

## Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes

### *Interstitial pneumonia with autoimmune aspects*

Renata Alves da Silva, Ruth Farias Paes Barreto, Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Sílvia Carla Sousa Rodrigues  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

As doenças pulmonares intersticiais podem ser secundárias às doenças do tecido conectivo. Pacientes com esse diagnóstico devem ser investigados para afecções do tecido conectivo com pesquisa de autoanticorpos. A pneumonia intersticial com aspectos autoimunes compreende critérios diagnósticos dos domínios: clínico, morfológico e sorológico. São relatados três casos de pacientes com sintomas respiratórios, com sorologia sugestiva de autoimunidade e que não preencheram critérios para doenças do tecido conectivo estabelecida. A biópsia cirúrgica pulmonar foi realizada em todos os casos.

**Descritores:** Doenças pulmonares intersticiais; tecido conjuntivo; biópsia, cirúrgica; tomografia computadorizada.

#### INTRODUÇÃO

A doença pulmonar intersticial (DPI) é uma manifestação comum em doenças do tecido conectivo (DTC), e guarda associação temporal variável com o diagnóstico reumatológico, podendo em muitos casos precedê-lo. A exclusão de DTC deve sempre ser feita antes do diagnóstico de pneumonia intersticial idiopática<sup>1</sup>. Alguns casos de intersticiopatia não preenchem os critérios reumatológicos para determinada DTC, mesmo com alterações clínicas e laboratoriais sugestivas, como elevação de autoanticorpos. O estudo desses casos trouxe o conceito de "pneumonia intersticial com aspectos autoimunes". Há grande importância em identificar uma doença autoimune subjacente à DPI, pois sabe-se que essa relação tem melhor prognóstico quando comparada às pneumonias intersticiais idiopáticas<sup>2</sup>.

#### RELATOS

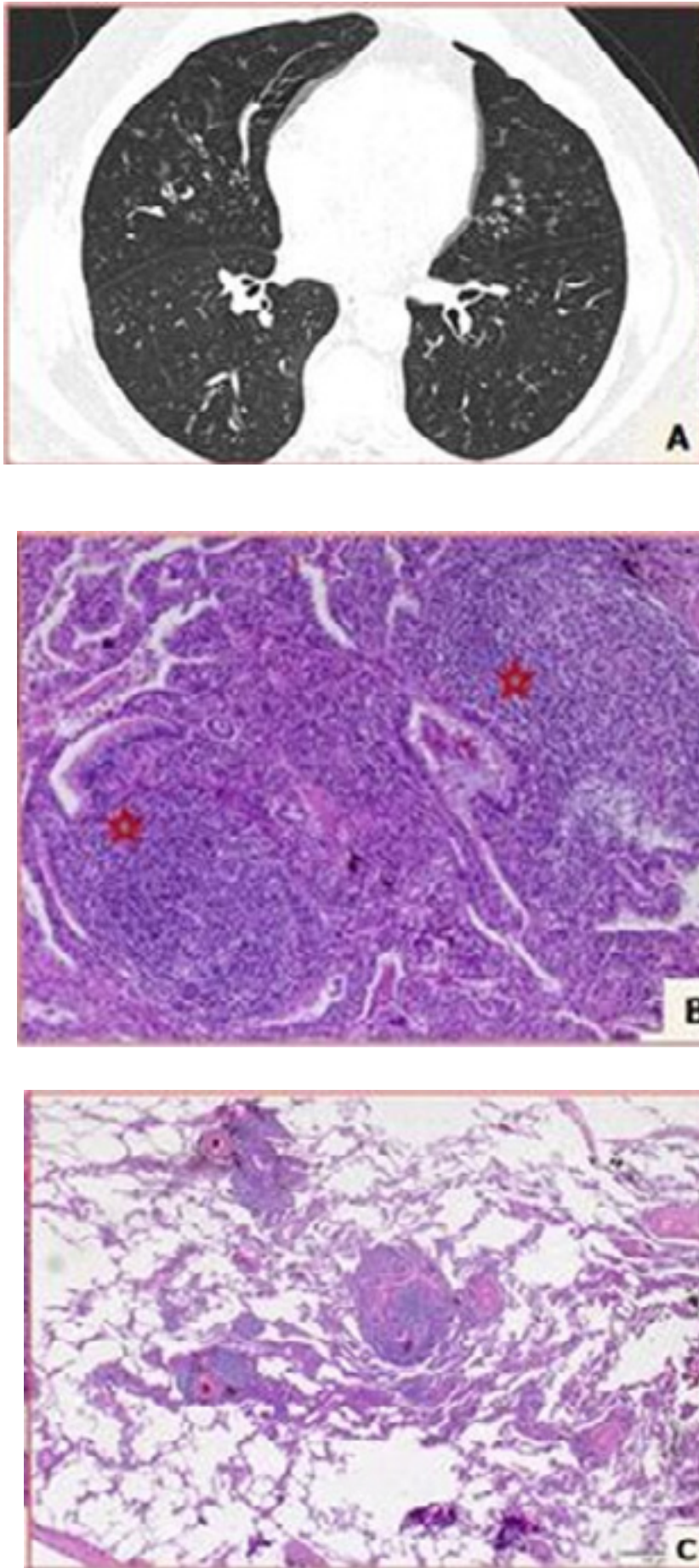
**Caso 1:** Homem, 53 anos. Tosse produtiva e dispneia aos esforços há 7 meses sem outros sintomas. Ex-tabagista (25 maços/ano). Autoanticorpos: fator reumatoide (FR) 111 UI e anticorpo peptídeo citrulinado cíclico (CCP)-340 UI. Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR): nódulos centrolobulares em árvore em brotamento. Biópsia cirúrgica pulmonar demonstrando hiperplasia linfóide difusa e em torno das pequenas vias aéreas, compatível com bronquiolite folicular. Evoluiu com quadro sistêmico de artrite reumatoide (Figura 1).

#### Correspondência:

Renata Alves da Silva  
E-mail: alvesre.renata@yahoo.com.br  
Data de submissão: 18/01/2022  
Data de aceite: 08/09/2022

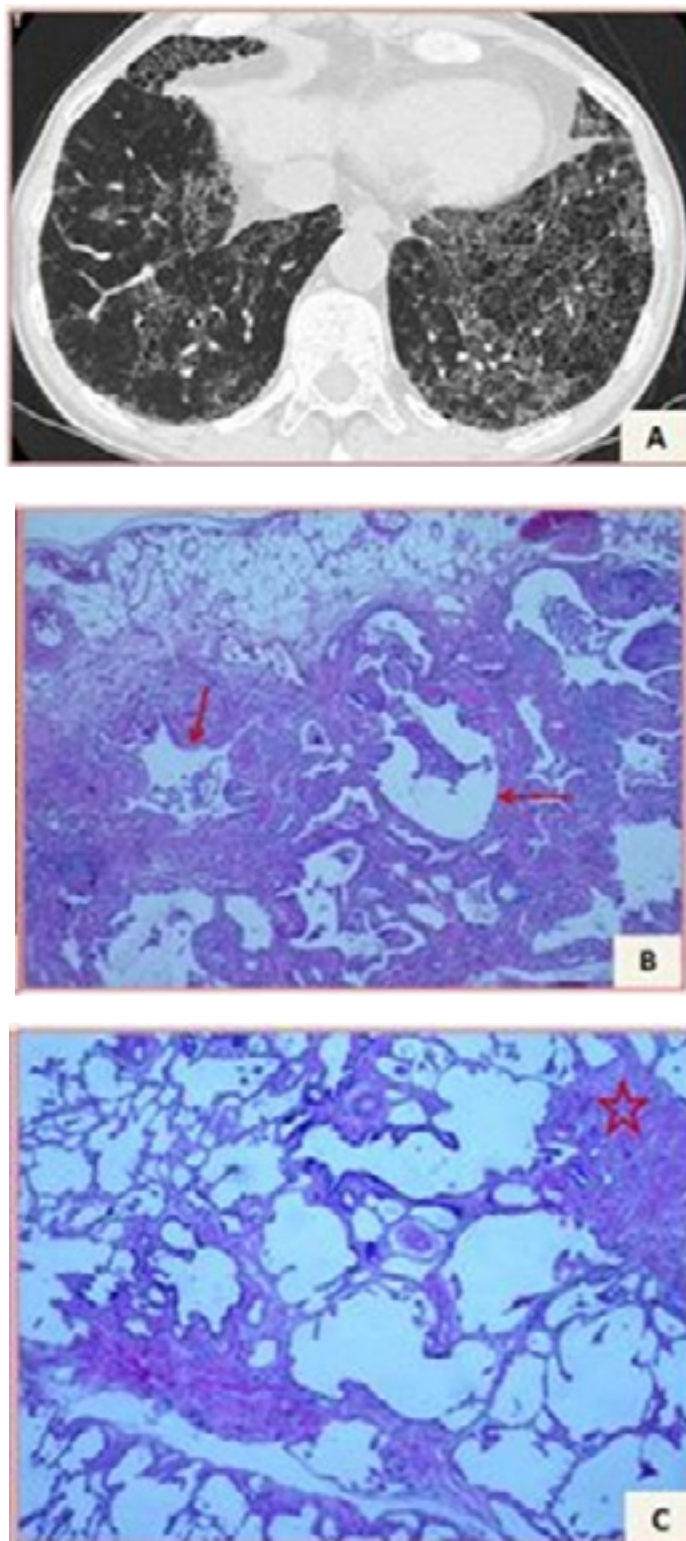
#### Trabalho realizado:

Serviço de Anatomia Palógica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.



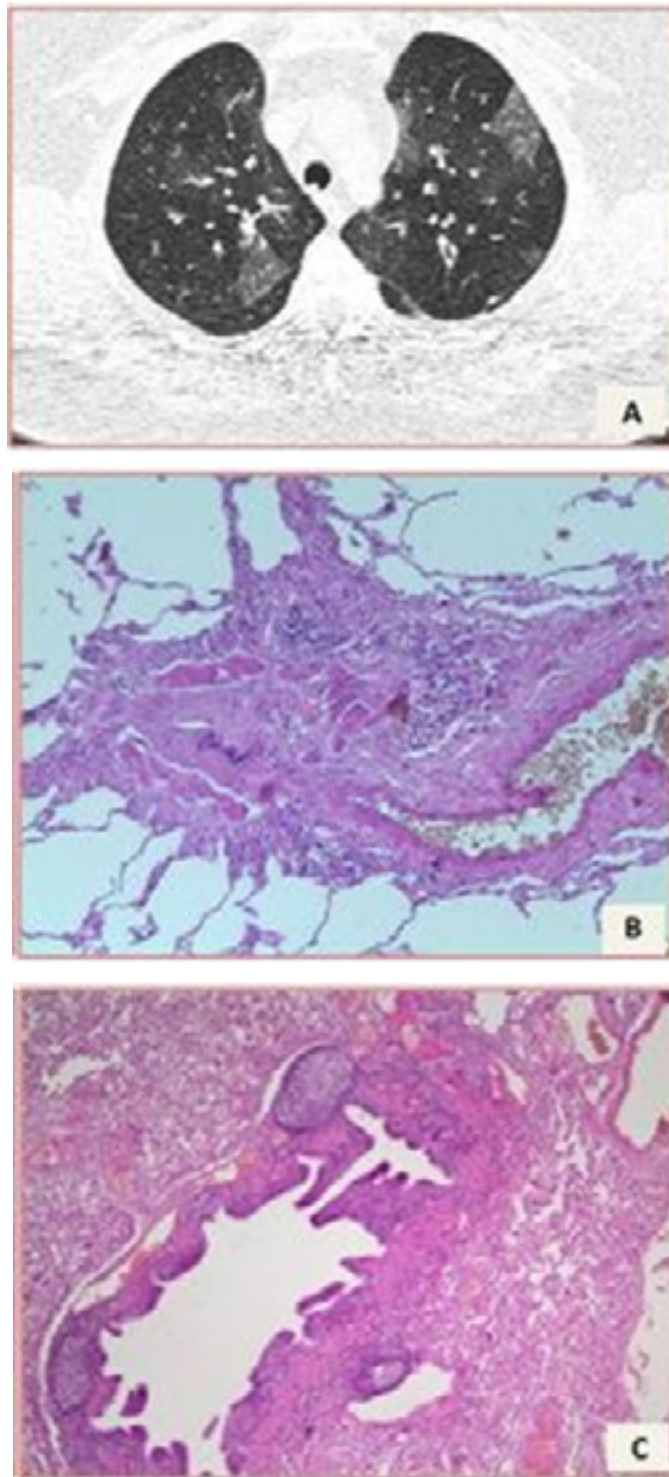
**Figura 1** - Caso 1. A: Tomografia computadorizada de alta resolução com bronquiectasias e nódulos centrolobulares em árvore em brotamento. B e C: Biópsia cirúrgica com bronquiolite folicular HE, 28X. HE, 100X.

**Caso 2:** Homem, 61 anos. Tosse e dispneia leve há 1 ano. Artralgia em membros superiores. Tabagista (10 maços/ano), exposição a pássaros e solventes. FR 111 UI fator anticitrulinado-CCP 165 UI. TCAR: opacidades em vidro fosco, bronquiectasia de tração e faveolamento. Biópsia cirúrgica evidenciou processo fibrótico e inflamatório predominantemente centroacinar, consistente com fibrose centrada em via aérea (Figura 2).



**Figura 2** - Caso 2. A: Tomografia computadorizada de alta resolução com padrão em vidro fosco, bronquiectasias de tração, faveolamento e enfisema centrado em vias aéreas B e C: Biópsia cirúrgica com inflamação peribronquiolar, fibrose edesorganização arquitetural HE, 28X. Fibrose centroacinar (estrela), HE, 40X.

**Caso 3:** Mulher, 42 anos. Dispneia progressiva e tosse seca há 1 ano, crises de broncoespasmo e pneumonias de repetição. Artralgia metacarpofalangeana e em cotovelo. Olho e boca secas. Negava tabagismo. Autoanticorpos: FR 501 UI e fator anti citrulinado cíclico - CCP 309 UI. TCAR: opacidades em vidro fosco peribroncovasculares e periféricas. Posteriormente padrão de perfusão em mosaico. Biópsia cirúrgica evidenciou obliteração fibrosa da luz de bronquíolos terminais, correspondendo à bronquiolite obliterante constrictiva, e infiltrado mononuclear com hiperplasia linfóide ao redor das pequenas vias aéreas, compatível com bronquiolite crônica celular e folicular (Figura 3).



**Figura 3.** Caso 3. A: Tomografia computadorizada de alta resolução expiratória com aprisionamento de ar. B: Bronquiolite obliterante constrictiva- obliteração fibrosa total do lume de bronquíolo terminal. Aprisionamento aéreo em parênquima adjacente. HE, 100X. C: Bronquiolite folicular - hiperplasia do tecido linfóide (BALT) em tornode bronquíolo terminal. HE, 100X.

## DISCUSSÃO

As pneumonias intersticiais idiopáticas caracterizam-se por desordem inflamatória difusa e/ou fibrose pulmonar com deposição excessiva de matriz de colágeno no interstício. Atualmente são agrupadas com base em critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos, e seu diagnóstico requer exclusão de causas conhecidas de pneumonia intersticial, como exposição ambiental, toxicidade medicamentosa e as doenças do tecido conectivo. Nestes casos, a avaliação multidisciplinar é de extrema importância <sup>2-4</sup>.

As (DTC) compartilham mecanismos de autoimunidade sistêmica e uma de suas manifestações é a pneumonia intersticial. Geralmente surgem no contexto de DTC estabelecida, mas também como manifestação inicial no caso de DTC oculta <sup>2-3</sup>. Desta forma, os casos de doença intersticial pulmonar no contexto de autoimunidade podem tanto permanecer na interface das duas desordens como o acometimento pulmonar pode preceder os sintomas clínicos da doença reumatológica <sup>2</sup>.

Com o objetivo de chegar a um consenso, em 2015 a Sociedade Respiratória Europeia (ERS) e a Sociedade Torácica Americana (ATS) realizaram uma força tarefa com a participação de diversos especialistas. Na ocasião, o termo “doença pulmonar intersticial com aspectos autoimunes” foi eleito como o mais adequado para esses casos <sup>3-4</sup>. Previamente, foram utilizados os termos “conectivopatia não diferenciada” e “colagenose pulmão dominante” <sup>1</sup>.

Por definição, a pneumonia intersticial deve ser suspeitada em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e/ou biópsia cirúrgica, e clinicamente devem estar excluídas outras causas de doença intersticial e não deve haver critérios suficientes para o diagnóstico de DTC <sup>1,5</sup>.

A pneumonia intersticial com achados autoimunes deve compreender um critério pertencente a pelo menos dois dos seguintes domínios: clínico, morfológico ou sorológico (Quadro 1). No domínio clínico, as manifestações devem ser extratorácicas, como a artrite inflamatória, fenômeno de Raynaud, sinal de Gottron e rigidez matinal poliarticular por mais de 60 minutos.

No domínio sorológico estão os autoanticorpos, como anti-CCP e o FR (duas vezes o limite superior da normalidade). O domínio morfológico inclui os achados histopatológicos, padrão tomográfico e o envolvimento multicompartimental, este último caracterizado por outras formas de acometimento do compartimento torácico, como derrame pleural ou pericárdico sem causa definida <sup>3</sup>.

Todos os padrões histopatológicos considerados têm forte associação com DTC subjacente <sup>1</sup>. Na DTC, o acometimento pulmonar é pleomorfo, pois qualquer compartimento pode ser acometido, como vias aéreas, epitélio alveolar e vasculatura <sup>6</sup>.

**Tabela 1** – Critérios de Classificação

Critérios de classificação da pneumonia intersticial autoimune
1. Pneumonia intersticial em tomografia computadorizada de alta resolução ou biópsia cirúrgica e
2. Exclusão de etiologias alternativas e
3. Não preencher critérios para DTC específica e
4. Mínimo de 1 critério pertencente a pelo menos 2 domínios:
A. Clínico
B. Sorológico
C. Morfológico

Foram incluídos os padrões primários de pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia organizante (PO) e pneumonia intersticial linfóide (PIL). Também agregados linfóides intersticiais com centros germinativos ou infiltrado linfoplasmocitário difuso com ou sem centros germinativos, ambos como achados secundários. Na TCAR também foram contemplados os padrões de PINE, PO e PIL <sup>3</sup>.

No presente relato, os casos descritos sugerem processo autoimune subjacente ao acometimento pulmonar, porém ainda no grupo de doença do tecido conjuntivo (DTC) não especificada. Todos os pacientes apresentavam o critério laboratorial com anti-CCP positivo e no caso 3, também com fator reumatoide (FR) acima de duas vezes o limite superior.

O autoanticorpo (CCP) é altamente específico para a artrite reumatoide e há estudos sobre seu papel no contexto das doenças intersticiais, porém seu papel na evolução do quadro pulmonar ainda não é conhecida e deve guardar relação com a citrulinização protéica que ocorre nos pulmões. É possível que o anti-CCP preceda o acometimento articular clinicamente aparente e tem sido útil nos casos de pneumonia intersticial idiopática porque pode identificar os pacientes em risco de desenvolverem AR <sup>5</sup>, assim como ocorreu no caso 1.

O estudo histológico evidenciou padrão de agregados linfóides com centros germinativos nos casos 1 e 3, além do envolvimento de vias aéreas com bronquiólite constritiva no caso 3, padrão não contemplado nos critérios de classificação. No caso 2, além da desorganização arquitetural por fibrose observava-se intenso infiltrado linfoplasmocitário com predominância centroacinar. Já os achados tomográficos eram decorrentes da fibrose intersticial em graus variados, confirmada pelo estudo histológico, sendo mais proeminente no caso 2.

Por se tratar de entidade recente ainda não existem ensaios clínicos para o tratamento desses pacientes, porém seu reconhecimento é importante por evitar a classificação como a forma idiopática da doença e também por contribuir para testar os critérios até então propostos, o que possibilita investigações futuras <sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1) Oliveira MR, Silva Pereira DA, Kawassaki AM. Pneumonia intersticial com achados autoimunes: um novo conceito. *In*: Kawassaki AM, Tibanana RCC, Rodrigues SCS. Doenças pulmonares intersticiais. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. p. 267 – 280.
- 2) Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010 Aug;138(2):251-256.
- 3) Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranet J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* Oct 2015; 46 (4): 976–987.
- 4) Sambarato G, Sambarato D, Torrisi SE, Vancheri A, Pavone M, Rosso R, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev* 2018 May; 27(148): 170139 .
- 5) Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012 July; 106(7): 1040–1047.
- 6) Papis SA, Manali ED, Kolilekas L, Kagouridis K, Maniati M, Borie R, et al. Investigation of Lung Involvement in Connective Tissue Disorders. *Respiration* 2015 Jun; 90: 2-24.