliária efetuada pelo MF.

A PH, neste utente, foi diagnosticada num estado já crónico, pelo que a doença evoluiu de forma rápida tendo um desfecho fatal, mesmo após a interrupção da exposição. O diagnóstico da PH nem sempre é fácil pela sua evolução gradual e sintomatologia inespecífica e, por vezes, insidiosa. A gestão clínica com a adaptação do utente e da família à mesma, também se revela um desafio. Apesar do desfecho do caso, a rápida referenciação para consulta de Pneumologia foi de extrema importância.

De salientar a relevância da visita domiciliária realizada pelo MF, que permitiu decifrar a origem de todo o problema. Foi graças a esta visita que foi detetada a existência de um corvo que inicialmente não foi referido pelo utente. Foi possível pesquisar as condições em que este vivia, de forma a excluir outras possíveis fontes causadoras da doença.

Apesar do seu excelente estado funcional e otimismo, o utente teve dificuldade em aceitar a terapêutica com oxigénio por se sentir intimidado e envergonhado socialmente. O MF desempenhou um papel fundamental, quer no processo diagnóstico, quer no desenrolar da doença, acompanhando proximamente o utente em consultas regulares, garantindo acompanhamento psicológico deste e da sua família. Foram aplicadas as escalas de avaliação familiar, que se mostraram ferramentas extremamente úteis no auxílio e gestão das dificuldades do utente perante a doença.

A intervenção do MF incidiu tanto no utente, como em toda a sua família, tornando este núcleo familiar coeso e com bastante *insight* para esta doença.

pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med.* 2020; 172: 106146.

3- Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;86(4):314-24.

4- Selman M, Lacasse Y, Pardo A, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis caused by fungi. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(3):229-36.

5- Chandra D, Cherian SV. Hypersensitivity Pneumonitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

6- Soumagne T, Dalphin JC. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev Respir Med;* 2018; 12(6):493-507.

7- Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015;147(6):1558-65.

8- Agache IO, Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):5.

9- Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2017;151(3):619-25.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Mariana Neves da Costa Pereira
mncpereira@arsnorte.min-saude.pt

RECEBIDO: 10 de março de 2022 | ACEITE: 8 de setembro de 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clinics in Chest Medicine.* 2012;33(1):151-63.

2- Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity

