

# Abordagem ao Síndrome Pulmão-Rim

— S. Ventura\*, D. Aguiar\*, R. Silva\*, C. Ferreira\*\*, J. Queiró\*, P. Cotovio\*\*\*,  
D. Silva\*\*\*\*, S. Beirão\*\*\*\*\*, P. Coutinho\*\*\*\*\*, A. Figueiredo\*\*\*\* —

## Resumo

O Síndrome Pulmão-Rim caracteriza-se pela combinação de lesão renal aguda e hemorragia alveolar e é típico do síndrome anti-membrana basal glomerular de Goodpasture (anti-MBG), podendo surgir, no entanto, numa grande variedade de patologias. Este artigo pretende esquematizar a abordagem ao doente com síndrome pulmão-rim e apresentar um caso clínico.

## Abstract

*The Lung-Kidney syndrome, characterized by a combination of acute renal damage and alveolar hemorrhage, is typical of Goodpasture's anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) syndrome but can appear in a wide variety of diseases. This article presents a clinical case of lung-kidney syndrome and outlines the approach to the patients with this pathology.*

## INTRODUÇÃO

A combinação de apresentação clínica de lesão renal aguda com hemorragia alveolar é característica de síndrome anti-membrana basal glomerular de Goodpasture (anti-MBG). No entanto, a coexistência de hemorragia alveolar e insuficiência renal aguda não é patognomónica de síndrome anti-MBG e pode surgir numa grande variedade de patologias como evento inaugural. Este artigo pretende apresentar um caso clínico de síndrome pulmão-rim e fazer uma breve revisão da abordagem ao doente nestes casos pouco frequentes, mas em que uma abordagem inicial sistematizada é fulcral no prognóstico do doente.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 65 anos de idade, enviado do Centro de Saúde ao Serviço de Urgência dos CHUC por febre com cerca de 2 semanas de evolução associada a queixas de tosse produtiva, dispneia e diminuição do débito urinário. À admissão encontrava-se consciente, confuso, agitado, polipneico com tiragem intercostal e lesões purpúricas nas plantas de ambos pés (Figura 1). À auscultação pulmonar

roncos e ferveores dispersos bilateralmente e aumento do tempo expiratório, auscultação cardíaca arritmica sem sopros. De realçar nos sinais vitais a presença de hipertensão (228/111mmHg), frequência cardíaca de 120bpm, saturações periféricas de 89%. Analiticamente apresentava acidose metabólica, hipoxémia grave, insuficiência renal, hipercalemiemia e anemia microcítica grave (Hb 6,9mg/dl). Foi algaliado para monitorização de diurese e manteve anúria (Quadro I). Radiografia de Tórax evidenciava opacidades algodonosas apico-caudal a direita e do lobo superior esquerdo (Figura 2). Foram colhidas hemoculturas, urocultura, anti-génios urinários de *legionella* e pneumococo. Iniciou antibioterapia empírica com ceftriaxone e azitromicina. Por agravamento de insuficiência respiratória e deterioração do estado de consciência foi entubado e ventilado. Fez transfusão de 2 Unidades de concentrado de eritrócitos e fez hemodiafiltração contínua por manutenção de anúria. Realizada broncofibroscopia que revelou presença de secreções francamente hemáticas em quantidade moderada em toda a árvore brônquica bilateralmente, com predomínio a direita. Realizado mini-lavado com recolha de 15 cc de material francamente hemático. Enviado LBA para pesquisa de

hemossiderina nos macrófagos que foi francamente positiva e aspirado brônquico para microbiologia. Pedido estudo imunológico: ANA, ENA, ANCA, anticorpos anti-MBG cujos resultados nesse mesmo dia se revelaram c-ANCA positivo, proteinase 3 pr3 com restante estudo negativo. Iniciou após resultados corticoterapia



FIGURA 1 - Lesões purpúricas (plantas dos pés).

(1000mg de metilprednisolona id durante 3 dias seguido de prednisolona 1mg/kg/dia), ciclofosfamida endovenosa 1000mg, plasmáfese e cotrimoxazol. O doente teve boa evolução clínica com desmame ventilatório progressivo, sendo extubado ao 9º dia de internamento com boas trocas gasosas e sem recidiva de hemorragia. Manteve sempre anúria e ne-

\* Interna Complementar de Medicina Interna, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

\*\* Interna Complementar de Pneumologia, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

\*\*\* Assistente Hospitalar de Nefrologia, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

\*\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Cuidados Intensivos, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

## QUADRO I - Exames analíticos no Serviço de Urgência.

Gasometria Arterial (FIO <sub>2</sub> 21%): pH=7.27, pO <sub>2</sub> =57mmHg, pCO <sub>2</sub> =28mmHg, HCO <sub>3</sub> =12.9mmol/l, K=7.7mmol/l, Na=116mmol/l, satO <sub>2</sub> =89%, glic 108mg/dl, lactatos=1.2mmol/l, Hb=6.9 g/dl
Hemograma – Hb 7.2mg/dl; Htc 21.1%; VGM 77.4 fl; CHCM 33.9 g/dl; RDW 20 – Leucócitos: 13.700 X 10 <sup>9</sup> /L (88,3% N; 8,1% L) – Plaquetas: 368 X 10 <sup>9</sup> /L
Estudo da Coagulação: TP 17.9 seg (14); APTT 31.8 seg (28); INR 1.34
Bioquímica: – Ureia 47mmol/L; creat 1142µmol/L; Na 119mmol/L; K 7.9 mmol/L, – Prot T 69 g/dl; Alb 28 g/dl; FA 181 U/L; GGT 105 U/L ; TGO 60 U/L ; TGP 42 U/L ; LDH 371 U/L; PCR 25.5 mg/dl



FIGURA 2 - Opacidades algodoadas apico-caudal à dta e do lobo sup. esquerdo.

cessidade de diálise inicialmente por técnica contínua e posteriormente intermitente, tendo alta do Serviço de Cuidados Intensivos para a Enfermaria do Serviço de Nefrologia. Neste serviço cumpriu em regime de internamento segundo e terceiro pulso de ciclofosfamida, redução de corticóide e programa regular de hemodiálise, 3 períodos semanais. Teve alta com seguimento na consulta de Nefrologia, programa de diálise, agendamento de próximos ciclos de ciclofosfamida e reabilitação física (Figura 3).

## DISCUSSÃO

A abordagem de doentes que apresentam hemorragia alveolar e lesão renal aguda deve consistir numa história clínica detalhada, exame físico e testes imunológicos. Doentes com síndrome pulmão-rim inaugural com insuficiência respiratória e renal grave não são muito frequentes. É no entanto imperativo iniciar rapidamente tratamento dirigido, além do tratamento de suporte (diálise e ventilação inva-

siva) para melhorar o prognóstico do doente. Quando os exames complementares de diagnóstico revelam lesão renal aguda, insuficiência respiratória grave, anemia e existe um elevado grau de suspeição clínica devem ser realizados os testes imunológicos que devem incluir anti-MBG (Síndrome de Goodpasture), ANCA (frequentemente associado a granulomatose com poliangeíte), ANA (suspeita de Lúpus Eritematoso Sistémico - LES) e anticorpos anti-estreptocócico ou hemoculturas na suspeita de choque séptico.

Esta síndrome pode ser causada por várias patologias, sendo a mais frequente, dada a prevalência de doenças infecciosas, o choque séptico de várias causas sendo a Pneumonia por *Legionella* ou Glomerulonefrite pós-estreptocócica as mais frequentemente associadas.

Para o diagnóstico de Glomerulonefrite pós-estreptocócica deve ser realizada a pesquisa de anticorpo contra o antigénio do estreptococos e hemoculturas. Na suspeita de *Legionella* deverá ser realizada a pesquisa de antigénio da *Legionella* na urina, serologia, hemoculturas e culturas de expectoração.

A exposição a algumas substâncias como a amiodarona, nitrofurantóina, propiltiouracilo ou cocaína pode despoletar síndromes semelhantes a este, sendo de grande importância uma detalhada história clínica pesquisando estas hipóteses.

Após as patologias infecciosas, as causas mais frequentes são as vasculites sistémicas de pequenos vasos associadas a auto-anticorpos contra os lisossomas dos neutrófilos (ANCA), o Síndrome de Goodpasture e o LES (Quadro II). As vasculites implicadas são doenças auto-imunes raras que incluem a Poliangeíte microscópica (PAM), a Granulomatose com Poliangeíte

(GP, actual designação da granulomatose de Wegener), Síndrome de Churg-Strauss (SCS), crioglobulinémia entre outras. A PAM, GP e SCS são categorizadas em vasculites associadas a ANCA positivos, pela elevada prevalência de positividade para estes anticorpos. No entanto diferem clinicamente, na especificidade ANCA e nos mecanismos patogénicos.

A PAM é uma vasculite de pequenos vasos, afecta predominantemente a raça caucasiana, idade média de 50 anos e incidência anual de 3-24 por milhão de habitantes. Caracteriza-se por manifestações sistémicas prévias ao diagnóstico como mialgias e artralguas, glomerulonefrite rapidamente progressiva, envolvimento pulmonar com hemorragia alveolar e em 2/3 dos doentes com mononeurite multiplex. Cerca de 66% dos doentes com PAM são ANCA positivos e destes a maioria são pANCA anti MPO embora também possa ser detectado anti-PR3. A especificidade de anti-MPO ANCA para PAM não é tão elevada como o anti-PR3 ANCA para a Granulomatose com Poliangeíte.

A Granulomatose com Poliangeíte (GP) é caracterizada por lesões granulomatosas necrotizantes do tracto respiratório superior (sinusite, otite crónica, perfuração do septo nasal, envolvimento pulmonar (nódulos parenquimatosos bilaterais, cavitados ou hemorragia alveolar) associada a glomerulonefrite pauci-imune rapidamente progressiva. Lesões dermatológicas estão presentes em 10 – 50% dos doentes sendo mais frequente a púrpura palpável nas pernas e pés. A incidência varia entre 2 a 12 por milhão de habitantes sendo mais frequente nas zonas da Europa do Norte. A GP pode ser classificada de sistémica ou localizada. A GP sistémica tem positividade para c-ANCA e pR3 em 90% dos doentes.

O SCS é caracterizado por envolvimento pulmonar, vasculite sistémica de pequenos vasos, granulomas extra-vasculares e hipereosinofilia. Deve ser suspeitado em indivíduos com história de asma e rinite alérgica. A SCS está associada à positividade para ANCA, sendo a maioria anti-MPO pANCA. No entanto, em apenas 25-40% existe positividade ANCA. Geralmente é precedido por sintomas gerais de febre, perda de peso artralguas, agravamento de crises de asma com necessidade de hospitalização, surgimento de infiltrados pulmonares transitórios, sinu-



FIGURA 3 - Rx tórax após terapêutica.

site ou polipose sinusal, lesões purpúricas e nódulos subcutâneos. O envolvimento renal pode ocorrer mas é menos frequente quando comparado com a GP ou PAM. Ocorre mais frequentemente em doentes ANCA positivos e é geralmente glomerulonefrite focal segmentar. A hemorragia alveolar em doentes com SCS ocorre também, mais frequentemente, em doentes ANCA positivos.

Em qualquer uma das vasculites, sendo uma doença sistêmica, podem ocorrer sintomas constitucionais com envolvimento cutâneo, ocular, digestivo, neurológico e articular.

O Síndrome de Goodpasture é a doença tipicamente associada à síndrome pulmão-rim e o

diagnóstico é confirmada pela presença de anticorpo anti-membrana basal glomerular. Tem dois picos de incidência, população jovem na década dos 20 anos de idade e posteriormente nos 60-70 anos. Frequentemente, é mais agressiva na população jovem.

O LES manifesta-se muito raramente como síndrome pulmão-rim e ocorre geralmente em doentes com diagnóstico prévio.

Na abordagem a este tipo de doentes não podemos esquecer a prevalência de cada uma das patologias tornando mais provável a presença do Síndrome de Goodpasture em relação a vasculites que raramente se apresentam desta forma, como é o caso da Púrpura de Henoch-Schonlein ou da Crioglobulinemia. É importante, no entanto estar atento a alterações que podem ajudar à condução de um diagnóstico mais dirigido para determinada patologia. No Quadro II apresentam-se os vários diagnósticos possíveis, e os sintomas mais frequentemente associados a cada um deles, para mais facilmente dirigir a suspeição clínica.

A biópsia renal é mandatória, no entanto com pouco benefício em contexto agudo. Deve haver estabilização prévia do doente, com a terapêutica de suporte e, posteriormente, documentação histológica.

Na abordagem dos doentes com síndrome pulmão-rim é importante a exclusão de causa in-

fecciosa e farmacológica para iniciar terapêutica dirigida.

A combinação de corticóides e imunossuppressores está indicada em doentes com PAM ou SCS com factores de mau prognóstico (FFS>1) e em todos os doentes com GP. A escolha do imunossupressor na GP pode variar, conforme seja doença localizada ou sistêmica.

O início precoce de tratamento com corticoterapia e plasmaférese é essencial a um bom prognóstico. A corticoterapia recomendada pretende suprimir a actividade inflamatória. Em presença de doença grave estão recomendados pulsos de metilprednisolona, 7mg/kg/dia durante 3 dias, seguidos de prednisolona oral, 1mg/kg/dia, e desmame posterior quando remissão da doença. A ciclofosfamida está indicada quando há envolvimento significativo de órgãos vitais, devendo ser iniciada na dose de 1.5 a 2.0mg/kg/dia, endovenosa. Deve-se iniciar cotrimoxazol em todos os doentes que iniciam tratamento com ciclofosfamida, para profilaxia de Pneumonia por *Pneumocisti jiroveci*.

A plasmaférese está indicada quando existe lesão renal aguda, com o objectivo de eliminar auto-anticorpos circulantes, dada a dificuldade de excreção nestes doentes.

Em doentes com clínica altamente sugestiva, a detecção de pR3 e c-ANCA é suficiente para a realização do diagnóstico e início de tratamento. É, no entanto, importante a biópsia para confirmação histológica e como valor prognóstico de recuperação renal.

QUADRO II - Causas mais frequentes de síndrome pulmão-rim (excluindo as infecciosas, as farmacológicas e a exposição a substâncias).

Patologias	Incidência	Principais Características
Síndrome de Goodpasture	Homens 20 - 30 anos. Homens e Mulheres >60 anos.	Hemorragia alveolar mais frequente nos fumadores. Anti MBG.
Granulomatose com poliangeíte	Idade adulta. Raça caucasiana. H/M 1:1.	Envolvimento nasal e/ou oral. ANCAc P3.
Poliangeíte Microscópica	H/M: 1: 1.1-1-8. Idade média 50 anos.	Anti-MPO, pANCA.
Síndrome de Churg Strauss	Idade média 40-50. H/M= 1:1.	Asma, Eosinofilia, Rinite.
Lúpus Eritematoso Sistémico	—	Hemorragia alveolar rara e catastrófica. Geralmente em doentes já com diagnóstico prévio.
Doença de Behcet	Jovens. Mediterrâneo, raça caucasiana. H/M 1:1.	Ulceração aftosa recorrente. Hemorragia alveolar <5%.
Crioglobulinemia	Hepatite C.	Glomerulonefrite 10-30%. Hemorragia alveolar rara.

## CONCLUSÃO

Em doentes com síndrome pulmão-rim como episódio inaugural é importante excluir a hipótese de infecção, que será a causa mais frequente dada a grande prevalência. Uma história clínica detalhada, exames complementares de diagnóstico e o senso clínico poderão orientar o clínico na exclusão de causa infecciosa ou farmacológica. Na ausência de secreções purulentas, com microbiologia negativa, antigénio negativo e radiografia atípica, suspeitar de causa vasculítica. A febre é um sinal que pode estar presente em qualquer uma das patologias, não podendo, portanto, orientar o diagnóstico. A patologia infecciosa é geralmente mais insidiosa e de agravamento progressivo, enquanto

as vasculites são, mais frequentemente, episódios súbitos e de rápida deterioração. Na suspeita de causa vasculítica é importante a realização de estudo imunológico e início de tratamento imunossupressor e plasmáfereze. Neste caso clínico, dados os resultados laboratoriais terem revelado c-ANCA positivo, proteinase 3 pr3 com restante estudo negativo foi possível iniciar tratamento dirigido no próprio dia de entrada do doente no serviço. Após 6 meses da alta, o doente encontra-se no domicílio, autónomo, com seguimento em consulta de Nefrologia. Terminou protocolo de 6 ciclos de ciclofosfamida, cumpre prednisolona

10mg id e mantém a necessidade de diálise em esquema de 3 sessões semanais. ▲

#### BIBLIOGRAFIA

- Goodpasture EW: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of pneumonia. *Am J Med Sci.* 1919; 158: 863-870.
- Santos JWA, Michel GT, Pereira CEL, Capelozzi VL, Fiorini CA. Poliangeíte microscópica com hemorragia alveolar difusa-relato de caso clínico. *J Bras Pneumol.* 2004; 30: 150-3.
- Lim LCL, Taylor JC, Schmitz JL, Folds JD, Wilkman AS, Falk RJ, et al. Diagnostic usefulness of antineutrophil

cytoplasmic autoantibody serology: Comparative evaluation of commercial indirect fluorescent antibody kits and enzyme immunoassays kits. *Am J Clin Pathol.* 1999; 11: 363-9.

- Seo P, Stone JH. The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides-Review. *Am J Med.* 2004; 117: 39-50.
- Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheuma Dis.* 2011; 70 Suppl 1: i59-63.
- Eular Textbook on Rheumatic Diseases, BMJ Group, 2012, first edition.
- Shoenfeld Y, Meroni PL (on behalf of EASI). *The General Practice Guide to Autoimmune Diseases.* Pabst Science Publishers. 2012.